의약품 품목허가 보고서

접수일자		2024.10.02.	접수번호	20240174025
신청구분		희귀의약품		
신 청 인 (회사명)		바이오젠코리아유한회사		
제 품 명		칼소디주(토퍼센)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		토퍼센		
제조/수입 품목		□제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		무색 또는 연한 노란색의 투명한 액이 무색투명한 유리 바이알에 든 주사제 / 1바이알(15.0mL) 중, 토퍼센 100밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2025.08.20.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	제조원	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		- 미국 2023. 04. 25 허가(Qalsody injection, for intrathecal use (Biogen MA Inc.), 신약, 희귀의약품 - 유럽 2024. 05. 29 허가(Qalsody 100mg solution for injection (Biogen Netherlands B.V.), 희귀의약품		
허가부서		의약품허가총괄과	허가담당자	안수경 주무관, 우나리 연구관, 김영주 과장
심사부서		신속심사과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 임지윤 실무원, 엄소영 주무관, 임숙 연구관, 박재현 과장 (기시) 임지윤 심사원, 박송희 연구관, 박재현 과장 (RMP) 김보라 심사원, 박선임 사무관, 최희정 과장
GMP* 평가부서		의약품품질과	GMP 담당자	이원희 심사원, 조경진 사무관,

			김정연 과장

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

과산소 디스뮤타아제1(superoxide dismutase 1; SOD1) 유전자 변이가 있는 근위축성 측삭경화증(amyotrophic lateral sclerosis; ALS) 성인 환자의 치료 이 약의 유효성은 SOD1 유전자 변이가 있는 ALS 환자에서 혈장 신경미세섬유 경쇄(neurofilament light chain)의 수치 감소로 확인되었다.

○ 용법·용량

이 약은 근위축성 측삭경화증 치료 경험이 있는 의사에 의해서만 투여하여야 한다. 이 약은 요추천자로 경막내 투여한다. 심각한 시술 관련 합병증을 피하기 위해 요추 천자와 관련된 잠재적인 상태가 있는지 경막 내 주사 전후에 환자를 평가해야 한다. 권장 용량 이 약의 권장 용량은 1회 당 100 mg/15 mL (6.7 mg/mL)이다. 초기부하용량: 이 약을 14일 간격으로 3회 투여한다. 유지용량: 초기부하용량 투여 이후 매 28일마다 1회 투여한다. 이 약은 요추 천자 바늘을 사용하여 1~3분 동안 경막 내 주입 투여한다. 이 약을 투여하기 전, 요추 천자 바늘을 사용하여 뇌척수액 약 10 mL를 제거하는 것이 권장된다. 환자의 임상 상태에 따라 이 약의 투여를 위해 진정제 투여가 필요할 수 있다 (사용상의 주의사항 '3. 일반적 주의', '11. 적용상의 주의' 참조). 투여가 누락되거나 지연된 경우 초기부하용량 중 두 번째 부하용량 투여가 누락되거나 지연된 경우, 이 약을 가능한 한 빨리 투여하고, 14일 후 세 번째 부하용량을 투여한다. 세 번째 부하용량 투여가 누락되거나 지연된 경우, 이 약을 가능한 한 빨리 투여하고, 28일 후 첫 번째 유지용량을 투여한다. 유지용량 투여가 누락되거나 지연된 경우, 이 약을 가능한 한 빨리 투여하고, 이후 유지용량은 마지막 투여 후 28일마다 투여해야 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에게는 투여하지 말 것 이 약의 주성분 또는 첨가제에 과민반응이 있는 환자

2. 이상반응

이 약의 안전성은 다기관, 무작위배정, 이중 맹검, 위약 대조 시험인 임상시험(233AS101 파트 B 또는 파트 C)과 공개 라벨 연장 임상시험(233AS102)(데이터 마감일 2023.2.28.)에서 이 약 100 mg을 최소 1회 이상 투여받은 SOD1 변이가 확인된 ALS 성인 환자 147명 대상의 안전성 통합 분석 자료에 근거한다. 이 약에 노출 기간 중앙값은 148.4주(4~245주)였다.

233AS101 파트 C시험에 참여한 총 108명 중 이 약 투여군은 72명, 위약 투여군은 36명이었다. 233AS102에서는 모두 이 약을 투여받았다.

이 약 투여군에서 가장 흔하게 발생한 이상반응(>10%)은 통증(66.0%), 관절통(34.0%), 피로(28.6%), 뇌척수액 백혈구 증가(26.5%), 뇌척수액 단백질 증가(26.5%), 근육통(19.0%), 발열(18.4%)이었다. 이 약 투여군에서 발생한 중대한 약물이상반응은 척수염(2.7%), 두개 내압 증가 및/또는 시신경 유두 부종(2.7%), 신경근염(1.4%), 무균 수막염(1.4%)이었다.

약물이상반응(ADR) 빈도는 표 1에 요약되어 있다.

이상반응은 국제의약용어(MedDRA) 기관계 분류 및 대표 용어(Preferred Term, PT)에 따라 나열하였다. 각 이상반응에 대한 빈도는 다음과 같이 구분한다: 매우 흔하게(≥1/10); 흔하게(≥1/100~<1/10); 흔하지 않게(≥1/1,000~<1/100); 드물게(≥1/10,000~<1/1,000); 매우 드물게(<1/10,000); 빈도 불명 (기존의 자료로 평가할 수 없음).

표 1. 233AS101 파트 B 또는 C 및 233AS102에서 이 약 100 mg을 투여한 환자의 약물이상반응

기관계 대분류 (SOC)	대표 용어 (PT)	233AS101 파트 C		233AS101 파트 B 또는 C, 및 233AS102	
		위약 (n = 36) n/N (%)	이 약 100 mg (n = 72) n/N (%)	이 약 100 mg (n = 147) n/N (%)	빈도
신경계 장애	뇌척수액 백혈구 증가*	0/36 (0)	10/72 (13.9)	39/147 (26.5)	매우 흔하게
	뇌척수액 단백질 증가	1/36 (2.8)	6/72 (8.3)	39/147 (26.5)	매우 흔하게
	시신경 유두 부종‡	0	0	7/147 (4.8)	흔하게
	신경통	0/36 (0)	4/72 (5.6)	7/147 (4.8)	흔하게
	무균 수막염††	0/36 (0)	1/72 (1.4)	6/147 (4.1)	흔하게
	신경근염†	0/36 (0)	1/72 (1.4)	4/147 (2.7)	흔하게
	척수염§	0/36 (0)	2/72 (2.8)	4/147 (2.7)	흔하게
근골격 및 결합 조직 장애	관절통	2/36 (5.6)	10/72 (13.9)	50/147 (34.0)	매우 흔하게
	근육통	2/36 (5.6)	10/72 (13.9)	28/147 (19.0)	매우 흔하게
	근골격 경직	0/36 (0)	4/72 (5.6)	10/147 (6.8)	흔하게
전신 장애 및 투여 부위 병태	통증‡‡	8/36 (22.2)	30/72 (41.7)	97/147 (66.0)	매우 흔하게
	피로	2/36 (5.6)	12/72 (16.7)	42/147 (28.6)	매우 흔하게
	발열	1/36 (2.8)	3/72 (4.2)	27/147 (18.4)	매우 흔하게

*뇌척수액 백혈구 증가에는 뇌척수액 백혈구 증가 및 뇌척수액 세포 증가증을 포함한다.

†신경근염에는 신경 뿌리 병증 및 요추 신경근 병증을 포함한다.

‡시신경 유두 부종에는 시신경 유두 부종 및 두개 내압 증가를 포함한다.

§척수염에는 척수염, 횡단성 척수염 및 신경 사르코이드증를 포함한다.

†† 무균 수막염에는 화학적 수막염 및 무균 수막염을 포함한다.

‡‡ 통증에는 통증, 등허리 통증 및 사지 통증을 포함한다.

1) 요추 천자 시술

요추 천자 시술과 관련된 이상반응으로 두통, 요통, 요추 천자 후 증후군, 감염 등이 보고되었다. 이러한 이상반응 발생률과 중증도는 요추천자에 의해 발생할 것으로 예상되는 이상반응과 일치하였다.

2) 척수염 또는 신경근염
임상시험에서 이 약 100 mg을 투여받은 환자에서 척수염 또는 신경근염의 중대한 이상반응이 보고되었다. 4명(2.7%)이 중대한 척수염을 보고했고, 이 중 2명은 치료를 중단했다. 2명(1.4%)은 중대한 신경근염을 보고했고, 치료를 중단한 환자는 없었다.

3) 두개 내압 증가 및/또는 시신경 유두 부종
임상시험에서 이 약 100 mg을 투여받은 4명(2.7%)에서 중대한 두개 내압 증가 및/또는 시신경 유두 부종 반응을 보고했다. 이 중 1명은 해당 사례가 호전된 이후 이 약의 투여를 중단하였다. 모두 표준 치료로 관리가 가능했다.

4) 무균 또는 화학적 수막염
임상시험에서 이 약 100 mg을 투여받은 환자 2명(1.4%)에서 무균 또는 화학적 수막염의 중대한 이상반응이 보고되었다. 화학적 수막염을 보고한 1명은 투여를 중단하였고, 무균 수막염을 보고한 1명은 투여 중단을 초래하지 않았다.

3. 일반적 주의
1) 요추 천자 시술
요추 천자 시술로 인한 이상반응(예, 두통, 요통, 구토; '2. 이상반응' 항 참조)이 보고되어 있다. 심각한 시술 관련 합병증을 피하기 위해 요추 천자와 관련된 잠재적인 상태가 있는지 경막 내 주사 전후에 환자를 평가하고, 환자의 임상 상태에 따라 이 약의 경막 내 투여를 보조하기 위한 다른 영상기법의 사용을 고려할 수 있다. 환자의 임상 상태에 따라 이 약의 투여를 위해 진정제 투여가 필요할 수 있다. 요추 천자 시술 후 표준 관리가 권장된다.

2) 척수염 또는 신경근염
이 약을 투여받은 환자에서 척수염 또는 신경근염의 중대한 이상반응이 보고되었다. 이러한 이상반응이 나타날 경우, 진단 검사 및 표준 치료법에 따른 치료를 시작해야 한다.

3) 두개 내압 증가 및/또는 시신경 유두 부종
이 약을 투여 받은 환자에서 두개 내압 증가 및/또는 시신경 유두 부종의 중대한 이상반응이 보고되었다. 이러한 이상반응이 나타날 경우, 진단 검사 및 표준 치료법에 따른 치료를 시작해야 한다.

4) 혈소판 감소증 및 응고 이상
안티센스 올리고뉴클레오타이드 제제에서 피하 또는 정맥투여 후 중증 급성 혈소판 감소증 및 혈소판 수 감소를 포함한 응고 장애가 보고되었다. 임상적으로 필요하다고 판단되는 경우 이 약을 투여하기 전에 혈소판 및 응고 관련 검사를 하는 것을 권장한다.

5) 신장 독성
안티센스 올리고뉴클레오타이드 제제에서 피하 또는 정맥투여 후에 신독성이 보고되었다. 임상적으로 필요하다고 판단되는 경우 요단백 검사를 권장하며, 가능하면 아침 첫 소변으로 검사하는 것이 바람직하다. 요단백 수치가 지속적으로 상승하는 경우, 추가 검사를 고려하여야 한다.

6) 이 약의 운전과 기계사용 능력에 미치는 영향에 대한 연구는 실시되지 않았다. 이 약의 투여 중 시각 장애가 발생한 환자는 운전이나 기계 조작을 피하도록 주의하여야 한다.

4. 상호작용
약물 상호작용에 대한 임상시험은 별도로 수행되지 않았다. *In vitro*에서 이 약은 주요 CYP450 효소의 기질 또는 억제제/유도제가 아니며, 주요 수송체의 기질 또는 억제제가 아니다. 이 약과 다른 경막 내 투여 약물을 병용투여한 경우에 대한 평가는 이루어지지 않았다.

5. 임부, 수유부에 대한 투여
1) 임부 및 가임여성 : 이 약을 임부에게 사용한 임상시험 자료는 없다.

2) 수유부 : 이 약이 사람의 모유로 분비되는지 여부는 알려지지 않았다. 마우스에서 이 약을 피하주사로 투여했을 때 모유에서 검출되었다. 이 약으로 인한 잠재적 유익성이 위험성을 상회할 때에 한하여 수유부에 사용해야 한다.

3) 수태능 : 이 약이 사람의 생식 능력에 미치는 잠재적 영향에 대한 이용 가능한 자료는 없다. 동물을 대상으로 한 독성 연구에서 수컷 및 암컷의 생식 능력에 미치는 영향은 관찰되지 않았다.

6. 소아에 대한 투여
18세 미만의 소아 환자에서 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

7. 고령자에 대한 투여
임상시험에서 이 약 투여군 13.3%(22/166)는 65세 이상이었다. 연령에 따른 용량 조절은 요구되지 않는다.

8. 신장애 환자에 대한 투여
신장애 환자에서 이 약에 대한 연구는 수행되지 않았다.

9. 간장애 환자에 대한 투여
간장애 환자에서 이 약에 대한 연구는 수행되지 않았다.

10. 과량투여시의 처치
과량투여와 관련된 이상사례는 임상시험에서 보고되지 않았다. 이 약을 과량 투여한 경우 이상 징후나 이상반응이 나타난다면 적절한 치료를 받아야 한다.

11. 적용상의 주의
바이알은 투여 전에 냉장고에서 꺼내 외부 열원을 사용하지 않고 상온(25℃)에 도달할 때까지 방치한다. 바이알이 미개봉 상태(밀봉이 손상되지 않은 경우)라면, 다시 냉장고에 보관할 수 있다. 미개봉 바이알은 하루 6시간 이내로 원래 상자에서 꺼내어 실온에서 보관할 수 있으며, 이러한 과정은 최대 6일까지 허용된다.
이 약은 요추 천자를 통해 경막 내로 투여한다.
무균 기법을 이용하여 다음 단계에 따라 이 약을 준비하여 사용한다.
각 바이알은 일회 투여용이다. 바이알에 남은 용액은 폐기한다.

1) 바이알 준비
• 냉장 보관된 바이알을 투여 전 외부 열원을 사용하지 않고 상온(25°C)에 도달할 때까지 방치한다.
• 이 약이 들어있는 바이알을 흔들지 말아야 한다.
• 이 약을 바이알에서 꺼내기 전에 용액을 육안으로 검사해야 한다. 용액은 육안으로 보이는 입자가 없어야 한다. 투명하고 무색에서 약간 황색을 띠는 용액만이 투여 가능하다. 그렇지 않은 경우, 해당 바이알은 사용하면 안 된다.

2) 시술 준비
• 환자의 임상 상태에 따라 이 약의 투여를 위해 진정제 투여가 필요할 수 있다.
• 바이알의 알루미늄 밀봉 위의 바이알 캡을 제거하기 전, 환자의 준비 상태를 확인해야 한다.
• 미개봉 바이알은 다시 냉장고에 보관할 수 있다.

3) 투여
• 투여 직전에 바이알에서 플라스틱 캡을 제거한 후, 바이알에서 이 약을 추출하기 위해 비척추 마취용 바늘을 주사기에 연결한다. 주사기 바늘을 바이알의 밀봉부 중앙에 삽입하여 바이알로부터 필요한 용량인 15 mL(100 mg 상당)를 추출한다.
• 이 약은 희석하면 안된다.
• 외부 필터는 필요하지 않다.
• 이 약을 투여하기 전, 요추 천자 바늘을 사용하여 뇌척수액 약 10 mL를 제거하는 것이 권장된다.
• 이 약은 요추 천자 바늘을 사용하여 1~3분 동안 경막 내 주입 투여한다.
• 이 약은 방부제를 포함하고 있지 않다. 용액을 주사기에 넣으면 냉장고에서 꺼낸 후 4시간 이내에 실온에서 즉시 투여해야 하며, 그렇지 않은 경우 폐기해야 한다.
• 바이알 내에 사용하지 않은 잔액은 버린다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 이 약은 2~8 ℃에서 냉장보관 하여야 하며 얼리지 않아야 한다. 이 약은 차광하여 원래의 포장 상태로 보관한다. 만약 냉장보관이 어렵다면 차광하여 원래의 포장 상태로 30℃ 이하에서 최대 14일간 보관 가능하다.
2) 투여 전 냉장고에서 꺼낸 바이알은 개봉하지 않았다면 열지 않은 상태에서 다시 냉장 보관할 수 있다. 미개봉 바이알은 하루 6시간 이내로 원래 상자에서 꺼내어 실온에서 보관할 수 있으며, 이러한 과정은 최대 6일까지 허용된다.

13. 전문가를 위한 정보
1) 약리작용
(1) 작용기전
이 약은 SOD1 mRNA에 결합하여 SOD1 mRNA를 분해하는 안티센스 올리고뉴클레오타이드이며, 이는 SOD1 단백질 합성을 감소시킨다.

(2) 약력학
이 약은 *in vitro* 인간 세포주에서 농도 의존적으로 인간 SOD1 mRNA를 억제하였다. 인간 SOD1(SOD1-G93A) 유전자를 발현하는 SOD1 형질전환 마우스(ALS 질환 모델)에서, 이 약을 뇌실 내 투여한 결과, 요추 척수에서 SOD1 mRNA 수치 및 혈장 인산화된 신경미세섬유 중쇄(phosphorylated neurofilament heave chain, pNfH) 수치가 감소하였고 질병 발병 시간이 연장되었으며 수명이 증가했다. 또한, 이 약은 신경 지배 근육에서 신경 손상과 근위축을 억제하는 것으로 나타났다.

심장 전기생리학
권장 용법용량에서 이 약은 임상적으로 유의미한 수준까지 QTc 간격을 연장하지 않는다.

2) 약동학적 정보
(1) 흡수
이 약을 경막 내 투여 시, 이 약은 뇌척수액으로부터 표적 중추신경계 조직으로 완전히 분포된다.
뇌척수액 최저농도의 최대값은 초기부하용량의 마지막 투여인 세 번째 투여에서 발생하였다. 초기부하용량 이후 매달 투여했을 때 뇌척수액 내 이 약의 축적은 거의 또는 전혀 없었다. 이 약은 뇌척수액에서 전신 순환으로 이동하며 경막 내 투여 후 최고혈중농도 도달시간(Tmax)은 2~6시간이었다. 유지용량 투여 후 최고혈중농도(Cmax) 및 혈중농도-시간곡선하면적(AUC)에서 축적은 없었다.

(2) 분포
이 약을 투여받은 환자(n = 3)의 부검 조직에서 경막 내 투여된 이 약이 중추신경계 조직 내에 분포됨이 확인되었다.

(3) 대사
이 약은 엑소뉴클레아제(3’ 및 5’) 매개 가수분해를 통하여 대사되는 것으로 예상되며, CYP450 효소의 기질, 저해제 또는 유도제가 아니다.

(4) 배설
주요 배설 경로는 아직 규명되지 않았다. 뇌척수액(CSF)에서의 유효 반감기는 4주로 추정된다.

(5) 특수집단
<u>연령, 성별, 인종, 체중</u>
연령, 성별, 인종, 체중에 따른 이 약의 혈장 내 노출에 임상적으로 유의한 차이는 없었다. 이러한 요인들이 이 약의 뇌척수액 내 노출에 미치는 영향은 알려져 있지 않다.

<u>신장애 또는 간장애 환자</u>
신장애 또는 간장애 환자에서 이 약의 약동학은 연구되지 않았다. 이 약은 간 효소에 의해 대사되지 않을 것으로 예상된다.

3) 면역원성
이 약에 대한 면역원성 반응은 항약물 항체(ADAs)에 대한 베이스라인 이후 혈장 샘플이 있는 환자 166명을 대상으로 평가되었다. 전체적으로 이 약으로 치료받은 환자 97명(58.4%)에서 치료 유발 ADA가 발생했으며, 이 중 14명은 일시적이었고 83명은 지속적이었다. ADA의 존재는 혈장 청소율을 32% 감소시키는 것으로 나타났

다. ADA가 안전성이나 유효성에 미치는 영향에 대한 증거는 확인되지 않았다. 하지만 관련 데이터는 아직 제한적이다.

4) 임상시험 정보

이 약의 유효성은 ALS에 기인한 약화와 중앙검사실에서 SOD1 돌연변이가 확인된 23~78세 환자를 대상으로 28주간 무작위 배정, 이중맹검, 위약 대조 임상 연구(233AS101 파트 C)에서 평가되었다. 108명의 환자가 2:1 비율로 무작위 배정되어 이 약 100 mg(72명) 또는 위약(36명)을 24주 동안 투여받았다(초기부하용량 3회 투여 이후 유지용량 5회). 임상시험 시 리루졸 및/또는 에다라본의 병용투여는 허용되었다.

사전 지정된 1차 분석 모집단(n = 60, mITT)은 저속 폐활량(SVC)이 예측값의 65% 이상이었고, 무작위 배정 전 ALS 기능 평가 척도-개정판(ALSFRS-R) 감소 기울기 및 SOD1 돌연변이 유형을 기반으로 정의된 빠른 질병 진행에 대한 예후 강화 기준(prognostic enrichment criteria)을 충족했다.

비-mITT 모집단(n = 48)은 저속 폐활량(SVC)이 예측값의 50% 이상이었고, ALSFRS-R 감소 기울기는 빠른 질병 진행에 대한 강화 기준에 해당하지 않았다.

전체 모집단(ITT, mITT와 비-mITT 모집단의 합)의 베이스라인 질병 특성은 이 약으로 치료받은 환자와 위약을 투여받은 환자에서 일반적으로 유사했으며, 이 약 투여군에서 증상 발병까지의 시간이 약간 더 짧았고 베이스라인 시점에서 혈장 NfL이 더 높았다. 베이스라인 시점에서 환자의 62%는 리루졸을 복용하고 있었고, 환자의 8%는 에다라본을 복용하고 있었다. 이 약 투여군의 베이스라인 ALSFRS-R 평균 점수(표준편차)는 36.9(5.9)점, 위약군의 평균 37.3(5.8)점이었다. 증상 발현까지의 시간 중앙값은 이 약 투여군에서 11.4개월, 위약군에서 14.6개월이었다.

1차 유효성 평가는 mITT 군에서 베이스라인 시점 대비 28주차 ALSFRS-R 총점 변화였으며, 사망 이외의 중도 탈락에 대한 결측치를 설명하기 위한 다중대체법(MI)과 사망률을 설명하기 위한 결합 순위 검정(joint rank test)을 함께 사용하여 분석되었다. 이 약 투여군은 위약군에 비해 베이스라인 시점 대비 ALSFRS-R 감소폭이 적었지만, 결과는 통계적으로 유의하지 않았다[이 약 투여군-위약군 조정 평균 차이(95% CI): 1.2(-3.2, 5.5)]. 다른 임상적 2차 평가변수 결과 또한 통계적으로 유의하지 않았다.

233AS101 파트 C에서 2차 평가변수 중 베이스라인 대비 28주차 혈장 NfL 변화 및 뇌척수액 SOD1 단백질 변화는 이 약 투여군에서 위약군대비 유의한 수치 감소가 관찰되었다. 성별, 증상 발현 이후 질병 기간, 발병 부위, 리루졸/에다라본 사용 여부를 기준으로 모든 하위군에서 NfL 감소가 일관되게 관찰되었다.

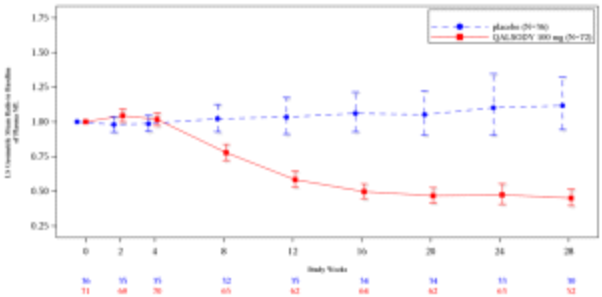
<u>이 약이 총 뇌척수액 SOD1 단백질에 미치는 영향</u>

표적 결합의 간접적 지표인 총 뇌척수액 SOD1은 SOD1-ALS 환자를 대상으로 233AS101 파트 C에서 평가되었다. ITT 군에서 28주차 총뇌척수액 SOD1 단백질은 위약군에서 베이스라인 대비 2% 감소한 반면 이 약 투여군은 35% 감소한 것으로 관찰되었다[이 약 투여군-위약군의 기하평균비 차이(95% 신뢰구간): 34%(23%, 43%)]. 총 뇌척수액 SOD1은 약 56일까지 감소한 후 감소가 유지되었다.

<u>이 약이 신경미세섬유 단백질에 미치는 영향</u>

신경미세섬유(neurofilament)는 신경세포 특히 축삭을 이루는 구조 단백질로, 233AS101 파트 C에서 SOD1-ALS 환자를 대상으로 축삭 손상 및 신경 변성의 혈액 기반 바이오마커인 혈장 신경미세섬유 경쇄(neurofilament light chain, NfL)가 평가되었다. ITT 군에서 28주차 혈장 NfL 수치는 위약군에서 베이스라인 대비 12% 증가한 반면 이 약 투여군은 55% 감소하였다[이 약 투여군-위약군의 기하평균비 차이: 60%(95% 신뢰구간): 60%(51%, 67%)]. 혈장 NfL 수치는 약 113일까지 감소한 후 감소가 유지되었다(그림 1). 인산화된 신경미세섬유 중쇄(pNfH)의 감소는 NfL과 비교했을 때 일치하였으며, 혈장과 비교했을 때 뇌척수액에서도 감소하였다.

그림 1. 233AS101 파트 C에서 ITT 군의 시험 주차별 베이스라인 대비 혈장 NfL 최소제곱 기하평균비



약어: NfL = neurofilament light chain(신경미세섬유 경쇄); ANCOVA = analysis of covariance(공분산 분석); MI

= multiple imputation(다중대체법); LS = least square(최소 제곱).

참고 1: 베이스라인은 임상시험 약물 투여 전 1일차 값으로 정의된다. 1일차 값이 없는 경우, 첫 투여전 가장 가까운 비결측값(스크리닝 방문 포함)이 베이스라인 값으로 사용된다.
참고 2: 정량한계미만(BLQ)의 값은 계산시 최저정량한계(LLOQ, 4.9 pg/mL)의 절반으로 설정된다. 결측 데이터는 다중대체법을 사용한다.
참고 3: 이 분석은 자연로그 변환 데이터를 이용한 ANCOVA 모델을 기반으로 한다. 모델은 해당 베이스라인 값(로그 값), 증상 발현 이후 기준 질병 지속 기간, 리루졸 또는 에다라본의 사용을 공변량으로 포함한다.
참고 4: 그림 하단의 숫자는 각 방문에서 비결측 데이터가 관찰된 대상자의 수를 나타낸다.

233AS101 파트 C 시험을 완료한 환자들은 공개 연장 임상시험(233AS102)에 등록가능하였고 모두 이 약 100 mg을 투여하였다. 52주차 중간 분석시 233AS101 파트 C에서 이 약 투여군(조기 시작군)과 위약군(지연 시작군)을 비교분석한 결과 지연 시작군에서 NfL 감소가 관찰되었으며, 이는 조기 시작군에서 관찰된 감소와 유사했다. 이 약 지연 시작군에 비해 조기 시작군에서 ALSFRS-R, SVC 예측 백분율 및 휴대용 동력계(HHD) 메가스코어 감소 추세와 관련이 있었지만, 통계적으로 유의하지는 않았다. 중간 분석 시점의 모든 공개 추적 관찰 기간 동안 이 약의 조기 시작은 사망 또는 영구 인공호흡기 사용 위험 감소 추세와도 관련이 있었지만, 통계적으로 유의하지는 않았다. 이러한 탐색적 분석은 수집된 데이터의 한계를 고려하여 신중하게 해석해야 하며, 이는 교란 요인의 영향을 받을 수 있다.

5) 독성시험 정보
(1) 발암성, 유전독성, 생식발생독성
① 이 약의 발암성시험은 수행되지 않았다.
② 이 약은 복귀돌연변이 시험(Ames test), CHL 세포를 이용한 체외 염색체이상시험, 마우스 체내 소핵시험에서 유전독성이 나타나지 않았다.
③ 이 약의 생식발생독성시험은 마우스와 토끼에서 피하 투여를 통해 수행되었다. 수태능, 배태자 발생 또는 출생 전·후 발생에 대한 영향이 관찰되지 않았다. 30 mg/kg의 최고 용량(사람에서 권장 용량인 100 mg 투여 시 관찰되는 노출의 50배 이상)으로 투여한 수컷 마우스에서 경미한 세정관 퇴화, 세정관 확장, 정자세포 잔류, 상피세포 사멸, 고환 내 세포 파편 증가 및 부고환 정액 저하증을 보였지만, 짝짓기 및 생식능 또는 정자 매개변수에 대한 이 약 관련 부작용은 없었다. 수컷 생식 기관 부작용에 대한 무영향 용량(10 mg/kg)의 혈장 노출은 사람 권장 용량인 100 mg을 투여받은 사람의 약 2배였다.
암컷 마우스에서는 이 약 관련 사망 또는 조산은 없었으며 짝짓기 및 생식 능력에도 영향이 없었다.
임신한 마우스에게 기관 형성기 동안 이 약(0, 3, 10, 30 mg/kg)을 이틀에 한 번씩 피하 투여한 결과, 배태자 발생에 부작용이 나타나지 않았다. 시험된 최고 용량(30 mg/kg)에서의 혈장 노출은 사람에서 권장 용량인 100 mg으로 투여 시 관찰되는 노출의 약 4배였다.
임신한 토끼에게 기관 형성기 동안 이 약(0, 3, 10, 30 mg/kg)을 이틀에 한 번씩 피하 투여한 결과, 배태자 발생에 부작용이 나타나지 않았다. 시험된 최고 용량(30 mg/kg)에서의 혈장 노출은 사람에서 권장 용량인 100 mg으로 투여 시 관찰되는 노출의 약 20배였다.
마우스에서의 출생 전·후 발생시험 중 평가된 최고 용량(30 mg/kg)에서 F0 암컷 또는 F1 자손의 성장 및 발달에 대한 부작용은 없었다. 마우스에서 이 약을 피하주사로 투여했을 때 모유에 검출되었다.
교미 전과 교미 중에 수컷 및 암컷 마우스에게 격일로 이 약(0, 3, 10, 30 mg/kg)을 피하 투여하고, 기관 형성기간 동안 암컷 마우스에게 지속적으로 투여한 결과, 출생 전후 발생에 부작용이 나타나지 않았다. 시험된 최고 용량(30 mg/kg)에서의 혈장 노출은 사람에서 권장 용량인 100 mg으로 투여 시 관찰되는 노출의 약 4배였다.
이 약은 마우스와 토끼에서 약리학적 활성을 나타내지 않으므로, SOD1 하향 조절과 관련된 유해 효과를 평가할 수 없으므로 이러한 연구 결과 해석에 제한이 있다.
사이노몰거스 원숭이 대상 13주 및 39주 반복투여 독성시험에서 수컷과 암컷 모두의 생식 조직을 현미경으로 관찰한 결과, 생식 조직에 미치는 영향은 확인되지 않았다.

(2) 반복독성
9개월 반복투여 독성시험에서 성체 사이노몰거스 원숭이에게 이 약을 경막 내 투여한 결과, 전반적으로 내약성이 우수했다. 단, 고용량군(35 mg, 사람의 경우 경막 내 주사 1회당 350 mg에 해당)의 암컷 한 마리는 경막 내 투여 후 근육 경련, 머리/목의 배측굴곡, 그리고 후궁돌기(opisthotonos)와 유사한 척추측만증(back-arcing)의 행동을 보였다. 뇌파(EEG) 검사 결과 발작은 관찰되지 않았다. 반복투여 만성 독성시험에서 무독성량(NOAEL)은 마우스의 경우 150 mg/kg 피하 투여, 9개월간 투여한 비인간 영장류의 경우 12 mg 경막 내 투여였다. 가장 민감한 종인 비인간 영장류에서 12 mg 투여량은 인간 등가 용량(HED)인 120 mg(원숭이-인간 뇌척수액 용적비 기준)으로 환산된다. 원숭이의 경막 내 투여용량과 사람의 경막 내 투여용량의 안전역(1.2배)은

뇌척수액의 용적 차이(사람과 원숭이의 약 10배)를 고려하여 환산된 HED을 기준으로 하였다. 따라서 사람에서 120 mg에 해당하는 용량 수준에서는 독성 영향은 관찰되지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

밀봉용기, 2-8℃, 차광보관, 42개월

○ 제조원

수입(수입자), 바이오젠코리아유한회사, 대한민국, 서울특별시 영등포구 국제금융로 10 23층 (여의도동,투아이에프씨)
전공정위탁제조(제조의뢰자), Biogen Netherlands B.V., 네덜란드, Prins Mauritslaan 13, 1171 LP Badhoevedorp
일부공정위탁제조(제조자), Biogen US Corporation, 미국, 900 Davis Drive, Morrisville, NC, 27560, USA
일부공정위탁제조(제조자), Enestia Belgium NV, Klöcknerstraat 1, B-3930, Hamont-Achel, Belgium

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당없음

1.4 허가조건

○ **(희귀의약품)**

○ **(안전성·유효성 확증 임상)**

- 「약사법」 제35조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제40조에 따라 치료적확증 임상시험자료(233AS303(ATLAS)) 결과보고서를 2029.3.31.까지 제출할 것. 동 결과에 따라 허가사항이 변경될 수 있음
- 매년 3월말까지 동 품목에 대한 투약자 대상 임상시험의 실시 상황, 국내 시판 여부 등 유통 현황 등을 제출할 것

○ **(위해성 관리계획)** '의약품의 품목허가·신고·심사 규정' 제7조의2제1항제2호에 따른 위해성 관리계획 제출 대상에 해당함 <붙임 2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 「약사법」 제18조제1항에 따른 중앙약사심의위원회 자문('25.7.22.)

- 안건명 : 근위축성 측삭경화증(ALS) 치료제의 안전성·유효성에 대한 자문

- 회의결과 : 치료적 확증 임상시험(233AS303, ATLAS) 자료 제출을 허가 조건으로 부관하는 조건부 품목허가 타당함

1.7 사전검토

○ 해당없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2024.10.02.	2024.10.02.	2024.10.02.	2024.10.02.	-
보완요청 일자	2024.12.16. 2025.08.01.	2024.12.12.	2024.12.12. 2025.08.01.	2024.12.24.	-
보완접수 일자	2025.06.16. 2025.08.11.	2025.06.16.	2025.06.16. 2025.08.11.	2025.04.14.	-
최종처리 일자	2025.08.20.	-	-	-	-

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가・신고・심사규정(식약처고시) 제5조제2항 [별표1] 에 따른 구분

-제2조제5호 희귀의약품

-희귀의약품 지정, 신속심사대상 지정

구분 \ 제출자료	자 료 번 호 주1)																																		
	1	2															3				4						5				6		7	8	비고
		가								나							가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)															
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	x	○	○	주2
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	X	○	○	○	○	○	○	X	○	○	
면제사유	■ 의약품의 품목허가·신고·심사 규정 제28조제1항에 따라 단회투여독성, 1-3개월 반복투여독성시험자료, 효력시험자료 또는 임상시험자료로 제출가능 ■ 면제여부 : 가교 자료(희귀질환 치료제)																																		

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 구조결정에 관한 자료
2) 물리화학적 성질에 관한 자료
3) 제조방법에 관한 자료
4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
6) 시험성적에 관한 자료
7) 표준품 및 시약·시액에 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 시험방법이 기재된 자료
4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
5) 시험성적에 관한 자료
6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
2) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타 독성시험자료(불순물에 대한 독성시험)

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 질환은 '과산소 디스뮤타아제1(superoxide dismutase 1; SOD1) 유전자 변이가 있는 근위축성 측삭경화증(amyotrophic lateral sclerosis; ALS) 성인 환자의 치료'임. 이 약의 유효성은 SOD1 유전자 변이가 있는 ALS 환자에서 혈장 신경미세섬유 경쇄(neurofilament light chain)의 수치 감소로 확인되었음.
- SOD1-ALS는 전형적인 ALS에서 관찰되는 것보다 더 빈번하게 사지 발병과 관련된 LMN 우세 표현형과 관련이 있음. 아시아 인구에서 ALS 환자의 약 3%는 SOD1 효소를 암호화하는 유전자의 변이에 기인함. 지금까지 ALS와 관련된 200개 이상의 원인이 되는 SOD1 돌연변이가 확인되었음. SOD1-ALS의 자연 이력은 매우 가변적이며, 질병의 희귀성 때문에 일반적으로 그 특성을 규명하기가 어려우며, SOD1 유전자 돌연변이 유형에 걸쳐 유의미하게 다를 수 있음. 광범위한 SOD1-ALS 모집단에서 평균 생존기간 및 평균 질병 지속기간은 각각 2.7년 및 2.3년으로 보고되었음. 그러나 질병 진행 속도는 SOD1 돌연변이 유형에 걸쳐 상당히 다르고, 질병 지속기간은 1~20년 이상임. 질병 진행의 이질성에도 불구하고, 독성 SOD1 단백질 축적에 기인한 이 질병의 기저 병태생리학은 GoF SOD1 돌연변이 유형에 걸쳐 일치하는 것으로 생각되므로, 유전자형에 상관없이 SOD1 단백질의 효과적인 감소는 SOD1-ALS 환자의 질병 과정을 변화시킬 가능성이 있음
- ALS는 치료 옵션이 제한적임. 비록 기관절개술 및 기계식 환기가 육체적 독립의 쇠퇴를 중단시키거나 늦추지는 못하지만, 생명을 유지하기 위해 이러한 중재를 선택하지 않는 한, 기능 저하와 사망은 필연적임. ALS의 가용한 치료제에는 리루졸, 에다라본이 포함됨. SOD1변이 ALS 치료제는 국내 허가된 품목 없음
- 신청품목은 희귀의약품으로 지정된 바 있으며('24.7.25.), 생명을 위협하는 희귀질환인 'SOD1 유전자변이 관련 성인 근위축성 측삭경화증' 치료제로 대체치료제는 없음
- 신청품목은 희귀의약품으로 신청되어 가교 면제 대상임.
- 독성시험

- 단회 독성시험은 설치류 랫드 대상으로 토퍼센 단회 IT(임상 투여 경로) 투여시, 최고 용량 3.0 mg에서 일시적 급성 촉각 과민성이 관찰되었으며 CNS 조직 중 요추 척수에서 가장 높은 토퍼센 노출이 관찰되었음
- 반복 독성시험은 마우스 대상으로 12주, 최대 26주 SC 투여 및 사이노몰거스 원숭이 대상으로 단회, 2회, 13주, 최대 9개월 투여 수행하였으며 토퍼센 관련 사망사례가 관찰되지 않았으며, 최종 약물관련 이상행동 및 유해한 소견 관찰되지 않음
- 반복 투여 후 TK 파라미터 평가 결과, Tmax는 1~4시간이었으며, 용량 증가에 따른 Cmax 및 AUC 노출 및 약간의 축적이 관찰되었으며, 성별에 따른 차이 확인되지 않음
- 단회 및 반복 독성시험에서 원숭이에서 NOAEL은 12mg, 마우스에서 NOAEL은 150mg으로 각각 안전역은 2.2, 28배로 확인됨
- 토퍼센 투여 후 CNS 조직 및 신장, 간, 요추 척수에서 가장 많이 토퍼센이 검출되었고, 주요 분포 조직임
- 임상에서 바이오마커로 선정된 SOD1 mRNA 농도는 원숭이 대상으로한 독성시험(13주/9개월 반복 독성시험)에서 평가되었으며, 사이노몰거스 원숭이의 CNS 조직 및 CSF에서 모두 mRNA가 감소됨
- 토퍼센에 대한 유전독성, 생식·발생독성, 국소내성, 광독성 우려 예상되지 않음
- 다만, 발암성 시험은 미제출되었으나 시판 후 조사로 계획되어있음. 사이노몰거스 원숭이 대상으로 13주/9개월간 반복 투여시 신생물에 대한 증거는 확인되지 않았고, 유전독성 시험에서 모두 음성의 결과가 확인됨. 발암성을 시사하는 별도의 증거가 확인되지 않았으나, 시판 후 조사에 계획된 시험이 종료시 제출되어 검토가 필요할 것으로 사료됨

- 효력시험

- in vitro 시험에서 인간 및 사이노몰거스 원숭이의 SOD1 mRNA를 감소시킬 수 있는 IC50 값은 각각 0.65~1.1μM 및 0.98μM로 유사한 수준으로 mRNA 농도 억제 수준이었음
- 형질전환 마우스에서 요추 척수, 경추 척수 및 대뇌 피질에서 SOD1 mRNA 농도를 감소 시키기 위한 ED50 값은 44~144 μg/g, 요추 척수 및 대뇌 피질에서 EC50 값은 0.87~7.9μg/g 수준이었으며, 특히 대뇌 피질에서 높은

ED50 및 EC50 관찰됨

- 형질전환 마우스 대상으로 토퍼센 단회/다회 투여 후 질병진행, 생존기간, 근육 기능 및 신경지배(CMAP, NMJ), 섬유 유형 평가(근섬유 직경, 섬유 유형 군집 분석), 운동수행능력, 신경세포 염증 지표(GFAP, IBA-1), 대뇌 피질 및 요추 척수에서 naive/miss folding SOD1 protein 수치 평가, 혈청에서 신경변성의 지표인 pNfH 수치를 평가하였으며, 종합적으로 형질전환 마우스의 생존기간을 연장하였고, 생리기능 및 운동 수행기능을 개선시켰으며, 질병 진행을 연장 시킴
- 형질전환 랫드 대상으로 토퍼센 단회 투여 후 요추 척수, 경추 척수, 피질의 꼬리에서 SOD1 mRNA를 감소시킬 수 있는 ED50은 48~534μg, EC50은 1.4~2.3μg 범위였음
- 형질전환 랫드 대상으로 토퍼센 단회 투여 후 CNS 조직(요추 척수, 경추 척수, 문측 피질)에서 mRNA 및 단백질 농도 측정시, IT(1000 및 3000 μg) 및 ICV(1000 μg) 투여 모두 SOD1 mRNA는 요추 척수에서 평균 50% 감소시켰으며, 적어도 8주 동안 지속되었음. 단백질은 경추 척수와 문측 피질에서 세 용량 모두 유의하게 감소되었으나 요추 척수에서는 IT 고용량(3000 μg)에서만 유의하게 감소되었음. 임상에서 바이오마커로 선정한 CSF에서 단백질 정량시 4주 및 8주차에 모두 유의하게 감소되었음
- 사이노몰거스 원숭이 대상으로 13주 IT 독성시험(666853-AS01)에서, 토퍼센 치료 후 원숭이의 CNS 조직(요추, 흉부, 경추 척수, 피질, 소뇌, 뇌교, 해마)에서 SOD1 mRNA 농도를 용량 의존적 감소 및 고용량에서 마지막 투여 후(91일) 유의하게 감소되었음

• 안전성약리

- hERG assay 시험 결과, 최고농도 34μM 까지 50% 이상 억제 관찰되지 않음
- 랫드(IT, 단회)에서 고용량 3 mg 용량에서 급성 촉각 과민성 관찰 및 사이노몰거스원숭이(IT, 9개월)에서 고용량 35 mg 용량에서 일시적인 반사 능력 손상 관찰 및 암컷 1마리에서 경련 관찰되었으나 심혈관, 호흡, 체온 변화 관찰되지 않음. 사이노몰거스 원숭이 대상 13주 반복투여에서 고용량 35 mg까지 중추신경계, 심혈관계, 호흡기계에 약물 관련 변화 관찰되지 않음

• 흡수·분포·대사·배설

- 대부분 동물에서 Tmax는 0.5시간~2시간 수준이었으며, 용량 의존적 AUC 및 Cmax 노출이 관찰됨. 혈장에서 조직으로 빠른 분포 관찰(사이노몰거스 원숭이, 9개월 반복투여 기준: MRT0-48h 4.07~7.70시간) 및 느린 반감기 관찰(사이노몰거스 원숭이, 9개월 반복투여 기준: 마지막 투여 후 45일)
- 조직분포: 사이노몰거스 원숭이 대상 13주/9개월 독성시험에서 CNS 조직에 광범위하게 분포하며, 신장 및 간에서도 높은 농도로 관찰되었으며, 95% 이상의 혈장 단백질에 대한 결합 관찰
- 임신한 마우스 대상으로 임신일~수유일(GD6~22, LD1~PND32)까지 투여시 유즙에서 토퍼센 농도가 검출되었으나 새끼 간 및 뇌에서 토퍼센이 불검출되었음
- 별도의 대사 시험 미수행됨. 마우스 및 사이노몰거스 원숭이 대상 반복투여 독성시험에서 대부분 간 및 신장에서 모약물 관찰(74.5%~88.9%), 대사체는 최대 6% 미만(대사체 총합) 관찰
- 별도의 배설 시험 미수행. 제출한 논문 근거로 대부분 소변으로의 배설이 예상되며, 그 외 대변 및 조직에서 뉴클레아제 효소에 의한 대사가 예상됨

• 약동학적 약물 상호작용

- BCRP 및 MDR1 기질 아니며, 인간 수송체 매개 유도 및 억제제가 아니며, CYP450 매개 유도 및 억제제가 아니므로, 관련 약물과 DDI 가능성 없을것으로 예상됨

• (유효성) SOD1-ALS 환자 108명 대상 핵심임상시험(101 partC)에서 1차 평가변수 ALSFRS-R은 위약군 대비 통계적 유의성을 보이지 못했으나, SOD1-ALS의 병태생리와 토퍼센 작용기전과 관련된 CSF SOD1 단백질(38% 감소, $p<0.0001$) 및 바이오마커인 혈장 NfL(67% 감소, $p<0.0001$) 수치가 유의미하게 감소하고, 장기안전성시험(102시험) 24주 기간(전체 52주)까지 감소가 지속유지됨

• (안전성) 안전성통합분석군 147명 중 99.3%(146명/147명)에서 AE가 보고되었고, 대부분 SOD1-ALS 질환 또는 요추천자 절차에서 나타났으며, 경증에서 중등증이었음. 중대한 약물이상반응으로 척수염/신경근염, 유두부종, 그리

고 무균성 뇌수막염이 보고됨. 치료 중단이나 용량 조절이 필요하지 않았고, 약물 관련 사망은 없음

- (유익성·위해성) ALS는 희귀중증 질환으로 현재 국내 허가된 치료제로 리루졸, 에다라본이 있으나 치료에 제한적임. 특히 희귀중증질환 SOD1 유전자 변이 ALS에 대한 국내 허가된 치료제는 없으므로 의학적 미충족 수요가 있. 핵심임상시험 결과에서 이 약의 유효성에 대한 통계적 유의성이 확인되지 않은 한계점은 있으나, 장기임상시험 및 NfL을 보정한 임상평가변수 사후분석에서 확인된 전반적 안전성·유효성 프로파일, 질환 병태생리와 약물작용 기전에 근거한 SOD1 단백질 및 바이오마커인 혈장 NfL의 유의미한 감소 결과를 고려할 때 SOD1 유전자 변이 ALS 환자에게 임상적 유익성이 예상됨.
- 신청품목의 안전성·유효성에 대한 자문을 위한 중앙약심을 실시(25.7.22)하였으며 제출자료를 근거로 동 품목의 치료적 확증임상시험 결과 제출을 조건으로 하여 허가하는 것은 타당하다고 답변받음. 신청사는 중앙약심 회의 관련하여 현재 수행하고 있는 SOD1 변이 확인된 임상 증상 발현 전 ALS 성인 환자 대상 토퍼센의 안전성·유효성 평가하는 공개라벨 연장단계 포함 3상 무작위배정, 위약대조 임상시험(233AS303, ATLAS)의 최종 CSR을 제출하기로 함

[약어 및 정의]

약어	정의
2′-O-(2-methoxyethyl)	2′-MOE, 2-메톡시에틸
ACMG	American College of Medical Genetics, 미국의학유전학회
ADA	antidrug antibody, 항약물항체
ADL	activity of daily living, 일상생활활동
ALS	amyotrophic lateral sclerosis, 근위축측삭경화증
ALSAQ-5	ALS Assessment Questionnaire, ALS 평가질문지
ALSFRS-R	ALS Functional Rating Scale-Revised, 개정ALS 기능평가척도
ASO	antisense oligonucleotide, 안티센스올리고뉴클레오티드
ATS	American Thoracic Society, 미국흉부학회
CGI-C	Clinician Global Impression of Change, 변화의전반적임상인상척도
CGI-S	Clinician Global Impression of Status, 상태의전반적임상인상척도
CIR	copy-increment-from-reference, 참조로부터증분복제
CNS	central nervous system, 중추신경계
CR	copy-reference, 참조복제
CSF	cerebrospinal fluid, 뇌척수액
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events, 이상사례 공통용어기준
CYP450	cytochrome P450, 시토크롬P450
DNA	deoxyribonucleic acid, 데옥시리보핵산
EAP	expanded access program, 동정적사용승인프로그램
EC50	half maximal effective concentration, 반수최대유효농도
ECG	electrocardiogram, 심전도
EEG	electroencephalogram, 뇌전도
ELLA	enzyme-linked lectin assay, 효소결합렉틴분석
EQ-5D-5L	EuroQol 5 Dimension, 5 Level Questionnaire, EuroQol 5 차원, 5 수준설문지
fALS	familial ALS, 가족성ALS
FSS	Fatigue Severity Scale, 피로중증도척도
FVC	forced vital capacity, 노력성폐활량
GMR	geometric mean ratio, 기하평균비
GoF	gain of function, 기능획득
hERG	human ether-à-go-go related gene, 인간ether-à-go-go 관련유전자
HHD	handheld dynamometry, 휴대용근력측정기
IDMC	Independent Data Monitoring Committee, 독립적인데이터모니터링위원회
IT	Intrathecal, 경막내
ITT	intent-to-treat , 치료의향
J2R	jump-to-reference, 참조값으로점프
JRT	joint rank test, 결합순위검정
LLOQ	lower limit of quantitation, 정량하한
LMN	lower motor neuron, 하위운동신경원
LS	least squares, 최소제곱
LTE	long-term extension, 장기간연장
MAD	multiple-ascending dose, 다중용량증량
MAR	missing-at-random, 임의결측
MCID	minimally clinically important difference, 최소한으로임상적으로중요한차이
MI	multiple imputation, 다중대치법
mITT	modified intent-to-treat, 수정된치료의향
MND	motor neuron disease, 운동신경원질환
mRNA	messenger ribonucleic acid, 전령리보핵산
MS	multiple sclerosis, 다발성경화증
MUNIX	motor unit number index, 운동단위수지수
N/A	not applicable, 해당사항없음
Nf	neurofilament, 신경미세섬유

NfH	neurofilament heavy chain, 신경미세섬유중쇄
NfL	neurofilament light chain, 신경미세섬유경쇄
NHP	nonhuman primate, 비인간영장류
NOAEL	no observed adverse effect level, 최대무독성량
non-mITT	non-modified intent-to-treat, 비-수정된치료의향
OLE	open-label extension, 공개형연장
PASS	post-authorisation safety study, 시판후안전성시험
PBPK	physiological-based PK, 생리학기반PK
PD	pharmacodynamic(s), 약력학
PGI-C	Patient Global Impression of Change, 변화의전반적환자인상척도
PGI-S	Patient Global Impression of Status, 상태의전반적환자인상척도
PK	pharmacokinetic(s), 약동학
pNfH	phosphorylated neurofilament heavy chain, 인산화신경미세섬유중쇄
PNS	peripheral nervous system, 말초신경계
PRO	patient-reported outcome, 환자보고결과
PV	permanent ventilation, 영구환기요법
QoL	quality of life, 삶의질
RPSFTM	rank preserving structural failure time model, 순위보존구조적수명모델
SAD	single-ascending dose, 단회용량증량
sALS	sporadic ALS, 산발성ALS
SF-36	36-Item Short Form Health Survey, 약식36 항건강수준척도
SHL	Siemens Healthineers, 지멘스헬시니어스
SMA	spinal muscular atrophy, 척추근위축
SOD1	superoxide dismutase-1, 초과산화물불균등화효소1
SOD1-ALS	ALS associated with a mutation in the SOD1gene,SOD1유전자변이관련ALS
Study 101 Part A	Study 233AS101 Part A SAD, Study 233AS101 Part A SAD
Study 101 Part B	Study 233AS101 Part B MAD, Study 233AS101 Part A SAD
Study 101 Part C	Study 233AS101 Part C Phase 3, Study 233AS101 Part C 제 3 상
Study 102	Study 233AS102 LTE, Study 233AS102 LTE
SVC	slow vital capacity, 안정시폐활량
UMN	upper motor neuron, 상위운동신경원
VAS	visual analog scale, 시각상사척도
VC	vital capacity, 폐활량
WBC	white blood cell, 백혈구
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment, 근로생산성및활동성장애
ZBI	Zarit Burden Interview, 자릿부담면접척도

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 칼소디주(토퍼센)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 기타의 중추신경용약(119)
- 신청 효능효과 : 과산소 디스뮤타아제1(superoxide dismutase 1; SOD1) 유전자 변이가 있는 근위축성 측삭경화증(amyotrophic lateral sclerosis; ALS) 성인 환자의 치료
  이 약의 유효성은 SOD1 유전자 변이가 있는 ALS 환자에서 혈장 신경미세섬유 경쇄(neurofilament light chain)의 수치 감소로 확인되었다.
- 약리작용 기전 : Watson-Crick 염기쌍에 의해 결합된(혼성화) 인간 SOD1 mRNA 의 3′ 비번역 부위의 일부분을 보완함. 토퍼센의 동족 mRNA로의 이 혼성화는 SOD1의 mRNA의 RNase-H-매개 분해를 초래하고, 이는 SOD1 단백질 합성 및 축적의 양을 감소시킴. SOD1-ALS에 연루된 모든 병리학적 기전의 상류 사건(이들은 모두 번역 후 단계에서 발생함)인 단백질 번역을 위한 기질의 수치를 감소시키므로, 돌연변이 유형에 상관없이 모든 SOD1-ALS 환자에게 치료 유익성을 제공할 것으로 예측됨

1.2. 기원 및 개발경위

- 토퍼센의 임상 개발 프로그램은 3건의 완료된 임상시험과 1건의 진행 중인 임상시험으로 구성됨. SOD1-ALS가 있는 참가자를 대상으로 한 Study 233AS101 Part A, B 및 C(완료)와 Study 233AS102(완료), 건강한 자원자를 대상으로 한 Study 233HV101(완료) 및 증상 발현 전 SOD1 돌연변이 보인자를 대상으로 한 Study 233AS303(진행 중)이 있음.
- 이들 임상시험에 걸쳐, 176명의 ALS가 있는 개인, 8명의 건강한 자원자 및 3명의 증상 발현 전 ALS 보인자가 아시아-태평양, 유럽 및 북아메리카에 있는 시험기관에 등록되었음. 총 175명의 참가자(166명은 ALS가 있는 참가자, 이중 162명은 SOD1-ALS가 있는 참가자)가 2022.1.16. 기준으로 적어도 1회 용량의 토퍼센을 투여받았으며, 토퍼센 개시 당시 연령은 21~78세였음
- 2023.4월에, 토퍼센은 US FDA의 가속 승인을 받았음. 토퍼센은 SOD1-ALS 의 기저 병태생리학을 목표로 하도록 설계된 유일하게 허가된 요법임
- 미국, 유럽, 일본에서 허가되었음

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 근위축성 측삭 경화증(ALS)는 특히 초기단계에는 인지하기 어려울 수 있는 희귀하고 치명적인 중추신경계 신경퇴행성 질환으로 발병률이 최고조에 이르는 시기는 60세에서 79세 사이임. ALS는 상당한 표현형 이질성을 보이는 복잡한 증후군으로, 항상 상위 운동신경원(UMN) 및/또는 하위 운동신경원(LMN) 기능장애를 포함하며, 이는 연수, 경추, 흉추, 요추 부분에 영향을 미침. 또한 ALS 표현형은 빈번히(30-50%) 인지 기능 장애(정상적인 언어 및 실행 기능의 상실) 및 행동 변화(무기력, 과민성, 위생 불감증 및 식습관 변화)를 포함함. 운동뉴런 기능장애는 다른 임상 표현과 함께 근육량 감소와 사지 운동, 삼키기(연하곤란), 말하기(구음장애), 호흡 기능을 포함한 자발적인 골격근의 점진적인 약화를 초래함. ALS는 여러 표현형으로 나타나며, 연수 발병과 척수 발병(경추 및 요추) ALS가 가장 일반적인 표현으로, 각각 약 1/4의 사례를 차지함. 가끔 환자들은 동요 팔과 다리, 원발성 측삭경화증, 진행성 근위축증, 호흡기 발병(respiratory onset), 또는 편마비 등을 나타냄. ALS 사례들(가족성)의 10-15% 및 산발적 ALS(개인 병원성 변이)의 15%에서 발견된 특정 유전자 변이들은 특정 표현형들을 나타냄.
- 운동 뉴런의 점진적인 손실은 전형적으로 마비로 이어지며, 증상 발현 후 약 3년(다른 연구들에서 중앙값은 1.6년-5.2년 범위)내 호흡 부전으로 결국 사망에 이름. 최근 대규모 ALS 코호트(n=12,622)에서 생존 기간 중앙

값은 2.93년으로 보고됨.

- ALS 의 전세계 유병률은 10만명당 약 4.42명으로 추정됨. ALS 는 알려진 가족력의 존재 또는 부재에 기반하여 역사적으로 가족성(fALS; ALS 증례의 5~10%) 또는 산발성(sALS; ALS 증례의 약 90~95%)으로 분류되어 왔으나, fALS(약 70%)와 sALS (약 10%)는 모두 유전자 돌연변이에 의해 유발될 수 있음. 이는 적어도 부분적으로 가족력을 구성하는 표준화된 정의의 부족, 완전하고 정확한 가족력을 얻는 도전과제 및 진단 동안 ALS의 가족력을 파악하지 못할 수도 있는 다양한 이유(예, 작은 가족 크기 또는 침투율 감소)를 포함하여, 특정한 한계에 기인하는 것으로 생각됨
- (SOD1-ALS) SOD1-ALS는 전형적인 ALS에서 관찰되는 것보다 더 빈번하게 사지 발병과 관련된 LMN 우세 표현형과 관련이 있음. 그러나 SOD1-ALS는 드물게 인지장애와 관련이 있으며, 연수 발병은 다른 가족성 ALS 유형보다 덜 빈번함. 아시아 인구에서 ALS 환자의 약 3%는 SOD1 효소를 암호화하는 유전자의 변이에 기인함. SOD1 유전자는 풍부한 이량체 효소인 구리/아연 초과산화물 불균등화효소(Cu/ZnSOD 또는 SOD1)를 암호화하며, 이는 O2-를 O2 및 H2O2로 전환시키는 반응을 촉매함. ALS에서 SOD1 변이가 신경변성을 유발하는 작용기전은 완전히 이해되지 않았지만, SOD1 유전자의 방대한 변이가 GoF 작용기전을 통해 독성 형태의 SOD1 단백질을 생성한다는 것이 널리 받아들여지고 있음. 이러한 신경독성 특성은 주로 SOD1 단백질의 응집하는 경향을 증가시키는 다양한 주요 원인으로부터 기인함. 지금까지 ALS와 관련된 200개 이상의 원인이 되는 SOD1 돌연변이가 확인되었음. 이들 돌연변이는 주로 상염색체 우성 유전 양상을 따르지만, 스칸디나비아 모집단에서 가장 우세한 p.Asp91Ala (D91A; D90A) 돌연변이는 열성 유전도 보임. SOD1 변이는 아시아 인구에서 가족성 ALS 환자의 약 30%와 이 인구에서 명백한 산발성 ALS 환자의 약 1%에서 2%로 보고됨.
- ALS에 대하여, 통합 유병률(100,000 명당) 및 발생률(100,000 인년당)은 각각 유럽에 대해 6.22 및 2.31, 북아메리카에 대해 5.20 및 2.35, 라틴아메리카에 대해 3.41 및 1.25, 일본을 제외한 아시아 국가에 대해 3.01 및 0.93, 그리고 일본에 대해 7.96 및 1.76이었음. SOD1-ALS에 특이적인 2020년 유병 증례는 북아메리카(미국과 캐나다) 366명, 유럽(37개 국가) 844명, 라틴아메리카(16개 국가) 378명, 아시아(7개 국가) 1672명으로 추정됨. SOD1-ALS의 자연 이력은 매우 가변적이며, 질병의 희귀성 때문에 일반적으로 그 특성을 규명하기가 어려우며, SOD1 유전자 돌연변이 유형에 걸쳐 유의미하게 다를 수 있음. 광범위한 SOD1-ALS 모집단에서 평균 생존기간 및 평균 질병 지속기간은 각각 2.7년 및 2.3년으로 보고되었음. 그러나 질병 진행 속도는 SOD1 돌연변이 유형에 걸쳐 상당히 다르고, 질병 지속기간은 1~20년 이상임. 예로, 북아메리카에서 가장 우세한 변이체 p.Ala5Val (A5V; A4V) 돌연변이는 ≤1.2년의 생존기간 중앙값과 연관이 있으나, p.Gly42Asp (G42D; G41D) 돌연변이는 23.5±14.0년의 평균 질병 지속기간과 연관이 있음. 질병 진행의 이질성에도 불구하고, 독성 SOD1 단백질 축적에 기인한 이 질병의 기저 병태생리학은 GoF SOD1 돌연변이 유형에 걸쳐 일치하는 것으로 생각되므로, 유전자형에 상관없이 SOD1 단백질의 효과적인 감소는 SOD1-ALS 환자의 질병 과정을 변화시킬 가능성이 있음
- (현재 치료법) ALS는 치료 옵션이 제한적임. 비록 기관절개술 및 기계식 환기가 육체적 독립의 쇠퇴를 중단시키거나 늦추지는 못하지만, 생명을 유지하기 위해 이러한 중재를 선택하지 않는 한, 기능 저하와 사망은 필연적임. ALS의 가용한 치료제에는 리루졸, 에다라본이 포함됨.
  - 가장 널리 허가된 ALS 치료제 리루졸은 기관절개술 또는 사망까지 경과 시간이 위약을 투여받은 참가자보다 리루졸을 투여받은 참가자에서 약 3개월 더 길었음. 생존기간을 개선하긴 했지만, 운동 기능, 폐 기능 또는 근력에 미치는 영향은 관찰되지 않았음. 리루졸의 작용기전은 알려져 있지 않지만, 그 약리학적 활성은 글루타메이트 방출 억제, 전압 의존성 나트륨 채널의 비활성화 및 홍분 아미노산 수용체에 신경전달물질 결합을 따르는 세포내 사건의 방해를 포함함
  - 에다라본은 일본 ALS 중증도 분류 1등급 또는 2등급의 ALS 일본인 환자를 대상으로 한 임상에서 치료 24주 후, ALSFRS-R 점수의 평균 감소는 위약 치료 환자보다 에다라본 치료 환자에서 더 적은 2.49 점이었음. 생존기간에 미치는 영향은 관찰되지 않았음. 보다 진행된 모집단 하위군에서 실시된 한 시험은 에다라본 투여의 통계적으로 유의한 영향을 재현하지 못했음. ALS에서 에다라본의 작용기전은 알려져 있지 않음
- (국내 유병률) ALS의 국내 유병률은 인구 10만 명당 3.01명으로 추정됨. 이 분석에서 2023년에 진단된 ALS 유병 사례는 약 1,583건으로 추정되었으며, 진단된 발생률은 인구 10만 명당 0.93명으로 추정됨. SOD1-ALS에 특

화된 결과에 따르면, 2023년에는 14명의 발생 사례와 46명의 SOD1-ALS 유병 사례가 보고되었으며, 이는 sALS 94.9%, fALS 5.1%, 그리고 아시아 인구에서의 SOD1-ALS 변이 빈도 3.0%를 기반으로 함. 한국표준질병사인분류(KCD)에 의하면, 2022년에는 ALS를 포함한 운동신경세포병 환자가 총 4,344명으로 보고됨. 국민건강보험공단 데이터를 분석한 결과, 2015년에 ALS(G12.21 질병코드)로 진단된 환자 수는 1,770명이었으며, 이는 운동신경세포병 질병코드로 진단된 환자의 50%를 차지함. 또한, 국내 ALS 유병률은 인구 10만 명당 3.43명임. SOD1-ALS와 관련하여, 2006.10.~2010.11.까지 한국에서 258명의 ALS 환자를 대상으로 한 선별검사 결과, 10명의 환자가 SOD1 유전자 변이를 가지고 있는 것으로 확인됨(3.9%). 따라서, HIRA의 빅데이터에 따르면 2022년 기준으로 운동뉴런 질환 환자 수는 약 4,344명으로 추정되며, 이 중 50%인 2,172명이 ALS 환자임. 국내에서 단일 연구에서 보고된 가장 높은 SOD1 돌연변이 빈도(3.9%)를 추정된 2,172명의 ALS 환자에 적용하면, SOD1 유전자 변이를 가진 ALS 환자의 수는 약 85명으로 추정됨.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 규명된 위해성으로 척수염 및/또는 신경근염, 두개 내압 증가 및/또는 시신경 유두 부종, 무균 또는 화학적 수막염을 설정함

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

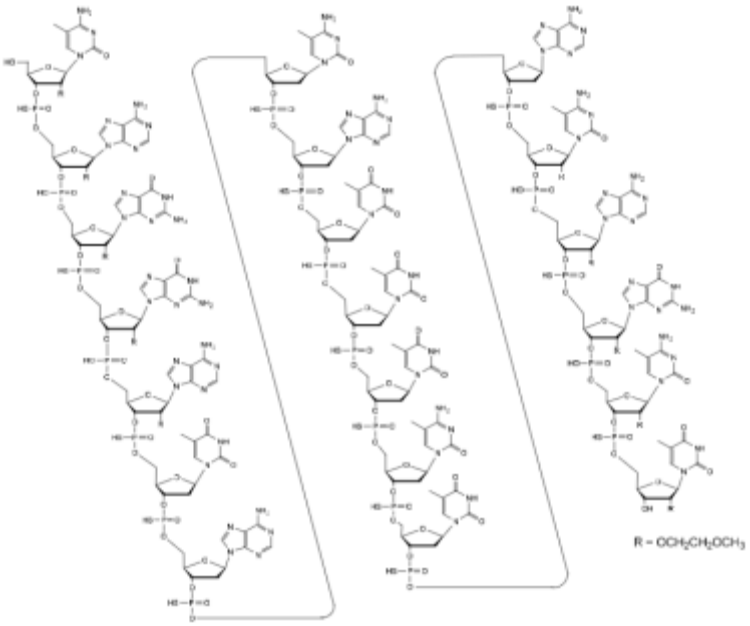
- 신속심사 대상 지정(24.8.1)
- 희귀의약품 지정(24.7.25)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 토퍼센
- 일반명 Tofersen
- 분자식 $C_{230}H_{317}N_{72}O_{123}P_{19}S_{15}$ (free acid)
- 구조식



2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 ■ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 □ 잔류용매시험 □ 중금속 □ 기타) □ 건조감량/강열감량/수분 □ 강열잔분/회분/산불용성회분 □ 특수시험 ■ 기타시험 ■ 정량법 □ 표준품/시약・시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 인산이수소나트륨이수화물, 인산이나트륨, 염화나트륨, 염화칼륨, 염화칼슘이수화물, 염화마그네슘육수화물, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 ■ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) □ 건조감량/수분 □ 특수시험 ■ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
제제시험 □ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험 □ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험 ■ 무균시험 □ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험 □ 알코올수시험 ■ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 □ 기타시험 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5℃/Ambient RH	PE 백	유의적 변화 없음
가속시험	25℃/60% RH	PE 백	유의적 변화 없음

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5℃/Ambient RH	Type I 유리바이알	유의적 변화 없음
가속시험	25℃/60% RH	Type I 유리바이알	유의적 변화 없음

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항

  - 저장방법: 밀봉용기, 2~8℃, 차광보관

  - 사용기간: 제조일로부터 42개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 제출한 저장방법 및 사용기간 설정 근거자료를 제출하였으며, 검토한 결과 적합함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg/day)	결과	GLP 준수
단회 투여	랫드 (n=10/sex/group)	IT	단회	0, 0.1, 0.3, 1, 3 mg/30μL	- (사망) 3mg에서 수컷 1마리 사망. 사망 원인 알 수 없음 - (임상관찰) 3mg 투여 후 일시적 급성 촉각 관민반응 관찰. FOB 시험에서 각성, 보행, 이동성, 호흡 및 감각 운동 감소 관찰. 뇌, 경추 척수, 흉부 척수, 요추척수에서 경미한 단핵 혈관주위 침윤 관찰. 뇌 지주막공간 및/또는 경막내, 요추 척수에서 공포/과립 대식 세포 관찰 - NOAEL 1 mg/30μL	○
반복 투여	마우스 (n=10/sex/group)	SC	2주 간격, 12주	0, 25, 150 mg/kg	- (사망) 없음 - (임상관찰) 150 mg까지 내약성 우수 - (조직분포) 신장과 간에 광범위하게 용량 의존적 농도 증가 관찰. 대사되지 않은 모체 약물은 신장과 간에 각각 89%, 81% 관찰됨 - (TK) Tmax 0.5시간, 용량 증가에 따른 AUC 증가. 성별차이 없음 - NOAEL 150 mg/kg	○
	마우스 (n=15/sex/group)	SC	2주 간격, 26주	0, 6, 30, 150 mg/kg/dose	- (사망) 메인 연구에서 2마리, 회복군 1마리, TK 연구에서 6마리 조기 사망 관찰. 약물관련 사망 아님 - (임상관찰) 약물관련 변화 없음 - (TK) Tmax 1h, Cmax 용량 증가에 따라 증가. AUC0-24는 약간의 전신 축적 관찰. 축적 비율 1.24~2.20 - NOAEL 150 mg/kg/dose	○
	사이노몰거스	IT	단회, 2회 투여(1일+	0, 10, 30, 60 mg/mL	- (사망) 없음 - (임상관찰) 60 mg 투여 후 2마리가 중등도내지 중	×

		원숭이 (n=3-4/group/암컷)		8일)		증의 전신 근육 수축 관찰되어 디아제팜으로 치료. 이후 운동 실조증 관찰. 30 mg 투여 그룹 몇몇 동물에서 반사의 일시적 상실(발 및 슬개골 반사 상실) 관찰 - 최대내성용량 30 mg/mL	
		사이노몰거스 원숭이 (n=3-7/sex/group)	IT	13주 투여+13주 회복기	0, 4, 12, 35 mg/mL	- (사망) 없음 - (임상관찰) 35 mg 용량에서 28일차에 암컷 2마리에서 일시적인 운동 감소 관찰, 91일차 12 mg 용량에서 수컷 2마리와 암컷 2마리 및 35 mg 모든 수컷과 암컷 2마리 CSF에서 총 단백질 및 알부민 증가 관찰. 35 mg 용량에서 암컷 1마리의 흉선 무게 감소 및 미세한 흉선 위출 관찰. 일부 암컷 동물은 난소 및/또는 난관 무게 증가 관찰 - (TK) Tmax 1~4시간, 투여 후 48시간 동안 급격히 감소 후 느린 제거 관찰. 용량 의존적 노출 증가 및 성별 차이 없음 - (분포) 28일차 및 84일차 투여 후 토퍼센 평균 농도가 높은 조직은 요추 척수임. CSF에서 관찰되는 농도보다 CNS 조직에서 관찰되는 농도가 최소 100배 높음 - (SOD1 mRNA 농도) 91일차 CNS 조직에서 용량 의존적으로 SOD1 mRNA 수치를 감소시킴(뇌 25~75%, 요추 척수 50~85%). CSF에서 21~46% 감소 - NOAEL 35 mg/mL	○
		사이노몰거스 원숭이 (n=4/sex/group)	IT	9M투여+6M회복기	0, 4, 12, 35 mg/mL	- (사망) 없음 - (임상관찰) 약물관련 변화 없음 - (SOD1 mRNA 농도) CNS 모든 조직에서 용량 증가에 따른 mRNA 농도 감소. CSF에서 감소 - (TK) CSF에서 암/수 노출도 유사. 혈장에서 Tmax 2~4시간, CSF:혈장 비율은 0.599~2.40 - (분포) CNS 조직 중, 요추 척수에서 가장 높은 농도 관찰되었으며, 간과 신장 피질에서 높은 농도로 관찰됨. CSF에서 관찰되는 농도보다 CNS 조직에서 관찰되는 농도가 100배 높음 - NOAEL 12 mg/mL	○
유전독성시험	복귀돌연변이	Salmonella typhimurium 및 Escherichia coli	in vitro	-	15~5000 μg/plate	- ·음성	○
	체외소핵시험	중국 햄스터 폐 세포(CHL)	in vitro (±6S/22S)	-	62.5~5000 μg/mL	- ·음성	○
	체내소핵시험	수컷 CD-1 마우스 (n=12/group)	SC	1일 2회	250, 500, 1000 mg/kg/dose	- ·음성	○
생식·발생독성시험	Segment I	(예비시험) 임신한 ICR 마우스 (n=26/group)	SC	GD6~14 (2일에 1번)	0, 3, 10, 30 mg/kg	- (사망) 없음 - (임상관찰) 약물관련 변화 없음 - (배태자 생존 기간, 성비, 태자 체중, 난소, 자궁 파라미터) 변화 없음 - (태자 기형 또는 변형) 변화 없음 - (TK) Tmax 1시간, 노출은 용량 증가에 따라 증가. 축적은 AUC에 대해 30~100%, Cmax에 대해 30~70%	○
		ICR 마우스 (n=22/sex/group)	SC	GD2~14 (2일에 1번)	0, 3, 10, 30 mg/kg	- (사망) 없음 - (임상관찰) ≥ 10 mg 용량에서 고환과 부고환의 간질 조직에서 최소~중간정도의 공포성 및 양성 대식세포 관찰. 30 mg 용량에서 최소~경미한 정자세관 변성, 정자세관 확장 및 정자세포 미성숙 및 상피세포 세포사멸, 고환 세포 파편 증가, 부고환	○

						의 저정자증 관찰되었으나 10% 미만 변화로 약물 관련 변화 아닌 것으로 간주 - 암컷의 교미, 생식력, 제왕절개 매개변수, 배타-태아 생존, 태아 체중, 태아 외/내부 또는 골격 기형이나 변형 관찰되지 않음 - NOAEL 30 mg/kg	
	Segment II	(예비시험) 임신한 뉴질랜드 화이트 토끼 (n=5/group)	SC	GD7~19 (2일에 1번)	0, 3, 10, 30 mg/kg	- (사망) 없음 - (임상관찰, 배태자 생존, 태자 체중, 난소, 자궁 파라미터) 약물관련 변화 없음 - (TK) Tmax 1~2시간, 용량 증가에 따라 노출 증가. 노출 축적은 거의 없음	×
		임신한 뉴질랜드 화이트 토끼 (n=23/group)	SC	GD7~19 (2일에 1번)	0, 3, 10, 30 mg/kg	- (사망) 없음 - (모체 체중, 모체 증체량, 사료 섭취량, 배태자 생존기간, 태자 체중, 난소, 자궁 파라미터) 약물관련 변화 없음 - (TK) Tmax 1~2시간, Cmax 및 AUC는 용량 증가에 따라 증가. T1/2는 2.44~2.90시간. 축적 관찰되지 않음 - NOAEL 30 mg/kg	○
	Segment III	임신한 ICR 마우스 (n=25/group)	SC	GD6~22, LD1~PND 21 (2일에 1번)	0, 3, 10, 30 mg/kg	- ·F0세대 - (사망) 0, 3, 30 mg 투여 그룹에서 각각 1, 2, 2마리 사망 발견되었으나 약물관련 아님 - 나머지 동물에서 88.0~100.0%의 임신이 확인되었으며, 자연분만 또는 한 배 새끼 파라미터에 약물관련 변화 없음 - ·F1세대 - (사망) 3 및 10 mg 투여 그룹에서 각 1마리 사망 발견되었으나 약물관련 아님 - (임상관찰, 체중, 증체량, 사료 섭취량) 약물관련 변화 없음 - (보행, 섬세한 운동, 학습과 기억, 교배와 수태능, 육안관찰) 약물관련 변화 없음 - (분포) LD21일차 모체 간 샘플에서 토퍼센 검출되었으나 F1 세대(PND 21일차)의 간 및 뇌 샘플에서 측정 가능한양의 토퍼센 검출되지 않음 - (유즙으로이행) LD13일에 모든 투여 그룹의 유즙 샘플에서 토퍼센 검출 - F0 및 F1 세대 모두 NOAEL 30 mg/kg	○
발암성		미수행(시판 후 조사로 계획되어 있음) - 마우스 대상으로 한 6개월 반복 시험 및 9개월 비인간 영장류 시험에서 신생물 병변에 대한 증거 없음					
국소내성		미수행					
기타독성시험							
광독성		미수행 - 사이노몰서스 원숭이 대상으로 13주 및 39주 IT 반복투여 시험에서, 광독성 관찰사항(홍반, 소양증, 부종) 없음					
불순물 시험		사이노몰거스 원숭이 (n=4/sex/group)	IT	13주 (14일간격)	10 mg/kg	- 불순물이 포함된 토퍼센(TAM1~3) IT 투여 - (사망) 없음 - (임상관찰) 약물관련 변화 없음. TAM3 투여받은 동물에서 척수 반사(굴곡 및 회음부 반사), 자세반응, 일반적인 주의/운동기능이 일시적으로 감소관찰되었으나 보행 기능에 영향 없음 - (TK) Tmax 1시간 또는 4시간. 암/수 유사한 노출 관찰. Cmax에 대한 축적 비율 0.455~1.65, AUC의 경우 0.560~1.43 - NOAEL 10 mg/kg	○

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1)

4.2.1.1. 랫드에 단회 IT 투여

- SD 랫드(n=10/sex/group)에 토퍼센 0.1, 0.3, 1.0, 3.0 mg/30μL 용량으로 단회 IT 투여. 요추 척수에서 높은 평균 노출 관찰. NOAEL 1mg/30μL

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2)

4.2.2.1. 마우스 대상 12주 반복 IT 투여

- CD-1 마우스(10/sex/group)에 토퍼센 25, 150 mg/kg 용량으로 12주간 SC 투여. 사망례 없음. Tmax 0.5시간, Cmax 도달 후 24~478시간 동안 혈장 농도가 빠르게 감소. 용량 6배 증가에 따라 AUC 증가. 암/수 차이 없음. NOAEL 150 mg/kg

4.2.2.2. 마우스 대상 26주 반복 IT 투여

- CD-1 마우스(15/sex/group)에 토퍼센 6, 30, 150 mg/kg 용량으로 26주간 SC 투여 및 8주 회복기간 설정. 사망례 없음. NOAEL 150 mg/kg

4.2.2.3. 사이노몰거스 원숭이 대상 단회 또는 2회 IT 투여

- 사이노몰거스 원숭이 4개 군(n=4/group, 암컷)에 토퍼센 1일차 10 mg/mL 투여 후 8일차 30 mg/mL 용량으로 총 2회 투여. 사이노몰거스 원숭이 3개 군(n=7/group, 암컷)에 토퍼센 10, 30, 60 mg/mL 용량으로 단회 투여. 사이노몰거스 원숭이에(n=4/group, 암컷) 30 mg/mL 용량으로 단회 투여 후 44일차에 회복기간 종료 후 2주 간격으로 총 5회 30 mg/mL 투여. 사망례 없음. 10 및 30 mg/mL 용량에서 해마 국소 공포 형성과 국소 신경 교증 관찰 및 대뇌 피질에서 최소한의 출혈로 최대내성용량 30 mg/mL로 결정

4.2.2.4. 사이노몰거스 원숭이 대상 13주 IT 반복 투여 후 13주 회복기

- 사이노몰거스 원숭이 3개 군(n=3, 7/sex/group)에 토퍼센 4, 12, 35 mg/mL 용량으로 첫 1개월은 약 2주 간격으로 투여, 이후 월 1회 IT 투여. 약동학 평가 그룹(group 5)은 12 mg/mL 용량으로 1, 14, 28일에 IT 투여(n=8/sex/group). 사망례 없음. CSF에서 SOD1 단백질 양의 21-46% 감소 관찰. NOAEL 35 mg/mL

4.2.2.5. 사이노몰거스 원숭이 대상 9개월 IT 반복 투여 6개월 회복기

- 사이노몰거스 원숭이 3개 군(n=4/sex/group, 35 mg 10/sex/group)에 토퍼센 4, 12, 35 mg/mL 용량으로 첫 1개월은 2주 간격 투여, 이후 월 1회 IT 투여. 사망례 없음. 35 mg/mL 용량에서 약물관련 신경학적 소견 및 유해한 CSF 염증 반응으로 NOAEL 12mg/kg

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3)

- Salmonella typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537 및 Escherichia coli WP2 지표 균주에서 토퍼센 15, 50, 150, 500, 1500, 5000 μg 범위에서, 모두 음성
- 중국 햄스터 폐 세포(CHL)에서 토퍼센 62.5~5000μg/mL 농도에서 염색체 이상을 유발하지 않음. 음성
- 수컷 CD-1마우스(n=12/group)에 토퍼센 500, 1000, 2000 mg/kg/day(250, 500, 1000 mg/kg/dose) 용량으로 1일 2회 SC 투여 후 미소핵 발생률의 유의한 증가 없음. 음성

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5)

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험

4.2.4.1.1. Segment I: 마우스 대상 SC 투여

- (용량설정시험) 3개 군의 임신한 ICR 마우스(n=26/group, 대조군 n=12)에 토퍼센 3, 10, 30 mg/kg 용량으로 GD6~GD14까지 이틀에 한 번 SC 투여. 사망례 없음. 배태자 생존기간, 성비 및 태자 체중, 난소, 자궁 파라미터 및 외부 기형/변화에 대한 약물 관련 변화 없음
- (본시험) ICR 암/수 마우스(n=22/sex/group)에 토퍼센 10, 30 mg/kg 용량으로 수컷(교미 28일 전부터 예정된 안락사까지) 및 암컷(GD2~14일)에 2일에 한 번 SC 투여. (수컷) 사망례 없음. 전립선 무게, 고환 및 부고환 조직병리학 변화로 NOAEL은 10 mg/kg. (암컷) 사망례 없음. 교미, 생식력, 제왕절개 매개변수, 배아-태아 생존, 태아 체중, 태아의 외부, 내부 또는 골격 기형이나 변형 관찰되지 않음. NOAEL 30 mg/kg이었음

4.2.4.2. 배・태자발생시험

4.2.4.2.1. Segment II: 토끼 대상 SC 투여

- (용량설정시험) 임신한 뉴질랜드화이트 토끼(n=5/group) 대상으로 토퍼센 3, 10, 30 mg/kg/dose 용량으로 GD7일부터 GD19까지 이틀에 한 번 SC 투여. 사망례 없음. 임상관찰, 체중, 사료 섭취, 육안 병변, 배태자 생존, 태자 체중, 난소, 자궁 파라미터에 약물 관련 변화 없음
- (본시험) 임신한 뉴질랜드 화이트 토끼(n=23/group) 대상으로 토퍼센 3, 10, 30 mg/kg 용량으로 GD7일부터 GD19일까지 이틀에 한 번 SC 투여. 사망례 없음. 유해한 임상적 징후, 모체 체중, 증체량 및 먹이 섭취량에 미치는 영향 초래하지 않음. 배태자 생존기간 또는 태자 체중에 미치는 영향 없음. 태자 외부/내장 골격 기형/변형을 유발하지 않음. NOAEL은 30 mg/kg

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험

4.2.4.3.1. Segment III: 마우스 대상 SC 투여

- 4개 군의 ICR 마우스(n=25/group/암컷)에게 GD6일부터 GD22일까지, LD1일부터 PND(이유일)21일까지 토퍼센 0(PBS), 3, 10, 30 mg/kg 용량으로 이틀에 한 번 SC 투여. 약물관련 사망 없음. F0 및 F1세대 모두 NOAEL 30 mg/kg

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4)

- 별도 시험 미수행. 다만, 마우스를 대상으로 한 6개월 반복 시험 또는 9개월 비인간 영장류 시험에서 어떤 조직에서도 과다형성, 신생물 병변에 대한 증거 없음. 시판 후 조사(post-marketing commitment)로 계획되어 있음

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7)

4.2.6.1. 국소내성

- 별도 시험 미수행. 13주 및 39주 사이노몰거스 원숭이 반복시험으로 갈음. 요추 척수(토퍼센 반복 투여 부위)는 경막외 경막 내 염증 세포 침윤 관찰되었음. 침윤은 단핵세포, 주로 림프구와 대식세포로 구성. 주사 부위 염증성은 RNAse H 기반 ASO 치료의 잘 알려진 결과임

4.2.6.2. 광독성

- 별도 시험 미수행. 사이노몰거스 원숭이 대상으로 13주 및 39주 IT 반복투여 시험에서, 광독성 관찰사항(홍반, 소양증 및 부종) 없었음

4.2.6.3. 불순물 시험

- 암/수 사이노몰거스 원숭이(n=4/sex/group)에 13주 동안 IT 투여로 공정 관련 및/또는 불순물이 포함된 토퍼센 10 mg/kg 투여. 사망례 없음. NOAEL은 10 mg/kg

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 단회 독성시험은 설치류 랫드 대상으로 토퍼센 단회 IT(임상 투여 경로) 투여시, 최고 용량 3.0 mg에서 일시적 급성 촉각 과민성이 관찰되었으며 CNS 조직 중 요추 척수에서 가장 높은 토퍼센 노출이 관찰되었음
- 반복 독성시험은 마우스 대상으로 12주, 최대 26주 SC 투여 및 사이노몰거스 원숭이 대상으로 단회, 2회, 13주, 최대 9개월 투여 수행하였으며 토퍼센 관련 사망사례가 관찰되지 않았으며, 최종 약물관련 이상행동 및 유해한 소견 관찰되지 않음. TK 파라미터 평가 결과, Tmax는 1~4시간, 용량 증가에 따른 Cmax 및 AUC 노출 및 약간의 축적이 관찰되었으며, 성별에 따른 차이 확인되지 않음
- 토퍼센 투여 후 CNS 조직 및 신장과 간 조직 중에서 신장에서 가장 많이 토퍼센이 검출되었고, CNS 조직 중(소뇌, 피질, 해마, 뇌교, 척수)에서는 요추 척수에서 가장 많이 검출되어, 토퍼센의 주요 분포 조직임을 알 수 있음
- 임상에서 바이오마커로 선정된 SOD1 mRNA 농도는 원숭이 대상으로한 독성시험(13주/9개월 반복 독성시험)에서 평가되었으며, 사이노몰거스 원숭이의 CNS 조직 및 CSF에서 모두 mRNA가 감소 및 회복기간 동안 다시 증가됨을 확인
- 토퍼센에 대한 생체 외/내 유전독성시험 결과 음성이었으며, 랫드 및 뉴질랜드화이트 토끼 대상으로 생식·발생독성시험 수행한 결과, 최대 30 mg/kg 까지 수태능, 모체 및 태아 발달에 미치는 영향 관찰되지 않음
- 별도의 국소내성 시험 및 광독성시험은 미수행되었으나 사이노몰거스 원숭이 대상으로 13주 및 9개월 반복 투여 독성시험 수행시 유해한 주사부위 병변 및 피부 또는 눈을 통한 광독성 소견 관찰되지 않았으며, 토퍼센 유래 및 공정 유래 유연물질이 포함된 3가지 종류가 포함된 토퍼센으로 원숭이에 13주 투여시 모두 유사한 임상 관찰 및 TK 결과를 확인하였으며, 특정 유연물질 관련 유해한 소견 관찰되지 않음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

(1) 1차 약력학

시험 항목	시험계	투여 경로 및 기간	시험성적	GLP 준수
In vitro				
토퍼센 결합 부위 분석	NCBI BLAST	In vitro	- 토퍼센은 인간 SOD1 mRNA 3'-UTC 부위 타겟하도록 제조 - 사이노몰거스 원숭이, 토끼, 돼지, 랫드, 마우스의 SOD1 mRNA에 대해 1개의 단일 염기쌍 불일치가 있는 사이노몰거스가 가장 적절	×
인간 세포주에서 토퍼센의 시험관내 효력 평가	SH-SY5Y 및 사이노몰거스 원숭이 일차 간세포	In vitro	- SH-SY5Y 세포 및 A431 세포에서 토퍼센은 각각 IC50 1.1 μM, 0.65 μM로 인간 SOD1 mRNA를 감소 시킴 - 원숭이 간세포에서 IC50 0.98 μM로 인간 SOD1 mRNA를 감소 시킴	×
In Vivo				
인간 SOD1 형질전환 마우스에서 토퍼센의 용량-반응 평가	인간 SOD1 형질전환 C57Bl/6 마우스 (n=18, 수컷)	ICV (단회)	- 0(PBS), 10, 30, 100, 300, 700 μg 투여 - 요추 척수, 경추 척수, 대뇌 피질에서 SOD1 mRNA 감소를 위한 ED50 64, 44, 144μg/g 산출 - EC50은 요추 척수 및 대뇌 피질에서 0.87μ/g, 7.9μ/g 산출	×
SOD1-G93A 형질전환 마우스의 생존기간에	인간 SOD1 형질전환 C57Bl/6	ICV (단회)	- 토퍼센 300μg 및 대조군 control ASO 30일, 50일, 80일, 110일에 단회 투여 - 모든 치료 일령에 대해 질병 진행을 유의하게 지연시킴($p<0.0001$)	×

미치는 토퍼센의 투약 시간 평가	마우스 (n=18-20/group, 암컷)		- 모든 치료 일령에 대해 생존기간을 유의하게 연장시킴(p<0.0001)	
SOD1-G93A 형질전환 마우스의 생존기간 및 운동 수행능력에 미치는 토퍼센 용량 설정	인간 SOD1 형질전환 C57Bl/6 마우스 (n=20/group, 암컷)	ICV (2회)	- 50일 및 94일차에 100μg 또는 300μg 각 1회 총 2회 투여 및 대조군은 control ASO 투여 - ASO 치료(20주)와 비교시 토퍼센 투여 그룹 모두 유의하게 질병 발생 시간 연장시킴(p<0.0001) - ASO 치료(24주)와 비교시 토퍼센 투여 그룹 모두 유의하게 생존기간 연장시킴(p<0.0001) - 토퍼센 투여 그룹에서 운동 수행 능력 개선 관찰(25.5 및 26주 차에 유의하게 증가됨, p<0.0001)	×
SOD1-G93A 형질전환 마우스의 전기생리학 및 조직학에 대한 토퍼센 영향	인간 SOD1 형질전환 C57Bl/6 마우스 (n=12/group, 암컷)	ICV (단회)	- 35일에 토퍼센 300μg 및 야생형마우스에 ASO 투여 - (CMAP, 신경근기능 평가) 토퍼센 투여 후 15주 및 17주차에 유의하게 증가하였음(p<0.009, p=0.0002) - (NMJ, 신경근 연결성 평가) 토퍼센 투여 후 자극 받은 NMJ 수가 증가되었음 - (근섬유 직경 분석) 토퍼센 투여 후 9주부터 17주차까지 근섬유 위축이 방지됨 - (근섬유 유형 군집 분석) 동물모델에서 느린 미오신의 양성 섬유 군집의 수 증가, 토퍼센으로 치료받은 동물은 느린 섬유 군집의 수가 감소함	×
SOD1-G93A 형질전환 마우스에 토퍼센의 근섬유 조성 및 척수 염증 감소에 대한 영향 평가	인간 SOD1 형질전환 C57Bl/6 마우스 (n=18/group, 암컷)	ICV (2회)	- 50일 및 94일에 각 1회 총 2회 토퍼센 100 μg 투여 - 16주 및 24주 토퍼센 투여 후 모두 전경골근의 느린 미오신 양성 섬유 백분율을 유의하게 감소시킴(p<0.0001) - 척수에서 염증지표인 GFAP 감소(p>0.05) 및 IBA-1을 유의하게 감소시킴(p=0.002)	×
SOD1-G93A 형질전환 마우스에서 토퍼센의 생리학 및 생물화학 평가변수에 대한 용량 평가	인간 SOD1 형질전환 C57Bl/6 마우스 (n=12/group, 암컷)	ICV (단회)	- 35일에 토퍼센 10, 30, 100 μg 투여 - (SOD1 단백질 농도 평가) 투여 후 70일차 대뇌 피질 및 요추 척수에서 naive 및 잘못 접힌 SOD1 단백질(mSOD1)이 용량 의존적 감소. 척수에서 mSOD1 감소는 100 μg 그룹에서만 유의하게 감소(p<0.01) - (CMAP) 토퍼센 치료 후 용량 의존적 방식으로 전경골근 기능을 개선시킴. 30 및 100 μg 투여 그룹에서 유의하게 개선됨(p<0.0001) - (pNfH) 30 및 100 μg 그룹의 8주 및 10주차 혈청에서 유의하게 감소함(p<0.001)	×
SOD1-G93A 형질전환 랫드에서 토퍼센의 용량-반응 평가	인간 SOD1 형질전환 SD 랫드 (n=4/group, 암/수)	IT (단회)	- 토퍼센 0(PBS), 10, 30, 100, 300, 1000, 3000 μg 투여 - 요추 척수, 경추 척수, 피질의 꼬리(caudal cortex)에서 SOD1 mRNA 감소를 위한 ED50은 각각 48, 93, 534 μg - EC50은 요추 척수 및 피질의 꼬리(caudal cortex)에서 1.4, 2.3 μg/g	×
SOD1-G93A 형질전환 랫드에서 토퍼센의 SOD1 mRNA 및 단백질 감소 평가	인간 SOD1 형질전환 SD 랫드 (n=5-20/group, 암/수)	IT, ICV (단회)	- 토퍼센 0(PBS), 1000, 3000 μg 투여 - (SOD1 mRNA 정량) IT 및 ICV 투여 모두 요추 척수 및 경추 척수에서 8주차까지 세 용량군 모두 유의하게 감소(p<0.001, p<0.0001) 및 문측 피질(rostral cortex)에서 고용량군에서만 유의하게 감소(p<0.5, p<0.0001) - (SOD1 단백질 정량) ① CNS 조직 요추 척수에서 IT 투여 그룹만 8주차까지 감소(p<0.05) 및 경추 척수에서 8주차까지 모든 투여 그룹이 유의하게 감소(p<0.0001). 문측 피질(rostral cortex)에서 8주차에 모든 그룹에서 유의하게 감소(p<000.1) ② CSF 1000 μg ICV 투여 그룹에서만 4주 및 8주차에서 단백질이 유의하게 감소되었음(p<0.05, p<0.001)	×

(2) 2차 약력학

시험 항목	시험계	투여 경로 및 기간	시험성적	GLP 준수
토퍼센의 케모카인 유도 평가	HEK293XL - hTLR 9A 세포	in vitro	- 토퍼센 및 양성 대조군 최대 200μM까지 처리 - 토퍼센은 최고 농도까지 IL-8 유도하지 않음 - IP-10은 8μM 농도에서 6.9pg/mL 농도로 유도, 양성 대조군은 0.32μM에서 513.4 pg/mL 농도로 검출	×
off-target	A431 및 SH-SY5Y 세포	in vitro	- 인간 전사체에서 토퍼센 서열에 2개 불일치가 있는 유전자 탐색 결과 RBFOX2, SLC30A9, KCTD16 및 비코딩 유전자 INC00669 확인 - A431 및 SH-SY5Y 세포에서 토퍼센 4.8~15000μM 농도까지 처리 후 SOD1 및 RBFOX2, SLC30A9, KCTD16 유전자에 대해 평가 결과, 각 세포에서 IC50 70nM, 160nM로 확인. 다른 유전자에 대해 IC50은 >15,000nM	×
	icell 신경 세포, A431 세포	in vitro	- 인간 전사체에서 토퍼센 서열에 2개 불일치, 삽입/삭제가 있는 비코딩 또는 코딩 단백질 23개 추가 발견됨 - icell 신경 세포 및 A431 세포에 각각 최대 60 μM 및 20 μM 농도까지 처	×

			리 - icell 신경 세포에서 토퍼센에 대한 4개 RNA BCAP29, KCNH8, RPS6KA2, CDYL에 대해 최고용량 60 μM에서 >10%의 감소 - 4개 RNA에 대해 A431 세포에서 최고 용량 20μM 까지 >50% 감소율을 달성하지 못함 - SOD1에 대한 IC50은 15.3μM	
(3) 안전성 약리학				
시험 항목	시험계	투여 경로 및 기간	시험성적	GLP 준수
중추신경계	HEK 세포 (hERG assay)	in vitro	- hERG 발현 HEK 세포에 토퍼센 최대 34μM까지 처리시 억제 관찰되지 않음 - 양성 대조물질 테르페나딘(Terfenadine)은 60nM에서 76.1±5.2% 억제 및 베라파밀(verapamil)은 0.3μM에서 40.8±1.8% 억제(IC50=0.3μM)	○
	SD 랫드 (n=10/sex/group)	in vivo (IT)	- 대조군(aCSF), 0.1, 0.3, 1.0, 3.0 mg/30μL 단회 투여 - 3 mg 용량군에서 투여 후 45분에 원인 알 수 없는 사망 관찰 - 3 mg 용량군에서 암/수 각 2마리에서 약 25분 이내 일시적 급성 촉각 과민성 관찰. 각성, 보행, 이동성, 호흡 및 감각 운동 관찰사항 감소가 투여 후 3시간이내에 관찰. 이후 관찰되지 않음 - NOAEL 1mg/30μL	○
심혈관계 호흡기계	사이노몰거스 원숭이	in vivo (IT)	(13주 반복) - 암/수 사이노몰거스 원숭이(n=3-7/sex/group)에 토퍼센 0(aCSF), 4, 12, 35 mg/mL 용량으로 첫 1개월은 2주 간격 투여 및 이후 월 1회 투여 - 신경 행동 검사, 혈액 가스 분석, 심혈관 검사(ECG 및 혈압) 시험항목에서 약물 관련 변화 관찰되지 않음 - NOAEL 35mg/mL (9개월 반복) - 암/수 사이노몰거스 원숭이(n=4/sex/group)에 토퍼센 0(aCSF), 4, 12, 35 mg/mL 용량으로 첫 1개월은 2주 간격(1, 15, 29일) 투여, 이후에는 월 1회 IT 투여 - 일반 감각 운동, 뇌 반사(동공, 안륜근, 각막) 및 척추 반사(항문, 슬개골, 발 움켜잡기), CNS 기능 평가, 호흡(혈액 가스 파라미터), 심혈관(ECG 및 혈압) 평가 수행 - 9개월 반복 투여 시험에서, 35 mg 투여 그룹에서 투여 4시간 후에 수컷 1마리 암컷 3마리에서 슬개골 및/또는 발잡기 반사의 일시적 손상 관찰되었으나 8시간 후에 회복되었음. 암컷 1마리에서 15일차 2차 투여 후 해독제 투여 후 깨어나는 단계에서 목과 등 근육의 경련 관찰되었으나, 이는 EEG 기록동안 근육 경련 발작이 아니었고 각성 관련이었으며, 해당 암컷을 제외하고 13주 및 9개월 독성시험에서 정상이었음 - 심혈관, 호흡, 체온에 미치는 토퍼센 영향 없음 - NOAEL 12mg/mL	○
(4) 약력학적 약물간 상호작용				
시험 항목	시험계	투여 경로 및 기간	시험성적	GLP 준수
- 미수행				

5.2. 효력시험

5.2.1. 1차 약력학

(In vitro)

- NCBI BLAST 알고리즘에서 토퍼센 결합 부위와 인간 및 동물의 SOD1 mRNA 서열 일치도 분석. 단일 염기쌍 불일치가 있는 사이노몰거스 원숭이가 비임상 시험에 적절한 동물종임을 확인
- SH-SY5Y(신경모세포종 세포주) 세포 및 A431(표피 암종 유래 세포주) 세포에서 IC_{50} 각각 1.1μM, 0.65μM. 사이노몰거스 원숭이 일차 간세포에서 IC_{50} 0.98μM

(In vivo)

- 간 돌연변이체(G93A) SOD1을 발현하는 C57Bl/6 마우스(n=18, 수컷)에 부형제(PBS), 10, 30, 100, 300, 700 μg을 ICV 투여 후 요추, 경추, 대뇌 피질에서 ED50 44~144μg/g 산출. 요추, 대뇌피질에서 EC50 0.87~7.9μg/g 산출
- 야생형 암컷 마우스 78마리와 SOD1-G93A 암컷 B6 마우스 156마리 사용(n=20/group, 110일령 그룹 18마리). 마우스에

토퍼센(BIIB067) 300 µg 단회 ICV 투여 및 대조군은 control ASO(676630) 투여 후 모든 치료 일령에 대해 질병 진행을 상당히 지연($p<0.0001$) 및 생존기간을 유의하게 연장시킴($p<0.0001$)

- SOD1-G93A 암컷 B6 마우스 60마리 사용(n=20/group). 50 및 94일차에 100 µg 또는 300 µg 용량으로 각 1회 총 2회 투여. 토퍼센 투여 그룹 모두 유의하게 질병 발생 시간 연장($p<0.0001$) 및 유의하게 생존기간 연장시킴($p<0.0001$). 투여 그룹 모두 운동 수행능력 개선을 보임
- 형질전환 암컷 SOD-G93A B6 마우스(n=12/group)에 토퍼센 300 µg ICV 단회 투여. 15주 및 17주차에 CMAP 기능 유의하게 증가($p<0.009$, $p=0.0002$), 자극받은 NMJ 수(innervated %)가 증가, 9주 ~ 17주까지 근섬유 위축(myofiber diameter) 방지, 느린 섬유 군집 수(fiber type cluster) 감소 관찰됨
- 형질전환 암컷 SOD1-G93A B6 마우스(n=18/group, n=6/week/group에 각 1회 총 2회 토퍼센 100 µg씩 ICV 투여. 16주 및 24주 모두 전경골근의 느린 미오신 양성 섬유 백분율을 유의하게 감소시킴($p=0.005$, $p<0.0001$). 척수에서 염증 지표인 GFAP는 유의하게 감소되지 않았으나($p>0.05$), IBA-1은 유의하게 감소됨($p=0.002$)
- 형질전환 암컷 SOD1-G93A B6 마우스(n=12/group)에 토퍼센 10, 30, 100 µg 용량 ICV 단회 투여. 전경골근에서 CMAP 평가시 100µg 그룹에서 유의하게 감소($p<0.01$) 및 경골근 기능이 개선됨($p<0.0001$). 혈청에서 용량의존적으로 pNfH(phosphoneurofilament heavy chain) 수치가 8주 및 10주에 유의하게 감소함($p<0.001$)
- 암/수 SOD1-G93A 형질전환 랫드(n=28/group)에 토퍼센 0(PBS), 10, 30, 100, 300, 1000, 3000 µg 단회 IT 투여(n=4/group). CNS 조직(요추, 경추, 피질)에서 ED50 48 ~ 534 µg, 요추 및 경추에서 EC50 1.4 ~ 2.3 µg.
- ALS 랫드 동물모델에 토퍼센 0(PBS), 1000, 3000 µg 용량으로 IT 또는 ICV로 단회 투여. 8주까지 요추 및 경추에서 모든 용량에서 SOD1 mRNA가 유의하게 감소, 피질은 고용량군에서 유의하게 감소됨($p<0.0001$, $p<0.001$, $p<0.0001$). 요추에 및 경추에서 SOD1 단백질 감소 관찰. 문측 대뇌 피질에서 8주차 IT 투여 모든 용량에서 유의하게 감소. CSF에서 SOD1 단백질이 유의하게 감소됨($p<0.001$)

5.2.2. 2차 약력학

- 인간 TLR9(Toll Like Receptor 9)이 과발현된 HEK293XL 세포(HEK293XL‐hTLR9A)에서 토퍼센 최대 200µM 농도까지 검출 가능한 수준의 IL-8 유도하지 않음
- A431 및 SH-SY5Y 세포에 토퍼센 4.8~15000µM 농도까지 처리 후 3개(RBFOX2, SLC30A9, KCTD16) 유전자를 전혀 감소하지 않거나 최소한으로 감소
- 총 19개 RNA 중 4개 RNA BCAP29, KCNH8, RPS6KA2, CDYL에 최고 용량 20µM 까지 >50% 감소율을 달성하지 못함. SOD1에 대한 IC50은 0.2µM(100배 차이)

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

core battery	시험	내용 및 결과	GLP 준수
중추신경계	in vitro (hERG assay)	- hERG 발현 HEK 세포에 토퍼센 1~34 µM 처리 시 50% 초과 억제 관찰되지 않음(34µM 농도는 임상 용량 100 mg 투여시 혈장 Cmax 농도의 100배 해당량) - 양성 대조물질 테르페나딘(Terfenadine)은 60nM에서 76.1±5.2% 억제 및 베라파밀(verapamil)은 0.3µM에서 40.8±1.8% 억제(IC50=0.3µM)	○
	in vivo	- 암/수 랫드(n=10/sex/group)에 토퍼센 0(aCSF), 0.1, 0.3, 1.0, 3.0 mg/30µL IT 단회 투여 - 3 mg 용량군에서 수컷 1마리가 투여 후 45분 후에 사망. 사망원인 알 수 없음 - 3 mg 용량군에서 암/수 각 2마리에서 약 25분 이내 일시적 급성 촉각 과민성 관찰. 각성, 보행, 이동성, 호흡 및 감각 운동 관찰사항 감소가 투여 후 3시간이내에 관찰. 이후 관찰	○

		되지 않음 - NOAEL 1mg/30μL	
심혈관계 호흡기계	in vivo (Irwin)	(13주 IT 반복 투여) - 암/수 사이노몰거스 원숭이(n=3-7/sex/group)에 토퍼센 0(aCSF), 4, 12, 35 mg/mL 용량으로 첫 1개월은 약 2주 간격(1, 14, 28일) 투여, 이후에는 월 1회 IT 투여 - 신경 행동 검사, 혈액 가스 분석, 심혈관 검사(ECG 및 혈압) 시험항목에서 약물 관련 변화 관찰되지 않음 - NOAEL 35mg/mL (9개월 IT 반복투여) - 암/수 사이노몰거스 원숭이(n=4/sex/group)에 토퍼센 0, 4, 12, 35 mg/mL 용량으로 첫 1개월은 2주 간격(1, 15, 29일) 투여, 이후에는 월 1회 IT 투여 - 일반 감각 운동, 뇌 반사(동공, 안륜근, 각막) 및 척추 반사(항문, 슬개골, 발 움켜잡기), CNS 기능 평가, 호흡(혈액 가스 파라미터), 심혈관(ECG 및 혈압) 평가 수행 - 9개월 반복 투여 시험에서, 35 mg 투여 그룹에서 투여 4시간 후에 수컷 1마리 암컷 3마리에서 슬개골 및/또는 발잡기 반사의 일시적 손상 관찰되었으나 8시간 후에 회복되었음. 암컷 1마리(7014F)에서 15일차 2차 투여 후 해독제 투여 후 깨어나는 단계에서 목과 등 근육의 경련 관찰되었으나, 이는 EEG 기록동안 근육 경련 발작이 아니었고 각성 관련이었으며, 해당 암컷을 제외하고 13주 및 9개월 독성시험에서 정상이었음 - 심혈관, 호흡, 체온에 미치는 토퍼센 영향 없음 - NOAEL 12mg/mL	○

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2)

- 암/수 CD-1 마우스(n=27-28/sex/group)에 토퍼센 25, 150 mg/kg SC 단회 투여 후 Tmax 0.5시간, Cmax 및 AUC는 용량 의존적 방식으로 증가. 성별 차이 없음
- 암/수 CD-1 마우스(n=15/sex/group)에 토퍼센 6, 30, 150 mg/kg 용량으로 2회 투여 후 Tmax 1시간, 암/수 유사한 전신 노출, AUC0-24h 및 Cmax 노출은 용량 비례적 수준보다 더 컸음. AUC0-24h에 기반하여 약간의 노출 축적 관찰
- ICR 암컷 마우스(n=3/group)에 토퍼센 10, 30 mg/kg 용량으로 암컷(GD2~14일)에 2일에 한 번 SC 투여 후 Tmax는 1 또는 2시간, 용량의존적 Cmax 및 AUC0-24h 관찰. AUC0-24h 기반하여 약간의 노출 관찰(30 mg/kg 제외)
- 임신한 뉴질랜드 화이트 토끼(n=3/group) 대상으로 토퍼센 3, 10, 30 mg/kg 용량으로 GD7일부터 GD19일까지 이틀에 한 번 SC 투여 후 Tmax는 1 또는 2시간, 용량의존적 Cmax 및 AUC0-24h 관찰. AUC0-24h 기반하여 축적 관찰되지 않음
- 암/수 사이노몰거스 원숭이 3개 군(n=3, 7/sex/group)에 토퍼센 4, 12, 35 mg/mL 용량으로 첫 1개월은 약 2주 간격(1, 14, 28일)으로 투여, 이후에는 월 1회 요추 일시 주사로 IT 투여시 용량 의존적 CSF 노출 관찰. 투여 후 빠른 분포 및 긴 소실 단계 관찰. 혈장에서 Tmax는 1~4시간, 용량 의존적인 전신 혈장 농도 관찰. 암/수 유사. MRT0-48hr 4.12~6.59시간 범위
- 암/수 사이노몰거스 원숭이에(n=4/sex/group, 35 mg 10/sex/group) 토퍼센 4, 12, 35 mg/mL 용량으로 첫 1개월은 2주 간격으로 투여. 마지막 25일 투여 후 45일의 반감기로 회복기간 동안 꾸준히 감소함. 혈장에서 Tmax는 2~4시간, MRT0-24h는 4.07~7.70시간 범위. Cmax 및 AUC0-24h는 용량 의존적 증가

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3)

- CD-1 마우스(10/sex/group)에 25, 150 mg/kg 용량으로 12주 동안 토퍼센 SC 투여 후 뇌(전두엽)에서 BLQ 수준, 48시간에 신장 및 간 농도는 용량 의존적 농도 관찰. 최고 농도 까지 경과 시간은 약 10시간

- SD 랫드(n=10/sex/group)에 0.1, 0.3, 1.0, 3.0 mg/30µL 용량으로 토퍼센 IT 투여 후 토퍼센 평균 노출은 용량 의존적이었음. 요추 척수에서 더 높은 농도 관찰됨
- 사이노몰거스 원숭이 3개 군(n=3, 7/sex/group)에 토퍼센 4, 12, 35 mg/mL 용량으로 첫 1개월은 약 2주 간격, 이후 월 1회 IT 투여시 소뇌, 피질 및 해마 조직은 용량 비례 방식으로 증가. 5회차 투여 후 요추 척수에서 최고 농도 관찰. 간 및 신장 피질에서 평균 농도는 CNS보다 높았음. CNS 조직 농도는 CSF 농도보다 100배 이상 높았음. CNS 조직에서 반감기(t1/2)는 30.8~39.9일 범위
- 사이노몰거스 원숭이 3개 군(n=4/sex/group, 35 mg 10/sex/group)에 토퍼센 4, 12, 35 mg/mL 용량으로 첫 1개월은 2주 간격으로 투여, 이후에는 월 1회 IT 투여. 마지막 253일차 투여 후 요추 척수에서 최고 농도 관찰. 약간 더 낮은 농도는 흉부, 경추 척수, 뇌조직에서 관찰. 뇌 조직과 비교해 간 및 신장 피질에서 상대적으로 더 높은 농도 관찰. CNS 조직 농도는 CSF 농도보다 100배 이상 높았음
- 인간, 원숭이, 마우스의 혈장 단백질에서 95% 이상의 결합력을 보임
- ICR 마우스(n=25/group/암컷)에게 GD6일부터 GD22일까지, LD1일부터 PND(이유일)21일까지 토퍼센 3, 10, 30 mg/kg 용량으로 이틀에 한 번 SC 투여시 수유 13일차 모든 동물의 유즙에서 토퍼센 검출됨. 수유 21일차 어미 간에서 토퍼센 검출되었으나 출생 후 21일차 새끼 간 및 뇌 검체에서 측정 가능한 수준의 토퍼센 검출되지 않음

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4)

- CD-1 마우스(n=10/sex/group)에 12주 다회 SC 투여. 86일차 150 mg/kg 투여 그룹의 간 및 신장 검체에서 각 대사체의 평균 수치는 총 피크 면적의 3% 미만. N-1, N-2, N-8(간만) 및 N-10(간만)은 총 피크 면적의 2%가 넘은 유일한 대사체로 주요 대사체. 온전한 토퍼센은 신장 및 간에서 각각 88.9% 및 80.8% 차지
- 사이노몰거스 원숭이(n=4/sex/group) 대상으로 공정 및/또는 분해산물 불순물이 포함된 토퍼센 10 mg 용량으로 IT 투여시 간에서 >1%의 대사체 12개 관찰됨. 5'말단에 결손있는 N-2, N-15, N-16 및 3' 말단에결손있는 N-6, N-7, N-8, N-9, N-10, N-11, N-12, N-13, N-14 총 <6% 미만. 온전한 토퍼센은 수컷 80.2%, 암컷 74.5% 차지함. 신장 피질에서 >1% 대사체 2개 관찰. N-6, N-7 관찰(총 피크 면적의 <2%). 온전한 토퍼센은 암컷 91.9%, 수컷 91.6% 차지함

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5)

- 별도의 배설 시험 미수행. 유사 계열 ASO의 비교적 느린 대사가 있었고, 그 후 대사체 및 나머지 모약물의 요중 배설 관찰(Geary 2003, YU 2007)

5.5. 약동학적 약물간 상호작용

- 마우스, 원숭이 및 인간 혈장 단백질에서 토퍼센 0.1 및 30µg/mL 농도에서 각각 96.18~96.40%, 98.33~98.42%, 97.90~98.12% 수준으로 단백질에 결합
- 토퍼센 1 및 10 µM 농도까지 BCRP, MDR1 유출 또는 MATE1 MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 수송체에 기질 아님. 100 µM 농도까지 MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 및 BCRP, BSEP 및 MDR1 수송체의 억제제가 아님
- 인간 일차 간세포에서, 최대 100µg까지 CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 매개 유도제가 아님. CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 매개 억제제가 아님

5.6. 약리에 대한 심사자 의견

(효력시험)

- 토퍼센은 인간 SOD1 mRNA 3′-UTR 부위를 타겟하도록 제조되었으며, 효력시험에 적절한 종으로 1개 염기쌍 불일치가있는 사이노몰거스 원숭이가 가장 적절한 종으로 선택되었음
- in vitro 시험에서 인간 및 사이노몰거스 원숭이의 SOD1 mRNA를 감소시킬 수 있는 IC50 값은 각각 0.65~1.1μM 및 0.98μM로 유사한 수준으로 mRNA 농도 억제 수준이었음
- 형질전환 마우스에서 요추 척수, 경추 척수 및 대뇌 피질에서 SOD1 mRNA 농도를 감소 시키기 위한 ED50 값은 44~144 μg/g, 요추 척수 및 대뇌 피질에서 EC50 값은 0.87~7.9μg/g 수준이었으며, 특히 대뇌 피질에서 높은 ED50 및 EC50 관찰됨
- 형질전환 마우스 대상으로 토퍼센 단회/다회 투여 후 질병진행, 생존기간, 근육 기능 및 신경지배(CMAP, NMJ), 섬유 유형 평가(근섬유 직경, 섬유 유형 군집 분석), 운동수행능력, 신경세포 염증 지표(GFAP, IBA-1), 대뇌 피질 및 요추 척수에서 naive/miss folding SOD1 protein 수치 평가, 혈청에서 신경변성의 지표인 pNfH 수치를 평가하였으며, 종합적으로 형질전환 마우스의 생존기간을 연장하였고, 생리기능 및 운동 수행기능을 개선시켰으며, 질병 진행을 연장시킴
- 형질전환 랫드 대상으로 토퍼센 단회 투여 후 요추 척수, 경추 척수, 피질의 꼬리에서 SOD1 mRNA를 감소시킬 수 있는 ED50은 48~534μg, EC50은 1.4~2.3μg 범위였음
- 형질전환 랫드 대상으로 토퍼센 단회 투여 후 CNS 조직(요추 척수, 경추 척수, 문측 피질)에서 mRNA 및 단백질 농도 측정시, IT(1000 및 3000 μg) 및 ICV(1000 μg) 투여 모두 SOD1 mRNA는 요추 척수에서 평균 50% 감소시켰으며, 적어도 8주 동안 지속되었음. 단백질은 경추 척수와 문측 피질에서 세 용량 모두 유의하게 감소되었으나 요추 척수에서는 IT 고용량(3000 μg)에서만 유의하게 감소되었음. 임상에서 바이오마커로 선정한 CSF에서 단백질 정량시 4주 및 8주차에 모두 유의하게 감소되었음
- 사이노몰거스 원숭이 대상으로 13주 IT 독성시험(666853-AS01)에서, 토퍼센 치료 후 원숭이의 CNS 조직(요추, 흉부, 경추 척수, 피질, 소뇌, 뇌교, 해마)에서 SOD1 mRNA 농도를 용량 의존적 감소 및 고용량에서 마지막 투여 후(91일) 유의하게 감소되었음

(안전성약리)

- hERG assay 시험 결과, 최고농도 34μM 까지 50% 이상 억제 관찰되지 않음
- 랫드(IT, 단회)에서 고용량 3 mg 용량에서 급성 촉각 과민성 관찰 및 사이노몰거스원숭이(IT, 9개월)에서 고용량 35 mg 용량에서 일시적인 반사 능력 손상 관찰 및 암컷 1마리에서 경련 관찰되었으나 심혈관, 호흡, 체온 변화 관찰되지 않음. 사이노몰거스 원숭이 대상 13주 반복투여에서 고용량 35 mg까지 중추신경계, 심혈관계, 호흡기계에 약물 관련 변화 관찰되지 않음

(흡수·분포·대사·배설)

- 마우스와 뉴질랜드 화이트 토끼 대상으로 SC 투여 및 사이노몰거스 원숭이 대상 IT 반복 투여 독성시험에서 PK 파라미터를 평가하였으며, 대부분 동물에서 Tmax는 0.5시간~2시간 수준이었으며, 용량 의존적 AUC 및 Cmax 노출이 관찰됨. 혈장에서 조직으로 빠른 분포 관찰(사이노몰거스 원숭이, 9개월 반복투여 기준: MRT0-48h 4.07~7.70시간) 및 느린 반감기 관찰(사이노몰거스 원숭이, 9개월 반복투여 기준: 마지막 투여 후 45일)
- 조직분포: 12주 마우스 독성시험에서 신장 및 간에 대부분 용량 의존적으로 분포하였으며, 신장의 Cmax가 더 높음. 뇌(전두엽)에서는 불검출되었음. 랫드 단회 독성시험에서는 뇌 피질대비 요추 척수에서 높은 농도 관찰. 사이노몰거스 원숭이 대상 13주/9개월 독성시험에서 CNS 조직에 광범위하게 분포하며, 신장 및 간에서도 높은 농도로 관찰됨
- 인간, 원숭이, 마우스 혈장 단백질에서 95% 이상의 결합 관찰됨
- 임신한 마우스 대상으로 임신일~수유일(GD6~22, LD1~PND32)까지 투여시 유즙에서 토퍼센 농도가 검출되었으나

새끼 간 및 뇌에서 토퍼센이 불검출되었음

- 별도의 대사 시험 미수행하였으며, 마우스 및 사이노몰거스 원숭이 대상 반복투여 독성시험에서 일부 평가하였으며, 간 및 신장에서 대부분 모약물이 관찰되었으며(74.5%~88.9%), 총 피크 면적의 1~2%가 넘는 대사체는 최대 6% 미만(대사체 총합)으로 대부분 모약물로서 배설될것으로 예상됨
- 별도의 배설 시험 미수행하였으며, 제출한 논문을 근거로 대부분 소변으로의 배설이 예상되며, 그 외 대변 및 조직에서 뉴클레아제 효소에 의한 대사가 예상됨

(약물상호작용)

- BCRP 및 MDR1 기질 아니며, 인간 수송체 매개 유도 및 억제제가 아니며, CYP450 매개 유도 및 억제제가 아니므로, 관련 약물과 DDI 가능성 없을것으로 예상됨

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 자료제출증명서 제출(공증서 제출). 제출한 임상시험결과보고서 GCP 준수함

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 3건 완료 [임상 1상(Study 233HV101), 1/2상(Study 101 Part A, B), 3상(Study 101 Part C), 3상(Study 102)]

- (3상) SOD1 변이가 확인된 ALS 성인 환자에게 투여된 BIIB067의 유효성, 안전성, 내약성, 약동학, 및 약력학을 평가하기 위한 3상 시험 (Study 101 Part C)

- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 Study 101 Part C 3상이며, Study 102은 이전에 Study 101(Part A, B 또는 C)을 완료한 참가자를 대상으로 토퍼센의 장기적 효과를 평가하기 위한 진행 중인 OLE 시험임

6.3. 생물약제학시험

6.3.1. 생물약제학시험

- 임상개발 프로그램에서 분석법은 밸리데이션되었음.
- 임상시험 개발동안 단일 원료의약품 및 제형이 사용되었고 2가지 다른 제형으로 공급되었음. 3상 임상시험에 사용한 제제와 최종 시판용 제제는 동일함
- 제형 및 IT 투여경로에 기반하여, 생체이용률, 생물약제학 및 음식물 영향 시험은 실시되지 않았음

6.3.2. 생체시료분석법

- 혈장, 혈청 및 CSF에서 토퍼센 농도를 측정하고 면역원성을 결정하는 특정 시험이 개발되었으며 밸리데이션됨.
- CNS 조직 시료에서 토퍼센 농도를 측정하기 위해 목적 적합성 분석법이 사용되었음
- PD 측정은 사람 CSF에서 SOD1 단백질의 정량을 위해 밸리데이션된 목적 적합성 상용 분석법을 사용함.
- 혈장 및 CSF에서 NfL 및 pNfH를 평가하는 데에도 목적 적합성 생체표지자 분석법을 사용함
- 1/2상(Study 101 파트 A 및 B)에서 탐색적 평가변수로 평가된 pNfH 및 NfL(혈장 및 CSF)의 생체표지자 측정은 적격한 목적 적합성 방법을 사용함. 3상(Study 101 파트 C 및 Study 102)에서 2차 평가변수로 평가되고 대리 평가변수로 평가된 혈장 NfL 측정치는 분석적으로 밸리데이션된 방법을 사용함.
- 총 CSF SOD1 단백질 및 CSF 탈아미드화 SOD1 펩타이드는 밸리데이션된 분석법을 이용해 측정됨. CSF에서 탈아미드화된 SOD1 펩타이드를 측정하기 위해 새로운 탐색적 질량분광법 생체지표 분석법도 개발되었음.

6.4. 임상약리시험

- 완료 임상 3건(Study 233AS101(파트 A, 파트 B, 파트 C) 및 Study 233HV101, Study 233AS102)

단계	대상 환자	투여용량/투여용량/투여기간	평가항목	결과
1. [Study 233HV101] 건강한 성인을 대상으로 BIIB067 와 병용 투여되는 방사성 동위원소로 표지된 BIIB067 마이크로도즈의 안전성, 내약성 및 분포에 관한 오픈 라벨, 4 코호트, 단일 용량 1상 임상시험				
1상	건강한 남성 2명, 여성 1명 (총 3명)	미국 단일 시험기관  시험 약물은 비표지된 토퍼센과 방사성 동위원소로 표지된 토퍼센의 병용 투여를 포함했음. 대상자들에게는 1일차에 척수강내 주사에 의해 시험 약물의 단일 용량이 투여되었으며, 코호트 1의 경우 15 mL 인공 뇌척수액(aCSF)에 100 μg의 방사성 동위원소 표지된 토퍼센이 포함된 비표지된 토퍼센 100 mg이 투여되었음.	PK, PD, 안전성	- (대상자) 미국 내 1개 기관(Site 101)에서 총 3명의 대상자가 등록되었음. 모든 대상자는 코호트 1에 배정되었으며, 모든 대상자는 시험을 완료하였음. - (인구 통계) 29~57세 범위로 남성 2명과 여성 1명이 시험에 등록되었으며, BMI는 20~30 kg/m^2 였음. 두 대상자는 백인이었음. - (약동학) 전체 혈액의 토퍼센 농도 개별 프로필의 변화는 방사능 측정에 의해 결정된 혈청의 토퍼센 농도 프로파일과 일치했음. 대부분의 시점에서, 방사능에 의해 측정된 토퍼센 농도는 해당 혈청 농도 값의 2배 이내였음. - (약력학/조직 농도 및 분포) 투여 후 24시간에서, 모든 대상자의 중추신경계(CNS) 내에 잘 분포되었음. 방사성 동위원소 표지된 토퍼센은 평가된 모든 뇌와 척수 영역에서 측정 가능한 방사능 농도를 가졌음. 요추, 하흉추, 상흉추 및 경추에서 방사성 동위원소 표지된 토퍼센의 방사능 농도는 3명 중 2명에게 투여 후 1시간에서 가장 높게 나타남. 세번째 대상자에서 관찰된 동력학은 상흉추 및 경추에서 방사성 동위원소 표지된 토퍼센의 방사능 농도가 투여 후 4시간에서 나중에 최고점에 도달했음. 뇌 ROI 의 방사성 동위원소 표지된 토퍼센의 방사능 농도는 1명에서 투여 후 4시간에서 가장 높게 나타났고, 다른 2명에서는 투여 후 24시간에서 가장 높게 나타남. 방사성 동위원소 표지된 토퍼센의 뇌 하위 영역 내 방사능 농도는 24시간 동안과 3명들 사이에서 변동이 있었음. 모든 대상자에서, 뇌 ROI 의 방사성 동위원소 표지된 토퍼센의 방사능 농도는 투여 후 1시간에서 가장 낮았고, 모든 척수 영역에서의 방사성 동위원소 표지된 토퍼센의 방사능 농도는 투약 후 24시간에서 가장 낮았음. - (방사선 선량 측정) 다른 모든 장기에 대한 방사선 용량을 추정함. 척추는 모든 대상자에서 추정된 가장 높은 동등선량에 대한 한계(또는 중요) 기관으로 관찰되었음(2.7214065 ± 0.35409669 rem). 다음으로 높은 추정된 동등선량을 갖는 영역은 뇌였음(0.6057790 ± 0.34664578 rem). 유효선량은 방사선에 의한 손상에 대해 각 조직의 민감도에 따라 가중 평균된 장기/조직 수준 흡수 용량으로, 0.0623301 ± 0.01120823 rem 이었음. 선량 추정치(어떤 장기나 신체 전체)는 일반적으로 안전하다고 인식되는 방사선 용량 수준(21CFR361.1)을 초과하지 않았음. - (안전성) 3명 전체에서 총 16건의 이상사례(AE)가 보고되었음. COVID-19와 관련된 부작용은 없었다고 간주됨. 가장 흔한 이상사례는 3명 모두에서 절차상 통증이었음. 2명은 요통을 보고했으며, 근골격계 통증, 사지통증, 설사, 메스꺼움, 비염, 두통, 그리고 자살 생각과 같은 개별 이상사례가 보고되었음. 16건의 이상사례 중 13건은 경미하고 3건은 중증이었음. 중증인 이상사례는 3명 중 2명의 대상자(1명은 절차상 통증, 1명은 자살 생각과 절차상 통증)에 의해 보고되었음. 1명에서 자살 생각이 지속되고 있었지만, 절차상 통증에 대한 이상사례는 병용 약물로 해결됨. 시험에서 보고된 이상사례는 시험 약물과 관련있다고 고려되지 않았음. 사망, 중대한 이상사례(SAE) 또는 시험 치료 중단 또는 시험 철회

단계	대상 환자	투여용량/투여용량/투여기간	평가항목	결과
				로 이어진 이상사례는 없었음. 임상실험실, 생체 징후, 12-ECG 데이터에서 분명한 경향이나 임상적으로 유의미한 이상소견은 없었으며, 참고 범위를 벗어난 매개지표가 이상사례로 보고된 경우는 없었음. C-SSRS 결과에서는 기저 시점에서 어떤 대상자에게도 자살 생각이나 자살 행동이 보고되지 않았음. 1명이 91일차에 투여 후 자살 생각이 생겼다고 보고되었으며, 이는 약물관련 없었음. 또한 관련된 이상사례 데이터는 "비특정 활동적 자살 생각 - 간헐적이며 업무 스트레스와 관련됨"으로 나열되었음. 시험 중 자살 행동은 관찰되지 않았음.
2. [Study 233AS101 - 파트 A] SOD1 변이가 확인된 ALS 성인 환자들에게 투여된 BIIB067 의 유효성, 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학 등을 평가하기 위한 시험(SAD)				
1/2상	(파트 A, SAD) 20명(5명 위약, 각각 BIIB067 10, 20, 40, 60mg 에 3, 3, 3, 6명)이 배정됨. 총 19명(95%)완료함. 파트 A를 완료한 환자 중 2명이 파트 B에 등록함. (파트 B, MAD) 50명 (12명 위약, BIIB067 20, 40, 60, 100mg에 각각 10, 9, 9, 10명)이 배정됨. 총 48명(96%)이 모든 시험약물(5회 용량) 투여를 완료함. 45명(90%)가 파트 B 의 모든 과정을 완료함.	파트 A(단일용량상승, SAD)에서 시험 약물의 단일 용량은 척수강내 주사로 아래 용량들이 투여되었음: · 코호트 1: 10 mg BIIB067 또는 위약 · 코호트 2: 20 mg BIIB067 또는 위약 · 코호트 3: 40 mg BIIB067 또는 위약 · 코호트 4: 60 mg BIIB067 또는 위약 투여 및 추적 기간: 파트 A: SAD 각 환자의 시험 참여 예상기간은 15 주 정도이었음: · 7 주간의 선별 기간 · 8 주간의 추적 기간	유효성, 안전성, 내약성, 약동학, 약력학	<CSF 약동학 결과> 토퍼센 10mg 을 투여받은 모든 참가자의 토퍼센 CSF 농도는 모든 샘플링 시점에서 정량한계 미만이었음.. 20mg 용량 수준 이상에서 토퍼센 농도는 용량에 비례하는 것보다 낮은 수준으로 용량에 비례해 증가했음 <혈장 약동학 결과> 토퍼센은 IT 투여 후 처음에는 CNS 조직에 분포하지만 투여 부위(CSF)에서 전신 순환계로 빠르게 전달되어 투여 후 몇 시간 이내에 용량-의존적인 평균 혈장 Cmax 가 관찰되었음. 평균 혈장 약물 농도는 주로 혈장에서 전신 조직으로의 광범위한 분포로 인해 일반적으로 Cmax에 도달한 후 급격히 감소했음. 최종 혈장 $t_{\frac{1}{2}}$을 배제했을 때, Study 101 파트 A(SAD)에서 토퍼센을 1회 투여한 참가자의 혈장 농도는 8일(투여 후 168시간) 및 이후 시점에 BLQ였음. 무한대 시점까지 AUC를 추정하기에는 데이터가 충분하지 않았으므로 혈장 청소율의 추정치는 계산되지 않았음. 토퍼센 혈장 노출은 용량에 따라 증가했으나, 높은 변동성과 작은 표본 크기로 인해 공식적인 PK 선형성 분석은 수행되지 않았음. Cmax 및 AUC0-24 중앙값은 6배 용량 범위에서 대략 용량에 비례하는 것으로 나타났음. 최고 용량군의 Tmax 중앙값은 주입 시작 시점부터 2시간으로, 10, 20 및 40mg군(각각 4, 6 및 6시간)보다 빨랐음. 그러나 모든 군에서 관찰된 범위는 비슷했음(2~6 시간). Cmax에서 관찰된 범위는 PK 변동성이 크다는 사실을 나타냄(일반적으로 최대값과 최소값 사이에 2~4배 차이, 때로는 최대 9배까지 차이가 있음) <총 CSF SOD1 단백질> 10, 20, 40 및 60mg의 투여 수준에서 토퍼센 1회 투여 후 총 CSF SOD1 단백질 수치에 유의미한 변화는 관찰되지 않았음. 표본 크기가 작고 시험 치료 기간이 짧아 데이터의 해석이 제한되었음 <신경미세섬유> 투여 후 베이스라인부터 57일 사이에 혈장 및 CSF pNfH 또는 NfL에서 유의미한 변화는 관찰되지 않았음. 표본 크기가 작고 시험 치료 기간이 짧아 데이터 해석이 제한되었음 <면역원성시험 결과>

단계	대상 환자	투여용량/투여용량/투여기간	평가항목	결과
				모든 참가자(활성 토퍼센 치료군 15명, 위약군 5명)는 베이스라인 시점에 항체 음성 판정을 받았음. 토퍼센 치료를 받은 참가자 중 1명(6.7%)이 Study 101 파트 A에서 치료 후 발생한 ADA를 경험했음. 이 환자는 토퍼센 60mg 단회투여 후 8일에 양성 판정을 받았으나, 후속 평가 시점(29일 및 57일)에 ADA는 모두 음성으로 돌아왔음. 또한, 위약 치료 참가자 1명(20.0%)이 8일에 양성으로 판정되었으며 이후의 모든 분석에서 양성 반응을 유지했음. 해당 참가자는 토퍼센을 투여받지 않았으므로 치료 후 발생한 항체가 있는 것으로 정의되지 않았음
3. [Study 233AS101 - 파트 B] SOD1 변이가 확인된 ALS 성인 환자들에게 투여된 BIIB067 의 유효성, 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학 등을 평가하기 위한 시험(MAD)				
1/2상	(파트 A, SAD) 20명(5명 위약, 각각 BIIB067 10, 20, 40, 60mg 에 3, 3, 3, 6명)이 배정됨. 총 19명(95%)완료함. 파트 A를 완료한 환자 중 2명이 파트 B에 등록함. (파트 B, MAD) 50명 (12명 위약, BIIB067 20, 40, 60, 100mg에 각각 10, 9, 9, 10명)이 배정됨. 총 48명(96%)이 모든 시험약물(5회 용량) 투여를 완료함. 45명(90%)가 파트 B 의 모든 과정을 완료함.	파트 B(다중용량상승, MAD)에서는 다음 용량에서 5회의 시험 약물이 척수강내 주사로 투여됨. 환자들은 1, 15, 29 일에 3 회의 용량을 받은 후, 57 일과 85 일에 유지용량을 투여 받음: · 코호트 5: 20 mg BIIB067 또는 위약 · 코호트 6: 40 mg BIIB067 또는 위약 · 코호트 7: 60 mg BIIB067 또는 위약 · 코호트 8: 100 mg BIIB067 또는 위약 투여 및 추적 기간: 파트 B: MAD 각 환자의 시험 참여 예상기간은 31 주 정도이었음: · 7 주간의 선별 기간 · 12 주간의 투여 기간 및 · 12 주간의 추적 기간* *일부 영국 시험환자들의 추적 기간은 규정 요건에 따라 29 주로 연장됨.	유효성, 안전성, 내약성, 약동학, 약력학	<CSF 약동학 결과> IT 투여 후, CSF 최저 토퍼센 농도는 용량에 비례하는 수준보다 낮은 방식으로 용량에 따라 증가했으며, 100mg 투여 시 정상상태 CSF 농도는 20mg 용량에서 관찰된 것보다 약 2~3 배 높았음. 농도는 100mg 군에서 가장 높았고 20mg 군에서 가장 낮았으며 40mg 및 60mg 군에서 유사했음. 방문별 평균(±SE) 토퍼센 CSF 농도-시간 프로파일의 형태는 다회 투여 시 부하용량 투여 기간(2주마다 3회 투여) 직후 정상상태에 도달했음을 나타냄. 최대 CSF 최저 농도는 부하용량 투여 기간의 마지막 투여인 세 번째 투여(제 29 일) 시 발생했다. 부하용량 투여 기간 이후 월별 투여 시 축적은 거의 또는 전혀 없었다. 축적비는 2 배 미만인 것으로 보이며, 이는 비인간 영장류 SOD1 시험의 데이터와 일치한다. 이러한 CSF 축적은 CSF 에서 토퍼센의 유효 반감기가 약 1 개월임을 나타낸다. CSF 농도 프로파일의 개인 간 및 개인 내 변동성은 중간에서 높음(CV 가 50%를 초과함) 수준이었다[CSR 233AS101 파트 A 및 B, Section 11.2.2.1.1]. <혈장 약동학 결과> 측정된 토퍼센 혈장 농도는 투약 후 2~6시간 사이에 최고 농도에 도달함. AUC 및 Cmax는 용량과 관련이 있었지만 용량 비례성은 평가할 수 없었음. 노출은 20mg ~ 60mg 사이에서 거의 선형적으로 증가했으나 100mg 코호트에서는 용량 비례적인 것으로 나타났음. 노출은 첫 번째 및 마지막 MAD 투여 간에 그리고 해당 SAD 파라미터 전반에서 일관성이 있었음). 부하용량 단계 이후 혈장에서의 축적은 최소한이거나 전혀 축적되지 않는 것으로 관찰되었음. MAD 코호트에서 활성 치료를 받는 참가자 대부분의 혈장 농도는 8일(투여 후 168시간) 및 그 이후에 BLQ였음. 토퍼센 Cmax 및 AUC0-6hr 값의 개인 간 변동성은 일반적으로 중간에서 높음(50%를 초과하는 %CV가 빈번한 특성이 있음)수준이었음 <총 CSF SOD1 단백질> 베이스라인에서 85일까지 총 CSF SOD1 단백질의 변화를 이차 평가변수로 평가했음. 40, 60 및 100mg MAD 코호트는 위약에 비해 총 CSF SOD1 단백질 농도가 베이스라인 대비 감소한 것으로 관찰되었음. 치료 기간(1~85일)동안 총 SOD1 단백질 농도의 기하평균비는 MMRM 모델에 근거하여 토퍼

단계	대상 환자	투여용량/투여용량/투여기간	평가항목	결과
				센 20, 40, 60 및 100mg 군에서 각각 1%, 27%, 21%, 36% 감소했으며, 위약군에서는 3% 감소했음. 총 CSF SOD1 단백질 감소의 크기는 용량에 완전히 비례하지 않았음. 85일에 100mg 군과 위약군의 차이는 명목상 통계적으로 유의했음 ($p<0.0001$). 100mg 참가자 전원은 총 CSF SOD1 단백질이 20~50%의 감소를 보였으며, 이는 수치 범위가 20% 감소에서 60% 증가로 나타난 위약군보다 더 높은 것이었음. 활성 치료 중 총 CSF SOD1 단백질 감소는 지속적이고 시간 의존적이었으며, 안정 상태는 관찰되지 않았음. 총 CSF SOD1 단백질 농도의 감소는 57일 후에 가장 뚜렷하게 나타났으며, 이는 항정상태(29일)까지 걸린 시간 및 SOD1 단백질의 예상 반감기(인간에서 약 30일)와 일치함. 최대 SOD1 감소는 마지막 투여 시점(85일) 또는 그 직후에 관찰되었음. 총 CSF SOD1 단백질 수치는 베이스라인 수치와 감소 규모가 토퍼센 100mg의 고속 진행군 및 다른 하위군 간에 전반적으로 유사하므로 질병 진행 속도와 무관한 것으로 나타났음. Study 101 파트 B는 12주 투여 기간에 이어 12주 휴약기간(24주[169일]까지)을 가지도록 설계되었음. 토퍼센 100mg 군의 경우, 24주 시점의 총 CSF SOD1 수치는 치료 기간(85일)에 비해 증가했지만 베이스라인보다 낮은 수준을 유지했음 <신경미세섬유> CSF 와 혈장의 pNfH 및 NfL 을 탐색적으로 분석함. ALSFRS-R 무작위배정 전 기울기 감소에 의해 평가한 바에 따르면 베이스라인 시점의 신경미세섬유 수치는 질병 진행률과 상관관계가 있었음. 베이스라인부터 85일까지의 혈장 NfL 농도는 토퍼센 20, 40, 60 및 100mg 군에서 각각 19%, 29%, 30%, 34% 감소했으며 위약군에서는 12% 증가했음. 토퍼센 100mg 및 위약 간의 차이는 베이스라인 신경미세섬유 수치가 다른 하위군에 비해 최소 3.5배 이상 높은 고속 진행 하위군에서 관찰된 효과에 의해 주도되었음. 토퍼센 100mg 투여 시 동형단백질(NfL 및 pNfH)과 기질(혈장 및 CSF) 전반에서 유사한 감소가 관찰되었음. 치료 중단 기간(85일 이후)동안 신경미세섬유 수치는 계속 감소했지만, 감소 규모는 치료 중 기간 동안 관찰된 수치보다 낮았음. 토퍼센 100mg 군의 경우, 24주 시점의 신경미세섬유 수치는 치료 기간(85일)에 비해 증가했지만 베이스라인보다 낮은 수준을 유지했음 <면역원성시험 결과> 50명 전원(활성 토퍼센 치료군 38명, 위약군 12명)에 대해 혈장 내 토퍼센에 대한 면역원성 반응을 검사한 결과, 10명(26.3%)은 치료 후 발생한 ADA를 경험했으며, 5.3%(2/38)는 베이스라인 시점에 항토퍼센 항체 결과가 양성이었음. 40mg 및 100mg 치료군 참가자들도 베이스라인 후 시점에서 항토퍼센 결과가 양성이었음(베이스라인 결과와 비교하여 역가가 ≥2배 증가로 확인). 40mg 군의 베이스라인 음성 참가자 총 3명(33.3%)과 100mg 군의 베이스라인 음성 참가자 5명(50.0%)이 베이스라인 이후 1개 이상의 시점에서 시료가 양성이었음
4. [Study 233AS101 - 파트 C] SOD1 변이가 확인된 ALS 성인 환자에게 투여된 BIIB067의 유효성, 안전성, 내약성, 약동학, 및 약				

단계	대상 환자	투여용량/투여용량/투여기간	평가항목	결과
력학을 평가하기 위한 3상 시험				
3상	만18세이상 SOD1 변이가 확인된 ALS 환자(108명) 시험군:위약군 2:1 (시험군 72명, 위약군 36명)	시험군: 100mg 토퍼센 1-3분간 척수강내 주사(총8회) 부하용량: 매 2주마다 3회 투여 유지용량: 매 4주 마다 5회 투여 위약군: 인공 척수액을 1-3분마다 척수강내 투여(시험군과 같은 용량) 총 28주	(1차 유효성) - 개정 ALS 기능평가척도 (ALSFRS-R) (2차 유효성) - 안정시 폐활량(SVC) - 소형동력계 측기 (약력학) - CSF 내 총 SOD1 단백질 (안전성) - AE 발생률	<CSF 약동학 결과> 토퍼센의 항정상태 농도는 부하용량 투여 기간(2주마다 3회 투여) 직후 도달했음. 최대 CSF 최저 농도는 부하용량 투여 기간의 마지막 투여인 세 번째 투여 시 발생했음. 부하용량 투여 기간 이후 월별 투여 시 축적이 거의 없었으며, 이는 CSF에서 토퍼센의 유효 반감기가 약 1개월이었음. CSF 농도 프로파일에는 중간에서 높은 수준의 개인 내 및 개인 간 변동성이 있었으며 대다수의 변동계수는 범위가 50%를 초과했음. 강화 모집단의 평균 CSF PK 프로파일은 "기타" 모집단의 평균 CSF PK 프로파일보다 약 2배 낮은 것으로 관찰되었음. 이러한 불일치 이유는 알려지지 않았음. 관찰된 개인 간 높은 변동성 이외에도, 일반적으로 최저 PK 측정에는 상당한 불확실성이 있다는 점에 유의해야 함 <혈장 약동학 결과> SAD 및 MAD 시험의 결과와 일관성 있게, IT 투여된 토퍼센은 투여 부위(CSF)에서 CNS 조직 및 전신 순환계로 빠르게 전달되었음. 측정된 토퍼센 농도는 1일과 85일에 중앙값 4 시간 시점에 최고치를 보였으며, Tmax는 경막내 볼루스 투여 후 1~24시간 범위였음. AUC 및 Cmax 값은 전반적으로 첫 번째 및 마지막 투여 사이에서 일관성이 있었음. 부하용량 단계 이후 혈장에서의 축적은 최소한이거나 전혀 축적되지 않았음. 계산된 비구획 분석 파라미터의 높은 CV%(많은 경우 60% 초과)에 반영되었듯이, 혈장 PK 프로파일의 개인 간 변동성이 높음에도 불구하고 파트 C 결과는 파트 B의 100mg 코호트에 대해 계산된 파라미터와 일관성이 있었음 <총 CSF SOD1 단백질> 베이스라인에서 28주까지 총 CSF SOD1 단백질 수치의 변화는 Study 101 파트 C의 첫 번째 핵심 2차 평가변수로 평가되었음. 두 하위군 모두 토퍼센군에서 28주 시점에 총 CSF SOD1 단백질 수치의 평균 감소가 관찰되었음. 위약에 대한 토퍼센의 기하평균비 차이는 mITT 및 비 mITT 모집단에서 각각 38%(명목 p<0.0001) 및 26%(명목 p<0.0007)였음. ITT 모집단의 경우, 위약군에 비해 토퍼센군에서 28주 시점에 총 CSF SOD1 단백질 수치의 평균 감소도 관찰되었음(위약 대비 토퍼센의 기하평균비 차이 34% 및 명목 p <0.0001). Study 101 파트 B(MAD 부분)에서 관찰된 바와 같이, 총 CSF SOD1 단백질 수치는 질병 진행의 속도와 무관했는데, 이는 베이스라인 수치 및 토퍼센 치료 후 감소 정도가 mITT 모집단과 비 mITT 모집단 사이에서 전반적으로 유사했기 때문임. 모든 하위군 간에 뚜렷한 차이는 관찰되지 않았음 <탈아미드화 SOD1> CSF에서 탈아미드화 SOD1 펩타이드의 감소도 관찰되었음. ITT 모집단에서는 16주(113일)까지 토퍼센군에서 37%(기하평균비) 감소 및 위약군에서 2% 증가가 관찰되었음.

단계	대상 환자	투여용량/투여용량/투여기간	평가항목	결과
				<신경미세섬유> 혈장 NfL이 CSF NfL보다 중요한 2차 평가변수로 우선시되었음. CSF NfL 및 혈장/CSF pNfH도 탐색적 표지자로 평가되었음. 베이스라인 혈장 NfL 수치는 비mITT 모집단보다 질병이 더 빠르게 진행되는 mITT 모집단에서 더 높았음. 혈장 NfL은 대략 16주까지 감소했으며 그 후에도 감소가 지속되었음. 28주에 두 하위군 모두에서 평균 혈장 NfL 수치의 감소가 관찰되었음. 즉, mITT 및 비mITT 모집단에서 위약 대비 토퍼센의 기하평균비의 차이는 각각 67%(명목 p<0.0001) 및 48%(명목 p<0.0001)였음. ITT 모집단의 경우, 위약군에 비해 토퍼센군에서 28주 시점에 혈장 NfL 수치의 감소가 관찰되었음(위약 대비 토퍼센의 기하평균비 차이 60% 및 사후 명목 p<0.0001). 모든 하위군 간에 뚜렷한 차이는 관찰되지 않았음 Study 101 파트 C의 거의 모든 토퍼센 치료 참가자에서 신경미세섬유의 감소가 관찰되었음. 기질(CSF 및 혈장) 및 동형단백질(NfL 및 pNfH) 전반에서 토퍼센에 유리한 일관된 감소도 관찰되었음. 16주에 혈장 NfL, CSF NfL, 혈장 pNfH 및 CSF pNfH 의 베이스라인 대비 변화 사이의 Spearman 상관계수는 토퍼센 치료를 받은 참가자에게서 강한 상관관계(상관 범위 0.74~0.90)를 보여주며 이는 베이스라인에서의 해당 상관관계(범위 0.68~0.91)와도 일치함. 위약군에서 기질 및 동형단백질 간의 상관관계는 베이스라인(0.57~0.91)에서는 강하지만 16주(0.32~0.72)까지 약해짐. 이 종합 데이터는 축삭 손상 및 신경 퇴화의 잘 알려진 표지자인 신경미세섬유로 측정 시 ALS가 있는 참가자에서 토퍼센이 기저 질환 활성에 미치는 영향을 보여줌
5. [233AS102] 이전에 치료 받은 적이 있는 SOD1 변이로 인한 ALS 성인 환자들에게 투여된 BIIB067 의 장기 안전성, 내약성, 약동학 및 질병 진행에 대한 영향을 평가하기 위한 연장 시험(OLE)				
3상	임상시험 233AS101의 파트 A, B 또는 C를 끝마친 SOD1 ALS 환자 (139명) 이 중 44명은 연구 233AS101 A+B 부분에서, 63명은 연구233AS101 C 부분에서 토퍼센을 투여받았고, 32명은 연구 233AS101 C 부분에서 위약을	(파트 A, B) - BII067 100mg 2주마다 1회, 3회 후 4주마다 1회, 최대 90회 (파트 C) - 위약군: BII067 100mg 2주 간격 3회 - 시험약군: 1일, 29일차에 BII067 100mg 2회, 15일차에 위약 - 모든 환자: BII067 4주 간격 90회	(1차 유효성) - 개정 ALS 기능평가척도 (ALSFRS-R) (2차 유효성) - 안정시 폐활량(SVC) - 소형동력계 측기 (약력학) - CSF 내 총 SOD1 단백질 (안전성) - AE 발생률	<약동학> • 토퍼센의 혈장 최저 농도는 로딩 복용량 후 2개월 동안 안정화되는 것으로 나타났음 • 연구 233AS101 파트 C에서 위약을 투여받은 참가자의 최저 농도는 이전에 토퍼센 100mg을 투여받은 참가자들과 유사했음 • 뇌척수액 토퍼센 농도는 개인 간 높은 변동성을 보였음. 이전에 위약을 투여받은 참가자의 경우, 부하 기간 중과 부하 직후 초기 상승 후, 최저 토퍼센 뇌척수액 농도는 항정상태에서 안정화되었고 연구 기간 동안 변화가 없었음 <면역원성시험 결과> - 연구 102(중간 데이터 마감일 2022년 1월 16일)에서 토퍼센(100mg 용량)으로 치료받은 138명 중 71명(51.4%)이 치료로 인해 발생한 항토퍼센에 대해 양성 반응을 보였음 <Study 102 OLE 최종보고서- 업데이트> - 전반적으로, 대부분(87.0%)은 기준 시점에 항체 음성이었음. 전체적으로, 참가자의 61.6%는 ADA 양성으로 간주되었음. ADA 양성 및 ADA 음성 참가자 간에 과민반응, 아나필락시스 반응, 혈관부종에 대한 표준화된 MedDRA 검사 관련 이상반응(AE)에는 유의한 차이가 없었음

단계	대상 환자	투여용량/투여용량/투여기간	평가항목	결과
	투여받음			

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성 (신약만 해당)

- 10~100 mg 범위의 용량을 Study 101 Part A(10~60 mg) 및 Part B(20~100 mg)에서 평가함.
- 토퍼센의 최대 CSF 농도는 IT 투여 후 빠르게 달성되었음. CSF에서 항정상태 농도는 4주 부하용량 기간 직후에 달성되었음. 부하용량 복용 기간 후 CSF에서 토퍼센의 최소 축적이 관찰되었음. 뇌척수액에서 토퍼센의 유효 반감기는 약 1개월이었음. 인간의 CNS 조직 반감기는 측정할 수 없지만, 원숭이의 CNS 조직에서 최종 제거 반감기를 측정한 결과 31~40일이었음.
- 토퍼센은 CSF에서 전신 순환으로 빠르게 전달되며, 관찰된 최대 농도에 도달하는 중앙값은 2~6시간임. 최고 수준에 도달한 후, 토퍼센의 혈장 농도는 빠르게 감소함
- 제한적인 수의 부검(n = 3)을 통해 NHP 및 기타 동물 데이터로 개발된 임상 전 PBPK 모델을 기반으로 동물 대 인간 CNS 노출 축척법의 적격성을 평가함. PBPK 모델로 시뮬레이션한 농도와 측정한 농도 간에 양호한 일치가 관찰되어 기존 모델이 2~3배 범위 내에서 토퍼센 농도를 예측하는 데 적절했지만 데이터는 여전히 제한적임.
- PK 및 PD(SOD1 반응, NfL 반응)에 대한 내인성 및 외인성 인자의 확인은 집단 PK/PD 분석의 일부로 실시되었음
- (약동학) CSF에 토퍼센 IT 주사 시 CNS 내에서 원하는 작용 부위에 매우 근접한 곳에 약물을 투여할 수 있음. 전반적으로 CSF 및 혈장/혈청에서 토퍼센의 PK 특성은 시험 전반에 걸쳐 유사했으며 ALS가 있는 참가자와 건강한 지원자에서 유사했음
  - (뇌척수액) 토퍼센 노출(최저치)은 용량 수준에 따라 증가했으며, 증가폭은 20mg에서 100mg까지 용량 비례 수준보다 낮았음. CSF 내 정상상태 농도는 4주 부하용량 투여 기간(2주마다 3회 투여) 직후에 도달했음. 부하용량 단계 후 CSF에 토퍼센의 축적은 최소한인 것으로 관찰되었음. CSF 내 토퍼센의 유효 반감기는 약 1개월이었음. 토퍼센 CSF 농도 프로파일에는 중간에서 높은 수준의 개인 내 및 개인 간 변동성이 있었으며, 대다수의 변동계수는 50%를 초과했음
  - (혈장) IT bolus 투여 후, 토퍼센은 CSF에서 CNS 조직과 전신 순환계로 빠르게 전달되었으며, 최대 농도에 도달하기까지 걸리는 시간 중앙값(Tmax)은 2~6시간이었음. AUC 및 Cmax는 용량과 관련이 있었지만 용량 비례성은 평가할 수 없었음. 토퍼센 노출은 20mg부터 60mg까지 거의 선형적으로 증가했으나 100mg 코호트에서는 용량 비례적인 것으로 나타났음. 부하용량 투여 기간 후 혈장 내 축적은 거의 없거나 전혀 관찰되지 않았으며, 이는 NHP를 대상으로 한 토퍼센의 비임상 PK와 일치함. PK 파라미터 값은 전반적으로 첫 번째 및 마지막 투여 사이에서 일관성이 있었음. 대다수의 혈장 농도는 8일 및 그 이후에 BLQ였으므로 최종 혈장 $t_{½}$에 대한 유의미한 추정치는 얻을 수 없었음.
  - (조직 분포) 토퍼센 치료 환자의 부검 조직 분석을 통해 확인한 바와 같이, 토퍼센은 투여 부위(척수 조직)에 가까운 위치에 가장 높은 농도로 분포하며, CNS 조직에 광범위하게 분포됨. NHP 기반 중개 PBPK 모델에서 예측한 CNS 조직 농도는 관찰된 농도의 2~3배 이내였음
- (흡수) 경막 내 투여 시, 뇌척수액으로부터 표적 중추신경계 조직으로 완전히 분포됨. 뇌척수액 최저농도의 최대값은 초기부하용량의 마지막 투여인 세 번째 투여에서 발생하였음. 초기부하용량 이후 매달 투여했을 때 뇌척수액 내 이 약의 축적은 거의 또는 전혀 없었음. 뇌척수액에서 전신 순환으로 이동하며 경막 내 투여 후 Tmax는 2~6시간이었음. 유지용량 투여 후 Cmax 및 AUC에서 축적은 없었음
- (분포) 이 약을 투여받은 환자(n = 3)의 부검 조직에서 경막 내 투여된 이 약이 중추신경계 조직 내에 분포됨이 확인되었음
- (대사) 이 약은 엑소뉴클레아제(3′ 및 5′) 매개 가수분해를 통하여 대사되는 것으로 예상되며, CYP450 효소의 기질, 저해제 또는 유도제가 아님
- (배설) 주요 배설 경로는 아직 규명되지 않았음. 뇌척수액(CSF)에서의 유효 반감기는 4주로 추정됨

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

[인구학적 인자]

- 혈장 PK에 대한 3개의 유의한 공변량(ADA 상태, CL의 베이스라인 체표면적, 중심구획 분포용적의 성별)이 확인되었음.
- 성별. 인종은 BSA 공변량 효과에 흡수될 가능성이 높으므로 노출의 유의한 공변량으로 확인되지 않았음
- (체중 및 표면적) popPK 분석 결과, 베이스라인 체중은 CSF 용량, 혈장 용량 및 혈장 CL과 같은 PK 매개변수에 대한 유의한 공변량이 아니었음. 그러나 베이스라인 체표면적은 혈장 CL의 공변량으로 확인되었음. BSA는 토퍼센의 혈장 용적 및 혈장 청소율에 영향을 미치지만, 혈장 노출은 상대적으로 낮음. CSF 노출이 체중의 전체 범위에서 유사하며 표적 조직이 CNS 내에 위치한다는 점을 감안할 때 체표면적에 대한 용량 조정은 필요하지 않음
- (연령) 임상 연구에서 토퍼센을 투여받은 ALS 환자 166명 중 SOD1-ALS을 가진 4명을 제외한 모든 환자 22명이 65세 이상이었고, 그 중 2명은 75세 이상이었음. 이러한 환자와 젊은 환자 간에 임상적 PK의 전반적인 차이는 관찰되지 않았지만 데이터는 제한적임
- (성별) popPK 분석에서 성별이 중심구획 분포용적에 영향을 미치는 공변량이었음. 성별은 토퍼센의 PK 파라미터(CSF 청소율, CSF 용적, 혈장 청소율 또는 혈장 용적)에 영향을 미치지 않는 것으로 나타남. CSF 농도 또는 토퍼센의 총 혈장 노출 측정치에서 남성과 여성 참가자 간에 뚜렷한 차이는 관찰되지 않았음
- (인종) 대부분은 백인(전체의 61%)이었으며, 30%는 인종을 보고하지 않았음. 인종 효과는 BSA 공변량 효과에 흡수될 가능성이 높으므로 유의한 공변량으로 감지되지 않았음. popPK 분석에서 인종은 토퍼센의 PK에 영향을 미칠 가능성이 낮음을 시사함. 총 7명의 일본인 참가자(전체의 6.5%)가 Study 101 Part C에 등록되었으며, 3명은 토퍼센 100mg을 투여받았음. 일본 참가자에서 토퍼센 100mg 최초 투여 후 AUC0-24 및 Cmax의 평균(최소, 최대)은 각각 6992.0(4242, 15040) h*ng/mL 및 462.3(227, 1435) ng/mL 였으며, 이는 전체 모집단의 범위 내에 있었음).
- (간장애 및 신장애) 신장애 또는 간장애 환자에서 이 약의 약동학은 연구되지 않았다. 이 약은 간 효소에 의해 대사되지 않을 것으로 예상됨

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

[약물상호작용]

- 다른 약물과의 상호작용에 대한 임상시험은 수행되지 않았음.
- In vitro에서 이 약은 주요 CYP450 효소의 기질 또는 억제제/유도제가 아니며, 주요 수송체의 기질 또는 억제제가 아니었음

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- popPK 모델, SOD1 단백질에 대한 집단 노출 반응 모델 및 NfL에 대한 집단 노출 반응 모델을 통합하여 토퍼센 데이터에 대한 popPK 및 PD 분석을 수행했음. 이 분석에는 Study 101과 102의 데이터가 모두 사용되었음
- 모델 개발은 비선형 혼합 효과 모델링 소프트웨어 패키지(NONMEM)를 사용하여 수행되었음.
- Study 101 및 Study 102 모두의 치료군 참가자 166명에 대한 데이터가 포함되었음. 최종 혈장 popPK 모델은 데포 구획이 있는 2구획 모델로 설명되었음. 토퍼센 혈장 PK에 영향을 미치는 공변량은 CL에 대한 참가자 수준의 ADA 상태, CL에 대한 BSA 베이스라인, V2에 대한 성별이었음
- BSA를 공변량으로 포함시킨 결과, 인종은 혈장 노출의 공변량이 아니었음. 인종(범주)과 BSA(연속) 사이에 강력한 상관관계가 있는 것으로 나타난 반면에, 혈장 PK의 공변량으로 ADA 상태의 검출 중 ADA의 존재는 CL을 감소시켰음

(popPK – SOD1 반응 모델)

- SOD1 약력학은 CSF 구획에서의 노출이 CSF로 들어가는 SOD1 단백질의 합성을 억제하는 간접 반응 모델로 확인함. 이 모델은 데이터를 잘 설명했으며 SOD1 반응에서 신호를 포착할 수 있었음. 이 반응의 최대 크기는 베이스라인의 약 40%로 추정되었으며 EC50은 60mg 용량에서 생성된 노출 범위에 있었음.
- PK-SOD1 반응 모델에서 공변량 효과는 확인되지 않았음(인종 효과 없음)
- SOD1 PD 반응의 자연적 변동성과 데이터의 희소성으로 인해 개인 간 변동성이 비교적 높았을 가능성이 큼
- 시뮬레이션에 따르면 현재 최고 용량(100mg)과 비교하여 150mg 또는 200mg으로 용량을 증가시키면서 SOD1 감소 측면에서 얻은 이득은 매우 미미한 것으로 나타났음

(popPK – NfL 반응 모델)

- CSF PK 노출과 혈장에서 측정된 NfL 감소 간의 관계를 시험하기 위해 동일한 간접 반응 구조 모델이 적용되었으며, 혈장에서 측정된 NfL은 CSF에서 측정된 PK/PD의 하류 영역으로 간주되었으므로, CSF PK가 토퍼센 PK 노출과 혈장 NfL 감소 간의 관계를 설명할 때 PK 지표로 사용되었음. 최대 억제 효과를 0~1(100%) 사이가 되도록 하기 위해 로짓 변환 Emax가 사용되었음. NfL 반응의 추가 공변량은 생성되지 않았음.
- 최종 popPK–NfL 반응 모델로 최대 NfL 감소(Emax)는 0.597으로 추정되었지만 IIV(inter-individual variability)가 상대적으로 높았음(CV 1.94). 통합된 시험 데이터세트의 EC50(2.53 ng/mL)은 40mg 용량군의 최저 농도 범위에 해당함.
- PK- NfL 반응 모델에서 공변량 효과는 확인되지 않았음(인종 효과 없음).
- PD 반응의 자연적 변동성과 데이터의 희소성으로 인해 개인 간 변동성이 상대적으로 높았음
- 시뮬레이션을 바탕으로, 현재 최고 용량(100mg)과 비교하여 150mg 또는 200mg으로 용량을 증가시켰을 때 NfL 감소 측면에서의 이득은 매우 제한적인 것으로 나타났음

(QTc 분석)

- 토퍼센 농도와 Fridericia 공식에 따른 QTc(QTcF) 간의 관계를 정량적으로 평가한 결과, 농도 의존적인 QTcF 연장은 없었음
- 연령, 체중, 성별, 인종 등 평가된 공변량 효과 중 어느 것도 통계적으로 유의한 영향을 미치지 않았음

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

(총 SOD1 단백질)

- SOD1-ALS의 기저 병태생리학과 토퍼센의 작용기전을 고려해 볼 때, 총 CSF SOD1 단백질은 표적 결합의 간접 측정치로서 평가되었음. 토퍼센 투여는 총 CSF SOD1 단백질의 명확하고 지속적인 감소로 이어졌으며, 이로써 표적 결합을 입증하였음.
- (Study 101 Part C) 총 CSF SOD1 감소는 토퍼센의 항정상태에 도달하는 데 필요한 시간 및 SOD1 단백질의 추정되는 반감기(각각 약 1개월)와 일치하는 대략 8주 경에 뚜렷해졌음. ITT 분석군에서 28주에 총 CSF SOD1 단백질 감소는 토퍼센군에서 35%(베이스라인 대비 기하평균비), 위약군에서 2% 감소가 관찰되었음(토퍼센 대 위약의 기하평균비 차이: 34%; $p<0.0001$). 감소 정도 및 시간은 Study 101 Part B에서 관찰된 것과 유사했음. mITT 분석군과 비-mITT 분석군 간에 유사한 감소가 관찰되었음. 또한 Study 101과 Study 102의 통합 분석에서, 조기 시작 토퍼센군에서의 총 CSF SOD1 감소는 추적관찰의 52주 동안 지속되었으며, 위약군/지연 시작 토퍼센군에서 토퍼센의 나중 개시로 유사한 감소가 관찰되었음
- 76주에, 위약군/지연 시작군에서 39% 감소와 조기 시작군에서 37% 감소가 관찰되었음. 104주에, 위약군/지연 시작군에서 19% 감소와 조기 시작군에서 27% 감소가 관찰되었음. 시간 경과에 따라 관찰된 변동성은 분석 변동성의 영향을 받는 것으로 보임. 플레이트 전체에 걸쳐 SOD1 단백질의 절대 농도를 측정하기 위한 표준물질의 부족 때문에, 환자 내 시점에 걸친 SOD1 단백질의 농도는 최대 15.6%(SOD1 분석에서 보고된 최고 분석 내

CV)까지 달라질 수 있음

- (Study 102) ITT 모집단의 경우, 이전에 Study 101 파트 C에서 토퍼센 치료를 받은 적이 있는 Study 102의 참가자는 이전에 위약 치료를 받은 참가자보다 평균(기하) 총 CSF SOD1 단백질 수치가 더 낮았음.
  : Study 101 파트 C에서 토퍼센 치료를 받고 Study 102에서 토퍼센 치료를 지속한 참가자들은 Study 102에서 24주까지 CSF SOD1 수치가 지속적으로 낮아지는 것으로 나타났으며, Study 102에서 Study 233AS102 베이스라인 수치 대비 2% 감소(베이스라인 대비 GMR)한 것으로 나타났음.
  : Study 101 파트 C에서 위약 치료를 받고 Study 102에서 토퍼센을 시작한 참가자는 Study 102에서 베이스라인 대비 24주까지 CSF SOD1 수치가 14% 감소했음.
  : Study 102에 등록하기 전에 요구된 휴약기간 후에, Study 102에 등록한 파트 A 및 B 참가자들은 Study 102에서 총 CSF SOD1 단백질이 베이스라인에서 104주까지 31% 감소(베이스라인 대비 기하평균비)했음(CSR 233AS102 Interim 2). 중간 데이터 마감일 시점에 196주까지 추적관찰을 받은 참가자는 더 적었지만, 이 이후 시점에서도 이러한 감소세가 유지되었음
- (Study 102, 2021.7.16. 데이터 컷오프) 통합군 CL 모집단의 경우, 이전 데이터 마감일에서 12개월을 초과하는 추가적인 추적관찰 기간에 대한 데이터를 얻은 후 총 CSF SOD1 단백질의 감소가 지속되었음. 76주에 위약/지연 시작군에서 39%, 조기 시작군에서 37%의 감소가 관찰되었음. 104주에 위약/지연 시작군에서 19%, 조기 시작군에서 27%의 감소가 관찰되었음
- 토퍼센 노출과 SOD1 반응 간의 관계는 popPK/PD 모델을 통해 정량적으로 특성이 규명되었음. NHP 데이터에 기반한 모델링은 CSF에서 총 SOD1 단백질의 감소 정도가 피질에서 >30% 감소 그리고 SOD1-ALS가 주로 LMN 질환이기 때문에 가장 관련 있는 조직인 척수에서 >90% 감소를 반영한다는 것을 시사함. 토퍼센은 mRNA 수치를 낮추는데, 이는 SOD1-ALS에 관련된 모든 병리학적 메커니즘(모두 번역 후 단계에서 발생)의 상류에 있는 사건이므로 모든 SOD1-ALS 환자에게 치료적 이점을 제공할 것으로 예상됨.
- 토퍼센 개발 프로그램에 사용된 분석법은 비변성 SOD1과 돌연변이 SOD1을 구분하지 않으므로 총 CSF SOD1을 반영함. SOD1-ALS 환자에서 총 CSF SOD1 단백질의 농도는 시간이 지나도 안정적이며 정상인이나 광범위한 ALS 환자의 농도와 다르지 않음. 총 CSF SOD1 수치가 각각 베이스라인 ALSFRS-R 또는 ALSFRS-R의 월별 변화로 측정한 질병 단계 또는 진행과 상관관계가 없음. 따라서 총 CSF SOD1의 감소는 표적 결합의 간접 척도로 적합하지만 토퍼센의 임상적 효과를 예측할 것으로 예상되지 않음. 총 CSF SOD1 감소에 대한 목표 치료 임계값은 확립되지 않았지만, 최소 20% 감소를 간접적 표적 결합의 증거로 간주하였으며, 이 감소 수준은 분석법 및 생물학적 변동성보다 더 크기 때문에 신청자는 이 감소 수준을 간접 표적 결합의 증거로 간주하였음

(탈아미드화 SOD1 펩타이드)

- SOD1 돌연변이 보인자에만 존재하는 탈아미드화(예, 변형된) SOD1 펩타이드의 탐색적 측정을 위해 새로운 질량분석법을 개발하였으며, 이는 간접 표적 결합의 환자 특이적 마커임.
- 총 SOD1에 대한 효과와 일관되게 CSF에서 탈아미드화 SOD1 펩타이드의 감소도 관찰되었음. ITT 집단에서 16주차(충분한 검체가 있는 최근 시점)에 토퍼센군에서 37%(베이스라인 대비 기하평균비) 감소와 위약군에서 2% 증가가 관찰되었음.

(신경미세섬유)

- 신경미세섬유는 신경세포(뉴런)에서 고유하게 발현되는 중간 필라멘트이며, CNS 및 PNS 뉴런의 세포 골격 지지대의 주요 구성요소임. 신경미세섬유는 경쇄(NfL), 중간 사슬(NfM) 및 중쇄(NfH)로 구성된 이종 중합체이며, CNS에서는 α-인터넥신 및 PNS에서 주변부인 것으로 구성됨.
- 축삭이 손상되거나 퇴화되면 신경미세섬유는 간질액으로 누출됨. 거기에서 신경미세섬유는 CSF 및 혈액으로 이동하여 수치를 정량할 수 있게 됨
- 신경미세섬유 수치 상승은 신경 퇴행성 질환 및 기타 병태생리학 과정 질환을 포함하여 신경축삭 손상을 특징

으로 하는 다양한 신경학적 병태에서 기술되어 왔음. 비특이성에도 불구하고, ALS에서 신경미세섬유 수치는 신경 퇴행성 질환에 걸쳐 가장 높은 수준이고, 신경학적으로 건강한 상태보다 7~10배 더 높음. 이는 ALS가 신체에서 가장 긴 축삭이 발견되고 비교적 대량의 신경미세섬유를 포함하는 운동 뉴런의 비교적 빠른 퇴화를 특징으로 하기 때문일 가능성이 높음. 이러한 상승은 혈액과 CSF 모두에서 관찰되며 이들 기질 간에 높은 상관관계가 있음. 예를 들어, ALS 환자, ALS 모방 환자 및 대조군을 대상으로 한 시험에서, ALS 환자는 혈장 NfL 농도가 모든 대조군보다 유의하게 더 높았음[다른 MND 환자($p<0.05$), 신경병증 및 척수병증 환자($p<0.01$), 근병증 환자($p<0.01$), 신경 질환이 없는 대조군($p<0.01$)]. 지난 20년 동안 축적된 문헌은 특히 신경미세섬유의 높은 수치가 ALS 환자를 건강한 대조군 및 많은 다른 신경 퇴행성 질환 환자와 구별한다는 것이 지속적으로 확인됨

- 신경미세섬유의 상승은 임상적으로 분명한 ALS의 발생 전에 검출되었음. 수치는 안정화되기 전 임상적 발생 후 약 6~20개월 동안 계속 증가하는 것으로 보임. 신경미세섬유 수치의 유의한 감소는 중재의 부재 시 시간이 경과해도 예상되지 않음. 증가된 및 점점 더 가변적인 신경미세섬유 수치는 건강한 대조군에서 노화(뇌 용적 소실 및 체질량지수의 감소뿐만 아니라)와 함께 관찰되었음. 그러나, ALS 환자를 대상으로 한 대부분의 시험은 이러한 관찰이 반복되지 않았는데, 이는 ALS에서 축삭 변성으로 인한 상승의 정도가 정상 노화와 관련된 축삭 손실 및 무증상 동반이환에 기인한 보통 수준의 증가를 훨씬 초과하는 것으로 여겨짐.
- 신경미세섬유 수치는 증상 발생부터 신경미세섬유 측정 시점까지의 ALSFRS-R 감소율로 측정한 질병 진행의 속도와 상관관계가 있는 것으로 밝혀짐. 신경미세섬유는 또한 ALS에서 질병 진행 및 생존기간의 예후 지표로서 그 특성이 잘 규명되었음. 구체적으로, 더 높은 수치의 신경미세섬유는 시간 경과에 따른 ALSFRS-R 의 더 큰 감소를 예측하는 것으로 밝혀졌음
- 신경미세섬유는 일관되게 ALS에서 생존기간의 강력한 예후 인자인 것으로 밝혀졌음. 예를 들어, 영국에서 실시된 다기관 시험은 첫 방문 혈장 NfL이 다른 예후 인자와 상관없이, 생존기간(log10 혈장 NfL의 1 SD 증가에 대한 위험비 2.99, 95% CI: 1.65 – 5.41, $p = 0.016$) 및 장애 진행 속도와 강하게 연관되어 있다는 것을 발견하였음. 중요한 것은, 혈장 NfL이 이전 생존기간 관련 임상 변수(예, FVC, 진행 속도, 증상 발생부터의 경과 시간 등) 및 여러 혈액 분석물을 통합한 콕스 비례 위험 모델에서 생존기간 단축과 독립적으로 관련 있는 유일한 변수였음

(치료 반응의 지표로서 신경미세섬유)

- SMA 및 재발성 MS를 포함하여 기타 신경계 질환에서, 신경미세섬유 수치는 질병 수정 효과와 관련된 치료에 대한 반응으로 감소되었음. SMA에서, 이러한 감소는 무사건생존기간의 연장과 같은 식별 가능한 임상적 유익성에 앞서 나타났음.
- 대조적으로, 치료 기반의 신경미세섬유 증가는 C9orf72-ALS에서 임상 기능의 악화와 연관이 있었음. C9orf72-ALS가 있는 성인에서 BIIB078을 평가하는 1/2상 시험에서, ASO는 CSF에서 poly-GA 및 poly-GP 수치의 감소를 입증된 바와 같이 완전한 표적 결합을 달성하였으나, 6개월 동안 시험된 최고 용량(90 mg)에서, 위약군 대비 CSF NfL의 통계적으로 유의한 증가가 관찰되었으며, 이러한 NfL 증가는 기능, 근력 및 삶의 질에 대한 임상결과 측정치에 걸쳐 더 큰 악화 경향을 동반하였음[Van den Berg 2022].
- SOD1-ALS에서 SOD1 단백질 합성 감소가 축삭 손상 및 신경변성을 감소시킨다는 가설에 따라, 토퍼센의 비임상 및 임상시험에서 신경미세섬유 수치를 평가하였음

(신경미세섬유에 미치는 토퍼센의 영향)

- G93A 돌연변이 마우스에서, 토퍼센 투여는 운동 수행능력과 체중 손실의 개선, 근육활동전위 손실의 반전 및 생존기간 연장과 함께 신경미세섬유 감소로 이어짐.
- 비임상시험과 일치하게, Study 101 Part B에서 혈장 NfL 농도는 위약군에서 12% 증가에 비해 토퍼센 100 mg 군에서 34%(베이스라인 대비 기하평균비) 감소하였음(토퍼센 대 위약의 기하평균비 차이: 41%; $p = 0.0176$)[Miller 2020]. 신경미세섬유 isoform(NfL 및 pNfH) 및 기질(혈장 및 CSF)에 걸쳐 토퍼센 100 mg으로 유사한 감소가 관찰되었음

- Study 101 Part C와 Study 102에서, 신경미세섬유의 토퍼센 기반 지속적 감소는 토퍼센 투여 후 12주 즈음에 발생하였고 관찰된 임상적 효과에 앞서 나타났음. Study 101 Part C의 28주에, 혈장 NfL은 ITT 모집단에서 토퍼센 치료군에서 55%(베이스라인 대비 기하평균비) 감소하였고, 위약군에서는 12% 증가하였음(토퍼센 대 위약의 기하평균비 차이: 60%; 사후 nominal p<0.0001). 신경미세섬유의 감소는 Study 101 Part C에서 거의 모든 토퍼센으로 치료받은 참가자에서 관찰되었음. 고속 및 저속 질병 진행 하위군에서 그리고 기질(CSF 및 혈장) 및 신경미세섬유 isoform(NfL 및 pNfH)에 걸쳐 일관된 감소가 관찰되었음.
- 혈장 및 CSF NfL의 완건한 감소는 토퍼센 개시 후 관찰되었고 시간이 경과에 따라 유지되었음. 위약군/지연 시작군에서, 혈장 NfL 감소는 76주에 43%였고 104주에 60%였음. 조기 시작군에서, 혈장 NfL 감소는 76주에 55%였고 104주에 66%였음. CSF NfL의 일관된 감소가 두 시험 모두에서 관찰되었음
- Study 101 Part C와 Study 102의 통합 분석에서, 토퍼센 지연 개시로 Nf의 유사한 감소(시간 척도 및 정도 면에서)가 관찰되었음
- (Study 102) Study 102에서 혈장 NfL은 2차 평가변수로 평가되었고, CSF NfL, 혈장 pNfH 및 CSF pNfH은 모두 탐색적 평가변수로 평가되었으며 유사한 효과가 관찰되었음.

  : Study 101 파트 C에서 이전에 토퍼센을 투여받은 참가자는 이전에 위약을 투여받은 참가자보다 베이스라인 혈장 NfL 수치가 더 낮았음. 2022.1.16. 중간 데이터 마감일을 기준으로, 이전에 토퍼센을 투여받고 Study 102에서 토퍼센 투여를 지속한 참가자들은 Study 102에서 베이스라인 대비 2% 증가(베이스라인 대비 GMR)를 보이는 등 24주까지 이전에 낮아진 혈장 NfL 을 유지했음.

  : Study 101 파트 C에서 위약 치료를 받고 Study 102에서 토퍼센을 시작한 참가자는 Study 102에서 베이스라인에서 24주까지 혈장 NfL이 44% 감소했음.

  : Study 101 파트 A 및 B에 등록한 참가자에 대한 결과는 이용가능한 데이터가 충분하지 않았음(각 시험 방문 시 $n \leq 2$)
- (Study 102, 2021.7.16. 데이터 컷오프) 모집단에서 이전 데이터 마감일 이후 추가적인 >12개월의 추적관찰 데이터 후 혈장 NfL의 감소가 지속되었음. 위약/지연 시작군에서 혈장 NfL의 감소는 76주에 43% 및 104주에 60%였음. 조기 시작군에서 혈장 NfL의 감소는 76주에 55% 및 104주에 66%였음. 혈장 NfL과 일관성 있게, 두 시점 모두에서 CSF NfL의 감소가 관찰되었음

(확립된 노출/NfL 반응 관계)
- 집단 노출 모델 분석의 결과는 CSF 노출과 NfL 반응 간의 관계를 입증하였음. NfL PD는 간접 반응 모델을 통해 CSF 구획에서의 노출이 혈장 구획에서 NfL 단백질의 합성률을 감소시켰음. 개인 간 변동성은 비교적 높았는데, 이는 PD 반응의 자연 변동성과 데이터가 적은 한계로 판단함. NfL 반응의 최대 정도는 베이스라인값의 약 60%로 추정되었으며, EC50은 40mg 용량에 의해 노출 범위 안에서 생성됨
- 통계 모델에 기반한 NfL 및 임상 기능/생존기간 간의 상관관계에 따르면, SOD1 단백질 수치의 감소 후, 토퍼센에 의해 유도된 신경미세섬유의 감소는 대략 16주에 최저점에 도달했음. 이러한 신경미세섬유의 감소는 52주까지 명확하게 나타나지 않는 근력, 기능 및 QoL 감소의 현저한 둔화 및 사망과 동등한 사례의 위험 저하에 선행하여 나타났음. Study 101 파트 C의 거의 모든 토퍼센 치료 참가자에서 신경미세섬유의 감소가 관찰되었음. 토퍼센 치료로 인한 신경미세섬유의 감소와 임상적 유익성 간의 상관관계를 추가로 평가하기 위해 16주 시점에 토퍼센에 의해 유도된 혈장 NfL 감소와 ITT 모집단에서 28주 시점에 ALSFRS-R, SVC, HHD, ALSAQ-5, EQ-5D-5L 효용 점수 등의 임상 결과 측정치에서의 진행 둔화 및 시간 경과에 따른 생존기간 측정치 간의 상관관계를 규명하는 통계 모델이 개발되었음. 이 통계 모델에서 위약군 데이터는 자연 질환 진행을 추정하는 데 사용되었음. 이 모델은 토퍼센 치료 참가자에 대해 관찰된 치료 효과를 자연 질환 진행에 따른 변화, NfL를 통해 토퍼센 효과로 인한 변화, 비생체표지자 경로/요인을 통해 토퍼센 효과로 의한 변화로 확인함
- (NfL 감소 및 근력, 기능, QoL 저하 속도 둔화 간의 관계) ALSFRS-R의 경우, 평균 베이스라인 NfL 수치가 ~97 pg/mL일 때, 16주의 혈장 NfL 10 pg/mL 감소가 28주 ALSFRS-R 악화에서 평균 약 0.8 점의 감소와 관련이 있음을 시사함. NfL의 60% 감소는 토퍼센을 투여받지 않았을 때 발생했을 상황과 비교하여 28주 ALSFRS-R 저

하의 ~4.5점 감소와 관련이 있었음. 자연 질환 진행 및 비 신경미세섬유 경로를 통한 약물의 효과에 대해 보정했을 때, p=0.0038의 상관성을 보임. 이 상관관계는 역동적이므로, 베이스라인 NfL 수준이 더 높고 질병 진행 속도가 더 빠른 개인에서 더 크며, 자연 질환 진행과 차이를 보일 기회가 더 큼. Study 101 Part C의 토퍼센 치료 참가자가 위약에 무작위배정된 경우, 28주에 걸쳐 ALSFRS-R이 평균적으로 3.83점 더 크게 감소하고, SVC 예측 백분율은 10.60% 더 크게 감소하며, HHD 메가스코어는 0.12점 더 많이 감소하고, ALSAQ-5 총점은 -7.74점 더 크게 감소하며, EQ5D-5L 효용 점수는 0.17점 더 크게 감소하는 등 질병 진행 속도가 더 빨랐을 것임을 나타냄. 28주 동안 토퍼센 치료로 NfL 감소 수준이 증가한 것을 볼 때, 이 모델은 임상 기능 악화가 그에 상응하는 수준으로 감소함을 보여주었음. 28주 동안 토퍼센 치료로 NfL 감소 수준이 증가한 것을 볼 때, 이 모델은 임상 기능 악화가 그에 상응하는 수준으로 감소함을 보여줌

- (NfL 감소 및 무진행 생존기간/전체 생존기간 간의 관계) 베이스라인 혈장 NfL이 표본 평균(ITT 모집단의 경우 96.78 pg/mL)과 일치하는 참가자의 경우, 혈장 NfL의 10pg/mL 감소와 관련된 사례 위험 감소 백분율이 4개의 생존기간 평가변수 전반에 걸쳐 16.1~24.9% 범위임. 관찰된 사례 수는 제한적이지만, 신경미세섬유의 감소가 사례 위험 감소와 관련이 있는 평가변수 전반에 걸쳐 일관되게 나타남. 토퍼센에 의해 유도된 초기(16주) 혈장 NfL 감소가 무진행 생존기간/전체 생존기간의 연장과 직접적으로 관련이 있음을 뒷받침함

(면역원성)

- 혈장에서 토퍼센에 대한 면역원성 반응은 ADA 측정용 베이스라인 후 혈장 검체가 있는 Study 101과 Study 102의 통합 데이터에 있는 166명의 토퍼센으로 치료받은 참가자에서 평가하였음(2022.7.15. 데이터 컷오프 기준).
- 토퍼센 첫 투여 직전에 ADA 음성인 참가자는 적어도 1건의 치료 양성 결과가 있는 경우, ADA에 대해 치료 후 발생한 양성으로 간주되었음. 토퍼센 첫 투여 직전에 ADA 양성인 참가자는 역가의 ≥2배 증가와 적어도 1건의 치료 후 결과가 있는 경우, ADA에 대해 치료 후 발생한 양성으로 간주되었음. 지속적인 ADA 반응은 ≥112일 간격으로 적어도 2개의 양성 시점이 있음 또는 첫 양성 시점 후 평가가능한 데이터의 <112일에 적어도 1개의 양성 베이스라인 후 시점이 있음으로 정의되었음. 일시적이란 1 이상의 양성 결과가 있고 지속적인 것으로 확인되지 않음으로 정의되었음(단일 양성 베이스라인 후 시점과 그 후 ≥112일 동안 결과가 모두 음성임 또는 첫 양성 결과와 나중 음성 검체가 ≥112일 간격이 있고 <112일 간격으로 적어도 2개 양성 베이스라인 후 시점이 있음).
- Study 102의 중간 데이터 마감일(2022.7.15.) 기준으로 전체적으로 5명(3.0%)이 토퍼센 최초 투여 전에 ADA 양성이었고, 토퍼센 치료 참가자 97명(58.4%)은 치료 후 ADA가 발생했는데, 그중 14명은 일과성, 83명은 지속성이었음
- Study 102의 중간 데이터 마감일(2022.1.16.) 기준으로 138명에서 항토퍼센 항체 반응을 검사했음. Study 102에서 토퍼센 최초 투여 이전에 18명(13.0%)이 ADA 양성이었음. 71명(51.4%)의 토퍼센 치료 환자에서 치료 후 ADA가 발생했으며, 이 중 63명의 ADA 양성 참가자는 지속적 반응(≥112 일 간격을 두고 2회 이상 양성 평가가 이루어지거나 첫 번째 양성 시점 이후 112일 이내에 1회 이상 양성 평가가 이루어지는 것으로 정의)이 있는 것으로 간주되었음. ADA 양성 참가자 8명은 일과성 반응(한 번의 양성 평가 후 ≥112일까지 음성 결과가 있거나, 첫 번째 양성 결과로부터 ≥112일 후 음성 샘플과 함께 <112일 이내에 2회 이상 양성 평가가 있는 것으로 정의)이 있는 것으로 간주되었음(CSR Study 233AS102 Interim 2).

: (Study 101 Part C 토퍼센 100mg 참가자) Study 101 파트 C 토퍼센 100mg 치료군에서 곧바로 시험에 참여한 참가자 중, 치료 후 항토퍼센 항체의 발생률은 46.8%(29/62명)였으며, 이 중 3명은 일과성 및 26명은 지속성으로 간주되었음

: (Study 101 Part C 위약 치료 참가자) Study 101 파트 C 위약군에서 곧바로 시험에 참여한 참가자 중, 치료 후 항토퍼센 항체의 발생률은 56.3%(18/32명)였으며, 이 중 3명은 일과성 및 16명은 지속성으로 간주되었음

: (Study 101 파트 A + 파트 B 참가자) Study 233AS101 파트 A 및/또는 B에서 곧바로 확장 시험에 참여한 참가자 중, 치료 후 항토퍼센 항체의 발생률은 54.5%(24/44명)였으며, 이 중 3명은 일과성 및 21명은 지속성으로 간주되었음

- 토퍼센의 경우에는 보통의 ADA 영향과 다르게, 항체의 존재가 혈장 CL을 32% 감소시켰음. 이는 작은 데이터 세트 크기, 드문 검체 채취 및 데이터의 높은 잡음 대 신호비가 이유일 것으로 판단함. 토퍼센에 대해 개발된 CSF 집단 PK 모델은 CSF PK에 대한 공변량을 검출하기 위한 것이 아니라 후속 PK/PD 모델(들) 개발에 사용할 수 있는 비교적 현실적으로 적합한 CSF PK를 제공하기 위한 것이었음. CSF 채취는 토퍼센 투여 전에 실시되었고 농도는 최저 수준에서만 측정하였음. 다른 시점에 연속 CSF 측정치의 부재 시, 최저 측정치가 특히 취약한 오차 및 임의성을 전제로 추론할 것이며, 또한 ADA 같은 큰 분자는 혈액뇌장벽(BBB)을 통과해 CSF 구획으로 침투하는 것이 제한적이기 때문에, ADA의 발생은 CSF PK에 주목할 만한 영향을 미칠 것으로 예상되지 않음. ADA의 영향은 평가되었지만 SOD1 단백질 또는 NfL PKPD 모델의 유의한 공변량으로 확인되지 않았음
- 따라서 ADA가 SOD1 단백질 또는 NfL PKPD 모델의 유의한 공변량이 아니므로 임상 효과에 미치는 ADA의 진짜 영향은 예상되지는 않으나 데이터는 제한적임. 일관되게, 시험 방문 전체에 걸쳐 ADA 음성 참가자와 비교해 토퍼센으로 치료받은 ADA 양성 참가자에서 총 CSF SOD1 및 혈장 NfL 감소의 식별 가능한 차이는 없었음
- 항토퍼센 항체가 토퍼센의 효과에 미치는 영향에 대해 토퍼센 치료를 받은 ADA 양성 참가자에서의 총 CSF SOD1 및 혈장 NfL 감소는 시험 방문 전반에서 ADA 음성 참가자와 비교하여 뚜렷한 차이가 없었음
- 안전성에 미치는 ADA의 영향(SMQ[과민성, 아나필락시스 반응 및 혈관부종]은 관찰된 바 없었음. ADA가 중대한 신경학적 ADR(척수염, 신경근염, 시신경 유두 부종, 수막염) 발생률에 미치는 영향은 관찰되지 않았음. 이에 따라, 면역원성에 대한 정기적인 모니터링은 제안되지 않음

(용량 설정 근거)

- 인간에서 토퍼센 노출을 예측하기 위해 NHP 기반 전환 모델을 사용한 것은 다양한 토퍼센 투여 내역(용량 수준/투여 횟수/휴약기간)을 가진 3명의 부검 샘플에서 얻은 결과를 통해 입증되었음. CSF 부위에서의 샘플에서 얻은 토퍼센의 조직 농도는 샘플링한 CNS 영역 거의 대부분에서 측정가능한 토퍼센 농도를 나타냈으며, 여기에는 표적 척수 부위에서 >200µg/g 농도를 포함하고, 추정된 SOD1 억제 EC50(약 1µg/g)과 유사했음. 인간 번역 PBPK 모델을 사용하여 각 부검 대상자에 대한 투약 시나리오를 시뮬레이션했으며, 모델에서 예측한 CNS 조직 농도는 시험관내(in vitro)–생체내(in vivo) 및 기타 번역 PBPK 모델의 성공을 측정하기 위해 사용된 한계인 관찰된 농도의 2배 이내(경부 척수 3배 이내)였음. 이는 시험관내-생체내 및 기타 중개 PBPK 모델의 성공 여부를 측정하는 데 사용되는 임계값임
- SOD1-ALS가 주로 LMN 질환이라고 생각되고, 피질에서 의미있게 차별화된 SOD1 감소를 달성하려면 상당히 높은 용량이 필요하므로 3상 연구(101 Part C) 평가를 위해 100mg 용량이 선택되었음. 구체적으로, 토퍼센 100mg은 Day 1, 15, 29에 14일 간격으로 3회 부하용량으로 투여한 후, 28일마다 유지용량이 이어짐.
- Study 101 파트 A(SAD) 및 B(MAD)의 임상 용량 수준은 비임상시험을 기반으로 선정되었음. Study 101 파트 B에서 토퍼센 100mg 투여 시 토퍼센 노출이 가장 높았고, 총 CSF SOD1 단백질이 가장 크게 감소했으며, 저용량 투여에 비해 여러 탐색적 임상 결과 측정치의 감소가 뚜렷하게 둔화했으며, Study 101 파트 C 및 Study 102 연장 시험에서 토퍼센 100mg의 장기 투여는 전반적으로 안전하고 내약성이 우수한 것으로 나타났으며, 총 CSF SOD1 및 혈장 NfL을 신속하고 지속적으로 감소시켰으며, 임상 기능, 호흡기 기능, 근력 및 QoL 등 측정치 전반에 걸쳐 감소를 둔화시켰으며, 노출-반응 분석 결과, CSF 및 혈장 내 토퍼센 노출과 SOD1 및 NfL 단백질 합성의 억제 사이에 유의미한 관계가 입증되었음
- CNS 조직(척수)에서 토퍼센의 유효 반감기 추정치(약 1개월)와 치료 중단 후 발생한 SOD1의 관찰된 안정성으로 월별 투여 빈도는 항정상태 수준에서 토퍼센의 목표 조직 농도를 추정된 약리학적 활성 범위 내에 도달 및 유지시키는 것으로 보여짐

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
§ 유효성 및 안전성				
1. [233AS101 Part C] SOD1 변이가 확인된 ALS 성인 환자들에게 투여된 BIIB067 의 유효성, 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학 등을 평가하기 위한 시험 (핵심임상시험)				
3상	만18세이상 SOD1 변이가 확인된 ALS 환자(108명) 시험군:위약군 2:1 (시험군 72명, 위약군 36명)	시험군: 100mg 토퍼센 1-3분간 척수강내 주사(총8회) 부하용량: 매 2주마다 3회 투여 유지용량: 매 4주 마다 5회 투여 위약군: 인공 척수액을 1-3분마다 척수강내 투여(시험군과 같은 용량) 총 28주	(1차 유효성) - 개정 ALS 기능평가척도 (ALSFRS-R) (2차 유효성) - 안정시 폐활량(SVC) - 소형동력계측기 (HHD) 메가스코어 - 사망 또는 PV까지의 경과 시간 - 사망 시간 (약력학) - CSF 내 총 SOD1 단백질 (바이오마커) -혈장 NfL (안전성) - AE 발생률	<유효성> ・28주에 측정된 ALSFRS-R에 의해 측정된 기능 저하는 위약군에 비해 토퍼센군에서 감소했으나, mITT 대상군에서 통계적으로 유의한 차이는 없었음(치료 차이 1.2점 [95% CI: -3.2, 5.5], p=0.9689). ・28주에 토퍼센군에서 CSF 내 총 SOD1 단백질 수치가 위약 군에 비해 감소했는 데 토퍼센의 목표 작용기전과 일치함. mITT 대상군에서는 38% 감소(명목형 p<0.0001), 비mITT 대상군에서는 26% 감소(명목형 p=0.0007)를 나타냄. <안전성> ・대부분의 환자들(토퍼센군 95.8%, 위약군 94.4%)이 이상사례(AE)를 경험함; - 가장 흔하게 20% 이상 보고 된 AE는 절차상 통증, 두통, 사지 통증, 낙상, 요통, 및 요추천자 후 증후군이었음.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- [Study 101 Part C] SOD1 변이가 확인된 ALS 성인 환자에게 투여된 BIIB067의 유효성, 안전성, 내약성, 약동학, 및 약력학을 평가하기 위한 3상 시험

1) 시험설계

・ 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 시험으로, 성인 ALS 환자에게 척수강내(IT) 주사를 통해 투여
・ 시험은 3개 파트로 진행되었으나, 핵심 3상 임상시험은 파트 C
・ 환자들은 전세계 32개 기관에서 28주(197일) 동안 토퍼센 100mg 또는 위약을 2:1(시험약:위약) 비율로 무작위 배정 투여 받음. 시험을 완료한 환자들은 오픈 라벨 장기 연장 시험인 233AS102 시험을 위한 선별 검사를 받을 기회를 가짐.
・ (시험 기간) 대략 32주에서 36주까지임. 4주간의 선별 기간, 24주간의 치료 기간, 4주에서 8주간의 추적 기간

2) 목적

・ (1차) SOD1 변이가 확인된 ALS 환자에게 투여된 토퍼센의 임상적 유효성 평가
・ (2차) SOD1 변이가 확인된 ALS 환자에게 투여된 토퍼센의 안전성, 내약성, 약력학(PD), 및 바이오마커 효과 평가
・ (탐색) SOD1 변이가 확인된 ALS 환자들을 대상으로 토퍼센의 약동학(PK) 및 기타 잠재적 바이오마커를 평가하고, 토퍼센이 환자의 삶의 질(QoL) 및 간병인 부담에 미치는 영향 평가

3) 유효성 평가변수

- 1차 평가변수: mITT 모집단에서 ALSFRS-R 총점의 베이스라인 대비 28주의 변화
- 2차 평가변수: 총 CSF SOD1의 변화, 혈장 NfL의 변화, mITT 모집단에서 베이스라인 대비 28주의 SVC 예측 백분율의 변화, HHD 메가스코어의 변화, 사망 또는 PV(연속 ≥21일 동안 하루 ≥22시간의 기계 환기[침습적 또는 비침습적]) 중 가장 먼저 발생한 사건까지 경과 시간으로 정의되는 환기 보조 무진행 생존기간(VAFS) 등

4) 분석군

- ITT 대상군: 무작위 배정되어 최소 1회의 시험 치료를 받은 모든 환자
- ['농축된'] mITT 대상군: 급속 질병 진행에 대한 예후 농축 기준을 충족한 대상군의 하위 집합으로, 무작위 배정되어 최소 1회의 시험 치료를 받은 환자 (1차 분석, 주요 유효성 평가 분석군)
- 비 mITT 대상군('기타'): 무작위 배정되어 최소 1회의 시험 치료를 받은 모든 기타 자격이 있는 환자

Table 2: 임상시험계획서에서 정의된 질병 진행 하위군

	Faster-Progressing Subgroup ("enriched"; mITT)	Slower-Progressing Subgroup ("other"; non-mITT)
Mutation type and prerandomization ALSFRS-R slope	Protocol-defined *SOD1* mutation historically associated with shorter survival[a] and ≥ 0.2 points/month prerandomization slope OR Another *SOD1* mutation and ≥ 0.9 points/month prerandomization slope	Another *SOD1* mutation and < 0.9 points/month prerandomization slope
SVC cutoff	≥ 65% predicted	≥ 50% predicted

[a] p.Ala5Val, p.Ala5Thr, p.Leu39Val, p.Gly42Ser, p.His44Arg, p.Leu85Val, p.Gly94Ala, p.Leu107Val, and p.Val149Gly

- 약동학(PK) 대상군: 최소 1회의 시험 치료를 받고 최소 1회의 무작위배정 후 PK 수치 측정을 가진 모든 환자
- 안전성 대상군: 무작위 배정되어 최소 1회의 시험 치료를 받은 모든 환자(즉, 전체 ITT 대상군)
- 면역원성 대상군: 최소 1회의 시험 치료를 받고 최소 1회 투약 후 샘플이 면역원성 평가를 받은 모든 환자

5) 대상환자

- 주요 선정기준

: 사전동의 시점에 만 18세 이상

: 근위축성 측삭 경화증(ALS)에 기인한 마비 및 확인된 SOD1 변이.

a. SOD1 변이는 선별검사 방문 동안 얻은 샘플을 기반으로 중앙 판독자에 의해 확인되어야 함; 중앙 판독자가 병원성이 있거나 병원성이 있을 가능성이 있는 것으로 해석한 SOD1 변이가 있는 환자는 자격이 있음.

b. 추가적으로

급속 질병 진행에 대한 예후농축기준(다음 2가지 기준 중 1가지에 따라 자격이 있을 수 있음):

a. 다음과 같은 SOD1 변이와 사전 임의 개정 ALS 기능평가척도(ALSFRS-R) 기울기 감소가 매달 0.2 이상([48-기저 점수/증상발현 이후 시간]으로 계산): p.Ala5Val, p.Ala5Thr, p.Leu39Val, p.Gly42Ser, p.His44Arg, p.Leu85Val, p.Gly94Ala, p.Leu107Val, p.Val149Gly

또는

b. 항목 "a."에 나열된 것 외의 SOD1 변이와 사전 임의 ALSFRS-R 기울기 감소가 매달 0.9 이상([48- 기저 점

수/증상발현 이후 시간]으로 계산)

모든 다른 자격이 있는 환자의 기준: 항목 "a."에 나열된 것 외의 SOD1 변이(ALSFRS-R 기울기 감소 요구사항 없음)

: 급속 질병 진행에 대한 예후 농축 기준을 충족한 환자의 경우, 성별, 연령, 신장(앉은 자세)에 따라 조정된 예측값의 65% 이상인 안정시 폐활량(SVC)이 요구됨. 모든 다른 자격이 있는 환자의 경우, 성별, 연령, 신장(앉은 자세)에 따라 조정된 예측값의 50% 이상인 SVC 가 요구됨.

※ SVC 검사를 위해 최소 3회의 수용 가능한 검사가 수행되어야 하며, 가장 큰 두 폐활량 값이 150mL 이내의 차이를 보여야 함.

: 시험 시작 시 리루졸을 복용하는 환자는 1일차 이전 최소 30일 동안 안정된 용량을 유지해야 하며, 시험 종료 시까지 이 용량을 계속해서 유지해야 함.

: 시험 시작 시 에다라본을 같이 복용하는 환자는 1일차 이전 최소 60일(2 치료 주기) 이전에 에다라본을 시작하고, 시험 기간 동안 동일한 용량을 유지해야 함. 에다라본은 이 시험의 투약일에 투여될 수 없음.

· 주요 제외기준

: 1개월 또는 시험 약물의 5 반감기 중 더 긴 기간 이내에 다른 임상시험용 의약품(동정적 사용프로그램에 의한 ALS 임상시험용의약품 포함), 생물학적제제 또는 의료기기 등으로 치료. 특히, 소간섭 RNA, 줄기세포치료 또는 유전자 치료 등의 이전 치료는 허용되지 않았음.

: 적절하게 조절되지 않아 환자를 수술 중 또는 후 출혈의 위험성을 증가시킬 수 있는 조절되지 않는 출혈 및/또는 출혈 위험성이 있는 경우. 이 경우들은 요추천자부위 또는 주위에 해부의 인자들(예, 혈관이상, 종양, 기타 이상) 및 응고작용 또는 혈소판 기능, 혈소판 수 등의 기저 장애(예, 혈우병, 폰 빌레브란트병, 간질환) 등을 포함할 수 있으며 이에 국한하지는 않았음

6) 투여방법

· 토퍼센은 6.7 mg/mL 의 BIIB067을 함유한 바이알의 액체 형태로 제공됨. 인공 뇌척수액(CSF)이 위약으로 사용됨. 총 8개의 토퍼센 및 위약 로트가 사용됨.

· 총 100 mg의 토퍼센 또는 위약이 8회 투여됨(2주마다 1회 3회의 로딩 용량과 4주마다 1회 5회의 유지 용량)으로 척수강내로 투여됨. 총 15 mL의 토퍼센 또는 위약이 1~3분간 bolus 투여됨.

· 적용상의 주의(투여 방법)

- 냉장 보관된 바이알을 투여 전 외부 열원을 사용하지 않고 실온(25°C)으로 온열 한다.
- 중대한 시술 합병증을 피하기 위해 요추 천자와 관련된 잠재적인 질환 존재 여부를 경막 내 투여 전후에 평가해야 한다.
- 투여 직전에 바이알에서 플라스틱 캡을 제거한 후, 바이알에서 이 약을 추출하기 위해 비척추 마취용 바늘을 주사기에 연결한다. 주사기 바늘을 바이알의 밀봉부 중앙에 삽입하여 바이알로부터 필요한 용량인 15ml(100mg 상당)를 추출한다.
- 이 약을 투여하기 전, 요추 천자 바늘을 사용하여 뇌척수액 약 10ml를 제거하는 것이 권장된다.
- 이 약은 요추 천자 바늘을 사용하여 1~3분 동안 경막 내 bolus 주입한다.

7) 통계방법

· (1차 평가변수) 28주(197일) 시점에서 ALSFRS-R의 기저 시점 대비 변화에 대한 1차 분석은 사망률을 고려하기 위해 다중대치법(MI)을 결합한 공동 순위 검정(JRT) 방법으로 분석됨. 민감도 분석으로 MI을 결합한 공분산분석(ANCOVA)을 실시함. 치료 비교는 0.05의 양측 알파 수준을 기준으로 함. 공변량으로 증상 발현 이후 베이스라인 질환 지속 기간, 베이스라인 ALSFRS-R 총점, 리루졸 또는 에다라본 사용 등의 공변량에 대해 보정함

· (2차 평가변수) 기저 시점 대비 28주(197일)까지 예측된 SVC 비율의 변화는 mITT 대상군에서 1차 유효성 평가변수와 같이 분석되었음. 총 CSF 내 SOD1 단백질, 혈장 NfL 및 HHD 메가스코어의 기저 시점 대비 28주(197일)까지 변화는 MI를 사용한 ANCOVA를 통해 mITT 대상군에서 분석되었음. 총 CSF SOD1 단백질 역시 비 mITT 대상군에서 유사하게 분석되었음. PD/바이오마커 평가변수에 대한 데이터는 MI를 사용한 ANCOVA 분석을 위해 로그변환되었음. 철회 및 간헐적 결측치에 대해 MI가 사용되었음. 기저 시점 대비 197일까지 변화에 대한 ANCOVA 분석에서, 사망 이후 평가도 MI 를 사용하여 대치되었음; JRT 분석에서, 사망은 사망 시간을 기준으로 가장 낮게 순위가 매겨졌음. 각 치료군의 조정된 평균인 LS 평균과 치료군 간 차이 및 해당하는 95% CI 와 p-값이 제시되었음. mITT 대상군에서 사망 또는 영구적인 인공호흡에 이르는 시간의 누적 확률 및 사망에 이르는 시간에 대한 Kaplan-Meier 추정치가 결정되었음. 치료 비교는 계층화된 로그 순위 검정을 기반으로 하였음. 위험비와 95% CI를 얻기 위해 Cox 비례 위험 모형이 사용되었음.

· (하위군 분석) 1차 유효성 평가변수와 다음과 같은 2차 평가변수에 대해 수행되었음: 기저 시점 대비 예측된 SVC 비율의 변화, 기저 시점 대비 HHD 메가스코어의 변화, 그리고 mITT, 비 mITT 및 ITT 대상군별로 각각의 총 CSF 내 SOD1 단백질 및 혈장 NfL에 대한 기저 시점 대비 비율. 각 하위군 범주는 MI 데이터셋을 기반으로 한 ANCOVA를 사용하여 별도로 분석되었음. 치료군별로 관찰된 데이터에 대한 기술 통계도 제시되었음. 분석된 하위군은 성별, 증상 발생 이후 기저질환 기간, 기저 시점의 혈장 NfL, 발병 부위, 지리적 지역 및 리루졸/에다라본 사용을 포함함. 사전 임의 기울기의 예측 가치에 대한 우려로 인해, 다른 형태의 농축 기준이 하위군 분석의 일부로 명시되었음. 이는 위에서 언급한 바와 같이 ALS 질병 활동의 바이오마커로서 미세신경섬유의 잠재적 유용성을 고려한 기저 시점의 혈장 NfL 을 포함함. 그리고 사전 임의 ALSFRS-R 기울기의 최소 월별 0.9 감소를 보인 mITT 대상군의 하위군에 대한 분석이 수행되었음. 이 분석은 언급된 5개의 평가변수 각각에 대해 수행되었음. 또한, 선별 검사에서 15일까지 ALSFRS-R '초기 기울기'의 최소 월별 0.9 감소를 보인 mITT 및 ITT 대상군의 하위군에 대한 분석도 수행되었음.

<추가 분석>

· MUNIX, 삶의 질 평가변수(ALSAQ-5, FSS, EQ-5D-5L, WPAI, ZBI, SF-36, PGI S, CFI-S, PGI-C, CGI-C), 탐색적 바이오마커, ALSFRS-R에 대한 탐색적 분석

<사후 분석>

· 최적의 농축 기준을 정의하는 데 어려움이 있고 기저 시점의 혈장 NfL이 질병 진행에 대한 더 나은 예측도를 가지고 있으므로, 기저질환 기간 대신 기저 시점의 혈장 NfL을 조정하여 ITT 대상군에서 임상적 기능 및 삶의 질 평가변수에 대해 수행되었음.

8) 시험 결과

① 환자 참여 상태 및 중단

- 총 108명이 무작위 배정되었으며(토퍼센 100mg, n = 72, 위약 = 36), 그중 60명은 고속 질병 진행에 대한 예후 강화 기준을 충족하며 mITT 모집단에 포함되었음(토퍼센 100mg = 39, 위약 = 21)

Table 6: Study 101 파트 C 참가자 참여 상태

	Faster-Progressing Subgroups; mITT		Slower-Progressing Subgroups; Non-mITT		ITT	
	placebo	**tofersen**	**placebo**	**tofersen**	**placebo**	**tofersen**
Dosed n (%)	21 (100)	39 (100)	15 (100)	33 (100)	36 (100)	72 (100)
Died n (%)	0	1 (3)	0	0	0	1 (1)
Completed study treatment n (%)	19 (91)	33 (85)	14 (93)	30 (91)[a]	33 (92)	63 (88)[a]
Withdrew from study n (%)	2 (10)	6 (15)	1 (7)	2 (6)	3 (8)	8 (11)
- AE	0	1 (3)	0	1 (3)	0	2 (3)
- Consent withdrawn	0	1 (3)	1 (7)	1 (3)	1 (3)	2 (3)
- Death	0	1 (3)	0	0	0	1 (1)
- Disease progression	2 (10)	3 (8)	0	0	2 (6)	3 (4)

[a] One participant discontinued treatment due to pulmonary embolism but continued in the study.
Source: CSR 233AS101 Part C, Table 8.

② 환자 특성

(베이스라인의 인구특성)

- Study 101 파트 C에는 ALS로 인한 쇠약 및 확인된 SOD1 돌연변이가 있는 성인이 등록되었음. 참가자들은 벨기에, 캐나다, 덴마크, 프랑스, 독일, 이탈리아, 일본, 영국 및 미국 전역의 시험기관에 등록되었음. 이 시험에는 총 42개의 고유한 SOD1 돌연변이가 포함되었으며 가장 흔한 것은 p.Ile114Thr (N=20), p.Ala5Val (N=17), p.Gly94Cys (N=6) 및 p.His47Arg (N=5)였음. 참여자의 62.0%가 리루졸을 사용했고 8.3%가 연구 참여 전 및/또는 참여 시에 에다라본을 사용했으며, 각각 62.0%와 7.4%가 연구기간 동안 사용을 지속했음. 리루졸과 에다라본의 사용은 치료 그룹과 인구에서 유사했음.

(베이스라인의 질병특성)

- 베이스라인 및 질병 특성은 리루졸 및/또는 에다라본 사용 및 질병 단계가 반영된 특성(증상 발현까지 경과 시간, 총 ALSFRS-R 점수 및 SVC)에 대해 치료군 간에 균형이 이루어졌음. 그러나 질병 진행률이 반영된 베이스라인 특성은 토퍼센군의 참가자가 베이스라인 시점에 더 빨리 진행되었음을 시사함. 특히, 질병 진행과 상관관계가 있는 것으로 나타난 베이스라인 NfL 수치는 위약군보다 토퍼센군에서 약 15%에서 25% 더 높았음. 일관되게, 스크리닝 시점부터 15일까지(약 42일 기간) ALSFRS-R 감소율은 위약군에 비해 토퍼센군에서 더 높았음. 이러한 불균형은 임상시험계획서 정의 하위군뿐만 아니라 ITT 에서도 나타났음. 베이스라인 혈장 NfL에 따라 모집단을 하위군화하면 이러한 불균형이 최소화되었음

③ 유효성 평가 결과

1) 분석 대상자군

· 계획서에서 정의한 강화 전략에 따라 돌연변이 유형 및 무작위배정 전 ALSFRS-R 기울기(mITT/비 mITT)에 기반한 분석

· 베이스라인 혈장 NfL에 기반한 분석. ITT에 대한 베이스라인 혈장 NfL 중앙값은 75.6 pg/mL이었으며 신경미세섬유에 기반하여 고속 진행 하위군과 저속 진행 하위군을 정의하는 데 사용

· ITT 모집단의 베이스라인 혈장 NfL에 대한 보정을 기반으로 한 사후 분석 실시

2) 1차 유효성 평가변수

· mITT 하위군에서 사망 이외의 철회에 대해 MI와 결합한 JRT를 사용하여 28주(197일) 동안 ALSFRS-R 총점의 변화에서 28주 시점에 베이스라인 대비 ALSFRS-R 변화에 대해 통계적으로 유의하지 않았음. tofersen 그룹에서 6.98 포인트 감소, 위약 그룹에서 8.14 포인트 감소로 1.2(95% CI, -3.2~5.5)의 차이가 있었으나 통계적으로 유

의하지 않았음(JRT+MI, p=0.9689).

· ANCOVA+MI 민감도 분석 결과는 JRT+MI를 통해 얻은 결과를 뒷받침함(명목 p=0.5998).

· 비 mITT 하위군의 경우, 6개월 시점에 비 mITT 모집단에서 치료군 간의 명확한 분리가 예상되지 않았기 때문에 공식적인 통계 검정이 수행되지 않았음. 이 모집단에서는 사망자가 없었으므로 JRT가 필요하지 않았음(보정된 평균차[95% CI]: 1.4[1.1, 3.9]; 명목 p=0.2726, ANCOVA+MI).

제 28 주 ALSFRS-R 총점에 대한 주요 분석 요약

		Study 101 Part C	
		Placebo	Tofersen
Faster-progressing subgroup	mITT N Adjusted mean Tof-plac: Adj. mean difference (95% CI) p-value (Joint rank+MI) Nominal p‑value (ANCOVA+MI) Post hoc (alternative Joint Rank + MI): Nominal p-value adjusting for disease duration Nominal p-value adjusting for baseline plasma NfL	 21 -8.14	 39 -6.98 1.2 (-3.2, 5.5) 0.9689 0.5998 0.6098 0.2716
	≥median (75.6 pg/mL) baseline plasma NfL N Adjusted mean Tof-plac: Adj. mean difference (95% CI) Nominal p-value ANCOVA+MI	 16 -11.3	 38 -7.3 3.9 (-1.0, 8.9) 0.1184
Slower-progressing subgroup	non-mITT N Adjusted mean Tof-plac: Adj. mean difference (95% CI) Nominal p‑value (ANCOVA+MI)	 15 -2.73	 33 -1.33 1.4 (-1.1, 3.9) 0.2726
	<median (75.6 pg/mL) baseline plasma NfL N Adjusted mean Tof-plac: Adj. mean difference (95% CI) Nominal p-value ANCOVA+MI	 20 -1.8	 34 -1.2 0.6 (-1.3, 2.6) 0.5281
ITT population	Prespecified analyses with disease duration as a covariate N Adjusted mean Tof-plac: Adj. mean difference (95% CI) Post hoc nominal p-value (joint rank + MI) Post hoc nominal p-value ANCOVA + MI	 36 -5.8	 72 -4.5 1.4 (-1.3, 4.1) 0.9130 0.3218
	Post hoc analyses with baseline plasma NfL as a covariate N Adjusted mean Tof-plac: Adj. mean difference (95% CI) Nominal p-value (joint rank + MI) Nominal p-value (ANCOVA + MI) Post hoc (alternative Joint Rank + MI): Nominal p-value adjusting for baseline plasma NfL	 36 -6.2	 72 -4.1 2.1 (-0.3, 4.5) 0.5015 0.0904 0.0595
	Post hoc analyses accounting for ≥2 consecutive missed doses and inclusion of baseline plasma NfL N Adjusted mean Tof - plac: Adj. mean difference (95% CI) Nominal p-value (Joint-rank + MI) Nominal p-value (ANCOVA + MI)	 36 -6.1	 72 -4.0 2.2 (-0.23, 4.54) 0.5656 0.0769
	Post hoc analyses excluding outliers and inclusion of baseline plasma NfL N Adjusted mean Tof - plac: Adj. mean difference (95% CI) Nominal p-value (Joint-rank + MI) Nominal p-value (ANCOVA + MI)	 36 -6.2	 71 -3.8 2.4 (0.15, 4.66) 0.4359 0.0369

NOTE 1: Lower scores depicted a worsening in function. Data were presented at Week 28. Analyses for subgroups defined by median plasma NfL and run-in slope were based on the ITT population. All p-values for the ITT population were post hoc.
NOTE 2: MI was used for missing data. Prespecified model included treatment, use of riluzole or edaravone, relevant

baseline score and postbaseline values. Separate models for mITT and non-mITT were used and combined for ITT analyses. In the post hoc analyses adjusting for baseline plasma NfL, this was also included in the MI model. NOTE 3: Adjusted means, treatment differences and corresponding 95% CIs and nominal p-values for prespecified analyses were obtained from the ANCOVA model for change from baseline in conjunction with MI. Joint-rank p values were obtained from the ANCOVA model for ranked scores where deaths were ranked the lowest, in conjunction with MI for handling missing data due to withdrawals other than death. The original joint rank method was based on the ANCOVA for ranked score for the change from baseline and included original scale values for continuous covariates; the alternative joint rank method was based on the ANCOVA for change of ranked score pre- and post-treatment and included ranked covariates for continuous variables. The ANCOVA models included treatment as a fixed effect and adjusted for the following covariates: baseline disease duration since symptom onset, relevant baseline score, and use of riluzole or edaravone. For analyses adjusting for baseline plasma NfL, this was included in the model instead of baseline disease duration.

(하위분석)

· 고속 진행 NfL 하위군(베이스라인 혈장 NfL ≥중앙값)에서는 28주에 베이스라인 대비 ALSFRS-R 변화에서 토퍼센에 3.9점로 관찰되었음(95% CI: -1.00, 8.86, 사후 명목 p=0.1184).

· 저속 진행 NfL 하위군(베이스라인 혈장 NfL <중앙값)의 경우, 28주에 베이스라인 대비 ALSFRS-R 변화에서 토퍼센에 0.6점로 관찰되었음(95% CI: 1.33, 2.58, 사후 명목 p=0.5281)

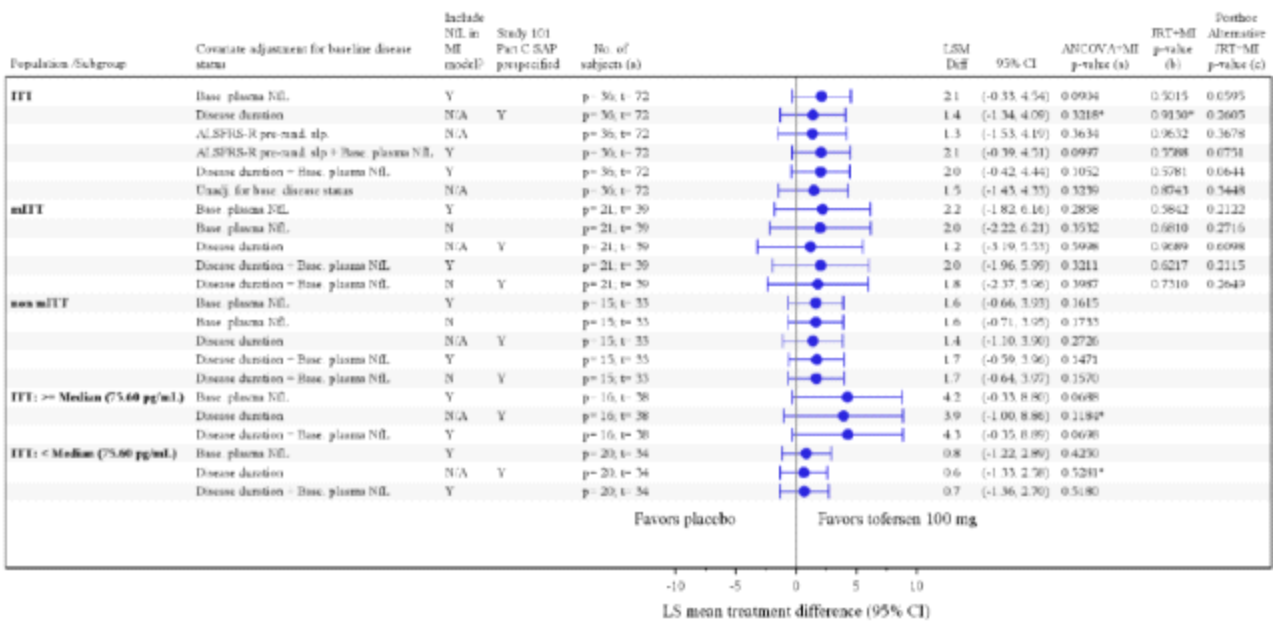
· ITT 집단에서 스크리닝에서 15일까지 런인 슬로프 감소 ≥0.9를 보인 참가자의 경우 28주차 베이스라인에서 ALSFRS R 총점 변화에서 3.0포인트(95% CI: 2.23, 8.19) 치료 차이가 관찰되었으나 통계적으로 유의하지 않았음(명목 JRT+MI p=0.3815). ANCOVA의 결과도 일치함(명목 p=0.2616)

(사후분석)

· mITT 및 비 mITT 집단에 대한 사전 지정 분석에는 질병 진행을 설명하기 위해 ANCOVA 분석의 추가 공변량으로 베이스라인 혈장 NfL이 포함되었음. 혈장 NfL 수치의 명백한 예후 가치와 질병 기간의 불량한 예후 가치 때문에 사후 분석은 베이스라인 혈장 NfL을 모델에 포함하고 ANCOVA 분석에서 공변량으로 베이스라인 혈장 NfL 수치로 증상 발병 이후 질병 기간을 대체하여 mITT, 비 mITT 및 ITT 집단에서 수행되었음

Figure 6: 233AS101 파트 C: 베이스라인에서 제 28 주까지 ALSFRS-R 총점 변화에 대한 포레스트 도표

Page: 1 of 2



Footnotes are displayed on last page.

Source: bub067/ise/ise-bla2-global/f-cf-alsf-forest-pc.sas **Run Date:** 29SEP2022

NOTE 1: For the analyses with 'Include NfL in MI model?' = Y, multiple imputation including use of riluzole or edaravone, baseline plasma NfL, and the relevant baseline and postbaseline values for the endpoint is used for missing data. For the analyses with 'Include NfL in MI model?' = N or N/A, multiple imputation including use of riluzole or edaravone, and the relevant baseline and postbaseline values for the endpoint is used for missing data. The multiple imputation is run separately for each population (mITT, non-mITT, ITT) except for the SAP prespecified ITT analysis adjusting for disease duration where the combined MI dataset from the mITT and non-mITT population is used.
NOTE 2: The ANCOVA models include treatment as a fixed effect and adjusting for the following covariates: the specified covariate(s), baseline ALSFRS-R, and use of riluzole or edaravone.
* No statistical testing was prespecified for ITT population in 233AS101 SAP; all p-values are post hoc for ITT prespecified analyses.
(a) From the listed ANCOVA analysis based on change from baseline.
(b) From the ANCOVA on ranked scores; deaths are ranked the lowest; MI is used for handling missing data due to withdrawals other than death.
(c) From the ANCOVA on change in pre- and post-treatment ranked scores; deaths are ranked the lowest; MI is used for handling missing data due to withdrawals other than death. Continuous covariates are included in the ANCOVA as ranked scores.
Abbreviations: ALSFRS-R = Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised; ANCOVA = analysis of covariance; MI = multiple imputation; LS = least square; p = placebo; t = tofersen 100 mg.
Source: bub067/ise/ise-bla2-global/f-cf-alsf-forest-pc.sas **Run Date:** 29SEP2022

3) 2차 유효성 평가변수

· 순위 순서대로 순차적 테스트 절차에 따라 mITT 집단에 대해 분석됨. 임상적 관련성, 평가의 객관성, 6개월 연구기간 동안 위약과 비교하여 의미 있는 차이를 입증할 수 있는 기회, COVID 19 팬데믹이 데이터 수집 및 해석에 미치는 영향을 고려하여 순차적 테스트 절차에 대해 선택 및 순위가 매겨졌음

· PD/바이오마커에 대한 별도 통계분석은 없었음. mITT 및 비 mITT 집단에서 197일차의 2차 평가변수는 1차 유효성 평가분석이 통계적 유의성을 충족하지 못했기 때문에 2차 평가변수에 대한 모든 후속 통계분석은 명목상 분석으로 실시됨.

· 28주차에 CSF 내 총 SOD1 농도의 베이스라인 변화율은 위약군에 비해 토퍼센군에서 SOD1 단백질이 감소한 것으로 관찰되었음(토퍼센과 위약의 기하 평균 비율에서 mITT 집단에서 38% 차이(명목 p<0.0001, ANCOVA+MI), 비 mITT 집단에서 26% 차이(명목 p=0.0007, ANCOVA+MI).

· 28주차에 혈장 내 NfL 농도의 베이스라인 변화율은 위약군에 비해 감소함(토퍼센과 위약의 기하 평균 비율 차이 mITT 집단에서 67%(명목 p<0.0001, ANCOVA+MI), 비 mITT 집단에서 48%(명목 p<0.0001, ANCOVA+MI).

· 28주차에 SVC의 베이스라인 변화율은 위약군에 비해 토퍼센군에서 감소가 적었음(mITT 집단에서 예측 치료 차이 7.9%, 명목 p = 0.3233 [JRT + MI]

· HHD 메가스코어에서 베이스라인에서 197일차까지의 변화는 위약군과 비교했을 때 토퍼센군에서 근력 감소 속도가 느려졌음(mITT 집단에서 0.02포인트 치료 차이, 명목 p = 0.8390 [ANCOVA + MI]

· 사망 또는 영구 환기까지의 시간은 관찰된 사건 수가 적어 추정할 수 없음. Kaplan Meier 분석을 통한 생존시간은 사망자가 1명만 발생했기 때문에 추정할 수 없었음

233AS101 Part C: Overall summary of secondary endpoints at Day 197 - mITT population				
	placebo (N=21)	tofersen 100 mg (N=39)	tofersen - placebo estimated treatment difference/hazard ratio (95% CI)	p-value
Total CSF SOD1 protein geometric mean ratio to baseline	1.16	0.71	0.62 (0.49, 0.78)	<0.0001
Plasma NfL geometric mean ratio to baseline	1.20	0.40	0.33 (0.25, 0.45)	<0.0001
LS mean (-/+ SE) change from baseline in percent predicted SVC	-22.20	-14.31	7.90 (-3.5, 19.3)	0.3233
LS mean (-/+ SE) change from baseline in HHD megascore	-0.37	-0.34	0.02 (-0.21, 0.26)	0.839
Time to death or permanent ventilation				
Number of subjects who died or received permanent ventilation by Day 197, n (%)	2 (9.5)	4 (10.3)		
Median time to death or permanent ventilation (95%	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)		0.9055

CI)				
Time to death				
Number of subjects who died by Day 197, n (%)	0	1 (2.6)		
Median time to death	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)		NE

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.
NOTE 2: Missing data is imputed using multiple imputation.
NOTE 3: A positive change in percent predicted SVC and HHD megascore indicates an improvement.
NOTE 4: LS mean and the corresponding 95% CI estimates are obtained from the ANCOVA model which includes treatment as a fixed effect and adjusts for the following covariates: baseline values for the endpoint, disease duration since symptom onset, and use of riluzole or edaravone (also baseline ALSFRS-R total score for percent predicted SVC). P-value for SVC is based on joint rank test; otherwise is based on ANCOVA for change from baseline. The log-transformed data are used for total CSF SOD1 protein and plasma NfL.
NOTE 5: Joint rank p-value is calculated from ANCOVA model based on ranked score which includes treatment as a fixed effect and adjusts for the following covariates: baseline disease duration since symptom onset, baseline percent predicted SVC, baseline ALSFRS-R total score, and use of riluzole or edaravone.
NOTE 6: For time to death and time to death or permanent ventilation, the estimated proportion of events by Day 197 and median time estimates are from Kaplan-Meier estimates and the p-values are obtained from the log rank test stratified by riluzole or edaravone use. The hazard ratios are obtained from the Cox proportional hazards model adjusted for baseline disease duration since symptom onset, baseline ALSFRS-R total score, and riluzole or edaravone use.
Abbreviations: CSF = cerebrospinal fluid; SOD1 = superoxide dismutase 1; NfL = neurofilament light chain; SVC = slow vital capacity; HHD = handheld dynamometry; ALSFRS-R = Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised; ANCOVA = analysis of covariance; LS = least square.

- (SVC)

· 베이스라인 대비 28주 시점의 SVC 예측 백분율 변화는 mITT 하위군(치료 차이 7.9[95% CI: -3.5, 19.3]; 명목 p=0.3233 [JRT+MI]) 및 비-mITT 하위군(치료 차이 4.6[95% CI: -1.2, 10.5]; 명목 p=0.1210)로 감소하였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었음

· 고속 진행 NfL 하위군(베이스라인 혈장 NfL ≥중앙값)에서는 28주 시점에 베이스라인 대비 SVC 예측 백분율에 대해 토퍼센에 유리한 9.91%(95% CI: -2.27, 22.09)의 치료 차이가 관찰되었으나 통계적으로 유의한 차이는 없었음.

· 저속 진행 NfL 하위군(베이스라인 혈장 NfL <중앙값)에서는 28주 시점에 베이스라인 대비 SVC 예측 백분율에 대해 토퍼센에 유리한 6.05%(95% CI: -0.58, 12.68)의 예측 치료 차이가 관찰되었으나 통계적으로 유의한 차이는 없었음

· 전체 ITT 모집단에서 수행된 사후 분석에서 공변량으로 질병 지속 기간 및 베이스라인 ALSFRS-R 점수가 아닌 베이스라인 NfL에 대해 보정한 결과, 28주 시점에 토퍼센에 유리한 8.5%(95% CI: 1.8, 15.2)의 예측 치료 차이가 나타났음(JRT+MI 명목 p=0.0689; ANCOVA+MI 명목 p=0.0128).

제28주 SVC 예측 백분율에 대한 주요 분석 요약

		Study 101 Part C	
		Placebo	Tofersen
Faster-progressing subgroup	mITT N Adjusted mean Tof-plac: Adj. mean difference (95% CI) Nominal p-value (Joint rank+MI) Nominal p-value (ANCOVA+MI)	 21 -22.2	 39 -14.31 7.9 (-3.5, 19.3) 0.3233 0.1755
	≥median (75.6 pg/mL) baseline plasma NfL N Adjusted mean Tof-plac: Adj. mean difference (95% CI) Nominal p-value ANCOVA+MI	 16 -26.1	 38 -16.2 9.9 (-2.3, 22.1) 0.1108
	Run-in slope decline ≥0.9 Screening to Day 15 N Adjusted mean Tof - plac: Adj. mean difference (95% CI) Nominal p-value (Joint-rank + MI) Nominal p-value (ANCOVA + MI)	 16 -30.71	 31 -18.45 12.3 (-2.0, 26.5) 0.1629 0.0923
	non-mITT		

Slower-progressing subgroup	N Adjusted mean Tof-plac: Adj. mean difference (95% CI) Nominal p‑value (ANCOVA+MI)	15 -4.9	33 -0.3 4.6 (-1.2, 10.5) 0.1210
	< median (75.6 pg/mL) baseline plasma NfL N Adjusted mean Tof-plac: Adj. mean difference (95% CI) Nominal p-value ANCOVA+MI	 20 -5.6	 34 0.4 6.1 (-0.6, 12.7) 0.0736
ITT population	Prespecified analyses with disease duration as a covariate N Adjusted mean Tof-plac: Adj. mean difference (95% CI) Post hoc nominal p-value (joint rank + MI) Post hoc nominal p-value ANCOVA + MI	 36 -14.8	 72 -7.9 6.9 (-0.1, 13.8) 0.1517 0.0522
	Post hoc analyses with baseline plasma NfL as a covariate N Adjusted mean Tof-plac: Adj. mean difference (95% CI) Nominal p-value (joint rank + MI) Nominal p-value (ANCOVA + MI)	 36 -15.8	 72 -7.3 8.5 (1.8, 15.2) 0.0689 0.0128
NOTE 1: Lower values depicted a worsening in function. Data are presented at Week 28. Analyses for subgroups defined by median plasma NfL and run-in slope were based on the ITT population. All p-values for the ITT population were post hoc. NOTE 2: MI was used for missing data. For prespecified analysis, separate imputation models for mITT and non-mITT were used and combined for the ITT analysis. The model included treatment, use of riluzole or edaravone, baseline ALSFRS-R score, relevant baseline score and postbaseline values. For post hoc ITT analyses adjusted for baseline plasma NfL, the multiple imputation model was based on all participants in the ITT population and included treatment, baseline plasma NfL, use of riluzole or edaravone, relevant baseline score and postbaseline values. NOTE 3: Adjusted means, treatment differences and corresponding 95% CIs and nominal p-values were obtained from the ANCOVA model for change from baseline in conjunction with MI. Joint-rank p-values were obtained from the ANCOVA model for ranked scores where deaths are ranked the lowest, in conjunction with MI for handling missing data due to withdrawals other than death. The ANCOVA models for prespecified analyses included treatment as a fixed effect and adjusted for the following covariates: baseline disease duration since symptom onset, baseline ALSFRS-R score, relevant baseline score, and use of riluzole or edaravone. The ITT analysis adjusted for baseline plasma NfL used the same model except baseline disease duration since symptom onset and baseline ALSFRS-R score were replaced by baseline plasma NfL		

- (HHD 메가스코어)

· mITT 집단에서 베이스라인 HHD 메가스코어는 치료군 간에 유사했음. 평균(SD) HHD 메가스코어는 토퍼센 그룹에서 0.0(0.67)이고 위약 그룹에서 0.0(0.60)이었음. 베이스라인에서 28주차까지의 HHD 점수 변화는 mITT 집단에서 위약군과 비교하여 토퍼센 그룹의 근력 감소가 느려지는 추세를 보였으며, 치료 차이는 0.02포인트(95% CI: 0.21, 0.26)였으나 통계적으로 유의하지 않았음(명목 p=0.8390, ANCOVA+MI)

· 비-mITT 집단에서 베이스라인 HHD 메가스코어는 치료군 간에 유사했음. 평균(SD) HHD 메가스코어는 토퍼센 군에서 0.1(0.94)이고 위약군에서 0.1(0.60)이었음. 베이스라인에서 28주차까지의 HHD 점수 변화는 mITT 집단과 유사한 추세를 보였으며, 치료 차이가 0.09포인트(95% CI: 0.08, 0.26)였음(명목 p=0.2832, ANCOVA+MI)

· 고속 진행 NfL 하위군(베이스라인 혈장 NfL ≥중앙값)에서는 제28주에 베이스라인 대비 HHD 메가스코어 변화에서 토퍼센에 유리한 0.13의 차이(95% CI: -0.10, 0.37)가 관찰되었음. 저속 진행 NfL 하위군(베이스라인 혈장 NfL <중앙값)에서 제28주에 베이스라인 대비 변화에서 토퍼센에 유리한 0.09의 차이가 관찰되었으나 통계적으로 유의하지 않았음

· 전체 ITT 모집단에서 수행된 사후 분석에서 공변량으로 질병 지속 기간이 아닌 베이스라인 NfL에 대해 보정한 결과, 28주 시점에 HHD 메가스코어에서 토퍼센에 유리한 0.10 치료 차이(95% CI: -0.04, 0.23)가 나타났음(ANCOVA+MI 명목 p=0.1547). HHD 하지에 대한 ITT 모집단에서의 치료 차이는 0.22(95% CI: 0.04, 0.40)였으며 명목상 통계적으로 유의한 차이가 있었음(p=0.0169)

Summary of HHD Megascore Analysis in Faster- and Slower-Progressing Disease Subgroups Defined Using Protocol-Defined Criteria, Median Baseline Plasma NfL and Run-in Slope			
		Placebo n = 21	Tofersen n = 39
Change from baseline Week 28 on HHD megascore			
Faster-progressing	mITT		

subgroups	N Adjusted mean Tof - plac: Adj. mean difference (95% CI) Nominal p-value (ANCOVA + MI)	21 -0.37	39 -0.34 0.02 (-0.21, 0.26) 0.8390
	≥ median (75.6 pg/mL) baseline plasma NfL N Adjusted mean Tof - plac: Adj. mean difference (95% CI) Post-hoc nominal p-value (ANCOVA + MI)	16 -0.49	38 -0.36 0.13 (-0.10, 0.37) 0.2690
	Run-in slope decline ≥0.9 Screening to Day 15 N Adjusted mean Tof - plac: Adj. mean difference (95% CI) Nominal p-value (ANCOVA + MI)	16 -0.54	31 -0.43 0.12 (-0.14, 0.37) 0.3673
Slower-progressing subgroups	Non-mITT N Adjusted mean Tof - plac: Adj. mean difference (95% CI) Nominal p-value (ANCOVA + MI)	15 -0.18	33 -0.09 0.09 (-0.08, 0.26) 0.2832
	< median (75.6 pg/mL) baseline plasma NfL N Adjusted mean Tof - plac: Adj. mean difference (95% CI) Post-hoc nominal p-value (ANCOVA + MI)	20 -0.17	34 -0.09 0.09 (-0.10, 0.27) 0.3508
Note: Data are presented at Week 28. Analyses for subgroups defined by median plasma NfL and run-in slope are based on the ITT population. Note: Adjusted means, ratios to baseline, treatment differences (or ratios) and corresponding 95% CIs were obtained from the ANCOVA model including treatment as a fixed effect and adjusting for the following covariates: baseline disease duration since symptom onset, relevant baseline score, and use of riluzole or edaravone. Sources: Section 14.3.2, Output 1, 2, 8, and 15.			

Summary of Prespecified and Post-hoc Analyses of HHD Megascore – ITT Population			
		Placebo n = 36	Tofersen n = 72
Change from baseline to Week 28 on HHD megascore			
Prespecified analysis with disease duration as a covariate	ITT N Adjusted mean Tof - plac: Adj. mean difference (95% CI) Post-hoc nominal p-value (ANCOVA + MI)	36 -0.29	 72 -0.23 0.06 (-0.09, 0.21) 0.4416
Post-hoc analysis with baseline plasma NfL as a covariate	ITT inclusion of baseline plasma NfL N Adjusted mean Tof - plac: Adj. mean difference (95% CI) Nominal p-value (ANCOVA + MI)	36 -0.32	 72 -0.23 0.10 (-0.04, 0.23) 0.1547
Note: Data are presented at Week 28. Note: MI was used for missing data. For prespecified analysis, separate imputation models for mITT and non mITT were used and combined for the ITT analysis. The model included treatment, use of riluzole or edaravone, relevant baseline score and post-baseline values. For ITT analyses adjusted for baseline plasma NfL, the multiple imputation model was based on all participants in the ITT population and included treatment, baseline plasma NfL, use of riluzole or edaravone, relevant baseline score and post-baseline values. Note: Adjusted means, treatment difference and corresponding 95% CIs and nominal p-values were obtained from the ANCOVA model for change from baseline in conjunction with multiple imputation. The ANCOVA model for prespecified analyses included treatment as a fixed effect and adjusted for the following covariates: baseline disease duration since symptom onset, relevant baseline score, and use of riluzole or edaravone. The ITT analysis adjusted for baseline plasma NfL used the same model except baseline disease duration since symptom onset was replaced by baseline plasma NfL.			

- (사망 시간 또는 영구 환기까지 경과 시간)
  · 사망 시간이나 영구 인공호흡은 mITT 집단에서 주요 2차 평가변수로 분석되었음. mITT 모집단에서 등록한 모집단 및 추적 조사 기간과 일관되게, 연구기간 동안 소수의 참여자만이 사망(토퍼센 군에서 울혈성 심부전으로 인한 n=1, 위약군에서 n=0)이나 영구 환기(토퍼센 군에서 n=3[7.7%], 위약군에서 n=2[9.5%])를 경험했음. 관찰된 사건 수가 적어 사망 또는 영구 환기까지의 중간 시간을 추정할 수 없었음. 28주차까지 사망 또는 영구 환기 사건이 발생한 참여자의 추정 비율은 토퍼센 군에서 0.111이고 위약군에서 0.105였음. 비-mITT에서는 사망이나 영구 인공호흡 사건이 발생하지 않았음
  · 전체 ITT 모집단에서 위약군 및 토퍼센군의 참가자 중 사망 또는 PV 사례를 경험한 참가자의 비율은 유사했음

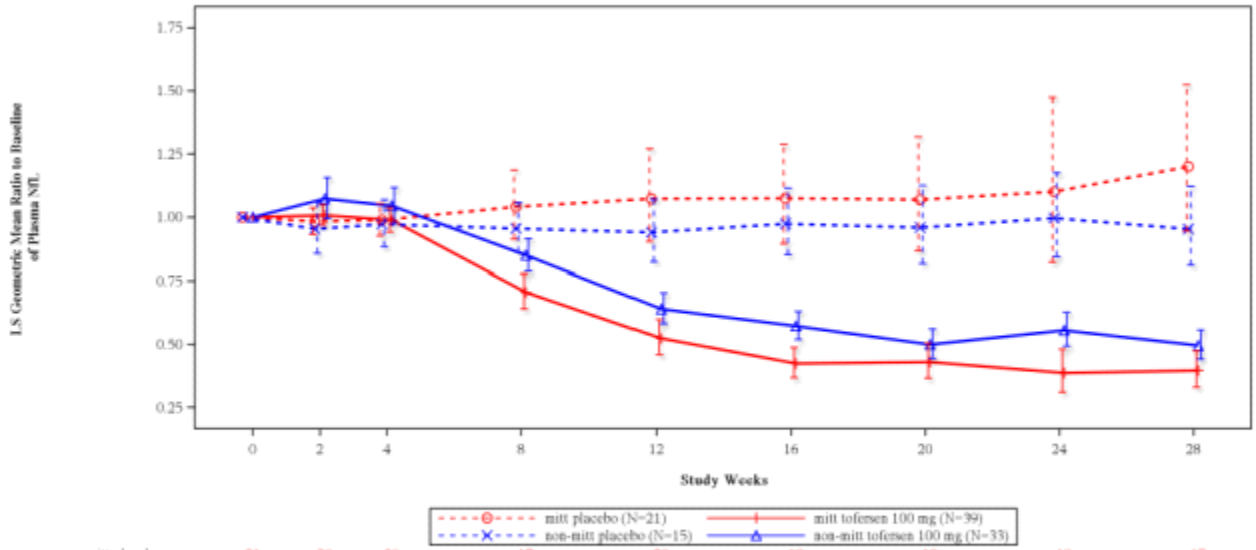
(각 군의 5.6%).

- (사망 시간)
  · 사망 사건이 1건만 관찰되었기 때문에 사망까지의 중간 시간을 추정할 수 없었음(mITT 집단의 tofersen 그룹에서 1명[2.6%]이 연구 기간 동안 울혈성 심부전으로 사망). mITT 집단의 위약 그룹이나 비 mITT 집단의 tofersen 또는 위약 그룹에서 사망이 관찰되지 않았음

4) 탐색적 유효성 평가변수

- (혈장 및 뇌척수액의 pNfH 수치)
  · 토퍼센 치료는 57일부터 시작하여 197일의 EOS까지 혈장 및 뇌척수액 pNfH 수치의 명목상 상당한 감소가 관찰됨. 두 집단 모두 베이스라인에서 28주(197일차)까지 혈장 pNfH 수치가 감소한 것으로 관찰되었음
  · 베이스라인에서 28주까지 혈장 pNfH 수치의 토퍼센과 위약의 기하 평균 비율 차이는 mITT 집단에서는 77% 감소(명목 p<0.0001)이었고, 비 mITT 집단에서는 41% 감소(명목 p=0.0033)이었음.
  · 베이스라인에서 28주까지 CSF pNfH 수치의 감소는 두 집단 모두에서 관찰되었으며, 토퍼센과 위약의 기하 평균 비율 차이는 mITT 집단에서는 73% 감소(명목 p<0.0001)이었고 비-mITT 집단에서는 62% 감소(명목 p<0.0001)이었음
- (뇌척수액(CSF)의 NfL 수치)
  · 토퍼센 치료를 57일부터 시작하여 197일의 EOS까지 CSF NfL 수치가 명목상 상당히 감소함. 두 집단 모두 베이스라인에서 28주(197일차)까지 CSF NfL 수치가 감소한 것으로 관찰되었음
  · 베이스라인에서 28주까지 CSF NfL 수치의 토퍼센과 위약의 기하 평균 비율 차이는 mITT 집단에서는 72% 감소(명목 p<0.0001)이었고, 비 mITT 집단에서는 61% 감소(명목 p<0.0001)이었음
  · ITT 집단의 CSF NfL에 대한 사후 분석에서, 위약군과 비교하여 토퍼센군에서 28주차에 CSF NfL 수치가 토퍼센과 위약의 기하 평균 비율 차이는 69% 감소(명목 p<0.0001)이었음
- (혈장의 NfL 수치)
  · non-mITT 집단에서 베이스라인 시점의 NfL 수치가 더 낮았음에도 불구하고 두 집단 모두 베이스라인에서 28주(197일차)까지 혈장 NfL 수치가 감소한 것으로 관찰되었음
  · 베이스라인에서 28주까지 혈장 NfL 수치의 토퍼센과 위약의 기하 평균 비율 차이는 mITT 집단에서는 67% 감소(명목 p<0.0001)이었고, 비 mITT 집단에서는 48% 감소(명목 p<0.0001)이었음
  · ITT 집단의 혈장 NfL에 대한 사후 분석에서, 위약군과 비교하여 토퍼센군에서 28주차에 혈장 NfL 수치가 토퍼센과 위약의 기하 평균 비율 차이는 60% 감소(명목 p<0.0001)이었음

233AS101 Part C: Secondary endpoint secondary analysis: Line plot of plasma NfL LS geometric mean ratio to baseline values (95% CI) by visit from ANCOVA analysis using MI



mitt placebo n=	21	20	20	17	20	19	19	18	17
mitt tofersen 100 mg n=	38	35	37	34	32	33	32	34	27
non-mitt placebo n=	15	15	15	15	15	15	15	15	13
non-mitt tofersen 100 mg n=	33	33	33	31	30	31	30	29	25

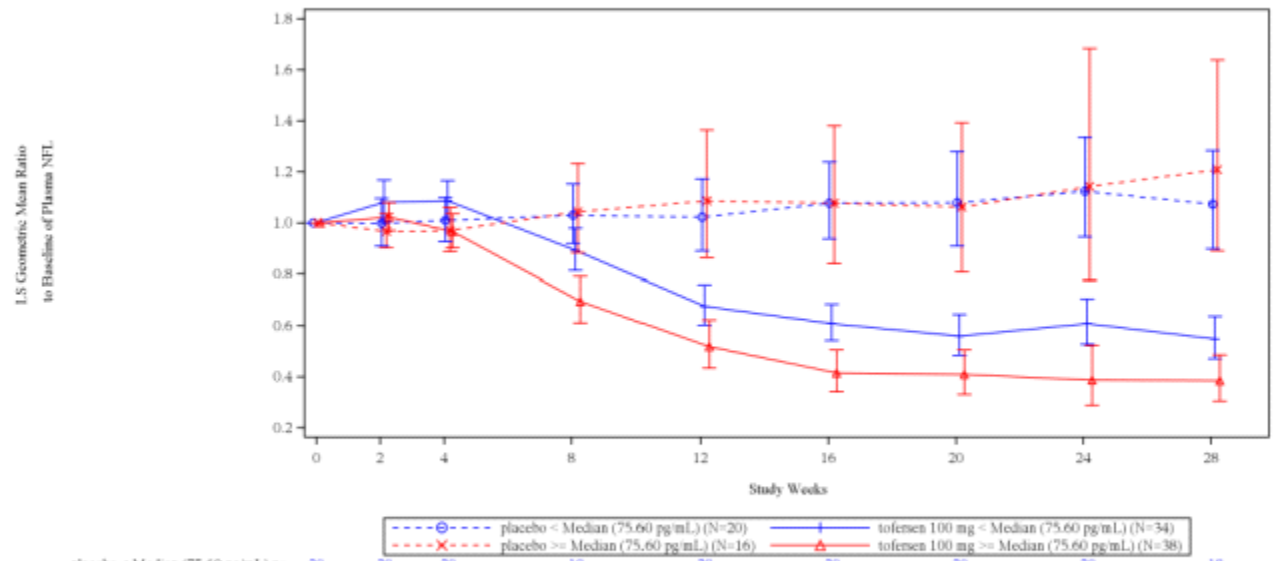
Footnotes are displayed on last page.

Source: biib067/233as101-partc/csr/f-pkpd-pnfl-ancmi-byvis-c.sas **Run Date:** 10NOV2021

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.
NOTE 2: Values below limit of quantitation (BLQ) are set to half of lower limit of quantitation (LLOQ, 4.9 pg/mL) in calculations. Multiple imputation is used for missing data.
NOTE 3: The analysis is based on ANCOVA model with natural log transformed data. The model includes covariates for the corresponding baseline value i.e. log value, baseline disease duration since symptom onset, and use of riluzole or edaravone.
NOTE 4: The table at the bottom presents the number of subjects with observed non-missing data at each visit.
Abbreviations: NfL = neurofilament light chain; ANCOVA = analysis of covariance; MI = multiple imputation; LS = least square.

Source: biib067/233as101-partc/csr/f-pkpd-pnfl-ancmi-byvis-c.sas **Run Date:** 10NOV2021

233AS101 Part C: Secondary endpoint subgroup analysis: Line plot of plasma NfL LS geometric mean ratio to baseline values (95% CI) by visit from ANCOVA analysis using MI by baseline plasma NfL level (median) - ITT population



placebo < Median (75.60 pg/mL) n=	20	20	20	19	20	20	20	20	18
tofersen 100 mg < Median (75.60 pg/mL) n=	34	33	33	31	31	32	31	31	25
placebo >= Median (75.60 pg/mL) n=	16	15	15	13	15	14	14	13	12
tofersen 100 mg >= Median (75.60 pg/mL) n=	37	35	37	34	31	32	31	32	27

Footnotes are displayed on last page.

Source: biib067/233as101-partc/csr/f-pkpd-pnfl-gm-anc-bpnfl-md-up.sas **Run Date:** 11NOV2021

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.
NOTE 2: Values below limit of quantitation (BLQ) are set to half of lower limit of quantitation (LLOQ, 4.9 pg/mL) in calculations. Multiple imputation is used for missing data.
NOTE 3: The analysis is based on ANCOVA model with natural log transformed data. The model includes covariates for the corresponding baseline value i.e. log value, baseline disease duration since symptom onset, and use of riluzole or edaravone. The analysis is based on the combined MI datasets from the mITT and non mITT populations.
NOTE 4: The table at the bottom presents the number of subjects with observed non-missing data at each visit.
Abbreviations: NfL = neurofilament light chain; ANCOVA = analysis of covariance; MI = multiple imputation; LS = least square.
Source: biib067/233as101-partc/csr/f-pkpd-pnfl-gm-anc-bpnfl-md-up.sas Run Date: 11NOV2021

- (총 CSF SOD1 단백질 변화)

· 베이스라인에서 28주차(197일차)까지의 총 CSF SOD1 단백질 변화는 mITT 집단에서 위약 그룹에 비해 총 뇌척수액 SOD1 단백질이 감소한 것으로 관찰되었음(토퍼센과 위약의 기하 평균 비율 차이는 38%(명목 p<.0001). 비 mITT 집단에서 토퍼센 그룹에서 위약 그룹과 비교하여 28주차에 총 뇌척수액 SOD1 단백질이 감소한 것으로 관찰되었음(토퍼센과 위약의 기하 평균 비율 차이 26%, 명목 p=0.0007). 두 집단 모두에서 8주차(57일차)부터 명확한 감소가 관찰되었음

· ITT 집단에서 토퍼센 그룹에서 위약 그룹에 비해 28주차에 총 CSF SOD1 단백질이 감소한 것으로도 관찰되었음(토퍼센과 위약의 기하 평균 비율 차이는 34%이고 사후 명목 p<0.0001). 성별 증상 발병 이후 질병 기간, 발병 부위, 지리적 영역, 리루졸 또는 에다라본 사용에 따른 mITT, 비 mITT 및 ITT 집단 분석에서 하위 집단 간에 명확한 차이는 관찰되지 않았으며, 모든 하위 집단에서 위약군과 비교했을 때 토퍼센군에서 총 CSF SOD1 단백질의 유사한 감소가 관찰되었음. 무작위배정 전 ALSFRS R 기울기 감소가 한 달에 최소 0.9회인 참가자 하위 집단에서 위약군과 비교했을 때 토퍼센군의 mITT 집단에서 총 CSF SOD1 단백질의 유사한 감소가 관찰되었음.

- (체중)

· 체중은 Study 101 파트 C에서 안전성 배터리의 한 부분으로서 수집되었음. 시간에 따른 체중 변화에 대한 탐색적 유효성 분석 결과, 토퍼센군의 참가자는 베이스라인 시점에 위약군(평균 80.0kg)에 비해 체중이 낮았음(평균 77.9kg). 토퍼센군에서 평균 체중은 시간 경과에 따라 증가했으며(제28주 시점의 베이스라인 대비 평균 변화 [±SD]: 0.5kg[±4.4]) 위약군에서는 감소했음(28주 시점의 베이스라인 대비 평균 변화[±SD]: -1.6kg[±5.4])

- (환자보고결과 측정치)

· ALSAQ-5, FSS, EQ-5D-5L을 포함하여 환자가 보고한 QoL 측정치에서, 토퍼센 그룹과 위약 그룹의 결과 비교는 EQ 5D 5L 유용성 척도(p=0.0043)의 베이스라인 변화를 제외하고는 명목상 유의하지 않았음. SF 36, ZBI, WPAI, CGI/PGI 종말점 수집에 한계가 있어 해석에 영향을 미쳤음

④ 안전성 결과

1) 노출도

· (안전성 분석군) 2022.7.15. 기준, 166명의 ALS이 있는 참가자가 352.55 참가자-인년 동안 임의의 용량의 토퍼센에 노출되었으며, 노출 중앙값은 112.4주였음. Study 101 및 102에서 토퍼센 100mg에 노출된 ALS이 있는 참가자 총 147명이 312.56 참가자-인년간 노출되었고, 노출 중앙값은 119.4 주였음. SOD1-ALS가 없는 참가자 4명은 Study 101 파트 A(SAD)에서만 토퍼센 치료를 받았음

2) 인구학적 특성

· 위약 대조 토퍼센 100mg 경험(Study 101 파트 C)에 대한 안전성 모집단은 토퍼센 100mg 치료군(RC1)과 위약군(RC2) 간에 대체로 균형을 이루었음. 통합군의 인구통계학적 특성과 유사했음. 토퍼센 100mg 치료 참가자(ABCL1)는 백인이 가장 흔했고, 연령 중앙값은 49.8세(SD 12.00)였으며, 여성(44.2%)보다 남성(55.8%)이 더 많았음. 전체 토퍼센 치료 모집단(ABCL2)의 인구통계학적 특성 또한 ABCL1의 인구통계학적 특성과 유사했음

3) 이상반응 개요

· 토퍼센 그룹에서 69/72명(95.8%), 위약그룹에서 34/36명(94.4%)이 AE를 경험했음
· 가장 흔한(20% 이상 보고됨) 것은 시술 통증, 두통, 사지 통증, 넘어짐, 허리 통증 및 LP 후 증후군이었음.
· SOC에서 가장 자주 보고된(≥ 50%) AE는 부상, 중독 및 시술 합병증(토퍼센 그룹 49/72명[68.1%], 위약 그룹 29/36명[80.6%]), 신경계 장애(토퍼센 그룹 47/72명[65.3%], 위약 그룹 22/36명[61.1%]), 근골격계 및 결합 조직 장애(토퍼센 그룹 40/72명[55.6%]. 위약 그룹 18/36명[50.0%])였음
· PT에 의해 가장 자주 보고된(모두 그룹 ≥ 20%) AE는 시술 통증(토퍼센 그룹 41/72명[56.9%], 위약 그룹 21/36명[58.3%]), 두통(토퍼센 그룹 33/72명[45.8%], 위약 그룹 16/36명[44.4%]), 사지 통증(토퍼센 그룹 19/72명[26.4%], 위약 그룹 6/36명[16.7%]), 넘어짐(토퍼센 그룹 17/72명[23.6%], 위약 그룹 15/36명[41.7%]), 허리 통증(토퍼센 그룹 15/72명[20.8%], 위약 그룹 2/36명[5.6%]), LP 후 증후군(토퍼센 그룹 13/72명(18.1%), 위약 그룹 11/36명(30.6%)이었음
· 전반적으로 대부분의 AE는 경증 또는 중등증이었음. CTCAE 등급 ≥3인 AE의 발생률은 위약 그룹(11.1%)과 비교하여 토퍼센 그룹(16.7%)에서 더 높았음. 토퍼센 그룹 참가자 1명은 CTCAE 4등급 AE(흡인, aspiration)를 경험했고, 토퍼센 그룹 참가자 1명은 CTCAE 5등급 AE(울혈성 심부전, congestive cardiac failure)를 경험했음

4) TEAE

· 치료관련 AE는 전반적으로 토퍼센 그룹의 28/72명(38.9%)과 위약 그룹의 2/36명(5.6%)이 있었으며, 치료관련 AE의 발생률은 "풍부한" 및 "기타" 하위 그룹 간에 유사했음
· 약물관련 TEAE는 시험군이 높았음. 대부분 경증 및 중등증이었음
· 치료관련 AE의 발생률이 위약군과 비교하여 토퍼센군에서 더 높았던(≥5% 차이) PT는 두통(6/72명[8.3%], 위약 0%), 근육통(5/72명[6.9%], 위약 0%), 사지 통증(5/72명[6.9%], 위약 0%), 시술 시 통증(4/72명[5.6%], 위약 0%)이었음

5) 3등급 이상 AE

· SAE의 발생률은 위약군 2/36명(5.6%))에 비해 토퍼센군 13/72명(18.1%)에서 더 높았음. "강화" 하위 그룹의 참가자가 "기타" 하위 그룹보다 SAE를 더 많이 경험했음. "강화" 하위 그룹 내에서 SAE의 발생률은 위약군 4/21명(19.0%))에 비해 토퍼센군 11/39명(28.2%)에서 더 높았음
· 가장 흔하게 보고된 SAE(≥2%)는 호흡곤란, 폐색전증, 흡인성 폐렴, 탈수 및 무기폐였음
· 치료관련 SAE는 토퍼센군 그룹에서만 발생했음(4/72명(5.6%). 이 중 3/39명(7.7%)은 "강화" 하위 그룹에 속했고 참가자 1/33명(3.0%)은 "기타" 하위 그룹에 속했음
· 4가지 SAE, 요추 신경근병증, 횡단성 척수염, 척수염 및 화학적 뇌막염(1/72명(각각 1.4%))은 치료관련으로 평가됨. 척수염은 "기타" 하위 그룹에서 보고되었고, 다른 SAE는 "강화" 하위 그룹에서 보고되었음
· 위약군에 비해 토퍼센군에게 더 자주 발생한 CTCAE 3등급 이상 AE(발생률 ≥2% 더 높음)에는 폐색전증(토퍼센 그룹 4.2%, 위약 그룹 0%), 낙상(토퍼센 그룹 2.8%, 위약 그룹 0%)이었음

6) 사망

· 토퍼센을 투여받은 1/72명(1.4%)이 연구 중에 사망했음. 이 참가자는 "강화된" 하위 그룹(1/39명(2.6%))에 속했으며 치료관련 없는 것으로 간주되는 치명적인 CTCAE 5등급 SAE(울혈성 심부전)을 경험했음

7) 투여 중단 유도 AE

· 치료 중단으로 이어진 AE는 토퍼센 그룹에서만 보고되었음(4/72명(5.6%). 여기에는 울혈성 심부전, 척수염, 화학적 수막염 및 폐색전증(1/72명(각각 1.4%)). 이 중 3/39명(7.7%)은 "강화" 하위 그룹에 속했고 1/33명(3.0%)은 "기타" 하위 그룹에 속했음.

· 토퍼센 그룹에서 4건의 SAE가 치료 중단으로 이어졌음. 토퍼센 그룹에서 3건의 SAE가 연구 철회로 이어졌음. 이 중 화학적 뇌막염과 광범위한 척수염은 연구자가 연구 치료와 관련이 있다고 간주함

8) LP 관련 AE

· LP 관련 AE는 토퍼센 그룹 58/72명(80.6%))과 위약 그룹 29/36명(80.6%)에서 보고됨. 가장 자주 보고된 LP 관련 AE(≥10%)는 시술 통증, 두통, LP 후 증후군 및 허리 통증이었음. LP와 관련된 AE의 발생률은 "강화" 하위 그룹(토퍼센 그룹에서 32/39명(82.1%), 위약 그룹에서 17/21명(81.0%))과 "기타" 하위 그룹(토퍼센 그룹에서 26/33명(78.8%), 위약 그룹에서 12/15명(80.0%)) 사이에서 유사했음

9) 코로나19 관련 AE

· 토퍼센 그룹에서 2/72명(2.8%), 위약 그룹에서 3/36명(8.3%)이 COVID 19 관련 AE를 경험했음. COVID 19 관련 AE는 COVID 19 감염 및 백신 합병증이었음. 이러한 AE 중 어느 것도 치료 중단이나 철회로 이어지지 않았음

10) 주목할만한 AE

· (심각한 신경학적 사건) 토퍼센 그룹에서만 보고됨. "강화된" 하위 그룹에서 심각한 신경학적 사건에는 요추 신경근병증, 화학적 뇌막염 및 횡단성 척수염이 포함되었음(각각 1명(2.6%)). "기타" 하위 그룹에서 심각한 신경학적 사건에는 척수염이 포함되었음(1명(3.0%). 100명의 참가자 연도당 후속 조정 사건 발생률은 토퍼센 그룹에서 18.7이었고 위약 그룹에서는 0이었음

· (낙상) 토퍼센 그룹(17/72명(23.6%)이 위약 그룹(15/36명(41.7%))에 비해 낮았음. 낙상에 대한 100명 참가자 연도당 후속 조정 사건 발생률은 토퍼센 그룹에서 101.7이고 위약 그룹에서 197.54)였음

· (CSF 이상치) 위약군(1/36명(2.8%)에 비해 토퍼센군(12/72명(16.7%))에서 더 높았음. 100명의 참가자 연도당 후속 조정 사건 발생률은 토퍼센군에서 50.9, 위약군에서 5.2였음

11) 실험실수치 이상

· 혈액학, 혈액 화학 검사, 요분석 매개변수 또는 간 기능에 있어 치료와 관련된 임상적으로 의미 있는 변화는 없었음

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
§ 비핵심임상시험				
1. [233AS101 Parts A and B] SOD1 변이가 확인된 ALS 성인 환자들에게 투여된 BIIB067 의 유효성, 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학 등을 평가하기 위한 시험				
1/2상	(전세계 15개 기관) (파트 A,SAD) 20명(5명 위약, 각각 BIIB067 10, 20, 40, 60mg 에 3, 3, 3, 6명)이 배정됨. 총 19명(95%)완료함. 파트 A를 완료한	파트 A(단일용량상승, SAD)에서 시험 약물의 단일 용량은 척수강내 주사로 아래 용량들이 투여되었음: · 코호트 1: 10 mg BIIB067 또는 위약 · 코호트 2: 20 mg BIIB067 또는 위약 · 코호트 3: 40 mg BIIB067 또는 위약 · 코호트 4: 60 mg BIIB067 또는 위약 파트 B(다중용량상승, MAD)에서는 다음 용량에서 5 회의 시험 약물이 척수강내 주사로 투여됨. 환자들은 1, 15, 29 일에 3 회의 용량을 받은 후, 57 일과 85 일에 유지용량을 투여 받음: · 코호트 5: 20 mg BIIB067 또는 위약	유효성, 안전성, 내약성, 약동학, 약력학	(파트 B: MAD) (안전성) 전반적으로 BIIB067 100mg 까지의 IT(척수강내) 투여는 ALS 환자들에게 내약성이 우수함. 3건의 사망이 발생했음(위약, 20mg, 60mg 치료군 각각 1건); 그러나 약물관련 없다고 간주됨. BIIB067 치료를 받은 5명과 위약을 받은 2명이 SAE를 보고함. 가장 높은 용량군에서는 SAE가 발생하지 않았으며, 이러한 SAE의 발생률은 용량과의 관련성을 시사하지 않음. CSF 단백질 증가와 CSF 백혈구(WBC) 수 증가와 같은 2건의 SAE는 BIIB067 60mg 치료군의 한 환자에게서 발생했으며, 약물관련 있다고 평가되었음. 한 명 이상의 환자에게 발생한 유일한 SAE는 호흡부전이었으며, 약물과 무관하다고 간주됨. 모든 환자가 AEs를 경험했으며, 가장 많은 수의 AEs가 보고된 것은 가장 높은 용량군(100 mg)이었음. 가장 흔하게 보고된 AEs는 절차상 통증, 두통, 요추천자 후 증후군, 낙상이었음. 치료와 관련되지

	환자 중 2명이 파트 B에 등록함. (파트 B, MAD) 50명 (12명 위약, BIIB067 20, 40, 60, 100mg에 각각 10, 9, 9, 10명)이 배정됨. 총 48명(96%)이 모든 시험약물(5회 용량) 투여를 완료함. 45명(90%)가 파트 B 의 모든 과정을 완료함.	· 코호트 6: 40 mg BIIB067 또는 위약 · 코호트 7: 60 mg BIIB067 또는 위약 · 코호트 8: 100 mg BIIB067 또는 위약 투여 및 추적 기간: 파트 A: SAD 각 환자의 시험 참여 예상기간은 15주 정도이었음: · 7 주간의 선별 기간 · 8 주간의 추적 기간 파트 B: MAD 각 환자의 시험 참여 예상기간은 31주 정도이었음: · 7 주간의 선별 기간 · 12 주간의 투여 기간 및 · 12 주간의 추적 기간* *일부 영국 시험환자들의 추적 기간은 규정 요건에 따라 29 주로 연장됨.		않은 사망을 제외하고, AEs로 인한 시험 철회는 없었음. 대부분의 AEs는 경증 또는 중증의 위해 정도였으며, 모든 독성 등급의 사건이 위약과 BIIB067 치료군에서 유사한 비율로 발생함. 약물관련 있다고 간주된 AEs의 약 4분의 1이 보고되었으며, 가장 높은 용량 치료군(BIIB067 60mg과 100mg)에서 약간 더 많은 관련 AEs가 발생함. 가장 흔한 치료 관련 이상사례는 CSF 단백질과 CSF WBC 수치 이상이었음. 추가적으로, 이러한 CSF 매개변수에서 이상을 보인 환자들이 AEs로 보고되지 않았음. 이 환자들은 수막염이나 수막염증과 일치하는 증상이 없었으며, 이러한 이상으로 인해 치료 중단은 없었음. 모든 군의 대다수가 LP 절차와 관련있다고 간주된 AEs를 경험함. 이들은 대부분 절차상 통증, 요추천자 후 증후군, 두통으로 분류되었으며, 근골격/결합조직 및 신경계 장애도 보고됨. 임상실험실 검사, 생체 징후 및 신체/신경학적 검사에 대해 주목할 만한 소견은 관찰되지 않았음. 신경학적 소견의 변화는 ALS 질병 진행과 일치함. 위약군 1명과 BIIB067 20mg 용량 치료군 1명이 부정맥 및 심방세동으로 식별된 부정적인 ECG 이상을 보였음. C-SSRS에 기반한 2명(위약군 1명, BIIB067 100mg 용량 치료군 1명)가 치료 후 발현된 자살 생각을 보였으나, 자살 행동은 보고되지 않았음. BIIB067 40mg군 4명과 BIIB067 100mg군 6명이 치료 후 발현된 항약물 항체(ADAs)를 보임. (약동학) CSF 내 BIIB067 수치는 용량 비례보다 적은 방식으로 증가하며, 로딩 기간(2주 간격으로 투여된 3회 용량) 직후에 항정상태 수준이 달성됨. 혈장 내 BIIB067 AUC 와 Cmax는 용량과 관련이 있었으나, 용량 비례성은 평가되지 않았음. CSF나 혈장에서의 축적은 거의 또는 전혀 관찰되지 않았음. (약력학) CSF 및 혈장 노출과 일치하여, BIIB067 100 mg로 가장 큰 전체 CSF SOD1 감소가 달성됨. 베이스라인 대비 85일까지 총 CSF SOD1 단백질에서 100mg 치료군(36%)과 위약군(3%) 비교하여 통계적으로 유의한 감소가 관찰됨. CSF 및 혈장 pNfH 및 NfL은 일치하는 경향을 보였고, 위약과 비교하여 BIIB067 100 mg으로 질병 진행 및 감소율의 둔화를 시사함. 이러한 경향은 주로 급속 진행 하위군에서 나타남. 변형되거나 잘못 접힌 SOD1 수치는 분석되지 않았으며 데이터가 보고되지 않았음. (유효성) 여러 탐색적 유효성 평가변수(ALSFRS-R, SVC, HHD, ALSAQ-5, FSS 및 EQ 5D 3L)가 일관된 경향을 보였고, 위약과 비교하여 BIIB067 100 mg으로 질병 진행 및 감소율의 둔화를 시사함. 이러한 경향은 주로 급속 진행 하위군에서 나타남. 다른 탐색적 평가변수(MUNIX, EIM, SF-36, ZBI)는 현재로서 결론을 내리기 어려움.
2. [233AS102] 이전에 치료 받은 적이 있는 SOD1 변이로 인한 ALS 성인 환자들에게 투여된 BIIB067 의 장기 안전성, 내약성, 약동학 및 질병 진행에 대한 영향을 평가하기 위한 연장 시험(OLE)				
3상	임상시험 233AS101의 파트 A, B 또는 C를 끝마친 SOD1 ALS 환자 (139명) 이 중	(파트 A, B) - BII067 100mg 2주마다 1회, 3회 후 4주마다 1회, 최대 90회 (파트 C) - 위약군: BII067 100mg 2주 간격 3회 - 시험약군: 1일, 29일차에 BII067 100mg 2회, 15일차에 위약	(1차 유효성) - 개정 ALS 기능평가척도 (ALSFRS-R) (2차	<유효성> (파트 C 참가자) • ALSFRS-R ITT 모집단의 경우, Study 101 파트 C에서 이전에 토퍼센을 투여받은 참가자는 Study 101 파트 C에서 이전에 위약을 투여받은 참가자보다 Study 102에서 ALSFRS-R 베이스라인 값이 더 높았음. 2022년 1월 16일 중간 데이터 마감일을 기준으로, 이전에 토퍼센을 투여받은 참가자와 위약을 투여받은 참가자 모두 Study 102에서 24주 동안 공개 토퍼센 치료를 받은 후 ALSFRS-R 총점이 약간 감소했음. Study 102에서 24주 종료 시점에 이전에 토퍼센을 투여받은 참가자는 이전에

	44명은 연구 233AS101 A+B 부분에서, 63명은 연구233AS101 C 부분에서 토퍼센을 투여받았고, 32명은 연구 233AS101 C 부분에서 위약을 투여받음	- 모든 환자: BII067 4주 간격 90회	유효성) - 안정시 폐활량(SVC) - 소형동력계 측기 (약력학) - CSF 내 총 SOD1 단백질 (안전성) - AE 발생률	위약을 투여받은 참가자보다 ALSFRS-R 총점이 더 높았다. 두 중간 데이터 마감일 시점에 하위군(“강화”[mITT] 및 “기타”[비mITT])에서 유사한 경향이 관찰되었음 • SVC ITT 모집단의 경우, Study 101 파트 C에서 이전에 토퍼센을 투여받은 참가자는 Study 101 파트 C에서 이전에 위약을 투여받은 참가자보다 Study 102에서 SVC 예측 백분율 베이스라인 값이 더 높았음. 2022년 1월 16일 중간 데이터 마감일을 기준으로, 이전에 토퍼센을 투여받은 참가자와 위약을 투여받은 참가자 모두 Study 102에서 24주 동안 공개 토퍼센 치료를 받은 후 SVC 예측 백분율 값이 약간 감소했음. 두 중간 데이터 마감일 모두에서 관찰된 두 하위군(“강화” 및 “기타”)의 추세도 이 결과를 뒷받침함 • HHD 메가스코어 ITT 모집단에서, Study 102의 베이스라인 평균 HHD 메가스코어는 Study 101 파트 C에서 토퍼센을 투여받은 참가자와 Study 101 파트 C에서 위약을 투여받은 참가자 간에 유사했음. 2022년 1월 16일 중간 데이터 마감일을 기준으로, 이전에 토퍼센을 투여받은 참가자와 위약을 투여받은 참가자 모두 Study 102에서 24주 동안 공개 토퍼센 치료를 받은 후 일관된 HHD 메가스코어 값을 보였음. 두 중간 데이터 마감일 모두에서 관찰된 두 하위군(“강화” 및 “기타”)의 추세도 이 결과를 뒷받침함 • 사례까지 경과 시간 이들 모집단에서는 사례 발생 건수가 제한적이므로 생존기간 중앙값을 추정할 수 없었음. 2022년 1월 16일 중간 데이터 마감일 시점에, 이전에 토퍼센 치료를 받은 참가자 7명(11.1%)과 이전에 ITT 모집단에서 위약 치료를 받은 참가자 6명(18.8%)이 Study 102 중 사망했음 <안전성> Study 101 파트 C 와 함께 통합 안전성 분석을 실시함

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 (신약만 해당)

- 유효성과 안전성 각각 통합 분석을 실시함

(유효성 통합 분석)

- Study 101부터 Study 102까지 교차 평가하도록 전향적으로 설계되었음. 조기 시작 토퍼센(Study 101 Part C에서 토퍼센을 시작하였고 Study 102에서 토퍼센을 계속 투여받은 참가자) 대 지연 시작 토퍼센(Study 101 Part C에서 위약을 투여받았고 Study 102에서 토퍼센을 시작할 기회가 있는 참가자)을 비교함.

- 통합 유효성 분석은 두 데이터 마감일 기준으로 수행되었음(2021.7.16. 및 2022.1.16.). 유럽에서 Study 102의 유효성에 대한 추가 데이터 마감 요청에 따라 유효성 평가 시 Study 101 기존 데이터에 Study 102 추가 데이터 마감일(2023.2.28)을 기준으로 최근의 통합 분석이 실시되었음. 52주(2022.1.16.) 통합 안전성 유효성 분석 결과를 신청 허가사항으로 신청함.

<ISE SAP Version 2.0 (2021.8.14.)>

- 통합 유효성 분석은 다음 3가지 방법으로 제시함

: ITT 모집단의 베이스라인 NfL에 대한 보정을 기반으로 한 분석

: 임상시험계획서에서 정의한 강화 전략에 따라 돌연변이 유형 및 무작위배정 전 ALSFRS-R 기울기(mITT/비 mITT)에 기반한 분석

: 베이스라인 혈장 NfL에 기반한 분석

– ITT 모집단에 대한 베이스라인 혈장 NfL 중앙값은 75.6 pg/mL이었으며 신경미세섬유에 기반하여 고속 진행 하위군과 저속 진행 하위군을 정의하는 데 사용됨

- 연구 102의 결과는 2021년 7월 16일과 2022년 1월 16일에 실시한 2차례의 중간 데이터 수집을 포함하며, 이는 연구 101 파트 C의 결과와 통합되었음.

- (통계방법)

Table 3: Analysis populations, treatment groups, baseline, and the primary time points of analyses for the ISE pooled groups

Pooled Group	Analysis Populations	Treatment Groups	Baseline	Primary Time Points
CL	- mITT - Non-mITT - Overall ITT	- Early start tofersen 100 mg - Placebo + delayed-start tofersen 100 mg	Day 1 of 233AS101 Part C	*mITT* and *overall ITT*: 12, 28, 40, 52 weeks from baseline *non-mITT*: 12, 28, 40, 52, 64, 76 weeks from baseline
		- Early-start tofersen 100 mg - Delayed-start tofersen 100 mg - Placebo	The first dose of placebo or tofersen	12, 24 weeks from baseline
ABL	- Tofersen 100 mg - Long-term tofersen 100 mg	Tofersen 100 mg	The first dose of tofersen 100 mg	*Long-term tofersen 100 mg*: 104 weeks from baseline
	Overall ITT	All doses	Day 1 of 233AS101 Part A/B	Last available assessment

(ALSFRS-R)

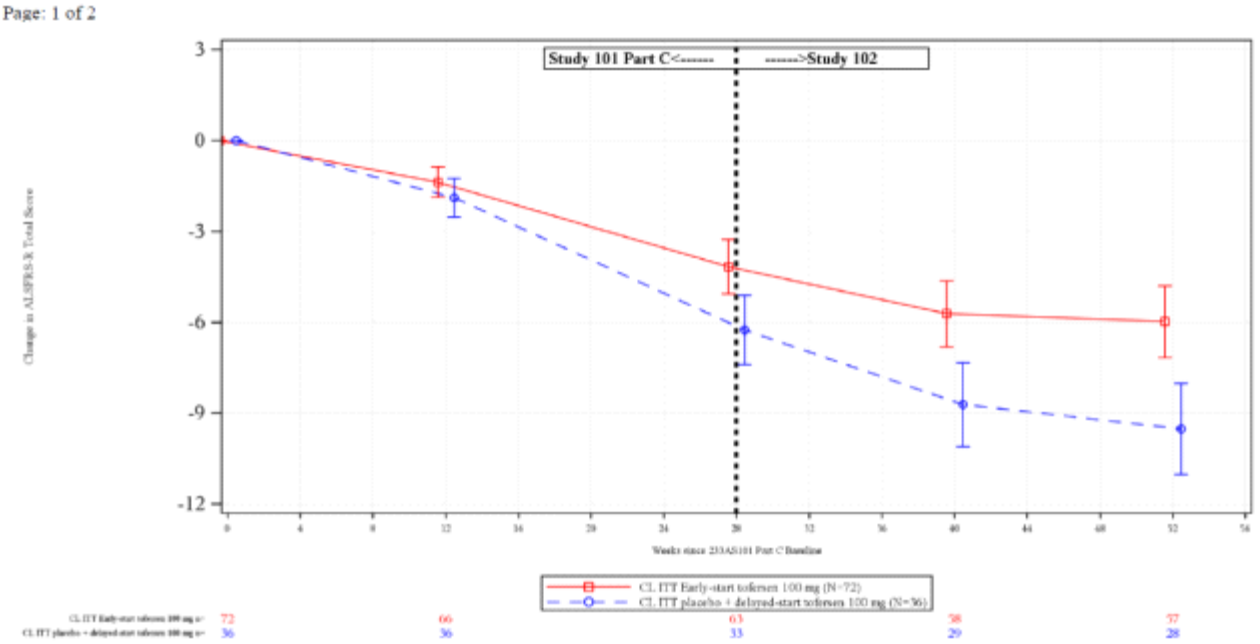
- ITT 모집단의 위약/지연 시작 참가자는 제28주에 활성 토퍼센으로 전환할 기회가 있었음에도 불구하고 초기 시작 참가자에 비해 베이스라인에서 제52주까지 ALSFRS-R 감소폭이 명목상 통계적으로 유의하게 더 컸음. 또한 민감도 분석으로서 참조 기반 다중 대치법 분석을 수행함. 이러한 분석은 치료 효과를 과소평가할 가능성이 있지만, 추정된 효과 크기는 구현된 다양한 접근법(J2R, CR, CIR)에 걸쳐 임상적으로 유의하게 유지되어 ANCOVA/MI 분석의 타당성을 더욱 뒷받침했음.

Study 101 파트 C 및 102 의 Study 101 파트 C 베이스라인 대비 ALSFRS-R 변화		
		ISE Based on Jan 2022 Data Cut**
	Endpoint	Early-start tofersen (n=72) vs. placebo →delayedstart tofersen (n=36) Change from baseline to Week 52
ITT	Adjusted for baseline plasma NfL N: Tof; Placebo Adjusted means: Tof; Placebo Tofersen-placebo: adjusted mean difference (95% CI)	 72; 36 -6.0, -9.5 3.5 (0.4, 6.7)
	p-value (ANCOVA+MI)	0.0272
	Post hoc joint rank+MI analyses: p-value (original method) p-value (alternative method)	 0.2090 0.0340
* For all analyses in slower and faster progressing subgroups the multiple imputation model included treatment, use of riluzole or edaravone, relevant baseline value and postbaseline values. Adjusted means, treatment difference and corresponding 95% CIs were obtained from the ANCOVA model for change from baseline in conjunction with multiple imputation. The ANCOVA models for prespecified analyses included treatment as a fixed effect and adjust for the following covariates: baseline disease duration since symptom onset, relevant baseline score, and use of riluzole or		

edaravone. For the ITT population the multiple imputation model included treatment, use of riluzole or edaravone, baseline plasma NfL, relevant baseline value and postbaseline values. The ANCOVA model for the ITT population included treatment as a fixed effect and adjusted for the following covariates: baseline plasma NfL, relevant baseline score, and use of riluzole or edaravone.
** The multiple imputation model was based on all participants in the relevant population (ITT, mITT, non-mITT) and includes baseline plasma NfL, treatment, use of riluzole or edaravone, relevant baseline score and postbaseline values. Adjusted means, treatment difference and corresponding 95% CIs and nominal p-values were obtained from the ANCOVA model for change from baseline in conjunction with multiple imputation. Joint-rank p values were obtained are post hoc and were from the ANCOVA model for ranked scores where deaths were ranked the lowest, in conjunction with MI for handling missing data due to withdrawals other than death. The original joint rank method is based on the ANCOVA for ranked score for the change from baseline and included original scale values for continuous covariates; the alternative joint rank method was based on the ANCOVA for change of ranked score pre- and post-treatment and included ranked covariates for continuous variables. The ANCOVA models included treatment as a fixed effect and adjusted for the following covariates: plasma NfL, relevant baseline score, and use of riluzole or edaravone.
NOTE: Lower scores depicted a worsening in function.

- (공변량 보정) ISE SAP V3.0에 따른 사후 분석을 실시함. 여기서는 다양한 사후 분석과 비교하여 ANCOVA+MI 및 JRT+MI 에 대한 ALSFRS-R 총점의 베이스라인 대비 제52주까지의 변화 분석에서 연속 공변량으로서 베이스라인 NfL 보정 차이를 확인함. 그 결과 어떤 공변량에 대해 보정되었는지에 관계없이, 다양한 모집단 및 질병 진행 하위군(mITT vs. 비 mITT 및 NfL 중앙값 초과/미만) 전반에서 일관되게 토퍼센에 유리한 경향이 나타남.

Figure 11: Study 101 파트 C 에서 ANCOVA+MI 를 사용한 방문별 베이스라인 대비 제 52 주 시점의 ALSFRS-R 총점 보정 평균 변화 ±SE - ITT 모집단



Footnotes are displayed on last page.
Source: bub067/ise/ise-bla2-global/f-ef-alsf-ancmi-cl12-itt.sas **Data cut:** 16JAN2022 **Run Date:** 03OCT2022

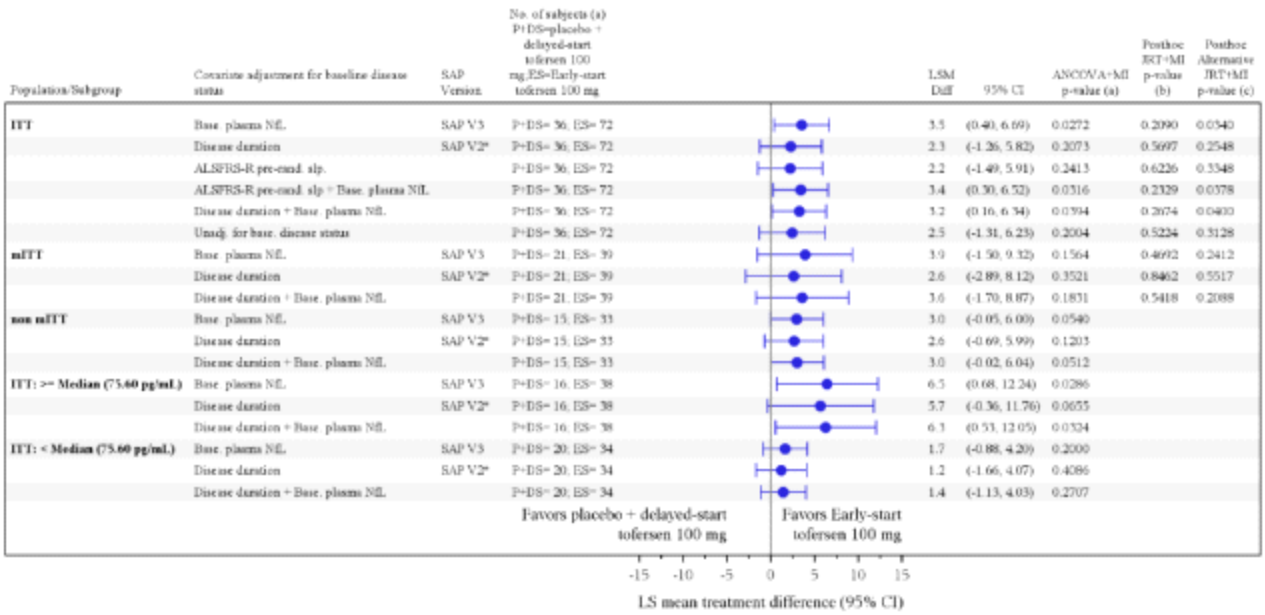
NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug and presented as Day 1. If day 1 value is missing, the nonmissing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.
NOTE 2: Multiple imputation including treatment group, use of riluzole or edaravone, baseline plasma NfL, and the relevant baseline and postbaseline values for the endpoint is used for missing data.
NOTE 3: For non-Japanese subjects, the Global ALSFRS-R is used. For Japanese subjects, the Japanese (Ohashi) ALSFRS-R is used except for Q5a and Q11 where the Japanese translated Global ALSFRS-R is used. A positive change indicates an improvement.
NOTE 4: LS means are obtained from the ANCOVA model with treatment included as a fixed effect and adjusted for the following covariates: baseline plasma NfL, baseline ALSFRS-R total score, and use of riluzole or edaravone.
Abbreviations: ALSFRS-R = Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised; NfL = neurofilament light chain; ANCOVA = analysis of covariance; MI = multiple imputation; LS = least square.

- (병발성 사례 처리) 서로 다른 병발성 사례를 처리하기 위해, 52주에 ITT 모집단을 대상으로 Study 101 파트 C

의 1차 유효성 분석에 사용된 기존 접근법 및 기존 방법의 한계를 완화하기 위한 대체 방법과 함께 JRT 를 사용한 사후 분석을 실시함. 두 방법 모두 MI 와 결합하여 사용됨. Study 101 파트 C 베이스라인 이후 제 52 주 시점에 서로 다른 병발성 사례를 통합한 대체 JRT 는 명목상 통계적으로 유의하며, 그 결과는 ANCOVA+MI 결과와 일치함

Figure 12: 233AS101 및 233AS102 ISE: 베이스라인에서 제 52 주까지 ALSFRS-R 총점 변화에 대한 숲그림

Page: 1 of 2



Footnotes are displayed on last page.
Source: bub067/ise/ise-bla2-global/f-cf-alsf-forest.sas **Data cut:** 16JAN2022 **Run Date:** 29SEP2022

NOTE 1: SAP V2.0 is the integrated efficacy SAP that was finalized prior to the final database lock for 233AS101 and interim lock for 233AS102 based on 16 July 2021 data cut; prespecified analyses were primarily based on disease progression subgroups and adjusted for disease duration since symptom onset. SAP V3.0 was an amendment to the integrated efficacy SAP following the initial data readout and incorporated plasma NfL as a covariate with the focus on the ITT population. SAP V3.0 was finalized prior the interim lock for 233AS102 based on 16 January 2022 data cut.
NOTE 2: For ITT population, multiple imputation including the specified covariate(s), use of riluzole or edaravone, and the relevant baseline and postbaseline values for the endpoint is used for missing data. The corresponding ANCOVA models include the specified covariate(s), baseline ALSFRS-R, and use of riluzole or edaravone.
NOTE 3: For the analyses including disease duration since symptom onset in mITT and non-mITT population, multiple imputation including use of riluzole or edaravone and the relevant baseline and postbaseline values for the endpoint is used for missing data. The corresponding ANCOVA models include covariates for baseline disease duration since symptom onset, baseline ALSFRS-R and use of riluzole or edaravone. For the other analyses in mITT and non-mITT population, multiple imputation including baseline plasma NfL, use of riluzole or edaravone and the relevant baseline and postbaseline values for the endpoint is used for missing data. The corresponding ANCOVA models include covariates for the specified covariate(s), baseline plasma NfL, baseline ALSFRS-R and use of riluzole or edaravone.
* No statistical testing was prespecified in SAP Version 2; all p-values are post hoc for SAP V2 analyses.
(a) From the listed ANCOVA analysis based on change from baseline.
(b) From the ANCOVA on ranked scores; deaths are ranked the lowest; MI is used for handling missing data due to withdrawals other than death.
(c) From the ANCOVA on change of ranked scores pre- and post-treatment; deaths are ranked the lowest; MI is used for handling missing data due to withdrawals other than death.
Abbreviations: ALSFRS-R = Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Sca‑e - Revised; ANCOVA = analysis of covariance; MI = multiple imputation; LS = least square; P+DS = placebo + delayed-start tofersen 100 mg; ES = Early-start tofersen 100 mg.

사망 사례를 0으로 대치하여 처리하기 위해 대체 사후 민감도 분석도 수행되었음. p-값은 더 작았지만 ANCOVA+MI 에서 얻은 결과와 일치하는 결과를 얻었음. 위약/지연 시작 참가자는 초기 시작 참가자에 비해 Study 101 파트 C 베이스라인에서 제52주까지 ALSFRS-R 이 더 크게 감소했으며 치료 차이는 3.3 이었음(95% CI:

-0.2, 6.8; 명목 p = 0.0609)

(SVC)

- ITT 모집단의 위약/지연 시작 참가자는 초기 시작 참가자에 비해 베이스라인에서 제52주까지 SVC 예측 백분율이 더 크게 감소했음(-18.6 vs. -9.4; 예측 백분율 차이 9.2(95% CI: 1.7, 16.6; ANCOVA + MI 명목 p = 0.0159).

(HHD 메가스코어)

- ITT 모집단의 위약/지연 시작 참가자는 초기 시작 참가자에 비해 베이스라인에서 제52주까지 HHD 메가스코어가 더 크게 감소했음(-0.45 vs. -0.17; 치료 차이 0.28[95% CI: 0.05, 0.52]; ANCOVA+MI 명목 p = 0.0186).
- ALS 환자는 점진적인 근력 손실을 경험함. 조기 시작군은 제28주 후에 근력의 명백한 안정화가 나타났으며, 위약/지연 시작군은 토퍼센을 시작하고 약 12주 후이자 최대 생물학적 활성이 예상되는 시점인 제40주 후에 근력의 명백한 안정화가 나타났음. 베이스라인부터 제52주까지 조기 시작 참가자의 26.9% 및 지연 시작 참가자의 8.1%에서 HHD 메가스코어가 증가했음(추정된 비율 차이 18.8%, 95% CI: 1.4, 36.2).

- (공변량 보정) 대치 모델 및 분석 모델의 베이스라인 혈장 NfL 에 대해 보정한 ITT 모집단 및 질병 진행 하위집단에 대해 ISE SAP V3.0 에 명시된 분석을 제시함. 다양한 사후 분석과 비교하여 HHD 메가스코어의 베이스라인 대비 52주까지의 변화 분석에서 연속 공변량으로서 베이스라인 NfL 보정이 갖는 중요성과 영향을 조사했을 때, 숲그림은 공변량의 다양한 조합에 대해 보정할 때 다양한 모집단 및 질병 진행 하위군(mITT vs. 비 mITT 및 NfL 중앙값 초과/미만) 전반에서 일관되게 토퍼센에 유리한 경향이 나타나는 것을 보여줌. 이러한 경향은 Study 101 파트 C 의 28주 분석에서 관찰된 추세와도 일치함. 베이스라인 혈장 NfL 에 대해 보정했을 때 ITT 모집단 전반에서 사전 지정된 질병 진행 하위군(mITT vs 비 mITT 및 NfL 중앙값 초과/미만)에서도 일관된 경향이 나타남

(생존기간)

- (사례까지 경과 시간) 사례의 수가 제한되어 있기 때문에 사망 또는 PV 까지 경과 시간 중앙값 및 사망까지 경과 시간 중앙값은 추정할 수 없었음. ITT 모집단에서 토퍼센 조기 투여 시작은 사망 또는 PV 위험 및 사망 위험의 명백한 감소와 관련이 있었음. 시험 철회 후 수집된 활력 상태 정보를 포함한 사망까지 경과 시간, 사망, PV 또는 질병 진행으로 인한 철회까지 경과 시간에 대한 보충 분석은 일관된 뒷받침 근거를 제공함. Study 101 Part C 에서 2022 년 1 월 16 일를 기준으로 5 명의 조기 시작 참가자(7%)와 3 명의 위약/지연 시작 참가자(8%)에 대해 활력 상태가 알려지지 않는 등 일부 참가자에서 철회 후 활력 상태가 수집되지 않았음.
  전체 ITT 모집단에 대해 두 치료군 중 어느 치료군도 중앙값에 도달하지 못했지만, 질병 이질성을 보다 적절하게 설명하기 위해 NF 기반 하위군에서도 사례 발생까지 경과 시간 분석이 평가되었음. NfL 중앙값 미만군에서는 질병의 느린 진행 특성과 일치하는 사례의 수가 매우 제한적이었음. 다만 2022 년 1 월 16 일을 기준으로 조기 시작군에서는 사망 또는 PV 사례가 관찰되지 않았음. NfL 중앙값 초과군의 경우, 지연 시작군에서 사망 또는 PV 까지 경과 시간 중앙값은 약 1.5 년이었음. 초기 시작군의 경우 데이터 마감일 시점에 중앙값에 도달하지 않았지만, 이는 무진행 생존기간이 최소 1년 연장되었음을 나타냄.

- (환자 보고 결과 측정치) ITT 모집단에서 ALSAQ-5, FSS 및 EQ-5D 등 환자가 보고한 QoL 측정치에서 관찰된 장기적인 효과는 기존 측정치에서 관찰된 토퍼센의 효과를 더욱 입증함. 52주 동안의 추적관찰 결과(2022년 1월 16일 데이터 마감일 기준), 토퍼센 조기 시작군은 토퍼센 지연 시작군에 비해 일관적으로 QOL(ALSAQ-5 총점, EQ-5D-5L 효용 점수 및 EQ5D-VAS로 측정)이 덜 악화된 것으로 보고되었음. 또한 토퍼센 조기 시작군은 토퍼센 지연 시작군에 비해 피로(FSS 총점으로 측정)가 덜 악화된 것으로 보고되었음. 이는 전반적으로 기존 중간 데이터 마감일(2021년 7월 16일)에 관찰된 40주까지의 분리와 일치함.

<ISE SAP Version 4.0 (2023.5.17.)>

- 유럽에서 Study 102의 유효성에 대한 추가 데이터 마감 요청에 따라 유효성 평가 시 Study 101 기존 데이터에 Study 102 추가 데이터 마감일(2023.2.28)을 기준으로 최근의 통합 분석이 실시되었음. Study 101 파트 C에 등록된 모든 참가자는 무작위배정 시점으로부터 최소 2년 이상 추적관찰을 받을 기회가 있었음. Study 101의 파트 A 및 B 의 참가자 중 Study 102에서 토퍼센 100mg을 1회 이상 투여받은 참가자는 최소 3년 이상의 추적관찰을 받을 기회가 있었음

- 2023.2.28. 데이터 마감일을 기준으로 Study 101 및 102 전반의 유효성 데이터에 대한 최신이 통합분석이 실시됨
- (모집단) ITT 모집단으로서 취합군 CL(N = 108) (조기 시작(N = 72), 위약/지연 시작(N = 36)
  : 토퍼센 100mg을 최소 1회 투여받은 파트 A 및 파트 B 참가자(생존기간 분석에 대해 파트 B 또는 Study 102[N = 43] 또는 임상 기능 및 근력에 대해 Study 102[전체 N = 40 또는 장기 토퍼센 노출에 대해 N = 31]
  : Study 101 파트 C에 무작위배정된 참가자 95/108명(88%)이 Study 102에서 토퍼센 100mg을 투여받도록 진행됨. 위약/지연 시작군 16명(44.4%)과 조기 시작군 44명(61.1%)이 Study 102에서 시험을 지속했음
  : Study 101 파트 A 및 B의 참가자 44/68명(65%)이 Study 102에서 토퍼센을 투여받도록 진행됨. 28/68명(41.2%)이 Study 102에서 시험을 계속 진행 중이었음. 총 43명(63.2%)가 Study 101 파트 B 또는 Study 102에서 토퍼센 100mg을 최소 1회 투여받았으며, Study 102에서는 40명(58.8%)이 토퍼센 100mg을 최소 1회 투여받았으며 OLE 토퍼센 100mg 군을 구성했음. 총 31명(45.6%)는 'ABL 장기 토퍼센 100mg 모집단'을 구성함

- (Study 101 파트 C 및 OLE: 유효성 분석 – 조기 시작군) 2023.2.28. 데이터 마감일 기준
- (무진행 생존기간)
  : 2023.2.28. 데이터 마감일 시점에, Study 101 파트 C에 등록된 모든 참가자의 추적관찰 기회 중앙값은 3.4년이었으며, 범위는 2.2년에서 3.9년 사이였음. 이러한 추적관찰 기간에도 불구하고, 대다수 참가자가 시험 기간 동안 계속해서 생존 중이었음. 따라서 전체 ITT 모집단에서 사망 또는 영구 환기요법까지 경과 시간 중앙값, 사망까지 경과 시간 및 사망, 영구 환기요법 또는 질병 진행으로 인한 철회까지 경과 시간에 대해 추정할 수 없었음. SOD1-ALS(질병 기간 중앙값 2.3년[Opie-Martin 2022])의 예상 자연 이력이 있는 임상시험 참가자의 생존기간을 맥락화하기 위해 ALS 증상 발병부터 사망 또는 중도절단(철회 시점 또는 2023.2.28. 데이터 마감일)까지의 시간을 추정하여 보수적인 '질병 기간' 분석을 실시함. 데이터 마감일 시점에 ALS 증상 발병 시점부터 사망 또는 중도절단 시점까지의 시간 중앙값은 위약/지연 시작군의 경우 3.3년(범위: 0.7~12.2년) 및 조기 시작군의 경우 3.9년(범위: 0.7~15.7년)이었음
  : ITT 모집단에서 조기 시작군은 지연 시작군에 비해 사망 사례 위험이 50%에서 73%까지 감소했음. RPSFTM 분석을 실시하여 조기 시작군에서의 관찰과 위약/지연 시작군에서 28주에 토퍼센으로 전환할 기회가 없었을 경우 발생할 것으로 예상되는 결과를 비교할 때, 이러한 감소폭은 재중도절단의 유무에 관계없이 더 컸음. 구체적으로, 사망에 상응하는 사례의 위험은 조기 시작군에서 75%에서 88%까지 감소했음.
  : 질병 진행 속도가 빠른 참가자에서 더 많은 사례가 발생할 것으로 예상하고, 기존의 사전 지정된 Nf 기반 질병 진행 하위군에 대해서도 분석이 실시되었음(FPS: 베이스라인 혈장 NfL 수치가 중앙값 75.6 pg/mL 이상인 참가자, SPS: 베이스라인 혈장 NfL 수치가 중앙값 75.6 pg/mL 미만인 참가자). FPS에서는 두 치료군 모두에서 사망 또는 PV까지의 시간 중앙값에 도달하여 조기 시작 토퍼센과 관련된 무진행 생존기간의 연장을 추정할 수 있었음(약 1.6년). 일관되게, 사망, PV 또는 질병 진행으로 인한 철회까지 경과 시간의 중앙값은 위약/지연 시작군에 비해 조기 시작 FPS 토퍼센 군에서 약 0.9년 더 길었음. Study 101 파트 C 베이스라인에서 사망까지 경과 시간 및 ALS 증상 발병에서 사망까지 경과 시간의 평가변수에 대해 위약/지연 시작군은 중앙값에 도달했으나, 조기 시작군은 중앙값에 아직 도달하지 않았음.
  : 생존기간 데이터를 더욱 맥락화하기 위해 A5V 보인자의 하위군(N=17)에 대해서도 유사한 분석을 실시했음. 비록 A5V는 주로 북미에서 발견되는 변이지만 SOD1 변이 중 그 특성이 가장 많이 규명되었으며, 약 1~1.2년의 질병 기간 중앙값과 일관성 있게 연관되는 것으로 밝혀짐. 데이터 마감일 시점에 3명의 A5V 보인자가 시험을 진행 중이었으며, ALS 증상 발병부터 사망 또는 중도절단 시점까지의 기간 중앙값은 조기 시작군에서 1.9년(범

위: 0.9~4.8년) 및 지연 시작군의 경우 1.3년(범위: 0.7~2.9년)이었음. 그러나, 이러한 변이 특이적 분석에 대한 해석은 변이가 있는 적은 시험 참가자 수, 불충분한 추적관찰 및/또는 매우 가변적(예: I114T)이거나 특성이 잘 밝혀지지 않은 자연 이력에 의해 제한됨

- (노출) 데이터 마감일(2023.2.28.) 시점에 SOD1-ALS 참가자에서 토퍼센 100mg에 대한 노출은 368.83참가자-년이었음(노출 중앙값: 148.4주, 범위: 4~245주). Study 102에 등록된 Study 101 파트 C 참가자는 생존기간이 증가했으며, 임상 기능, 호흡기 기능, 근력 및 삶의 질의 안정화 또는 개선이 2년 이상 유지되었음.

(안전성 통합 분석) ISS SAP Version 3.0 (2022.2.1)

- Study 101의 최종 안전성 데이터와 Study 102의 중간 안전성 데이터를 통합함. 2022.7.15. 안전성 데이터 마감일 기준으로 파트 C 참가자는 18개월 동안 추적관찰 기회를 가졌음

- 유럽 요청에 따라 진행 중인 OLE(Study 102)의 중간 데이터 마감은 2023.2.28.로 업데이트 (데이터베이스 잠금: 2023.5.18.)되었으며, Study 101과 102에 대한 최신의 통합 분석이 실시되었음.
- Study 102에 대한 새로운 분석은 ISS SAP Version 3.0에 따라 계획된 관련 분석의 하위 집합을 기반으로 했음. ABCL2 풀(즉, 임의의 용량으로 토퍼센을 투여받은 통합 데이터세트의 참가자)(n=166)와 ABCL1 풀(즉, 토퍼센 100mg을 최소 1회 투여받은 통합 데이터세트의 참가자)(n=147) 모두에 대한 분석이 실시되었음. 핵심 통합분석군은 시판 용량 100mg을 반영하는 풀인 ABCL1 풀임
  : Study 101 파트 C 참가자(위약 대비 토퍼센 100mg 의 안전성 프로파일 참조[RC1 및 RC2])
  : Study 101 및 Study 102의 통합 안전성 데이터세트(토퍼센 100mg)
  : CL1(토퍼센 100mg "조기 시작") 및 CL2(토퍼센 100mg "지연 시작")
  : SOD1-ALS 참가자(ABCL2)에 대해 모든 용량의 토퍼센에 대한 전반적인 안전성 프로파일 평가
  : SOD1-ALS 참가자의 하위군(예: 질병 진행 하위군("강화" 및 "기타"))에서 토퍼센 안전성 프로파일의 일관성 평가
- Study 233HV101은 참가자 수가 적고 Study 101 및 102과 모집단이 다르기 때문에 포함되지 않았음. Study 303은 현재 진행 중인 눈가림 시험이므로 포함되지 않았음

	233AS101 Part C (Part C participants)		233AS101 Part C and 233AS102 (Part C participants)	233AS101 Part A and B and 233AS102 (Part A and B participants) (2)	Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C participants)	
Treated Periods	Placebo-controlled period (RC)		tofersen treated period	tofersen treated period	tofersen treated period (ABCL)	
Pooled Groups(1)	Pool RC1	Pool RC2	Pool CL	Pool ABL	Pool ABCL1	Pool ABCL2
Treatment Cohorts	tofersen 100 mg	Placebo	tofersen 100 mg: 101 Part C and 102	Total tofersen 100 mg: 101 Part A and B and 102	Total tofersen 100 mg	Total tofersen all doses
Participants Included	For those who received tofersen in Part C during the randomized period of the study.	For those who received placebo in Part C during the randomized period of the study.	Total of all participants in Part C exposed to tofersen 100 mg during either Part C (i.e., CL1) or initiated during 102 (CL2); regardless of whether they entered 102. Note a subset of tables was presented for CL1 and CL2.	All participants from Part A or Part B of 101 who received tofersen 100 mg in either 101 Part B or in 102.	All participants who received tofersen 100 mg in either 101 Part B or Part C or in 102.	Total of all participants who were exposed to tofersen (regardless of dose). Participants who did not continue into 102 were also included. Participants who only ever received doses <100 mg were also included.
Data Included	All data from tofersen 100	All data from placebo	All data from tofersen 100 mg during 101	For participants from Part A or Part B who started	For participants from Part A or Part B who started	For participants from Part C 101 this included data

	mg during 101 Part C.	during 101 Part C.	Part C and 102. For those who initiated tofersen in 102 (CL2), data from the placebocontrolled period in 101 Part C were not included here.	on a lower dose in 102, this included data from first dose of 100 mg in 102 – disregard all previous data on tofersen at lower dose. For participants from Part B who started tofersen 100 mg, all data were included. For summaries by visit, if a participant received tofersen 100 mg in Part B and had more than a 24week gap between Study 101 and Study 102, only data from Study 102 were summarized in line with the Clinical Summary of Efficacy visit windows. For all other summaries, all data recorded during tofersen 100 mg exposure were included.	on a lower dose in 102, this included data from first dose of 100 mg in 102 – disregard all previous data on tofersen at lower dose. For participants from Part C this included data summarized under column CL. For summaries by visit, if a participant received tofersen 100 mg in Part B and had more than a 24-week gap between Study 101 and Study 102, only data from Study 102 were summarized in line with the Clinical Summary of Efficacy visit windows. For all other summaries, all data recorded during tofersen 100 mg exposure were included.	from CL. For participants from Part A or Part B of 101 this included all data from first dose of tofersen (regardless of which dose). Data from all doses of tofersen were included. For summaries by visit, if a participant received tofersen in Part A or B and had more than a 24-week gap between Study 101 and Study 102, only data from Study 102 were summarized in line with the Clinical Summary of Efficacy visit windows. For all other summaries, all data recorded during tofersen exposure were included.
Notes: (1): RC: 101 Part C randomized-controlled period; CL: 101 Part C and LTE (102); ABCL: 101 Part A/Part B/Part C and LTE (102). (2): ABL only applies to some tables, see each section for details.						

- (Study 101 파트 C 및 OLE: 핵심 안전성 분석 - ABCL1 풀) 2023.2.28. 데이터 마감일 기준

- (노출) SOD1 돌연변이가 없는 ALS 환자 4명을 포함한 166명은 408.82 참가자-년 동안 임의의 용량의 토퍼센에 노출되었으며, 노출 중앙값은 131.7주였음. Study 101 및 102에서 SOD1-ALS가 있는 참가자 총 147명은 신청용량인 토퍼센 100mg에 368.83 참가자-년 동안 노출되었으며, 노출 중앙값은 148.4주였음. 2023.2.28. 기준으로, Study 101 Part C에 등록된 모든 참가자는 무작위배정부터 적어도 2년 동안 추적관찰을 받을 기회가 있었음(추적관찰 기회 중앙값: 3.4년; 범위: 2.2 ~ 3.9년). Study 101의 Part A 및 B에 속한 참가자 중 Study 102에서 적어도 1회 용량의 토퍼센 100mg을 투여받은 참가자는 Study 102에서 중앙값 4.7년(범위: 3.1 ~ 5.8년) 동안 추적관찰을 받을 기회가 있었음

- (이상사례 요약) ABCL1의 146/147명(99.3%)이 AE를 경험했음. 빈번히 보고된 AE 중 다수는 ALS 의 자연 이력에서 발생하는 사례, 일반인에서 흔히 발생하는 사례 또는 LP 시술에 따른 이차적 사례와 일치했음. 대부분의 AE는 경증 또는 중등증이었음. 65명(44.2%)이 최소 1회의 SAE를 보고했으며 22명(15.0%)이 치명적인 AE를 경험했음. 30명(20.4%)이 시험 치료 중단을 초래한 AE를 보고했으며, 28명(19.0%)이 시험 철회를 초래한 AE를 보고했음. 대다수(98명[66.7%])는 약물 관련된 것으로 평가된 AE를 최소 1회 겪었음

233AS101 and 233AS102 ISS: Overall summary of adverse events - safety population

Page: 1 of 1

	RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period		CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period	ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period	
	tofersen 100 mg (N=72) n (%)	placebo (N=36) n (%)	tofersen 100 mg (N=104) n (%)	Total tofersen 100 mg (N=147) n (%)	Total tofersen all doses (N=166) n (%)
Number of subjects with treatment emergent event					
Any event	69 (95.8)	34 (94.4)	103 (99.0)	146 (99.3)	164 (98.8)
CTCAE grade (a)					
Grade 1: mild	25 (34.7)	15 (41.7)	12 (11.5)	17 (11.6)	25 (15.1)
Grade 2: moderate	32 (44.4)	15 (41.7)	43 (41.3)	64 (43.5)	68 (41.0)
Grade 3: severe or medically significant	10 (13.9)	4 (11.1)	25 (24.0)	36 (24.5)	39 (23.5)
Grade 4: life-threatening	1 (1.4)	0	5 (4.8)	7 (4.8)	7 (4.2)
Grade 5: death related	1 (1.4)	0	18 (17.3)	22 (15.0)	25 (15.1)
Related event (b)	28 (38.9)	2 (5.6)	66 (63.5)	98 (66.7)	105 (63.3)
Events related to lumbar puncture (c)	58 (80.6)	29 (80.6)	87 (83.7)	126 (85.7)	143 (86.1)
Serious event	13 (18.1)	5 (13.9)	48 (46.2)	65 (44.2)	71 (42.8)
Related serious event	4 (5.6)	0	7 (6.7)	10 (6.8)	11 (6.6)
Events leading to drug withdrawal	4 (5.6)	0	23 (22.1)	30 (20.4)	31 (18.7)
Events leading to study withdrawal	3 (4.2)	0	22 (21.2)	28 (19.0)	31 (18.7)
Events leading to drug interruption	3 (4.2)	0	22 (21.2)	28 (19.0)	30 (18.1)
Events leading to hospitalization	13 (18.1)	4 (11.1)	41 (39.4)	55 (37.4)	55 (33.1)
Number of subjects who died	1 (1.4)	0	18 (17.3)	22 (15.0)	25 (15.1)

NOTE 1: A subject can appear in more than one category.
(a) Each subject counted once at maximum CTCAE grade.
(b) Related as assessed by the investigator.
(c) Related to lumbar puncture as assessed by the investigator.
Source: biib067/iss/iss-bla4/t-ae-summary.sas **Data Cutoff:** 28FEB2023 **Run Date:** 22MAY2023

- 가장 빈번한(즉, 참가자의 >15%에서 보고됨) AE는 두통, 시술 관련 통증, 낙상, 등허리 통증, 사지 통증, 관절통, COVID-19, 피로, CSF 단백질 증가, 오심, 요추 천자 후 증후군, 근육 연축, 비인두염, 어지러움, 근육통, 변비, 발열, CSF 백혈구 수 증가 및 타박상이었음

대표 용어별 100 참가자-년당 ≥15건 발생한 이상사례 발생률 - ABCL1 풀

	Total tofersen 100 mg (N=147) Participant years (incidence rates per 100 participant-years)
Participant years	368.83
PT	
Headache	90 (24.4)
Procedural pain	86 (23.3)
Fall	71 (19.3)
Back pain	67 (18.2)
Pain in extremity	61 (16.5)

NOTE 1: Only treatment emergent adverse events are summarized. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 25.1).
NOTE 2: The subject years present the total entire follow-up time among the subjects in the analysis population, which is calculated as the sum of the time from the first dose until the last day of each subject divided by 365.25. Numbers in parentheses are incidence rates per 100 participant-years. The incidence rate is calculated as the number of events divided by the subject years, where the gaps between end of study for 233AS101 and screening of 102 are removed.
NOTE 3: Preferred terms are presented in decreasing frequency.

- (중증도별 이상사례) 3등급 이상 AE는 참가자의 44.2%에서 발생하였으며, 이러한 사례의 대부분은 SAE였음. 3등급 이상인 AE에서 발생률이 가장 높은 AE의 SOC는 호흡기, 흉곽 및 종격 장애였으나, 1명의 참가자가 경험한 구인두 통증을 제외하고 SOC 감염 및 기생충 감염으로 인한 호흡기 사례를 포함해 어떠한 호흡기 사례도 약물 관련된 것으로 간주되지 않았음. 많은 호흡기 사례는 기저 질환과 관련으로 보임
- (TEAE) 시험 치료와의 관련 AE는 토퍼센 100mg 치료군(ABCL1)에서, 98명(66.7%)이 시험자에 의해 토퍼센과 관련된 것으로 간주되었음. 발생률이 ≥5%인 관련 AE는 CSF 단백질 증가(22.4%), 사지 통증(17.7%), CSF 백혈구 수 증가(14.3%), 두통(13.6%), 근육통(10.2%), 뇌척수액 세포 증가증(8.2%), 시술 관련 통증(6.8%), 지각 이상 및 등허리 통증(각각 6.1%) 및 피로(5.4%)였음
- (중대한 이상사례(SAE)

233AS101 and 233AS102 ISS: Related serious adverse events by system organ class and preferred term - safety population

	RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period		CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period	ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period	
	tofersen 100 mg (N=72) n (%)	placebo (N=36) n (%)	tofersen 100 mg (N=104) n (%)	Total tofersen 100 mg (N=147) n (%)	Total tofersen all doses (N=166) n (%)
Number of subjects with any related serious event	4 (5.6)	0	7 (6.7)	10 (6.8)	11 (6.6)
Nervous system disorders	2 (2.8)	0	5 (4.8)	7 (4.8)	7 (4.2)
Intracranial pressure increased	0	0	2 (1.9)	3 (2.0)	3 (1.8)
Headache	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
Lumbar radiculopathy	1 (1.4)	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
Myelitis transverse	1 (1.4)	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
Radiculopathy	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.6)
Infections and infestations	1 (1.4)	0	2 (1.9)	3 (2.0)	3 (1.8)
Myelitis	1 (1.4)	0	1 (1.0)	2 (1.4)	2 (1.2)
Meningitis aseptic	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
Eye disorders	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
Papilloedema	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
Gastrointestinal disorders	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.6)
Gastritis	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.6)
Pancreatitis	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.6)
Injury, poisoning and procedural complications	1 (1.4)	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
Meningitis chemical	1 (1.4)	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
Investigations	0	0	0	0	1 (0.6)
CSF protein increased	0	0	0	0	1 (0.6)
CSF white blood cell count increased	0	0	0	0	1 (0.6)

NOTE 1: Only treatment emergent adverse events are summarized. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 25.1).
NOTE 2: System organ class and preferred term are presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
NOTE 3: Relationship to study drug per investigator assessment.
Source: biib067/iss/iss-bla4/t-ae-socpt.sas:t-ae-socpt-relser.rtf **Data Cutoff:** 28FEB2023 **Run Date:** 22MAY2023

- (약물이상반응(ADR)

233AS101 and 233AS102 ISS: Adverse drug reactions for pooled groups - safety population

	RC: 233AS101 Part C (Part C subjects) placebo-controlled period		CL: 233AS101 Part C and 233AS102 (Part C subjects) tofersen treated period	ABCL: Overall 233AS101 and 233AS102 (Parts A, B and C subjects) tofersen treated period	
Adverse Drug Reaction	tofersen 100 mg (N=72)	placebo (N=36)	tofersen 100 mg (N=104) n (%)	Total tofersen 100 mg (N=147)	Total tofersen all doses (N=166) n (%)
Pain	30 (41.7)	8 (22.2)	66 (63.5)	97 (66.0)	102 (61.4)
Fatigue	12 (16.7)	2 (5.6)	30 (28.8)	42 (28.6)	47 (28.3)
Arthralgia	10 (13.9)	2 (5.6)	35 (33.7)	50 (34.0)	54 (32.5)
Myalgia	10 (13.9)	2 (5.6)	21 (20.2)	28 (19.0)	31 (18.7)
CSF white blood cell increased	10 (13.9)	0	32 (30.8)	39 (26.5)	50 (30.1)
CSF protein increased	6 (8.3)	1 (2.8)	28 (26.9)	39 (26.5)	44 (26.5)
Musculoskeletal stiffness	4 (5.6)	0	7 (6.7)	10 (6.8)	12 (7.2)
Neuralgia	4 (5.6)	0	6 (5.8)	7 (4.8)	7 (4.2)
Pyrexia	3 (4.2)	1 (2.8)	19 (18.3)	27 (18.4)	31 (18.7)
Myelitis	2 (2.8)	0	2 (1.9)	4 (2.7)	4 (2.4)
Radiculitis	1 (1.4)	0	2 (1.9)	4 (2.7)	4 (2.4)
Aseptic meningitis	1 (1.4)	0	4 (3.8)	6 (4.1)	6 (3.6)
Papilledema	0	0	6 (5.8)	7 (4.8)	7 (4.2)

NOTE 1: Myelitis includes preferred term of myelitis, myelitis transverse and neurosarcoidosis. Radiculitis includes preferred term of radiculopathy and lumbar radiculopathy. Aseptic meningitis includes preferred term of meningitis chemical, meningitis aseptic. Papilledema includes preferred term of papilloedema and intracranial pressure increased.
NOTE 2: Pain includes preferred term of pain, back pain, and pain in extremity.
NOTE 3: CSF white blood cell increased includes preferred term of CSF white blood cell count increased and Pleocytosis.
Source: biib067/iss/iss-bla4/t-ae-adr-all.sas **Data Cutoff:** 28FEB2023 **Run Date:** 26MAY2023

233AS101 and 233AS102 ISS: Serious adverse reactions for pooled group ABCL1 - safety population

Page: 1 of 1

Serious ADRs (PTs)	Frequency of Serious ADRs n/N (%)	Frequency Category (a)	Severity	Severity n/N (%)
Myelitis	4/147 (2.7)	Common	Mild	1/147 (0.7)
Radiculitis	2/147 (1.4)	Common	Moderate	1/147 (0.7)
Aseptic meningitis	2/147 (1.4)	Common	Moderate	1/147 (0.7)
Papilledema	4/147 (2.7)	Common	Mild	1/147 (0.7)

NOTE 1: Myelitis includes preferred term of myelitis, myelitis transverse and neurosarcoidosis. Radiculitis includes preferred term of radiculopathy and lumbar radiculopathy. Aseptic meningitis includes preferred term of meningitis chemical, meningitis aseptic. Papilledema includes preferred term of papilledema and intracranial pressure increased.

NOTE 2: The most conservative approach (least severe) is used to report severity for each preferred term.

NOTE 3: Only serious adverse events with the specified preferred terms are included in this table.

(a) Frequency categories are defined as follows: Very common (>=1/10); Common (>=1/100 to <1/10); Uncommon (>=1/1,000 to <1/100); Rare (>=1/10,000 to <1/1,000); Very Rare (<1/10,000).

Abbreviation: ADR = adverse drug reaction; n = number of subjects who experienced the serious ADR; N = total number of subjects in ABCL1 group; PT = preferred term.

Source: biib067/iss/iss-bla4/t-ae-adr-ser.sas **Data Cutoff:** 28FEB2023 **Run Date:** 06JUN2023

- (LP와의 상관관계별 이상사례) 126명(85.7%)이 시험자에 의해 LP와 관련된 것으로 간주된 AE로 보고함. 발생률이 ≥10%인 LP 관련 AE는 시술 관련 통증(57.8%), 두통(44.9%), 등허리 통증(32.7), 요추 천자 후 증후군(24.5%)이었음. LP와 관련된 AE 중 발생률이 가장 높은 AE(66.0%)의 SOC는 손상, 중독 및 시술 합병증이었음
- (사망) ABCL1 풀 22/147명, ABCL2 풀 25/166명이 치명적인 사례를 겪었음. 사망 중 어느 것도 약물관련은 없었음. 대부분의 치명적인 사례는 ALS가 있는 환자의 일반적인 사망 원인인 호흡기 원인과 관련이 있었음.
- (기타 중대한 이상사례) 65명(44.2%)이 최소 1건의 SAE를 보고했음. 대부분의 SAE는 참가자의 기저 ALS 또는 ALS와 관련된 동반이환과 일치하는 사례였음. 10/65명(6.8%)이 약물관련으로 평가된 SAE였음. 이러한 관련 SAE 중 거의 모두가 신경학적 사례였으며, 나머지는 동일한 참가자에서 보고된 위염 및 췌장염 사례였음. 가장 빈번한 약물관련성 없는 SAE는 호흡기, 흉곽 및 종격 장애로, 호흡 부전, 흡인성 폐염증, 폐 색전증과 같이 ALS 질병 진행과 연관되는 사례가 포함되었음. 두 번째로 빈번하게 보고된 SOC는 감염 및 기생충 감염이었으며, 이 SOC 에서 최소 2명의 참가자에서 보고된 사례로는 흡인성 폐렴, COVID-19, 폐렴, 척수염, 패혈성 쇼크, 그리고 요로 감염이 있었음
- (시험 치료 중단 또는 시험 철회를 초래한 이상사례) 시험 치료 중단을 초래한 AE는 거의 항상 시험 철회를 초래했음. 30/147명(20.4%)이 시험 치료 중단을 초래한 AE를 보고했으며, 28/147명(19.0%)이 시험 철회를 초래한 AE를 보고했음. 시험 치료 중단 및 시험 철회를 초래한 대부분의 AE는 시험자에 의해 중대한 것으로 평가되었으며 기저 ALS 질환과 관련이 있었음
- (치료 일시중지를 초래한 이상사례) 28/147명(19.0%)이 시험 치료 일시중지를 초래한 AE를 보고했음. 시험 치료 일시중지를 초래한 AE는 COVID-19(10명[6.8%]), 비인두염, 두통 및 심부 정맥 혈전증(각각 2명[1.4%])을 제외하고 각각 1명에서만 발생했음
- (CSF 이상 - 중대하지 않은 약물이상반응) CSF WBC 수 증가 및 CSF 단백질 증가와 관련된 AE는 토퍼센 임상시험에서 ADR로 식별되었음. CSF 백혈구 수 증가(CSF 백혈구 수 증가 및 뇌척수액 세포 증가증의 PT가 포함됨) 및 CSF 단백질 증가의 중대하지 않은 ADR은 각각 39명(26.5%)에서 보고되었으며, 많은 수가 약물관련으로 평가되었음. 토퍼센 중단 또는 시험 철회를 초래한 사례는 없었음
- (통증 - 중대하지 않은 약물이상반응) 토퍼센 임상시험에서 통증(PT: 통증, 등허리 통증, 사지 통증), 피로, 관절통, 근육통, 근골격 경직, 신경통 및 발열 등이 기타 중대하지 않은 ADR로 식별되었음. 투여 후 첫 24시간 동안 참가자의 >10%에서 통증(58.5%), 근육통(12.9%), 관절통(17.0%) 및 피로(14.3%)의 ADR이 발생했음. 전체적으로 참가자의 >10%에서 통증(66.0%), 관절통(34.0%), 근육통(19.0%) 및 발열(18.4%)의 ADR을 보였음. 참가자의 >5%에서 근골격 경직 사례(6.8%)를 경험했음. 2022.7.15. 이후 새로운 중대하지 않은 ADR은 없었음
- (중대한 약물이상반응) 토퍼센 임상시험에서 식별된 중대한 ADR은 척수염(PT: 척수염, 횡단성 척수염 및 신경 사르코이드증[VT: 신경 사르코이드 횡단성 척수염]), 신경근염(PT: 신경 뿌리 병증 및 요추 신경근 병증), 무균 수막염(PT: 화학적 수막염, 무균 수막염) 및 시신경 유두 부종(PT: 시신경 유두 부종 및 두개 내압 증가)임. 2022.7.15. 이후 새로운 중대하지 않은 ADR은 없었음

  : (척수염 및 신경근염) 2023.2.28. 기준으로, 총 6명이 척수염 또는 신경근염의 SAE를 경험했음. 모든 사례는

2022.7.15. 기준으로 해소됨. 시험자는 5/6건을 약물관련으로 간주했음. 4/147명(2.7%)이 척수염(PT: 척수염, 횡단성 척수염, 신경 사르코이드증)을 보고했으며, 2/147명(1.4%)은 신경근염(PT: 신경 뿌리 병증 및 요추 신경근 병증)의 SAE를 보고했음. 이외에도 요추 신경근 병증(2명: 108-403 및 204-401[이 참가자는 요추 신경근 병증의 SAE 도 보고함])과 신경 뿌리 병증(1명, 902-401)의 중대하지 않은 AE가 보고되었음. 어느 것도 토퍼센 중단 또는 시험 철회를 초래하지 않았음. 이들 각각은 경증 내지 중등증이었으며 약물관련으로 평가되었음.

: (시신경 유두 부종) 2023.2.28. 기준으로, 총 4명이 시신경 유두 부종(1명[0.7%]) 또는 두개 내압 증가(3명[2.0%])의 SAE를 경험했음. 4건의 모두 약물관련으로 평가됨. 2022.7.15. 기준으로, 2건의 SAE만 진행 중이었음

: 전체적으로 5명(참가자 130-411, 130-418, 103-401, 501-402, 101-413)이 시신경 유두 부종의 중대하지 않은 ADR을 보고했음. 모든 중대하지 않은 사례는 경증 내지 중등증로 평가되었으며 약물관련으로 평가됨. 참가자 130-415 에서 CSF 압력 상승의 중대하지 않은 AE 1건이 보고되었으며(2023.2.28. 기준으로 진행 중), 이는 경증의 약물관련성 있음으로 평가됨.

: (무균 수막염) 2023.2.28. 기준으로, 총 2명이 무균 수막염의 SAE를 경험했으며 모두 약물관련성 있음으로 평가됨. 총 4명이 화학적 수막염(2명, 참가자 130-404 및 130-411) 및 무균 수막염(2명, 참가자 902-401 및 501-402)의 중대하지 않은 PT를 보고했으며, 이들 모두 약물관련성 있음으로 평가됨. 그중 참가자 902-401에 대해 보고된 무균 수막염의 중대하지 않은 AE 1건은 이전에 2022.7.15. 데이터 마감일 당시 수막염 VT(PT: 수막염)으로 보고되었으나, 무균 수막염으로 업데이트되었음. 화학적 수막염 및 무균 수막염의 모든 중대하지 않은 사례는 2023.2.28. 기준으로 계속 진행되고 있음.

- (임상 실험실 평가) 혈액학, 혈액화학, 응고 파라미터에서 안전성 우려 사항이나 경향은 확인되지 않았음.
- (CSF) 다수의 참가자가 CSF 단백질 및/또는 백혈구 수에 이상이 있는 것으로 관찰되었음. 참가자의 총 90.8% 및 90.6%가 CSF 백혈구 및 CSF 단백질이 각각 높은 수준으로 이동했으며 거의 모든 참가자(91.2%)의 CSF 백혈구 수치가 최소 1회 >5 × 106/L였으며 참가자의 80.3%는 이 수치가 최소 1회 >10 × 106/L였음. 그러나 참가자의 8.8%만이 뇌척수액 세포 증가증 AE를 보고했고, 26.5%는 CSF 단백질 증가를 보고했으며, 18.4%는 CSF 백혈구 수 증가를 보고했음

(면역원성 통합 분석)

- Study 101의 최종 면역원성 데이터와 Study 102의 중간 면역원성 데이터(2022.7.15. 데이터 마감일 기준)를 통합함. ADA에 대한 베이스라인 후 혈장 검체와 함께 Study 101 및 102에서 토퍼센 100mg을 투여한 참가자(N=147; ABCL1) 전체 인원에 대해 혈장 내 토퍼센에 대한 면역원성 반응이 제시되었음. 또한 유효성과 면역원성의 관계에 대한 탐색적 분석에 대해서는 2022.1.16. 데이터 마감일이 사용되었음

- Pool ABCL(전체 101명 및 102명(A, B 및 C 부분 참가자) 토퍼센 치료 기간)에서 혈장 내 토퍼센에 대한 면역원성 반응은 베이스라인 이후 혈장 샘플을 사용하여 토퍼센 치료 참가자 166명(모든 용량)의 ADA에 대해 평가되었음. 5/166명(3.0%)은 베이스라인에서 ADA 양성이었음. 토퍼센 치료 참가자 97명(58.4%)은 치료로 인해 발생한 ADA를 개발했으며, 그 중 14명(8.4%)은 일시적이고 83명(50.0%)은 지속적이었음
- Pool CL(연구 101 Part C 및 102 tofersen 치료 기간)에서 3/104명(2.9%)이 베이스라인에서 ADA 양성이었음. ADA 양성이 된 66/104명(63.5%)의 tofersen 치료 참가자 중 10명(9.6%)은 일시적 반응, 56명(53.8%)은 지속적인 반응을 보인 것으로 간주되었음
- Pool ABL(연구 101, 파트 A 및 B, 102)에서 6/43명(14.0%)이 베이스라인에서 양성 반응을 보였음. ADA 양성 반응을 보인 토퍼센 치료 참여자 중 27/43명(62.8%) 중 7명(16.3%)은 일시적 반응을 보였고 20명(46.5%)은 지속적인 반응을 보인 것으로 간주되었음.
- (과량투여)

: 토퍼센을 포함한 ASO 계열의 어떠한 약물도 남용 가능성이 있는 것으로 알려져 있지 않음. 표적 작용 기전과 IT 투여 경로(진료실 내 투여 필요)를 고려할 때, 토퍼센의 약물 남용 가능성은 무시할 수 있을 것으로 예상됨. 토퍼센은 말초 투여 후 혈액뇌장벽을 통과하지 않으므로 우발적 IV 또는 피하 내 투여와 관련된 약물 남용 가

능성을 배제할 수 있음. 토퍼센은 mRNA에 대한 결합 특이성에 따라 약물 남용에 관여하는 것으로 알려진 수용체와 결합할 가능성이 낮음. 원숭이에 대한 반복 투여 독성시험에서 신경 행동 평가는 정상 범위 내에 있었음. 기분 상승 또는 환각과 같은 약물 남용의 전형적인 AE 패턴은 토퍼센 임상 프로그램에서 매우 드물게(<2%) 관찰되었음

- (임신 및 수유 중 사용)

: (임신) 토퍼센이 인간의 생식력에 미치는 잠재적 영향에 대해 이용할 수 있는 데이터는 없음. 가임기 여성 또는 치료 중에 임신한 여성의 경우, 토퍼센 치료의 잠재적 위험 대비 유익성을 논의해야 함. 비임상시험에서 수컷 마우스에 대해 30 mg/kg 토퍼센 투여 시(토퍼센 100mg 투여 후 인체 노출[AUC]의 55배) 최소한에서 경증의 정세관 변성, 정세관 확장, 정세포 정체, 상피세포 자멸사, 고환 내 세포 파편 증가 및 부고환 내 정액 저하증이 관찰되었으나, 교미 및 수태능 또는 정자 파라미터에 대해 토퍼센 관련 영향은 없었음. 암컷 마우스에서는 토퍼센 관련 사망률이나 조산이 없었으며 교미 또는 생식력에 대한 영향은 없었음. 토퍼센은 토끼의 배태자 발달이나 마우스의 주산기/산후 발달에 부정적인 영향을 미치지 않았으나, 토퍼센은 7개의 염기쌍 불일치로 인해 설치류의 SOD1에 결합하지 않으므로 SOD1 단백질의 녹다운이 인간의 생식 기능 및 배아 발달에 미치는 영향은 알려져 있지 않음

: (수유) 인간을 대상으로 수유 중 토퍼센 사용에 대한 데이터는 없음. 토퍼센 또는 그 대사체가 인간의 모유로 배설되는지 여부는 알려져 있지 않음. 신생아 또는 영아에 대한 위험을 배제할 수 없음. 모유 수유를 중단할지 또는 토퍼센 요법을 중단/기피할지 여부는 아동에 대한 모유 수유의 유익성과 여성에 대한 치료의 유익성을 고려하면서 결정해야 함. 토퍼센은 용량 투여 후 토퍼센을 투여한 모든 동물의 마우스 모유 검체에서 토퍼센이 검출되었음

- (운전 또는 기계 작동 능력 또는 정신기능장애에 대한 영향)

: 토퍼센 치료 중에 기계를 운전하거나 사용하는 능력에 미치는 영향에 대한 시험은 수행되지 않았음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

- 해당없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 신청 질환은 '과산소 디스뮤타아제1(superoxide dismutase 1; SOD1) 유전자 변이가 있는 근위축성 측삭경화증(amyotrophic lateral sclerosis; ALS) 성인 환자의 치료'임. 이 약의 유효성은 SOD1 유전자 변이가 있는 ALS 환자에서 혈장 신경미세섬유 경쇄(neurofilament light chain)의 수치 감소로 확인되었음.
- 233AS101 Part C는 핵심임상시험으로 1차 및 2차 유효성 평가변수에서 통계적 유의성을 입증하지 못했음. 다양한 하위분석 및 사후분석을 실시하였으며, OLE 시험인 102 시험 결과를 포함하여 통합 유효성 분석을 실시함. 이에 제출된 자료의 타당성에 대해 보완답변에 따른 재검토가 필요하고 이를 통해 임상적 유익성-유해성 분석을 통한 신청품목의 타당성 추가 논의 필요함
- 1차 평가변수는 기저 시점 대비 197일(28주)차의 ALSFRS-R 총점 변화로, 28주에 측정된 ALSFRS-R에 의해 측정된 기능 저하는 위약군에 비해 토퍼센군에서 감소했으나, mITT 대상군에서 통계적으로 유의한 차이는 없었음(치료 차이 1.2점 [95% CI: -3.2, 5.5], p=0.9689). ANCOVA+MI (민감도 분석)의 결과는 JRT+MI의 결과를 지지함(p=0.5998). 비mITT 대상군에서는 1.4점(95% CI: -1.1, 3.9), 명목형 ANCOVA+MI p=0.2726로 통계저으로 유의하지 않았음
- 사후분석인 ITT 대상군에서는 기저 시점의 혈장 NfL(neurofilament light chain) 수치가 중앙값 이상인 더 균일하고 급속히 진행하는 하위군에서 더 큰 효과가 관찰되었음(치료 차이 3.9점 [95% CI: -1.00, 8.86], 사후분석 p=0.1184). 초기 기울기의 감소가 0.9 이상인 급속히 진행하는 하위군에서도 유사한 결과가 나타났음(치료 차이 3.0점 [95% CI: -2.23, 8.19], p=0.3815). 일관되게 ITT 대상군의 대치 모형에 기저 시점의 혈장 NfL 수치를 포함하

고 ANCOVA 모형에서 증상 발생 이후 질병 기간을 기저 시점 혈장 NfL로 대체한 사후 분석에서는 치료 차이가 2.1로 증가함(95% CI: -0.33, 4.54; 명목형 JRT + MI p=0.5015; ANCOVA 명목형 p=0.0904).

- 계층적 검정 순서에 따른 2차 평가변수인 기저 시점 대비 197일(28주)차의 CSF 내 총 SOD1 단백질 수치 변화, 혈장 NfL 수치 변화, SVC(slow vital capacity, 호흡기능) 변화는 통계적으로 유의하지 않았음
- SOD1-ALS 환자 108명 대상 핵심임상시험(101 partC)에서 1차 평가변수 ALSFRS-R은 위약군 대비 통계적 유의성을 보이지 못했으나, SOD1-ALS의 병태생리와 토퍼센 작용기전과 관련된 CSF SOD1 단백질(38% 감소, p<0.0001) 및 바이오마커인 혈장 NfL(67% 감소, p<0.0001) 수치가 유의미하게 감소하고, 장기안전성시험(102시험) 24주 기간까지 감소가 지속유지됨.
- 따라서 현 시점에서는 신청 적응증으로 동일하게 허가된 기존 치료제가 없고 해당 환자에서 의학적 미충족 의료요구를 충족시키는 하나의 옵션이 될 수 있음. 중앙약심 회의(25.7.22)를 통해 조건부 허가 타당성을 인정받았음

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- SOD1-ALS 환자의 토퍼센 치료에 대한 주요 안전성 자료는 무작위, 위약 대조 연구(임상시험 101 파트 C)와 진행 중인 OLE(임상시험 102) 연구에서 총 166명의 ALS 환자 중 4명을 제외한 모든 SOD1-ALS 환자에서 통합 안전성 분석(ISS)을 통해 잘 특성화됨.
- 2023년 2월 28일 기준으로, 총 147명의 환자가 100mg의 토퍼센에 368.83명의 환자-기간 동안 노출되었으며, 노출 기간 중앙값은 148.4주임.
- 토퍼센 치료 중 보고된 대부분의 이상사례는 SOD1-ALS에서 관찰되는 이상사례의 유형과 중증도, 또는 요추천자 절차에서 관찰된 사건과 일치함.
- 가장 흔하게 관찰된 AE는 경증에서 중등증이었으며, 치료 중단이나 용량 조절을 필요로 하지 않았음.
- 100mg의 토퍼센으로 치료받은 147명의 환자 중 총 22명이 사망하였으며, 용량의 토퍼센을 투여받은 166명의 환자 중 25명이 사망함.
- 대부분의 사망은 호흡기와 관련이 있으며, 이는 ALS 환자에서 일반적으로 관찰되는 사망 원인과 일치하며, 이들 중 어느 것도 토퍼센과 관련이 있는 것으로 간주되지 않았음.
- 토퍼센을 투여받은 환자에서 척수염/신경근염, 유두부종, 그리고 무균성 뇌수막염의 심각한 약물 이상반응이 관찰되었으며, 이러한 반응은 표준 치료로 관리가 가능함.
- 통증, 피로, 관절통, 근육통, CSF 백혈구 증가, CSF 단백질 증가, 근골격계 경직, 신경통 및 발열의 심각하지 않은 약물 이상반응이 확인되었으며, 이들은 대체로 경증에서 중등증이었으며 치료를 제한하지 않았음.
- 세포 증가와 단백질 상승을 포함한 CSF 실험실 이상소견은 흔하게 관찰됨. 대부분은 무증상이었으며 치료를 제한하지 않았음.
- 요추천자와 관련된 사건은 위약 및 토퍼센 치료를 받은 환자 모두에서 흔했지만, 대체로 경미에서 중등도의 중증도였으며 표준 치료로 관리가 가능했고 치료를 제한하지 않음.
- 토퍼센과 요추 천자를 통한 투여는 SOD1-ALS 치료에 대해 전반적으로 내약성이 우수하며, 수용 가능한 안전성 프로파일을 보임.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- SOD1-ALS는 매우 드문 ALS 유전적 하위군으로 ALS 는 점점 더 불능화되고, 환자, 그 가족 및 간병인에게 파괴적인 영향을 미치는 궁극적으로 치명적인 신경변성 질환임. ALS를 가지고 사는 사람의 기능을 보존하고 및/또는 수명을 연장하는 효과적인 치료에 대한 미충족 요구가 계속해서 있음
- SOD1-ALS는 독성 SOD1 단백질의 축적으로 이어지는 SOD1 유전자 돌연변이에 의해 유발됨. 토퍼센은 SOD1-mRNA에 특이적으로 결합하여 분해하고 그래서 SOD1 단백질 합성을 감소시킴으로 SOD1-ALS의 기저질환 병리학을 목표로 하도록 설계된 ASO임. 토퍼센 임상 개발 프로그램은 토퍼센 개시 당시에 나이가 21~78세인 166

명의 ALS 참가자(162명은 SOD1-ALS 가 있는)를 대상으로 토퍼센의 유효성 및 안전성을 평가하였음. 토퍼센 투여는 표적 결합을 확인해 주는 SOD1 단백질 감소로 이어졌으며, 원인 단백질의 저하는 신경미세섬유 감소로 이어졌는데, 이는 토퍼센이 질병 과정의 중심인 축삭 손상 및 신경변성을 느리게 한다는 것을 시사함. 시간이 경과함에 따라, 이 생물학적 활성은 특히 보다 이른 치료 개시 시, 임상적 유익성이 있다고 보여짐. 비임상 및 임상적으로, 토퍼센 투여는 표적 결합의 간접적인 증거를 제공하는 총 CSF SOD1 단백질의 수치를 저하시켰으며, 이러한 감소는 치료 개시 후 약 8~12주 경에 검출되었는데, 이 시점은 토퍼센의 항정상태에 도달하기 위해 필요한 시간 및 SOD1 단백질의 추정되는 반감기(각각 약 1개월)와 일치함. 원인 단백질의 이러한 초기 감소는 12~16 주 경에 신경미세섬유의 완건하고 지속적인 감소로 나타난 바와 같이 축삭 손상 및 신경변성의 감소로 이어졌음

- (유효성) 생물학적 활성에 대한 명확한 증거에도 불구하고, Study 101 Part C의 28주에 1차 분석에서 통계적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았음. 그러나, 임상 기능, 호흡기 기능, 근력 및 QoL 측정치에 걸쳐 토퍼센에 유리한 일관된 추세가 관찰되었으며, 이러한 추세는 위약군과의 차이를 관찰하기에 충분한 감소가 있었던 고속 진행(베이스라인 NfL이 더 높은) 참가자에서 가장 뚜렷했음. 이러한 효과는 ALS에서 임상적으로 매우 유의미한 체중 손실의 뚜렷한 안정화에 의해 추가로 뒷받침되었음. 최대 생물학적 활성의 발생 지연(약 12~16주)은 Study 101 Part C의 기간을 결정할 때 충분히 고려되지 않았음. 이는 적절히 보정되는 않는 경우 편향을 유도했을 수 있는 위약군에서 예상보다 더 느린 진행 및 치료군 간 베이스라인 질병 진행의 주요 불균형에 의해 더욱 혼동되었음
- 지연 시작군이 28주에 공개 라벨 치료로 전환할 기회가 있었음에도 불구하고, 52주에 보다 이른 토퍼센 개시에 유리한 명목상 통계적으로 유의한 차이가 관찰되었음. 조기 시작 토퍼센에 유리한 이러한 차이가 어떤 하위군, 통계 방법 및/또는 공변량이 통합되었는지에 상관없이 식별 가능했음
  - 임상 기능(ALSFRS-R): 조기 시작군에 속한 참가자는 추적관찰 52주 후에 지연 시작군보다 기능이 평균 3.5점 덜 감소한 것으로 나타났음. 이는 지금까지 ALS 임상시험에서 관찰된 가장 큰 치료군 간 차이임
  - 호흡기 기능(SVC): 조기 시작군에 속한 참가자는 추적관찰 52주 후에 지연 시작군보다 호흡기 기능이 평균 9.2점 덜 감소한 것으로 나타났음. 이는 환기요법 없이 살아 있는 시간의 연장으로 이어질 것으로 예상되는 차이임
  - 근력(HHD): 조기 시작군에 속한 참가자는 추적관찰 52주 후에 지연 시작군보다 근력이 평균 0.28 점 덜 감소한 것으로 나타났음. 토퍼센 투여와 함께 관찰된 근력의 안정화 및 개선(일부 경우에)은 ALS의 자연 이력과 완전히 모순됨
  - 전통적인 임상 결과 측정치에 미치는 이러한 영향은 질병 중증도(ALSAQ-5) 및 QoL (EQ-5D-5L)에 대한 환자 보고 결과의 명확하고 일관된 결과에 의해 추가로 뒷받침됨
  - 보다 긴 추적관찰에서, 조기 시작군은 두 군 모두에서 사건의 수가 여전히 제한적이긴 하지만, 무사건 생존기간 및 생존기간의 뚜렷한 연장을 경험하였음
- 위해성 토퍼센의 위해성은 그 잠재적 위해성 및 그 투여 절차의 위해성과 비교되어야 함. 토퍼센 치료 동안 보고된 대부분의 AE는 SOD1-ALS 환자, 흔한 동반이환이 있는 환자 또는 요추 천자 시술 맥락에서 관찰된 사건을 경험한 환자에서 발견된 AE 의 종류 및 중증도와 일치했음. 시험 치료 시점과 AE 또는 SAE 발생 간에 양상은 관찰된 바 없었음. 22건의 사망은 어떤 용량이든 토퍼센으로 치료받은 참가자에서 보고되었음. 참가자에서 보고된 사망 원인의 대부분은 사실상 호흡기 사건으로, 이는 ALS 환자에서 가장 많이 발견되는 사망의 원인과 일치했음
- (안전성) 토퍼센 임상 프로그램은 토퍼센 100 mg IT 월 1회 투여가 다음의 위해성과 연관이 있다는 것을 확인함. 토퍼센을 투여받은 참가자에서 척수염/신경근염, 시신경 유두 부종 및 무균 수막염의 중대한 ADR이 관찰되었음. 이러한 반응은 표준 치료로 관리가 가능했음. 뇌척수액 세포 증가증 및 단백질 상승을 포함하여, CSF 실험실 이상은 토퍼센과 함께 흔하게 관찰되었고, 대부분 이들 사건은 증상이 없었고 치료 제한적이지 않았음. 이러한 실험실 이상 소견과 중대한 신경학적 사건의 관계는 잘 이해되어 있지 않음. 통증, 피로, 관절통, 근육통, CSF WBC 증가, CSF 단백질 증가, 근골격 경직 및 신경통의 중대하지 않은 ADR이 확인되었으며, 일반적으로 경증 내지 중등증이었고 치료 제한적이지 않았음. 요추천자 관련 사건이 위약 참가자와 토퍼센으로 치료받은 참가자 모두에서 흔하긴 하지만, 이들 사건은 일반적으로 중증도가 경증 내지 중등증이었고 표준 치료를 통해 관리되었으며, 치료 제한적이지 않았음.
- (결론) 1차 평가변수에 대한 통계 유의성 및 공개 라벨 데이터에 대한 신뢰성의 부족을 포함하여 이 데이터세트

에서 그리고 일부 경우에는 사후 분석에서 한계가 있다는 것이 인정됨. 그러나, 이 정도의 영향은 지금까지 ALS 시험에서 관찰되지 않았고 이 질병의 자연 이력과 모순됨. 더욱이, 생물학적 효과와 임상적 효과 간의 시간적 관계(예, CSF SOD1 저하, 그 후 신경미세섬유 감소, 그 후 식별가능한 임상적 유익성)는 토퍼센이 SOD1-ALS 환자에서 질병 진행에 임상적으로 관련 있는 영향을 미친다는 강력한 증거를 제공함. 중대한 신경학적 사건이 토퍼센 투여와 함께 관찰되긴 했지만, 이러한 사건은 표준 치료와 일치하는 진단 및 치료 조치로 관리가 가능함. SOD1-ALS를 다루는 신경학자 역시 이러한 장애의 진단 및 치료에 경험이 있을 것임. 미충족 요구 및 SOD1-ALS의 진행성이고 궁극적으로 치명적인 성질의 맥락에서, 토퍼센의 안전성 프로파일은 허용가능한 것으로 간주됨. ALS가 있는 사람은 점점 더 약화되고 제한적인 기대수명을 가지고 있음. SOD1-ALS를 특이적으로 표적으로 하는 허가된 요법은 없으며 기존 요법은 질병의 진행을 현저하게 늦추거나 중지시키지 못함. 데이터는 높은 미충족 의학적 요구가 있는 생명을 위협하는 질병인 SOD1-ALS 환자를 위한 중요하고 새로운 치료제로서 토퍼센 100 mg IT 월 1회 투여를 뒷받침함. 신청자는 지금까지 관찰된 효과를 확인하기 위해 장기적 데이터 생성에 전념하고 있음. 그러나 질병의 희귀성과 함께 치료 효과에 대한 증거의 전반적인 강도를 고려해 볼 때, 추가적인 위약 대조 시험이 적절한 것으로 간주되지 않음. 중요하고 해석가능한 데이터의 수집은 진행 중이고, 다양한 시험에 걸쳐 계획되어 있음. 결론적으로, 토퍼센 치료의 유익성은 유리하고, 반면에 안전성 데이터는 상당한 미충족 의학적 요구가 있는 이 중대한 질병에 대해 허용 가능한 안전성 프로파일을 뒷받침함

6.6. 가교자료

- 해당없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 신청 질환은 '과산소 디스뮤타아제1(superoxide dismutase 1; SOD1) 유전자 변이가 있는 근위축성 측삭경화증(amyotrophic lateral sclerosis; ALS) 성인 환자의 치료'임. 이 약의 유효성은 SOD1 유전자 변이가 있는 ALS 환자에서 혈장 신경미세섬유 경쇄(neurofilament light chain)의 수치 감소로 확인되었음.
- SOD1-ALS는 전형적인 ALS에서 관찰되는 것보다 더 빈번하게 사지 발병과 관련된 LMN 우세 표현형과 관련이 있음. 아시아 인구에서 ALS 환자의 약 3%는 SOD1 효소를 암호화하는 유전자의 변이에 기인함. 지금까지 ALS와 관련된 200개 이상의 원인이 되는 SOD1 돌연변이가 확인되었음. SOD1-ALS의 자연 이력은 매우 가변적이며, 질병의 희귀성 때문에 일반적으로 그 특성을 규명하기가 어려우며, SOD1 유전자 돌연변이 유형에 걸쳐 유의미하게 다를 수 있음. 광범위한 SOD1-ALS 모집단에서 평균 생존기간 및 평균 질병 지속기간은 각각 2.7년 및 2.3년으로 보고되었음. 그러나 질병 진행 속도는 SOD1 돌연변이 유형에 걸쳐 상당히 다르고, 질병 지속기간은 1~20년 이상임. 질병 진행의 이질성에도 불구하고, 독성 SOD1 단백질 축적에 기인한 이 질병의 기저 병태생리학은 GoF SOD1 돌연변이 유형에 걸쳐 일치하는 것으로 생각되므로, 유전자형에 상관없이 SOD1 단백질의 효과적인 감소는 SOD1-ALS 환자의 질병 과정을 변화시킬 가능성이 있음
- ALS는 치료 옵션이 제한적임. 비록 기관절개술 및 기계식 환기가 육체적 독립의 쇠퇴를 중단시키거나 늦추지는 못하지만, 생명을 유지하기 위해 이러한 중재를 선택하지 않는 한, 기능 저하와 사망은 필연적임. ALS의 가용한 치료제에는 리루졸, 에다라본이 포함됨.
- 신청품목은 희귀의약품으로 지정된 바 있으며('24.7.25.), 생명을 위협하는 희귀질환인 'SOD1 유전자변이 관련 성인 근위축성 측삭경화증' 치료제이며, 대체치료제는 없음
- (유효성) SOD1-ALS 환자 108명 대상 핵심임상시험(101 partC)에서 1차 평가변수 ALSFRS-R은 위약군 대비 통계적 유의성을 보이지 못했으나, SOD1-ALS의 병태생리와 토퍼센 작용기전과 관련된 CSF SOD1 단백질(38% 감소, $p<0.0001$) 및 바이오마커인 혈장 NfL(67% 감소, $p<0.0001$) 수치가 유의미하게 감소하고, 장기안전성시험(102시험) 24주 기간(전체 52주)까지 감소가 지속유지됨
- (안전성) 안전성통합분석군 147명 중 99.3%(146명/147명)에서 AE가 보고되었고, 대부분 SOD1-ALS 질환 또는 요

추천자 절차에서 나타났으며, 경증에서 중등증이었음. 중대한 약물이상반응으로 척수염/신경근염, 유두부종, 그리고 무균성 뇌수막염이 보고됨. 치료 중단이나 용량 조절이 필요하지 않았고, 약물 관련 사망은 없음

- (유익성·위해성) ALS는 희귀중증 질환으로 현재 국내 허가된 치료제로 리루졸, 에다라본이 있으나 치료에 제한적임. 특히 희귀중증질환 SOD1 유전자 변이 ALS에 대한 국내 허가된 치료제는 없으므로 의학적 미충족 수요가 있. 핵심임상시험 결과에서 이 약의 유효성에 대한 통계적 유의성이 확인되지 않은 한계점은 있으나, 장기임상시험 및 NfL을 보정한 임상평가변수 사후분석에서 확인된 전반적 안전성·유효성 프로파일, 질환 병태생리와 약물작용 기전에 근거한 SOD1 단백질 및 바이오마커인 혈장 NfL의 유의미한 감소 결과를 고려할 때 SOD1 유전자 변이 ALS 환자에게 임상적 유익성이 예상됨. 다만, 임상적 유익성을 확인할 수 있도록 3상 임상시험(233AS303, ATLAS) 결과 제출을 허가 조건으로 부과하는 것이 바람직하다고 사료되며, 중앙약심 회의(25.7.22)를 통해 조건부 허가 타당성을 인정받았음
- 신청품목의 안전성·유효성에 대한 자문을 위한 중앙약심을 실시(2025.7.22.)하였으며 제출자료를 근거로 동 품목의 치료적 확증임상시험 결과 제출을 조건으로 하여 허가하는 것은 타당하다고 답변받음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국, 유럽 등 허가

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	바이오젠코리아유한회사	**허가일**	
제품명	칼소디주(토퍼센)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	Ver1.0(2025.8)
주성분 및 함량	이 약 1 바이알(15.0mL) 중, 토퍼센(별규) 100 mg		
효능·효과	과산소 디스뮤타아제1(superoxide dismutase 1; SOD1) 유전자 변이가 있는 근위축성 측삭경화증(amyotrophic lateral sclerosis; ALS) 성인 환자의 치료 이 약의 유효성은 SOD1 유전자 변이가 있는 ALS 환자에서 혈장 신경미세섬유 경쇄(neurofilament light chain)의 수치 감소로 확인되었다.		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
· 척수염 및/또는 신경근염	·일반적인 의약품 감시활동 ·시판 후 조사	·첨부문서 ·환자용 사용설명서
· 두개 내압 증가 및/또는 시신경 유두 부종	·일반적인 의약품 감시활동 ·시판 후 조사	·첨부문서 ·환자용 사용설명서
· 무균 또는 화학적 수막염	·일반적인 의약품 감시활동 ·시판 후 조사	·첨부문서 ·환자용 사용설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
-	-	-
3. 중요한 부족정보		
-	-	-

* 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)