# 의약품 품목허가 보고서

| 접수일자 | 2020.1.31. | 접수번호 | 20200012810 |
|---|---|---|---|
| 신청구분 | 희귀신약(■ 최초, □ 변경) | | |
| 신 청 인 (회사명) | 한국노바티스㈜ | | |
| 제 품 명 | 졸겐스마주(오나셈노진아베파르보벡) | | |
| 주성분명 (원료의약품등록 번호) | 오나셈노진아베파르보벡 | | |
| 제조/수입 품목 | □ 제조 ■ 수입 | 전문/일반 | ■ 전문 □ 일반 |
| 제형/함량 | 제형 : 용액주사제<br>함량 : 1 회(1바이알) 중 오나셈노진아베파르보벡 1.1x10^14 vg/5.5 ml 혹은 1.7x10^14 vg/8.3 ml | | |

**신청사항**

**효능효과**

Survival Motor Neuron 1(SMN1) 유전자에 이중대립형질 돌연변이가 있는 척수성 근위축증(Spinal Muscular Atrophy, SMA) 환자에서 다음 중 어느 하나에 해당하는 경우 :

· 제1형의 임상적 진단이 있는 경우

· Survival Motor Neuron 2(SMN2) 유전자의 복제수가 3개 이하인 경우

**용법용량**

1) 이 약은 단회 투여한다. 이 약의 투여 후 AAV9 캡시드에 대한 면역 반응이 일어나므로, 이 약을 환자에 재투여해서는 안 된다.

2) 이 약은 체중 킬로그램 당 $1.1 \times 10^{14}$개 벡터 게놈(vg/kg)을 60분에 걸쳐 천천히 정맥 주입한다(표 1 참조). 정맥 내 급속 또는 일시 주입으로 투여해서는 안 된다.

[표 1] 환자 체중에 따른 권장 용량

| 환자 체중 구간 (kg) | 용량 (vg) | 총 투여 용량[a] (mL) |
|---|---|---|
| 2.6 – 3.0 | 3.3 x $10^{14}$ | 16.5 |
| 3.1 – 3.5 | 3.9 x $10^{14}$ | 19.3 |
| 3.6 – 4.0 | 4.4 x $10^{14}$ | 22.0 |
| 4.1 – 4.5 | 5.0 x $10^{14}$ | 24.8 |
| 4.6 – 5.0 | 5.5 x $10^{14}$ | 27.5 |
| 5.1 – 5.5 | 6.1 x $10^{14}$ | 30.3 |
| 5.6 – 6.0 | 6.6 x $10^{14}$ | 33.0 |
| 6.1 – 6.5 | 7.2 x $10^{14}$ | 35.8 |
| 6.6 – 7.0 | 7.7 x $10^{14}$ | 38.5 |
| 7.1 – 7.5 | 8.3 x $10^{14}$ | 41.3 |
| 7.6 – 8.0 | 8.8 x $10^{14}$ | 44.0 |
| 8.1 – 8.5 | 9.4 x $10^{14}$ | 46.8 |
| 8.6 – 9.0 | 9.9 x $10^{14}$ | 49.5 |
| 9.1 – 9.5 | 1.05 x $10^{15}$ | 52.3 |
| 9.6 – 10.0 | 1.10 x $10^{15}$ | 55.0 |
| 10.1 – 10.5 | 1.16 x $10^{15}$ | 57.8 |
| 10.6 – 11.0 | 1.21 x $10^{15}$ | 60.5 |
| 11.1 – 11.5 | 1.27 x $10^{15}$ | 63.3 |
| 11.6 – 12.0 | 1.32 x $10^{15}$ | 66.0 |
| 12.1 – 12.5 | 1.38 x $10^{15}$ | 68.8 |
| 12.6 – 13.0 | 1.43 x $10^{15}$ | 71.5 |
| 13.1 – 13.5 | 1.49 x $10^{15}$ | 74.3 |
| 13.6 – 14.0 | 1.54 x $10^{15}$ | 77.0 |
| 14.1 – 14.5 | 1.60 x $10^{15}$ | 79.8 |
| 14.6 – 15.0 | 1.65 x $10^{15}$ | 82.5 |
| 15.1 – 15.5 | 1.71 x $10^{15}$ | 85.3 |
| 15.6 – 16.0 | 1.76 x $10^{15}$ | 88.0 |
| 16.1 – 16.5 | 1.82 x $10^{15}$ | 90.8 |
| 16.6 – 17.0 | 1.87 x $10^{15}$ | 93.5 |
| 17.1 – 17.5 | 1.93 x $10^{15}$ | 96.3 |
| 17.6 – 18.0 | 1.98 x $10^{15}$ | 99.0 |
| 18.1 – 18.5 | 2.04 x $10^{15}$ | 101.8 |
| 18.6 – 19.0 | 2.09 x $10^{15}$ | 104.5 |
| 19.1 – 19.5 | 2.15 x $10^{15}$ | 107.3 |
| 19.6 – 20.0 | 2.20 x $10^{15}$ | 110.0 |
| 20.1 – 20.5 | 2.26 x $10^{15}$ | 112.8 |
| 20.6 – 21.0 | 2.31 x $10^{15}$ | 115.5 |

a 투여 용량은 환자 체중 구간의 상한치를 이용하여 계산되었다.

* 이 약의 키트는 두 사이즈의 바이알로 구성되어 있다(5.5 mL 또는 8.3 mL).

3) 이 약의 투여 전에 베이스라인 AAV9 항체 검사를 실시한다. AAV9 항체 역가가 >1:50으로 보고되는 경우 재검사를 실시할 수 있다(사용상의 주의사항 '5. 일반적인 주의사항 4) 면역원성' 항 참조).

4) 급성 또는 만성의 조절되지 않는 활성 감염을 동반한 환자는 감염이 치료되거나 조절될 때까지 이 약 투여를 연기해야 한다. 이 약 투여 시 감염의 임상 징후나 증상이 있어서는 안 된다(사용상의 주의사항 '4. 약물이상반응' '5. 일반적인 주의사항 3) 전신면역반응' 항 참조).

5) 이 약의 투여 전/후의 전신 코르티코스테로이드 치료

일부 환자들이 이 약의 치료 후 간 아미노전이효소의 일시적인 상승을 경험하였다.

발생 가능한 간 아미노전이효소의 상승을 관리하기 위해 모든 환자들은 이 약의 투여 전 및 후에 전신 코르티코스테로이드를 경구로 투여 받아야 한다(사용상의 주의사항 '1. 경고' 항 및 '5. 일반적인 주의사항 2) 간독성 ' 항 참조).

이 약의 투여 하루 전에 경구 프레드니솔론 1 mg/kg/day(또는 다른 코르티코스테로이드를 사용하는 경우 당량)으로 전처치하고, 이 약 투여 후 프레드니솔론을 30일 동안 1일 1회 1 mg/kg/day(또는 다른 코르티코스테로이드를 사용하는 경우 당량)씩 투여해야 한다.

| | | |
|---|---|---|
| | | 전신 코르티코스테로이드 30일 치료 기간 종료 시, 임상 검사와 ALT(알라닌 아미노전이효소), AST(아스파테이트 아미노전이효소) 및 총 빌리루빈 검사를 통해 간기능을 확인한다.<br>이상 소견이 없는 환자의 경우 [임상 검사, 총 빌리루빈, 및 ALT 및 AST 수치 < 2 × ULN(정상 상한치)], 전신 코르티코스테로이드를 갑작스럽게 중단해서는 안 되며 용량을 점차적으로 줄여나간다. 이후 28일에 걸쳐 코르티코스테로이드 용량을 점차 감량하여 중단한다.<br>간기능 이상이 지속된 경우, AST 및 ALT 수치가 모두 2 x ULN 미만이 되고 다른 모든 평가치가 정상 범위로 돌아올 때까지 전신 코르티코스테로이드(경구 프레드니솔론 1 mg/kg/day 당량)를 지속하고, 이후 28일 혹은 필요한 경우 더 긴 기간에 걸쳐 코르티코스테로이드 용량을 점차 감량하여 중단한다. 전신 코르티코스테로이드를 갑작스럽게 중단해서는 안 되며 용량을 점차적으로 줄여나간다.<br>간 기능은 이 약의 투여 이후 적어도 3개월 동안 모니터링해야 한다.<br><br>환자가 경구 프레드니솔론 1 mg/kg/day 당량의 코르티코스테로이드에 적절히 반응하지 않을 경우, 소아 소화기 전문의 또는 소아 간 전문의와 상의한다. 경구 코르티코스테로이드 요법에 내약성이 없거나 치료 효과가 없는 경우, 임상적으로 요구되는 바와 같이 정맥 내 코르티코스테로이드가 고려될 수 있다.<br><br>프레드니솔론 대신 다른 코르티코스테로이드가 사용될 경우, 이 약의 투여 30일 이후 코르티코스테로이드의 감량 및 중단을 위해 유사한 고려 사항 및 접근 방법을 적절히 취해야 한다. |
| **최종 허가 사항** | **허가일자** | 2021.05.28 |
| | **효능·효과** | 붙임 참조 |
| | **용법·용량** | 붙임 참조 |
| | **사용상의 주의사항** | 붙임 참조 |
| | **저장방법 및 사용기간** | 붙임 참조 |
| | **허가조건** | 붙임 참조 |
| **국외 허가현황** | | - 미국 허가: 2019.5.24. - 일본 허가: 2020.3.19.<br>- 유럽 허가: 2020.3.26. |
| **허가부서** | 첨단제품허가담당관 | **허가담당자** 김미애, 남주선, 정현철 |
| **심사부서** | (안유, 기시) 세포유전자치료제과<br>(위해성관리계획 일부) 첨단바이오의약품TF | **심사담당자** (안유) 홍영기, 조안나, 엄영인, 이재린, 송현, 김세은<br>(위해성관리계획 일부) 권민채, 조경진, 권대근, 문은희<br>(기시) 박송희, 양성준, 김세은 |
| **GMP* 평가부서** | 바이오의약품품질관리과 | **GMP 담당자** 임나영, 지영혜, 문은희 |

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료



## <붙임 1> 허가·심사 개요 (「첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 법률」 제27조제1항, 제5항 관련)

### 1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 2 참조>

### 1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

Survival Motor Neuron 1(SMN1) 유전자에 이중대립형질 돌연변이가 있는 척수성 근위축증(Spinal Muscular Atrophy, SMA) 환자에서 다음 중 어느 하나에 해당하는 경우 :

· 제1형의 임상적 진단이 있는 경우

· Survival Motor Neuron 2(SMN2) 유전자의 복제수가 3개 이하인 경우

○ 용법·용량

1) 이 약은 단회 투여한다. 이 약의 투여 후 AAV9 캡시드에 대한 면역 반응이 일어나므로, 이 약을 환자에 재투여해서는 안 된다.

2) 이 약은 체중 킬로그램 당 $1.1\times10^{14}$개 벡터 게놈(vg/kg)을 60분에 걸쳐 천천히 정맥 주입한다(표 1 참조). 정맥 내 급속 또는 일시 주입으로 투여해서는 안 된다.

[표 1] 환자 체중에 따른 권장 용량

| 환자 체중 구간 (kg) | 용량 (vg) | 총 투여 용량[a] (mL) |
|---|---|---|
| 2.6 – 3.0 | $3.3 \times 10^{14}$ | 16.5 |
| 3.1 – 3.5 | $3.9 \times 10^{14}$ | 19.3 |
| 3.6 – 4.0 | $4.4 \times 10^{14}$ | 22.0 |
| 4.1 – 4.5 | $5.0 \times 10^{14}$ | 24.8 |
| 4.6 – 5.0 | $5.5 \times 10^{14}$ | 27.5 |
| 5.1 – 5.5 | $6.1 \times 10^{14}$ | 30.3 |
| 5.6 – 6.0 | $6.6 \times 10^{14}$ | 33.0 |
| 6.1 – 6.5 | $7.2 \times 10^{14}$ | 35.8 |
| 6.6 – 7.0 | $7.7 \times 10^{14}$ | 38.5 |
| 7.1 – 7.5 | $8.3 \times 10^{14}$ | 41.3 |
| 7.6 – 8.0 | $8.8 \times 10^{14}$ | 44.0 |
| 8.1 – 8.5 | $9.4 \times 10^{14}$ | 46.8 |
| 8.6 – 9.0 | $9.9 \times 10^{14}$ | 49.5 |
| 9.1 – 9.5 | $1.05 \times 10^{15}$ | 52.3 |
| 9.6 – 10.0 | $1.10 \times 10^{15}$ | 55.0 |
| 10.1 – 10.5 | $1.16 \times 10^{15}$ | 57.8 |
| 10.6 – 11.0 | $1.21 \times 10^{15}$ | 60.5 |
| 11.1 – 11.5 | $1.27 \times 10^{15}$ | 63.3 |
| 11.6 – 12.0 | $1.32 \times 10^{15}$ | 66.0 |
| 12.1 – 12.5 | $1.38 \times 10^{15}$ | 68.8 |
| 12.6 – 13.0 | $1.43 \times 10^{15}$ | 71.5 |

| | | |
|---|---|---|
| 13.1 – 13.5 | 1.49 x $10^{15}$ | 74.3 |
| 13.6 – 14.0 | 1.54 x $10^{15}$ | 77.0 |
| 14.1 – 14.5 | 1.60 x $10^{15}$ | 79.8 |
| 14.6 – 15.0 | 1.65 x $10^{15}$ | 82.5 |
| 15.1 – 15.5 | 1.71 x $10^{15}$ | 85.3 |
| 15.6 – 16.0 | 1.76 x $10^{15}$ | 88.0 |
| 16.1 – 16.5 | 1.82 x $10^{15}$ | 90.8 |
| 16.6 – 17.0 | 1.87 x $10^{15}$ | 93.5 |
| 17.1 – 17.5 | 1.93 x $10^{15}$ | 96.3 |
| 17.6 – 18.0 | 1.98 x $10^{15}$ | 99.0 |
| 18.1 – 18.5 | 2.04 x $10^{15}$ | 101.8 |
| 18.6 – 19.0 | 2.09 x $10^{15}$ | 104.5 |
| 19.1 – 19.5 | 2.15 x $10^{15}$ | 107.3 |
| 19.6 – 20.0 | 2.20 x $10^{15}$ | 110.0 |
| 20.1 – 20.5 | 2.26 x $10^{15}$ | 112.8 |
| 20.6 – 21.0 | 2.31 x $10^{15}$ | 115.5 |

a 투여 용량은 환자 체중 구간의 상한치를 이용하여 계산되었다.

* 이 약의 키트는 두 사이즈의 바이알로 구성되어 있다(5.5 mL 또는 8.3 mL).

3) 이 약의 투여 전에 베이스라인 항-AAV9 항체 검사를 실시한다. 항-AAV9 항체 역가가 >1:50으로 보고되는 경우 재검사를 실시할 수 있다(사용상의 주의사항 '5. 일반적인 주의사항 4) 면역원성' 항 참조).

4) 급성 또는 만성의 조절되지 않는 활성 감염을 동반한 환자는 감염이 치료되거나 조절될 때까지 이 약 투여를 연기해야 한다. 이 약 투여 시 감염의 임상 징후나 증상이 있어서는 안 된다(사용상의 주의사항 '4. 약물이상반응' '5. 일반적인 주의사항 3) 전신면역반응' 항 참조).

5) 이 약의 투여 전/후의 전신 코르티코스테로이드 치료

일부 환자들이 이 약의 치료 후 간 아미노전이효소의 일시적인 상승을 경험하였다.

발생 가능한 간 아미노전이효소의 상승을 관리하기 위해 모든 환자들은 이 약의 투여 전 및 후에 전신 코르티코스테로이드를 경구로 투여 받아야 한다(사용상의 주의사항 '1. 경고'항 및 '5. 일반적인 주의사항 2) 간독성 '항 참조).

이 약의 투여 하루 전에 경구 프레드니솔론 1 mg/kg/day(또는 다른 코르티코스테로이드를 사용하는 경우 당량)으로 전처치하고, 이 약 투여 후 프레드니솔론을 30일 동안 1일 1회 1 mg/kg/day(또는 다른 코르티코스테로이드를 사용하는 경우 당량)씩 투여해야 한다.

전신 코르티코스테로이드 30일 치료 기간 종료 시, 임상 검사와 ALT(알라닌 아미노전이효소), AST(아스파테이트 아미노전이효소) 및 총 빌리루빈 검사를 통해 간기능을 확인한다.

이상 소견이 없는 환자의 경우 [임상 검사, 총 빌리루빈, 및 ALT 및 AST 수치 <2×ULN(정상 상한치)], 전신 코르티코스테로이드를 갑작스럽게 중단해서는 안 되며 용량을 점차 줄여나간다. 이후 28일에 걸쳐 코르티코스테로이드 용량을 점차 감량하여 중단한다.

간기능 이상이 지속된 경우, AST 및 ALT 수치가 모두 2xULN 미만이 되고 다른 모든 평가치가 정상 범위로 돌아올 때까지 전신 코르티코스테로이드(경구 프레드니솔론 1 mg/kg/day 당량)를 지속하고, 이후 28일 혹은 필요한 경우 더 긴 기간에 걸쳐 코르티코스테로이드 용량을 점차 감량하여 중단한다. 전신 코르티코스테로이드



를 갑작스럽게 중단해서는 안 되며 용량을 점차 줄여나간다.

간 기능은 이 약의 투여 이후 적어도 3개월 동안 모니터링해야 한다.

환자가 경구 프레드니솔론 1 mg/kg/day 당량의 코르티코스테로이드에 적절히 반응하지 않을 경우, 소아 소화기 전문의 또는 소아 간 전문의와 상의한다. 경구 코르티코스테로이드 요법에 내약성이 없거나 치료 효과가 없는 경우, 임상적으로 요구되는 바와 같이 정맥 내 코르티코스테로이드가 고려될 수 있다.

프레드니솔론 대신 다른 코르티코스테로이드가 사용될 경우, 이 약의 투여 30일 이후 코르티코스테로이드의 감량 및 중단을 위해 유사한 고려 사항 및 접근 방법을 적절히 취해야 한다.

○ 사용상의 주의사항

**1. 경고**

1) 이 약을 투여 받은 후 급성의 아미노전이효소 증가가 발생할 수 있다

2) 기존에 간 손상이 있는 환자의 경우 급성의 심각한 간손상 위험이 더 커질 수 있다.

3) 이 약 투여 전 모든 환자에서 임상 검사 및 실험실 평가(예, AST(아스파테이트아미노전이효소), ALT(알라닌아미노전이효소), 총 빌리루빈, 프로트롬빈 시간)를 통해 간 기능 평가를 실시해야 한다. 이 약 투여 전 및 후에 모든 환자에게 전신 코르티코스테로이드를 투여해야 한다. 이 약 투여 후 3개월 이상 간 기능을 모니터링해야 한다.

**2. 다음 환자에는 투여하지 말 것**

이 약의 주성분 또는 이 약의 다른 성분들에 과민성이 있는 환자

**3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것**

간장애 환자에서 이 약의 치료는 신중히 고려되어야 한다( '1. 경고' 항 및 '4. 약물이상반응', '5. 일반적인 주의사항 2) 간독성' 항 참조).

**4. 약물이상반응**

안전성 프로파일 요약

이 약의 안전성은 5건의 공개 임상시험(CL-101, CL-303, CL-302, CL-304, CL-306) 및 1건의 장기 관찰 추적 시험(LT-001)에서 이 약($1.1x10^{14}$ vg/kg)을 투여 받은 99명의 환자에서 평가되었다. 투여 당시 연령 범위는 0.3개월-7.9개월(몸무게 범위 3.0 kg-8.4 kg) 이었다.

이 약의 투여 이후 보고된 가장 빈번한 약물이상반응(발생률 ≥5%)은 아미노전이효소 상승, 아스파테이트 아미노전이효소 상승, 고아미노전이효소혈증, 구토, 알라닌 아미노전이효소 상승, 및 발열이었다.

임상시험에서 나타난 약물이상반응 요약표

이 약을 정맥으로 투여받은 환자에서 확인된 약물이상반응이 [표 1]에 기재되어 있다.

임상시험에서의 약물이상반응은 MedDRA 기관계 대분류(system organ class)에 따라 열거되었다. 각 기관계 대분류 마다 약물이상반응은 가장 빈도가 높은 반응을 첫 번째로 하여 빈도순으로 기재되었다. 각 빈도 그룹마다 약물이상반응은 심각도의 감소 순으로 기재되었다. 또한, 각 약물이상반응에 상응하는 빈도 구분은 다음의 관례에 기반한다(CIOMS III): 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).

[표 1] 이 약을 정맥투여로 치료받은 후 나타난 약물이상반응 요약표

| 약물이상반응 | 비율, % (N=99) | 빈도 구분 |
|---|---|---|
| 혈액 및 림프계 장애 | | |
| 혈소판감소증 | 4.0 | 흔하게 |

| | | |
|---|---|---|
| 각종 위장관 장애 | | |
| 구토 | 8.1 | 흔하게 |
| 간담도계 장애 | | |
| 고아미노전이효소혈증 | 8.1 | 흔하게 |
| 전신 장애 및 투여 부위 병태 | | |
| 발열 | 5.1 | 흔하게 |
| 임상 검사 | | |
| 아미노전이효소 상승 | 11.1 | 매우 흔하게 |
| 아스파테이트아미노전이효소 상승 | 10.1 | 매우 흔하게 |
| 알라닌아미노전이효소 상승 | 7.1 | 흔하게 |
| 간 효소 상승 | 4.0 | 흔하게 |
| 트로포닌 상승 | 3.0 | 흔하게 |
| 트로포닌 T 상승 | 2.0 | 흔하게 |
| 간 기능 검사 상승 | 2.0 | 흔하게 |
| 혈소판 수 감소 | 2.0 | 흔하게 |

자발 보고 및 문헌 사례에서 나타난 약물이상반응(빈도 알려지지 않음)
다음 약물이상반응은 자발 보고와 문헌 사례를 통한 이 약의 시판 후 경험에서 얻어졌다. 이 반응은 불분명한 규모의 인구집단에서 자발적으로 보고된 것으로, 빈도를 신뢰성 있게 예측하는 것이 가능하지 않으므로 빈도는 '알려지지 않음'으로 분류하였다. 약물이상반응은 MedDRA 기관계 대분류(system organ class)에 따라 열거되었다. 각 기관계 대분류에서 약물이상반응은 심각도가 낮아지는 순서대로 표시되었다.

[표 2] 자발 보고 및 문헌 사례에서 나타난 약물이상반응(빈도 알려지지 않음)

| **혈액 및 림프계 장애** |
|---|
| 혈전성 미세혈관 병증 |
| **간담도계 장애** |
| 급성 간 부전 |
| 급성 간 손상 |

특정 약물이상반응
간담도 장애
임상시험 중 이 약을 투여받은 환자에서 최대 12%가 ULN의 2배가 넘는(일부의 경우 20배가 넘는) 아미노전이효소의 상승이 보고되었으며, 약물과 관련된 것으로 간주되었다. 이 환자들에서 임상적 증상은 없었고 임상적으로 유의한 빌리루빈의 상승이 있었던 환자들은 없었다. 혈청 중의 아미노전이효소의 상승은 일반적으로 프레드니솔론 치료 후 후유증 없이 회복되었다.

임상시험 외의 시판 후 경험에서 투여 전후의 예방적 코르티코스테로이드 투여에도 불구하고, 이 약 치료 후 2개월 이내에 급성 간부전의 징후 및 증상(예: 황달, 응고증, 뇌병증)이 발생한 소아에 대한 보고가 있었다. 사례 보고에 따르면, 진단에 따라 코르티코스테로이드를 이용한 면역조절 치료가 이루어졌으며 해당 소아들은 회복되었다.

일시적 혈소판감소증
임상시험 중 평균 혈소판 수의 기저치 대비 일시적 감소(4.1%)가 투여 후 여러 시점에서 관찰되었으며, 보통 2주 내에 해소되었다. 혈소판 수의 감소는 치료 첫 주 동안 더 현저히 나타났다. 혈소판 감소와 연관된 임상적 증상을 나타낸 환자는 없었다( '5. 일반적 주의의 5) 혈소판 감소증' 항 참조).

트로포닌-I 수치 상승



이 약 투여 후 심장 트로포닌-I 수치가 0.2 mcg/L까지 상승하는 것이 관찰되었다. 이 소견의 임상적인 관련성은 알려지지 않았다( '5. 일반적 주의의 7) 트로포닌-I 상승' 항 참조).
면역원성
임상시험 중 이 약 투여 전 및 후 항-AAV9 항체 역가가 평가되었다. 이 약을 투여 받은 모든 환자들은 베이스라인에서 항-AAV9 항체 역가가 ≤1:50 이었다. 이 시점을 제외한 모든 시점에서 모든 환자들의 AAV9 펩타이드에 대한 항체 역가가 베이스라인 대비 평균적으로 증가하였으며, 이는 비-자기 바이러스 항원에 대한 정상 반응을 반영한다. 일부 환자들은 정량 한계를 초과하는 항-AAV9 역가를 보였으나, 대부분의 경우 임상적으로 유의한 약물이상반응은 나타나지 않았다. 따라서 높은 항-AAV9 항체 역가와 약물이상반응 발생가능성과 유효성 평가변수 간의 상관 관계는 확립되지 않았다( '5. 일반적인 주의사항 4) 면역원성' 항 참조).
AVXS-101-CL-101 임상시험에서 16명의 환자들이 항-AAV9 항체 역가에 대해 스크리닝되었다: 13명은 1:50보다 낮은 역가를 나타내어 시험에 등록되었다; 3명은 1:50보다 높은 역가를 나타냈는데, 그중 2명은 모유 수유 중단 후 재평가되었고 역가가 1:50보다 낮은 것으로 측정되어 2명 모두 시험에 등록되었다. 항-AAV9 항체에 대해 혈청 반응 양성인 산모에서 모유 수유가 제한되어야 하는지 여부에 대해서는 알려진 바가 없다. 환자들은 모두 이 약의 투여 전 항-AAV9 항체 역가가 ≤1:50였고, 이후에 항-AAV9 항체 역가의 상승을 입증하였다(적어도 1:102,400, 최대 1:819,200 초과). 이 약으로 치료받은 환자 중 이식유전자(transgene)에 대한 면역 반응을 나타낸 환자는 없었다.

항체 형성의 검출은 검사법의 민감도와 특이도에 매우 의존적이다. 또한, 검사에서 관찰된 항체(중화 항체를 포함)의 양성 빈도는 검사 방법론, 검체 조작, 검체 수집 시점, 병용 의약품 및 기저 질환을 포함한 여러 요인에 의해 영향을 받을 수 있다( '5. 일반적 주의' 항 및 '13. 전문가를 위한 정보' 항 참조).

## 5. 일반적 주의

- 이 약의 반복 투여에 대한 안전성 및 유효성은 평가되지 않았다.
- 이 약은 진행된 척수성 근위축증 환자(예, 완전한 사지 마비, 영구적인 인공호흡기 의존)에 대해 평가되지 않았다.

### 1) 중증으로 진행된 척수성 근위축증

척수성 근위축증은 운동 뉴런에 진행성이고 비가역적인 손상을 일으키므로, 증상성 환자에서 이 약의 유익성은 치료 시점에서의 질환 중증도에 의존적이며, 일찍 치료할수록 더 큰 유익을 얻을 가능성이 높다.
진행성 운동 뉴런 소실은 비가역적이다. 의사는 극심한 근육 쇠약 및 호흡 부전 상태의 환자, 영구적 인공호흡 의존 환자 및 삼킴 곤란 환자에서는 이 약의 유익성이 심각하게 감소된다는 점을 고려해야 한다.
성장 능력이 없고 영구적 인공호흡으로 삶을 연명하는 중증으로 진행된 척수성 근위축증 환자에서 이 약의 유익/위험 프로파일은 확립되지 않았다.

### 2) 간독성

- AAV 벡터의 투여는 심각할 수 있는 아미노전이효소 상승을 유발할 수 있다.
- 이 약 투여 후 급성 중증 간 손상 및 급성 간 부전이 발생했다.
- 기존에 간장애 또는 급성 간 바이러스 감염이 있었던 환자는 급성 중증 간 손상/급성 간 부전의 위험이 더 높다.
- >2xULN(정상상한치)의 ALT, AST 또는 총 빌리루빈 수치(신생아 황달로 인한 경우는 제외)를 보이는 환자는 이 약 임상시험에서 연구되지 않았다.
- 이 약 투여 전에 모든 환자에 대해 임상 검사 및 실험실 검사(예. AST, ALT 및 총 빌리루빈 수치)를 통해 간 기능을 평가해야 한다.

- 아미노전이효소 상승 가능성을 줄이기 위해, 모든 환자들은 이 약의 투여 전 및 후에 전신 코르티코스테로이드를 투여받아야 한다.
- 이 약 투여 후에는 적어도 3개월 동안 간기능을 계속 모니터링 해야 한다.
- 기존에 간장애가 있는 환자는 이 약 투여의 위험 및 유익을 치료하지 않을 경우의 위험과 비교하여 신중히 평가해야 한다.

일반적으로 ALT 및/또는 AST 수치 상승, 그리고 때때로 급성의 심각한 간 손상 또는 급성 간 부전으로 나타나는 면역-매개 간독성이 포함된 전신 면역 반응이 이 약 투여 후 보고되었다.

면역 매개 간독성은 프레드니솔론 지지 요법의 투여 기간 연장, 증량, 또는 코르티코스테로이드의 점진적 감량 기간 연장을 포함한 코르티코스테로이드 치료법의 조정이 필요할 수 있다(용법•용량 및 사용상의 주의사항 '4. 약물이상반응' 항 참조).

AST, ALT 및 총 빌리루빈 수치는 이 약의 투여 전, 투여 후 30일 동안은 매주 1회, 그 이후 60일 동안은 격주로, 코르티코스테로이드의 감량 기간이 종료될 때까지(또는 필요 시 그보다 길게) 모니터링 되어야 한다. 전신 코르티코스테로이드의 점진적 감량 및 중단은 AST/ALT 수치 <2×ULN이 될 때까지 고려해서는 안 된다(용법•용량 참조).

**3) 전신 면역 반응**

감염(예. 호흡기)을 동반하는 경우 심각한 전신 면역 반응의 위험이 증가될 수 있다. 감염의 진단 및 적극적인 관리가 권고된다. 감염을 동반하는 환자는 감염이 치료되거나 조절될 때까지 이 약의 투여를 연기해야 한다(용법•용량 참조).
호흡기세포융합바이러스(RSV)의 계절적 예방법(seasonal prophylaxis)이 권고되며 최신으로 관리되어야 한다. 의사는 코르티코스테로이드 치료 기간의 연장 또는 용량 증가에 따른 부신 기능 부전의 가능성에 대해 인지하고 있어야 한다.

**4) 면역원성**

이 약의 임상시험에서, 환자들은 이 약 투여 전에 항-AAV9 항체 역가가 ≤1:50인 것을 확인해야 했다. 이 약의 투여가 기존에 항-AAV9 항체 역가가 더 높았던 환자에서 면역 반응의 위험을 유발하는지 여부는 확실히 밝혀지지 않았다. 베이스라인에서 항-AAV9 항체 역가가 >1:50인 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 이 약의 투여 전에 항-AAV9 항체의 존재 여부에 대해 검사를 실시해야 한다. 항-AAV9 항체 역가가 >1:50으로 보고되는 경우 재검사를 실시할 수 있다. 이 약의 투여 후 AAV9 캡시드에 대한 면역 반응이 일어난다.

**5) 혈소판감소증**

이 약의 임상시험 중 혈소판 수의 일시적 감소가 관찰되었으며, 이 중 일부는 혈소판감소증의 기준에 부합하였다('4. 약물이상반응' 항 참조). 대부분의 경우 가장 낮은 혈소판 수치는 이 약 투여 후 첫 주에 관찰되었다.
이 약 투여 전에 혈소판 수를 확인해야 하며, 이후 정기적으로 모니터링해야 한다; 혈소판 수가 베이스라인 수준으로 돌아올 때까지 첫 번째 달에는 주 1회, 두 번째 및 세 번째 달에는 격주로 실시한다.

**6) 혈전성 미세혈관병증**

시판 후 경험에서 이 약 투여 후 혈전성 미세혈관 병증(Thrombotic microangiopathy, TMA)이 보고되었다('4. 약물이상반응' 항 참조). 혈전성 미세혈관 병증은 혈소판 감소증, 미세혈관 병증 용혈성 빈혈, 급성 신장 손상이라는 특징을 가진다. 보고된 사례들은 이 약을 투여하고 약 1주일 후에 발생한 것으로 보고되었다. 일부 사례에서, 동시에 발생하는 면역계 활성화(예, 감염, 백신 접종)가 보고되었



다.
혈소판 감소증이 혈전성 미세혈관 병증의 주요 특징이기 때문에 혈전성 미세혈관 병증의 징후 및 증상(예: 고혈압, 타박상 증가, 발작 및 소변 배출량 감소) 뿐 아니라 혈소판 수도 이 약 투여 1주일 후 그리고 이후 정기적으로 모니터링해야 한다('5. 일반적 주의 5) 혈소판감소증' 항 참고). 혈소판 감소증이 발생하면 용혈성 빈혈 및 신 기능장애에 대한 진단 시험을 포함한 추가적인 평가를 실시해야 한다.

**7) 트로포닌-I 상승**

이 약의 투여 후 심장 트로포닌-I 수치의 일시적 증가가 관찰되었다('4. 약물이상반응' 항 참조). 일부 환자에서 확인된 트로포닌-I 수치의 상승은 심근 조직 손상의 가능성을 시사할 수 있다. 마우스 시험에서 관찰된 심장독성 결과에 근거하여('13. 전문가를 위한 정보' 항 참조) 이 약 투여 전에 트로포닌-I 수치를 확인해야 하며, 투여 후 적어도 3개월 동안(또는 SMA 환자들의 정상 참고치 범위 내 수치가 될 때까지) 모니터링해야 한다. 필요한 경우 심장전문의와의 상담을 고려한다.

**8) 전신 코르티코스테로이드 투여 및 생백신**

생백신을 이 약의 투여 전 및 후에 고용량의 코르티코스테로이드(즉, 일일 20 mg 또는 2 mg/kg 프레드니솔론 또는 당량을 ≥2주간 투여)를 투여 받는 환자에게 접종해서는 안 된다('6. 상호작용' 항 참조).

## 6. 상호작용

상호작용 시험은 수행되지 않았다.

가능하다면, 이 약의 투여 전후 코르티코스테로이드의 병용 투여를 위해 환자의 예방접종 일정을 조정한다(용법•용량 참조). 계절성 RSV 예방 치료는 금지되지 않는다.

MMR 및 수두 등의 생백신은 면역억제성을 갖는 스테로이드 용량을 투여 중인(즉, 일일 20 mg 또는 2 mg/kg 프레드니솔론 또는 당량을 ≥2주간 투여) 환자에서는 접종되어서는 안 되는데, 이는 고용량의 코르티코스테로이드가 이들 백신에 대한 면역 반응을 감소시킬 수 있기 때문이다.

## 7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

이 약의 임부에서의 사용과 관련하여 이용 가능한 자료는 없다. 이 약을 이용한 동물 생식 및 발생독성 시험은 수행되지 않았다.

2) 수유부

이 약의 모유로의 이행 여부, 모유 수유 받은 영아에게 미치는 영향, 또는 모유 생산에 미치는 영향에 대하여 이용 가능한 자료는 없다.

## 8. 소아에 대한 투여

만삭 재태 연령에 도달하지 않은 미숙아에서 이 약의 투여는 신중히 고려되어야 한다. 이러한 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.
만 2세 이상 또는 몸무게가 13.5 kg 이상의 환자에서의 경험은 제한적이다. 이러한 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

**9. 간장애 및 신장애 환자에 대한 투여**

1) 신장애 환자
신장애 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.
2) 간장애 환자
간장애 환자에서 이 약의 치료는 신중히 고려되어야 한다( '1. 경고' 항 및 '4. 약물이상반응', '5. 일반적인 주의사항 2) 간독성' 항 참조).

**10. 과량투여 시의 처치**

임상시험으로부터 이 약의 과량 투여 관련하여 이용 가능한 자료는 없다.

전신 면역 반응에 대한 프레드니솔론 용량의 조정, 면밀한 임상적 관찰 및 실험실 변수(임상적 화학 및 혈액학 포함)의 모니터링이 권고된다.

**11. 적용상의 주의**

1) 조제방법
• 이 약은 무균조제되어야 한다.
• 이 약을 해동 시킨다:
- 9-바이알 키트: 냉장고(2° C-8° C)에서 약 12시간, 또는 20° C-25° C에서 약 4시간
- 14-바이알 키트: 냉장고(2° C-8° C)에서 약 16시간, 또는 20° C-25° C에서 약 6시간
• 이 약은 해동되지 않으면 사용해서는 안 된다.
• 냉장고에서 해동하는 경우, 투여 당일에 냉장고에서 꺼낸다.
• 이 약은 해동되었을 때 투명하거나 약간 불투명한 무색 또는 엷은 백색의 용액으로, 입자가 없다. 투여 전에 바이알에 입자성 물질 또는 변색이 있는지 육안으로 검사한다. 입자 또는 변색이 있으면 해당 바이알은 사용하지 않는다.
• 흔들지 않는다.
• 투여 직전에 모든 바이알로부터 시린지로 적절한 용량을 취하고, 시린지에서 공기를 제거하여 캡을 씌운 뒤, 실온에서 시린지를 투여 장소로 옮긴다.
• 이 약은 시린지에 취한 후 8시간 이내에 사용해야 한다. 8시간 이내에 약물이 투여되지 않을 경우, 벡터가 담긴 시린지를 폐기한다.
• 재동결시키지 않는다.

2) 배합금기
이 약은 다른 의약품과 혼합되어서는 안 된다.

**12. 보관 및 취급상의 주의사항**

1) 보관
• 제품은 투명한 바이알에 담겨 동결(≤-60° C) 상태로 운송 및 배송된다.
• 키트는 수령 즉시 2° C-8° C 에서 냉장보관 하여야 한다.
• 이 약은 2° C-8° C 에서 냉장보관 시, 수령 후 최대 14일간 안정하다.
• 재동결시키지 않는다.
• 수령 후 반드시 14일 이내에 사용해야 한다.
• 해동 후, 이 약은 최대한 빠른 시간 내에 투여되어야 한다. 투여 용량을 시린지에 취한 후 8시간 이내에 투여해야 한다. 8시간 이내에 약물이 투여되지 않을 경우, 벡터가 담긴 시린지를 폐기한다.
• 이 약은 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하여야 한다.



2) 사용 및 취급
• 각 바이알은 단회 투여용이다.
• 이 약은 유전자변형생물체를 포함한다. 이 약의 취급, 폐기 또는 사고 노출에 대해 적절한 주의를 요한다:
• 이 약은 무균 조건에서 무균적으로 취급되어야 한다.
• 이 약의 취급 및 투여 중에 개인 보호 장비(장갑, 보호 안경, 실험실 가운 및 소매 포함)를 착용해야 한다. 피부가 베였거나 긁힌 사람은 이 약을 다루어서는 안 된다.
• 이 약의 모든 유출물은 흡수성이 있는 거즈 패드로 닦아내야 하며, 유출 공간은 표백제 용액으로 소독하고 알코올 천으로 닦는다. 청소에 사용된 모든 물건은 이중으로 봉하고 생물학적 유해물질 폐기물에 대한 각 기관의 가이드라인에 따라 폐기한다.
• 이 약과 접촉했을 만한 모든 물건(예. 바이알, 멸균 천 및 주사침을 포함한 투여에 사용된 모든 물건)은 각 지역의 생물학적 안전성 가이드라인에 따라 폐기되어야 한다.
• 사용한 바이알을 생물학적 유해물질 봉투에 넣어 밀봉하고 생물학적 유해물질 폐기물 용기에 폐기한다.

3) 사고 노출
• 이 약에 대한 사고 노출을 피해야 한다.
• 피부에 대한 사고 노출의 경우, 노출 부위를 비누와 물로 적어도 15분간 철저히 세척한다. 눈에 대한 사고 노출의 경우, 노출 부위를 물로 적어도 15분간 철저히 씻어 내린다.

4) 폐기
• 모든 미사용된 의약품 또는 폐기물은 각 지역의 요건에 따라 폐기되어야 한다.
• 이 약의 일시적 벡터 배출(shedding)은 주로 신체 노폐물을 통해 이루어진다. 환자의 대변을 적절히 취급하는 방법을 환자의 보호자에게 알려준다;
• 이 약의 투여 이후 최소 1개월 동안 환자의 신체 노폐물에 직접 접촉할 경우 손-위생을 철저히 해야 한다.
• 일회용 기저귀는 일회용 쓰레기 봉지에 담아 밀봉하고 일반 쓰레기로 버린다.

**13. 전문가를 위한 정보**

1) 약리작용 정보
척수성 근위축증(SMA)은 단일 유전자의 돌연변이가 근본 원인이다. 이 약은 이를 해결하기 위해 형질도입을 통해 세포 내로 SMN(survival motor neuron) 유전자의 기능성 복제본을 전달하도록 설계되었으며, 운동 뉴런에서 SMN 단백질을 대체 발현함으로써 형질도입된 운동 뉴런의 생존과 기능을 촉진한다.
이 약은 AAV9 캡시드를 이용하여 안정하고 완전히 기능하는 사람 SMN 이식유전자를 전달하는 비-복제 재조합 AAV 벡터 유전자 치료제이다. AAV9 캡시드는 혈액뇌장벽을 통과하고 운동 뉴런을 형질도입시킬 수 있다. 이 약에 있는 SMN 유전자는 형질도입된 세포의 핵 안에 에피솜 DNA로 존재하며, 유사분열 이후의 세포에서 장기간 동안 안정적으로 발현된다. AAV9 바이러스는 사람에서 질환을 유발하지 않는 것으로 알려져 있다. 이식유전자는 표적 세포에 자가-상보적인 이중 가닥 분자의 형태로 도입되며, 항시성 프로모터(constitutive promoter; cytomegalovirus enhanced chicken $\beta$ actin hybrid)에 의해 추진되어 연속적이고 지속적으로 SMN 단백질을 발현하게 된다. 이러한 작용 기전은 비임상시험 및 사람 체내 분포(biodistribution) 자료에 의해 뒷받침된다.

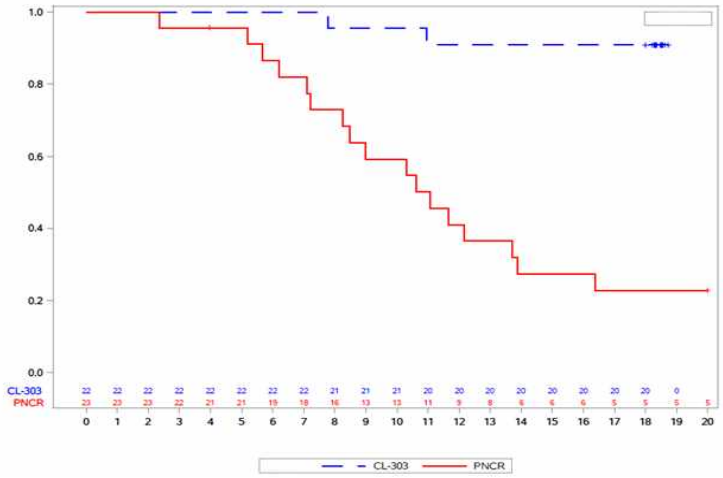
2) 약동학적 정보
타액, 소변 및 대변을 통해 신체로부터 배출되는 이 약의 벡터 양을 측정하기 위한 벡터 배출(shedding) 시험이 수행되었다.

이 약은 주입 이후 배출 검체에서 검출되었다. 이 약은 주로 대변을 통해 제거되며, 대부분이 투여 후 30일 이내에 제거된다.
체내 분포는 $1.1x10^{14}$ vg/kg 용량으로 이 약의 주입 후 각각 5.7개월 및 1.7개월에 사망한 2명의 환자에서 평가되었다. 두 환자 모두 벡터 DNA가 간에서 가장 높은 수치로 확인되었다. 벡터 DNA는 비장, 심장, 췌장, 서혜부 림프절, 골격근, 말초 신경, 신장, 폐, 장, 생식샘, 척수, 뇌 및 흉선에서도 검출되었다. SMN 단백질 면역염색 시 척수 운동 뉴런, 뇌의 뉴런 및 아교 세포, 심장, 간, 골격근, 및 기타 조직에 전신적 SMN 발현이 나타났다.

3) 임상시험 정보
SMN1 유전자에 이중대립형질 돌연변이가 있는 SMA 소아 환자에서 이 약의 유효성은 2건의 공개, 단일군 임상시험(완료)와 1건의 공개, 단일군 임상시험(진행 중)에서 평가되었다.

(1) AVXS-101-CL-303: SMA 환자에서의 3상 시험
AVXS-101-CL-303(CL-303 시험)은 완료된 3상, 공개, 단일군, 및 이 약의 치료 용량($1.1\times10^{14}$ vg/kg)을 정맥 내 주입으로 단회 투여하는 시험이다. 22명의 SMN2 복제수 2인 영아기 발병 척수성 근위축증 환자가 등록되었다. 이 약으로 치료받기 전 22명의 환자 중 비침습적 인공환기의 도움을 필요로 하는 환자는 없었으며, 모든 환자는 경구만으로 먹일 수 있었다(즉, 비구강 영양이 필요하지 않음). 기준점에서 필라델피아 어린이 병원 영아 신경 근육 장애 검사 (CHOP-INTEND) 평균 점수는 32.0(범위 18-52)이었다. 치료 당시 22명 환자의 평균 연령은 3.7개월(범위 0.5-5.9개월)이었다. 22명의 등록 환자 중 21명의 환자가 영구적 인공환기 없이(예. 무-사건 생존) 10.5개월 이상의 월령까지 생존하였고, 20명의 환자는 14개월 이상(공동 일차 평가변수)의 월령까지 생존하였고, 20명의 환자는 18개월의 월령까지 무-사건 생존하였다. 3명의 환자는 시험을 완료하지 못하였고, 그중 2명의 환자에서 사망 또는 영구적 인공환기 등의 사건이 발생하여, 14개월의 월령에 90.9%(95% CI: 79.7%, 100.0%)의 무-사건 생존(영구적 인공환기 없이 생존)에 도달하였다.

[그림 1] CL-303 시험에서 사망 또는 영구적 인공환기까지의 시간(개월)




PNCR = Pediatric Neuromuscular Clinical Research natural history cohort

CL-303 시험에서 시험 중 어떤 방문에서도 ≥30초 동안 보조 없이 앉기 지표를 달성한 14명의 환자



에서, 이 지표를 처음 입증했을 때의 연령 중앙값은 12.6개월이었다(범위 9.2-18.6개월). 13명의 환자(59.1%)에서 18개월 차 방문 시 ≥30초 동안 보조 없이 앉기 지표를 확인하였다(공동 일차 평가변수, p <0.0001). 한 환자는 16개월에 30초 동안 보조 없이 앉기 지표를 달성하였으나, 18개월 차 방문에서는 이 지표가 확인되지 않았다. 303 시험 환자의 영상으로 확인된 발달 지표가 [표 3]에 요약되어 있다.

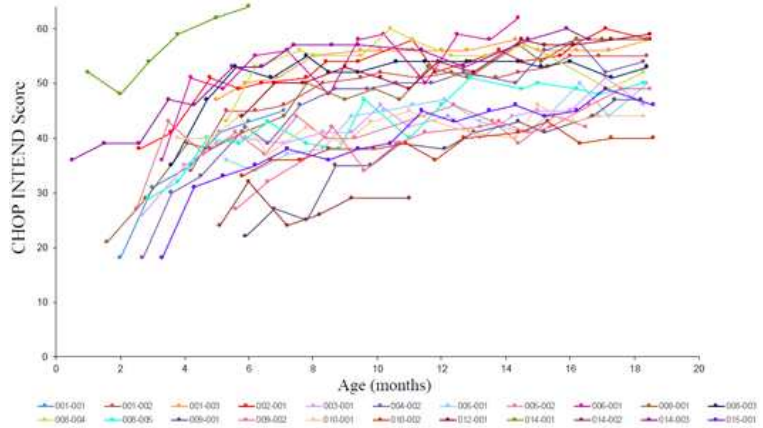
[표 3] CL-303 시험에서 영상 기록된 운동 지표 달성까지의 시간 중앙값

| 영상 기록된 지표 | 지표 달성한 환자 수 n/N (%) | 지표 달성까지의 연령 중앙값 (개월) | 95% 신뢰구간 |
|---|---|---|---|
| 고개 가누기 | 17/20* (85.0) | 6.8 | (4.77, 7.57) |
| 누워있다가 옆으로 뒤집기 | 13/22 (59.1) | 11.5 | (7.77, 14.53) |
| 30초 동안 보조 없이 앉기 | 14/22 (63.6) | 12.5 | (10.17, 15.20) |
| ≥ 10초 동안 보조 없이 앉기 | 14/22 (63.6) | 13.9 | (11.00, 16.17) |

* 2명의 환자는 베이스라인 임상 평가에서 고개를 가눌 수 있는 것으로 보고되었다.

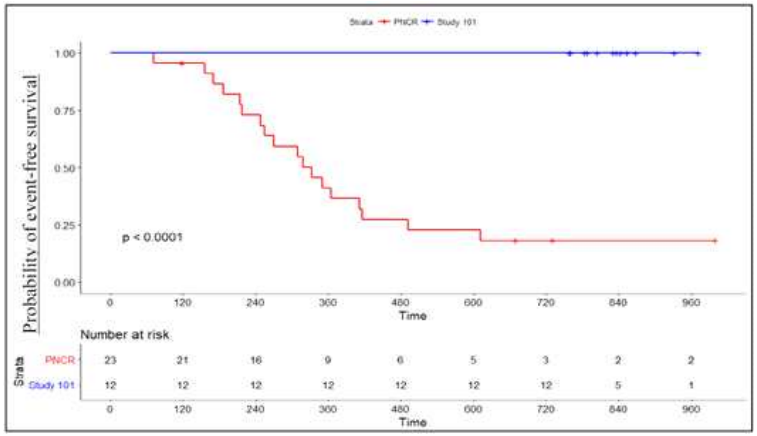
1명의 환자(4.5%)는 12.9개월에 보조를 받아 걸을 수 있었다. 질병의 자연 경과에 의하면, 시험 진입 기준에 부합한 환자는 보조 없이 앉아 있을 수 있는 능력에 도달하지 못할 것으로 예상되었고, 이들 환자 중 약 25% 만이 생후 14개월 이상 생존할(즉, 영구적 인공환기 없이 살아있을) 것으로 예상되었다. 또한, 전체 환자 22명 중 18명은 생후 18개월에 인공환기의 보조를 필요로 하지 않았다.
운동 기능의 향상 역시 CHOP-INTEND 측정을 통해 관찰되었다 [그림 2]. 21 명(95.5%)이 ≥40점, 14명(63.6%)이 ≥50점, 9명(40.9%)이 ≥58점의 CHOP-INTEND 점수를 달성하였다. 치료받지 않은 SMA Type 1 환자는 CHOP-INTEND 점수 ≥40점을 달성하는 경우가 거의 없다.

[그림 2] CL-303 시험에서의 CHOP-INTEND 운동 기능 점수




(2) AVXS-101-CL-101: SMA Type 1 환자에서의 1상 시험
완료된 CL-303 시험에서 보여진 결과는 이 약이 3.6-8.4 kg(0.9-7.9개월)의 환자 12명에게 정맥 내 주입으로 단회 투여된 AVXS-101-CL-101(SMA Type 1 환자에서의 1상 시험, CL-101 시험)에 의해 뒷받침된다. 14개월 월령에서, 자연 경과 코호트에서는 25%가 무-사건(즉, 영구적 인공환기 없이 생존)인 것에 비해, 치료받은 환자는 모두 무-사건이었다. 시험 종료 시(투여 후 24개월), 자연 경과 코호트에서는 <8% 만이 무-사건인 것에 비해, 치료받은 환자는 모두 무-사건이었다 [그림 3].

[그림 3] CL-101 시험에서 사망 또는 영구적 인공환기까지의 시간(일)




PNCR = Pediatric Neuromuscular Clinical Research natural history cohort.

투여 후 24개월 추적 시점에서, 12명의 환자 중 10명이 ≥10초 동안 보조 없이 앉을 수 있었고, 9명이 ≥30초 동안 보조 없이 앉을 수 있었으며, 2명이 보조 없이 서거나 걸을 수 있었다. 101 시험에서 12명의 환자 중 10명은 장기 시험에서 계속 추적되고 있으며(투여 후 5.5년까지), 모두 기존에 달성했던 지표를 유지했거나, 심지어는 보조 받아 앉기, 보조 받아 서기 및 혼자 걷기 등 새로운 지표를 달성하기도 했다. 10명의 환자 중 6명에서 장기 시험 중 뉴시너센의 병용 치료가 보고되지 않았다. 따라서 다른 4명의 환자에서 유효성의 유지 및 지표 달성은 이 약에만 기인할 수 없다. 뉴시너센을 투여받지 않은 2명의 환자에서 보조 없이 서기의 지표를 새롭게 달성하였다.

(3) AVXS-101-CL-304: 증상 발현 전 SMA 환자에서의 3상 시험
304 시험은 증상 발현 전이고 연령이 6주까지이며 SMN2 유전자 복제수 2(코호트1, n=14) 또는 3(코호트2, n=15)의 SMA를 발현할 것으로 예측되는 신생아 환자에 이 약을 정맥 투여하는 진행 중, 다국가, 3상, 공개, 단일군, 단회 투여, 다기관 시험이다.

코호트1
2020년 6월 11일 이전의 가장 마지막 방문 시, SMN2 복제수 2인 14명 환자의 평균 연령은 15.6개월(범위 8.8-18.8개월)이었고 이 시험에 평균 14.9개월 동안 참여하고 있었다(범위 8.0-18.4개월). 모든 환자는 2020년 6월 11일 이전의 가장 마지막 방문 시 생존해 있었으며 영구적 인공환기를 필요로 하지 않았다. 11명의 환자는 5.7-11.8개월의 월령에서 최소 30초 동안 보조 없이 앉기를 달성했으며, 이 중 10명의 환자는 이 지표의 발달 99번째 백분위수인 9.2개월 이전에 보조 없이 앉기를 달성하였다. 4명의 환자(28.6%)가 혼자 걷기의 지표를 달성하였다. 13명(92.9%)이 2020년 6월 11일 자료 마감일 당시 ≥58점의 CHOP-INTEND 점수를 달성했다.

코호트2
2020년 6월 11일 이전의 가장 마지막 방문 시, SMN2 복제수 3인 15명 환자의 평균 연령은 15.2개월(범위 3.3-21.1개월)이었고 이 시험에 평균 14.5개월 동안 참여하고 있었다(범위 2.0-19.9개월). 모든 환자는 2020년 6월 11일 이전의 가장 마지막 방문 시 생존해 있었으며 영구적 인공환기를 필요로 하지 않았다. 15명 중 13명이 ≥30초 동안 보조 없이 앉을 수 있었고, 8명이 ≥3초 동안 보조 없이 혼자



설 수 있었으며, 6명이 ≥5 발자국을 혼자 걸을 수 있었다. 2020년 6월 11일 자료 마감일 당시, 코호트 2의 일차 평가변수인 ≥3초 동안 보조 없이 혼자 서기 발달 지표를 아직 달성하지 못한 SMN2 복제수 3인 환자는 마지막 방문일 기준 연령이 3.3-16.4개월이었다. 이 환자들은 이 지표에 대한 정상적인 발달 기간 내에 있었으므로, 이들도 시험의 진행에 따라 향후 이러한 기술을 습득할 것으로 예상된다.

4) 비임상 정보
마우스 신생자에서 정맥 주입 후 벡터 및 이식유전자는 광범위하게 분포되었는데, 대체로 심장 및 간에서 가장 높게 발현되었으며 뇌 및 척수에서도 상당한 정도로 발현되었다. 3개월 주요 마우스 독성 시험에서 주요 독성 표적 기관은 심장 및 간인 것으로 확인되었다. 이 약과 연관된 심실에서의 소견에는 용량-의존적 염증, 부종 및 섬유화가 포함되었다. 심방에서는 염증, 혈전증, 심근 변성/괴사 및 섬유증식이 관찰되었다. 간 소견에는 간세포 비대, 쿠퍼 세포 활성화 및 산재성 간세포 괴사가 포함되었다.
대부분의 마우스에서 이 약과 연관된 사망은 심방 혈전증과 관련이 있었으며, 이는 $2.4\times10^{14}$ vg/kg 용량에서 관찰되었다. 현미경 상으로 심장의 변성/재생이 발견되었으나 다른 동물들에서의 사망은 결정되지 않았다.
이 약의 유전독성, 발암성 및 생식 독성 시험은 수행되지 않았다.
비인간 유인원에서 수행된 독성 시험에서는 코르티코스테로이드 치료 없이 이 약의 경막 내 단회 투여 시, 신경 위성증, 신경 괴사 또는 드문 무기질 침착과 함께 완전한 신경 소실을 동반한, 경미한 수준에서 현저한 수준까지의 단핵구 염증이 후근신경절에서 나타났다. 이 소견의 임상적인 연관성은 알려지지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

| |
|---|
| 저장방법: 밀봉용기, 영하 60℃ 이하에서 보관<br>사용기간: 제조일로부터 12개월 |

1.3 허가조건

| |
|---|
| 1.「약사법」제32조 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조제1항제1호가목에 의한 재심사대상 의약품으로「신약등의 재심사 기준」(식품의약품안전처 고시)을 준수할 것<br>- 재심사기간 : 2021.5.28.~2027.5.27.(6년)<br>- 재심사신청기간 : 2027.5.28.~2027.8.27.<br><br>2.「첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 법률」제27조제5항에 따라 제출된 위해성관리계획(v1.3)을 이행할 것. 위해성관리계획의 평가결과를 포함하여 이행실적을 허가 후 2년까지는 매 6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것<br><br>3.「첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 법률」제30조제1항, 「첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 법률 시행령」 제29제1항제3호 및「첨단바이오의약품의 품목허가・심사 규정」(식품의약품안전처 고시) 제9조제1항제2호에 따른 장기추적조사 대상 첨단바이오의약품으로 같은 법 제30조, 같은 시행령 제29조 내지 제35조,「첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 규칙」제32조 및 「첨단바이오의약품 장기추적조사 관리기준」(식품의약품안전처 고시)을 준수할 것 |

- 장기추적조사 기간 : 15년

4. 동 첨단바이오의약품의 취급에 필요한 훈련을 받거나 경험을 가진 의료인만이 동 첨단바이오의약품을 처방할 수 있도록 할 것

5. 활력 징후를 수시로 감시하는 등 환자에게 특정한 의료적 절차를 수행할 것

6. 만일, 정당한 사유없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음

1.4 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당 없음

1.5 검토이력

| 구 분 | 품목허가 | 기준및시험방법 관련 자료 | 안전성·유효성 관련 자료 | 제조및품질관리기준 관련 자료 |
|---|---|---|---|---|
| 신청일자 | 2020.1.31. | 2020.1.31. | 2020.1.31. | 2020.1.31. |
| 보완요청일자 | - | (1차)2020.5.18.<br>(2차)2021.4.26. | (1차)2020.5.18.<br>(2차)2021.4.26. | 2020.6.1. |
| 보완접수일자 | - | (1차)2021.3.17.<br>(2차)2021.5.6. | (1차)2021.3.17.<br>(2차)2021.5.6. | 2020.7.31. |
| 최종처리일자 | 2021.5.28. | 2021.5.20. | 2021.5.20. | 2020.9.4. |



# [붙임 2] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

## 【제출자료 목록】

제1부 신청내용 및 행정정보
1.5 외국에서의 사용 상황 등에 관한 자료

제2부 국제공통기술문서의 자료 개요 및 요약
2.1 제2부에서 제5부까지의 목차
2.2 서론
2.3 품질평가자료 요약
2.4 비임상시험자료 개요
2.5 임상시험자료 개요(가교자료·가교설명서 포함)
2.6 비임상시험자료 요약문 및 요약표
2.7 임상시험자료 요약

제3부
3.2.S 원료의약품
3.2.S.1 일반정보
3.2.S.2 제조
3.2.S.3. 특성
3.2.S.4 원료의약품의 관리
3.2.S.5. 표준품 또는 표준물질
3.2.S.6 용기 및 포장
3.2.S.7 안정성
3.2.P. 완제의약품
3.2.P.1 임상시험용 의약품의 개요와 조성
3.2.P.2 개발경위
3.2.P.3 제조
3.2.P.4 첨가제
3.2.P.5 완제의약품의 관리
3.2.P.6 표준품 또는 표준물질
3.2.P.7 용기 및 표장
3.2.P.8 안정성
3.2.A 부록

제4부 비임상시험 자료
4.1 제4부의 목차
4.2 시험자료
4.2.1 약리시험
4.2.1.1 1차 효력시험
4.2.1.2 2차 효력시험
4.2.2 약동학시험
4.2.2.1 분석방법과 밸리데이션 보고서
4.2.2.3 분포
4.2.3 독성시험
4.2.3.1 단회투여독성시험
4.3 참고문헌

제5부 임상시험 자료
5.1 제5부의 목차
5.2 임상시험일람표
5.3 임상시험자료
5.3.1 생물약제학시험보고서
5.3.2 임상약리시험보고서
5.3.3 인체약동학(PK) 시험보고서
5.3.4 인체약력학(PD) 시험보고서
5.3.5 유효성과 안전성 시험 보고서
5.3.5.1 허가 신청된 적응증에 대한 대조 임상시험의 보고서
5.3.5.3 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서
5.3.5.4 기타의 다른 임상시험 보고서
5.3.6 시판후 경험에 대한 보고서
5.4 참고문헌

## [심사자 종합의견]

- AVXS-101의 SMN1 이중 대립형질 돌연변이를 가진 SMA 1형 혹은 SMN2 유전자 복제수 3이하인 환자들에 대한 유효성은 CL-303, 304, 302, 101과 LT-001 시험을 통해 PNCR 대조군 대비 전반적인 환자의 생존율(영구 환기 보조장치 불필요)이 증가하였고, 독립적으로 앉기, 서기, 걷기 등의 운동 이정표 달성 효과를 입증하였음.
- 제출한 임상시험자료에서 확인된 이 약의 유효성, 희귀의약품 지정 당시 중약약심위원회의 의견을 통합적으로 고려했을 때 신청 효능· 효과는 타당함.

## 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

### 1.1. 제품정보

- 제품명: 졸겐스마주(오나셈노진아베파르보벡)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 기타의 조직세포의 치료 및 진단
- 약리작용 기전: AVXS-101은 SMN(Survival Motor Neuron) 유전자를 포함하는 아데노 관련 바이러스(Adeno associated viral vector serotype 9, AAV9) 플랫폼 형태의 치료제임. 숙주 세포에서 에피좀(episome)으로 존재하며 SMN 단백을 안정적으로 발현하여 SMN1 유전자의 이중대립형질 돌연변이로 인해 유발된 척수성 근위축증(Spinal muscular atrophy, SMA)의 증상을 완화시켜 생존을 연장함.
- 당해 의약품의 간단한 특장점: 단회 정맥 투여 주사제

### 1.2. 기원 및 개발경위

- AVXS-101은 SMN1 유전자 이중대립형질 돌연변이로 인해 유발된 척수성 근위축증의 치료제로 개발됨. AAV9 플랫폼을 이용하여 SMN 유전자를 도입하여 소실된 SMN 단백의 발현량을 높여 증상을 완화 시킴. 설치류, 돼지, NHP를 대상으로 안전성와 유효성을 확보하기 위한 비임상연구가 수행되었음. AVXS-101의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 1상(CL-101) 및 3상(CL-303) 임상 연구가 완료되었으며 추가로 3상 임상시험 (CL-304, 302, 306) 및 장기추적조사(LT-001)를 위한 연구가 진행 중임.



- 국내외 허가현황: 미국 허가(2019.5.24.), 일본 허가(2020.3.19.), 유럽 허가(2020.3.26.)

### 1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 척수성 근위축증(Spinal Muscular Atrophy, SMA)은 SMN1 유전자 이중대립형질 돌연변이로 인해 유발되는 유전질환임. SMN 단백질은 32 kD(294 a.a.)으로 세포 전반에 발현되며 ribonucleoproteins(RNP) 형성, 운동신경원(neuromuscular junction, NMJ) 발달 등에 관련됨. 인간에서, 두 가지 형태의 SMN 유전자(SMN1, 2)가 각 대립 형질에 존재하며 SMN2 유전자는 SMN1과 C840T를 제외한 모든 서열이 동일하며, C840T 치환은 exon7의 결손을 유발하여 기능이 없는 단백을 생성함(85%). 그러나 SMN2 mRNA의 10-15%는 정상적으로 전사되어 단백을 생성함. SMN2 유전자 복제수가 많을수록 질환 중증도가 덜함.

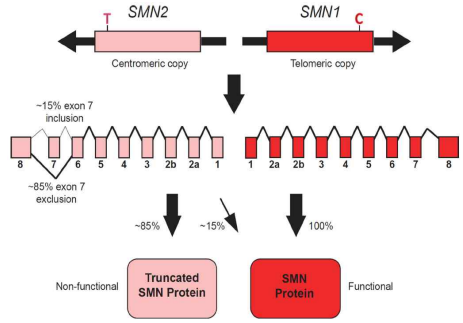



그림 1: SMN1 및 SMN2 유전자 구조 및 SMA의 결함(*NeurolClin.* 2015 Nov ; 33(4): 831-846.)

- 발생률 5천~1만 명 당 약 1건이며 유전 질환으로 인한 영아 사망 원인 순위에서 상위권을 차지함.
- SMN1 유전자 돌연변이로 인한 척수성 근위축증은 발병 당시 연령과 운동기능에 따라 0~4형까지 4가지 type으로 분류되었으나 유전형 분석을 통한 SMN2 유전자 복제수가 중증도 차이를 결정짓는 중요한 요인임. 이 중 가장 중증인 SMA 1형은 전체 증례의 45-60%. 보통 생후 6개월 이내 발병하며 스스로 앉지 못하며 심각한 연수 기능이상으로 목 삼킴과 호흡에 어려움을 겪고 영양보조와 고강도 기계적 환기보조를 실시하지 않는다면 대부분 두 돌 전에 사망함.
- 현재 치료법
  - 히스톤 디아세틸라제 저해제 중 하나인 에브리스디건조시럽(리스디플람)이 2020년 11월 국내 허가됨(경구투여제). 또한 핵산치료제(antisense ologonucleotide, ASO): SMN2 유전자의 exon7 결손을 저해하는 기전의 스핀라자주(뉴시너센나트륨)이 2017년 12월 국내 허가됨(척수강 내 투여, 반복 투여).

### 1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 중요한 규명된 위해성으로 간독성, 일시적 혈소판 감소증을 선정하였고 중요한 잠재적 위해성으로 심장관련 이상사례, 항-AAV9 항체 역가가 >1:50인 환자들과 더 많은 벡터 부하를 필요로 하는 환자에게 사용, 후근신경절(DRG) 세포 염증을 선정하여 장기추적조사를 포함한 시판 후 장기 레지스트리 계획을 포함한 능동적 감시활동과 함께 위해성 완화조치를 수행할 계획임.

### 1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 2020.7.28. 희귀의약품 지정

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

### 2.1. 원료의약품(Drug substance) (CTD 3.2.S, 3.2.A)

#### 2.1.1. 일반정보

- 명칭(INN): 오나셈노젠아베파르보벡
- CMV enhancer/Chicken－β-actin hybrid promoter의 조절 하에 SMN 유전자를 발현하도록 구성된 아데노연관바이러스(AAV) 벡터. 자체 상보 서열을 형성하도록 5′ ITR이 변형되어 있으며 캡시드는 AAV 9형임

#### 2.1.2 원료의약품 시험항목

■pH □단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 □역가 ■확인
■기타(성상, 삼투압, 미생물한도, 복제가능바이러스, 함량, 순도, 마이코플라스마, 외래성바이러스)
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

### 2.3. 완제의약품(Drug product) (CTD 3.2.P)

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

- 트로메타민
- 염화마그네슘
- 염화나트륨
- 폴록사머 188
- 염산
- 주사용수

#### 2.3.2. 완제의약품 시험항목

최종원액 <해당 없음>
□pH □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인
□기타(각 제제별 설정된 시험항목을 기재하고 표시)
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

완제의약품
■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명)
■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인
□주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성)
■기타(삼투압, 함량, 순도)
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

### 2.4. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 「첨단바이오의약품의 품목허가·심사 규정」 제11조, 제15조에 따라 제출한 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함



## 3. 안정성에 관한 자료

### 3.1. 원료의약품의 안정성 (CTD 3.2.S.7)

| 시험종류 | 시험조건 | 용기형태/재질 | 결과 |
|---|---|---|---|
| 장기보존시험 | -60℃이하 | 원료의약품 용기와 동일 | 3배치 6개월간 시험기준에 적합 |
| 가속시험 | 2~8℃ | 상동 | 3배치 완료 |
| 가혹시험 | 25℃ | 상동 | 3배치 완료 |

### 3.2. 완제의약품의 안정성 (CTD 3.2.P.8)

| 시험종류 | 시험조건 | 용기형태/재질 | 결과 |
|---|---|---|---|
| 장기보존시험 | -60℃이하 | 시판용 제품과 동일 용기 | 3배치 12개월이상 시험기준에 적합 |
| 가속시험 | 2~8℃ | 시판용 제품과 동일 용기 | 3배치 완료 |
| 가혹시험 | 25℃ | 시판용 제품과 동일 용기 | 3배치 완료 |

### 3.3. 신청사항

- 원료의약품 저장방법 및 사용기간: －60℃ 이하에서 보관, 제조일로부터 6개월까지
- 완제의약품 저장방법 및 사용기간: －60℃ 이하에서 보관, 제조일로부터 12개월까지

### 3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 의약품 등의 안정성시험 기준(식약처 고시)에 적합한 원료의약품 및 완제의약품에 관한 안정성시험자료가 제출됨.

## 4. 독성에 관한 자료

### 4.1. 독성시험자료 개요

| 시험종류 | | 종 및 계통 | 투여방법 | 투여기간 | 용량 (vg/kg) | GLP 준수 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 단회투여 독성시험 | 야생종 FVB 마우스를 대상으로 한 AVXS-101 Pilot IV 안전성 연구 | FVB/n 마우스 | IV PND1 | 단회 | 0, $3.3\times10^{14}$ | 아니오 |
| | 신생아 FVB 마우스를 대상으로 한 12주 ICV 투여 안전성 ICV 연구 | 신생아 FVB/n 마우스 | ICV PND1 | 단회 3, 6, 12주 | 0, $3.3\times10^{13}$ | 아니오 |
| | 6개월 관찰 연구가 있는 신생아 FVB 마우스를 대상으로 한 단회 뇌실 내 투여 연구 | 신생아 FVB/n 마우스 | ICV PND1 | 단회 24주 | 0, $3.3\times10^{13}$ | 아니오 |
| | 신생아 마우스에서 6개월 IV 안전성 및 생체 분포 연구 | 신생아 FVB/n 마우스 | IV PND1 | 단회 3, 6, 12, 24주 | 0~$3.3\times10^{14}$ | 예 |
| | 12주 추적 조사 기간이 있는 AVXS-101 GMP Batch의 신생아 마우스에서 1회 투여 IV 용량- 범위 탐색 연구 | FVB/n 마우스 | IV temporal vein inj PND1 | 단회 12주 | 0 ~ $3.91\times10^{14}$ | 예 |
| | 12주 추적 조사 기간이 있는 신생아 마우스를 대상으로 한 | 신생아 FVB/n | IV temporal | 단회 12주 | 0 ~ $3.0\times10^{14}$ | 예 |

| 시험종류 | | 종 및 계통 | 투여방법 | 투여기간 | 용량 (vg/kg) | GLP 준수 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | AVXS-101 GMP Batch의 단회 투여 IV 연구 | 마우스 | vein inj PND0 | | | |
| | Cynomolgus 원숭이에서 AVXS-101의 pilot iv 안전성 연구 | 성장기 시노몰구스 원숭이 (3개월) | IV PND90 | 단회 6개월 | 0, $6.7\times10^{13}$ | 아니오 |
| | 성장기 Cynomolgus 원숭이에서 18개월 경막 내 투여 안전성 연구 | 성장기 시노몰구스 원숭이 (4-6개월) | IT | 단회 12, 18개월 | 0, $2.0\times10^{13}$ | 아니오 |

### 4.2. 독성시험자료 개별 요약

#### 4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1)

**• 야생종 FVB 마우스를 대상으로 한 AVXS-101 Pilot IV 안전성 연구**

- 야생종 FVB 신생아 (PND1) 마우스를 vehicle 또는 AVXS-101군에 무작위 배정하고 정맥 내 경로로 단회 투여하였음. 체중 및 임상관찰 결과, 혈액학, 임상 화학 또는 조직 병리학 부분 검사 기간 동안 임상적으로 유의한 결과는 관찰되지 않았으며, 뇌 또는 척수 부분에 유의한 병변은 없었음.

**• 신생아 FVB 마우스를 대상으로 한 12주 ICV 투여 안전성 ICV 연구**

- 생후 1일(PND1)에 뇌실(intracerebroventricular, ICV) 단회 주사 후 야생종 FVB/n 마우스에서 AVXS-101의 안전성을 평가함. 혈액학적, 혈액생화학적 및 장기중량 등 검사 결과에서 약물과 관련된 독성학적으로 유의한 영향은 관찰되지 않았고, AVXS-101 투여로 인한 조직에서의 병리학적 영향은 없었음 전반적으로, AVXS-101의 내약성은 양호하였음.

**• 6개월 관찰 연구가 있는 신생아 FVB 마우스를 대상으로 한 단회 뇌실 내 투여 연구**

- 생후 1일(PND1)에 뇌실 (intracerebroventricular, ICV) 단회 주사 후 야생종 FVB/n 마우스에서 AVXS-101의 안전성을 평가함. 사망, 체중, 혈액학적 변화, 임상 병리 파라미터, 병리학적 결과 및 장기중량에 대해 AVXS-101 투여와 관련된 영향은 관찰되지 않음. AAV9 capsid에 대한 항체 역가는 대부분 감지되지 않았고, IV 투여에 비해 ICV 투여 후 AAV9 항체생성이 감소함을 확인함.

**• 신생아 마우스에서 6개월 IV 안전성 및 생체 분포 연구**

- 신생아 (PND1) FVB 마우스에서 단회 IV 투여 GLP 독성 및 생체 분포를 평가함.
- 전반적으로 내약성은 양호했음. CNS 포함, 대부분의 주요 조직에 대한 SMN 유전자 발현의 생체 분포와 지속성에도 불구하고 독성학적으로 유의한 치료 관련 사망률, 이상 징후 또는 체중에 미치는 영향 또는 임상 병리 파라미터에 미치는 지속적인 영향은 없었으며, 신생아 마우스에 대한 AVXS-101의 NOAEL은 3.3×1014 vg/kg.

**• 12주 추적 조사 기간이 있는 AVXS-101 GMP Batch의 신생아 마우스에서 1회 투여 IV 용량-범위 탐색 연구**



- PND1 신생아 FVB/NJ 마우스에 측두 정맥 주사로 단회 투여할 때 중추 신경계 및 말초 조직에서 AVXS-101의 독성 가능성 및 생체 분포를 평가하였음.
- 최고 용량($3.91\times10^{14}$ vg/kg) AVXS-101를 투여한 마우스에서 사망률 및 이상 임상 징후가 관찰되었는데, 이 중 13마리는 투여 관련 심장 혈전에 의한 것이었고 나머지 16마리는 원인 불명임.
- 용량 의존적인 임상 병리학과 조직 병리학 결과가 시험군에서 관찰되었고, AVXS-101와 연관된 사망 및 임상 관찰 이상과 체중 변화는 고용량군에서만 발생하였으며, PND1 마우스에 대한 IV 단회 투여 후 AVXS-101의 무독성량은 $2.37\times10^{14}$ vg/kg임

**• 12주 추적 조사 기간이 있는 신생아 마우스를 대상으로 한 AVXS-101 GMP Batch의 단회 투여 IV 연구**

- 신생아 FVB/NCrl 마우스 측두 정맥에 단회 투여 시, AVXS-101의 독성 가능성과 그 생체 분포를 평가함. 대조군을 포함한 모든 투여군에서 사망이 발생하였으며, 이러한 개체들에서 발견된 심장 혈전증과 연관된 심방 벽 변화는 투여 관련 영향으로 간주되며 중용량 이상 투여군에서 관찰됨.
- 모든 용량군에서 관찰된 간 및 심장 병변 때문에, 무독성량은 본 연구에서 결정되지 않았으며, 최대 내성량 (maximum tolerated dose, MTD)은 $1.5\times10^{14}$ vg/kg로 간주됨.

**• Cynomolgus 원숭이에서 AVXS-101의 pilot iv 안전성 연구**

- 성장기 (P90) 수컷 Cynomolgus 원숭이에서 단회 IV 투여 후 AVXS-101의 안전성 및 내약성을 평가함. 성장기 수컷 Cynomolgus 몽키에서 $6.7\times10^{13}$ vg/kg IV 단회 투여 후 6개월까지 내약성은 양호하였음.

**• 성장기 Cynomolgus 원숭이에서 18 개월 경막 내 투여 안전성 연구**

- 4~6 개월 연령의 수컷 Cynomolgus 원숭이에서 CSF로 전달된 AVXS-101의 안전성을 평가함.
- 임상 증상, 체중, 임상 병리, 혈액학 및 임상 화학 결과에서 투여 관련 영향은 없었음.
- 모든 원숭이는 주사 후 모든 시점에서 항-AAV9 capsid 및 항-SMN 항체가 양성으로 검출되었으나, 항-SMN 항체는 시간이 지남에 따라 낮은 정도로 감소하였고, AAV9 capsid와 SMN에 대한 말초 혈액 T-세포 반응은 어떤 원숭이에서도 관찰되지 않음.

#### 4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2)

- AVXS-101는 단회 용량 투여만을 목적으로 하므로 반복투여독성 연구는 실시하지 않았음.

#### 4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3)

- 미실시. 일반적으로 복제능과 유전체 삽입능이 제거된 AAV 벡터의 특성을 고려할 때 유전독성 연구는 필요하지 않음.

#### 4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5)

- 신생 마우스에 IV 투여된 생체분포 시험에서 투여 후 3, 6 및 12주에 생식선에서 SMN1 DNA 및 RNA가 낮은 수준으로 관찰되었으나, 난소 또는 고환에서의 독성이나 유해 영향에 대한 증거는 없었음.

- AVXS-101에 대한 생식발생독성 연구 및 생식선 전이 가능성에 대한 평가는 수행되지 않았으나, 제출된 문헌자료에 따르면, 토끼, 개 또는 설치류에서 AAV2와 AAV8 벡터의 생식선 형질도입 및 차산자에게 전달되지 않는 것으로 보고됨. 또한, 마우스에서 AAV 혈청형 1-9를 정맥 내 투여했을 때, 대체로 주요 장기에서 모두 분포하며, 특히 정소에 분포하는 AAV의 벡터게놈은 모든 혈청형이 비슷한 수준이었음. AAV9의 혈청 내 제거율이 가장 느리지만, 다른 혈청형 대비 큰 차이를 보이지 않으므로 AAV 혈청형 간의 배출 프로파일이 크게 다르지 않을 것으로 예상됨. 따라서 AVXS-101의 생식선 전이 가능성은 낮을 것으로 판단됨.

#### 4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4)

- AAV9 벡터 특성 및 SMN 단백질의 암 유발 관련 연구 결과가 보고된 바 없으므로 발암성시험은 필요하지 않음.

#### 4.2.6. 국소독성시험(CTD 4.2.3.7)

- 제품이 전신 투여되므로 AVXS-101의 국소 내성 연구는 실시되지 않음.

### 4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 단회투여독성시험 자료가 제출되었으며, 이외의 독성시험은 제제 특성상 자료 미제출 사유가 타당함.
- 핵심 GLP 준수 3 개월 마우스 독성 연구에서, 주요 표적 독성 기관은 심장(심실 섬유증, 심방의 혈전 및 염증 등)과 간 (간세포 비후, 괴사 등)이었고, 심장 및 간으로의 높은 분포 또는 시험물질과 연관된 면역반응과 관련되었을 가능성이 있으며, 심방 혈전에 대한 최대 내약용량(MTD)는 $1.5\times10^{14}$ vg/kg이었고 간과 관련된 이상사례는 일부 가역적인 변화로 판단되었음.
- 마우스에서 AVXS-101 관련 결과에 대한 무독성량은 확립되지 않았고, 최대 내약용량($1.5\times10^{14}$ vg/kg)은 권장 용량($1.1\times10^{14}$ vg/kg) 대비 약 1.4 배 안전성 한계를 제공하며, 관리 가능한 독성 소견으로 판단됨.

## 5. 약리작용에 관한 자료

### 5.1. 약리작용시험 개요

- 약리작용에 관한 자료는 다음의 주요 목적을 달성하도록 설계됨.
  - AVXS-101이 혈관 내피 세포 장벽을 통과하여 유전자를 효율적으로 전달.
  - 질환 모델에서 AVXS-101 투여에 의한 생존 및 임상증상 개선.
  - AVXS-101의 생체 분포 프로파일.

### 5.2. 효력시험

#### 5.2.1 시험관 내 약리학 시험

- AVXS-101의 시험관 내 약리학 시험은 수행되지 않음.

#### 5.2.2 생체 내 약리학 시험

**• P1 신생아 마우스에서 AAV9 변환 효율성 연구**



- AAV9가 전신 투여 후 (IV) 신생아 대 성인 마우스에서 혈관 뇌 장벽 통과 여부를 평가한 결과, IV 투여 시 CNS로 유전자를 효율적으로 전달(신생아에서 >70%) 하며, motor neuron으로의 전달은 마우스 연령에 반비례하였음.

**• 마우스 SMA 질환 모델에서 ICV 투여 변환 및 유효성 연구**

- AVXS-101 투여에 의해 마우스의 생존기간이 연장되었으며, 최소 유효용량 이상에서 직립 반사 능력, 뒷다리 운동 능력 또는 보행 능력이 개선됨.

**• 신생아 및 어린 원숭이에서 CNS 변환 효율성 연구**

- 생후 1일부에 IV 투여 후 최소 90일 동안 운동 신경원에서 발현 지속했으며, 출생 후 다양한 시점에서 투여했을 때 뇌, 골격, 심장근 및 대부분의 내장 기관에서 검출되었음. 어린 원숭이일수록 더 많은 수의 양성 세포가 관찰되므로 SMA 유아 환자의 조기치료를 뒷받침함.

**• 신생아 피글렛에 scAAV9.CB.GFP vector의 직접 ICV 투여 후 CNS 변환 및 유전자 발현 분석**

- 모든 동물의 척수 회질 및 백질과 후근 신경절에서 유전자 발현이 확인되었으나, 말초 조직에서는 유의한 발현이 관찰되지 않음.

**• 성장기 피그에서 유도된 질환 모델의 IT 전달 유효성 연구**

- 피글렛 SMA에 AVXS-101을 CNS내 투여했을 때 SMA 질환 표현형은 완전히 억제되었고 vector를 PND30에 투여하였을 때 질환의 부분적 개선이 관찰됨.

**• 성장기 원숭이에서 GFP-발현하는 AAV9 Vector의 경막 내 전달 변환 연구**

- CNS, 뇌, 척수 전체에 시험물질이 형질도입 되었고 5~10분 동안 역위 자세를 유지시켰을 때 형질도입이 개선됨.

**• SMNΔ7 마우스의 심부전 모델에 미치는 AVXS-101의 영향**

- AVXS-101 투여에 의해 좌심실 중량 감소, 벽 두께 감소 및 심장 기능 감소를 포함한 조기 심부전 증상이 부분적으로 개선되었음.

**5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)**: 미실시

### 5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

**5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2)**: 평가되지 않음

#### 5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3)

**• 신생아 마우스에서 24주 IV 안전성 및 생체 분포 연구**

- 마우스에 IV 단회 투여했을 때 대부분의 주요한, 표적 조직에서 24주까지 DNA의 지속성을 입증하며, 최고 수준의 AVXS-101 DNA는 심장, 최저 level이 생식선 검체에서 검출됨. mRNA level은 주요 타겟 장기에서 높게 발현되며, 신장, 폐, 심장 등 생식선을 제외한 여러 장기에서 24주까지 발현이 지속됨.

- **12주 추적 조사 기간이 있는 AVXS-101 GMP Batch의 신생아 마우스에서 1 회 투여 IV 용량- 범위 탐색 연구**
  - 신생아 마우스에 측두 정맥 주사로 단회 투여 시 뇌와 척수를 포함한 주요 장기에 빠르고 광범위하게 분포함을 확인하였고, 이러한 분포가 12주까지 지속됨.

**5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4)**: 미실시

**5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5)**: 미실시

### 5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 효력시험에서 AVXS-101 단회 투여는, 질환동물 모델에서 생존을 유의하게 증가시켰으며, 질환 중증도를 개선시킴. 유효성 지표 달성에는 조기 투여가 중요하였음.
- 분포시험에서 AVXS-101를 단회 IV 투여 시 BBB를 통과하여 뇌와 척수 등 중추신경계로의 전달을 입증하였음. 특히 뇌, 척수, 심장 조직으로의 전달이 유의하였고, 빠르게 분포하여 12주 (또는 24주)까지 지속됨을 보임. 생식선 외 대부분의 조직에서 SMN mRNA 발현은 높은 수준을 유지함.

## 6. 임상시험성적에 관한 자료(CTD 5)

### 6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 미국 허가 당시 자료제출증명서 제출 (CTD.1.9, TOC): 2020.1.6.

### 6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료: 총 7건(1상-2건, 3상-4건, 장기 추적-1건 포함한 완료되었거나 진행 중인 임상).
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 CL-303, 304 study임. 기타 임상시험은 CL-101(용량설정), LT-001(장기추적) study임.
- 허가신청 자료에 수록된 임상시험 요약.

| 임상시험 단계 | 연구번호 (국가/지역) | 임상시험 모집단 | 용법 용량 (계획된/치료받은 대상자수_ | 1차 평가변수 |
|---|---|---|---|---|
| **IV (정맥내 주사) 연구** | | | | |
| 1상 | AVXS-101-CL-101 (미국)<br><br>AVXS-101의 안전성과 유효성을 평가하기 위한 제1상, 단일기관, 공개라벨, 단회 점적투여, 용량증량 임상시험 | • SMA 1형 환자<br>• 시험물질 투여 당일에 환자 연령 <6개월<br>• 두 대립유전자 SMN1 돌연변이가 있고 SMN2 카피가 2개 | • 코호트 1 (3명) 6.7E13 vg/kg<br>• 코호트 2 (12명) 2.0E14 vg/kg (ddPCR 법으로 1.1E14vg/kg) | • 생존<br>시험대상자가 사망할 때 또는 수술전후 사용은 제외하고 급성 가역적 병세 없이 호흡을 돕기 위한 하루 16시간 이상의 환기보조장치 사용이 연속 14일 이상 필요해질 때까지의 시간 |
| 3상 | AVXS-101-CL-303 (미국)<br><br>AVXS-101의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 제3상, 다기관, 공개라벨, 단일군, 단회투여 임상시험 | • SMA 1형 환자<br>• 시험물질 투여 당일에 환자 연령 <6개월<br>• 두 대립유전자 SMN1 돌연변이가 있고 SMN2 카피가 2개 | • 단일군 (22명) 1.1E14 vg/kg<br>• GMP 완제의약품 | • 생후 18개월째 임상시험 방문에서 30초 이상 혼자 앉아 있을 수 있는 능력을 보인 시험대상자의 비율<br>• 14세 시점에 생존 여부 |
| 3상 (진행 중) | AVXS-101-CL-304 (대한민국 포함 13개국)<br><br>AVXS-101의 안전성과 유효성을 평가하기 위한 제3상, 다기관, 공개라벨, 단일군, 단회투여 임상시험<br><br>(Data cut-off: 2020.6.11.) | • 두 대립유전자 SMN1 결손이 있고 SMN2 카피가 2, 3, 또는 4개인 SMA와 일치하는 유전학적 진단을 받은 환자<br>• 유전자대체요법 실시 당일(제1일)에 나이가 생후 6주 이내인 환자가 적어도 27명 이상<br>• SMN1 점 돌연변이나 SMN2 유전자 변경인자 돌연변이(c.859G>C)가 있는 환자는 시험에 등록될 수 있지만 유효성 분석세트에는 미포함 | • 단일용량 1.1E14 vg/kg (GMP 완제의약품)<br>• 코호트 1 (14명) SMN2 카피 2개<br>• 코호트 2 (15명) SMN2 카피 3개<br>• 기타 (1명) SNM2 카피 4개 | 두 대립유전자 SMN1 결손이 있고 SMN2 카피가 2개인 시험대상자(코호트 1):<br>• 생후 18개월까지의 어느 방문에서든 최소 30초 이상 혼자 앉아 있기라는 발달 지표과제를 완수해 보인 시험대상자의 비율<br><br>두 대립유전자 SMN1 결손이 있고 SMN2 카피가 3개인 시험대상자(코호트 2):<br>• 생후 24개월까지의 어느 방문에서든 최소 3초 이상 도움 없이 혼자 서 있을 수 있는 능력을 보인 시험대상자의 비율 |
| 3상 (진행 중) | AVXS-101-CL-302<br><br>AVXS-101 투여 시점에 생후 6개월 미만이고 SMN2 카피가 1-2개인 SMA 1형 환자를 대상으로 AVXS-101을 평가하기 위한 **유럽**, 제3상, 공개라벨, 단일군, 다기관 임상시험<br><br>(Data cut-off: 2020.6.11.) | • SMA 1형 환자<br>• 시험물질 투여 당일에 환자 연령 <6개월<br>• 두 대립유전자 SMN1 돌연변이가 있고 SMN2 카피가 1-2개 (SMN2 [c.859G>C]포함) | • 단일군 (**33**/30명) 1.1E14 vg/kg (GMP 완제의약품)<br>• 단회 정맥 내 점적 투여 | SMN1 7번 엑손 동형접합 음성이고 SMN2 카피가 2개이면서 SMN2 유전자 변경인자는 없는 증상성 SMA 1형 환자 중, 생후 18개월째 임상시험 방문(포함)까지 언제든 최소 도움 없이 10초 이상 혼자 앉아 있을 수 있는 능력을 보인 시험대상자의 비율 |
| 3상 (진행 중) | AVXS-101-CL-306<br><br>SMA 1형 환자를 대상으로 AVXS-101을 평가하기 위한 제3상, 다국가(일본, 대한민국, 대만), 공개라벨, 단회투여, 다기관 임상시험<br><br>(Data cut-off: 2020.6.11) | • SMA 1형 환자<br>• 유전자대체요법 실시 당일(제1일)에 환자 연령 <6개월<br>• 두 대립유전자 SMN1 돌연변이(결손 또는 점 돌연변이)가 있고 SMN2 카피가 1-2개(알려진 SMN2 유전자 변경인자 돌연변이 [c.859G>C] 포함)로, 유전자 돌연변이 분석을 통해 SMA로 진단 받은 환자 | • 단일용량 (**2**/6명) 1.1E14 vg/kg (GMP 완제의약품) | • SMN2 SMN1 7번 엑손 동형접합 음성이고 카피가 2개이면서 SMN2 유전자 변경인자는 없는 증상성 SMA 1형 환자 중, 생후 18개월째 임상시험 방문(포함)까지 언제든 최소 도움 없이 10초 이상 혼자 앉아 있을 수 있는 능력을 보인 시험대상자의 비율 |
| 장기 추적조사 (진행 중) | AVXS-101-LT-001 (미국)<br><br>Study CL-101 참여를 완료한 환자들을 대상으로 한 장기적 관 | CL-101 참여 환자 | • 코호트 1 (**3**/3명) 6.7E13 vg/kg<br>• 코호트 2 (**10**/12명) 2.0E14 vg/kg (ddPCR 법으로 1.0E14 vg/kg) | • 병력과 기록 검토<br>• 신장과 체중을 포함한 신체검사, 활력징후, 환기보조, 영양 보충, 발달 지표 평가<br>• 임상 실험실적 평가 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 찰 안전성 추적조사 임상시험 (Data cut-off: 2020.6.11.) | | | |

### 6.3. 생물약제학시험(CTD 5.3.1)

| 단계 | 시험 (번호/저널명) | 시험목적 | 디자인 | 대상 환자 | 투여용량 및 방법 | 투여 기간 | 평가항목 | 결과 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **생물약제학 시험** | | | | | | | |
| 1상 | CL-101 | AVXS-101의 안전성과 유효성을 평가하기 위한 제1상, 단일기관, 공개라벨, 단회 점적투여, 용량증량 임상시험 | 공개 | 코호트1: 3명<br>코호트2: 12명 | • 코호트 1 (3/3명) 6.7E13 vg/kg<br>• 코호트 2 (12/12명) 2.0E14 vg/kg (ddPCR법으로 1.1E14 vg/kg) | 단회 | <생물약제학><br>·항-AAV9/SMN 항체 역가<br>·AAV9/SMN에 대한 T-세포 매개 반응 측정<br><약동학><br>바이러스 배출<br><안전성><br>이상반응, 실험실적 검사, 활력징후, ECG | 항-AAV9 항체 역가<br>(투여 전) 1:50 이하<br>(투여 후) 증가<br>- AST/ALT 유의한 증가와 관련 없음<br><br>항-SMN 항체 역가<br>(투여 전) 1:12.5 미만<br>(투여 후) 1:50 미만<br><br>Shedding<br>주로 30일까지 변으로 배출<br><br>·이상반응: AST/ALT 증가 |

Nationwide Children's Hospital, NCH

### 6.4. 임상약리시험

| 단계 | 시험 (번호/저널명) | 시험목적 | 디자인 | 대상 환자 | 투여용량 및 방법 | 투여기간 | 평가항목 | 결과 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **임상약리시험** | | | | | | | |
| 1상 | CL-101 | AVXS-101의 안전성과 유효성을 평가하기 위한 제1상, 단일기관, 공개라벨, 단회 점적투여, 용량증량 임상시험 | 공개 | SMA 1형 환자<br>투여 당일 >6개월 환자 | • 코호트 1 (3/3명) 6.7E13 vg/kg<br>• 코호트 2 (12/12명) 2.0E14 vg/kg (ddPCR법으로 1.1E14 vg/kg)<br><br>NCH 연구용 의약품 | 단회 | <약동학><br>바이러스배출 평가<br>-침, 뇨, 대변 분석<br><br><약력학><br>·CMAP, MUNE | <약동학><br>·시험약물 투여 후 60일까지 변에서 정량한계 미만임.<br>·침, 뇨에서는 미검출<br><약력학><br>투여 후 24개월에 Cohort 2의 대상자들은 비골 및 척골 CMAP 진폭 증가 |
| 3상 | CL-303 | AVXS-101의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 제3상, 다기관, 공개라벨, 단일군, 단회투여 임상시험 | 공개 | SMA 1형 환자<br>• 투여 당일 >6개월 환자<br>• SMN1 돌연변이 및 SMN2 | • 단일군 (22명) 1.0E14 vg/kg<br>• GMP 완제의약품 | 단회 | <약동학><br>바이러스배출 평가<br>-침, 뇨, 대변 분석 | ·시험약물 투여 후 30일까지 변에서 정량한계 미만임.<br>·침, 뇨에서는 미검출 |



| 단계 | 시험 (번호/저널명) | 시험목적 | 디자인 | 대상 환자 | 투여용량 및 방법 | 투여기간 | 평가항목 | 결과 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 카피 2개 | | | | |

### 6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성(CTD 5.3.3)

- AVXS-101는 정맥 또는 경막 내 투여에 적합한 바이러스 유전자 치료제로, 약동학과 관련된 통상적 시험 대신, 배출되는 바이러스(viral shedding)를 CL-101, CL-303 연구에서 분석.
  AVXS-101는 주로 변을 통해 소실되며 대부분 투여 30일 후, 최대 60일 후에 정량 한계 미만이 됨. AVXS-101는 투여 후 침, 뇨에서는 검출되지 않음. 대상자 변, 침 또는 뇨에 노출된 것에 대한 특별한 오염 수칙은 필요하지 않으나, 노출 후 손 씻기와 같은 상식적인 주의는 권장됨.

### 6.4.5. 약력학시험(CL-101 시험 중 평가)(CTD 5.3.4)

- 항-AAV9 및 항-SMN 항체 생성과 AAV9 및 SMN에 대한 T-세포 매개 면역반응의 증가는 안전성 및 유효성에 영향을 미치지 않음.
- CL-101의 두 코호트 모두에서 복합근 활동 전위(compound muscle action potential, CMAP) 증가가 관찰되었고 임상시험 종료 시점까지 증가세가 유지됨. CMAP의 크기 증가는 근육섬유 신경분포의 개선을 암시하는 것으로 여겨지며 이 소견은 함께 관찰된 임상적 운동기능 개선과 일치함. 투여 후 24개월 추적조사 시점에서 코호트2의 경우 운동 단위 수 평가 (motor unit number estimation, MUNE) 증가가 관찰되었지만 MUNE은 탐색적 성격이 짙은 파라미터로 생리학적 의미는 아직 불분명함.

### 6.5. 유효성 및 안전성(CTD 5.3.5)

### 6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

| 단계 | 시험 (번호) | 디자인 | 대상환자 | 투여용량 및 방법 | 평가항목 |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | AVXS-101-CL-101 | 단일기관, 공개, 단회, 용량 증강 | - Type 1 SMA<br>- SMN1 유전자의 복대립 돌연변이, SMN2 copy 수: 2 | **IV**<br>코호트1(**3명**)<br>6.7E13 vg/kg<br><br>코호트2(**12명**)<br>1.1E14 vg/kg<br>(ddPCR분석) | **<안전성>**<br>AE, 실험실 평가, 활력징후, ECGs, 신체검사, 면역반응<br><br>**<유효성>**<br>(1차)<br>- 생존 (출생부터 사망 또는 수술기 주위 환기를 제외하고, 급성 가역성 질환 부재 시 연속 14일 이상 호흡을 위해 지속적으로 하루에 적어도 16시간 이상 호흡 보조 필요에 이르는 시간)<br>(2차)<br>- CHOP-INTEND 변화<br>- 물리치료사가 결정하고 독립적인 중앙 비디오 검토자에 의해 검증된 홀로 앉고 보조없이 구르는 능력을 포함하지만 국한되지 않는 유의한 발달 이정표 달성에 의해 결정된 운동 기능 및 근력 개선 입증 |
| 관찰연구 | AVXS-101-LT-001 | 장기간, 관찰, 안전성 추적조사 연구 | - AVXS-101-CL-101에서 AVXS-101을 투여한 환자 | **IV**<br>코호트1(**3명**)<br>6.7E13 vg/kg<br><br>코호트2(**10명**) | **<안전성>**<br>병력 및 기록 검토<br>신체검사, 환기, 영양보조, 발달 이정표 평가, 임상 실험실 평가 |

| 단계 | 시험 (번호) | 디자인 | 대상환자 | 투여용량 및 방법 | 평가항목 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 1.1E14 vg/kg (ddPCR분석) | |
| 3 | AVXS-101-CL-303 | 다기관, 공개, 단일군, 단회 | -SMA 1형 환자<br>-시험물질 투여 당일에 환자 연령 <6개월<br>- SMN1 돌연변이가 있고 SMN2 카피가 2개 | **IV**<br>-단일군 (**22명**)<br>1.1E14 vg/kg | **<유효성>**<br>(1차)<br>-생후 18개월째 임상시험 방문에서 30초 이상 혼자 앉아 있을 수 있는 능력을 보인 시험대상자의 비율<br>-14개월 시점에 생존 여부<br>(2차)<br>- 성장 능력을 유지하고 있는 시험대상자의 비율<br>- 생후 18개월째에 환기보조장치에 의존하지 않는 시험대상자의 비율 |
| 3 | AVXS-101-CL-304 (대한민국 포함 13개국) | 다기관, 공개, 단일, 단회 | -두 대립유전자 SMN1 결손이 있고 SMN2 카피가 2-4개인 SMA와 일치하는 유전학적 진단을 받은 환자 | **IV**<br>1.1E14 vg/kg<br><br>-코호트1 (**14**명)<br>**SMN2 카피 2개**<br><br>-코호트2 (**15**명)<br>**SMN2 카피 3개**<br><br>-기타 (**1**명)<br>SNM2 카피 4개 | **<유효성>**<br>코호트1 (1차)<br>-생후 18개월까지의 어느 방문에서든 최소 30초 이상 혼자 앉아 있기라는 발달 지표과제를 완수해 보인 시험대상자의 비율<br>코호트2 (1차)<br>-생후 24개월까지의 어느 방문에서든 최소 3초 이상 도움 없이 혼자 서 있을 수 있는 능력을 보인 시험대상자의 비율<br>코호트1 (2차)<br>-생후 14개월째에 생존해 있고, 수술전후 사용은 제외하고 급성 병세 없이 영구적 환기보조가 필요하지 않은 시험대상자의 비율<br>-생후 18개월까지의 어느 방문에서든 비-경구/기계적 영양공급의 도움 없이 체중을 세 번째 백분위수 이상으로 유지할 수 있는 능력을 보인 시험대상자의 비율<br>코호트2 (2차)<br>-생후 24개월까지의 어느 방문에서든, 전신 협응과 좌우 균형이 맞는 최소 다섯 걸음 이상의 보행으로 정의되는, 혼자 걸을 수 있는 능력을 보인 시험대상자의 비율 |
| 3 | AVXS-101-CL-302 | 공개, 단일, 다기관 | -SMA 1형 환자<br>-두 대립유전자 SMN1 돌연변이가 있고 SMN2 카피가 1-2개 | **IV**<br>단일군(**33명**)<br>1.1E14 vg/kg | **<유효성>**<br>(1차)<br>SMN1 7번 엑손 동형접합 음성이고 SMN2 카피가 2개이면서 SMN2 유전자 변경인자는 없는 증상성 SMA 1형 환자 중, 생후 18개월째 임상시험 방문(포함)까지 언제든 최소 도움 없이 10초 이상 혼자 앉아 있을 수 있는 능력을 보인 시험대상자의 비율<br>(2차)<br>SMN1 7번 엑손 동형접합 음성이고 SMN2 카피가 2개이면서 SMN2 유전자 변경인자는 없는 증상성 SMA 1형 환자들의 생후 14개월째 생존 여부. |
| 3 | AVXS-101-CL-306 | 다국가, 공개, 단회, 다기관 | -SMA 1형 환자<br>-두 대립유전자 SMN1 돌연변이(결손 또는 점 돌연변이)가 있고 SMN2 카피가 1-2개 | **IV**<br>단일군(**2명**)<br>1.1E14 vg/kg | **<유효성>**<br>(1차)<br>SMN2 SMN1 7번 엑손 동형접합 음성이고 카피가 2개이면서 SMN2 유전자 변경인자는 없는 증상성 SMA 1형 환자 중, 생후 18개월째 임상시험 방문(포함)까지 언제든 최 |



| 단계 | 시험 (번호) | 디자인 | 대상환자 | 투여용량 및 방법 | 평가항목 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | 소 도움 없이 10초 이상 혼자 앉아 있을 수 있는 능력을 보인 시험대상자의 비율<br>(2차)<br>SMN1 7번 엑손 동형접합 음성이고 SMN2 카피가 2개이면서 SMN2 유전자 변경인자는 없는 증상성 SMA 1형 환자들의 생후 14개월째 생존 여부. |
| 1 | AVXS-101-CL-102 (미국) | 다기관, 공개, 비교, 단회 | -두 대립유전자 SMN1 결손이 있고 유전자 변경인자(c.859G>C) 없이 **SMN2 카피가 3개**인 SMA와 일치하는 유전학적 진단을 받은 환자<br>-도움 없이 10초 이상 앉아 있을 수 있는 능력이 증명되었지만 임상시험 등록 당시 서 있거나 걷지는 못한 환자 | **IT**<br>• 코호트 1 (3명) 6.0E13 vg<br><br>• 코호트 2 (3명) 1.2E14 vg<br><br>• 생후 6개월 이상, 24개월 미만 환자(15명/5명)<br>• 생후 24개월 이상, 60개월 미만 환자(12명/1명) | **<유효성>**<br>(1차)<br>투여 시점에 나이가 생후 6개월 이상, 24개월 미만인 시험대상자 :<br>• 투여 시점에 나이가 생후 6개월 이상, 24개월 미만인 환자 중 혼자 서 있을 수 있는 능력을 보인 시험대상자의 비율 (Bayley 영유아발달척도 3판 .대근육운동 검사 40번 항목)<br><br>투여 시점에 나이가 생후 24개월 이상, 60개월 미만인 시험대상자 :<br>• 투여 시점에 나이가 생후 24개월 이상, 60개월 미만인 환자 중 Hammersmith 운동기능 척도. 확장판(Functional Motor Scale . Expanded) 점수의 베이스라인 대비 변화<br>(2차)<br>전신 협응과 좌우 균형이 맞는 최소 다섯 걸음 이상의 보행으로 정의되는, 혼자 걸을 수 있는 능력을 보인 시험대상자의 비율 (Bayley 영유아발달척도® 3판 - 대근육운동 검사 43번 항목) |

### 6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

#### 6.5.2.1. CL-303[STRIVE]

- **시험설계** : 1 또는 2 카피의 SMN2 유전자를 갖는 Type 1 SMA 환자를 대상으로 한 3상, 개방 라벨, 단일 arm, AVXS-101 단회 투여 연구 (2017.10.24. 첫 환자 등록 / 2020.03.31. 최종보고서)
- **시험대상자**: SMA로 유전학적 진단된 생후 6개월 이하의 증상성 또는 증상 발현 이전의 Type 1 SMA 영아 22명
- **용법·용량**
  - 1.1E14vg/kg, 단회, 정맥투여
- **대조군**
  - PNCR 연구: Harvard University/Boston Children's hospital, Columbia University, UPenn/Children's Hospital of Philadelphia 3개 기관에서 337명의 SMA 환자의 자연 경과를 기록한 data set

• **인구통계 및 baseline 특징 요약**

| Characteristic<br>Category/Statistic | All Patients<br>N = 22 |
|---|---|
| Age at baseline (months) | |
| Mean (SD) | 3.7 (1.61) |
| Median | 3.5 |
| Min, Max | 0.5, 5.9 |
| Gender, n (%) | |
| Female | 12 (54.5) |
| Male | 10 (45.5) |
| Race, n (%) | |
| White | 11 (50.0) |
| Other | 6 (27.3) |
| Black or African American | 3 (13.6) |
| Asian | 2 (9.1) |
| Ethnicity, n (%) | |
| Not Hispanic or Latino | 18 (81.8) |
| Hispanic or Latino | 4 (18.2) |
| Weight at baseline (kg) | |
| Mean (SD) | 5.8 (1.05) |
| Median | 5.8 |
| Min, Max | 3.9, 7.5 |
| Gestational age at birth (weeks) | |
| Mean (SD) | 39.0 (0.95) |
| Reported normal or functional swallow, n (%) | |
| Yes | 22 (100) |
| No | 0 |
| Reported feeding support, n (%) | |
| Yes | 0 |
| No | 22 (100) |
| Reported ventilatory support[1], n (%) | |
| Yes | 0 |
| No | 22 (100) |

kg = kilogram; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation
Note: All patients received proposed therapeutic dose (1.1E14 vg/kg) of AVXS-101 (AveXis product) IV.
[1] Ventilatory support = respiratory assistance per day via NIV support.
Source: Study CL-303 Table 14.1.2.

• **유효성 평가변수**

(1차) · 18개월 연령에서 30초 이상 독립적 앉기 도달 환자 분율
· 14개월 연령에서 생존

(2차) · 성장 능력을 유지하는 환자 분율
· 환기 보조에 독립적인 환자 분율

• **유효성 결과**

**<1차 평가변수>**

**1) 영구 환기 없는 생존: 13.6개월 연령에서 PNCR 대조군 25% vs AVXS-101 90.9%(p<0.0001)**

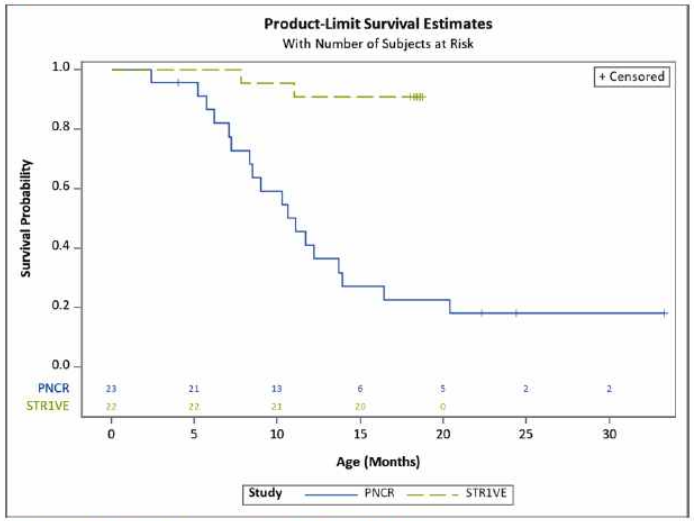
| Age | PNCR[1)] (n=23) | CL-303 (n=22) | p value |
|---|---|---|---|
| 10.5 개월 | 50% | **95.5%** (21명) | **<0.0001** |
| 13.6 개월*<br>(1차 평가변수) | 25% | **90.9%** (20명) | **<0.0001** |
| 18 개월 | | **90.9%** (20명) | |
| 20 개월 | 21.7% | | |

*2명의 환자가 14개월 이전에 중단(1명 7.8개월에 사망, 1명 11.9개월에 중단)

1) Pediatric Neuromuscular Clinical Research, Finkel et al. *Neurology* 2014:83:810-817



**Figure 11. Kaplan-Meier Plot for Event-Free Survival in Study AVXS-101-CL-303**




PNCR = Pediatric Neuromuscular Clinical Research; STR1VE = Study CL-303
Source: Study CL-303 Figure 14.2.4.1.1

**2) 운동 이정표 달성 : 치료받지 않은 Type 1 환자는 앉는 것이 불가능한 것에 비해, 시기가 지연되는 경향은 있으나**(9.2→12.6개월)**, 독립적 앉기 달성 가능함을 보임**

- 머리 가누기; 17명/20명(85.0%) 달성 *22명 중 baseline에서 달성한 2명 제외
- 뒤에서 옆으로 돌기[2)]; 13명/22명(59.1%) 달성
- **독립적 앉기 30초 이상[3)]; 14명/22명(63.6%) 달성** *1차 평가변수
- 독립적 앉기 10초 이상[4)]; 14명/22명(63.6%) 달성
- 기어가기, 잡고 서기, 도움 받아 서기/걷기, 혼자 서기, 혼자 걷기[5)]; 1명/22명(4.5%) 달성

2) rolls from back to sides
3) Bayley Scales definition
4) WHO definition
5) Bayley gross motor scale

<2차 평가변수>

1) 성장 능력 (Ability to Thrive): PNCR 대조군 0% vs AVXS-101 40.9%

다음을 모두 만족
⇒ 기계 보조를 통한 영양 공급을 받지 않는다 (예 위관 영양 또는 기타 비경구 방법)
⇒ 공식적인 삼킴 시험으로 입증된 묽은 액체를 견디는 능력
⇒ 체중을 유지한다 (연령 및 성별 대비 3번째 percentile 보다 더 큰)

- 18개월 연령에서 성장 능력 달성: 9명/22명 (40.9%), p<0.0001 *2차 평가변수

2) 환기보조에 독립적인 환자 분율(Trilogy BiPAP 기기 사용에 근거)
PNCR 대조군 0% vs AVXS-101 81.8%

- 18개월 연령에서 호흡 보조 없음: 18명/22명 (81.8%), p<0.0001 *2차 평가변수

• 안전성 결과

- 모든 투여 환자는 (22명, 100%) TEAEs를 경험하였고, 가장 흔한 것은 (≥9명 [≥40.0%]) 발열(12명; 54.5%), 상기도 감염(11명; 50.0%), 변비(9명; 40.9%), 척추 만곡(9명; 40.9%)임.
- 가장 빈번하게 보고된 SAEs는 (2명에서 2건 이상) respiratory distress(4명에서 7건), 기관지염, 폐렴, respiratory failure, 호흡기 세포 융합 바이러스 기관지염임.
- 7명 환자에서 보고된 간 아미노산전이효소 상승, alanine 아미노전이효소 상승(5명에서 9건), asparate 아미노전이효소 상승(6명에서 10건), 간 효소 상승의 모든 사례가 시험약과 관련성이 있었고, 그중 2건은 SAE였다. 8명의 환자 (36%)에서 혈소판 감소증이 보고되었고, 그중 4명의 경우 시험약과 관련성이 있다고 판단됨.

### 6.5.2.2. CL-304

• 시험설계 : 다수 카피의 SMN2를 갖는 유전적으로 진단된 증상 이전 척수성 근 위축 유아에 투여한 AVXS-101에 대한 공개, 단회, 단일. 다기관 임상시험 (2019.11.8. 등록 완료 /진행 중, Data cut-off: 2020.6.11.)

• 시험대상자:

- 유전자 대체 요법 시점에서 6주 연령 이하인 2, 3, 또는 4카피의 SMN2를 갖는 Type 1, 2, 또는 3 SMA가 나타날 것으로 예측되는 증상 발현 이전의 신생아 환자

• 용법·용량

- 1E14 vg/kg(총 30명), 단회, 정맥투여

• 인구통계 및 baseline 특징 요약



**Table 18. Summary of Demographic and Baseline Characteristics for Study AVXS-101-CL-304 (Enrolled Population)**

| Characteristic Category/Statistic | Number of *SMN2* copies | | |
|---|---|---|---|
| | 2 copies n=14 | 3 copies n=15 | 4 copies[a] n=1 |
| Age at baseline[b] (days) | | | |
| Mean (SD) | 20.6 (7.87) | 28.7 (11.68) | 36.0 |
| Median (Min, Max) | 21 (8, 34) | 31 (9, 43) | 36 (36, 36) |
| Gender, n (%) | | | |
| Male | 4 (28.6) | 6 (40.0) | 1 (100) |
| Female | 10 (71.4) | 9 (60.0) | 0 |
| Race, n (%) | | | |
| White | 7 (50.0) | 10 (66.7) | 1 (100) |
| Other | 3 (21.4) | 2 (13.3) | 0 |
| Black or African American | 2 (14.3) | 0 | 0 |
| Asian | 2 (14.3) | 2 (13.3) | 0 |
| American Indian or Alaska Native | 0 | 1 (8.3) | 0 |
| Ethnicity, n (%) | | | |
| Not Hispanic or Latino | 10 (71.4) | 13 (86.7) | 1 (100) |
| Hispanic or Latino | 4 (28.6) | 2 (13.3) | 0 |
| Weight at baseline (kg) | | | |
| Mean (SD) | 3.6 (0.39) | 4.1 (0.52) | 5.0 |
| Gestational age at birth (weeks) | | | |
| Mean (SD) | 38.2 (1.42) | 38.8 (1.47) | 39.0 |
| Familial history of SMA including affected siblings or parent carriers, n (%) | | | |
| Yes | 8 (57.1) | 10 (66.7) | 1 (100) |
| No | 6 (42.9) | 5 (33.3) | 0 |
| Siblings affected by SMA, n (%) | | | |
| 1 Sibling | 2 (14.3) | 7 (46.7) | 0 |
| 2 Siblings | 4 (28.6) | 0 | 0 |
| More Than 3 Siblings | 0 | 1 (6.7) | 0 |
| No Siblings Affected | 4 (28.6) | 5 (33.3) | 1 (100) |

kg = kilogram; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation; SMA = spinal muscular atrophy; *SMN2* = survival motor neuron 2 gene
[a] Enrollment suspended in this cohort.
[b] Age = (dose date – date of birth + 1)/30.
Note: All patients received proposed therapeutic dose (1.1E14 vg/kg) of AVXS-101 (AveXis product) IV.
Source: Study CL-304 Table 14.1.2 and Listing 16.2.4.1

• 유효성 평가변수

| | Cohort 1: SMN1 이중대립형질 돌연변이와 SMN2 유전자 복제수 2를 갖는 환자 | Cohort 2; SMN1 이중대립형질 돌연변이와 SMN2 유전자 복제수 3을 갖는 환자 |
|---|---|---|
| **1차 평가변수** | 18개월 연령까지 임의의 방문에서 기능적으로 독립적인 앉기 발달 이정표를 달성하는 환자의 분율 | 24개월까지 임의의 방문에서 적어도 3 초 동안 보조 없이 서는 능력을 달성하는 환자의 분율 |
| **2차 평가변수** | - 14개월 연령에서 평가한 급성 질환 또는 수술기 주위가 아닌 경우 영구 환기 필요없이 생존한 환자 분율<br>- 18개월 연령까지 임의의 방문에서 비경구/기계적 영양 공급 보조 필요가 없는 3번째 percentile 이상의 체중을 유지할 능력을 달성한 환자 분율 | 24개월까지 임의의 방문에서 조화와 균형을 나타내며 독립적으로 적어도 5걸음 걷는 것으로 정의된 보조 없이 걷는 능력을 달성하는 환자 분율 |

• 유효성 결과 *Data cut off: 2020.6.11.

1) 영구 환기 없는 생존

- 모든 30명의 환자가 생존하였고, cut off 시점까지 영구 환기 보조를 필요로 하지 않음.

2) 발달 이정표 달성(2020.6.11. data cut off)

| | WHO-MGRS | Cohort 1 | Cohort 2 | Cohort 3 |
|---|---|---|---|---|
| 30초간 도움 없이 앉기 | 3.8-9.2 개월 | 11/14명(Bayley)<br>- 달성하지 못한 3명은 >9.2개월 | 13/15명(Bayley,WHO)<br>- 달성하지 못한 5명 중 4명은 9.2개월 연령 미만 | |
| 혼자 서기 | 6.9-16.9 개월 | 5/14명(Bayley,WHO)<br>- 달성하지 못한 9명 중 2명은 17.5, 18.8 개월에 달성, 7명은 <16.9개월 | 8/15명(Bayley)<br>3 /15명(WHO)<br>- 달성하지 못한 9명은 <16.9개월 | 1/1명(Bayley) |
| 혼자 걷기 | 8.2-17.6 개월 | 4/14명(Bayley)<br>5/14(WHO-MGRS)<br>- 1명은 18.8개월에 달성. 달성하지 못한 10명 중 7명은 <17.6개월 | 6/15명<br>- 달성하지 못한 7명은 <17.6개월 | 1/1명(Bayley) |

- Data cutoff(2020.6.11.) 시점에서 관찰기간

| | Cohort 1 | Cohort 2 | Cohort 3 |
|---|---|---|---|
| 평균 연령 | 12.9(8.8-18.8)개월 | 15.2(3.3-21.1)개월 | 21.2개월 |
| 평균 시험기간 | 14.14(8-18.4)개월 | 13.09(2.0-19.9)개월 | 20.1 개월 |

- **안전성 결과(2019.12.31. data cut off)**
  - 모든 30명(Cohort 1-14명, Cohort 2-15명, Cohort 3-1명) 환자가 적어도 1건의 TEAE를 경험하였다. 17명(57%)에서 약물이상반응이 보고되었고, 6명(20%)은 SAE를 경험함. 가장 빈번하게 (5명 이상) 보고된 이상사례는 발열(30%), 상기도감염(23%), 변비(17%), 비인두염(17%).
  - 기존 임상시험에서 보고와 유사하였고, 대부분 심각하지 않았고 시험약과의 관련성은 없었음. 연구 중단이나 사망을 야기한 이상사례는 없었음.
  - 7명 환자에서 간 아미노전이효소 상승, alanine 아미노전이효소 상승, aspartate 아미노전이효소 상승, 간 기능 또는 효소 상승이 보고되었고, 모두 시험약과 관련성이 있었지만 중대한 이상사례는 없었으며 한 명의 환자가 일시적인 thrombocytopenia, 다른 한 명은 platelet count decreased, 모두 회복됨. 코호트 1의 4명(28.6%), 코호트 3의 2명(13.3%) SAE가 보고되었고, 모든 SAE는 시험약과 관련성이 없었음.

### 6.5.2.3. CL-302

- **시험설계**: 정맥 주입에 의해 AVXS-101을 전달하는 1 또는 2 SMN2 카피를 갖는 척수성 근 위축(Spinal Muscular Atrophy) Type 1 환자에 대한 3상, 개방 라벨, 단일, 단회 투여 유전자 대체 요법 임상 연구 (2019.5.21. 등록 완료 /진행 중, **Data cut-off: 2020.6.11.**)
- **시험대상자:**
  - 유전자 대체 요법 시점에서 6개월 연령 미만인 SMN2 유전자 복제수 1 또는 2를 갖는 증상성 Type 1 SMA 환자
  - Data cutoff 시점에서 33명 환자의 추적(시험)기간은 13.07개월(1.8-16.4), 연령은 6.9-18.8 개월
  - 33명 중 1명은 생후 181일에 시험약 투여되어 ITT 집단에서 제외됨.
- **용법·용량**
  - 1.1E14 vg/kg, 단회, 정맥 투여



- **인구통계 및 baseline 특징 요약**

**Table 22. Summary of Demographic and Baseline Characteristics for Study AVXS-101-CL-302 (Safety Population)**

| Characteristic<br>Category/Statistic | Overall<br>N = 33 |
|---|---|
| Age[a] (months) | |
| Mean (SD) | 4.06 (1.28) |
| Median | 4.1 |
| Min, Max | 1.8, 6.0 |
| Gender, n (%) | |
| Female | 19 (57.6) |
| Male | 14 (42.4) |
| Weight at baseline (kg) | |
| Mean (SD) | 5.8 (1.04) |
| Gestational age at birth (weeks) | |
| Mean (SD) | 39.0 (1.37) |
| Familial history of SMA including affected siblings or parent carriers, n (%) | |
| No | 32 (97.0) |
| Yes | 1 (3.0) |
| Reported swallowing thin liquid, n (%) | |
| Yes | 31 (93.9) |
| No | 2 (6.1) |
| Reported feeding support, n (%) | |
| Yes | 10 (30.3) |
| No | 23 (69.7) |
| Reported ventilatory support, n (%) | |
| Yes | 9 (27.3) |
| No | 24 (72.7) |

Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation; SMA = spinal muscular atrophy
Note: All patients received proposed therapeutic dose (1.1E14 vg/kg) of AVXS-101 (AveXis product) IV.
[a] Age = (Date of Treatment – Date of Birth + 1)/30.
Source: Study CL-302 Table 14.1.2

- **유효성 평가변수**

**<1차 평가변수>**

생후 18개월째 임상시험 방문(포함)까지 언제든 최소 도움 없이 10초 이상 혼자 앉아 있을 수 있는 능력을 보인 시험대상자의 비율

**<2차 평가변수>**

생후 14개월에서의 생존 여부

- **유효성 결과(2020.6.11. data cut off)**

**1) 영구 환기 없는 생존**

- 32/33명(97.0%) 환자가 영구 환기 보조 없이 생존.
- 1명(302-028-002)의 환자가 시험일 53일, 6.9개월 연령 시점에서 중대한 이상사례 호흡 부전 및 저산소-허혈성 뇌수종으로 인해 사망.
- 14개월 연령에서 29/30명(96.7%, PNCR 대조군 25%), 18개월 연령에서 20/21명(95.2%)가 영구 호흡 보조 없이 생존.

**2) 발달 이정표 달성**

26/33명이 발달 이정표 달성하였고

- 23/30명(76.7%)이 머리 가누기 달성
- 16/33명(48.5%)이 뒤에서 옆으로 구르기

9/33명(27.3%)이 30초 이상 도움 없이 앉기 달성 [Bayley 정의], 10명 10초 이상 도움 없이 앉기 달성[WHO정의]

- 1명은 10.8개월 연령에 (투여 후 6개월 차) 도움 받아 서기[Bayley 정의], 12.7개월 연령에는 도움 받아 서기[WHO 정의], 손과 무릎으로 기어가기[WHO 정의], 도움받아 걷기[Bayley 정의]를 달성
*cutoff 시점에 모든 환자 9.2개월 이상, 6.9개월에 환자 1명 사망

• **안전성 결과**

- 33명 중 32명(97%) 환자가 적어도 1건의 TEAE를 경험. 가장 빈번한 것은 발열(63.6%), hypertransaminasemia(27.3%), 구토(24.2%), 상기도 감염(30.3%), 호흡기 감염(15.2%), 위장염(15.2%), 변비, 설사, 폐렴, 아미노기전이효소 상승, 기침, 고혈압(12.1%).
- 19명 (57.6%)에서 50건의 SAE가 보고되었고 그중 4명에서 보고된 SAE는 시험약과 관련성이 있는 것으로 간주되었으며 가장 빈번한 (≥3명) SAE는 폐렴 (4명에서 7건), 기도 감염 (3명에서 3건)임.
- 16명에서 32건의 간독성이 보고되었으며 이 중 2건은 중대한 이상사례였고, 나머지는 시험약과 연관성은 있었으나 중대하지 않았음. 1명 환자가 혈소판감소증을 경험하였고, multi-organ system failure와 동반되었음.

### 6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

#### 6.5.3.1. CL-101

• **시험설계** : Type 1 SMA 환자 15명에서 AVXS-101의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 1상, 개방, 단회, 상향 용량, 단일 기관 연구

• **시험대상자:**

- SMN1 유전자의 복대립 돌연변이, SMN2 copy 수: 2, 6개월까지 질병 발현

• **용법·용량**

- 코호트 1(저용량): 6.7E13 vg/kg(총 3명)
- 코호트 2(고용량): 2.0E14 vg/kg(총 12명)
- 단회, 정맥투여

• **인구통계 및 baseline 특징 요약**



표 6: 인구통계 및 Baseline 특징 요약 (Study AVXS-101-CL-101) (안전성 분석 세트)

| Statistic | Low Dose (Cohort 1) (N = 3) | Proposed Therapeutic Dose (Cohort 2) (N = 12) | All Patients (N = 15) |
|---|---|---|---|
| Age at Day 0[a] (months) | | | |
| Mean | 6.3 | 3.4 | 4.0 |
| Median | 5.9 | 3.1 | 4.1 |
| Minimum, Maximum | 5.9, 7.2 | 0.9, 7.9 | 0.9, 7.9 |
| Sex, n (%) | | | |
| Male | 1 (33.3) | 5 (41.7) | 6 (40.0) |
| Female | 2 (66.7) | 7 (58.3) | 9 (60.0) |
| Race, n (%) | | | |
| White | 3 (100.0) | 11 (91.7) | 14 (93.3) |
| Other | 0 | 1 (8.3) | 1 (6.7) |
| Ethnicity, n (%) | | | |
| Not Hispanic or Latino | 3 (100.0) | 10 (83.3) | 13 (86.7) |
| Hispanic or Latino | 0 | 2 (16.7) | 2 (13.3) |
| Gestational age at birth (weeks) | | | |
| N | 2 | 10 | 12 |
| Mean | 39.0 | 38.5 | 38.6 |
| Age at symptom onset (months) | | | |
| Mean | 1.7 | 1.4 | 1.5 |
| Weight at baseline (kg) | | | |
| Mean | 6.6 | 5.7 | 5.9 |
| Patients reported swallowing thin liquid, n (%) | | | |
| Yes | 0 | 4 (33.3) | 4 (26.7) |
| No | 3 (100.0) | 8 (66.7) | 11 (73.3) |
| Patients reported non-oral feeding support, n (%) | | | |
| Yes | 3 (100.0) | 5 (41.7) | 8 (53.3) |
| No | 0 | 7 (58.3) | 7 (46.7) |
| Patients reported ventilator support (invasive/noninvasive), n (%) | | | |
| Yes | 3 (100) | 2 (16.7)[b] | 5 (33.3)[b] |
| No | 0 | 10 (83.3) | 10 (66.7) |
| Baseline CHOP-INTEND score, mean (range) (Full Analysis Set) | 16.3 (6-27) | 28.2 (12-50) | NAV (650) |

• **유효성 평가변수**

(1차) 생존 (출생부터 사망 또는 수술기 주위 환기를 제외하고, 급성 가역성 질환 부재 시 연속 14일 이상 호흡을 위해 지속적으로 하루에 적어도 16시간 이상 호흡 보조 필요에 이르는 시간)

(2차) - CHOP-INTEND 변화

- 물리치료사가 결정하고 독립적인 중앙 비디오 검토자에 의해 검증된 홀로 앉고 보조 없이 구르는 능력을 포함하지만 국한되지 않는 유의한 발달 이정표 달성에 의해 결정된 운동 기능 및 근력 개선 입증

• **유효성 결과**

**<u><투여 후 13.6개월 시점에서의 연구></u>**

**<1차 평가변수>**

1) 생존

- 1차 유효성 자료 마감일까지, 15명의 환자 모두 (100%) 무반응 생존 중이었고, 자연력 25%에 비해 통계적으로 유의한 차이를 보임(단측 $p<0.001$).

**<2차 평가변수>**

1) CHOP-INTEND 점수의 baseline으로부터 변화

· 두 cohort에서 평균 CHOP-INTEND 점수는 baseline으로부터 개선(증가)되었고 시간에 따라 지속됨.

- Cohort 2의 환자는 Cohort 1에서 관찰된 것보다 더 큰 증가를 경험하였음.
- Cohort 2의 거의 모든 Cohort 2 환자들은 (11/12, 91.7%) CHOP INTEND에서 40점 이상을 달성하여, SMA Type 1 환자에게서 사실상 관찰되지 않는 기준을 초과함.

2) 운동 기능 이정표 발달

- 비디오 평가를 독립적으로 평가하여 확증된 바와 같이, 발달 이정표가 달성되었고 시간에 따라 유지됨
- Cohort 2의 5명의 환자가 (41.7%) 30초 이상 보조 없이 앉을 수 있었음.
- Cohort 2에서, 11명의 환자가 (91.7%) 3초 이상 동안 머리 직립을 유지할 수 있었고 보조 없이 앉을 수 있었으며 5명의 환자는 (41.7%) 30초 이상 동안 홀로 앉을 수 있었고, 2명의 환자가 (16.7%) 홀로 걸을 수 있었음

**<투여 후 24개월 연구>**

**<1차 유효성 평가변수>**

1) 생존

· **15** 명의 환자 모두 (100%) 생존하였고 영구 환기를 필요로 하는 환자는 없었음. Cohort 2의 12명의 환자 모두 (100%) 24개월 추적 조사 내내 영구 환기 없이 생존하였음.

· PNCR 자연력 추정치 8% 에 비해, 두 AVXS-101-투여 cohorts는 영구 환기 없이 통계적으로 유의하게 생존이 개선됨(모두 단측 $p \leq 0.018$).

**<2차 유효성 평가변수>**

1) CHOP-INTEND 점수의 baseline으로부터 변화

- Cohort 2의 환자 4 명은 CHOP-INTEND 점수가 60점 이상이었고 이들 중 2명의 환자는 (16.7%) 64점의 최대 점수를 달성.
- 거의 모든 Cohort 2 환자가 (11/12, 91.7%) CHOP-INTEND에서 50점 이상을 획득하였고, PNCR 연구에서 보고한 Type 2 SMA 소아의 점수 범위와 유사하였음

2) 운동 기능 이정표 달성

- Cohort 2에서, 11명의 환자가 (91.7%) 보조없이 3초 이상 동안 머리 직립을 유지할 수 있었고 보조없이 앉을 수 있었으며, 9명의 환자가 (75.0%) 30초 이상 동안 보조 없이 앉을 수 있었고 2명의 환자는 각각 (16.7%) 보조 없이 서고, 홀로 서고, 보조 없이 걷고, 홀로 걸을 수 있었음.

**• 안전성 결과**

- 모든 투여 환자는 (100%) TEAEs를 경험하였고, 가장 흔한 것은 상기도 감염(73.3%), 발열(53.3%), 구토(53.3%), 변비(46.7%), 폐렴(46.7%), 위식도 역류 질환(40.0%), 비충혈(40.0 %)임.
- 4명의 환자가 (26.7%) 연구자가 AVXS-101과 명백하게 관련된 것으로 평가한 5건의 간 효소 상승 TEAEs를 경험하였다. 관심 대상 AE로, 임상적으로 무증상이며 prednisolone 투여 시 관찰 기간 이내에 회복되었음. 모든 다른 TEAEs는 AVXS-101과 관련이 없는 것으로 간주됨.
- 가장 빈번하게 보고된 SAEs는 (≥3명 [≥20.0%]) 폐렴, 파라인플루엔자 바이러스 감염, 폐렴성 호흡기 세포 융합 바이러스, 호흡기 세포 융합 바이러스 기관지염, 상기도 감염, 모든 흔한 감염임. 2건의 SAEs transaminases 상승은 연구자가 AVXS-101과 명백하게 관련된다고 평가하였으며 나머지 SAEs는 관련없는 것으로 간주되었고, 모든 SAE는 관찰 기간 내에 회복됨.

**6.5.3.2. LT-001 (CL-101 이후 15년 장기추적, 2020.6.11. Data cut-off)**



- AVXS-101를 전달하는 척수성 근 위축 Type 1에 대한 AVXS-101-CL-101 유전자 대체 요법 임상 연구에서 환자에 대한 장기간 추적 조사 안전성 연구
- **시험대상자:**
  - 시험대상자: CL-101 피험자 13명(Cohort 1 3명, Cohort 2에서 10명)
- **투여용량:**
  - 코호트 1(저용량): 6.7E13 vg/kg(총 3명)
  - 코호트 2(고용량): 2.0E1 4vg/kg(총 12명)
  - 단회, 정맥투여
- **인구통계 및 baseline 특징 요약**

**Table 27. Summary of Patient Demographics for Study AVXS-101-LT-001 (Safety Population)**

| Characteristic<br>Category/Statistic | All Patients<br>N = 13 |
|---|---|
| Age at baseline (years)[a] | |
| Mean (SD) | 2.5 (0.52) |
| Median | 3.0 |
| Min, Max | 2, 3 |
| Gender, n (%) | |
| Male | 6 (46.2) |
| Female | 7 (53.8) |
| Race, n (%) | |
| White | 12 (92.3) |
| Other | 1 (7.7) |
| Ethnicity, n (%) | |
| Not Hispanic or Latino | 12 (92.3) |
| Hispanic or Latino | 1 (7.7) |
| Weight (kg) | |
| Mean (SD) | 12.18 (1.429) |

kg = kilogram; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation
[a] Age = (Visit Date - Date of Birth + 1) / 365.25.
Source: Study LT-001 Table 14.1.3.1.1

**• 안전성 평가변수**

- 병력 및 기록 검토
- 신체검사, 환기, 영양보조, 발달 이정표 평가, 임상 실험실 평가

**• 유효성 결과**

- AVXS-101의 지속성이 투여 후 49.2~68.6개월 (4.6~6.2년; 평균 5.2년)까지 조사됨.

1) 운동 발달 이정표 달성

· Study CL-101 동안 달성된 milestone의 소실은 없었음.

- Cohort 2의 10명의 환자 중 2명은 추가적인 운동 이정표를 달성하여, 치료 효과의 지속 가능성과 계속적 개선 능력을 입증함

2) 호흡 보조 요구

· Cohort 2 10명은 관찰 기간 동안 100%, Cohort 1 3명 중 2명(66.7%)은 permanent ventilation 요구되지 않음. Cohort 2 10명 중 6명(60%)에서 주기적인, daily 호흡 보조가 요구되지 않음.

**• 안전성 결과**

· 13명 중 8명(61.5%) 환자가 적어도 1건의 SAE를 경험하였는데, 모두 시험약과 관련성이 없었음. 연구 중단이나 사망을 야기한 SAE는 없었음.

### 6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

#### 1) CL-101, Cohort 2에서 소그룹 분석

• 하위그룹 분석 결과, 더 어리고, 가볍고, baseline CHOP-INTEND 점수가 더 낮은, 남아인 환자군에서 CHOP-INTEND 변화량이 더 개선된 경향을 보였으나, 성별 및 baseline CHOP-INTEND 점수 항목에서는 각 군간 상당한 중복구간이 존재하였음. 적은 표본 수로 통계분석은 이루어지지 않음.

#### 2) CL-303과 CL-101 Cohort 2 연구의 비교분석자료

• AVXS-101의 유효성은 CL-101 및 CL-303 연구에서 유사하게 나타났고, PNCR 자연력 대조군과 비교 시 SMA Type 1에 대한 상당한 유효성의 증거를 제공함.

#### 3) CL-304 Cohort 1 연구와 CL-303, CL-101 Cohort 2 연구의 비교분석자료

• 증상 발현 전 AVXS-101의 투여된 CL-304 연구에서의 유효성 평가 결과는 CL-101 및 CL-303에서 관찰되지 않았던 추가적인 이익을 암시함.

### 6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6)

- 졸겐스마는 미국(2019년 5월), EU(2020년 5월), 일본(2020년 3월), 브라질(2020년 8월), 이스라엘(2020년 11월), 대만(2020년 12월), 캐나다(2020년 12월), 아르헨티나(2021년 1월), 호주(2021년 2월)에서 품목허가 승인을 득함. 지금까지 모든 임상시험, MAP 및 상업적 사용을 포함하여 약 1250명의 환자가 전 세계적으로 졸겐스마로 치료를 받았음.

### 6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

#### [ CL-303 임상시험 ]

• SMA 1형이며 SMN2 유전자 복제수 2인 환자를 대상으로 한 AVXS-101의 단회 투여한 결과
1차 유효성 평가변수인 생후 18개월째 임상시험 방문에서 30초 이상 혼자 앉아 있을 수 있는 능력을 보인 시험대상자의 비율과 14개월 시점에 생존 여부를 분석한 결과, 영구 환기 없는 생존: 13.6개월 연령에서 PNCR 대조군 25% vs AVXS-101 90.9%($p<0.0001$)로 유의한 개선을 보였고 30초 이상 독립적 앉기 달성 비율도 14명/22명(63.6%) 달성하였음.

#### [ CL-304 임상시험 ]

• SMA 1형이며 SMN2 유전자 복제수 2~4인 환자들에서의 AVXS-101의 유효성, 증상이 나타나기 전 환자를 대상으로 한 임상시험 결과, 모든 30명의 환자가 생존하였고, cut off 시점까지 영구 환기 보조를 필요로 하지 않음. 또한 SMN2 유전자 복제수 2개 또는 3개를 갖는 환자 중 다수가 발달 이정표(각각 독립적인 앉기 또는 보조없이 서기)를 달성하였음.

#### [ CL-302 임상시험 ]

• SMA 1형, SMN2 유전자 복제수 2인 환자에서 이 약 투여 후 26/33명이 10초 이상 혼자 앉기 발달 이정표 달성하였고 대부분(97.0%)의 환자가 영구 환기 보조 없이 생존하였음.

#### [ LT-101 임상시험 ]

AVXS-101의 지속성이 74.1개월(6.2년)까지 지속되었으며. 대상 환자가 추가적인 발달 이정표를 달성하고 있음이 확인되었음.



### 6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

• 2019.12.31. 기준, 임상시험 중 100명의 환자가 시험약을 IV 경로로 투여받았으며 56명(58%)에서 시험약과 연관성 있는 TEAE로 판단되되었음. IV 투여 시 시험약과 연관성 있는 이상사례 중 가장 빈번한 것은 (>5%) 아미노산전이효소 상승(12.4%), AST 상승(9.3%), 구토, ALT 상승, hypertransaminasemia(각 8.2%)이었음.
• AVXS-101의 임상시험, RESTORE, 미국 MAP 및 시판 후 안전성 데이터베이스 자료(cut-off: 2019.12.31.)를 검토한 결과, 전체 임상 안전성 프로파일은 SMA 환자에 우호적임.

### 6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

• 증상 발현한 6개월 이내 증상성 SMA Type 1 환자(완료된 1상 1건, 3상 1건, 진행 중 3상 1건) 및 증상 발현 전 6주 미만(SMN2 복제 수 2~3) 환자(진행중 3상 1건)에 대한 이 약 투여는 1회 정맥투여로 유의한 생존 연장과, 자연력 대조군에서는 달성하기 어려운 운동 발달 이정표 달성에 대한 유익성을 입증하였음
증상이 나타나기 전인 SMN2 카피수 2, 3 환자의 경우 아직 시험 진행 중으로 최종 평가되지 않았으나, 제출된 중간자료를 고려했을 때 증상발현 후 투여와 비교하여 추가적인 이익이 기대됨.
• 주요 독성 표적 장기는 간과 심장이었고, 관찰된 이상사례는 4건의 임상시험에서 유사한 경향을 보임. 장기 유효성 및 안전성에 대해 충분히 평가되지 않았으나, 관리 가능한 이상사례이며 질환의 중증도를 고려할 때 유익성이 우세한 것으로 판단됨.

## 7. 외국의 사용현황에 관한 자료 (CTD 1.5)

- 2019.5.24. 미국 FDA 허가, 2020.3.19. 일본 PMDA 허가, 2020.3.26. 유럽 EMA 허가

## 8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료 (CTD 1.6)

- 스핀라자주, 에브리스디건조시럽과의 비교표 제출

## [붙임 3] 위해성 관리 계획 요약

### □ 품목 개요

| | | | |
|---|---|---|---|
| **회사명** | 한국노바티스(주) | **허가일** | 2021.05.28. |
| **제품명** | 졸겐스마주<br>(오나셈노진아베파르보벡) | **위해성관리계획 번호<br>(버전, 날짜)** | 1.3 (2019.12.31.) |
| **주성분 및 함량** | 1 바이알 중 오나셈노진아베파르보벡 1.1x10^14 vg/5.5 ml 또는 1.7x10^14 vg/8.3 ml | | |
| **효능·효과** | Survival Motor Neuron 1(SMN1) 유전자에 이중대립형질 돌연변이가 있는 척수성 근위축증(Spinal Muscular Atrophy, SMA) 환자에서 다음 중 어느 하나에 해당하는 경우 :<br>· 제1형의 임상적 진단이 있는 경우<br>· Survival Motor Neuron 2(SMN2) 유전자의 복제수가 3개 이하인 경우 | | |

### □ 안전성 검토항목 및 조치계획

| 안전성 검토항목 | 의약품 감시계획 | 위해성 완화 조치방법* |
|---|---|---|
| **1. 중요한 규명된 위해성** | | |
| 간독성 | **약물이상반응 보고 및 실마리정보 발견 이외의 일반적인 의약품 감시 활동**<br>• 표적화된 추적조사 설문지<br><br>**추가적인 의약품 감시 활동**<br>• AVXS-101-LT-001<br>• AVXS-101-LT-002<br>• AVXS-101-CL-303<br>• AVXS-101-CL-304<br>• AVXS-101-CL-302<br>• AVXS-101-RG-001 | **일반적인 위해성 완화 조치방법**<br>• 첨부 문서 용법·용량<br>• 첨부 문서 사용상의 주의사항 (1. 경고, 2. 이상반응, 3. 일반적 주의, 8. 전문가를 위한 정보)<br><br>**특정 임상 조치를 권고하는 일반적인 위해성 완화 활동**<br>. 프레드니솔론 등 코르티코스테로이드 치료 권장사항: 첨부 문서의 용법·용량, 사용상의 주의사항 (1. 경고)<br>. 정기적인 간기능효소 모니터링 권장사항: 첨부문서의 용법·용량, 사용상의 주의사항 (1. 경고, 3. 일반적 주의)<br><br>**추가적인 위해성 완화 조치방법**<br>없음 |
| 일시적 혈소판 감소증 | **약물이상반응 보고 및 실마리정보 발견 이외의 일반적인 의약품 감시 활동**<br>• 표적화된 추적조사 설문지<br><br>**추가적인 의약품 감시 활동**<br>• AVXS-101-LT-001<br>• AVXS-101-LT-002<br>• AVXS-101-CL-303 | **일반적인 위해성 완화 조치방법**<br>• 첨부문서 용법용량<br>• 첨부문서 사용상의 주의사항 (1. 경고, 3. 일반적 주의)<br><br>**특정 임상 조치를 권고하는 일반적인 위해성 완화 활동**<br>• 정기적 혈소판 수 검사 권장사항: 첨부문서의 용법·용량, 사용상의 주의사항 |



| | | |
|---|---|---|
| | • AVXS-101-CL-304<br>• AVXS-101-CL-302<br>• AVXS-101-RG-001 | (1. 경고, 3. 일반적 주의)<br><br>**추가적인 위해성 완화 조치방법**<br>없음 |
| **2. 중요한 잠재적 위해성** | | |
| 심장관련 이상사례 | **약물이상반응 보고 및 실마리정보 발견 이외의 일반적인 의약품 감시 활동**<br>• 표적화된 추적조사 설문지<br><br>**추가적인 의약품 감시 활동**<br>• AVXS-101-LT-001<br>• AVXS-101-LT-002<br>• AVXS-101-CL-303<br>• AVXS-101-CL-304<br>• AVXS-101-CL-302<br>• AVXS-101-RG-001 | **일반적인 위해성 완화 조치방법**<br>• 첨부문서 용법용량<br>• 첨부문서 사용상의 주의사항 (1. 경고, 3. 일반적 주의, 8. 전문가를 위한 정보)<br><br>**특정 임상 조치를 권고하는 일반적인 위해성 완화 활동**<br>• 정기적인 트로포닌 I 수치 검사 권장사항: 첨부 문서의 용법·용량, 사용상의 주의사항 (1. 경고, 3. 일반적 주의)<br><br>**추가적인 위해성 완화 조치방법**<br>없음 |
| 항-AAV9 항체 역가가 >1:50 인 환자들과 더 많은 벡터 부하를 필요로 하는 환자에게 사용 | **약물이상반응 보고 및 실마리정보 발견 이외의 일반적인 의약품 감시 활동**<br>없음<br><br>**추가적인 의약품 감시 활동**<br>• AVXS-101-RG-001 | **일반적인 위해성 완화 조치방법**<br>• 첨부문서 용법용량<br>• 첨부문서 사용상의 주의사항 (2. 이상반응, 3. 일반적 주의, 8. 전문가를 위한 정보)<br><br>**특정 임상 조치를 권고하는 일반적인 위해성 완화 활동**<br>없음<br><br>**추가적인 위해성 완화 조치방법**<br>없음 |
| **3. 중요한 부족정보** | | |
| Onasemnogene abeparvovec 요법의 장기적 영향 | **약물이상반응 보고 및 실마리정보 발견 이외의 일반적인 의약품 감시 활동**<br>없음<br><br>**추가적인 의약품 감시 활동**<br>• AVXS-101-LT-001<br>• AVXS-101-LT-002<br>• AVXS-101-RG-001 | **일반적인 위해성 완화 조치방법**<br>없음<br><br>**특정 임상 조치를 권고하는 일반적인 위해성 완화 활동**<br>없음<br><br>**추가적인 위해성 완화 조치방법**<br>없음 |