의약품 품목 허가보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2021.09.23</td><td>접수번호</td><td>20210229454</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">개량생물의약품(■ 최초, □ 변경)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">(주)사노피-아벤티스코리아</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">넥스비아자임주(아발글루코시다제알파)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">아발글루코시다제알파</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">1 바이알(518.2 밀리그램) 아발글루코시다제알파 100 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="6">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2023.03.29.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">밀봉용기, 냉장 (2-8℃) 보관, 제조일로부터 48개월</td></tr>
<tr><td>제조원</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">FDA(21.08.06), EMA(22.06.24)</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>첨단제품허가담당관</td><td>허가담당자</td><td>조아름, 남주선, 김남수</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과

바이오의약품품질관리과</td><td>심사담당자</td><td>최예진, 최경민, 김은경, 진미령,
오우용, 정지원, 장정윤
이진영, 김영림, 김은주</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>바이오의약품품질관리과</td><td>GMP 담당자</td><td>조미나, 이경욱, 김은주</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 심사결과 : 붙임1 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

폼페병(산성 알파-글루코시다제 결핍)으로 확진된 환자의 장기 효소 대체 요법에 사용한다.

○ 용법·용량

이 약은 폼페병 또는 다른 선천성 대사질환 또는 신경근육질환 환자 치료 경험이 있는 의사의 감독 하에 투여되어야 한다.

1. 용량

이 약의 권장용량은 체중 kg당 20mg으로 2주에 1회씩 정맥 내 투여한다.

영아발병형 폼페병(IOPD) 환자에서의 용량 조절:

체중 kg당 20mg으로 투여 받는 동안 심장, 호흡기, 및/또는 운동 기능의 개선 부족이나 불충분한 반응을 보이는 IOPD 환자의 경우, 안전성 우려 (예를 들어, 중증 과민반응, 아나필락시스반응, 또는 체액과부하 위험)가 없을 경우 2주에 1회 체중 kg당 40mg으로의 용량 증가를 고려해야 한다.

이 약의 40mg/kg 2주 1회 투여에 내약성이 없는 환자 (예를 들어, 중증 과민반응, 아나필락시스반응, 또는 체액과부하 위험)는 20mg/kg 2주 1회 용량으로의 감소를 고려한다.

알러지 반응을 예방하거나 줄이기 위하여 항히스타민제, 해열제 및/또는 코르티코스테로이드로 전처치를 할 수 있다.

2. 용법

주입속도는 환자 반응 및 상태에 따라 결정하여 점차 증가하면서 투여되어야 한다. 초기 권장 주입 속도는 1 mg/kg/hour이다. 주입 관련 반응의 징후가 없을 경우 투여 후 매 30분마다 주입속도를 증가시킬 수 있으며 다음 표에 따른다. 주입 속도 증가 전, 각 주입단계의 마지막 시점에 활력징후를 확인한다.

주입 속도 증가 일정

환자		주입속도 (mg/kg/hour)					총 주입시간(h)
		1단계	2단계	3단계	4단계	5단계	
후기발병형 (LOPD)		1	3	5[a]	7[a]	-	4~5
영아발병형 (IOPD)	4 단계 절차	1	3	5	7	-	7
	5 단계 절차[b]	1	3	6	8	10[b]	5

[a] 체중이 1.25-5 kg인 LOPD 환자에서 최대 주입 속도는 4.8 mg/kg/hour를 적용할 수 있다.

[b] 체중이 1.25-5 kg인 IOPD 환자에서 최대 주입 속도는 9.6 mg/kg/hour를 적용할 수 있다.

아나필락시스 또는 중증 과민 반응 또는 중증 주입 관련 반응이 발생하는 경우, 즉시

이 약 투여를 중단하고 적절한 의학적 치료를 시작한다. 경증-중등증 과민반응이나 주입 관련 반응이 발생하는 경우, 주입 속도를 감소하거나 투여를 일시적으로 중단하고/거나 적절한 의학적 치료를 할 수 있다.
주입을 일시적으로 중지해도 증상이 지속될 수 있기 때문에, 의료진은 30 분 이상 기다리며 증상이 소실되는지 살펴본 후 당일 주입 중단 여부를 결정한다. 증상이 진정되면 증상 발생 당시 주입 속도의 절반 또는 그 이하로 주입을 재개하여 30 분 동안 주입한 후 주입 속도를 50% 높여 15~30 분 동안 주입한다. 증상이 재발하지 않으면 증상 발생 당시의 주입 속도까지 주입 속도를 높이고 최대 속도에 도달할 때까지 단계적으로 계속 증가하는 것을 고려한다.

3. 용액 조제 방법
용액 제조는 무균적으로 실시되어야 한다. 바이알은 일회용이며, 사용하지 않은 용해된 용액이 담긴 바이알은 폐기한다.
1) 바이알 수 결정
환자 체중(kg) × 용량 (mg/kg) = 환자 투여량(mg)
환자 투여량(mg) ÷ 100 mg/vial = 필요 바이알 수(vial)
* 사용예1: 환자 체중 (16kg) x 용량 (20mg/kg) = 환자 투여량 (320mg)
환자 투여량 (320mg) ÷ 100 mg/바이알 = 3.2, 즉 4바이알 필요
* 사용예2: 환자 체중 (16kg) x 용량 (40mg/kg) = 환자 투여량 (640mg)
환자 투여량 (640mg) ÷ 100 mg/바이알 = 6.4, 즉 7바이알 필요
2) 필요한 만큼의 바이알을 냉장고에서 꺼내어 용해하기 약 30분 전부터 상온에 보관한다.
3) 각 바이알에 10.0mL의 멸균 주사용수를 천천히 주입한다. 각 바이알은 10mg/mL 농도 (100mg/10mL)가 된다. 주사용수가 동결건조 분말에 강한 충격을 주지 않도록 해야하며, 거품이 발생하지 않도록 한다. 바이알 안쪽 벽으로 천천히 주사용수를 가하며, 동결건조 분말 위에 직접적으로 떨어뜨려서는 안 된다. 각 바이알을 기울여 부드럽게 회전하며 용해시킨다. 바이알을 거꾸로 뒤집거나, 소용돌이치게 만들거나, 흔들어서는 안 된다.
4) 용해된 각 바이알 용액의 입자와 변색여부를 즉시 육안으로 검사한다. 만일 입자가 관찰되거나 용액이 변색된 경우 사용해서는 안 된다.
5) 용해된 용액은 최종 농도 0.5mg/mL ~ 4mg/mL가 되도록 5% 포도당(덱스트로스) 주사액으로 희석되어야 한다. 환자 체중에 근거한 총 주입 부피는 아래 표(환자 체중에 따른 권장주입량)를 참고한다.
6) 환자 체중에 따라 계산된대로 각 바이알에서 용해된 용액을 천천히 뽑아낸다.
7) 이를 즉시 5% 포도당(덱스트로스) 주사액에 주입한다. 주입백에 거품이 발생하거나 교반되지 않도록 하고, 공기가 들어가지 않도록 한다.
8) 희석액이 섞이도록 주입백을 부드럽게 뒤집거나 주무른다. 흔들어서는 안된다.
9) 주입 시 0.2㎛ 저 단백결합 in-line filter를 사용하는 것이 권고된다. 주입이 끝난 후 정맥 주사선을 5% 포도당(덱스트로스) 주사액으로 세척한다.
10) 이 약을 다른 제품들과 동일한 정맥 주사선으로 같이 주입하지 않는다.
<환자 체중에 따른 권장주입량>

환자체중범위	20mg/kg 용량 시	40 mg/kg 용량 시

(kg)	총 주입량(mL)	총 주입량 (mL)
1.25 - 5	50	50
5.1 - 10	50	100
10.1 - 20	100	200
20.1 - 30	150	300
30.1 - 35	200	400
35.1 - 50	250	500
50.1 - 60	300	600
60.1 - 100	500	1000
100.1 - 120	600	1200
120.1 - 140	700	1400
140.1 - 160	800	1600
160.1 - 180	900	1800
180.1 - 200	1000	2000

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 아나필락시스를 포함한 과민반응

아나필락시스 등의 과민반응이 이 약 투여환자에게 보고된 바 있다. (3. 약물이상반응 2)항 참조)

이 약을 투여하는 동안 특히 심장비대증 환자 및 호흡 기능이 현저히 저하된 환자를 위한 심폐소생술 장비 등의 적절한 의학적 지원 조치를 즉시 이용할 수 있어야 한다.

중증 과민반응이나 아나필락시스가 발생하는 경우, 즉시 이 약 투여를 중지하고 적절한 의학적 처치를 시작해야 한다. 아나필락시스 또는 중증 과민반응 후 이 약의 재투여는 위험 및 이익을 고려해야 한다. 일부 환자에서 권장 용량보다 낮은 용량을 더 느린 주입 속도로 재투여한 바 있다. 중증 과민 반응이 발생한 환자에서는 이 약에 대한 탈감작 절차를 고려할 수 있다. 재투여하기로 결정한 경우, 적절한 소생 조치가 가능한 상태에서 극도의 주의를 기울여야 한다. 환자가 주입에 대한 내약성을 보이면 허가된 용량까지 증량할 수 있다. 경증 또는 중등증 과민 반응이 발생하는 경우, 주입 속도를 늦추거나 주입을 일시적으로 중지할 수 있다.

2) 주입관련반응

임상시험에서 주입관련반응은 이 약 주입 도중 및/또는 주입 후 수 시간 이내에 어느 때든 발생한 것으로 보고되었으며 주입 속도가 빠를수록 발생 가능성이 더 높았다. (3. 약물이상반응 3)항 참조)

이 약 주입 시점에 급성 기저 질환이 있는 환자는 주입관련반응에 대한 위험이 더 높을 수 있다. 진행성 폼페병 환자는 심장 및 호흡 기능 손상이 발생할 수 있으며, 이 경우, 주입관련반응의 중증 합병증이 발생할 위험이 더 높아질 수 있다. 항히스타민제, 해열제 및/또는 코르티코스테로이드를 주입관련반응을 예방하거나 줄이기 위해 쓸 수 있다. 그러나, 주입관련반응은 전처치 후에도 여전히 나타날 수 있다.

중증 주입관련반응이 발생하는 경우, 즉시 이 약 투여를 중지하고 적절한 의학적 처치를 시작해야 한다. 중증 주입관련반응 이후 이 약의 재투여는 위험 및 이익을 고려해야 한다. 일부 환자에서 권장 용량보다 낮은 용량으로 더 느린 주입 속도로 재투여한 바 있다. 환자가 주입에 대한 내약성을 보이면 허가된 용량까지 증량할 수 있다.

전처치와 관계없이 경증에서 중등증의 주입관련 반응이 발생하는 경우, 주입 속도를 줄이거나 주입을 일시적으로 중단하면 증상이 완화될 수 있다.

3) 면역원성

이전 치료 경험이 없는 환자 및 치료 경험이 있는 환자에서 이 약 투여 후 항-약물 항체(Anti-Drug Antibodies, ADA)의 발생이 각각 95%, 49% 보고되었다. (3. 약물이상반응 4)항 참조)

주입관련반응과 과민반응은 ADA와 무관하게 발생할 수 있다. 대부분의 주입관련반응과 과민반응은 경증에서 중등증이었으며 표준 진료지침에 의해 관리되었다. 임상시험에서, ADA 발생은 임상 효능에는 영향이 없었다.

치료에 반응하지 않는 환자들은 ADA 검사를 고려할 수 있다. 알글루코시다제 알파에 대한 알러지 반응 위험이 있거나 이전의 아나필락시스 반응을 경험했던 환자들에서 IgG 및 IgE ADA를 포함한 이상사례 기반 면역원성 항체 검사를 고려할 수 있다.

4) 급성 심장호흡부전 위험

체액량 과부하에 대한 감수성이 높은 환자 또는 급성 호흡기계 기저 질환이나 심장 및/또는 호흡 기능의 손상이 있어 체액을 제한해야 하는 환자에게 이 약을 투여할 때 주의해야한다. 이 환자들은 주입하는 동안 심장 또는 호흡 상태의 중대한 악화가 발생할 위험이 있다. 이 약을 주입하는 동안 적절한 의학적 지원과 모니터링 조치를 즉시 이용할 수 있어야 하며, 일부 환자들의 경우 개별 필요에 따라 관찰 기간을 연장해야 할 수 있다.

5) 중심 정맥 카테터 삽입을 위한 전신마취 중 심장 부정맥 및 돌연사

심장 비대가 있는 영아발병형 폼페병 환자에 중심정맥 카테터 삽입 또는 기타 수술을 위해 전신마취를 시행할 때 주의해야한다.

심정지 또는 사망을 초래하거나, 심장 소생 또는 제세동이 필요한 심실세동, 심실빈맥, 서맥을 포함한 심부정맥은 심장 비대가 있는 영아발병형 폼페병 환자의 전신 마취와 관련이 있다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

재투여에 실패하였을 때, 이 약의 주성분이나 첨가제에 대한 생명을 위협하는 과민반응을 경험한 환자

3. 약물이상반응

1) 임상시험에서 보고된 이상사례

4건의 임상 시험(EFC14028/COMET, ACT14132/mini-COMET, TDR12857/NEO, LTS13769/NEO-EXT)의 통합 안전성 분석에는 이 약 투여 환자 총 138명(성인 118명, 소아 20명)이 포함되었다.

이 약 투여 환자에서 보고된 중대한 이상 반응은 오한, 두통, 호흡 곤란, 호흡 고통, 오심, 피부 변색, 흉부 불편감, 발열, 혈압 증가, 체온 증가, 심박수 증가, 그리고 산소포화도 감소였다.

임상시험에서 이 약을 투여 받은 환자 2.9%가 이 약을 영구적으로 중단하였으며, 이 중 1명은 중대한 이상 반응으로 인해 투여를 중단하였다. 이 약과 관련해서 치료 중단으로 이어진 이상 반응은 호흡 고통, 흉부 불편감, 어지러움, 기침, 오심, 홍조, 안

충혈, 홍반이었다.

가장 빈번하게 보고된 약물이상반응 (>5%)은 두통, 오심, 소양증, 발진, 두드러기, 피로, 그리고 오한이었다.

통합 안전성 분석에서 이 약을 투여한 2명 이상의 환자 (≥1%)에서 보고된 약물이상반응은 아래 표와 같다.

표1: 임상시험들의 통합 안전성 분석에서 2명의 이상의 환자(≥1%)에서 보고된 약물이상반응

기관계	빈도	이 약 투여 환자 (명 = 138)	
		약물이상반응	환자 수(%)
신경계 장애	흔하게	두통	10 (7.2)
		어지러움	4 (2.9)
		진전	2 (1.4)
눈 장애	흔하게	안구 충혈	2 (1.4)
혈관 장애	흔하게	고혈압	2 (1.4)
호흡기계, 흉부, 종격동 장애	흔하게	기침	3 (2.2)
		호흡곤란	3 (2.2)
위장관계 장애	흔하게	오심	8 (5.8)
		설사	3 (2.2)
		구토	2 (1.4)
		입술 종창	2 (1.4)
		혀 종창	2 (1.4)
피부 및 피하조직 장애	흔하게	소양증	13 (9.4)
		발진	11 (8.0)
		두드러기	9 (6.5)
		홍반	4 (2.9)
		손바닥 홍반	2 (1.4)
근골격계 및 결합조직 장애	흔하게	근육 연축	4 (2.9)
		근육통	4 (2.9)
		사지통증	2 (1.4)
전신 및 투여부위 반응	흔하게	피로	9 (6.5)
		오한	7 (5.1)
		흉부 불편감	3 (2.2)
		통증	3 (2.2)
		인플루엔자 유사 질환	2 (1.4)
		주사부위 통증	2 (1.4)
		무력증	2 (1.4)
검사	흔하게	혈압 증가	2 (1.4)
		산소 포화도 감소	2 (1.4)

<u>후기 발병형 폼페병 임상시험에서 약물이상반응</u>

16~78세의 효소 대체 요법을 받은 적 없는 후기발병형 폼페병 환자 100명을 대상으로 한 비교임상시험 (EFC14028/COMET)에서, 이 약 20 mg/kg (51명) 또는 알글루코시다제 알파 20 mg/kg (49명) 이 투여되었다. 49주의 이중 눈가림 활성대조기간동안, 중대한 약물이상반응은 이 약 투여 환자의 2%, 그리고 알글루코시다제 알파 투여 환자의 6.1%에서 보고되었다. 이 시험에서 알글루코시다제 알파를 투여받은 환자 총 4명 (8.2%)이 이상 반응으로 투여를 영구적으로 중단하였으며, 이 약 투여 군에서는 영구적으로 투여를 중단한 환자가 없었다.

표 2: 비교임상시험 (EFC14028/COMET)에서 이 약을 투여받은 환자 2명(≥2%) 이상에서 보고된 약물이상반응

기관계	약물이상반응	이 약 (51명) 환자 수 (%)	알글루코시다제 알파 (49명) 환자 수 (%)
신경계 장애	두통	3 (5.9)	6 (12.2)
위장관계 장애	오심	3 (5.9)	5 (10.2)
	설사	2 (3.9)	0 (0)
	구토	2 (3.9)	0 (0)
피부 및 피하 조직 장애	소양증	4 (7.8)	4 (8.2)
	두드러기	3 (5.9)	1 (2.0)
	발진	2 (3.9)	3 (6.1)
전신 및 투여 부위 반응	피로	3 (5.9)	3 (6.1)

영아발병형 폼페병 임상시험에서 약물이상반응

ACT14132/mini-COMET 임상시험에서, 영아발병형 폼페병 환자에서의 약물이상반응은 1~12세의 환자 19명에 대한 노출을 기준으로 한다. 약물이상반응은 4명의 환자에서 발생하였으며, 이 약 투여군 환자 2명에서 발진 및 1명에서 두드러기, 그리고 알글루코시다제 알파 투여군 환자 1명에서 발진과 소양증이 나타났다. 해당 임상에서 중대한 약물이상반응은 없었다. 약물이상반응으로 인한 사망 또는 투여중단은 없었다.

2) 아나필락시스를 포함한 과민반응

통합 안전성 분석에서 60 명 (43.5%)의 환자가 과민반응을 경험했으며, 이 중 6 명에서는 중증 과민반응이 보고되었고, 2 명에서는 아나필락시스가 관찰되었다. 일부 과민반응은 IgE 매개 반응이었다. 아나필락시스의 증상으로는 호흡 고통, 흉부 압박, 전신 홍조, 기침, 어지럼증, 오심, 손바닥 홍반, 아랫 입술 종창(swelling), 호흡음 감소, 발발적, 혀 종창, 손바닥 및 발 가려움, 그리고 산소 포화도 감소가 있었다. 중증 과민반응의 증상으로는 호흡 부전, 호흡 고통, 그리고 발진이 있었다.

3) 주입 관련 반응

통합 안전성 분석에서 주입관련반응은 이 약을 투여받은 환자 중 약 30.4%에서 보고되었다. 대부분의 주입관련반응은 경증 - 중등증으로 평가되었고 오한, 기침, 설사, 홍반, 피로, 두통, 인플루엔자 유사 질환, 오심, 안구 충혈, 사지 통증, 소양증, 발진, 홍반성 발진, 빈맥, 두드러기, 구토, 흉부 불편감, 어지럼증, 다한증, 입술 종창(swelling), 산소 포화도 감소, 통증, 손바닥 홍반, 혀 종창, 그리고 진전등의 증상이 나타났다. 임상시험에서, 3명 (2.2%)의 환자에서 흉부 불편감, 오심, 그리고 혈압 상승의 증상을 포함하는 중증 주입관련반응이 보고되었다.

비교임상시험(EFC14028/COMET)에서 주입관련반응은 이 약 투여 환자에서 25.5%, 알글루코시다제 알파 투여 환자에서 32.7% 로 보고되었다. 이 약 투여 후 가장 빈번하게 발생한 주입관련반응은 소양증, 두드러기였고 알글루코시다제 알파군에서는 오심, 소양증, 그리고 홍조였다. 중대한 주입관련반응은 알글루코시다제 알파를 투여한 2명의 환자에서 보고되었으며, 이 약 투여 환자에서는 보고되지 않았다.

4) 면역원성

아발글루코시다제 알파 투여 후 항-약물항체 (ADA)의 발현 빈도는 표3에 나타났다. 혈청전환까지의 시간(중간값)은 8.3주였다.

이전에 치료 경험이 없는 성인 환자들에서, 주입관련반응은 ADA-양성 및 ADA-음성 환자 모두에서 관찰되었다. IgG ADA 역가가 더 높은 환자에서 주입관련반응과 과민반응의 발생률이 더 높았다. 이전에 치료 경험이 없는 환자에서, ADA 역가가 증가됨에 따라 주입관련반응 발생률이 증가하는 경향이 있었다. 주입관련반응의 발생률은

ADA 최고 역가 ≥12,800범위에서 가장 높게 보고되었고 (61.5%), 중간 ADA 역가 1,600-6,400인 환자에서는 24.1%, 낮은 ADA 역가 100-800인 환자에서는 7.1% 였으며, ADA 음성 환자에서는 33.3% 였다. 효소 대체 요법을 경험한 적 있는 성인 환자 중 주입관련반응 및 과민반응의 발생률은 치료 후 ADA가 발생한 환자가 ADA 음성인 환자 에 비해 더 높았다. 이전 치료 경험이 없는 환자 1 명 및 치료 경험이 있는 환자 1 명에서 아나필락시스가 발생하였다. 소아환자에서 주입관련반응의 발생률은 ADA 양성 및 음성 환자 간에 유사했다. 아나필락시스가 나타난 소아 환자는 없었다. 비교임상시험 (EFC14028/COMET)에서, 2명의 환자에서 이 약에 대해 지속적으로 높은 역가의 항체가 발생하였지만 효능 저하와는 관련이 없었다. ADA 교차 반응성 연구들에서는 대부분 환자에서 알글루코시다제 알파에 대해 교차 반응성이 있는 항체가 발생하는 것으로 보였다. 49주차에, 교차 반응성이 있는 항체 이외에도, 이 약에 특이적인 항체가 3명(5.9%)의 환자에서 관찰되었다. ADA는 효능 측정에 영향을 주진 않았지만 약력학 및 약동학에 대한 제한적인 영향은 주로 역가가 높은 환자들에게서 관찰되었다.

표3: 후기발병형 및 영아발병형 폼페병 환자에서의 항-약물항체 (ADA) 발생률

	이 약				알글루코시다제 알파	
	치료 경험이 없는 환자[a] 중 이 약에 대한 ADA	치료 경험이 있는 환자[b] 중 이 약에 대한 ADA			일차분석기간 - 알글루코시다제에 대한 ADA	
	성인 20 mg/kg 격주 (61명) 환자 수 (%)	성인 20 mg/kg 격주 (55명) 환자 수 (%)	소아 20 mg/kg 격주 (6명) 환자 수 (%)	소아 40 mg/kg 격주 (10명) 환자 수 (%)	성인 20 mg/kg 격주 (48명) 환자 수 (%)	소아 20 mg/kg 격주 ~ 40mg/kg 매주 (6명) 환자 수 (%)
베이스라인 ADA	2 (3.3)	40 (72.7)	1 (16.7)	1 (10)	2 (4.2)	3 (50)
이 약 투여 후 ADA	58 (95.1)	27 (49.1)	1 (16.6)	5 (50)	46 (95.8)	3 (50)
중화 항체						
두가지중화항체 타입 (효소 활성/흡수 모두 저해)	13 (21.1)	2 (3.6)	0	0	ND[c]	ND[c]
효소 활성만 저해	4 (6.6)	8 (14.5)	0	0	4 (8.3)	2 (33.3)
효소 흡수만 저해	10 (16.4)	8 (14.5)	0	0	19 (39.6)	0

[a] 소아 환자 1명 포함

[b] 치료 경험이 있는 환자는 성인 환자의 경우 0.9~9.9년, 소아 환자의 경우 0.5~11.7년 범위에서 임상시험 이전 또는 도중에 알글루코시다제 알파 치료를 받음

[c] 미정(Not determined)

4. 상호작용

약물상호작용에 대하여 시험된 바 없다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임부에서 이 약의 사용에 관한 자료는 없다. 동물시험에서는 생식 독성과 관련하여 직접적인 유해 효과가 나타나지 않았다. 마우스에서 간접적인 태아 영향은 이 약에 대한 아나필락시스 반응과 관련있는 것으로 간주되었다 (12. 전문가를 위한 정보 4)항 참조). 인간에 대한 잠재적 위험은 알려져 있지 않다. 이 약이 임신 중에 사용하기에 안전한지 여부에 대해 도출된 결론은 없다.

이 약은 산모에 대한 잠재적 유익성이 산모 및 태아에 대한 잠재적 위험보다 클 경우에만 임신 중에 사용해야 한다.

2) 수유부

이 약이 모유에 존재하는지 또는 모유 생성에 영향을 미치는지 여부 또는 수유 중인 유아에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 이 약이 수유 중에 사용하기에 안전한지 여부에 대해 도출된 결론은 없다.

이 약은 수유부에 대한 잠재적 유익성이 수유부 및 유아에 대한 잠재적 위험보다 클 경우에만 수유 중에 사용해야 한다.

3) 수태능

사람의 수태능에 대해 이 약의 영향에 대한 임상시험 자료는 없다. 마우스에 대한 동물시험에서 암컷이나 수컷의 수태능 기능장애는 보이지 않았다.

6. 소아에 대한 투여

6개월 이하의 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 2건의 임상시험에서 1~12 세의 영아발병형 폼페병 소아 환자 19 명과 16세의 후기발병형 폼페병 소아 환자 1 명을 대상으로 아발글루코시다제 알파의 안전성과 유효성이 평가되었다.

7. 고령자에 대한 투여

이 약의 임상시험에서 65~74세 환자 14명과 75세 이상 환자 3명이 포함되었다. 65세를 넘는 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다.

8. 신장애 환자에 대한 투여

경증의 신장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 중등증 및 중증의 신장애 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 연구된 바 없다.

9. 간장애 환자에 대한 투여

간장애 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성이 연구된 바 없다.

10. 과량투여시의 처치

이 약의 과도한 주입 속도는 안면 홍조를 유발할 수 있다. 임상시험에서 소아 환자들은 2주에 1회 최대 40 mg/kg까지 투여받았으며, 더 많은 용량을 투여한 후에도 특정 징후와 증상은 확인되지 않았다

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 2℃~8℃에서 냉장 보관한다.

2) 바이알에 표시된 사용기간을 지난 제품은 사용하지 않는다.

3) 이 약은 용해(재구성) 및 희석 후 지체없이 사용되어야 한다. 재구성(용해)된 용액은 2℃~8℃에서 24시간까지 냉장보관 가능하다. 이후, 희석된 용액은 2℃~8℃에서 24시간까지 냉장보관 가능하고, 희석된 용액은 실온(25°C까지)에서 주입시간 포함하여 9시간까지 보관가능하다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보

아발글루코시다제 알파는 리소좀 효소인 산성 알파-글루코시다제 (Acid alpha-glucosidase, GAA)를 외부 공급원으로 공급하는, 재조합 인간 산성 알파-글루코시다제(rhGAA)이다. 알글루코시다제 알파를 변형시킨 것으로, 각각 2개의 말단 mannose-6-phosphate (bis-M6P) 부분을 포함하는 약 7개의 hexamannose 구조가 알글루코시다제 알파의 산화된 시알산 잔기에 결합되어 있다. 아발글루코시다제 알파는 알글루코시다제 알파에 비해 15배 더 많은 mannose-6-phosphate (M6P) 잔기를 가진다. GAA 분자의 탄수화물기와 세포 표면의 M6P 수용체가 결합되어 세포안으로 유입되며, 리소좀으로 운반되어 단백질 분해 과정을 거쳐 글리코겐을 분해하는 효소 활성이 증가한다.

2) 약동학적 정보

후기발병형 폼페병 (LOPD)

아발글루코시다제 알파의 약동학은 5~20 mg/kg으로 2주에 1회 아발글루코시다제 알파를 투여받은 16~78세의 LOPD 환자 75명에서 평가되었다.

영아발병형 폼페병 (IOPD)

아발글루코시다제 알파의 약동학은 1~12세의 환자 16명 (2주에 1회 20mg/kg 투여 6명, 40mg/kg 투여 10명)에서 평가되었다.

흡수

아발글루코시다제 알파의 노출은 LOPD 환자 5~20 mg/kg, IOPD 환자 20~40mg/kg에서 용량에 비례하여 증가하였다. 2 주 간격으로 투여 시 축적은 관찰되지 않았다. LOPD 환자에서 이 약 20 mg/kg을 2 주 간격으로 4시간 정맥 내 주입했을 때, 평균 Cmax와 평균 AUC_{2W}은 각각 273μg/mL (24%), 1220 μg • h/mL(29%) 였다. IOPD 환자에서 이 약 20 mg/kg을 2 주 간격으로 4시간 정맥 내 주입했을 때 평균 Cmax와 평균 AUC_{2W}은 각각 175~189 μg/mL, 805~923 μg • h/mL였다. 이 약 40 mg/kg을 2주 간격으로 7시간 정맥 내 주입했을 때 평균 Cmax와 평균 AUC2W은 각각 205~403 μg/mL, 1720~2630 μg • h/mL였다.

분포

LOPD 환자에서 아발글루코시다제 알파의 분포 용적은 3.4 L로 예측되며, IOPD 환자에서 20~40 mg/kg로 격주 투여한 경우 항정 상태에서의 평균 분포 용적은 3.5~5.4L였다.

배설

LOPD 환자에서, 전형적인 집단 PK 모델에서 예측된 선형 청소율은 0.87 L/h였다. 20mg/kg로 2주에 1회 투여시 평균 혈장 제거 반감기는 1.55 시간이었다.

20~40 mg/kg로 격주 투여한 IOPD 환자에서, 평균 혈장 청소율은 0.53~0.70 L/h였으며, 평균 혈장 제거 반감기는 0.60~1.19 시간이었다.

면역원성

EFC14028/COMET 임상시험에서, 이 약을 투여한 환자 중 96.1% (49/51명)에서 치료 유발 ADA가 발생하였다. 약동학에 대한 ADA 영향의 명확한 경향은 관찰되지 않았다.

특수집단

LOPD 환자에 대한 집단 약동학 분석 결과, 체중, 연령 및 성별은 아발글루코시다제 알파의 약동학에 유의한 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.

간장애 환자

간장애 환자에서 이 약의 약동학은 연구된 바 없다.

신장애 환자

신장애가 이 약의 약동학에 미치는 영향에 대한 공식적인 연구는 수행되지 않았다. 경증의 신장애 환자 6명 (사구체 여과율: 60~89ml/min, 베이스라인)을 포함하여 20mg/kg을 투여받은 75명의 LOPD 환자의 데이터에 대한 집단 약동학 분석에 근거하여, 이 약의 노출에 대한 신장애의 관련 영향은 관찰되지 않았다.

3) 임상시험 정보

이 약의 안전성 및 유효성은 치료 시작 시점에 치료경험이 없는 환자 및 경험이 있는 환자를 대상으로 하는 임상시험에서 평가되었다.

LOPD 환자에서의 임상시험

임상시험 1 (EFC14028/COMET)은 100명의 치료 경험이 없는 만 16~78세의 LOPD 환자를 대상으로 아발글루코시다제 알파와 알글루코시다제 알파의 유효성과 안전성을 비교하는 제3상, 다기관, 다국가, 무작위 배정, 이중 눈가림 임상시험이다. 환자는 베이스라인 강제 폐활량 (forced vital capacity [FVC]), 성별, 연령, 그리고 국가에 따라 이 약 또는 알글루코시다제 알파 20 mg/kg를 49 주 동안 2 주마다 1 회 정맥 내 투여받도록 1:1의 비로 무작위 배정되었다. 본 임상 시험에는 최대 5 년간의 공개 라벨, 장기간, 추적 관찰 기간이 포함되었으며, 이 기간 동안 알글루코시다제 알파군 환자는 이 약 투여로 변경되었다.

임상시험 1의 일차 평가 변수는 12개월 (49 주) 시점에 직립 자세로 측정된 FVC (% 예측치)의 베이스라인 대비 변화량이었다. 이 약 및 알글루코시다제 알파 투여 환자에서 제 49 주 시점에 FVC (% 예측치)의 LS 평균 변화량 (표준오차) 은 각각 2.89% (0.88) 및 0.46% (0.93)였다. 이 약과 알글루코시다제 알파 FVC (% 예측치) 간의 임상적으로 유의한 LS 평균 차이 2.43% (95% CI: -0.13, 4.99)는, 사전에 정의된 비열등성 마진인 -1.1을 초과하여 통계적 비열등성을 달성하였다 (p=0.0074). 이 시험은 우월성에 대해 통계적 유의성을 보이지 않으며 (p=0.0626), 이차 평가변수는 다중성 보정 없이 검정되었다.

표4와 그림 1은 일차평가변수 결과를 나타낸다.

표 4 - 직립 자세에서 강제 폐활량 (% 예측치)의 베이스라인 대비 49주의 LS(Least square) 평균 변화량

		이 약 (51명)	알글루코시다제 알파 (49명)
치료 전 베이스라인	평균 (표준편차)	62.5 (14.4)	61.6 (12.4)
제49주	평균 (표준편차)	65.49 (17.42)	61.16 (13.49)
제49주 시점에 베이스라인 대비 변화량 추정치 (MMRM)	LS 평균 (표준오차)	2.89* (0.88)	0.46* (0.93)
제 49 주 시점에 베이스라인 대비 변화량의 군간 차이 추정치 (MMRM)	LS 평균 (95% CI) p-value** p-value ***	2.43* (-0.13,4.99) 0.0074 0.0626	

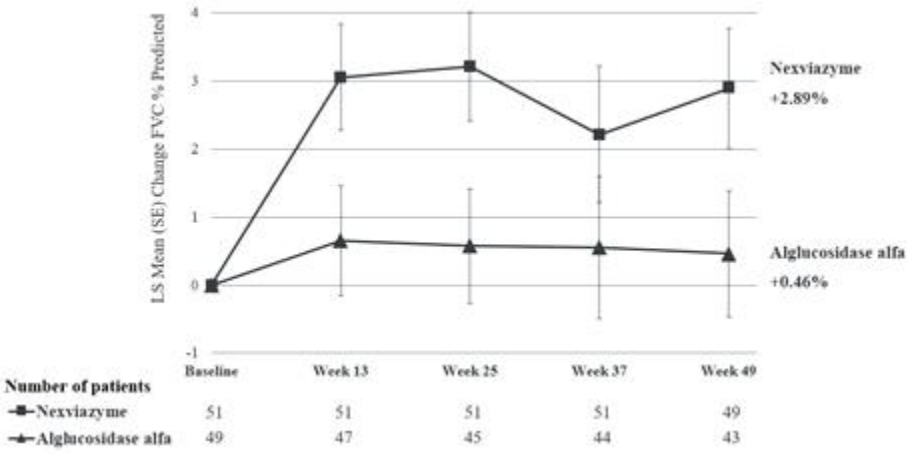
MMRM: 반복 측정 혼합 모델 (mixed model repeated measure).

* 반복 측정 혼합 모델 (mixed model for repeated measures [MMRM])을 기반으로, 베이스라인 FVC (% 예측치, 지속적으로), 성별, 베이스라인 연령 (세), 투여군, 방문, 투여군과 방문 간 상호 작용을 고정 효과로 포함하여 추정됨

** 비열등성 한계 -1.1%

*** 통계적 우월성 미달성

Figure 1 – PAP - mITT 모집단에서 시간 경과에 따른 직립 자세에서 FVC(% 예측)의 베이스라인 대비 LS 평균(SE) 변화 도표



*모든 무작위 환자

임상시험 1의 핵심 이차 평가 변수는 베이스라인부터 12개월 (49 주)까지 6 분 간 총 보행 거리 (6 분 보행 검사 [6-Minute Walk Test [6MWT])의 변화량이었다. 이 약 및 알글루코시다제 알파를 투여받은 환자에서 제 49 주 시점에 6MWT의 베이스라인 대비 LS 평균 변화량(표준오차)은 각각 32.21 m (9.93) 및 2.19 m (10.40) 였다. 30.01m의 LS 평균 차이 (95% CI: 1.33,58.69)는 알글루코시다제 알파와 비교하여 이 약에서 수치적 개선을 보였다. 표5와 그림2는 6MWT 결과를 나타낸다.

표 5 – 6분 보행 검사의 베이스라인 대비 제 49주의 LS평균 변화량

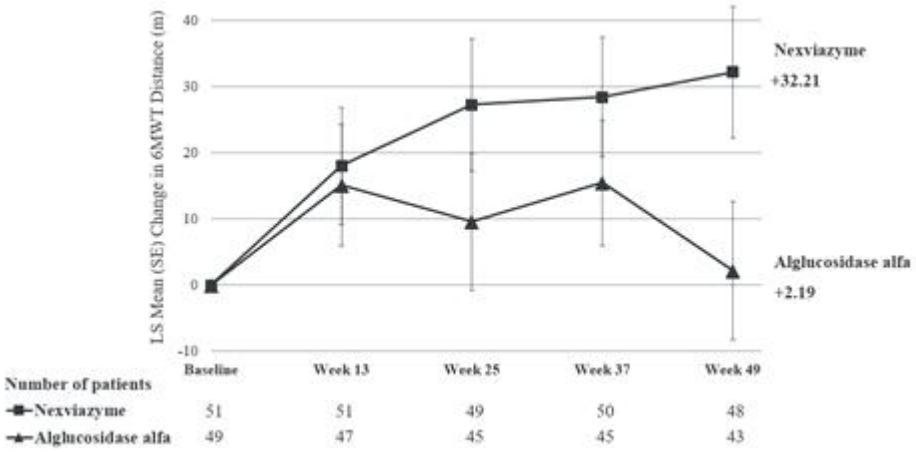
		이 약 (명=51)	알글루코시다제 알파 (명=49)
투여 전 베이스라인	평균 (표준편차)	399.3 (110.9)	378.1 (116.2)
제49주	평균 (표준편차)	441.31 (109.77)	383.56 (141.09)
제49주 시점에 베이스라인 대비 변화량 추정치 (MMRM)	LS 평균 (표준오차)	31.21* (9.93)	2.19* (10.40)

제 49 주 시점에 베이스라인 대비 변화량의 군간 차이 추정치(MMRM)	LS 평균 (95% CI) p-value**	30.01* (1.33,58.69) 0.0405

* 6MWT 거리에 대한 MMRM 모델은 베이스라인 FVC (% 예측치) 및 베이스라인 6MWT (미터 단위 보행 거리), 베이스라인 연령 (세), 성별, 투여군, 방문, 그리고 투여군과 방문 간 상호 작용을 고정 효과로 하여 이에 대해 보정한다.

** 다중성 보정 없는 명목상의 p-value

Figure 2 - PAP - mITT 모집단에서 시간 경과에 따른 6MWT(미터 단위의 보행 거리)의 베이스라인 대비 LS 평균(SD) 변화 도표



*모든 무작위 환자

IOPD 환자에서의 임상시험

임상시험 2 (ACT14132/mini-COMET)은 알글루코시다제 알파 치료 시 임상적 감소 또는 불완전한 임상 반응을 보인 소아 IOPD 환자 (1~12세)를 대상으로 한 제2상, 다단계, 공개, 다기관, 다국가, 다중용량상승 임상시험이다. 해당 임상시험에는 총 22명의 환자가 등록했으며, 코호트1은 임상적 감소를 보였던 6명의 환자로 25주 동안 이 약을 2주에 1회 20mg/kg를 투여받았으며, 코호트2는 임상적 감소를 보였던 5명의 환자로 25주 동안 이 약을 2주에 1회 40mg/kg를 투여받았다. 코호트 3은 불완전한 임상반응을 보였던 11명의 환자로 25주동안 이 약을 2주에 1회 40mg/kg 투여하거나 (5명), 임상 등록전에 유지된 용량 (2주에 1회 20mg/kg ~ 매주 40mg/kg)의 알글루코시다제 알파를 투여하였다 (6명).

임상시험2의 일차목적은 이 약 투여의 안전성 및 내약성을 평가하는 것이었다. 이차목적은 이 약의 유효성이었다. 데이터는 이전 알글루코시다제 알파 투여 시 임상적 감소를 보이거나 충분하게 조절되지 않았던 환자들에서 대근육 운동 기능 척도-88(Gross Motor Function Measure-88, GMFM-88), 신속 운동 기능 검사(QMFT), 폼페 소아 장애 평가 검사(Pompe Pediatric Evaluation of Disability Inventory, Pompe-PEDI), 좌심실 질량 점수(left ventricular mass z-score) 및 눈꺼풀 위치 측정치 결과의 안정화 또는 개선을 보였다. 치료 효과는 2주 1회20mg/kg 보다 2주 1회 40mg/kg 에서 더 분명했다. 이 약을 2주 1회 20mg/kg로 투여받았던 6명의 환자(코호트1) 중 2명은 추가적인 임상적 감소를 보여서 각각 55주 및 61주차에 용량을 20mg/kg에서 40mg/kg 로 증량하였다. 2주 1회 40mg/kg을 투여 받은 환자들은 이 용량을 임상시험 기간동안 유지하였다.

4) 비임상 정보

비임상 자료에 따르면 안전성 약리학 평가변수를 포함한 반복투여 독성 시험에서 인간에 대한 특별한 위험이 없는 것으로 나타났다.
아발글루코시다제 알파는 마우스 수태능 시험에서, 2일 1회 최대 50 mg/kg IV(LOPD 환자에게 권장되는 2주 1회 20 mg/kg 용량에서 인간 항정상태 AUC의 9.4배) 투여시 독성을 유발하지 않았다.
마우스 배태자 독성 시험에서, 아발글루코시다제 알파를 최고 용량인 50 mg/kg/day(LOPD 환자에게 권장되는 2주 1회 20 mg/kg 용량에서 인간 항정상태 AUC의 17배)로 투여시 착상 후 소실 및 평균 후기 재흡수 횟수를 증가시켰다. 20 mg/kg/day(LOPD 환자에게 권장되는 2주 1회 20 mg/kg 용량에서 인간 항정상태 AUC의 4.8배)에서는 어떤 영향도 관찰되지 않았다. 아발글루코시다제 알파는 마우스에서 태반을 통과하지 않으며, 이는 50 mg/kg/day에서의 배태자 영향이 면역 반응에 따른 모체 독성과 관련이 있었음을 시사한다. 기형 또는 발생 변이는 관찰되지 않았다. 최대 100 mg/kg/day IV의 아발글루코시다제 알파(LOPD 환자에게 권장되는 2주 1회 20 mg/kg 용량에서 인간 항정상태 AUC의 91배)를 토끼에 투여한 배태자 독성 시험에서 유해효과는 관찰되지 않았다.
아발글루코시다제 알파를 마우스에 2일에 1회 투여 후 출생 전 및 출생 후 발생 독성 시험에서 유해효과는 없었다. 모체의 생식과 새끼의 생존력 및 성장에 대한 NOAEL은 2일에 1회 투여시 50 mg/kg IV였다.
발육기 마우스에서, 아발글루코시다제 알파는 9주 간 2주 1회 최대 100 mg/kg의 용량으로 IV(IOPD 환자에게 권장되는 2주 1회 40 mg/kg 용량에서 인간 항정상태 AUC의 약 2~5배) 투여 후 대체로 내약성이 양호했다. 그러나 발육기 동물에서 시험된 최고 용량은 노출안전역을 기준으로 40 mg/kg에서 IOPD 환자에 대한 잠재적 위험을 배제 하기에 충분하지 않다.

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
수입(수입자)	(주)사노피-아벤티스코리아	대한민국	서울특별시 서초구 반포대로 235 (반포동, 반포동오피스빌딩1)
전공정위탁제조(제조의뢰자)	Genzyme Europe B.V	네덜란드	Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam
일부공정위탁제조(제조자)	Genzyme Flanders BVBA	벨기에	Cipalstraat 8, 2440 Geel (원료의약품 제조)
일부공정위탁제조(제조자)	Genzyme Ireland Limited	아일랜드	IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford (완제의약품 제조, 라벨링 및 포장)

1.3 허가조건

○ **(재심사)** 4년

* 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제22조제1항제2호나목

○ **(위해성 관리계획)** v1.2

* 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제4조제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가·

심사 규정」 제7조의2

1.4 개량생물의약품 지정 여부

○ 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제2조제9의2호 다목

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토

○ 해당사항 없음

1.7 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리기준 관련 자료	RMP 관련 자료
신청일자	‘21.09.23.	‘21.09.23.	‘21.09.23.	‘21.09.24.
보완요청일자	‘22.01.26.	‘22.01.25.	‘22.06.17.	‘22.01.13.
보완접수일자	‘22.07.27.	‘22.07.29.	‘22.09.16.	‘22.08.01.
재보완요청일자	‘22.09.13.	‘22.09.08.		
재보완접수일자	‘22.09.26.	‘22.09.26		
최종처리일자	‘23.03.29.	‘22.12.21.	‘22.09.19.	‘22.08.23.

<붙임 1> 안전성·유효성, 기준 및 시험방법 심사 결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식약처 고시) 제6조 [별표1/2/3] 에 따른 구분

[별표1] 제2부 Ⅱ. 자료제출의약품 2 이미 허가된 의약품과 단백질 이외의 구조가 다른 의약품

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																	
	1	2															3						4						5				6		7	8
		가								나							가			나															
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
제출범위	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	△	△	○	△	△	△	△	△	○	△	△	△	○	△	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×*	○	○	×**	○	○	○	×*	○	×***	○	×****	○	○
면제사유	* 단회투여독성, 안전성약리시험자료는 반복투여독성으로 갈음 ** 발암성시험자료는 ICH S6(R1)에 따라 면제 *** 기타약리자료의 경우 재조합단백질의약품으로 사이토트롬 P450 매개 약물-약물 상호작용 가능이 낮아 면제 **** 희귀의약품으로 가교자료 면제																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 구조 또는 구성성분 등에 관한 자료
      2) 물리화학적·생물학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료
      4) 기준 및 시험방법
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 관한 자료
      7) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
      8) 용기 및 포장에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
      2) 제조방법에 관한 자료
      3) 기준 및 시험방법
      4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      5) 시험성적에 관한 자료
      6) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
      7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험
      2) 가속시험자료
      3) 가혹시험자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험
      2) 가속시험자료
      3) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

마. 생식발생독성시험자료

바. 기타 독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 폼페병은 리소좀 내 글리코겐을 분해하는 산 알파-글루코시다제의 결핍으로 다양한 조직에 글리코겐이 축적되어 심근병증, 근력 저하, 호흡기능 장애가 나타나는 희귀질환임. 넥스비아자임주(아발글루코시다제 알파)는 마이오자임주(알글루코시다제 알파)의 당 구조를 변경한 제품으로 약물의 흡수 강화를 통해 유효성을 개선하고자 개발되었음
- 약물의 작용기전 및 약물 특성을 확인할 수 있는 비임상 시험자료가 제출되었음
- 유효성
  - 후기발병형 폼페병(LOPD) 환자를 대상으로 한 무작위배정, 이중 눈가림 3상 임상시험에서 일차 평가변수인 49주 시점의 노력 폐활량 FVC(% 예측치)의 LS 평균 변화량(SD)은 아발글루코시다제 알파 2.89%(0.88), 알글루코시다제 알파 0.46%(0.93) 이었음. LS 평균 차이는 2.43%(95% CI: -0.13, 4.99)로 사전에 정의된 비열등성 마진인 -1.1%를 초과하여 통계적 비열등성을 달성하였음 (p=0.0074). 우월성은 달성하지 못하였음 (p=0.0626)
  - 이차 유효성 평수인 49주 시점의 6분 보행검사(6MWT)의 LS 평균 변화량(SD)은 아발글루코시다제 알파 32.21m(9.93), 알글루코시다제 알파 2.19m(10.40)이었음. LS 평균 차이는 30.01m (95% CI: 1.33, 58.69, 명목상 p=0.0405)로 수치적 개선을 보였음. 그 외 부가적인 2차 평가변수인 최대 흡기압, 최대 호기압, 휴대용 근력계(HDD)로 측정한 하지 근력, 빠른 운동기능 검사(QMFT), 삶의 질에 대한 건강 관련 설문(SF-12)은 알글루코시다제 알파군에 비해 아발글루코시다제 알파군에서 개선된 결과를 나타내었음
  - 영아 발병형 폼페병(IOPD) 환자를 대상으로 한 공개, 2상 임상시험에서 25주 시점에서의 대근육 운동 기능 척도-88(GMFM-88), 빠른 운동기능 검사, 폼페 소아 장애 평가 검사, 눈꺼풀 위치 측정치 분석 결과 아발글루코시다제 알파는 알글루코시다제 알파와 유사한 유효성을 나타내었음. 이후 아발글루코시다제 알파로 2~3년 장기간 투여 결과 운동기능에 대한 유효성 평가변수에서의 유효성이 지속되었음. 알글루코시다제 알파 장기간 투여 시 운동기능의 감소가 나타나는 것을 고려할 때 IOPD에서 아발글루코시다제 알파의 치료의 유익성이 인정됨
- 안전성
  - 안전성 프로파일은 알글루코시다제 알파와 유사하였음
- 희귀의약품으로 가교자료가 면제됨

- 신청제품은 마이오자임주의 당 구조 변경을 통해 세포 흡수를 증가시킨 제품으로 IOPD 환자에서 마이오자임은 장기 투여 시 투여 용량을 증가하여도 임상적 기능 저하가 나타난 반면, 넥스비아자임은 고용량을 장기 투여시 유효성이 유지됨을 보여, 기존 용량에 불충분한 반응을 보이는 일부 IOPD 환자에서 고용량 투여가 가능함. 따라서 넥스비아자임주는 제제 개선을 통한 용법용량 변경에 해당 및 기허가 품목 대비 유효성의 개선이 인정됨

[약어 및 정의]

- GZ402666 : 아발글루코시다제 알파
- neoGAA : 아발글루코시다제 알파
- SAM6 : 아발글루코시다제 알파
- rhGAA : 재조합 인간 산성 알파-글루코시다제
- 6MWT : 6-minute walk test(6분 보행 검사)
- ERT : enzyme replacement therapy(효소 대체 요법)
- FVC : forced vital capacity(강제 폐활량)
- Glc4 : glucose tetrasaccharide(포도당 사당류)
- GMFCS-E&R : Gross Motor Function Classification System - Expanded and Revised(대근육 운동 기능 분류 체계 - 확장 및 개정)
- GMFM-88 : Gross Motor Function Measure-88(대근육 운동 기능 측정-88)
- GSGC : 보행, 계단, Gower 수기 및 의자 복합 기능 평가
- Hex4 : hexose tetrasaccharide(육탄당 사당류)
- HHD : hand-held dynamometry(휴대용 동력계)
- IAR : infusion associated reaction(s)(주입 관련 반응)
- IOPD : infantile-onset Pompe disease(영아 발병형 폼페병)
- ITI: immune tolerance induction(면역 관용 유도)
- LOPD : late-onset Pompe disease(후기 발병형 폼페병)
- M6P : mannose-6-phsophate(만노오스-6-인산)
- MEP : maximum expiratory pressure(최대 호기압)
- MIP : maximum inspiratory pressure(최대 흡기압)
- MMRM : mixed model for repeated measures(반복 측정 혼합 모델)
- NAbs : neutralizing antibodies(중화항체)
- NCA : noncompartmental analysis(비구획 분석)
- NI : non-inferiority(비열등성)
- PAP : primary analysis period(일차 분석 기간)
- Pompe-PEDI : Pompe Pediatric Evaluation of Disability Inventory(폼페-소아 장애 평가 목록)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 넥스비아자임주(아발글루코시다제 알파); neoGAA, GZ402666
- 폼페병(글리코겐 축적 질환 II형, 산성 말타아제 결핍증 또는 글리코겐증 II형으로도 알려짐)은 리소좀의 글리코겐을 분해하는 데 필요한 산성 α-글루코시다제(GAA)의 결핍으로 정의되는 상염색체 열성 방식으로 유전된 희귀 대사성 근육 질환이다. GAA는 리소좀의 산성 조건하에 글리코겐의 알파-1,4 및 알파-1,6 결합을 절단한다. 폼페병으로 인해 다양한 조직, 특히 심근 및 골격근에서 글리코겐이 리소좀 내에 축적되며 이는 심근병증 발생, 진행성 근력 저하, 그리고 호흡 기능 장애의 원인이 된다.
- 아발글루코시다제 알파는 GAA의 외인성 근원을 제공하는 재조합 인간 산성 α-글루코시다제(rhGAA)이다. 아발글루코시다제 알파는 각각 2개의 말단 만노스-6-인산 (bis-M6P) 모핵을 함유한 헥사만노스 구조(글리칸) 7개 가량이 알글루코시다제 알파의 산화된 시알산 잔기에 접합되어 있는 알글루코시다제 알파의 변형이다. 아발글루코시다제 알파는 알글루코시다제 알파(재조합 인간 GAA[rhGAA] 또는 마이오자임으로도 알려져 있음) 대비 만노스-6-인산(M6P) 모핵이 15배 더 많다. rhGAA에서 bis-M6P의 농도가 증가하면 양이온에 비의존적인 M6P 수용체를 통해 횡격막 및 다른 골격근으로의 흡수를 유도하는 기전을 제공하며, 여기에서 이는 글리코겐을 분해하고 조직 손상을 개선할 수 있다. 세포 표면의 M6P 수용체에 결합하는 것은 GAA 분자의 탄수화물군을 통해 일어나는 것으로 나타난 바 있으며, 그 후 이는 내재화되고 리소좀으로 수송되어 여기에서 단백질 가수분해와 관련된 절단을 받은 결과 효소 활성이 증가하게 된다.
- 신청 적응증은 폼페병(산성 알파-글루코시다제 결핍증) 환자를 치료하기 위한 장기적인 효소 대체 요법(ERT)이다.
- 신청 용법용량은 후기발병형 폼페병(LOPD) 환자에서 20 mg/kg 격주 (qow)로 정맥 내 (IV) 주입이다. 영아발병형폼페병(IOPD) 환자에서는 20 mg/kg qow IV 주입이다. 영아발병형폼페병(IOPD) 환자에서 심장, 호흡기, 및/또는 운동 기능의 개선 부족이나 불충분한 반응을 보이는 경우, 안전성 우려 (예를 들어, 중증 과민반응, 아나필락시스반응, 또는 체액과부하 위험)가 없을 경우 40mg/kg qow로의 용량 증가를 고려해야 한다. 이 약의 40mg/kg qow 투여에 내약성이 없는 환자 (예를 들어, 중증 과민반응, 아나필락시스반응, 또는 체액과부하 위험)는 20mg/kg qow 용량으로의 감소를 고려한다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 아발글루코시다제 알파는 폼페병 환자에 대한 ERT의 유익성을 잠재적으로 최대화하기 위해, 알글루코시다제 알파를 변형하여 흡수가 강화된 형태로 젠자임이 개발하였다.
- 미국 FDA에서 2021년 8월 6일로, 유럽 EMA에서 2022년 6월 24일자로 품목허가되었다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 폼페병은 상염색체 열성 질환으로, 리소좀에서 글리코겐을 분해하는 데 필요한 효소인 산 α 글루코시다제(GAA)의 활성 결핍을 초래한다. GAA 유전자에서 두 대립유전자의 결함은 효소 활성을 감소시키거나 부재를 유발하여, 미분해 글리코겐이 점진적으로 리소좀 내에 축적된다. 이에 따른 영향을 받은 세포의 손상은 신경근 기능장애로 이어지는 대사 근병증을 포함해 폼페병의 특징을 나타내는 다양한 증상을 유발한다. missense, nonsense, splicing defect, frameshift 돌연변이를 포함한 500개가 넘는 GAA 돌연변이가 발견되었고, 각 환자는 일반적으로 서로 다른 2개의 영향받은 대립유전자 조합을 가지고 있어, 폼페병의 임상 발현은 시기, 중증도, 관찰된 증상 범위에 있어 이질적이다. 증례의 최대 1/3을 차지하는 영아 발병형 폼페병(IOPD)은 생후 1개월 내에 나타나며 중증 심근병증 및 호흡부전을 특징으로 하고, 치료받지 않으면 첫 해 내에 사

망으로 이어진다. 폼페병 환자의 대다수는 영아기 이후에 나타나는 후기 발병형 폼페병(LOPD)을 가지고 있으며, 이는 IOPD에 비해 더 가변적인 경과를 보인다. 폼페병 발현은 개인마다 다르지만, IOPD 및 LOPD 환자를 대상으로 한 시험은 거의 모든 시험대상자에서 사망 전에 호흡부전이 발생하는 것을 확인했다. 실제로, 폼페병 환자에서 가장 흔한 사망 원인은 질병 발병 연령 및/또는 골격근 쇠약의 중증도와 관계없이 호흡부전이다.

- 영아발병형 폼페병

  · 전형적 IOPD 환자의 경우, 빠르게 진행되는 비후성 심근병증, 좌심실 유출 폐색, 근긴장저하 및 근육 약화를 포함한 증상이 중앙 연령 2개월에 시작된다. 호흡근 약화와 기침 및 연하 메커니즘의 변화는 상기도 감염과 반복적인 폐렴을 초래하며 결국, ~5개월에 인공호흡기에 의존하는, 독립적 환기의 점진적 상실과 호흡곤란으로 이어진다. 치료를 받지 않은 환자는 중앙 연령 8.7개월에 사망한다. 이 장애는 또한 언어, 청각, 호흡(breathing), 섭식, 및 연하에 영향을 줄 수 있으며, 신경인지 장애 또는 큰혀증(macroglossia)을 포함할 수 있다. 환자는 일반적으로 발달이 지연되고, 주요 발달 이정표(뒤집기, 앉기, 또는 서기)를 달성하지 못할 수 있다. 심부전과 호흡 부전으로 인해, 치료를 받지 않고 1세 이상 생존하는 환자는 거의 없다.

  · 전형적 IOPD와 달리, 소아의 비전형적 폼페병은 유사하게 생후 첫해에 나타나지만 심장 비대가 훨씬 덜 심각하거나 없으며 사지연결근육(limb-girdle) 약화가 더 느리게 진행된다. 비전형적 IOPD의 초기 증상에는 운동 발달 지연 및 근육 약화와 함께, 운동 기능에 대한 영향이 포함된다. 근위 사지 근육 약화는 빈번한 낙상으로 이어지고 계단오르기, 달리기, 스포츠 참여가 어려워진다. 이러한 환자 중 절반은 근병증 얼굴(myopathic face), 척추측만증 및 반사 감소(poor) 또는 소실을 보인다; 이들은 또한 일반적으로 연하곤란이나 언어 장애없이, 연하와 섭식이 어려울 수 있다. 비전형적 IOPD가 있는 소아는 종종 노력성 폐활량(FVC)이 감소되고, 중앙 연령 9세(범위: 5~16세)까지, 생존을 위해 보조 환기가 필요할 수 있다. 안구(bulbar) 근육 약화 또는 안검하수와 같은 특정 증상의 발생은 LOPD를 가진 성인 환자와 차이를 보인다.

- 후기발병형 폼페병

  · 후기발병형(즉, 생후 12개월 이후 진단) 폼페병을 가진 소아와 성인은 일반적으로 심근병증 없이 발현되며 호흡근과 근위 골격근의 침범을 동반하고 다양한 질병 증상과 질병 진행을 공유한다. 호흡 부전은 질병 발병 연령 또는 골격근 약화의 중증도에 관계없이, LOPD 환자에서 가장 흔한 사망 원인이다.

  · 그러나, LOPD를 가진 소아와 성인 환자 집단은 특히 질병 중증도와 관련하여 차이가 있을 수 있다. LOPD 소아 환자에서 질병 증상, 근육 약화의 분포, 및 안구 근육 약화 또는 안검하수와 같은 특정 증상의 발생은 성인 환자와 다르며 IOPD 환자의 특성과 더 유사하다.

  · 성인에서, LOPD의 초기 증상에는 일반적으로 느리게 진행되는 근위 사지연결근육(limb-girdle)의 약화가 포함되며 이는 계단 오르기, 걷기, 달리기, 의자 또는 누워있는 자세에서 일어나기의 어려움으로 나타난다. 폼페병 성인 환자의 약 1/3에서 호흡기 증상이 먼저 나타난다. 횡격막 기능장애는 흡기를 저해하여, 고탄산혈증으로 이어진다; 횡격막와 복부 호기근 약화는 강제 호기와 기침을 저해한다. 호흡근 침범으로 인한 호흡곤란과 호흡 기능장애는 일반적으로 피로, 운동 불내성 및 근육통을 유발한다. 시간이 경과함에 따라, 근력의 점진적 손실은 이동성을 감소시키고 화장실 사용과 옷입기 등의 일상 생활 활동을 방해하여, 삶의 질을 떨어뜨린다. 성인 LOPD 환자는 결국 휠체어와 환기 보조가 필요할 수 있으며, 일반 집단에 비해 사망률이 증가한다.

- 폼페병에서 ERT의 이론적 근거는 리소좀에 외인성 또는 세포외 단백질이 접근 가능하다는 것이다. 폼페병에서 ERT 사용의 타당성은 배양된 골격근 세포 및 섬유모세포와 폼페병 동물 모델을 대상으로 한 시험에 의해 뒷받침되었으며, 알글루코시다제 알파에 대한 임상시험에서 유효성이 확립되었다. 재조합 인간 산성 α-글루코시다제(rhGAA)는 영아에 있어 침습성 인공호흡기가 없는 생존을 연장하고 호흡 기능을 안정화하며 6분 보행검사(6MWT)로 측정한 보행 거리를 개선하는 유효성을 근거로 폼페병을 치료하기 위해 전 세계에서 허

가되어 있다(알글루코시다제 알파[alglucosidase alfa], 상품명은 마이오자임[Myozyme]® 및 루미자임[Lumizyme]®). 재조합 인간 GAA(rhGAA) 제형인 알글루코시다제 알파에 대해 입증된 장기 유익성은 폼페병을 확진받은 환자를 위한 현행 표준 치료 ERT로 확립되었다.

- 알글루코시다제 알파 효소 대체 요법의 제한점

- 폼페병 환자에게 알글루코시다제 알파 ERT가 명백한 이점이 있음에도 불구하고, 이 요법이 환자의 질병을 멈추거나 역전시킬 수 있는 능력은 제한적이다. 알글루코시다제 알파의 장기 치료에 대한 메타 분석 결과, 일반적으로 개선 후 3년에 걸쳐 천천히 베이스라인 수준으로 되돌아갔다.
  예를 들어, 알글루코시다제 알파를 투여받는 동안 인공호흡기를 사용하지 않은 경우의 생존(ventilator-free survival)이 연장된 IOPD 환자 중 일부는 생후 18개월부터 24개월까지 대운동(gross motor) 기능과 이동성이 천천히 감소하였고, 이는 심장 조직에서의 흡수에 비해 골격 조직에서 알글루코시다제 알파의 흡수 감소로 인한 효과일 가능성이 높다.
- 알글루코시다제 알파로 치료하더라도, 일부 LOPD 환자의 호흡 기능은 ERT를 시작하기 전에 관찰된 것보다 느리거나 유사한 속도로 계속 감소할 수 있으며, 치료에 영향을 받지 않은 이들도 있다. ERT를 받는 대부분의 폼페병 성인 환자는 약 3~5년 동안 개선된 보행 기능과 근력, 및 폐 기능의 안정화를 보인다. 그러나, 보행 능력, 근력, 및/또는 폐 기능은 ERT 동안 변동이 없거나 이차적 악화를 보일 수 있다.

- 아발글루코시다제 알파의 약리학적 분류 및 작용 기전

- 골격근 조직에서 알글루코시다제 알파의 최적이 아닌(suboptimal) 유효성은 표적 조직에서 불완전한 흡수로 일부 설명될 수 있다. 리소좀으로 이동할 수 있게 하는 양이온-비의존적(cation-independent) M6P 수용체(CIM6Pr)는 rhGAA와 같은 단백질의 세포 결합과 흡수에 필수적이다. 이인산화된(bis-phosphorylated) 글리칸은 모노-인산화된(mono-phosphorylated) 형태에 비해 CIM6Pr에 대한 친화도가 훨씬 더 높아, ERT의 흡수를 개선하기 위한 전략을 시사한다.
- rhGAA의 bis-M6P 수준을 증가시켜 아발글루코시다제 알파를 개발함으로써, ERT의 골격근으로의 흡수를 향상시켜, 알글루코시다제 알파에 비해 글리코겐 제거를 개선하고자 하였다. 아발글루코시다제 알파는 2개의 말단 M6P 부분을 포함하는 다수의 구조물을 알글루코시다제 알파의 산화된 시알산 잔기에 결합시켜 생성하였다. 따라서 아발글루코시다제 알파를 투여받은 환자는 알글루코시다제 알파를 투여받은 환자에 비해 심근, 호흡근, 및 골격근 조직의 기능이 증대될 것으로 예상된다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 사용상의 주의사항을 참고

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 신청 적응증과 관련된 국내 임상시험

- (EFC14028) 치료 경험이 없는 후기 발현형 폼페병 환자에서 neoGAA (GZ402666)의 2주 1회 반복투여의 유효성과 안전성을 알글루코시데이즈 알파와 비교한 3상 무작위배정, 다기관, 다국가, 이중눈가림 시험 (국내 환자 등록되지 않았음)

- 희귀의약품 지정(식품의약품안전처 공고 제2021 - 235호, 2021.06.01.)

연번	성분(일반명)	대상질환
298	아발글루코시다제알파(주사제)	폼페병(산성 알파-글루코시다제 결핍)으로 확진된 환자의 장기 효소 대체 요법

2. 구조결정・물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 아발글루코시다제알파(Avalglucosidase alfa)

2.1.2 원료의약품 시험항목

■pH ■단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가 ■확인
■기타([redacted])*

* 민원인의 요청에 의해 비공개됨

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 만니톨, 폴리소르베이트80, L-히스티딘, L-히스티딘염산염일수화물, 글리신

2.2.2. 완제의약품 시험항목

완제의약품
■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제
■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 ■함습도 ■확인
■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 □실용량 □제제균일성)
■기타([redacted])*

* 민원인의 요청에 의해 비공개됨

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조 제1항 제2호, 제26조, 제29조에 따라 제출한 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 저장방법 및 사용기간 : 2~8°C 보관, 제조일로부터 3개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3°C	Bag/ 원료의약품과 동일 재질	품질의 대표성이 인정되는 배치의 3개월 이상 장기보존시험 결과 기준 내 적합하였음
가속시험	25±2°C/60±5%RH		품질의 대표성이 인정되는 배치의 6주 가속시험 자료를 제출하였음
가혹시험	온도 및 pH 빛(ICHQ1B), 교반, 산화 등		품질의 대표성이 인정되는 배치의 가혹시험 자료를 제출하였음

3.2. 완제의약품의 안정성

- 저장방법 및 사용기간 : 밀봉용기, 냉장(2~8°C) 보관, 제조일로부터 48개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3°C	바이알/ 완제의약품과	품질의 대표성이 인정되는 배치의 48개월 장기보존시험 결과 기준 내 적합하였음

가속시험	25±2°C/60±5%RH	동일 재질	품질의 대표성이 인정되는 배치의 6개월 가속시험 자료를 제출하였음
가혹시험	빛(ICHQ1B)		품질의 대표성이 인정되는 배치의 가혹시험 자료를 제출하였음

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제1항제3호에 따라 검토 결과 신청한 보관조건 및 사용(유효) 기간 '밀봉용기, 냉장 보관(2-8℃), 제조일로부터 48개월'은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 생체 내 독성시험을 위한 동물 종의 선정(CD-1 마우스 및 사이노몰거스 원숭이)은 해당하는 시험 유형 및 과거 데이터베이스에서 이러한 종을 일반적으로 사용하는 것에 근거하였다. 사람의 단백질에 대한 장기적인 반복투여독성 평가에서 마우스에 있어 과민반응이 발생할 가능성이 있었고 28일간의 시험에서 종간 독성학적 소견의 차이가 확인되지 않았기 때문에 사이노몰거스 원숭이를 대상으로만 26주간의 GLP 반복투여독성 시험을 실시하였다. 탐색적인 생체 내 유전독성시험은 GAA 제거(GAAKO) 마우스를 대상으로 실시하였다. 배·태자독성시험의 비설치류 종으로 토끼를 택하였고 이는 이러한 시험에서 토끼가 널리 사용되기 때문이다.
- 모든 독성시험을 목적하는 임상적 경로인 IV 경로로 실시하였다.
- 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 한 핵심적인 26주간의 독성시험에 선택된 용량은 가용한 자료를 근거로 하였다. 고용량(200mg/kg, 격주(qow))은 주입 시간 및 약물의 농도(10mg/mL)에 근거한 최고 실행 가능 용량이었다. 저용량(50mg/kg, qow)은 고용량보다 4배 아래였다. 토끼를 대상으로 한 배·태자독성시험에서의 고용량(100mg/kg/day)은 해당 완제의약품의 농도(10 mg/mL)와 토끼에서의 최대 허용 투여 용적(10mL/kg IV)에 근거한 최고 실행 가능 용량이었다.
- 독성시험에 사용한 제품의 배치 및 품질은 임상에서 사용한 배치를 대표하였다.

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	study #
반복투여 독성시험		CD-1 마우스	IV bolus	14일 (qod)	0mg/kg 50mg/kg alglucosidase alfa 50mg/kg avalglucosiase alfa 50mg/kg Galactose modification of alglucosiase alfa DPH(IP)	No	FFA00125
		CD-1 마우스	IV bolus	28일 (qw)	0, 4, 40, 120mg/kg avalglucosidase alfa DPH (IP)	No	10-00183
		사이노몰거스 원숭이	IV infusion (6hr)	28일 (qw)	0, 4, 40, 120mg/kg avalglucosidase alfa	No	1213-004
		사이노몰거스 원숭이	IV infusion (6hr)	26주 (q2w)	0, 50, 200mg/kg avalglucosidase alfa	Yes	0658-11097
유전독성 시험	소핵 (탐색적 in-vivo 소핵)	GAAKO 마우스	IV	single dose 2 doses (q4h) 3 doses (q4h)	0, 50, 100, 150 mg/kg/day (50mg/kg/dose)	No	09-3559

		GAAKO 마우스	IP	3일(qd)	75mg/kg/day methyl methane-sulfonate (양성대조군)	No	10-00333
		GAAKO 마우스	IV	3 doses (q4h)	0, 150mg/kg/day (50mg/kg/dose)	No	10-00184
생식· 발생 독성시험	Seg I	CD-1 마우스	IV bolus	교배 전 수컷 10주, 암컷 2주, 임신 7일 (qod)	0, 10, 20, 50mg/kg DPH (IP)	Yes	FER0511
	Seg II	CD-1 마우스	IV bolus	임신 6 ~ 15일 (qd)	0, 10, 20, 50mg/kg DPH (IP)	Yes	TER0685
		NZW 토끼	IV infusion (10min)	7일 (qd)	0, 20, 40, 80 mg/kg	No	DDO1378
		NZW 토끼	IV infusion (10min)	임신 6~19일 (군1, 2) 임신 6~12일 (군3) 임신 13~19일 (군4) 임신 6, 13, 16, 19일 (군5) (qd)	0(군1) 40mg/kg(군2~5)	No	TEP0366
		NZW 토끼	IV infusion (10min)	임신 6~19일 (qd)	0, 30, 60, 100mg/kg	Yes	TER0686
	Seg III	CD-1 마우스	IV	임신 6일 ~ 포육20일 (qod)	0, 10, 20, 50mg/kg DPH (IP)	Yes	DPN0378
	발육기	CD-1 마우스	IV	9주 출생 후 21~77일 (또는 91일)	0, 20(25), 50, 100 mg/kg DPH (IP)	Yes	JUV0033
기타 독성시험(글리칸-링커 복합체)							
반복투여 독성시험		사이노몰거스 원숭이	IV infusion (6hr)	13주 (q2w)	0/0, 50/3, 50/6, 50/12.55 mg/kg avalglucosidase alfa/Genz-669342	Yes	TXC1530
유전독성 시험	복귀돌연변이	*S. typhimurium* strains	incubation	48hr	5000 μg/plate±S9 Genz-669342	Yes	HIS2129
	염색체 이상	Human peripheral lymphocyte	incubation	3hr(±S9), 20hr(-S9)	100, 300, 500μg/mL±S9 Genz-669342	Yes	MAF0153
기타 독성시험(N-hydroxysuccinimide)							
유전독성 시험	복귀돌연변이	*S. typhimurium* strains	incubation	48hr	5000 μg/plate±S9 N-hydroxysuccinimide	Yes	HIS2317

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험 (CTD 4.2.3.1)

- 아발글루코시다제 알파의 독성을 평가하는 단회 투여 시험은 수행되지 않았다.

4.2.2. 반복투여독성시험 (CTD 4.2.3.2)

(설치류)

[CD-1 마우스를 대상으로 한 탐색적인 14일간의 정맥 내 독성시험(non-GLP)]

- 시험용 물질과 관련된 사망이나 rhGAA 또는 아발글루코시다제 알파와 관련된 유해한 임상적 징후는 발생하지 않았다. 아발글루코시다제 알파군 수컷에서 망상적혈구 수 증가와 불분명하게 증가한 혈청 칼슘, 인, 그리고 칼륨이 관찰되었다. rhGAA 알파군 수컷과 아발글루코시다제 알파군 수컷 및 암컷 마우스에서 비장 중량이 증가했지만, 현미경상의 상과관계는 관찰되지 않았다. 아발글루코시다제 알파를 투여받은 수컷에서만 간에서 다발성 괴사(최소) 및 염증성 침윤물(최소 내지 경증)이 관찰되었다.

[CD-1 마우스를 대상으로 한 탐색적인 28일간의 정맥 내 독성시험(non-GLP)]]

- 아발글루코시다제 알파를 처치한 군 모두에서 세 번째 투여한 후 과민증과 일치하는 기면의 임상적 징후가 관찰되었다. 그 후에 아발글루코시다제 알파를 투여하기 전 DPH 10mg/kg 또는 20mg/kg을 IP 투여하였다. 사망은 아발글루코시다제 알파를 네 번째 투여한 이후 1시간 이내에 4mg/kg의 마우스 9마리 중 3마리에서 발생했으며 과민증 반응과 관련된 것으로 간주하였다. 그 밖의 군에서는 사망이 없었다. 120mg/kg군 수컷 마우스에서 경증 백혈구증가증(절대 림프구 수의 증가 때문임) 및 호산구증가증이 관찰되었고 관찰된 과민증 반응과 관련될 가능성이 있다고 간주하였다.
- 28일 동안 CD-1 마우스에게 IV 투여한 이후 아발글루코시다제 알파의 NOAEL은 시험한 최고 용량인 120mg/kg였다.

(비설치류)

[사이노몰거스 원숭이를 대상으로 한 탐색적인 28일간의 정맥 내 주입 독성시험(non-GLP)]

- TK 파라미터에 있어 아발글루코시다제 알파의 성별 관련 차이는 관찰되지 않았다. 첫 번째 투여 후 40mg/kg와 120mg/kg 투여 간 Cmax 노출의 4.5배 차이가 있었다.
- 4주 동안 사이노몰거스 원숭이에게 IV 투여한 이후 아발글루코시다제 알파의 NOAEL은 시험한 최고 용량인 120mg/kg였다.

[사이노몰거스 원숭이를 대상으로 한 26주간의 정맥 내 주입 독성시험(GLP)]

- TK 파라미터는 성별간 차이가 나타나지 않았다. 첫 번째 주입한 이후 50mg/kg과 200mg/kg 간 Cmax 노출에 있어 거의 7배의 차이가 있었다. 용량 내 TK 파라미터는 연속 주입(즉 주입 1번, 7번, 그리고 13번)에 따라 변하는 것으로 나타났다. 이러한 변화는 반감기, Cmax 및 AUC의 증가, 그리고 CL의 감소가 특징이었다. 이를 통해 시험한 용량 수준으로 원숭이에게 반복 투여한 것은 아발글루코시다제 알파의 TK 프로파일에 영향을 미침을 나타낸다. 용량 및 시간 반응성 ADA 반응이 관찰되었다.
- 사망, 임상적 관찰, 신체검사, 안과 검사, 심전도(ECG) 파라미터, 신경학적 검사, 호흡수, 체온, 체중, 먹이 섭취량, 임상병리, 장기 중량, 육안 또는 현미경 검사에서 시험용 물질과 관련된 영향은 없었다. 26주 동안 사이노몰거스 원숭이에게 IV 투여한 이후 아발글루코시다제 알파의 NOAEL은 시험한 최고 용량인 200mg/kg였다.

4.2.3. 유전독성시험 (CTD 4.2.3.3)

- ICH S6(R1) 생명공학의약품의 비임상 안전성 평가에 따라 의약품과 관련하여 일상적으로 실시되는 유전독성의 범위 및 유형은 생명공학의약품에 해당되지 않으므로 필요하지 않다. 그러나 아발글루코시다제의 탐색적인 in vivo 소핵시험을 GAAKO 마우스를 대상으로 수행하였다.

[마우스를 대상으로 한 탐색적인 생체 내 소핵시험(non-GLP)]

- 아발글루코시다제 알파는 150mg/kg까지 GAAKO 마우스를 대상으로 한 탐색적인 생체 내 소핵시험에서 음성이었다.

4.2.4. 생식·발생독성시험 (CTD 4.2.3.5)

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험

[마우스를 대상으로 한 수태능 및 초기배 발생시험(GLP)]

- CD-1 마우스를 대상으로 아발글루코시다제 알파가 교미행동, 수태능 및 초기 배 발생에 미치는 영향을 평가하였다.
- 각각 10 mg/kg, 20 mg/kg, 50 mg/kg 투여군에서 사망이 확인된 수컷 마우스는 4마리, 7마리, 3마리였고 암컷 마우스는 2마리, 3마리, 1마리였다. 투여를 실시한 이후의 사망 시기, 유해한 임상적 관찰 소견에 근거하여 이러한 사망은 면역반응(유사 아나필락시스 반응 포함)과 연관되어 있다고 여겨졌다. 임상적 소견은 사망한 마우스에서 국한되었고, 운동 활동 감소, 적은 거동, 떨림, 운동 실조, 호흡곤란, 직립 반사 상실이 있었다. 그 밖에 접촉에 대한 과다반응이 관찰되었다.
- 체중 및 먹이 섭취량은 영향을 받지 않았다. 수컷 마우스에서 교배능 지수, 수태능 지수, 장기 중량, 육안적 또는 현미경적 소견에 미치는 영향이 없었고 정자 파라미터(정자 운동성 및 밀도)의 변화가 없었다. 암컷 마우스에서 교배능 지수, 수태능 지수, 장기 중량, 난소 및 자궁 파라미터 또는 현미경적 소견에 미치는 영향이 없었다. 수컷과 암컷 수태능 NOAEL은 50 mg/kg/dose이었다.

4.2.4.2. 배 · 태자발생시험

[마우스를 대상으로 한 배·태자 발생시험(GLP)]

- 임신 제18일에 제왕절개를 수행하였다. 임신 제18일에 모체의 간 및 태반에서 아발글루코시다제 알파 농도의 용량 의존적인 증가가 관찰되었고 태아의 간에 있어 동시 증가는 없었다. 따라서 아발글루코시다제 알파는 모체의 혈행에서 태아의 혈행으로 수송되지 않는다.
- 시험용 물질과 관련된 사망은 없었다. 투여를 실시한 지 2시간 20분가량 후에 50mg/kg군에 속한 마우스 2마리가 죽은 채 발견되었다. 이러한 사망은 투여 대비 사망 시간과 임상적 관찰 소견, 체중에 미치는 영향, 그리고 부검 소견이 없음을 근거로 면역반응(유사 아나필락시스 반응 포함)과 관련되어 있다고 여겨졌다.
- 임상적 징후에는 10mg/kg군, 20mg/kg군, 그리고 50mg/kg군의 제한된 마릿수의 마우스에서 감소한 움직임이 있었다. 50mg/kg까지 모체의 체중, 육안 관찰, 임신율, 황체의 평균 개수, 착상 개수, 살아 있는 수컷 또는 살아 있는 암컷 태아, 살아 있는 태아의 마릿수, 죽은 태아의 마릿수, 태아의 총 마릿수 또는 태아의 외관, 내장이나 골격 검사에서 시험용 물질과 관련된 영향은 없었다. 50mg/kg에서 착상 후 소실 증가(마우스 2마리에서 62.5% 및 78.6%) 및 후기 흡수의 평균 횟수 증가(1.4회 대 과거 대조군의 0.2회)가 관찰되었다. 이는 시험 물질 관련으로 간주되었다.
- 임신 제6일에서 제15일에 1일 1회 GZ402666을 IV 투여한 이후 모계 NOAEL은 50mg/kg였다. 50mg/kg에서의 착상 후 소실 및 후기 흡수로 인해 발생 관련 NOAEL은 20mg/kg였다.

(토끼)

[임신하지 않은 토끼를 대상으로 한 탐색적인 7일간의 독성시험(non-GLP)]

- 용매 또는 20mg/kg, 40mg/kg, 80mg/kg 아발글루코시다제 알파를 1일 1회 IV로 투여하였다. 어느 용량에서도 유해한 영향은 발생하지 않았다.

[토끼를 대상으로 한 용량설정 배·태자독성시험(non-GLP)]

- 임신 제6일 내지 제19일, 제6일 내지 제12일, 제13일 내지 제19일 또는 임신 제6일, 제10일, 제13일, 제16일 및 제19일에 1일 1회 아발글루코시다제 알파 40mg/kg를 IV 투여했을 때 내약성이 우수하였다.

[토끼를 대상으로 한 배·태자독성시험(GLP)]

- 100mg/kg군에서 임신 제19일부터 제20일까지 통계적으로 유의한 평균 체중 손실이 확인되었고 임신 제13일-제20일 기간 동안 60mg/kg군 및 100mg/kg/군에서 더 적은 평균 체중 증가 및 먹이 섭취량이 확인되었다. 이러한 영향은 시험용 물질과 관련되어 있으며 유해하다고 여겨졌다.
- 어느 용량으로도 시험용 물질과 관련된 육안적 소견은 없었다.

- 자궁 내 성장 및 생존은 모체에 시험용 물질을 투여한 것의 영향을 받지 않았다. 시험용 물질과 관련된 기형 또는 발생 변이는 없었다.
- 모체독성에 대한 NOAEL은 30mg/kg이고. 배·태자 관련 NOAEL은 100mg/kg였다.

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험

- 아발글루코시다제 알파와 관련한 모계 NOAEL은 50mg/kg였다. 어미의 생식 및 새끼의 생존력과 성장에 대한 NOAEL은 50mg/kg였다.

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타

- 임상적 관찰, 체중, 먹이 섭취량, 임상화학, 장기 중량, 육안적 또는 현미경적 관찰에 미치는 시험용 물질과 관련된 영향은 없었다. 발생 관련 평가변수(대퇴골 길이, 뼈 밀도) 또는 발생 관련 기능 검사(사육상자 밖, 수동적 회피, 청각 놀람 습관화 또는 운동 활동) 또는 성적 성숙, 발정 주기성, 교배 및 수태능 지수 또는 모체의 체중이나 먹이 섭취량에 미치는 영향은 없었다. 난소 및 자궁 파라미터, 수컷 생식기의 중량 또는 정자 평가(정자 운동성, 정자 및 정자세포 밀도 또는 정자 형태)에 미치는 영향은 없었다.
- 발육기 마우스에 있어 아발글루코시다제 알파의 NOAEL은 100mg/kg였다.

4.2.5. 발암성시험

- 아발글루코시다제 알파의 발암성 시험은 실시하지 않았다.

4.2.6. 기타독성시험

- **[국소 내약성]** 국소 내약성 평가는 IV 주입 부위에 대한 육안 및 현미경학적 평가로써 사이노몰거스 원숭이에 대한 반복 투여 독성시험에 포함되었다. 아발글루코시다제 알파 투여와 관련된 소견은 관찰되지 않았다.
- **[잠재적인 유전독성 불순물 평가]**

  2가지 in silico 예측시스템으로 변이원성에 대한 경고 구조와 관련하여 잠재적 및 실제 불순물을 연구한 결과, 아발글루코시다제 알파와 관련된 사람에의 명백한 변이원성 위험은 없는 것으로 나타났다.
- **[세균을 이용한 복귀돌연변이시험(GLP)]**

- in silico 평가에서 예비 클래스 3인 잠재적 불순물 N-히드록시숙신이미드의 돌연변이 유발 가능성을 명확하게 하기 위해 세균을 이용한 복귀돌연변이시험을 실시하였다. N-히드록시숙신이미드는 5,000μg/plate까지 대사적 활성화의 유무와 관계없이 어느 세균주에서도 복귀 돌연변이주 집락의 개수를 늘리지 않았다. 따라서 N-히드록시숙신이미드는 세균을 이용한 복귀돌연변이시험에서 음성이었다. 이러한 결과를 근거로 N-히드록시숙신이미드는 클래스 5 불순물로 분류되었다.

- **Genz-669342(잔류 글리칸, E13 또는 글리칸-링커 복합체)에 대한 독성평가**

[사이노몰거스 원숭이를 대상으로 한 GENZ-669342가 첨가된 아발글루코시다제 알파의 13주간 정맥 내 주입 독성시험(GLP)]

- 각기 다른 농도의 Genz-669342가 첨가된 아발글루코시다제 알파를 투여한 군 간 차이는 없었다. NOAEL은 최고용량인 Genz-669342 12.55mg/kg이 첨가된 아발글루코시다제 알파 50mg/kg 였다.

[세균을 이용한 복귀돌연변이시험(GLP)]

- Genz-669342는 세균을 이용한 복귀돌연변이시험에서 음성이었다.

[사람의 림프구를 대상으로 한 시험관 내 염색체이상시험(GLP)]

- Genz-669342는 500μg/mL까지의 농도로 사람의 말초혈액 림프구가 대상인 염색체이상시험에서 음성이었다.

- **[약물남용경향평가]**

- 효소 대체 요법(ERT)이 혈액뇌장벽을 쉽게 통과하지 않는 것으로 밝혀졌기 때문에 아발글루코시다제 알파는 남용 가능성이 있다고 알려진 약물과 약리적으로 또는 구조적으로 관련이 없다. 아발글루코시다제 알파 및 알글루코시다제 알파의 전체 길이와 형태를 고려하면, 이러한 단백질은 장벽을 통과해 확산하지 않을 것으로 예상된다. 마우스 또는 원숭이 대상 아발글루코시다제 알파 반복 투여 독성시험에서 아발글루코시다제 알파와 관련된 중추신경계(CNS) 징후는 보고되지 않았다. 세 건의 진행 중인 임상시험에서 중추신경계 활성이나 약물 남용 또는 의존성을 뒷받침하는 근거는 없었다.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- **동물 종** : CD-1 마우스, 사이노몰거스 원숭이에 대한 탐색적인 4주 반복독성 시험 결과 내약성이 우수하고 독성학적 소견의 차이가 없었으나 마우스에서 발생한 과민반응으로 인해 26주 장기독성시험은 원숭이에서만 수행하였으며 타당한 것으로 판단된다. (아발글루코시다제 알파는 알글루코시다제 알파에 글리칸이 결합된 형태로 알글루코시다제 알파에서도 사이노몰거스에서 장기독성이 수행되었으며 NOAEL은 200 mg/kg 이상이었음) 탐색적 유전독성 시험은 GAAKO 마우스에서 수행하였으며 골수로의 아발글루코시다제 알파의 분포를 통해 시험계의 타당성이 뒷받침되었다. 생식발생독성시험은 CD-1마우스와 토끼를 대상으로 수행되었으며 일반적으로 사용하는 동물 종이다.
- **용량 및 투여경로** : 임상경로는 IV 점적 주입이며, 독성시험은 IV 급속(bolus) 또는 점적 주입으로 수행하였으므로 타당하다. 26주간 반복투여 독성에서 확인된 NOAEL은 200 mg/kg였으며 AUC 근거로 노출비는 23배이다.

- 원숭이에서 200mg/kg에서 13번째 주입 후 AUC0-inf : 28162μg.h/mL
- 폼페병 환자에서 20mg/kg에서 AUC0-2w 1230μg.h/mL (EFC14028)

- **생식발생 독성시험** : 임신한 마우스 대상 배태자 독성시험에서, 아발글루코시다제 알파 투여 시 50 mg/kg 최고 용량을 투여받은 일부 어미에서 아나필락시스양 반응을 포함한 면역 반응이 초래되었다. 이 투여군에서 착상 후 소실 및 후기 재흡수 수 증가가 관찰되었다. 태반 이동 시험을 통해 아발글루코시다제 알파는 마우스 모체에서 태아 순환으로 이동하지 않는 것으로 밝혀졌으며, 이는 배태자에 대한 영향이 면역 반응과 관련된 모체 독성 때문이었음을 시사한다. 모체 NOAEL은 50 mg/kg IV였고 발생 NOAEL은 20 mg/kg IV였다. 발육기 마우스를 대상으로 한 9주간의 IV GLP 독성시험에서, 아발글루코시다제 알파는 대체로 내약성이 우수하였고 투여된 최고 용량인 100 mg/kg IV까지 평가된 발달 평가변수에 아무런 영향을 미치지 않았다. AUC를 근거로 한 노출비(발육기 마우스에서 NOAEL에서의 노출/ACT14132의 IOPD 환자에서 40 mg/kg 투여 시 인간 노출)는 2~3배이다.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 표적 조직에서 글리코겐이 고갈되는지를 평가하여 아발글루코시다제 알파의 유효성을 평가하기 위해 in vivo 반복 투여 약력학 시험을 GAAKO 마우스를 대상으로 수행하였다. 독립적인 GLP 안전성 약리시험이 수행되지는 않았지만, 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 아발글루코시다제 알파의 GLP 26주 독성시험의 일부로서 심혈관계, 호흡기계, 중추신경계 평가를 시행하였다.

5.2. 효력시험

- 아발글루코시다제 알파의 유효성을 평가하기 위한 약력학 시험은 GAAKO 마우스를 대상으로 수행되었다. GAA 대립유전자 모두가 상동재조합으로 비활성화된 GAAKO 마우스는 효소 활성을 가지고 있지 않으며 인

간의 폼페병 형태와 유사한 방식으로 글리코겐을 축적한다.

시험항목	Study #	동물종	투여경로	투여기간	시험결과
1차 약력학					
GAA 제거 마우스에 아발글루코시다제 알파 및 알글루코시다제 알파를 주 1회 4번 투여한 이후 글리코겐 청소율	07-1948	GAAKO 마우스 (3~6개월령)	IV Bolus	4주 (qw)	아발글루코시다제 알파가 용량별 기반으로 알글루코시다제 알파보다 5배 내지 7배가량 더 강력한 것으로 나타났다.
GAAKO 마우스에 아발글루코시다제 알파 및 알글루코시다제 알파를 주 1회 4번 투여한 이후 글리코겐 청소율	10-00587	GAAKO 마우스 (3~6개월령)	IV Bolus	4주 (qw)	아발글루코시다제 알파 4mg/kg, 12mg/kg 및 20mg/kg을 투여는 각각 20mg/kg, 60mg/kg 및 100mg/kg으로 투여한 알글루코시다제 알파 대비 심장, 사두근 및 횡격막 조직에서의 글리코겐 감소에 있어 통계적으로 유의한 차이가 관찰되지 않았다. 즉 아발글루코시다제 알파는 알글루코시다제 알파보다 5배 더 낮은 용량 수준으로 글리코겐 농도를 줄이는 것으로 나타났다. 아발글루코시다제 알파 20mg/kg 용량은 삼두근 및 요근 모두에서 60mg/kg으로 알글루코시다제 알파를 투여한 것과 유사한 농도까지 글리코겐을 줄였으며, 이를 통해 아발글루코시다제 알파는 알글루코시다제 알파보다 3배 더 낮은 용량으로 이들 조직에서 글리코겐을 줄이는 것으로 나타낸다.
GAA 제거 마우스에 알글루코시다제 알파 또는 가변적인 농도의 bis-M6P가 함유된 아발글루코시다제 알파를 주 1회 4번 투여한 이후 글리코겐 청소율	09-3981	GAAKO 마우스	IV Bolus	4주 (qw)	글리칸이 3개 이상인 아발글루코시다제 알파의 효력에 있어 일관된 차이는 없었으며 이를 통해 알글루코시다제 알파 대비 상당한 효력 증가를 얻기 위해 3개의 글리칸이 필요한 것으로 확인되었다.
GAAKO 마우스에 주 1회 4번 정맥 내 투여한 이후 서로 다른 농도의 시알산이 함유된 알글루코시다제 알파로부터 만들어진 아발글루코시다제 알파의 약력학	11-02367	GAAKO 마우스	IV Bolus	4주 (qw)	5.5 mol/mol 또는 7.2 mol/mol의 시알산을 함유하는 알글루코시다제 알파에서 생성된 아발글루코시다제 알파 두 배치에서 유사한 수준의 글리코겐 제거가 확인되었다.

5.3. 안전성약리시험 또는 일반약리시험

- 아발글루코시다제 알파로 수행된 독립적인 안전성 약리시험은 없었다. 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 한 아발글루코시다제 알파의 26주 독성시험에 안전성 약리시험 평가변수가 포함되었다[Study 0658-11097]. 200 mg/kg IV로 최고 용량을 투여한 후 신경행동, 심전도(ECG) 매개변수, 심박 수, 체온, 활동 또는 호흡수에서 시험 물질과 관련된 변화는 없었다.

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- GAAKO 마우스, CD-1 마우스, 발육기 마우스, 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 아발글루코시다제 알파의 단회 투여 및 반복 투여 약동학을 평가하기 위한 시험을 수행하였다. 추가로, 아발글루코시다제 알파의 생체분포를 알글루코시다제 알파와 비교 평가하기 위해 GAAKO 마우스를 대상으로 시험을 수행하였다.

Study Type	종	GLP	투여경로	용량	시험번호
single Dose PK	GAAKO mice	No	IV bolus	20mg/kg	08-2344
single Dose PK	GAAKO mice	No	IV bolus	20mg/kg	10-00813
single Dose PK	GAAKO mice	No	IV bolus	20mg/kg	10-00540
Repeat Dose Biodistribution	GAAKO mice	No	IV bolus	50mg/kg q4h	09-3559
single Dose Biodistribution	GAAKO mice	No	IV bolus	20mg/kg	10-00818
Repeat Dose PK	CD-1 Mice	No	IV bolus	4, 40, 120 mg/kg qw	10-00183
Repeat Dose PK	CD-1 Mice	Yes	IV bolus	20, 50, 100 mg/kg q2w	JUV0033
Repeat Dose PK	Cynomolgus monkey	No	IV infusion	4, 40, 120 mg/kg qw	1213-004
Repeat Dose PK	Cynomolgus monkey	Yes	IV infusion	50, 200 mg/kg q2w	0658-11097
Repeat Dose PK	Cynomolgus monkey	Yes	IV infusion	50m/kg q2w	TXC1530

5.4.1. 분석방법과 밸리데이션 보고서

- 조직 및 혈청에서 아발글루코시다제 알파 활성, 알글루코시다제 알파 활성, 항-아발글루코시다제 알파 항체 및 항-알글루코시다제 알파 측정을 위한 분석법의 밸리데이션 보고서가 제출되었다.

5.4.2. 흡수

[GAAKO 마우스에게 단회 IV 투여한 이후 아발글루코시다제 알파 및 알글루코시다제 알파의 약동학(시험 08-2344 및 10-00813)]

- 단회 20mg/kg 정맥 내 투여에 따라 GAAKO 마우스에서 아발글루코시다제 알파와 알글루코시다제 알파 간에 핵심적인 약동학적 파라미터의 유의한 차이(알글루코시다제 알파 대비 아발글루코시다제 알파의 최종 반감기 및 분포용적의 감소, 노출의 소규모 감소)가 관찰되었다. 아발글루코시다제 알파의 최종 제거 반감기(0.6시간가량)는 알글루코시다제 알파의 반감기(1.8시간 또는 2.4시간)보다 3배 또는 4배 더 짧았다. 알글루코시다제 알파 대비 아발글루코시다제 알파와 관련된 평균 분포용적은 2배 또는 3배 더 낮았다. 아발글루코시다제 알파와 관련하여 청소율의 소규모 증가가 관찰되었지만, 이러한 차이는 통계적으로 유의하지 않았다. 무한대까지 외삽된 혈청 농도 대 시간 곡선하 면적(AUC)으로 정의한 전신 노출의 경우 시험 08-2344에서는 알글루코시다제 알파 대비 아발글루코시다제 알파와 관련하여 통계적으로 유의하게 더 낮았고 시험 10-00813에서는 통계적으로 유의하지 않지만 유사한 경향을 보였다.

[GAAKO 마우스에게 단회 IV 급속 주사한 이후 서로 다른 농도의 시알산이 함유된 알글루코시다제 알파에서 만들어진 아발글루코시다제 알파의 약동학(시험 10-00540)]

- 분석을 통해 평가한 모든 약동학적 파라미터에서 아발글루코시다제 알파-5SA와 아발글루코시다제 알파-7SA 간에 관찰된 통계적으로 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다.

[CD-1 마우스에 매주 정맥 내로 투여한 아발글루코시다제 알파의 28일간의 탐색적인 독성동태(시험 10-00183)]

- 첫 용량인 4 mg/kg 및 40 mg/kg을 CD-1 마우스에게 투여한 후 관찰된 약동학 매개변수는 20 mg/kg 용량을 투여한 후 GAAKO 마우스에게 서술된 매개변수와 유사하였다. 이는 아발글루코시다제 알파 약동학이 야생형 마우스와 질병 모델에서 비슷하다는 점을 뜻한다.

[발육기 마우스를 대상으로 한 9주간의 정맥 내 독성시험(시험 JUV0033)]

- 아발글루코시다제 알파 농도는 투여한 후 4 ~ 6시간까지 정량화할 수 있었다. 아발글루코시다제 알파를 반복 투여한 후 20mg/kg ~ 100mg/kg의 용량 범위에 걸쳐 Cmax는 대략 용량 비례적인 방식으로 증가했던 반면 AUC0-24h는 용량 비례적인 방식보다 더 크게 증가하였다. 아발글루코시다제 알파의 노출은 암컷에서 대개 더 낮은 것으로 나타났으며 암컷/수컷 AUC0-24h 비는 0.548부터 0.853까지의 범위였다.

[사이노몰거스 원숭이를 대상으로 한 아발글루코시다제 알파의 독성동태(시험 1213-004 및 0658-11097)]

- 시험 2건 모두에서 최종 제거 반감기는 용량이 증가함에 따라 늘어났다. 시험 1213-004에서 관찰된 최고 농도는 40mg/kg 주입의 경우 192㎍/mL였고 120mg/kg 주입의 경우 862㎍/mL였으며 용량 수준 간의 차이는 4.5배였다. 시험 0658-11097에서도 용량이 증가함에 따라 최고 농도의 증가가 관찰되었으며, 여기에서 Cmax는 50mg/kg 주입의 경우 566㎍/mL였고 200mg/kg 주입의 경우 3,892㎍/mL였으며 용량 수준 간의 차이는 거의 7배였다. 용량에 대해 보정했을 때 아발글루코시다제 알파의 노출도 단계적 용량 증량에 따라 증가했으며 각각 40mg/kg 및 120mg/kg의 경우에서 20.6h.kg.㎍/mL/mg 및 26.3h.kg.㎍/mL/mg이었고 각각 50mg/kg, 200mg/kg의 경우에서 48.5h.kg.㎍/mL/mg 및 93.6h.kg.㎍/mL/mg이었다.

  시험 2건 모두에서 용량 수준 증가에 따라 포화 속도론이 명백하였다. 이는 단계적 용량 증량에 따라 반감기 및 용량에 대해 보정한 노출의 증가와 더불어 청소율의 감소가 특징이다.
- 연속 주입에 따라 반감기의 소규모 증가가 확인되었으며 이를 통해 시간의 경과에 따른 경미한 용량 축적이 시사되었다. 40mg/kg 용량 수준으로 첫 번째와 네 번째 주입 간 독성동태 파라미터와 관련된 유의한 차이는 확인되지 않았지만, 그 밖의 모든 용량에서 연속 주입 간 유의한 차이(청소율 감소 및 노출 증가)가 확인되었다.

[4주간의 회복이 있으면서 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 글리칸 농도가 상승한 아발글루코시다제 알파를 13주간 간헐적으로 정맥 내 주입한 독성 및 독성동태 시험(시험 TXC1530)]

- 아발글루코시다제 알파에 서로 다른 농도의 글리칸을 첨가한 것은 아발글루코시다제 알파의 노출에 명백한 영향을 미치지 않았다. 13주 동안 14일마다 글리칸이 첨가된 아발글루코시다제 알파를 반복 정맥 내 투여한 결과, 투여일 전반에서 유사한 노출이 나타났고 이는 투여일 전반에 걸쳐 노출이 유지됨을 나타낸다. 아발글루코시다제 알파의 노출은 수컷 대비 암컷에서 약간 더 낮은 것으로 나타났다.

5.4.3. 분포

[GAAKO 마우스에게 단회 IV 급속 주사한 이후 아발글루코시다제 알파 및 알글루코시다제 알파의 생체 내 분포 (시험 10-00818)]

- GAAKO 마우스의 간, 심장 및 골격근으로 아발글루코시다제 알파의 조직 분포는 알글루코시다제 알파와 생체 내 분포 양상이 유사하였다. 아발글루코시다제 알파와 알글루코시다제 알파 가운데 간 조직 분포에 있어 유일하게 일관되고 통계적으로 유의한 차이는 투여 후 6시간 및 24시간째에 심장에서 관찰되었고 아발글루코시다제 알파를 투여한 이후 증가한 효소 활성이 발견되었다. 간에서도 통계적으로 유의한 차이가 관찰되었지만, 그 변화의 방향은 시점 간에 달랐기 때문에 생물학적 유의성은 불명이다. 골격근으로의 분포는 아발글루코시다제 알파를 투여받았던 군과 알글루코시다제 알파를 투여받았던 군 간에 유사하였다.

[GAAKO 마우스에게 단회 또는 다회 IV 급속 주사한 이후 아발글루코시다제 알파의 생체 내 분포(시험 09-3559)]

- 아발글루코시다제 알파를 투여한 이후 골수 시료를 분석한 결과 GAAKO 마우스의 골수로 아발글루코시다제 알파의 생체 내 분포에 대한 용량 비례적인 증가가 입증되었다.

- 용매 투여 24시간 후 : 최저정량한계 아래
- 50mg/kg 아발글루코시다제 알파 1번 투여 24시간 후 : 121.2±27.9㎍/g
- 50mg/kg 아발글루코시다제 알파 2번 투여 24시간 후 : 218.9±58.2㎍/g
- 50mg/kg 아발글루코시다제 알파 3번 투여 24시간 후 : 369.1±70.5㎍㎍/g

5.4.4. 대사

- 아발글루코시다제 알파에 대해 동물을 대상으로 비임상 대사 시험을 실시하지 않았다. 아발글루코시다제 알파가 당단백질인 점을 고려해 볼 때 이는 세포 내 기구에 의해 소규모 펩티드 또는 아미노산으로 분해되리

라 예상된다.

- Genz-669342 링커 또는 그 밖의 히드라진 구조가 함유된 분해생성물(즉 히드라진, 4-히드록시부탄히드라지드(HBH) 및 아미노옥시아세틸히드라지드(AOAH))의 방출을 정량적으로 추정하고자 아발글루코시다제 알파, Genz-669342 및 Genz-669342 링커를 사람의 간세포에서 배양하는 시험관 내 연구 결과 2건이 제출되었다.

- 시험관 내 인간 간세포에서 직접 또는 Genz-669342 링커의 중간 분할을 통한 아발글루코시다제 알파 또는 Genz-669342의 하이드라진 함유 화합물 형성이 아주 적거나 존재하지 않음을 보여주었다.
- Genz-669342 링커에 대한 분해/대사의 주요 경로가 하이드라진 함유 분해 산물을 야기하지 않았음을 나타냈다.

5.4.5. 배설

- 아발글루코시다제 알파에 대한 배설 시험은 실시한 바 없다. 아발글루코시다제 알파는 세포 내 기구에 의해 소규모 펩티드 또는 아미노산으로 대사되리라 예상된다.

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 효력시험

- 폼페병 마우스 모델에서 아발글루코시다제 알파가 심장, 횡격막 및 기타 골격근에서 글리코겐을 효과적으로 고갈시킬 수 있다는 점을 입증하였다. 수행된 시험 조건에서 심장 조직에 대한 약리학적 활성 용량(PAD)은 4 mg/kg IV이며, 횡격막과 기타 골격근에 대해서는 12 mg/kg IV였다. 용량 기준으로 비교했을 때 글리코겐 감소 측면에서 아발글루코시다제 알파는 알글루코시다제 알파보다 대략 3~7배 더 강력한 효력을 나타냈다.
- 아발글루코시다제 알파는 알글루코시다제 알파에 bis-M6P가 함유된 글리칸을 접합함으로써 만들어진다. 글리칸이 2개와 7개 사이인 아발글루코시다제 알파를 알글루코시다제 알파와 비교한 결과 알글루코시다제 알파 대비 상당한 효력 증가를 얻기 위해 3개의 글리칸이 필요함을 확인하였다.
- 시알산 5.5mol/mol ~ 7.2mol/mol의 범위에 있는 알글루코시다제 알파로부터 만들어진 아발글루코시다제 알파는 폼페병 마우스에서 유사한 효력을 보였다.

- 일반약리시험 또는 안전성약리시험

- 사이노몰거스 원숭이 26주간 독성시험에서 중추신경계, 심혈관계, 호흡기 파라미터에서 아발글루코시다제 관련 영향은 관찰되지 않았다.

- ADME

- GAAKO 마우스를 대상으로 한 단회투여 약동학시험을 통해 아발글루코시다제 알파 20mg/kg을 투여한 이후 혈청 반감기는 0.59시간~0.74시간이었다. 4mg/kg, 40mg/kg을 투여한 CD-1 마우스와 20mg/kg을 투여한 GAAKO 마우스에서의 약동학적 파라미터는 유사하였다.
- CD-1 마우스와 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 한 단회 용량 증량 약동학적 평가 결과, 포화 동태의 특성인 순환 반감기 연장 및 전신 노출 증가 및 이에 상응하는 청소율 감소를 나타냈으며, 아발글루코시다제 알파의 최종 반감기는 종 전반에서 비슷하였다.
- 반복 투여의 경우 4mg/kg 및 40mg/kg의 용량을 CD-1 마우스에 투여하였을 때 첫 번째 투여와 네 번째 투여 간 약동학적 파라미터의 차이는 없었다. 마찬가지로, 사이노몰거스 원숭이에서 40 mg/kg 용량 수준으로 첫 번째 주입과 네 번째 주입 사이에 유의한 차이는 확인되지 않았으나, 50 mg/kg 이상 투여시에는 연속 주입 이후 반감기 증가, 최대 농도, 노출 증가, 청소율의 감소가 나타났다. 이러한 변화가 발생하는 이유는 알려진 바 없다.
- 사이노몰거스 원숭이에서 아발글루코시다제 알파에 서로 다른 농도의 글리칸을 첨가한 것은 아발글루코시다제 알파의 노출에 명백한 영향을 미치지 않았다.
- GAAKO 마우스 단회투여 약동학 시험에서 아발글루코시다제 알파에 대한 몇 가지 주요 약동학 매개변수가

알글루코시다제 알파와는 다르게 나타났다. 이러한 차이는 아발글루코시다제 알파에 대한 최종 반감기 및 분포 용적 감소로 규명되었다. GAAKO 마우스를 대상으로 한 분포시험에서 알글루코시다제 알파와 아발글루코시다제는 유사한 양상의 조직 분포를 보였다. 아발글루코시다제 알파 대다수가 간에 분포하며, 그 다음 더 적은 양이 심장에 분포하고 골격근에는 거의 분포하지 않는다.

- 서로 다른 농도(5.5mol/mol 또는 7.2mol/mol)의 시알산이 함유된 알글루코시다제 알파에서 만들어진 아발글루코시다제 알파 간 약동학의 차이는 확인되지 않았다.
- 마우스 소핵(MMN) 평가를 뒷받침하기 위해 골수에서의 아발글루코시다제 알파 조직 분포를 평가 결과, 아발글루코시다제 알파가 GAAKO 마우스에서 용량의존적으로 골수 구획에 분포하였다.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 미국 FDA 허가 후 공증된 TOC 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 4건, 1상 2건, 2상 1건, 3상 1건

- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 치료경험이 없는 LOPD 환자에서 아발글루코사다제를 알글루코시다제 알파와 비교하는 EFC14028 시험이다.
- ACT14132 시험은 이전에 치료경험이 있는 생후 >6개월의 IOPD 환자에서의 유효성을 뒷받침한다.
- TDR12857과 LTS13769 시험은 아발글루코시다제 알파의 장기 유효성에 대한 증거를 뒷받침한다.

6.3. 생물약제학시험

- 별도의 생물약제학시험은 수행되지 않았다.
- 아발글루코시다제 알파에 대한 전신 노출은 밸리데이션된 효소결합면역흡착검사(ELISA) 방법으로 혈장에서 측정되었다.
- 폼페병 환자는 건강한 시험대상자와 비교하여, 육탄당 사당류 (hexose tetrasaccharides; Hex4)의 주요 성분인 글루코스 사당류 (Glc4)를 포함하여, 소변에서 증가된 양의 Hex4를 배설한다. 감소된 Hex4 농도는 ERT에 대한 반응성과 관련된 것으로 나타났다. 그러므로, Hex4는 ERT를 투여 받은 폼페병 환자에 대한 잠재적 약력학 생체표지자로 확인되었다. Glc4 정량을 위해 LLOQ가 0.5 µg/mL인 텐덤 (tandom) 질량 분석법을 동반한 액체 크로마토그래피 (LC-MS/MS)가 검증되었다. 검증된 분석의 범위는 순수 소변에서 0.5에서 400 µg/mL였다.
- 면역원성(항-약물 항체[ADA])

- ADA 및 중화항체(Nab) 발생의 평가는 단계적 접근(ADA 스크리닝, 확증적 분석, ADA 역가, ADA양성 샘플에서 Nab 평가)으로 수행되었다.
- 초기에는 ADA에 대해 검체를 스크리닝하는 효소결합면역흡착분석(ELISA)과 반응의 특이성을 확인하는 방사면역침전(RIP) 분석을 사용해 면역원성을 평가하였다. 후기에는 부동 차단점(floating cut point) 및 약물 경쟁 확증적 분석을 사용하는 ELISA 분석법을 사용하였다. 약물 내성은 아발글루코시다제 알파 1.00 µg/mL였다.
- ADA 양성 샘플은 2가지 분석법(효소 활성의 억제, 세포 흡수 억제)을 사용하여 Nab를 평가하였다. 첫 NAb 분석은 4-MU-α-D-glucoside에서 4-MU를 분열시키는 아발글루코시다제 알파의 촉매 활성을 방해할 수 있는 ADA를 검출했다. 2번째 NAb 분석은 세포로 형광 표지 효소가 흡수되는 것을 방해할 수 있는 ADA를 검출

하는 세포-기반 분석이었다.

- 아발글루코시다제 알파와 알글루코시다제 알파가 모두 동일한 단백질 서열을 공유하기 때문에, 투여된 약물에 대해 발생한 항체는 나머지 약물과 교차-반응할 수 있다. 또한, 아발글루코시다제 알파는 링커를 통해 화학적으로 부착된 추가적인 글리칸을 보유하는데, 이는 아발글루코시다제 특이적 ADA의 발생을 야기할 수 있다. 이에 알글루코시다제 알파에 대한 교차 반응성 및 아발글루코시다제 알파 특이적 항체를 검출하는 방법이 검증되었다.

6.4. 임상약리시험

- 3건의 LOPD 환자 대상 임상시험 및 1건의 IOPD 환자 대상 임상시험에서 총 120명의 성인 및 23명의 소아 환자가 임상시험에 등록되었다. LOPD 환자를 대상으로 한 아발글루코시다제의 PK 및 PK/PD는 1명의 소아 환자를 포함한 75명의 환자에서 탐색되었다. IOPD 환자를 대상으로 하는 PK 및 PK/PD는 16명의 환자에서 탐색되었다. 집단 약동학(PopPK) 분석이 LOPD 환자를 대상으로 하는 3건의 시험에서 합산된 자료를 사용하여 수행되었다. 탐색적 PK-유효성 분석이 시험 EPC14028에 근거하여 LOPD 환자를 대상으로 수행되었다.

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목
[TDR12857/NEO1] 치료 경험이 없거나 알글루코시다제 알파로 치료받은 후기발병형 폼페병 환자에서 neoGAA 반복 격주 주입의 안전성, 내약성, 약동학, 약력학, 및 탐색적 유효성에 대한 공개, 다기관, 다국가, 상승 용량 시험							
1 / 2 상	TDR12857/ NEO1	안 전 성 , PK, PD, 탐색적 유효성	공개, 상승 용량, 반복 IV 점적 투여	18세 이상 LOPD 환자 치료경험이 없는 환자 (n=10) 이전 알글루코시다제 알파 치료 경험이 있는 환자 (n=14)	IV 5, 10, 20 mg/kg qow	24주간 qow 13회 주입	**<안전성>** **<약동학>** **<약력학>** 소변 Hex4 농도 정성적 및 정량적 골격근 MRI 골격근 글리코겐 함량
[LTS13769/NEO-EXT] 폼페병 환자에서 아발글루코시다제 알파의 반복 격주 주입의 장기 안전성 및 약동학에 대한 공개, 다기관, 다국가 연장 시험							
1 / 2 상	LTS13769/N EO-EXT	안 전 성 , PK, PD, 탐색적 유효성	공 개 , TDR12857 연장 시험	18세 이상 LOPD 환자 treatment naive (n=8) treatment experienced (n=11)	IV 20mg/kg qow	최대 6년	**<안전성>** **<약동학>** **<약력학>** **<유효성>**

6.4.1. 환자에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성

[시험 TDR12857]): 치료 경험이 없거나 알글루코시다제 알파로 치료받은 후기발병형 폼페병 환자에서 neoGAA 반복 격주 주입의 안전성, 내약성, 약동학, 약력학, 및 탐색적 유효성에 대한 공개, 다기관, 다국가, 상승 용량 시험

- **용량선정**

- 개시 용량의 선택은 26 주 사이노몰거스 원숭이 시험에서 결정된 최대 무독성량 (NOAEL) (200 mg/kg qow)과 비임상 시험에서 관찰된 아발글루코시다제 알파의 약리학적 활성 용량 (PAD)에 근거하였다. NOAEL (200 mg/kg qow)에 10의 안전성 계수를 적용하여, 20 mg/kg qow가 가능한 개시 용량으로 간주되었다. 폼페병 마우스 모델에서, 상당한 글리코겐 청소율이 이 조직에서 알려졌기 때문에 아발글루코시다제 알파 4 mg/kg의 PDA가 심장 조직에 대해 보고되었다. 반면, 최소 12 mg/kg의 아발글루코시다제 알파에 대한 PAD가 횡격막 및 그 밖의 골격근 (사두, 삼두 및 요근)에서 글리코겐 축적에 유의할 만한 영향을 끌어내는 데 필요했다. 또한, 아발글루코시다제 알파는 동물 모델에서 4 회의 매주 투여 이후 알글루코시다제 알파와 비교하여 조직 글리코겐 감소 면에서 적어도 3- 내지 7-배 더 강력한 것으로 보고되었다. 비-임상 안전성 자료, 그리고 동물 모델에서 관찰된 역가와 PAD에 근거하여, 5 mg/kg qow의 첫 개시 용량이 선정되었다. 잠재적 안전성 신호의 모니터링을 허용하고 심장 및 골격근 사이의 PAD 차이를 고려하여 용량 상승 과정 (5 mg/kg에서 10 mg/kg 그리고 이어 20 mg/kg까지)이 사용되었다.

- **대상환자**

- 1군: 치료 경험이 없는 후기 발병형 폼페병 환자
- 이전에 ≥9개월 동안 알글루코시다제 알파 치료를 받은 후기 발병형 폼페병 환자

• **선정 기준**

- 18세 이상, GAA 효소 결핍 및/또는 GAA 유전자 돌연변이가 확인되었고; 알려진 심장 비대가 없으며; 보조 장치와 무관하게 중단하지 않고 50 m를 걸을 수 있고; 바로 선 자세에서 FVC가 ≥50%로 예측된 환자

• **투여요법**

- 24주 동안 5, 10, 또는 20 mg/kg qow로 아발글루코시다제 알파를 IV 주입 받았다.

• **평가변수** : 안전성, PK, PD, 탐색적 유효성

- PD : 골격근 글리코겐 함량, 골격 MRI 영상의 정성 및 정량적 측정, 소변 Hex4(hexose tetrasaccharide)
- 유효성 : 6분 보행 검사(6MWT), 보행, 계단, 고워 행동, 의자 복합기능 평가(GSGC), 대운동 기능 척도-88의 항목 D 및 E(GMFM-88-DE), 빠른 운동 기능 검사(QMFT), 소아 삶의 질 목록 다차원 피로 척도 - 성인 보고(PedsQL), 15개 근육군의 휴대용 동력측정검사(HHD), 폐기능 검사(PFT)

• **결과**

- 24명의 치료 받은 환자 가운데, 21명이 시험을 완료하였다.
  · 10명의 치료 경험이 없는 환자 중 9명 (5mg/kg=3명, 10mg/kg=3명, 20mg/kg=3명)
  · 14명의 이전 알글루코시다제 알파-치료 환자 중 12명 (5mg/kg=3명, 10mg/kg=4명, 20mg/kg=5명)
- 아발글루코시다제 알파는 대체로 안전하고 내약성이 양호했다. 사망이나 생명을 위협하는 중대한 이상반응(SAE)은 보고된 바 없다. 이후 시험을 중단한 1명의 치료 경험이 없는 환자 (5mg/kg)에서 보고된 호흡 곤란과 흉부 불편감의 2건의 약물-관련 SAE와 1명의 치료 경험이 있는 환자 (5mg/kg)에서 보고된 위장관 출혈을 포함하여, 2명의 환자가 3건의 SAE를 보고했다. 시험 기간 동안 경험한 대부분의 치료 후 발생한 이상반응(TEAE)은 경증의 강도인 것으로 간주되었다. 치료 경험이 없는 환자와 치료 경험이 있는 환자 간에 전체 TEAE 발생률의 차이는 없는 것으로 나타났고 치료 경험이 없는 환자 또는 치료 경험이 있는 환자에서 TEAE 발생률의 용량-관련(5 mg/kg, 10 mg/kg, 및 20 mg/kg) 경향은 관찰되지 않았다.
  · 가장 빈번히 발생한 TEAE
  1군 : 두통(4명, 8건), 발진(3명, 8건), 어지러움(3명, 7건), 오심(3명, 4건), 월경통(2명, 4건), 구강헤르페스(1명, 4건), 설사(3명, 3건)
  2군 : 두통(3명, 10건), 근육통(1명, 6건), 근골격 통증(3명, 4건), 낙상(2명, 4건), 비인두염(3명, 3건)
  · 중증의 TEAE
  1군 5mg/kg 용량군 2건 : 흉부 불편감, 발진
  2군 5mg/kg 용량군 7건 : 위장관 출혈, 빈혈, 흑색변, 어지러움, 실신, 혈량저하증, 저산소증
- 모든 군에서 8명의 환자가 주입관련반응 25건을 보고하였다. 1명의 환자에서 2건의 IAR/SAE(호흡 곤란과 흉부 불편감)를 제외하고, 모든 IAR은 중대하지 않았다. 1군의 9명 환자(90.0%)가 항-아발글루코시다제알파 항체에 대해 혈청 전환(양성)되었고, 2군의 9명 중 2명 환자(22.2%)는 항 아발글루코시다제 알파 항체에 대해 베이스라인 시 음성이었다가 혈청 전환되었다. 효소 활성 억제 검사에서 양성인 환자는 없었으며 1군에서 1명의 환자만이 효소 흡수 억제 검사에서 양성이었다.
- 아발글루코시다제 알파 노출은 5에서 20 mg/kg까지 주요한 이탈 없이 용량 비례적으로 증가했다. 5, 10 및 20 mg/kg 투여 이후, 아발글루코시다제 알파의 PK 파라미터는 제 1 주, 제 13 주 및 제 25 주에 유사한 것으로 보였는데, 이는 qow 투여 이후 축적이 없음을 시사한다. 치료 경험이 없는 환자와 이전에 알글루코시다제 알파로 치료 받은 환자 사이에 유사한 PK 프로파일이 관찰되었다. 최종 반감기 (t1/2z)는 0.7에서 1.5 시간, 혈장 청소율 (CL)은 0.92에서 1.57 L/h 및 항정-상태 분포 용적 (Vss) 2.4에서 3.7 L을 나타내었다.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

- 내인적 인자가 아발글루코시다제 알파의 PK에 미치는 영향을 평가하는 특별한 시험은 수행되지 않았다. 연령, 성별, 인종, 체중, 신장 기능, 실험실 파라미터 그리고 면역원성의 영향이 합산된 자료를 사용하여 PopPK 분석에서 LOPD 환자를 대상으로 평가되었다
- **(연령)** 연령이 16에서 78세인 75명의 LOPD 환자 (연령이 < 18세인 1명의 환자 그리고 연령이 ≥ 65세인 환자의 16%)를 포함하는 PopPK 분석은 연령을 아발글루코시다제 알파의 PK에 영향을 미치는 유의할 만한 공변량으로 확인하지 않았다. 연령 범주 가운데 20 mg/kg qow 투여 이후 노출의 유의미한 차이는 관찰되지 않았다
- **(성별)** 집단 PK 데이터세트의 75 명의 LOPD 환자 가운데, 36 명 (48 %)은 여성이었고 39 명 (52 %)은 남성이었다. 집단 PK 분석은 성별을 아발글루코시다제 알파의 PK에 영향을 미치는 유의할 만한 공변량으로 확인하지 않았다. LOPD 환자에서 20 mg/kg qow 투여 이후 노출의 유의미한 차이는 관찰되지 않았다.
- **(인종)**

- 68 명의 코카서스인 (집단의 90.7 %), 3 명의 아시아인 (4 %), 2 명의 흑인 (2.7 %), 및 2 명의 기타 인종 (2.7 %) 자료를 통한 PopPK 분석은 LOPD 환자에서 인종을 아발글루코시다제 알파의 PK에 영향을 미치는 유의할 만한 공변량으로 확인하지 않았다. 인종 가운데 20 mg/kg qow 투여 이후 노출의 유의미한 차이는 관찰된 바 없다.
- IOPD 환자에서, 8 명의 환자는 코카서스인이었고 8 명의 환자는 아시아인이었다. 알글루코시다제 알파에서 임상적 저하를 입증한 IOPD 환자의 경우, 20 mg/kg 또는 40 mg/kg qow를 투여 받은 아시아인 및 비-아시아인 (즉, 코카서스인) IOPD 환자 사이에 아발글루코시다제 알파 노출의 차이에 대한 증거는 관찰되지 않았다.

- (체중) 체중이 38에서 129 kg에 이르는 75 명의 LOPD 환자 (< 50 kg인 5 명의 환자, 50 및 99 kg 사이인 59 명, 그리고 ≥ 100 kg 인 11 명)를 포함하는 PopPK 분석은 체중을 아발글루코시다제 알파의 PK에 영향을 미치는 유의할 만한 공변량으로 확인하지 않았다. 20 mg/kg 이후 아발글루코시다제 알파의 항정 상태 노출에서 작은 차이가 관찰되었는데, AUC2W 중앙값은 체중이 50 및 100 kg 사이인 환자와 비교하여 < 50 kg인 환자에서 32 % 더 낮았고 ≥ 100 kg인 환자에서 41 % 더 높았다.

- ACT14132 임상에서의 IOPD 소아 환자 데이터를 포함한 PopPK 보고서(POH1019)가 추가로 제출되었다. 총 91명의 IOPD와 LOPD 환자 (20mg/kg 투여 : < 50 kg인 11 명의 환자, 50 및 99 kg 사이인 55 명, ≥ 100 kg 인 10 명, 40mg/kg 투여 : < 50 kg인 9 명의 환자, 50 및 99 kg 사이인 1 명)를 포함한 PopPK 분석 결과 체중증가에 따라 Cmax와 AUC2W가 약간 증가하였고 이는 이전에 LOPD 환자에서의 PopPK 분석과 유사하였다. AUC2W 와 Cmax 중앙값은 체중이 50 및 100 kg 사이인 환자와 비교하여 < 50 kg인 환자에서 각각 28.4%, 20.5 % 더 낮았고 ≥ 100 kg인 환자에서 각각 14.5%, 16.7 % 더 높았다.

- (신 장애) 경증 신 장애 (MDRD 공식을 사용하여 계산된 e-GFR을 근거함)를 보이는 6 명의 환자를 포함하는 75 명의 LOPD 환자를 대상으로 한 PopPK 분석은 eGFR 및 Clcr을 아발글루코시다제 알파의 PK에 영향을 미치는 유의할 만한 공변량으로 확인되지 않았다. 경증 신 장애 및 정상 신 기능을 보이는 환자 사이에 20 mg/kg qow 투여 이후 노출의 유의미한 차이는 관찰되지 않았다. 중등증 또는 중증 신 장애 환자에서 자료는 입수된 바 없다.
- (그 밖의 내인적 인자) PopPK 분석에서 알부민, 빌리루빈, 알칼리성 인산분해효소, ALT, AST 및 CK의 영향이 공변량으로 시험되었다. 아발글루코시다제 알파의 PK에 영향을 미치는 유의할 만한 공변량으로 확인된 파라미터는 없었다. 20 mg/kg qow 투여 이후 어느 파라미터에 대해서도 노출의 유의미한 차이는 관찰되지 않았다.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

- **이전의 알글루코시다제 알파 치료**

- PopPK 분석에 포함된 75 명의 LOPD 환자 가운데, 14 명이 이전에 알글루코시다제 알파 치료를 받았다. 이전의 알글루코시다제 알파 치료는 아발글루코시다제 알파의 PK에 영향을 미치는 유의할 만한 공변량으로 확인되지 않았다. PopPK 분석에 포함된 아발글루코시다제 알파 20 mg/kg qow으로 치료 받은 70 명의 환자 가운데 (치료 경험이 없는 58 명 및 이전에 알글루코시다제 알파로 치료 받은 12 명), 치료 경험이 없는 환자와 이전에 알글루코시다제 알파로 치료 받은 환자 사이에 노출의 유의미한 차이는 관찰된 바 없다.

- 영아발병형 대 후기발병형 폼페병 환자

- IOPD 및 LOPD 환자 사이에 공식적인 비교는 수행되지 않았다. 소아 IOPD 환자 (시험 ACT14132) 그리고 성인 LOPD 환자 (시험 EFC14028) 사이의 아발글루코시다제 알파 노출에 대한 기술적 비교가 NCA에 근거하여 20 mg/kg qow(두 집단 모두에 제공된 공통 투여 요법)에서 이루어졌다. IOPD 환자에서 더 낮은 노출에 대한 경향이 관찰되었다. IOPD 환자의 노출 (체중 범위: 10-64 kg)을 ≤ 64 kg (범위: 38-62.2 kg)의 더 낮은 체중 범위를 보이는 15 명의 LOPD 환자와 비교하였을 때, 두 집단 사이에 중첩되는 노출이 보고되었다. 소아 IOPD 환자에서 더 낮은 노출의 경향은 두 폼페병 집단 사이의 체중 차이에 주로 기인했을 수 있다.

6.4.4. 약동학시험

- **후기 발병형 폼페병(LOPD) 환자(POH0703)**

- 데이터세트는 3 건의 임상시험 (TDR12857, LTS13769 및 EFC14028)에서 총 75명의 LOPD 환자가 PopPK 분석에 포함되었다. PopPK 분석에 포함된 집단의 연령 중앙값은 만 47.2세였다(범위: 만 16~78세). 전체 환자의 52%가 남성이었고, 90.7%가 백인이었으며, 체중 중앙값은 75.0 kg(범위: 38.0~129 kg)이었다. 대다수의 환자(60/75명, 80%)는 최초 용량으로 20 mg/kg을 투여받았다(시험 EFC14028의 51명 및 시험 TDR12857의 9명). 또한, 시험 LTS13769 동안 5 mg/kg을 투여받은 환자 6명 및 10 mg/kg을 투여받은 환자 4명이 2~3년 후 20 mg/kg으로 전환했다.

- PopPK 분석에서 아발글루코시다제 알파 PK는 선형 및 비선형 미카엘리스 멘텐(Michaelis-Menten) 청소율이 포함된 3구획 모델에 의해 기술되었다. 주입 시작 후 10~18시간 사이에 지속되는 첫 번째 동태 단계는 주로 선형적 청소율을 특징으로 했다. 매우 낮은 농도(20 mg/kg qow에서 평균 Cmax ≤0.05%)에서 발생한 두 번째 동태 단계는 2개의 연속된 말초 구획과 미카엘리스 멘텐 청소율을 특징으로 했다. 첫 번째 동태 단계가 아발글루코시다제 알파 총 노출에 대한 주요 기여인자였던 반면, 두 번째 단계는 부분적인 기여만 보였다(약 1%).

- 20 mg qow의 4시간 IV 주입 후, 평균 Cmax(CV%) 및 AUC2W는 각각 273 µg/mL(24.2%) 및 1220 µg.h/mL(28.6%)였다.

- PopPK 분석에 근거하여, 아발글루코시다제 알파의 예측된 중심 컴파트먼트 분포 용적은 3.35 L, 혈장 선형 청소율은 0.869L/h 였으며, 선형 제거와 관련된 전형적 반감기는 2.7 시간이다.

- 비컴파트먼트 분석(NCA)이 수행된 각 개별시험에서 아발글루코시다제 알파의 PK를 평가하기 위해 사용되었다. NCA를 사용하였을 때, 최종 반감기는 20 mg/kg 이후 1.34 및 1.55 시간 사이의 범위였다. NCA에서 반감기는 주입 종료 이후 8 시간까지 (주입 개시 이후 약 12 시간에 해당) 수집된 PK 샘플을 통해, 즉 선형 제거가 우세한 단계에 수집된 샘플이나 선형 및 비-선형 제거가 모두 존재하는 적어도 하나의 샘플을 통해서도 계산되었다. 이는 PopPK 분석과 비교하였을 때 NCA에서 기록된 더 짧은 반감기를 설명했다.

- 20 mg/kg qow로 치료 받은 환자의 AUC2W와 관련하여 유사한 아발글루코시다제 알파 노출이 NCA 및 PopPK 분석에서 확인되었다. PopPK 분석에 대해 관찰된 약간 더 낮은 변동성은 모든 환자에 대해 고정된 주입 기간 (3.71 시간)이 사용된 한편 NCA에서 실제 주입 기간이 사용되었기 때문일 수 있다.

- 이전에 알글루코시다제 알파 20 mg/kg qow로 치료 받은 환자에서, 5, 10 및 20 mg qow 이후 아발글루코시

다제 알파의 축적은 관찰되지 않았다. 이는 아발글루코시다제 알파의 짧은 t1/2z와 일치한다.

- 5, 10 및 20 mg/kg qow 이후, Cmax및 AUC2W에 대한 용량 비례성에서 주요한 이탈은 관찰되지 않았다. 이는 아발글루코시다제 알파의 전체 청소율에서 비-선형 제거의 제한적인 기여와 일관된다.

- **영아 발병형 폼페병(IOPD) 환자**

- 단일 시험 ACT14132의 IOPD 환자 총 16명이 비컴파트먼트 분석(NCA)에 포함되었다. 이들 환자의 연령 중앙값은 만 8.0에서 9.8세(범위: 만 1세~12세)였다. 환자의 62.5%가 남성이었고, 50%가 백인 및 50%는 아시아인이었다. 체중 중앙값은 23.4에서 27.3 kg(범위: 10~64 kg)이었다. 시험의 상승 용량 설계로 인해, 20 mg/kg qow 용량 용법은 알글루코시다제 알파에 대한 임상적 저하를 보인 환자를 대상으로 시험되었고, 40 mg/kg qow 용량 용법은 20 mg/kg 용량이 안전하다고 밝혀진 후 알글루코시다제 알파 투여에 대한 임상적 저하 또는 최적이 아닌 반응을 보인 환자를 대상으로 시험되었다.
- 20 또는 40 mg/kg qow를 투여받은 IOPD 환자에 대한 평균(SD) 아발글루코시다제 알파 혈장 농도-시간 프로파일에서 40 mg/kg qow를 투여받은 임상적 저하자 및 최적이 아닌 반응자에서 유사한 프로파일이 관찰되었다.
- 20 mg/kg qow의 4시간 IV 주입 후, 평균 Cmax 및 AUC2W는 각각 175~189 µg/mL 및 805~923 µg.h/mL 범위였다. 40 mg/kg qow의 7시간 IV 주입 후, 아발글루코시다제 알파 노출은 저하자 및 최적이 아닌 반응자에서 동일한 범위 내에 있었으며, 평균 Cmax는 250~403 µg/mL, AUC2W는 1720~2630 µg.h/mL였다. Cmax 및 AUC2W에 대한 용량 비례성에서 주요한 이탈은 관찰되지 않았다. 또한 Cmax및 AUC2W는 단회 및 반복 투여 이후 유사한 것으로 나타나 시간 경과에 따른 아발글루코시다제 알파의 축적이 없음을 가리키며 아발글루코시다제 알파의 짧은 t1/2z에 부합된다.
- 아발글루코시다제 알파 20 mg/kg 및 40 mg/kg qow 이후, 평균 항정 상태 분포 용적은 3.5 ~ 5.4 L 의 범위였다.
- 아발글루코시다제 알파 20 mg/kg 및 40 mg/kg qow 이후, 평균 혈장 청소율은 각각 0.673에서 0.696 L/h, 그리고 0.526에서 0.683 L/h 범위였다. 평균 t1/2z은 20 mg/kg에서 0.60에서 0.70 h, 그리고 40 mg/kg에서 0.81에서 1.19 h 범위였다. 40 mg/kg qow에서, 아발글루코시다제 알파의 청소율 및 t1/2z은 임상적 저하자 및 최적이 아닌 반응자 모두에서 동일한 범위에 속했다.

6.4.5. 약력학시험(PD)

폼페병의 약력학(PD) 생체표지자는 아발글루코시다제 알파가 글리코겐 축적(Hex4) 부담 및 근육 손상(CK, ALT, AST)을 감소시키는 능력을 보여주었다.

LOPD 환자에서, 알글루코시다제 알파 20 mg/kg qow와 비교하였을 때 아발글루코시다제 알파 20 mg/kg qow 이후 Hex4, CK, ALT 및 AST에 근거하여 더 큰 개선이 관찰되었다.

IOPD 환자에서, 20 mg/kg qow로 치료 받은 환자와 비교하여 40 mg/kg qow로 치료 받은 환자에서 지속적이고 더 현저한 개선을 보인 모든 PD 생체표지자에 대해 분명한 용량 반응이 관찰되었다. 또한, 그 결과는 아발글루코시다제 알파가 20 mg/kg qow에서 이전에 알글루코시다제 알파 (추천 용량을 초과하는 경우 포함)로 치료 받고 반응이 저하된 환자에서 PD 반응을 안정화시키거나 개선하는 데 효과적이었다고 제시한다.

[소변 Hex4]

- **후기 발병형 폼페병(LOPD) 환자**

- 제 1/2 상 TDR12857 시험에서, 소변의 Hex4가 LOPD 환자에서 25 주 동안 5, 10 및 20 mg/kg qow로 아발글루코시다제 알파를 투여한 이후 격월로 평가되었다. 알글루코시다제 알파 치료 경험이 없는 환자의 경우, 소변 Hex4의 감소는 첫 아발글루코시다제 알파 투여 이후 2 주 이내에 시작되었다 (제 3 주). 제 25 주에, 13.2 %에서 36 %에 이르는 평균 감소가 치료 경험이 없는 환자에서 관찰되었고 용량 수준에 대한 분명한 관

련성을 보이지 않았다. 가장 높은 베이스라인 수치를 보인 환자 그룹 (10 mg/kg)에서 가장 큰 감소가 관찰되었다 (평균 ± SD: 13.0 ± 4.75 mmol/mol 대 5 mg/kg 및 20 mg/kg에서 각각 7.0 ± 3.92 및 5.4 ± 4.3 mmol/mol). 알글루코시다제 알파로 이전에 치료 받은 환자에서 유사한 반응이 확인되었었고 동일한 정도의 평균 감소 (7.5 %에서 20.5 %)를 보였으며 용량 반응의 증거는 없었다. 장기 안전성 시험 LTS13769에서, Hex4 수준의 감소는 아발글루코시다제 알파 20 mg/kg qow로 치료 받은 환자에서 6 년까지 동일한 정도로 유지되었다.

- 제 3 상 시험 EFC14028의 PAP에서, 소변 Hex4가 LOPD 환자에서 49 주 동안 20 mg/kg qow에서 아발글루코시다제 알파 또는 알글루코시다제 알파를 투여한 이후 분기별로 평가되었다. ETP에서, PAP에서 알글루코시다제 알파로 치료 받은 환자는 아발글루코시다제 알파 20 mg/kg qow로 전환되었고 소변 Hex4는 6 개월 동안 분기별로 그 이후에는 6 개월마다 평가되었다. 알글루코시다제 알파 그룹 (평균 ± SD: 8.74 ± 5.04 mmol/mol)보다 아발글루코시다제 알파 그룹 (12.71 ± 10.10 mmol/mol)에서 소변 Hex4의 약간 더 높은 평균 베이스라인 수치가 관찰되었으나 중앙값 수치는 유사했다 (7.30 mmol/mol 대 8.55 mmol/mol). PAP 및 ETP에 대한 소변 Hex4의 베이스라인 대비 평균 (SE) 백분율 변화는, PAP에서 알글루코시다제 알파 20 mg/kg qow으로 치료 받은 환자보다 아발글루코시다제 알파 20 mg/kg qow로 치료 받은 환자에서 소변 Hex4의 더 큰 평균 감소가 보고되었는데, 제 49 주에 -10.8 %와 비교하여 -53.9 %에 도달했다. ETP에서 제 121 주에 이르는 자료가 이용가능한 환자에서, 아발글루코시다제 알파 20 mg qow로 전환한 알글루코시다제 알파 환자는 6 개월 이내에 PAP 동안 이미 아발글루코시다제 알파로 치료 받은 환자와 동일한 수준의 Hex4 감소에 도달했다.

Figure 9 - Mean (SD) urinary Hex4 over time after 5, 10 and 20 mg/kg qow in late-onset disease patients naïve to alglucosidase alfa treatment (TDR12857)

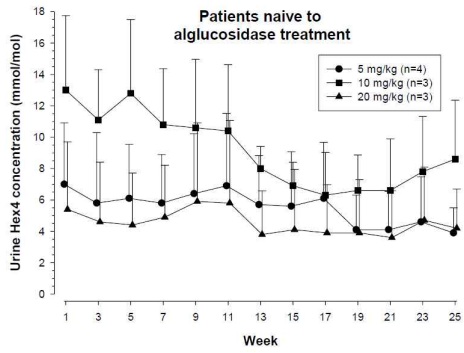
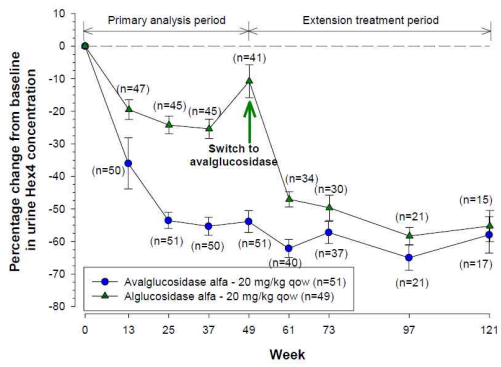


Figure 10 - Mean (SE) percentage change from baseline in urinary Hex4 over time after avalglucosidase alfa or alglucosidase alfa 20 mg/kg qow in late-onset Pompe disease patients (primary analysis and extension treatment periods – EFC14028)



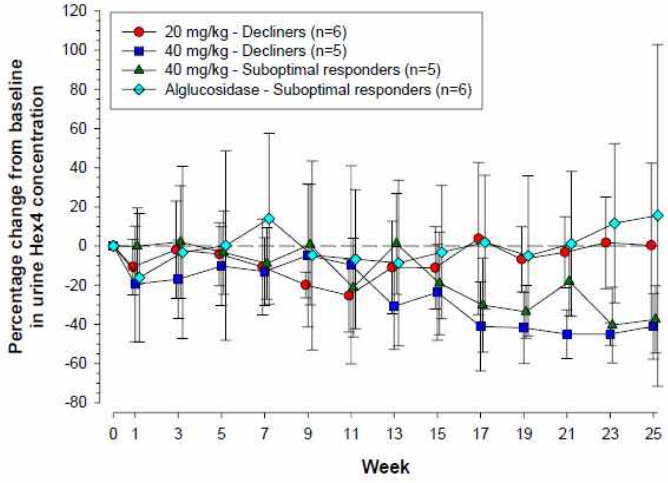
- **영아 발병형 폼페병(IOPD) 환자**

- 제 2 상 ACT14132 시험의 PAP에서, 소변 Hex4가 25 주 동안 20 및 40 mg/kg qow의 아발글루코시다제 알파 또는 이전에 투여 받은 안정적인 용량 (범위: 20 mg qow에서 40 mg/kg qw까지)의 알글루코시다제 알파 투여 이후 IOPD 환자에서 격월로 평가되었다. ETP에서 소변 Hex4는 6 개월마다 평가되었다.
- 베이스라인의 소변 Hex4 수준에 대한 평균 수치는 아발글루코시다제 알파 40 mg/kg qow로 치료 받은 알글루코시다제 알파에 대한 임상적 저하자 및 최적이 아닌 반응자와 비교하였을 때 (각각 63.43 및 54.81 mmol/mol) 아발글루코시다제 알파 20 mg/kg qow로 치료 받은 알글루코시다제 알파에 대한 임상적 저하자에서 더 높았다 (80.25 mmol/mol). 안정적인 알글루코시다제 알파 qow 또는 qw 투여로 치료 받은 최적이 아닌 반응자에서, 베이스라인의 소변 Hex4 수준에 대한 평균 수치는 52.16 mmol/mol이었다.
- 아발글루코시다제 알파 20 mg/kg qow로 치료받은 알글루코시다제 알파에 대한 저하자와 비교하였을 때 아발글루코시다제 알파 40 mg/kg qow로 치료받은 알글루코시다제 알파에 대한 저하자와 최적이 아닌 반응자에서 더 큰 평균 감소 경향이 관찰되었다. 제 25 주에, 평균 감소는 20 mg/kg qow의 0.34 %와 비교하여 40 mg/kg qow에서 37 %에서 41 %에 이르는 범위였다. 아발글루코시다제 알파 40 mg/kg qow로 치료 받은 모

든 환자가 제 25 주에 Hex4의 베이스라인 대비 감소를 보인 한편 20 mg/kg qow에서 감소는 덜 현저했고 반응은 더 가변적이었다. 안정적인 용량의 알글루코시다제 알파 (범위: 20 mg qow에서 40 mg/kg qw까지)로 치료받은 임상적 저하자와 비교하였을 때도 40 mg/kg qow로 치료받은 환자는 소변 Hex4에서 더 현저하고 변동이 덜한 감소를 나타냈다.

- 아발글루코시다제 알파 20 mg/kg qow로 치료 받은 알글루코시다제 알파에 대한 저하자는 20 mg/kg qow에서 40 mg/kg qw (즉, 추천 용량을 초과하는 경우 포함)의 안정적인 알글루코시다제 알파 용량에서 치료 받은 최적이 아닌 반응자의 경우와 유사한 반응을 보였다.

Figure 11 - Mean (SD) percentage change from baseline in urinary Hex4 over time after avalglucosidase alfa 20 and 40 mg/kg qow or alglucosidase alfa in infantile-onset Pompe disease patients (primary analysis period - ACT14132)



[골격근 자기공명영상(MRI)]

- 전반적으로, 환자의 근육 질량 지수, 교차 단면 분석, Dixon 지방 분획 및 수분 T2 (B1 매핑 [mapping]을 동반하거나 하지 않는) 결과는 5 년에 걸쳐 대체로 안정적이었다. 전형적으로 이 집단의 환자는 질병 진행으로 인해 이들 영역에서 감소될 것으로 예상되었고, 이는 아발글루코시다제 알파 치료가 근육 보존에 기여할 수 있음을 시사할 수 있다.

[사두근 조직의 글리코겐 함량]

- 제 1/2 상 TDR12857 시험에서, 사두근 글리코겐 수준에 대한 평가를 위한 생검이 LOPD 환자에서 25 주 동안 5, 10 및 20 mg/kg qow로 아발글루코시다제 알파를 투여한 이후 베이스라인 및 제 27 주에 수행되었다. 장기 안전성 시험 LTS13769에서 생검은 2 년마다 수행되었으나, TDR12857 시험에서 근육 생검에서 글리코겐 함량 < 5 %를 보인 환자 (유의할 만한 임상적 저하를 보이지 않은 환자) 에서는 필요하지 않았다.
- 시험 TDR12857에서, 근육의 글리코겐 수준은 베이스라인에서 낮았고 시험 종료 시점에 대부분 변화되지 않고 유지되었다. 글리코겐 수준의 작은 감소가 아발글루코시다제 알파 용량과 어떠한 관련성도 보이지 않고 알글루코시다제 알파 치료 경험이 없는(그룹 1) 9 명의 환자 중 4 명에서 관찰되었고, 이전에 알글루코시다제 알파로 치료 받은(그룹 2) 9 명의 환자 중 5 명에서 관찰되었다.
- 시험 LTS13769에서, 소수의 환자만이 근육 생검을 받았고, 글리코겐 평가에 대해 제한적인 자료가 이용가능하다. 근육 생검은 TDR12857에서 입수된 이전 근육 생검이 글리코겐 함량 ≥ 5 %를 보인 3 명의 환자에서 수행되었다. 3 명의 환자 중 2 명은 마지막 이용가능한 시점에 글리코겐 수준 < 5 %를 보였다. 1 명의 환자는 글리코겐 함량 > 5 %에서 20 mg/kg 용량으로 전환하기 전에 마지막 근육 생검을 받았고 이후 추가적인 생검을 거부했다. 유의할 만한 임상적 저하로 인해 근육 생검을 필요로 한 환자는 없었다.
- 전반적으로, 치료 경험이 없거나 이전에 알글루코시다제 알파로 치료 받은 환자 대다수에서 수집된 생검은 낮

은 수준으로 축적된 글리코겐을 통해 경증 질병을 나타냈고, 이는 아발글루코시다제 알파가 전체 또는 리소좀 글리코겐에 미치는 영향에 대한 조직병리학적 평가를 어렵게 만들었다.

[크레아틴 키나아제]

- **전체 아발글루코시다제 알파 치료 환자 풀 (합산된 아발글루코시다제 알파의 안전성 군)**

- 평균 (SD) CK 수치는 689.99 (546.14) IU/L에서 제 45 주에 441.68 (347.23) IU/L까지 그리고 제 97 주에 414.98 (307.79) IU/L까지 감소되었다.

- **후기 발병형 폼페병(LOPD) 환자**

- 제 3 상 시험 EFC14028의 PAP에서, CK는 LOPD 환자에서 49 주 동안 아발글루코시다제 알파 또는 알글루코시다제 알파를 20 mg/kg qow로 투여한 이후 매달 평가되었다. 알글루코시다제 알파 그룹 (평균 [SD]: 566 [431] IU/L)보다 아발글루코시다제 알파 그룹 (740 [578] IU/L)에서 CK에 대해 약간 더 높은 평균 베이스라인 수치가 관찰되었다. PAP에 대한 CK의 베이스라인 대비 평균 (SD) 백분율 변화는 알글루코시다제 알파 20 mg/kg qow로 치료받은 환자보다 아발글루코시다제 알파 20 mg/kg qow로 치료받은 환자에서 CK의 더 큰 평균 감소가 보고되었는데, 약 3 배 더 높은 감소를 보였다. 제 49 주에, 알글루코시다제 알파로 치료 받은 환자의 -104 %와 비교하였을 때 아발글루코시다제 알파로 치료 받은 환자의 평균 감소는 -307 %였다.

- **영아발병형 폼페병 환자**

- 유사한 베이스라인 CK 수준이 아발글루코시다제 알파 20 mg/kg qow로 치료받은 알글루코시다제 알파에 대한 임상적 저하자 (평균 [SD]: 1102 [932] IU/L), 그리고 아발글루코시다제 알파 40 mg/kg qow로 치료받은 알글루코시다제 알파에 대한 저하자 및 최적이 아닌 반응자 (각각 1445 [164] IU/L 및 1211 [597] IU/L)에 대해 관찰되었다. 안정적인 알글루코시다제 알파 qow 또는 qw 투여로 치료받은 최적이 아닌 반응자에서, 베이스라인 CK 수준의 평균 수치 (SD)는 1136 (673) IU/L이었다.
- 아발글루코시다제 알파 40 mg/kg qow 이후, CK의 지속적인 감소가 PAP 기간 동안 관찰되었다 (제 25 주에 33 %까지). 이 감소는 ETP 기간 동안 1 년의 치료 이후 50 %에 도달하며 강조되었다. 아발글루코시다제 알파 20 mg/kg 이후, 평균 CK 수치에 근거한 베이스라인 대비 변화를 보이지 않고 더 높은 반응 변동성이 관찰되었다.
- 아발글루코시다제 알파 20 mg/kg qow로 치료받은 알글루코시다제 알파에 대한 저하자는 제 25 주에 각각 -21.6 % 및 -1.84 %에 도달한 20 mg/kg qow에서 40 mg/kg qw (즉, 추천 용량을 초과하는 경우 포함)의 안정적인 알글루코시다제 알파 용량에서 치료된 최적이 아닌 반응자의 경우와 중첩되는 반응을 보였다.

[ALT 및 AST]

- **전체 아발글루코시다제 알파 치료 환자 풀 (합산된 아발글루코시다제 알파의 안전성 군)**

- 베이스라인부터 제 97 주까지 ALT 및 AST의 연속적인 감소가 관찰되었다. 평균 (SD) ALT 수치는 74.41 (51.98) IU/L에서 제 45 주에 45.83 (26.19) IU/L까지 그리고 제 97 주에 36.74 (21.76) IU/L까지 감소되었다. 평균 (SD) AST 수치는 85.34 (80.48) IU/L부터 제 45 주에 45.91 (33.43) IU/L까지 그리고 제 97 주에 39.80 (24.14) IU/L까지 감소되었다.

- **영아 발병형 폼페병(IOPD) 환자**

- 아발글루코시다제 알파 40 mg/kg qow 이후, ALT 및 AST의 지속적인 감소가 PAP 기간 동안 관찰되었고 제 25 주에 각각 26-37 % 및 35-40 %에 도달했다. 이 감소는 ETP 기간 동안 61 주의 치료 이후 50 % (ALT)에서 59 % (AST)에 도달하며 강조되었다. 아발글루코시다제 알파 20 mg/kg qow 이후, 더 낮은 감소가 관찰되었는데 이는 약 20 % 이하까지 도달하고 유지되었다.
- 아발글루코시다제 알파 20 mg/kg qow로 치료 받은 알글루코시다제 알파에 대한 저하자는 ALT 및 AST 모두에 대해 20 mg/kg qow에서 40 mg/kg qw (즉, 추천 용량보다 더 높은 경우 포함)에 이르는 안정적인 알글루코시다제 알파 용량으로 치료 받은 최적이 아닌 반응자의 경우와 중첩되는 반응을 보였다. 제 25 주에,

베이스라인 대비 변화는 아발글루코시다제 알파와 알글루코시다제 알파 환자에 대해 각각 ALT의 경우 14.9 % 및 1.72 %까지 그리고 AST의 경우 11.6 % 및 7.46 %까지 감소되었다.

[E-R 관련성]

- 49 주 동안 아발글루코시다제 알파 20 mg/kg으로 치료받은 LOPD 환자에서 PD 파라미터 Hex4 및 유효성 파라미터 (% 예측 FVC 및 6MWT)에 대해 E-R 관련성의 증거는 관찰되지 않았다. 그러나, Hex4와 유효성의 E-R 관련성을 증명할 수 없는 것은 이 자료가 약물이 낮거나 중간 정도의 PK 변동성을 보인 단회 투여 수준 (20 mg/kg qow)에서 만들어졌기 때문일 수 있다.

- **후기 발병형 폼페병(LOPD) 환자에서 노출과 Hex4 관련성**

- 아발글루코시다제 알파 노출 (AUC2W 및 Cmax)과 소변 Hex4 수준 사이의 관련성이 LOPD 환자에서 탐색되었다. LOPD 환자에서 20 mg/kg 이후 노출과 Hex4 수준 사이의 관련성에 대한 증거는 관찰되지 않았다.

- **영아 발병형 폼페병(IOPD) 환자에서 노출과 Hex4 관련성**

- PD 파라미터 Hex4에 대해 IOPD 환자에서 관찰된 용량 효과 반응에 부합되게 노출이 증가됨에 따라 더 낮은 Hex4 수준에 대한 경향이 관찰되었다.

- **후기 발병형 폼페병(LOPD) 환자에서 노출과 유효성 관련성**

- 아발글루코시다제 알파의 노출 (AUC2W 및 Cmax)과 일차 및 첫 이차 유효성 평가변수 (예측 FVC % 및 6MWT) 사이의 관련성이 PAP 기간에 49 주 동안 아발글루코시다제 알파 20 mg/kg qow로 치료 받은 LOPD 환자를 대상으로 한 시험 EFC14028에서 탐색되었다.
- 제 49 주에 노출과 FVC의 베이스라인 대비 변화 백분율 사이의 관련성에 대한 분명한 증거는 관찰된 바 없다.
- 제 49 주에 6MWT에서 베이스라인 대비 변화에 대한 E-R 관련성의 분명한 증거는 관찰되지 않았다.

6.5. 유효성 및 안전성

6.3.1. 유효성・안전성시험 개요

- 2상 1건, 3상 1건

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	평가항목	결과
[EFC14028(COMET)] 치료 경험이 없는 후기 발병형 폼페병 환자에서 아발글루코시다제 알파의 2주 1회 반복투여의 유효성과 안전성을 알글루코시다제 알파와 비교한 제3상, 다기관, 다국가, 무작위배정, 이중 눈가림 시험							
3상 (일차분석 49주, cut-off date 2020.03.19)	EFC14028/ COMET	무작위, 이중맹검, 대조약 대조	≥만 3세 치료 경험 이 없는 LOPD 환자 (100명) 12개월 맹검 + 장기 공개	일차분석기간(PAP) 49주 IV avalglucosidase alfa 20 mg/kg qow (51명) IV alglucosidase alfa 20 mg/kg qow 12개월 (49명) 연장투여기간(ETP) IV avalglucosdiase alfa 20 mg/kg qow	PAP: 49주 ETP: 최대 5.5년	FVC(% 예측치) 6MWT	FVC(% 예측치) 아발글루코시다제 알파 LS 평균 변화량 2.89%(0.88) vs. 알글루코시다제 알파 0.46%(0.93) LS 평균 차이 2.43(129)로 비열등성 마진 1.1%을 초과하여 통계적 비열등성 충족(p=0.0074), 우월성 달성 못함(p=0.0626) 6MWT 32.21m(9.93) vs 2.19(10.40), LS 평균 차이 30.01(14.43) (nominal p=0.0405)
[ACT14132(mini-COMET)] 영아 발병형 폼페병으로 알글루코시다제 알파 치료를 받고 임상적 저하 또는 최적이 아닌 임상 반응을 보인 환자에서 아발글루코시다제 알파(neoGAA, GZ402666)의 안전성, 약동학, 예비 유효성을 평가하는 공개라벨, 상승 용량 코호트 시험							
2상 (일차분석 25주, cut-off date 2019.09.3	ACT14132 /Mini-COMET	공개 상승 용량	<만 18세 최소 6개월 동안 이전에 alglucosdiase alfa 치료경험이 있는	일차분석기간(PAP) Stage 1: IV qow 6개월 avalglucosidase alfa 20 (cohort 1)(n=6) 또는 40 mg/kg (cohort	PAP: 25주 ETP: 최대 7년	GMFM-88 QMFT Pompe-PEDI LVM z score IPFD	일차 분석(25주) 동안 유효성 평가변수 결과는 아발글루코시다제 알파 투여 후 안정화되거나 개선되었음 GMFM-88 총 백분율 점수 평균 변

0)			IOPD 환자 clinical decline (stage 1) (n=11) sub-optimal clinical response (stage 2) (n=11)	2)(n=5) stage 2: IV 6개월 avalglucosidase alfa 40 mg/kg qow(n=5) 또는 alglucosidase alfa 현재 안정 용량(n=6) 연장투여기간(ETP) IV avalglucosidase alfa 20 (cohort 1) or 40 mg/kg (그 외 모든 환자) qow			화 임상적 저하자 20mg/kg 아발글루코시다제 알파 2.62%(9.33), 40mg/kg 아발글루코시다제 알파 3.54%(5.46) 최적의 임상반응이 아닌 자 40mg/kg 아발글루코시다제 알파 4.20%(4.32), 알글루코시다제 알파 6.82%(3.34) QMFD 총점 평균 변화 임상적 저하자 20mg/kg 아발글루코시다제 알파 -0.17(4.45), 40mg/kg 아발글루코시다제 알파 3.20(4.55) 최적의 임상반응이 아닌 자 40mg/kg 아발글루코시다제 알파 4.25(3.3), 알글루코시다제 알파 5.17(4.54) Pompe-PEDI 기능적 기술 척도 이동성 영역 변환 점수 평균 변화 임상적 저하자 20mg/kg 아발글루코시다제 알파 6.19(10.55), 40mg/kg 아발글루코시다제 알파 2.12(4.04) 최적의 임상반응이 아닌 자 40mg/kg 아발글루코시다제 알파 2.60(1.72), 알글루코시다제 알파 5.20(5.95)

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

시 험 명	**EFC14028(COMET) 치료 경험이 없는 후기 발병형 폼페병 환자에서 아발글루코시다제 알파의 2주 1회 반복투여의 유효성과 안전성을 알글루코시다제 알파와 비교한 제3상, 다기관, 다국가, 무작위배정, 이중 눈가림 시험**			
임상단계	Phase 3		Study code.	EFC14028
자료의 적합성	■ 허가당시제출자료 □ 전문학회지 □ 국내외기관			
	Publications : 학회지명 vol:페이지, 년도 (ISSN :), SCI 등재여부			
시험기관	기관명	26개국 69기관 스크린, 55기관 환자 등록	연구책임자	Dr Mazen Dimachkie
			시험기간	2016.11.02~ongoing Primary completion date(cut-off date): 2020.03.19 report date: 2020.09.01. supplemental analysis cut off date 2020.07.03 addendum date 2020.08.14 addendum to report dated 2020.08.05
시험목적	**일차 목적**은 바로 선 자세에서 예측 강제폐활량(FVC)%으로 측정하여 호흡 근력에 대한 아발글루코시다제 알파의 영향을 알글루코시다제 알파와 비교 평가하는 것이다. **이차 유효성 목적**은 6분 보행 검사(6MWT)로 측정한 기능적 지구력뿐만 아니라 흡기 근력(최대 흡기압[MIP]으로 측정), 호기 근력(최대 호기압[MEP]으로 측정), 하지 근력(휴대용 근력계[HHD]로 측정), 운동 기능(빠른 운동 기능 검사[QMFT]를 이용하여 평가) 및 건강 관련 삶의 질(의료 결과 연구 12개 항목 단축형 건강 설문[SF-12]을 이용하여 평가)에 대한 아발글루코시다제 알파의 영향을 알글루코시다제 알파와 비교 평가하는 것이다. 추가 목적은 운동 기능, 상지 근력, 건강 관련 삶의 질, 환자 보고 결과에 대한 아발글루코시다제 알파 치료의 영향 및 약동학(PK), 탐색적 약력학(PD), 약물유전체학을 확인하는 것이다. 시험은 PAP 종료 시 알글루코시다제 알파에서 아발글루코시다제 알파로 전환한 환자에서의 유효성과 안전성 및 최대 5.5년 동안 진행 중인 공개 연장에서의 장기 유효성과 안전성도 평가한다.			
대상질환 및	**<주요 선정기준>**			

피험자수		어느 조직이든 GAA 효소 결핍이 확인되었고 (확인되었거나) GAA 유전자 돌연변이 2개가 확인되었어야 한다. **시험 대상자 수:** 계획 : 96명 무작위배정 : 100명 치료 : 100명 유효성 평가 : 100명 안전성 평가 : 100명 약동학 : 49명
시험 약물	대상약물	Avalglucosidase alfa
	대조약물	alglucosidase alfa
	위약	-
시험 내용	투여군 투여방법 (투여경로) 투여기간 기타	**<투여군 및 투여방법>** 투여경로 : IV 투여 용량 : 20mg/kg 2주 1회(qow) 층화인자 : 베이스라인 FVC, 성별, 연령, 국가(일본 또는 일본-외) 알글루코시다제 알파군에 속한 환자는 PAP 종료 시 아발글루코시다제 알파 치료로 전환되었다. 환자는 데이터베이스가 잠금되고 일차 분석이 완료될 때까지 무작위배정된 치료에 대해 눈가림된 채로 유지되었다. **<용량 조절>** 용량 및/또는 투여 빈도 변경은 AE에 기인한 경우를 제외하고 허용되지 않으며, 이러한 용량 변경이 발생된 경우 이는 시험계획서 위반이 아니며 시험자는 용량 변경이 발생된 경우 의뢰자와 의논해야 한다. 최대 권장용량 20 mg/kg qow 이상의 용량 증가는 어떠한 환자에 대해서도 허용되지 않는다. **<투여기간>** • 49주 이중 눈가림 치료 기간(일차 분석기간; PAP) • 최대 144주 공개 장기 추적관찰 기간(연장치료기간; ETP) 두 활성 치료 간에 가능한 유효성의 차이를 발견하기에 적절한 시험 기간을 보장하기 위해 일차 유효성 평가변수에 대해 49주의 평가 시점이 선택되었다. • 관찰기간 : 295주
평가 변수	유효성	• **일차 평가변수:** - 베이스라인부터 12개월(49주)까지 바로 선 자세에서 예상되는 FVC (노력폐활량) % 변화 • **주요 이차 평가변수:** - 6분 보행 검사 (6MWT) 보행거리의 변화 - 최대흡기압 (MIP)과 최대호기압 (MEP) (% 예상 비율) - 휴대용 근력계 (HHD)로 측정한 하지 근력 - 빠른 운동 기능 검사(QMFT)로 측정한 운동기능 - 건강 관련 삶의 질 (의료 결과 연구 12개 항목 단축형 건강 설문 (SF-12)) • **탐색적 평가변수** - 운동기능 : 대운동기능 척도-88(GMFM-88) 및 보행, 계단, 고위 행동, 의자 복합기능 평가 (GSGC) - HHD로 평가한 상지 근력 - 건강 관련 삶의 질 : EuroQoL 5개 영역 5개 수준 및 소아용 삶의 질 측정 도구 일반 핵심척도(PedsQL Generic Core Scale)) - 환자 보고 결과 설문 : 폼페병 증상 척도(PDSS)/폼페병 영향 척도(PDIS), Rasch-구축 폼페-특정 활동 척도 (R-PAct) 및 변화에 대한 환자의 전반적 인상(PGIC)
	안전성	이상사례, 혈액학 검사, 생화학검사
통계분석		**<표본 수 결정>** • 표본 수 계산은 바로 선 자세에서 제49주째 FVC (% 예측치)의 베이스라인 대비 변화인 일차 유효성 평가변수를 기반으로 하였다. 예상되는 치료 효과 크기는 알글루코시다제 알파의 승인을 뒷받침하는 핵심 시험(AGLU02704-LOTS 및 완료된 아발글루코시다제 알파 시험 TDR12857의 결과에서 추정하였다. 평균 실제 치료 차이(아발글루코시다제 알파 - 알글루코시다제 알파)를 2.0%, 공통 표준

		편차(SD)를 5.1% 및 결측치가 있는 환자를 10%로 가정하면, 양측 유의 수준 5%에서 96명의 환자(1:1 무작위배정 비) 표본 수는 알글루코시다제 알파 대비 아발글루코시다제 알파의 비열등성(NI)을 80%의 검정력으로 입증할 수 있을 것으로 추정된다. AGLU02704-LOTS에서 추정된 알글루코시다제 알파 효과에 기반하여 1.1%의 비열등성 한계를 사용하였다. 제안된 한계는 위약 치료 효과 대비 알글루코시다제 알파에 대한 80% 신뢰구간 하한의 약 50%를 나타낸다. 알글루코시다제 알파와 아발글루코시다제 알파의 실제 차이가 예측치의 3.5%인 경우(AGLU02704-LOTS 시험과 TDR12857 시험 간의 교차-시험 비교에 기반하여 제안됨), 시험은 알글루코시다제 알파 대비 아발글루코시다제 알파의 우월성을 적어도 85%의 검정력으로 입증할 수 있을 것이다. **<통계분석>** • **1차 유효성 분석**: - 일차분석은 베이스라인 대비 변화를 결과 변수로 하는 반복 측정 혼합 효과 모델(MMRM)을 이용하여 mITT 집단에서 분석되었다. MMRM은 베이스라인 FVC(예측치에 대한 백분율)와 연령, 성별, 치료군, 방문 및 치료-방문 상호작용을 고정 효과로 포함하였다. 치료군 간 공유된 비구조적 공분산 행렬을 이용하여 환자 내 오류를 모델링하였고 Kenward-Roger 근사를 이용하여 자유도를 추정하였다. 제한 최대 우도법을 이용하여 모델을 적합했다. 치료군 간 차이는 MMRM 모델 내에서 제49주 방문 시 최소제곱(LS) 평균에 기반하여 추정하였다. 이 분석에는 치료 중단 상태에 상관없이, 제49주까지 모든 베이스라인-후 평가가 포함되었다; 결측치는 대체되지 않았으며 임의결측(MAR)으로 간주되었다. 일차 통계 목적은 상기 MMRM 모델에 기반하여, 5% 유의 수준에서 일차평가변수(베이스라인에서 제49주까지 FVC 예측 %변화)에 대해 1.1% 한계로 알글루코시다제 알파 대비 아발글루코시다제 알파의 NI를 검정하는 것이다. NI를 충족하는 경우(즉, 그룹 간 차이에 대한 양측 95% 신뢰구간 하한이 >-1.1%) 시험은 일차 통계 목적을 충족한 것으로 간주되었다. 비열등성이 입증된 후, 전체 5% 유의 수준에서 알글루코시다제 알파 대비 아발글루코시다제 알파의 우월성을 검정해야 한다. - 결측치의 영향을 평가하기 위해 민감도 분석이 수행되었다. 연령, 성별, 및 FVC (% 예측치)의 베이스라인 대비 백분율 변화에 따른 하위군 분석을 포함하여, 일차 유효성 평가변수에 대한 추가 보조 분석이 수행되었다. • **이차 유효성 분석** - 6MWT (보행 거리); MIP와 MEP (% 예측치); 하지 근력(HHD); 운동 기능(QMFT), 및 HRQoL (SF-12)을 포함하여, 각 이차 유효성 평가변수의 분석은 해당 매개변수의 베이스라인 점수에 따라 추가 보정한, 동일한 MMRM 모델에 기반하여 분석되었다. 검사 도구를 이용할 수 없는 <18세의 환자를 배제한 SF-12를 제외하고, 이차 평가변수의 분석은 mITT 집단을 이용하여 수행되었다. - 각 평가변수의 치료 차이는 MMRM 모델의 테두리 내에서 추정된 제49주째 LS 평균 차이로 평가되었으며, p-값과 해당하는 양측 95% CI가 제공되었다. • **다중성 고려사항** - 일차 유효성 평가변수(FVC% 예측치의 베이스라인 대비 변화)는 알글루코시다제 알파 대비 아발글루코시다제 알파의 비열등성 한계(NI)에 대해 먼저 검정되었다. NI가 입증된 후, 동일한 전체 5% 유의수준에서 알글루코시다제 알파 대비 아발글루코시다제 알파의 우월성을 검정해야 한다. - 일차 유효성 평가변수에 대해 알글루코시다제 알파 대비 아발글루코시다제 알파의 우월성이 입증된 경우, 이차 유효성 평가변수에 대한 가설 검정은 닫힌(closed) 검정 원칙에 따라 정해진 검정 순서로 진행되며, 5% 유의 수준을 달성하지 못한 첫 번째 단계에서 중단된다. · 제49주째 6MWD의 베이스라인 대비 변화(우월성 검정) · 제49주째 MIP의 베이스라인 대비 % 예측치 변화(우월성 검정) · 제49주째 MEP의 베이스라인 대비 % 예측치 변화(우월성 검정) · 제49주째 HHD(하지 요약 점수)의 베이스라인 대비 변화(우월성 검정) · 추가 이차 평가변수의 분석은 보조적 목적으로 간주되었다.
결과(도표화 자료 등)	인구학적정보	**시험 대상자 수:** 총 100명의 LOPD 환자가 PAP에 무작위배정되었고 다음과 같이 IMP에 노출되었다 - 아발글루코시다제 알파군 : 51명 등록(성인 50명, 소아 1명) 및 PAP 완료, 48명 ETP 진행 중. 3명 치료 중단(AE 2명) - 알글루코시다제 알파군 : 49명 등록 44명 PAP 완료, 5명 치료 중단(AE 4명, 동의철회 1명), 44명 ETP 등록, 43명은 진행 중(AE 1명 연장 치료 중단)

		인구통계학 및 질병 특성 - 연령, 성별, 인종, 민족성, 체중, 키, 및 체질량지수(BMI)와 관련하여 두 치료군 간에 균형을 잘 이루었다. 1명을 제외한 모든 환자는 18세 이상이었다; 소아 환자(16세)는 아발글루코시다제 알파군에 등록되었다. 베이스라인 시 연령 중앙값(범위)은 아발글루코시다제 알파군의 경우 47.7세(16~78), 알글루코시다제 알파군의 경우 48.9세(20~78)였다. 각 군에서 환자의 거의 절반이 남성이었다. 체중 중앙값(범위)은 아발글루코시다제 알파군의 경우 75.9 kg (38 ~ 129), 알글루코시다제 알파군의 경우 78.6 kg (46 ~ 139)이었다. 대다수의 환자(아발글루코시다제 알파군 환자 51명 중 47명[92.2%], 알글루코시다제 알파군 환자 49명 중 47명[95.9%])는 백인이었다; 일본인 환자 1명이 등록되어 아발글루코시다제 알파군에 무작위배정되었다. 히스패닉 또는 라틴계는 아발글루코시다제 알파군(5.9%)보다 알글루코시다제 알파군(24.5%)에서 더 빈번하였는데, 이러한 결과는 라틴 아메리카(알글루코시다제 알파군에서 14.3%, 아발글루코시다제 알파군에서 3.9%)와 북미(알글루코시다제 알파군에서 40.8%, 아발글루코시다제 알파군에서 27.5%)의 시험기관에서 등록된 알글루코시다제 알파군의 환자 비율이 더 높았기 때문이다. - 베이스라인 시 주요 유효성 매개변수는 아발글루코시다제 알파군과 알글루코시다제 알파군 간에 균형을 잘 이루었다.
	유효성	전반적으로, PAP에서 주요 유효성 매개변수는 아발글루코시다제 알파군과 알글루코시다제 알파군 간에 균형을 잘 이루었고, 기저 질환으로 인한 호흡기 및 근골격계 건강 장애를 반영하였다. 제49주째 FVC 예측치에 대한 백분율의 베이스라인 대비 변화인 일차 평가변수에 대해, 시험은 아발글루코시다제 알파로 치료받은 환자에서 임상적으로 유의한 개선을 입증하였고, 알글루코시다제 알파에 비해 수치적 이점을 보여주었다(LS 평균 차이 2.43%; 95% CI: [-0.13 ~ 4.99]; 통계적 비열등성 p=0.0074, 통계적 우월성, p=0.0626). 사전 명시된 우월성에 대한 기준이 충족되지 않았기 때문에, 다중성을 보정한 공식적인 검정은 사전에 지정된 검정 순서에 따라 중단되었다. 따라서 이차 유효성 평가변수에 대해 명목 p-값이 제시되었다. 2.89%(±0.88%)의 제49주째 FVC 예측치에 대한 백분율의 베이스라인 대비 변화는 또 다른 제한된 호흡기 질환인 특발성 폐 섬유증에 대한 임계값(threshold)를 적용했을 때 임상적으로 유의한 변화에 해당한다. 알글루코시다제 알파 대비 아발글루코시다제 알파의 우월성 기준이 일차 평가변수에 대해 충족되지 않았기 때문에(경계치 유의성), 다중성을 보정한 공식적인 검정은 사전에 지정된 검정 순서에 따라 중단되었다. 따라서 이차 유효성 평가변수에 대해 명목 p-값이 제시된다.

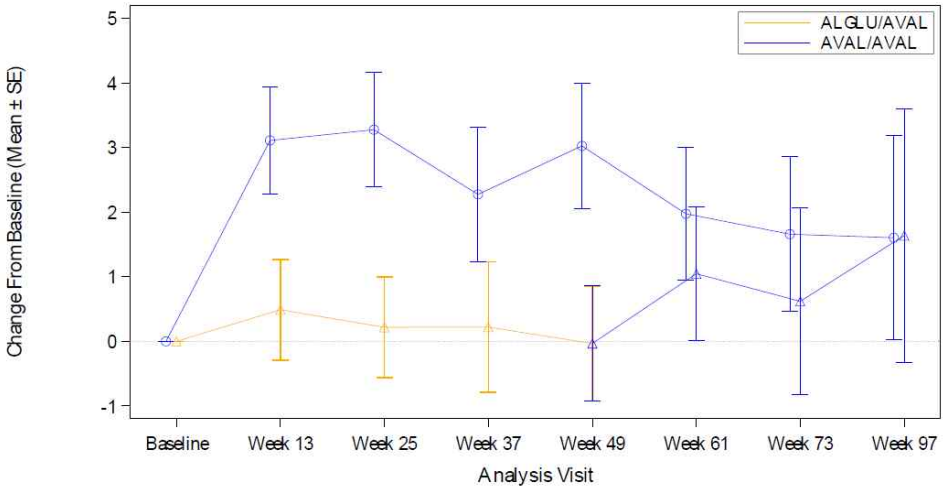
Table 3 - Summary of study design and key efficacy results for study EFC14028

Primary	endpoint	Avalglucosidase alfa 20 mg/kg qow (N=51)	Alglucosidase alfa 20 mg/kg qow (N=49)	Avalglucosidase alfa vs alglucosidase alfa
FVC (percent predicted)	Mean baseline (SD)	62.55 (14.39)	61.6 (12.4)	
	LS Mean change (SE)	2.89 (0.88)	0.46 (0.93)	
	LS Mean difference (SE)			2.43 (1.29)
	95% CI			-0.13, 4.99
	p-value for non-inferiority			0.0074
	p-value for superiority			0.0626
Secondary endpoints				
6MWT (distance walked in meters)	Mean baseline (SD)	399.3 (110.9)	378.1 (116.2)	
	LS Mean change (SE)	32.21 (9.93)	2.19 (10.40)	
	LS Mean difference (SE)			30.01 (14.43)
	95% CI			1.33, 58.69
	Nominal p-value			0.0405
MIP (percent predicted)	Mean baseline (SD)	59.9 (47.1)	60.65 (41.05)	
	LS Mean change (SE)	-0.29 (3.84)	-2.87 (4.04)	
	LS Mean difference (SE)			2.58 (5.59)
	95% CI			-8.54, 13.71
	Nominal p-value			0.6451
MEP (percent predicted)	Mean baseline (SD)	65.77 (38.97)	74.83 (35.22)	
	LS Mean change (SE)	2.39 (4.00)	5.00 (4.20)	
	LS Mean difference (SE)			-2.61 (5.83)
	95% CI			-14.22, 9.00
	p-value			0.6557
Lower extremity HHD composite score	Mean baseline (SD)	1330.45 (625.44)	1466.16 (604.91)	
	LS Mean change (SE)	260.69 (46.07)	153.72 (48.54)	
	LS Mean difference (SE)			106.97 (67.17)
	95% CI			-26.56, 240.50
	Nominal p-value			0.1150

• 노력폐활량

- 제49주에, FVC 예측치에 대한 백분율의 베이스라인 대비 LS 평균 백분율 변화(SE)는 아발글루코시다제 알파군에서 2.89 (0.88), 알글루코시다제 알파군에서 0.46 (0.93)으로, PAP 전반에 걸쳐 mITT 집단에서 이 호흡 기능의 주요 매개변수의 개선에 대한 아발글루코시다제 알파의 통계적 비열등성을 입증하였고(p=0.0074), 따라서 시험의 일차 통계 목적을 달성하였다. 제49주에 FVC 예측치에 대한 백분율의 LS 평균에 있어 알글루코시다제 알파 대비 아발글루코시다제 알파의 우월성에 대한 추론 검정은 경계치 유의성을 나타냈다 (p=0.0626).
- FVC 예측치에 대한 백분율의 베이스라인 대비 평균 변화는 제13주부터 제49주까지 알글루코시다제 알파와 비교하여 아발글루코시다제 알파에 대한 수치적 이점을 보여주었다.
- 처음에 알글루코시다제 알파군에 무작위배정된 49명의 환자 중, 44명은 연장 치료 기간에 들어갔고, 처음 치료에 대해 눈가림을 유지하면서 아발글루코시다제 알파로 치료를 전환하였다. 알글루코시다제 알파에서 아발글루코시다제 알파로 치료를 전환한 43명의 환자는 자료 마감(2020년 3월 19일) 시점에서 ETP에 계속 참여하였다. 순차적 등록으로 인해, 아발글루코시다제 알파로 치료를 전환한 43명의 환자 중 20명이 자료 마감 시점에 제49주와 제97주 시점 모두에서 평가되었다. 제49주부터 제97주까지 LS 평균(SE) 개선은 FVC 예측치의 0.15% (1.06)였다(p=0.8854; 95% CI: -1.95, 2.2). 비록 제49주와 제97주간 LS 평균에서 유의한 차이는 없었지만, 알글루코시다제 알파군에서 아발글루코시다제 알파군으로 전환한 후 97주에 아발글루코시다제 알파 군과 유사한 값으로 관찰된 값에서 수치적 개선이 확인되었다.

Figure 2 - Plot of Mean (SE) change from baseline of FVC (% Predicted) - in upright position over time up to Week 97 - in PAP and ETP - mITT population



ALGLU/AVAL	49	47	45	44	43	35	29	21
AVAL/AVAL	51	51	51	51	49	41	36	24

- mITT 집단의 FVC 예측치에 대한 백분율의 반응자 분석에서, 제49째 베이스라인 대비 ≥ 5%, ≥10%, 및 ≥15%의 상대적 증가를 보인 환자 수는 알글루코시다제 알파보다 아발글루코시다제 알파에서 더 많았으며, 로지스틱 회귀에서 오즈비(OR)는 각각 2.52 (95% CI: 1.08, 5.86), 1.78 (95% CI: 0.65, 4.86) 및 3.47 (95% CI: 0.86, 13.98)이었다.
- 하위군 분석
  · mITT 집단에 대해 연령군(<18세, ≥18세~ <45세, ≥45세), 성별, 베이스라인 FVC 그룹(<55%, 및 ≥55%), 지역, 베이스라인 보행 장치 사용, 베이스라인 6MWT 거리, 베이스라인에서 질병 기간 및 인종별로, 하위군 분석이 수행되었다. 전체적으로 mITT 집단에서, 하위군에 대해 알글루코시다제 알파보다 아발글루코시다제 알파에서 제49주째 FVC 예측치에 대한 백분율이 베이스라인 대비 더 크게 개선되는 경향이 관찰되었다. 베이스라인에서 FVC 예측치에 대한 백분율 ≥55%; 보행 거리 중앙값 ≥403.5 미터; 또는 진단 후 기간 ≥10.74 년의 베이스라인 값을 기반으로 한 하위군에 대한 추정치는 아발글루코시다제 알파에 대한 더 유리한 반응 경향을 시사하였다. 조사된 다른 모든 하위군(연령, 성별, 민족성, 또는 지리학적 지역)의 경우, 추정치는 어느 치료 쪽으로도 기울지 않았다.

● 기능적 지구력 평가, 6분 보행 검사

- 제49주에, 보행 거리의 베이스라인 대비 LS 평균(SE) 변화는 아발글루코시다제 알파군의 환자에서 32.21 미터(9.93)이고 알글루코시다제 알파군에서 2.19 미터(10.40)였으며, 명목상 유의한 차이는 알글루코시다제 알파와 비교하여 아발글루코시다제 알파에서 보행 기능이 더 개선되었음을 나타내었다(명목 p=0.0405). 보행 거리의 개선에 있어 >30 m의 이러한 치료 차이는 6MWT에 대해 일반적으로 중요한 최소 임상 차이로 간주되는 값을 초과하였다(보행 거리의 24m ~ 54 m 절대 변화). 제13주부터 제25주까지, 두 그룹 모두에서 보행 거리 및 보행 거리 예측치에 대한 백분율의 베이스라인 대비 평균 개선이 관찰되었으며, 알글루코시다제 알파군과 비교하여 아발글루코시다제 알파군에서 수치적으로 더 많이 증가하였다. 그러나, 알글루코시다제 알파군에서 관찰된 증가는 제37주 이후 감소를 보였고, 본질적으로 보행 거리의 증가를 역전시켰다. 18세 미만인 단일 환자의 경우, 6MWT의 보행 거리는 베이스라인에서 602 미터이며 제49주에 636 미터로, 거리 개선은 아발글루코시다제 알파군에 대한 LS 평균 개선의 SE 이내였다.
  보행 거리의 베이스라인 대비 개선과 관련하여, 제49주에 보행 거리 예측치에 대한 백분율의 베이스라인 대비 변화 추정치는 알글루코시다제 알파와 비교하여 아발글루코시다제 알파에서 유의하게 더 컸다: 각각 0.31% [1.62%] 대비 5.02% [1.54%] 개선(명목 p=0.0386). 관찰된 보행 거리 예측치에 대한 평균 백분율도 알글루코시다제 알파와 비교하여 아발글루코시다제 알파에서 수치적으로 더 많이 증가하였다.
- 시험 기간 전반에 아발글루코시다제 알파를 투여받은 환자에서 관찰된 보행 거리의 평균 및 LS 평균 증가는 제97주까지 지속되는 것으로 보였다. 처음에 제49주까지 눈가림된 알글루코시다제 알파 치료에 무작위배정된 49명의 환자 중, 44명은 연장 치료 기간에 들어갔고, PAP 동안 환자의 치료에 대해 눈가림을 해제하지 않고 아발글루코시다제 알파로 치료를 전환하였다. 치료를 전환한 43명의 환자가 자료 마감(2020년 3월 19일) 시점에 ETP을 진행 중이었다; 순차적 등록으로 인해, 제49주와 제97주 시점의 6MWT 자료는 이

43명의 환자 중 21명에 대해 이용 가능하였다. 제49주와 제97주에 6MWT를 평가한 알글루코시다제 알파군의 환자 21명에서, 보행 거리의 평균 변화는 제61주와 제73주에 베이스라인 수준 아래로 유지되었고, 이후 제97주에 증가하였다. 자료 마감 시점에 제97주 평가 자료가 있는 21명의 환자에서, 제49주와 비교하여 보행 거리의 LS 평균 개선은 23.32 미터(13.69)였다 (p=0.092; 95% CI: -3.87, 50.51).

- 시험 EFC14028의 mITT 집단에서 제49주째 6MWT 보행 거리에 대한 반응자 분석에서, 알글루코시다제 알파를 투여받은 환자보다 아발글루코시다제 알파를 투여받은 환자에서 베이스라인 대비 ≥54 미터의 증가를 보인 환자가 더 많았으며(아발글루코시다제 알파, 12명[23.5%]; 알글루코시다제 알파, 6명[12.2%]), 로지스틱 회귀의 오즈비는 2.09 (95% CI: 0.70, 6.25)였다.
- 하위군 분석

· 보행 거리 개선의 LS 평균 추정치가 알글루코시다제 알파에 유리했던 라틴 아메리카 지역을 제외하고, LS 평균 추정치는 알글루코시다제 알파보다 아발글루코시다제 알파에 유리한 것으로 나타났다.

• 최대흡기압 및 최대호기압

- 치료에 대한 MIP 및 MEP 반응은 일부 환자에서 가변적이었다. MIP 예측치에 대한 백분율의 베이스라인 대비 LS 평균(SE) 변화는 아발글루코시다제 알파군(-0.29% [3.84%])과 알글루코시다제 알파군(-2.87% [4.04%])에서 제49주까지 안정적이었으며, 어느 평가 시점에서도 명확한 치료 차이는 없었다.
- 반복된 쿼리 및 데이터베이스 잠금 이후, 4명의 환자에서 200 cmH_2O 이상의 생리적 수치 이상의(supraphysiologic) 베이스라인 MIP와 MEP 값이 확인되었다. 폼페병 환자에서 이상 수치는 타당하지 않으며 자료 입력 오류로 인한 것일 가능성이 높으므로, MIP와 MEP에 대해 이 4명의 환자를 제외한 사후(post hoc) 민감도 분석이 수행되었다. MIP에서 8.70% (2.09)의 LS 평균 증가(SE)가 관찰되어(LS 평균 차이 +4.40% [95% CI: -1.63, 10.44]), 호흡 기능에 대한 아발글루코시다제 알파 20 mg/kg qow의 이익이 확인되었다. 마찬가지로, MEP에서 10.89% (2.84)의 LS 평균 증가(SE)가 관찰되어(LS 평균 차이 +2.51% [95% CI: -5.70, 10.73]), MIP뿐만 아니라 MEP에 대한 아발글루코시다제 알파 20 mg/kg qow의 이익이 확인되었다. 순차적 등록으로 인해, 대부분의 환자는 제49주 이후 시점에 도달하지 않았다. 제49주부터 제97주까지 이용 가능한 자료가 있는, 아발글루코시다제 알파로 치료받은 환자는 MIP와 MEP가 크게 개선되었으며, 여기에는 제49주 이후 알글루코시다제 알파에서 아발글루코시다제 알파로 치료를 전환한 환자가 포함된다.

• 하지 근력 측정

- 하지 근력에 대한 HHD 복합 점수와 요약 점수(예측치에 대한 백분율)는 아발글루코시다제 알파와 알글루코시다제 알파 치료군 모두에서 베이스라인 점수보다 증가하였다. 제49주까지 치료군 간에 복합 점수의 수치적 차이가 있었다; 하지 복합 점수의 베이스라인 대비 LS 평균(SE) 변화는 아발글루코시다제 알파군에서 260.69 (46.07)이며, 알글루코시다제 알파군에서 153.72 (48.54)였다(치료 차이, 106.97 [67.17]; 명목 p=0.1150). 근력의 HHD 복합 점수의 베이스라인 대비 변화에 대해 알글루코시다제 알파와 비교하여 아발글루코시다제 알파에서 수치적으로 치료 반응이 더 높은 경향이 관찰되었다.
- 제49주째 HHD 요약 점수 예측치에 대한 백분율의 베이스라인 대비 LS 평균 변화(SE)는 아발글루코시다제 알파군에서 6.97 (1.34)이며 알글루코시다제 알파군에서 4.78 (1.41)이었다; 차이는 2.18(1.96)이었다(명목 p-값, 0.2681). 자료 마감 시점(2020년 3월 19일)에 제97주에 도달한 환자 중에서, 제49주 이후에 알글루코시다제 알파에서 아발글루코시다제 알파로 치료를 전환한 환자는 HHD 점수가 더 개선된 반면, 아발글루코시다제 알파로 계속 치료를 받은 환자는 더 높은 변동성을 보였고, 마감일까지 제97주에 평가를 받은 환자에서 평균 점수가 약간 더 낮은 것으로 관찰되었다.

• 빠른 운동 기능 검사

- QMFT 총점에서 명목상 통계적으로 유의한 치료 차이가 나타났다; 제49주째 베이스라인 대비 LS 평균 변화(SE)는 아발글루코시다제 알파군에서 3.98 (0.63)이고 알글루코시다제 알파군에서 1.89 (0.69)였으며, 차이는 2.08이었다(다중성 보정없이 명목 p-값 = 0.0288). 관찰된 평균 QMFT 총점은 치료군 간에 명백히 분리되었다. 또한 제97주에 도달한 모든 환자에 대해 관찰된 평균 QMFT는 지속적인 개선을 보여준다. 아발글루코시다제 알파로 치료를 전환한 후, PAP 동안 알글루코시다제 알파로 치료받은 환자의 QMFT 총점 수치는 시험 전반에 걸쳐 아발글루코시다제 알파를 투여받은 환자의 수치에 근접하였다. 두 치료군에서 개별 QMFT 항목은 대부분 베이스라인 대비 수치적으로 증가한 것으로 관찰되었으며, 아발글루코시다제 알파 그룹에서 베이스라인 대비 변화가 더 큰 것으로 보고되었다. 제49주에, 3가지 특정 항목(하지직거상, 의자에서 일어나기 및 10미터 걷기)의 베이스라인 대비 변화에 대해 명목상 통계적으로 유의한 치료 차이가 관찰되었다.

		• **의료 결과 연구 12개 항목 단축형 건강 설문(SF-12)** - SF-12 설문을 통한 HRQoL 평가는 성인 환자에서만 시행되었다. 베이스라인부터 제49주까지 SF-12 PCS(physical component summary) 점수의 LS 평균 변화(SE)는 아발글루코시다제 알파군에서 2.37 (0.99)이며 알글루코시다제 알파군에서 1.60 (1.07)이었다(다중성 보정 없이 명목 p값, 0.5996). 베이스라인부터 제49주까지 SF-12 MCS(mental component summary) 점수의 LS 평균 변화(SE)는 아발글루코시다제 알파군에서 2.88 (1.22)이며 알글루코시다제 알파군에서 0.76 (1.32)이었다(다중성 보정없이 명목 p값, 0.2427). PCS와 MCS 평균 점수는 아발글루코시다제 알파군에서 베이스라인부터 제97주까지 점진적으로 증가하였다.
	안전성	**<노출>** • PAP 동안, 환자당 아발글루코시다제 알파는 평균 24.8회 주입하였고 알글루코시다제 알파는 평균 22.8회 주입하였다. 아발글루코시다제 알파와 알글루코시다제 알파의 노출 기간 중앙값은 각각 11.53개월과 11.50개월이었다. • 자료 마감 시점에 시험의 ETP에 등록된 환자의 경우, PAP와 ETP 모두에서 아발글루코시다제 알파를 투여받은 환자는 환자당 전체 평균 26.2회 주입하였고, ETP에 알글루코시다제 알파에서 전환한 환자는 환자당 전체 평균 26.0회 주입하였다. **<안전성 프로파일>** • PAP 동안 아발글루코시다제 알파군의 환자 51명 중 44명(86.3%)과 알글루코시다제 알파군의 환자 49명 중 45명(91.8%)이 적어도 하나의 TEAE를 경험하였다. **(1) 이상반응** PAP 동안, PT별로 가장 흔히 보고된 TEAE(≥20%)는 아발글루코시다제 알파군에서 비인두염(23.5%), 요통(23.5%), 두통(21.6%), 알글루코시다제 알파군에서 두통(32.7%), 비인두염(24.5%), 낙상(20.4%)이었다. 인플루엔자 및 요통을 보고한 환자 수는 알글루코시다제 알파군(각각 2명[4.1%] 및 5명[10.2%])에 비해 아발글루코시다제 알파군(각각 9명[17.6%] 및 12명[23.5%])에서 더 많았다. 그러나 TEAE 사례는 전체적으로 PAP의 두 투여군 간에 상당히 균형을 이루었다. **(2) 중대한 이상반응** 시험 EFC14028의 PAP 기간 동안 투여 후 발생한 중대한 이상반응(TESAE)을 경험한 환자 비율은 알글루코시다제 알파군(12명[24.5%])보다 아발글루코시다제 알파군(8명[15.7%])에서 더 낮았다. 알글루코시다제 알/파군(22건)보다 아발글루코시다제 알파군(10건)에서 더 적은 TESAE가 보고되었다. PT별 가장 빈번한 사례(1회를 초과하여 보고됨)는 호흡곤란, 호흡부전, 신결석증이었다. **(3) 사망** PAP 동안 알글루코시다제 알파를 투여받은 1명의 환자가 급성 심근 경색(관련 없음)으로 인해 시험 제26일에 사망했다. **(4) 투여 중단** - PAP동안, 알글루코시다제 알파군에서 4명의 환자는 호흡곤란, 급성 심근 경색, 두드러기, 및 관절염의 TEAE로 인해 시험 치료를 중단하였다. **(5) 주입관련반응** 시험 EFC14028의 PAP 기간 동안 알글루코시다제 알파군(16명[32.7%])에 비해 아발글루코시다제 알파군에서 더 적은 수의 환자가 최소 1건의 임상시험 계획서 정의 IAR(13명[25.5%])을 보고했다. PT별로 가장 빈번하게 보고된 임상시험 계획서 정의 TEAE(>2명)는 아발글루코시다제 알파군에서 소양증(7.8%) 및 두드러기(5.9%)였고, 알글루코시다제 알파군에서 오심(8.2%), 소양증(8.2%), 홍조(6.1%)였다. 환자에서 보고된 임상시험 계획서 정의 IAR의 대다수는 경증의 중증도였다(아발글루코시다제 알파군에서 7명[13.7%], 알글루코시다제 알파군에서 10명[20.4%]). 임상시험 계획서 정의 중증 IAR은 아발글루코시다제 알파군의 0명의 환자 및 알글루코시다제 알파군의 2명의 환자에서 보고되었다(어지러움, 시각 장애, 저혈압, 호흡곤란, 식은땀, 오한). 대부분의 IAR은 해소되었다. 2건의 IAR만이 해소되지 않은 것으로 보고되었다(1명의 환자에서 복부 팽만, 1명의 환자에서 다한증, 둘 다 알글루코시다제 알파군) **(6) 아나필락시스 반응** 시험 EFC14028의 PAP 기간 동안 아발글루코시다제 알파군의 2명(3.9%)과 알글루코시다제 알파군의 2명(4.1%)이 SMQ에 따른 투여 후 발생 아나필락시스 반응을 보고했다. 가장 흔한 사례는 소양증(아발글루코시다제 알파군에서 2명[3.9%]) 및 발진(아발글루코시다제 알파군에서 1명[2.0%], 알글루코시다제 알파군에서 2명[4.1%])이었다. 2명의

		아발글루코시다제 알파 투여 환자의 경우, 사례는 아나필락시스의 임상 기준을 충족하지 않았다. 2명의 알글루코시다제 알파 투여 환자의 경우, 1건의 증례가 아나필락시스에 대한 임상 기준을 충족했고, 다른 증례는 중대한 과민증으로 평가되었다. 둘 다 생명을 위협하는 것으로 간주되었다. **(7)과민반응** 시험 EFC14028의 PAP 기간 동안 아발글루코시다제 알파군의 12명(23.5%)과 알글루코시다제 알파군의 15명[30.6%]의 환자가 SMQ에 의한 투여 후 발생 과민증을 보고했다. **(8)면역매개반응** 시험 EFC14028의 PAP 기간 동안 아발글루코시다제 알파군의 12명(23.5%)과 알글루코시다제 알파군의 15명(30.6%)의 환자가 SMQ에 의한 투여 후 발생 면역 매개 반응을 보고했다. **(9) 면역원성** 시험 EFC14028의 PAP 기간 동안 아발글루코시다제 알파군의 49명(96.1%)과 알글루코시다제 알파군의 46명(95.8%)의 환자가 ADA 발생을 보고하였다. 치료 유발 ADA는 아발글루코시다제 알파군의 47명(95.9%)과 알글루코시다제 알파군의 44명(95.7%)의 환자에서 보고되었다. 베이스라인에 ADA 반응성을 나타낸 환자는 각 치료군에서 2명씩이었으며 모두 치료 촉진 ADA 반응을 나타내었다.

6.5.2. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

[ACT14132(mini-COMET)] 영아 발병형 폼페병으로 알글루코시다제 알파 치료를 받고 임상적 저하 또는 최적이 아닌 임상 반응을 보인 환자에서 아발글루코시다제 알파(neoGAA, GZ402666)의 안전성, 약동학, 예비 유효성을 평가하는 공개라벨, 상승 용량 코호트 시험

- **시험목적**

- 일차 목적은 안전성 프로파일을 평가하는 것이다.
- 이차 목적은 PK 프로파일을 규명하고 알글루코시다제 알파와 비교하여 아발글루코시다제 알파의 예비 유효성을 평가하는 것이다.

- **용량선정**

- 소아 및 성인 환자에서 알글루코시다제 알파 투여에 대한 임상 경험을 토대로, 시험 ACT14132의 첫 번째 환자 코호트에서 투여된 20 mg/kg qow 아발글루코시다제 알파 용량은 이 소아 환자 집단에서 안전성와 내약성을 평가할 수 있도록 시험 TDR12857에서 성인에 대해 선택한 용량과 일치시켰다. 그러나 임상 관찰에 따르면 20 mg/kg qow로 알글루코시다제 알파 치료를 받은 IOPD 환자 중 일부는 잔존 근육병증을 포함하여 최적이 아닌(suboptimal) 치료 반응을 나타냈고, 발표된 문헌에 따르면 이러한 환자는 표준 용량보다 높은 용량의 재조합 ERT가 도움이 될 수 있으며 이를 잘 견딜 수 있음을 시사한다. 따라서, 표적 조직에서 흡수를 위한 아발글루코시다제 알파의 가용성을 높이기 위해, 이전에 표준 치료 ERT 알글루코시다제 알파로 감소되거나 최적이 아닌 반응을 보인 IOPD 환자는 시험 ACT14132에서 아발글루코시다제 알파 40 mg/kg qow로도 치료를 받았다. 따라서, 두 번째 시험 코호트에 등록되거나 세번째 코호트의 아발글루코시다제 알파에 무작위 배정된 환자는 아발글루코시다제 알파 40 mg/kg qow를 투여받았다. 알글루코시다제 알파와의 비교는 코호트 3에서 수행되었는데, 이 코호트에서 알글루코시다제 알파 투여에 무작위배정된 환자는 시험 ACT14132에 등록되기 전에 받았던 동일한 용량을 계속하여, 20 mg/kg qow ~ 40 mg/kg qw의 용량으로 계속 투여하였다.

- **(평가변수)**

- 일차평가변수 : 안전성

- 이차 평가변수

· 약동학 (PK)

· 대운동 기능 척도-88 (GMFM-88), 대운동 기능 분류 체계, 확장 개정판(GMFCS-E&R)

· 빠른 운동 기능 검사 (QMFT)

· 폼페-소아용 장애 평가 척도 (Pompe-PEDI)
· 심장초음파 (ECHO) : 좌심실 질량 지수(LVMI) 및 좌심실 질량(LVM) Z-점수
· 눈꺼풀 위치 측정 : 눈꺼품 틈새 거리(IPFD), 아래눈꺼풀 각막반사간 거리-1, 아래눈꺼풀 동공간 거리(MPD)
· 크레아티닌 키나아제 (CK)

- 탐색적 평가변수/삼차평가변수

· 약력학 (PD)
· 약물유전체학
· 기능적 지구력 : 6분 보행 검사 (6MWT)
· 일일인공호흡기 사용시간
· 통증 (PedsQL 소아 통증 설문 및 관찰자 보고 통증 시각 아날로그 척도(VAS)
· 베일리 영유아 발달검사, 제3판(Bailey-III), 라이터 국제 동작 척도(Leiter-3)
· 청력

• **(대상환자)** 시험자의 평가에 따라 병발 질환과 관련이 없고 폼페병과 관련된 매개변수(호흡 기능, 운동 기술, 심장 매개변수, 및/또는 새로운 안검하수의 발병) 중 한 가지 이상에서 임상적 저하(1단계) 또는 최적이 아닌(sub-optimal) 임상 반응(2단계)을 보인, 이전에 알글루코시다제 알파로 치료받은 IOPD 소아 환자를 대상으로 한다. 환자는 진단 시 심근병증이 있어야 하며 시험 참여 전에 안정된 용량으로 알글루코시다제 알파를 투여받았어야 한다.

• **시험설계**

- 1단계 : 임상적 저하자 11명
· (코호트 1) 6명, 아발글루코시다제 알파 20 mg/kg qow, 25주
· (코호트 2) 5명, 아발글루코시다제 알파 40 mg/kg qow, 25주
코호트 2의 치료는 코호트 1에서 안전성 평가 후 시작
- 2단계(코호트 3) : 최적이 아닌 임상반응 11명의 IPOD 환자를 1:1로 무작위 배정
2단계는 1단계의 40 mg/kg에서 내약성이 확인된 후 시작
· 5명, 아발글루코시다제 알파 40 mg/kg qow, 25주
· 6명, 각 환자의 현재 안정된 용량(시험 참여 전에 정의됨)의 알글루코시다제 알파 투여
층화인자 : 성별
- 25주 동안 투여받은 후, 모든 환자는 연장 치료 기간에서 최대 7년 동안 추적관찰하면서 장기간 아발글루코시다제 알파 치료를 지속

• **인구학적 정보**

- (시험대상자수)

· 2019년 9월 30일 마감일 기준으로, 모든 환자는 PAP를 완료하고 ETP를 진행 중이었다; 알글루코시다제 알파에서 치료를 전환한 3명의 환자는 ETP에서 아발글루코시다제 알파의 첫 주입을 여전히 기다리고 있었다. 총 22명의 환자가 등록되고 치료를 받았다.

- (인구통계학 및 질병특성)

· 임상시험 계획서에 따라, 환자는 알글루코시다제 알파에 잘 반응하지 않는 폼페병 스펙트럼 중 가장 심각한 영향을 받는 집단을 나타내는 이질적인 베이스라인 기능 수준으로 시험에 참여할 수 있었다. 코호트 1과 2에는 가장 심각한 영향을 받는 환자가 포함되었다. 코호트 3 치료군은 불균형을 이루었는데, 알글루코시다제 알파로 치료받은 환자는 연령이 더 낮았고 새로운 안검하수의 발병으로 인해 더 빈번히 등록된 반면, 아발글루코시다제 알파로 치료받은 환자는 연령이 더 높았으며 운동 기능 또는 호흡 기능의 불충분한 반응으로 인해 더 빈번히 등록되었다.

· 시험 ACT14132의 코호트 1에 등록된 환자는 시험 참여 시 연령 중앙값(범위)이 8.2세(2~11)였으며, 코호트 2의 환자의 연령 중앙값은 9.8세(1~12)였다. 코호트 3의 시험 참여 시 전체 연령 중앙값은 4.5세(1~10)였다; 연령 중앙값은 아발글루코시다제 알파군에서 8.0세(4~10), 알글루코시다제 알파군에서 3.6세(1~10)였다.

· 시험 ACT14132에 등록된 모든 환자는 조기에 증상이 시작되었다(연령 ≤6.5개월); 환자 코호트는 1.54개월에서 3.49개월 사이의 연령 중앙값에 진단되었고, 1.94개월에서 4.63개월 사이의 연령 중앙값에 알글루코시다제 알파 치료를 시작하였다. 대부분 청력 소실, 심장 이상과 관련된 병력, 및 상지와 하지의 근육 약화가 있었다. 전체 시험대상자의 절반 이상은 폐렴 병력이 있었다.

• **유효성 결과**

- 시험 ACT14132의 결과는 20 및 40 mg/kg qow의 아발글루코시다제 알파 투여가 이전에 20 mg/kg qow~40 mg/kg qow의 여러 용량 범위 내에서 알글루코시다제 알파 치료를 받은 IOPD 환자(해당 용량 용법을 받는 동안 임상적 저하 또는 최적이 아닌 임상 반응을 보였음)의 임상 결과를 안정화하거나 개선시키는 데 효과적임을 시사한다.

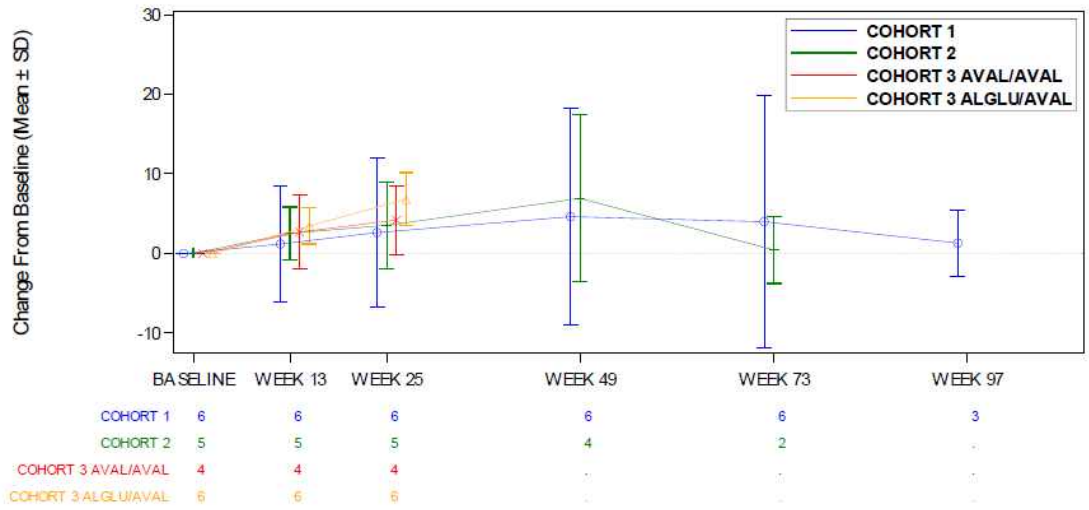
Table 4 - Main efficacy data in study ACT14132

	Stage 1: declining patients		Stage 2: insufficient clinical response	
	Cohort 1	Cohort 2	Cohort 3	
	Avalglucosidase alfa 20 mg/kg qow	Avalglucosidase alfa 40 mg/kg qow	Avalglucosidase alfa 40 mg/kg qow	Alglucosidase alfa previous dose
GMFM-88 - Total % Score	N=6	N=5	N=4	N=6
Mean baseline (SD)	54.81 (31.44)	67.43 (33.84)	78.69 (20.99)	50.44 (26.45)
Mean change from baseline (SD)	2.62 (9.33)	3.54 (5.46)	4.20 (4.32)	6.82 (3.34)
QMFT - Total Score	N=6	N=5	N=4	N=6
Mean baseline (SD)	23.33 (14.76)	31.20 (19.98)	30.75 (17.52)	20.67 (12.03)
Mean change from baseline (SD)	-0.17 (4.45)	3.20 (4.55)	4.25 (3.30)	5.17 (4.54)
Pompe-PEDI Functional Skills Scale: Scaled Score Mobility Domain	N=6	N=5	N=3	N=6
Mean baseline (SD)	44.27 (22.79)	55.81 (17.02)	46.19 (27.17)	40.76 (14.11)
Mean change from baseline (SD)	6.19 (10.55)	2.12 (4.04)	2.60 (1.72)	5.20 (5.95)
Echo-LVM Z-score M-MODE	N=5	N=2	N=5	N=3
Mean baseline (SD)	-1.10 (1.07)	0.13 (2.39)	-0.78 (0.70)	-0.43 (0.92)
Mean change from baseline (SD)	-0.60 (2.16)	-0.60 (0.71)	-0.58 (0.76)	0.47 (1.76)
Interpalpebral fissure distance (left non-FLASH; mm)	**N=6**	**N=5**	**N=5**	**N=6**
Mean baseline (SD)	8.50 (1.97)	7.30 (1.04)	7.50 (1.66)	8.17 (1.40)
Mean change from baseline (SD)	-0.67 (1.54)	1.30 (1.48)	1.30 (0.76)	-0.50 (0.77)
6MWT (% predicted total distance)	**N=3**	**N=3**	**N=3**	**N=3**
Mean baseline (SD)	45.30 (18.54)	63.43 (7.77)	62.29 (19.71)	45.15 (11.30)
Mean change from baseline (SD)	-6.68 (10.85)	5.60 (2.36)	3.17 (12.52)	-3.64 (1.30
PedsQL - Total Score	**N=5**	**N=4**	**N=5**	**N=5)**
Mean baseline (SD)	67.18 (12.92)	66.03 (16.56)	56.68 (15.35)	56.43 (10.46)
Mean change from baseline (SD)	0.86 (15.02)	-0.28 (14.26)	2.40 (15.41)	-6.60 (14.95
Leiter-3 -Nonverbal IQ/Composite Score	**N=5**	**N=3**	**N=4**	**N=3**
Mean baseline (SD)	96.20 (29.75)	105.75 (29.23)	86.00 (15.68)	89.67 (17.16)
Mean change from baseline (SD)	3.20 (7.60)	4.33 (13.58)	7.25 (2.06)	0.00 (7.21)

Sources: 5.3.5.1 Study ACT14132, Appendix 16.2.6 Efficacy response data [16.2.6.1.1.3], [16.2.6.1.1.4], [16.2.6.1.2.1], [16.2.6.1.2.2], [16.2.6.1.3.5], [16.2.6.1.3.6], [16.2.6.1.4.1], [16.2.6.1.4.2], [16.2.6.1.5.7], [16.2.6.1.5.8], [16.2.6.2.2.3], [16.2.6.2.2.4], [16.2.6.2.4.5], [16.2.6.2.4.6], [16.2.6.2.7.1], [16.2.6.2.7.2].

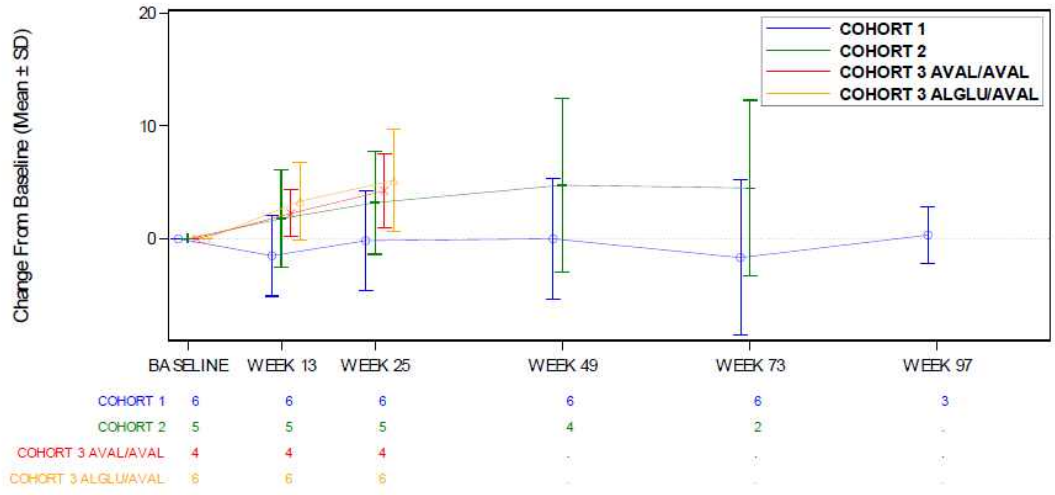
- **(GMFM-88)** 제25주까지 GMFM-88 총 백분율 점수의 평균(SD) 변화는 임상적 저하자(1단계)에서 아발글루코시다제 알파 20 mg/kg qow를 투여받은 환자에서 2.62 (9.33)이며 알글루코시다제 알파 40 mg/kg qow를 투여받은 환자에서 3.54 (5.46)였다. 코호트3(2단계)에서, 평균(SD) 변화는 아발글루코시다제 알파 40 mg/kg qow에서 4.20 (4.32)이며 안정된 용량의 알글루코시다제 알파에서 6.82 (3.34)였다.

Figure 3 - Plot of Mean (SD) change from baseline of GMFM-88 - Total Percent Score over time - safety population



- **(QMFT)** 전체적으로 QMFT 총점은 제25주까지 운동 기능의 개선 또는 안정성 경향을 보였다. 임상적 저하자(1단계)에서 QMFT(총점)의 평균(SD) 변화는 20 mg/kg 아발글루코시다제 알파를 투여받은 환자에서 -0.17 (4.45)이며 40 mg/kg qow 아발글루코시다제 알파를 투여받은 환자에서 3.20 (4.55)이었다. 이전에 불충분한 반응을 보여 등록된 환자(2단계)에서도 평균(SD) QMFT 총점의 수치적 개선이 관찰되었다(코호트 3 아발글루코시다제 알파 40 mg/kg qow: 4.25 [3.3]; 코호트 3 알글루코시다제 알파: 5.17 [4.54]). 코호트 1에서 개별 QMFT 총점은 환자 간 높은 변동성을 보였다; 2명의 환자는 점수가 증가하였고, 1명은 변화가 없었으며, 3명은 감소하였다. 평균 QMFT 점수의 베이스라인 대비 변화는 마감 시점까지 연장 치료 기간 동안 대체로 유지되는 것으로 나타났다.

Figure 4 - Plot of Mean (SD) change from baseline of QMFT - total score over time - safety population



- **(폼페-소아용 장애평가 척도(Pompe-PEDI))** 폼페-PEDI 기능적 기술 척도-이동성 영역 변환 점수는 증가하는 경향을 보여, 이는 보호자가 보고한 바와 같이 더 많은 기능적 기술을 보여주고 있음을 나타낸다. 새로운 기술 습득을 나타내는 원 점수와 변환 점수의 증가에도 불구하고, 평균 표준 (normative) 점수는 4개 코호트에서 변화를 보이지 않았으며, 이러한 관찰 결과는 시험 중 점수가 변하지 않은, 가장 낮은 가능한 베이스라인 규준 점수가 <10인 다수의 시험대상자에 의한 것일 수 있다. 9명 중 8명은 베이스라인에서 표준 점수가 10 이상이었고 제25주에 이용 가능한 추적관찰 자료가 있었다. 이들 중, 3명은 아발글루코시다제 알파 치료를

받는 동안 표준 점수가 개선되었고, 1명은 동일하게 유지되었으며 1명은 감소하였다; 알글루코시다제 알파 치료를 받는 동안 2명은 점수가 더 감소하였고 1명은 개선되었다.

Figure 6 - Plot of Mean (SD) change from baseline of Pompe-PEDI Functional Skills Scale: Mobility Domain - scaled score over time - safety population

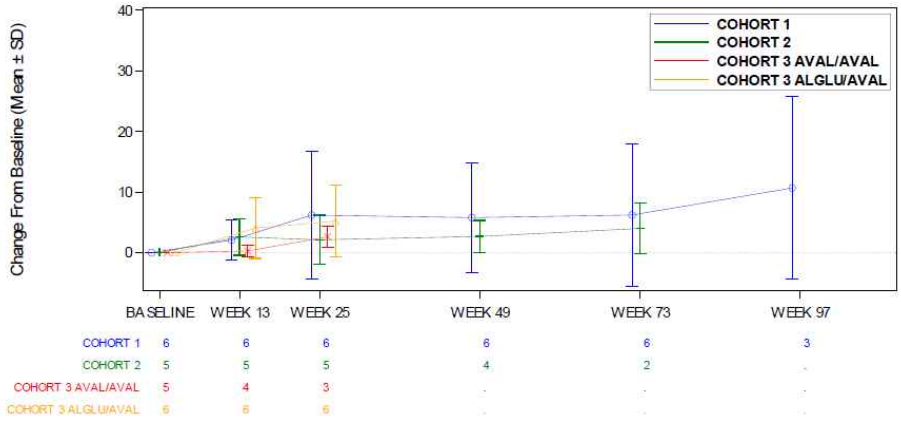
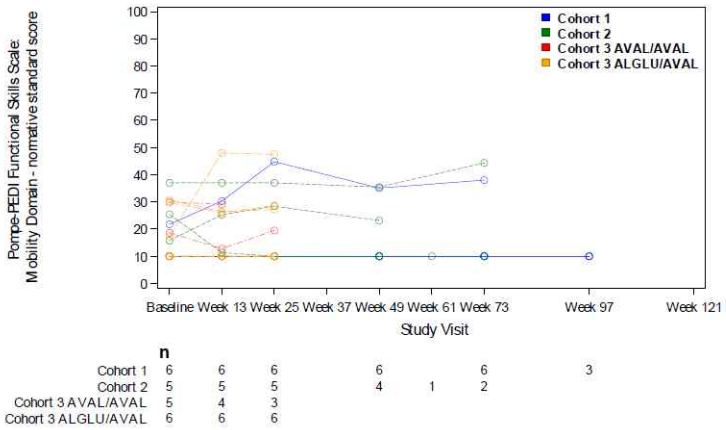


Figure 7 - Spaghetti Plot of Pompe-PEDI Functional Skills Scale: Mobility Domain - normative standard score over time - safety population



- **(심초음파)** M형(M-Mode) 심장초음파에서 단일 환자(코호트 2의 CRIM(cross-reactive immunologic material) 음성 환자)가 베이스라인에서 LVM과 LVMI Z-점수가 비정상(>2)이었고, 제25주에 정상 범위로 개선되었다. M형(M-Mode) 심장초음파를 이용할 수 있는 다른 환자들은 베이스라인에서 LVM과 LVMI Z-점수가 정상이었고, 마지막 평가에서 유지되었다.
- **(눈꺼풀위치측정)** 20 mg/kg qow 또는 알글루코시다제 알파군과 비교하여, 40 mg/kg qow 아발글루코시다제 알파군에서 눈꺼풀 위치 측정이 개선되는 경향이 관찰되었다.
- **(6MWT)** 6MWT는 보행이 가능한 소수의 환자에서만 베이스라인에서 수행되었다. 환자 간 높은 변동성에도 불구하고, 아발글루코시다제 알파 40 mg/kg qow로 치료받은 코호트는 다른 코호트보다 평균 개선이 더 높았으며, 베이스라인에서 ≥5세인 5명의 환자 모두 PAP 동안 아발글루코시다제 알파 40 mg/kg qow로 개선을 보였다.
- **등록시 감소하는 매개변수에 대한 복합 점수 분석 및 평가**

· 이 탐색적 분석의 목적은 현재 안정적인 용량으로 알글루코시다제 알파를 투여하고 임상적 저하 또는 최적의 아닌 반응을 나타낸 후 아발글루코시다제 알파로 전환하는 효과를 평가하는 것이었다. 각 영역 내에서 기준선에서 25주차까지의 변화를 미리 정의된 중요한 최소 차이(MID)를 사용하여 개선, 변경되지 않음 및 악화로 분류하였다. 아발글루코시다제 알파 20 mg/kg qow로 치료받은 환자에 비해 아발글루코시다제 알파 40 mg/kg qow에서 운동 기능이 개선되거나 안정화된 환자가 더 많았으며 악화된 환자가 더 적었다.

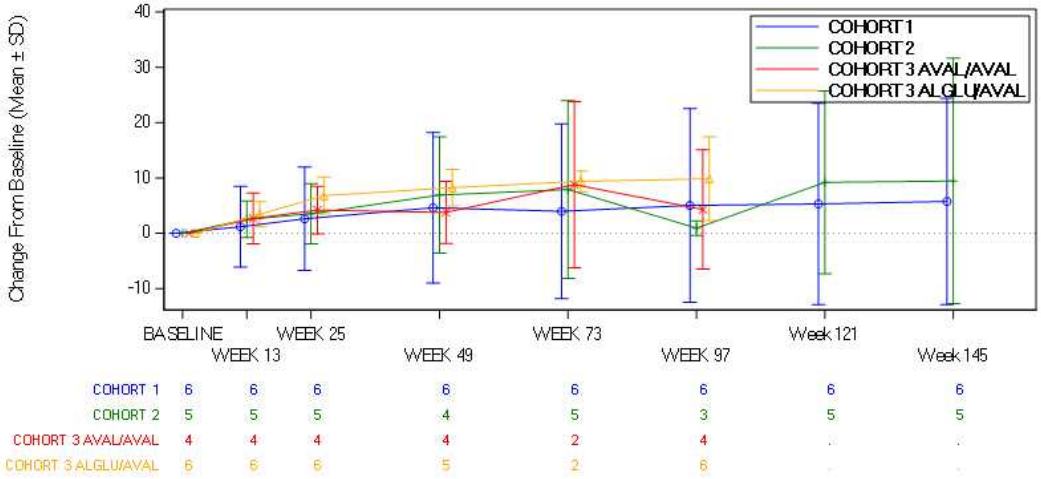
[영아발병형 폼페병 환자에서 유효성의 지속성]

- 장기 유효성 데이터(2021년 4월 30일 자료마감일)가 추가로 제출되었다. 자료 마감일에 환자 22명 모두 시험에

계속해서 참여 중이었고, 모두 최소 2년 동안 치료받았으며, 이전에 알글루코시다제 알파 치료에서 저하를 보인 stage 1 환자들은 최소 3년 동안 치료받았다. Cohort 1에서, 6명 중 4명이 사전에 정의된 시험계획서 기준에 따라 20 mg/kg에서 40 mg/kg qow로 용량을 증량하였고, 시험의 처음 6개월 동안 알글루코시다제 알파로 치료받은 Cohort 3의 모든 환자가 아발글루코시다제 알파 40 mg/kg qow 치료로 전환하였다.

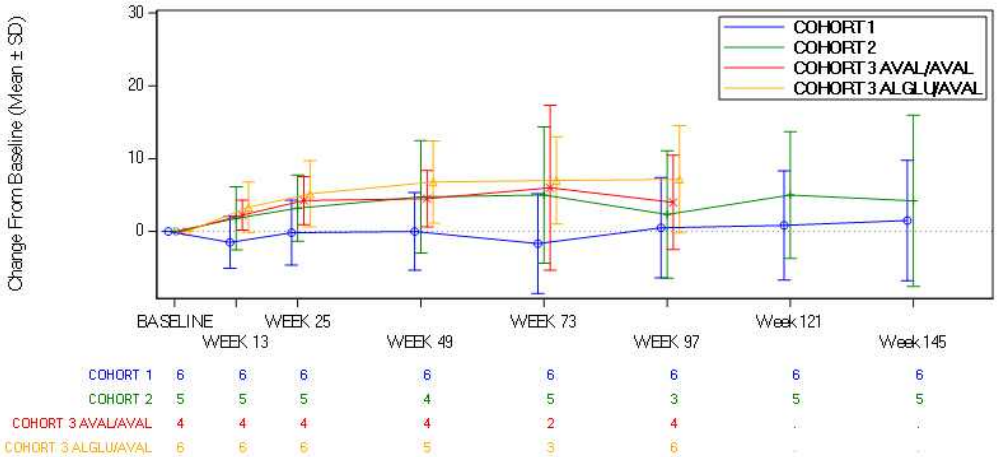
전체적으로, 운동기능에 대한 유익성은 모든 환자들에서 시간이 경과되어도 지속되었다. 환자들은 전반적으로 GMFM-88 및 QMFT 점수의 지속적인 순증가 또는 안정화를 경험하였다. 이 효과는 처음에 아발글루코시다제 알파 40 mg/kg qow로 치료받은 환자들에서 보다 높지만, 20에서 40 mg/kg qow로 용량을 증량하거나 알글루코시다제 알파에서 아발글루코시다제 알파 40 mg/kg qow로 전환한 일부 환자들에서도 개선이 관찰되었다. 질병 고유의 Pompe-PEDI 평가지 점수의 안정화 또는 개선도 관찰되며 임상적으로 유의미하다.

GMFM-88의 시간 경과에 따른 총 점수(Total Percent Score), 베이스라인으로부터 평균 (SD) 변화(안전성 분석군)

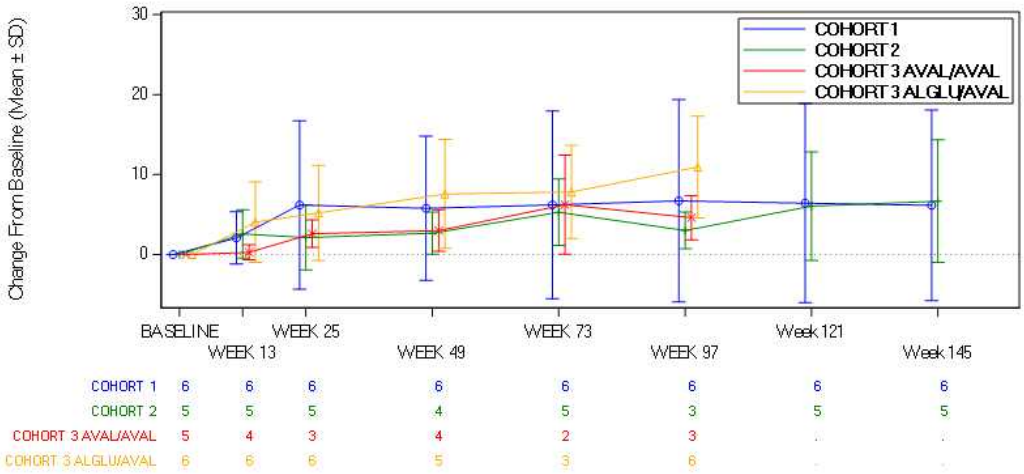


(제25주 이후, 용량은 Cohort 1의 4명에서 40 mg/kg qow로 증량하였고, Cohort 3 알글루코시다제 알파 치료군의 6명은 아발글루코시다제 알파 40 mg/kg qow로 전환되었음)

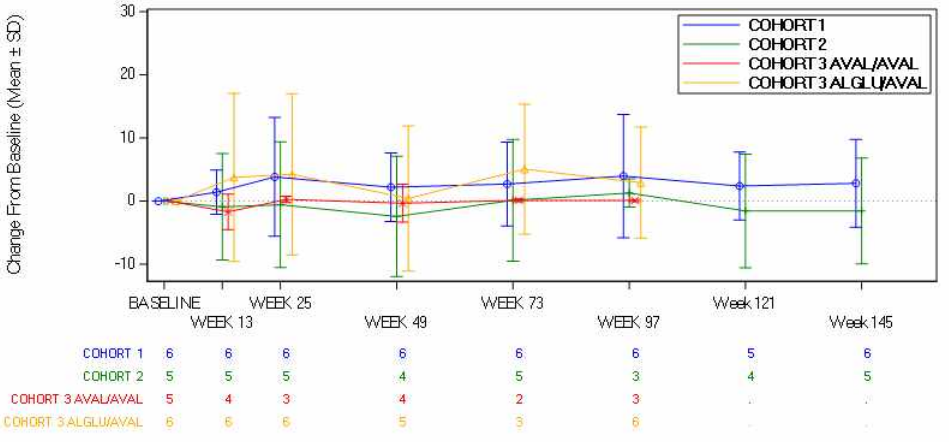
GMFT의 시간 경과에 따른 총 점수, 베이스라인으로부터 평균 (SD) 변화(안전성 분석군)



Pompe-PEDI 기능적 기술 척도의 시간 경과에 따른 척도 점수, 베이스라인으로부터 평균 (SD) 변화(안전성 분석군)



Pompe-PEDI 기능적 기술 척도의 시간 경과에 따른 표준 점수, 베이스라인으로부터 평균 (SD) 변화(안전성 분석군)



- **안전성 결과**

- TEAE가 있는 환자의 비율은 PAP 동안 용량 코호트 또는 치료군에 걸쳐 유사하였다. 시험 중 사망이나 치료 중단을 초래한 TEAE는 없었다.
- ETP 동안의 결과는 PAP의 결과와 유사했으며, 용량 간에 중대한 TEAE 발생에 유의한 차이가 없었고, 아발글루코시다제 알파 치료와 관련하여 고려된 중등증의 또는 중증의 TEAE가 없었으며, 사망 또는 치료 중단으로 이어지는 TEAE도 없었다.
- 전체 아발글루코시다제 알파 치료 기간과 관련하여, 시험 치료와 잠재적으로 관련된 TEAE의 용량-관련 증가가 나타났으며, 이는 대부분 IAR이었다.

(1) 일반 이상반응

- PAP 동안, PT별로 가장 흔히 보고된 3가지 TEAE(% 및 환자 수)는 다음과 같았다.

· 구토(코호트 1에서 0.0%, 코호트 2에서 20.0%[n=1], 코호트 3 아발글루코시다제 알파 환자에서 40.0%[n=2], 코호트 3 알글루코시다제 알파 환자에서 50.0%[n=3]).

· 발열(코호트 1에서 33.3%[n=2], 코호트 2에서 20.0%[n=1], 코호트 3 아발글루코시다제 알파 환자에서 40.0%[n=2], 코호트 3 알글루코시다제 알파 환자에서 16.7%[n=1]). 그리고

· 상기도 감염(코호트 1에서 33.3%[n=2], 코호트 2에서 0.0%, 코호트 3 아발글루코시다제 알파 환자에서 40.0%[n=2], 코호트 3 알글루코시다제 알파 환자에서 16.7%[n=1])

(2) 중대한 이상반응

- PAP 기간 동안 6명의 환자가 중대한 TEAE를 경험했다. PAP 기간 동안 PT별로 가장 빈번하게 보고된 SAE는

눈꺼풀 처짐이었다(코호트 2에서 2명). 다른 모든 SAE는 1명의 환자에서만 발생했으나, 대다수는 호흡기 감염(호흡기 감염 바이러스, 폐 감염 녹농균, 폐렴)과 호흡기 장애(호흡곤란 및 폐 경화)를 포함하여 호흡기계와 관련이 있었다. 어떠한 SAE도 투여와 관련이 있거나 투여 중단으로 이어지지 않았다. 중대한 TEAE는 아발글루코시다제 알파 투여와는 관련이 없고 병발질환과 관련있었다. 중대한 TEAE는 data cut-off 시점에 해소되었거나(30례), 해소 중(2례)이었고, 1건의 TEAE(심방혈전증)은 해소되지 못하였다.

(3) 특별관심 이상반응

- PAP 기간 동안 4명의 환자가 임상시험 계획서 정의 IAR을 경험했다. 3명의 환자가 발진을 경험했고(코호트 1에는 없음, 코호트2에서 1명, 코호트 3에서 아발글루코시다제 알파 1명, 코호트 3에서 알글루코시다제 알파 1명), 코호트 2에서 1명의 환자가 두드러기를 경험했으며, 코호트 3의 알글루코시다제 알파에서 1명의 환자가 소양증을 경험했다. 모든 임상시험 계획서 정의 IAR은 경증이었으며, SAE이거나 투여 중단으로 이어진 것은 없었다.
- ETP 기간 동안 임상시험계획서 정의 IAR은 심각하지 않고 주로 경증(1명의 환자는 증등도의 후두 부종의 예외 있었음)의 일관된 경향을 보여주었다.

(4) 아나필락시스/과민반응

- PAP 기간 동안 9명의 환자가 과민반응 TEAE를 경험했다. 가장 빈번하게 보고된 과민반응은 발진(코호트 1에서 0명, 코호트 2에서 1명, 코호트 3의 아발글루코시다제 알파에서 2명, 코호트 3의 알글루코시다제 알파에서 1명)이었다.

(5) 면역원성

- 베이스라인에서 22명 중 11명(50%)이 항-알글루코시다제 알파 항체 양성이었고, 3명(13.6%)은 항-아발글루코시다제 알파 항체에도 양성을 나타내어, 2가지 각각의 분석에서 중등도의 교차 반응성을 나타냈다. 베이스라인 시점에 항-아발글루코시다제 알파 항체에 음성이었던 19명의 환자 중 5명은 8~24주에 혈청전환되었다. 베이스라인 시점에 항-알글루코시다제 알파 항체 음성이었던 11명의 환자 중 4명이 1~24주에 항-알글루코시다제 알파 항체에 혈청전환되었다. 아발글루코시다제 알파에 대한 중화항체가 발생한 환자는 없었고, 알글루코시다제 알파에 대한 중화항체는 5명(코호트3에 아발글루코시다제 알파군 3명, 알글루코시다제 알파군 2명)에서 발생하였다. 그 중 1명이 베이스라인에서 효소활성 억제에 양성이었고, 다른 4명은 베이스라인에서 중화항체에 음성이었다.

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

[LTS13769(NEO-EXT)]

- 시험 TDR12857을 완료한 환자를 등록하는 공개, 장기간, 치료 연장 시험이다. 일차 목적은 아발글루코시다제 알파의 장기 안전성과 PK를 평가하는 것이다. 이차 목적에는 PD 및 탐색적 유효성 변수에 대한 장기 치료 효과의 평가가 포함된다.
- 안전성 결과

- 전체적으로, 24명의 환자(100.0%)는 모두 시험 중 적어도 하나의 TEAE를 경험하였고, 총 960건의 TEAE가 보고되었다.

· 가장 빈번히 보고된 PT(발생률 ≥40%)는 비인두염(62.5% [15/24]), 낙상(50.0% [12/24]), 설사(45.8% [11/24]), 두통(41.7% [10/24]), 및 근육 경련(41.7% [10/24])이었다.

· 9명의 환자에서 보고된 33건의 SAE 중, 4건은 경증으로 간주되었고, 9건은 중등증으로 간주되었으며, 19건은 중증으로 간주되었고, 1건(심부정맥혈전증)은 생명을 위협하는 것으로 간주되었다.

· 2명의 환자에서 4건의 약물과 관련있는 중대한 이상반응(호흡 곤란, 흉부 압박감, 오한, 발열)이 보고되었다.

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 4개 임상시험(TDR12857, LTS13769, EFC14028, ACT14132)의 통합 안전성 분석(ISS) 결과 보고서 및 통합 면역원성 분석(ISI) 결과 보고서 제출 (사용상의 주의사항 참조)

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서

- 해당사항 없음

6.3.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 핵심 제3상 시험 EFC14028은 LOPD 환자를 대상으로 일차 평가변수인 제49주째 FVC 예측치에 대한 백분율의 베이스라인 대비 변화에 대해 아발글루코시다제 알파 20 mg/kg qow의 긍정적인 유효성을 입증하였으며, 알글루코시다제 알파와 비교하여 통계적 비열등성을 입증하여(LS 평균[95% CI] 개선 2.89% [1.13, 4.65]; LS 평균 차이 2.43%, 95% CI: [-0.13, 4.99]; p=0.0074), 시험의 일차 평가변수를 충족하였다. 치료 차이는 알글루코시다제 알파보다 아발글루코시다제 알파에 대해 수치적 우월성을 보였지만, 우월성에 대한 통계 기준을 아슬하게 벗어났다(p=0.0626).

  주요 이차 평가변수인 제49주째 6MWT 거리의 임상적으로 유의한 개선도 관찰되었다(LS 평균 [95% CI]: 32.21 미터 [12.47, 51.94]); 알글루코시다제 알파보다 아발글루코시다제 알파에서 수치적으로 더 개선되었다(LS 평균 치료 차이 [95% CI], 30.01 미터 [1.33, 58.69]; 명목 p=0.0405).
- 이전에 알글루코시다제 알파 치료로 임상적 저하 또는 최적이 아닌 반응을 나타낸 IOPD 소아 환자를 대상으로 한 시험 ACT14132에서 아발글루코시다제 알파 20 mg/kg 및 40 mg/kg qow는 운동, 심장, 눈꺼풀 측정을 포함한 여러 평가를 실시결과 아발글루코시다제 알파는 알파글루코시다제 알파와 유사한 유효성을 나타내었다.

6.3.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 폼페병을 가진 성인 및 소아 환자를 대상으로 IV 주입으로 투여한 아발글루코시다제 알파 치료는 내약성이 대체적으로 우수하고 허용 가능한 안전성 프로파일을 보였다.
- 모든 환자의 91.3%에서 하나 이상의 TEAE가 보고되었으며, 47.1%는 시험자에 의해 약물과 잠재적으로 관련된 것으로 간주된 TEAE가 하나 이상 있었다. 치료-관련 TEAE의 경우, 발생률은 치료 경험이 없는 환자(49.2%), 치료 경험이 있는 환자(45.5%) 및 성인 환자(50.0%)에서 유사하였다. 소아 환자에서 발생률은 낮았다(30.0%).
- 모든 환자에서, 가장 빈번히 보고된, 시험자에 의해 아발글루코시다제 알파와 관련된 것으로 간주된 TEAE(PT ≥2%)는 다음과 같다: 가려움증, 발진, 두통, 피로, 두드러기, 오심, 오한, 홍반, 어지러움, 근육 경련, 근육통, 기침, 호흡곤란, 설사, 흉부 불편감, 및 통증. 이러한 이상반응은 알글루코시다제 알파로 치료받은 환자에서 보고된 것과 일치한다.
- 총 35명의 환자(25.4%)가 하나 이상의 TESAE를 경험하였다. 치료 기간 동안 적어도 하나의 TESAE를 경험한 환자의 비율은 치료 경험이 있는 환자(22.1%) 및 성인 환자(22.9%)에 비해 치료 경험이 없는 환자(29.5%)에서 수치적으로 더 높았다. TESAE 발생률은 소아 환자(40.0%)에게서 가장 높았지만, 모든 소아 환자가 폼페병의 심각한 형태인 IOPD를 앓고 있었음에 유의해야 한다. 2명 이상의 환자에서 보고된 TESAE는 다음과 같다: 폐렴, 호흡 곤란, 호흡 부전, 오한, 발열, 및 안검하수(소아 환자).
- TEAE로 인해 치료를 영구히 중단한 환자 수는 적었다(2.9%). 중단을 초래한 사건은 호흡 곤란, 흉부 불편감, 눈 충혈, 홍반, 및 급성 심근 경색이었다.

- 총 36명의 환자(26.1%)가 하나 이상의 IAR을 보고하였다. IAR을 경험한 환자의 비율은 4개 환자 집단에 걸쳐 유사하였다(범위: 25.0% ~ 26.3%). 모든 환자에서 가장 빈번히 보고된 IAR은 가려움증(8.7%)이었고, 그 다음은 발진(5.8%)과 두드러기(5.8%)였다. 중증으로 평가된 발진 사건을 제외하고, 이러한 사건은 모두 경증 또는 중등증으로 간주되었다. 이러한 IAR은 알글루코시다제 알파 치료로 관찰된 것과 일치하였다.
- 총 8명의 환자(5.8%)가 관련 SMQ(확장 및 상세 통합)에 기반하여 아나필락시스 반응 TEAE를 경험하였다. 이 8개 사례 및 관련하여 보고된 용어를 의학적으로 검토한 결과, 8개 사례 중 2개만이 아나필락시스의 임상적 요건을 충족하는 것으로 확인되었다. 두 환자 모두 사건에서 회복되었다.
- 총 60명의 환자(43.5%)가 관련 SMQ(확장 및 상세 통합)에 기반하여 과민증 TEAE를 경험하였다. 모든 환자에서(확장 및 상세 SMQ), 가장 빈번히 보고된 과민증 TEAE(≥2%)는 발진(17.4%), 가려움증(11.6%), 홍반(7.2%), 두드러기(7.2%), 호흡 부전(3.6%), 계절성 알레르기(2.9%), 알레르기 비염(2.2%), 및 주입 부위 발진(2.2%)이었다.
- 아발글루코시다제 알파로 치료받은 환자에서 보고된 아나필락시스 반응 TEAE와 과민증 TEAE는 알글루코시다제 알파로 치료받은 환자에서 보고된 것과 일치하였다.
- 전체적으로, 이전에 알글루코시다제 알파에 노출되지 않은(즉, 치료 경험이 없는 환자) 61명의 환자 중, 2명의 환자가 베이스라인 시 ADA 양성이었고 두 명 모두 치료-촉진(treatment boosted) 반응이 발생하였다. 전체적으로, 58명의 환자(95.1%)에게 치료 후 발생한 ADA가 생겼으며, 대다수의 환자(83.1%)는 지속적인 반응을 나타냈다. 한 환자는 일시적인 반응을 보였고, 10.2%는 ADA가 발생하고 내성이 생겨 항체를 검출할 수 없었다.
- 전체적으로, TEAE, SAE 및 IAR의 발생률은 이전에 알글루코시다제 알파에 노출되지 않았고 치료 후 발생한 ADA가 생긴 환자와 그렇지 않은 환자에서 유사하였다. ADA가 발생한 환자에 비해 ADA가 발생하지 않은 환자에서 과민증 사건의 발생률이 증가하였으나, ADA 음성 환자의 표본 수가 작아서 유의미한 결론을 도출할 수 없었다.
- 아발글루코시다제 알파 치료에서 임상적으로 유의하다고 간주되는 실험실, 활력징후, 또는 ECG 결과는 없었다.
- 아발글루코시다제 알파는 시험 ACT14132에서 20 mg/kg과 40 mg/kg의 용량으로 투여되었다. TEAE가 있는 환자의 비율은 PAP 동안 용량 코호트 또는 치료군에 걸쳐 유사하였다. TESAE가 있는 환자의 비율은 코호트 3 아발글루코시다제 알파군(40 mg/kg)에서 0%부터 코호트 2(40 mg/kg)에서 최대 60.0%까지 다양했으며, 두 그룹 모두 아발글루코시다제 알파에 대한 노출이 동일하였다. 시험 치료와 관련된 것으로 간주된 TESAE 또는 중증 TEAE는 없었다. 임상시험계획서에 정의된 IAR 또는 알고리즘에 정의된 IAR이 있는 환자의 비율에 대해 명백한 용량-관련 또는 치료-관련 차이는 없었다. 시험 ACT14132의 결과는 아발글루코시다제 알파 20 mg/kg qow와 40 mg/kg qow 치료가 이전에 20 mg/kg qow에서 40 mg/kg 주1회의 다양한 용량 범위 내에서 알글루코시다제 알파로 치료를 받았고 그러한 용량 요법을 받는 동안 임상적 저하 또는 최적이 아닌 임상 반응을 보인 IOPD 환자에서 안전함을 시사한다.

6.4. 가교자료

6.4.1 가교시험

- 희귀의약품이므로 생물학적제제 등의 품목허가 심사 규정 [별표 9] I. 2.가 에 따라 면제 가능함

6.5. 임상에 대한 심사자의견

- 심사자 종합의견 참고

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국(21.08.06. NEXVIAZYME), 유럽(22.06.24. NEXVIADYME)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(마이오자임주)과의 허가사항 비교

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)사노피-아벤티스코리아	**허가일**	2023.03.29.
제품명	넥스비아자임주(아발글루코시다제알파)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	v 1.2
주성분 및 함량	아발글루코시다제알파 100 밀리그램		
효능·효과	폼페병(산성 알파-글루코시다제 결핍)으로 확진된 환자의 장기 효소 대체 요법에 사용한다.		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
IgG 및 IgE 항체 생성을 동반하거나 동반하지 않는, 과민성 및 아나필락시스 반응을 포함하는 주입 관련 반응	- 일반적인 의약품 감시활동 - 추가적인 의약품 감시활동	첨부문서(안) 전문가용 설명자료
2. 중요한 잠재적 위해성		
반응 손실을 유도하는 면역원성(지속적으로 높은 IgG 항체 역가 및/또는 중화 항체	- 일반적인 의약품 감시활동 - 추가적인 의약품 감시활동	첨부문서(안)
면역 복합체 관련 반응		전문가용 설명자료
3. 중요한 부족정보		
임부 및 수유부에서 사용	- 일반적인 의약품 감시활동 - 추가적인 의약품 감시활동	첨부문서(안)
신부전 또는 간부전 환자에서의 사용		