복스조고주0.4, 0.56, 1.2밀리그램(보소리타이드)((주)삼오제약)

가. 약제 정보

<table>
<tr><th>구 분</th><th>내 용</th></tr>
<tr><td>심의 대상 구분</td><td>결정신청</td></tr>
<tr><td>주성분 함량</td><td>1병 중 vosoritide 0.4mg, 0.56mg, 1.2mg</td></tr>
<tr><td>제형 및 성상</td><td>(0.4mg, 0.56mg, 1.2mg 동일)
무색투명한 바이알에 든 흰색 내지 미황색의 동결건조분말과 무색투명한 시린지에 든 무색 투명한 액으로, 첨부용제로 녹였을 때 무색 내지 황색의 액상제제가 들어있는 주사제</td></tr>
<tr><td>효능・효과</td><td>골단(성장판)이 닫히지 않은 4개월 이상의 소아 연골무형성증 환자의 치료. 연골무형성증의 진단은 반드시 적절한 유전자 검사(FGFR3 변이)를 통해 확인되어야 한다.</td></tr>
<tr><td>용법・용량</td><td>이 약은 성장 장애 또는 골격 이형성 관리에 적절한 자격을 갖춘 의사에 의해 투여가 시작되어야 하고 그 이후 의사의 지시에 따라 사용되어야 한다.
이 약은 매일 피하주사로 투여된다. 이 약의 권장용량은 환자의 체중을 기준으로 하며, 약 15-30μg/kg이다. 체중이 낮을수록 kg 당 더 높은 용량이 투여된다.
<table>
<tr><th rowspan="2">체중
(kg)</th><th rowspan="2">용량
(mg)</th><th>주사용
동결건조분말
0.4mg
주사용수
0.5mL
농도:
0.8mg/mL</th><th>주사용
동결건조분말
0.56mg
주사용수
0.7mL
농도:
0.8mg/mL</th><th>주사용
동결건조분말
1.2mg
주사용수
0.6mL
농도:
2mg/mL</th></tr>
<tr><th colspan="3">투여 액량 (volume, mL)</th></tr>
<tr><td>3</td><td>0.096</td><td>0.12</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>4</td><td>0.12</td><td>0.15</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>5</td><td>0.16</td><td>0.2</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>6~7</td><td>0.20</td><td>0.25</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>8~11</td><td>0.24</td><td>0.3</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>12~16</td><td>0.28</td><td></td><td>0.35</td><td></td></tr>
<tr><td>17~21</td><td>0.32</td><td></td><td>0.4</td><td></td></tr>
<tr><td>22~32</td><td>0.40</td><td></td><td>0.5</td><td></td></tr>
<tr><td>33~43</td><td>0.50</td><td></td><td></td><td>0.25</td></tr>
<tr><td>44~59</td><td>0.60</td><td></td><td></td><td>0.3</td></tr>
<tr><td>60~89</td><td>0.70</td><td></td><td></td><td>0.35</td></tr>
<tr><td>≥90</td><td>0.80</td><td></td><td></td><td>0.4</td></tr>
</table>
1) 성장속도가 1.5 cm/year 미만인 경우 및 골단(성장판) 폐쇄가 나타나 더 이상 성장 가능성이 없는 것으로 확인되면 이 약의 치료</td></tr>
</table>

구 분	내 용
	를 중단해야 한다. 2) 투여를 놓친 경우 12시간 이내로 투여되어야 한다. 만약, 원래 투여시간보다 12시간이 지났다면 빠트린 용량을 주사하지 않는다. 환자 및/또는 보호자에게 다음날의 원래 투여시간에 예정된 용량을 계속 투여받을 수 있도록 설명하여야 한다. 3) 환자들의 체중, 신장 및 신체발달을 3-6개월 마다 주기적으로 모니터링 및 평가해야 한다. 투여용량은 환자의 체중에 따라 조절해야 한다(표1 참조). <투여 방법> (중략) 잠재적인 혈압 감소의 징후와 증상(현기증, 피로 및/또는 오심)을 줄이기 위해 환자는 주사 전에 충분한 수분공급을 받아야 한다. 이 약은 투여하기 30분 전에 간단한 간식 및 충분한 양의 음료수(예, 물, 우유, 주스 등)를 마시는 것이 권장된다. 가급적이면 매일 같은 시간에 주사를 실시하도록 한다. <특수 환자군> 신장애 또는 간장애 환자 : 신장애 또는 간장애 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 평가되지 않았다.
의약품 분류	430(조직세포의 치료 및 진단 목적), 전문의약품
품목허가일	2024년 12월 31일

나. 주요 내용

(1) 대상 질환의 특성

○ 연골무형성증(achondroplasia)

- 연골무형성증은 FGFR3[1] 유전자의 병인성 변이에 의해 발생하는 골 형성 장애 질환으로, 저신장 또는 왜소증의 90%를 차지한다고 알려져 있음.
- 연골무형성증은 출생 15,000~40,000명 당 1명[2][3][4]에서 발생하며, 상염색체 우성으로 유전되기도 하지만, 환자의 약 80%는 새로운 돌연변이[5]에 의해서 발생함.
- 진단은 임상적, 영상학적, 유전자 검사 등에 기반하여 일반적으로 출생 전 또는 출생 1년 이내에 진단됨.
- 정상에 비해 큰 머리, 넓고 튀어나온 이마, 낮은 콧대, 짧은 팔과 다리, 두드러진 복부와 엉덩이, 삼지창 손이라 불리는 짧은 손가락이 특징적으로 나타남.

○ FGFR3 연골이형성증(FGFR3 chondrodysplasia group)[6]

- FGFR3 돌연변이로 인한 연골이형성증에는 Achondroplasia, Hypochondroplasia, thanatophoric dysplasia(TD)[7], SADDAN[8], CATSHL[9]이 있으며, 병인성 변이 부위와 임상적인 phenotype에는 강력한 상관관계가 있다고 알려져 있음. 이 중 가장 흔한 형태가 무연골형성증(Achondroplasia)임.

---

1) FGFR3(fibroblast growth factor recepter 3); 섬유모세포 성장인자 수용체 3

2) Harrison's Principles of Internal Medicine. 22e. 2025. Chapter 412. Paget's Disease and Other Dysplasias of Bone

3) Thompson & Thompson Genetics and Genomics in Medicine, 9e. 435-440 Achondroplasia

4) Savarirayan R, et al. C-Type Natriuretic Peptide Analogue Therapy in Children with Achondroplasia. N Engl J Med. 2019 Jul 4;381(1):25-35. (Achondroplasia의 birth incidence 1: 25,000로 언급)

5) de novo mutation

6) Ornitz DM, et al. Achondroplasia: Development, pathogenesis, and therapy. Dev Dyn. 2017 Apr;246(4):291-309.

7) 가장 흔한 lethal chondrodysplasia 형태로 Thanatophoric dysplasia type I(TD I), Thanatophoric dysplasia type II(TD II)가 있음.

8) SADDAN; severe achondroplasia with developmental delay and acanthosis nigricans

9) CATSHL; camptodactyly, tall stature, and hearing loss syndrome

Table 737.1	*FGFR3* Chondrodysplasia Group		
GROUP/NAME OF DISORDER	**INHERITANCE**	**OMIM**	**GENE**
Thanatophoric dysplasia type I (TD I)	AD	187600	*FGFR3*
Thanatophoric dysplasia type II (TD II)	AD	187601	*FGFR3*
Severe achondroplasia with developmental delay and acanthosis nigricans (SADDAN)	AD	616482	*FGFR3*
Achondroplasia	AD	100800	*FGFR3*
Hypochondroplasia	AD	146000	*FGFR3*
Camptodactyly, tall stature, and hearing loss syndrome (CATSHL)	AD	610474	*FGFR3*

표. FGFR3 Chondrodysplasia Group

(자료원: Nelson Textbook of Pediatrics.)

- 연골무형성증(achondroplasia)의 대부분을 차지하는 두 가지 병인성 변이는 c.1138G>A(약 98%), c1138G>C(약 1~2%)이며, 두 변이는 모두 FGFR3 수용체의 380 residue에서 glycine이 arginine으로 치환(p.Gly380Arg)되는 결과를 초래함.
  - p.Gly380Arg 돌연변이가 없는 약 1%의 연골무형성증 환자는 일반적으로 p.Ser217Cys, p.Ser279Cys, p.Ser344Cys, p.Gly375Cys와 같은 덜 흔한 다른 FGFR3 돌연변이를 갖는 것으로 알려져 있음.
- 연골형성저하증(hypochondroplasia)에서 가장 흔한 (약 60%) 변이는 "FGFR3 tyrosine kinase domain I"에서의 p.Asn540Lys이고, 덜 흔한 missense mutation은 "FGFR3 tyrosine kinase domain II"에서 p.Lys650Asn이 있음.

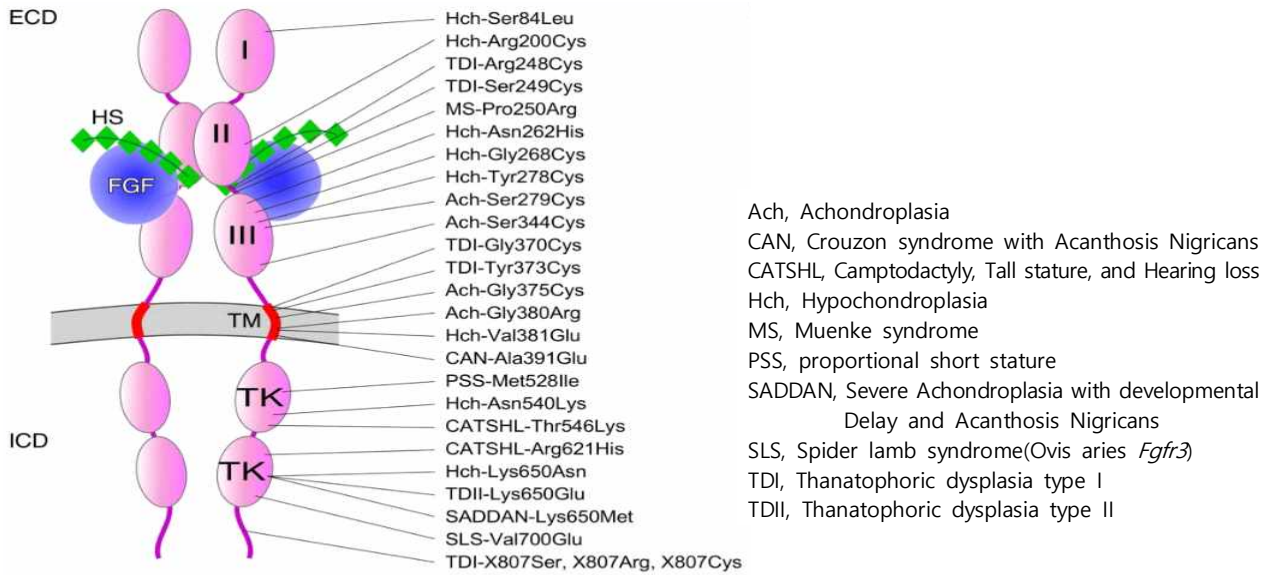

그림. The mutational spectrum of FGFR3

(자료원: Ornitz DM, et al. Dev Dyn. 2017 Apr;246(4):291-309.)

○ 연골무형성증의 증상 및 합병증[10)]

- 가장 특징적인 임상적 증상은 극심한 저신장(평균 신장 남성 118~145cm, 여성 118~136cm)[11)]과 사지 근위부의 불균형으로, 연골 내 골 형성 장애는 저신장 뿐만 아니라 신체 전반에 걸쳐 다양한 계통의 합병증을 동반함.
  - 주요 합병증으로는 내반슬, 척추관 협착증, 팔꿈치 강직, 만성 통증, 요추전만증, 수면 무호흡증, 중이염, 치아 문제, 비만 등이 있음[12)].
  - 특히, 영아기에는 대후두공 협착(foramen magnum stenosis)로 인한 경수 수질 척수 압박(cervicomedullary spinal cord compression)은 영아 돌연사로 이어질 수 있는 합병증으로 알려져 있음.



그림. Complications of Achondroplasia

(자료원: https://www.biomarin.com/en-au/hcp-achondroplasia/)

○ 연골무형성증의 치료[13)]

- 연골무형성의 관리는 평생에 걸친 합병증을 예측하고 치료하는데 중점을 두고 있음.
  - 영아기(infancy)에는 중추성 및 폐쇄성 수면 무호흡증, 경수수질 접합부 압박 여부를 확인해야 하고 지속적인 신경학적 검사와 발달 평가가 중요함. 뇌간 압박이 있는 환자는 두 개 경추 접합부 감압 수술을 통해 신경학적 기능이 개선되는 경우가 많음.

---

10) Thompson & Thompson Genetics and Genomics in Medicine, 9e. 435-440 Achondroplasia

11) Nelson Textbook of Pediatrics, 12e. 2025. Chapter 737. Disorders Involving Transmembrane Receptors

12) 주요 합병증으로 내반슬(genu varum), 척추관 협착증(symptomatic spinal stenosis), 팔꿈치 강직(elbow stiffness), 만성 통증(chronic pain), 요추전만증(lumbar hyperlordosis), 수면 무호흡증(sleep-disordered breathing), 중이염(otitis media), 치아 문제(dental issues), 비만(obesity) 등이 있음.

13) Thompson & Thompson Genetics and Genomics in Medicine, 9e. 435-440 Achondroplasia

- 소아기 초반(early childhood)에는 만성 중이염, 청력 저하, 폐쇄성 수면 무호흡증, 흉요추 후만증(thoracolumbar kyphosis)을 모니터링함.
- 소아기 후반부(later childhood)에는 증상을 동반하는 척추 협착증, 내반슬, 비만, 고혈압, 치아 불균형, 만성 중이염을 모니터링하여 필요 시 치료함. 척추 협착증은 보통 수술적인 감압과 척추 안정화가 필요함. 비만은 예방과 관리가 어렵고 폐쇄성 수면 무호흡과 관절 척추 문제와 연관되어 있음.

– 성장호르몬 치료와 사지연장술은 연골무형성증 환자의 신장을 늘리는데 사용되어 왔으나, 두 치료법 모두 논란의 여지가 있음[14].

- 성장호르몬 치료[15]는 연골무형성증 환자에서 최종 신장의 향상을 일부 기대해 볼 수 있으나[16][17], 12건의 임상에 대한 메타분석[18]에서 연골무형성증 환자가 성장 호르몬을 투여하였을 때 임상적으로 유의한 차이가 없었고[19], 급속한 성장이 척추측만증이나 후만증을 악화시키기 쉽다고 언급함.
- 사지연장술은 고도의 침습적 수술로, 어린 환자에게 장시간 신체적 고통이 수반되며, 시술 과정에서 감염, 신경 손상 등의 다양한 합병증이 발생할 수 있음.

14) Hoover-Fong J, Scott CI, Jones MC; COMMITTEE ON GENETICS. Health Supervision for People With Achondroplasia. Pediatrics. 2020 Jun;145(6):e20201010.

15) 일본에서는 아래 기준을 만족하는 연골무형성증에 성장호르몬 치료가 승인되어 있음.

(2) 연령: 남녀 모두 3세 이상
(3) 골연령: 남아 17세 미만, 여아 15세 미만
(4) 현재 키가 동일 성별, 연령과 비교하여 3 표준편차(SD) 낮을 것
(5) 연골무형성증의 신체적 특징을 나타낼 것
(6) MRI/CT검사에서 수술이 필요한 수준의 합병증(foramen magnum stenosis, lumbar spinal canal stenosis, hydrocephalus, and spinal/cauda equina compression)이 없어야 하고, 이런 압박으로 인한 신경학적 증상이 없어야 함.

16) Hertel NT, et al. Growth hormone treatment in 35 prepubertal children with achondroplasia: a five-year dose-response trial. Acta Paediatr. 2005 Oct;94(10):1402-10.

17) Tanaka H, et al. Effect of growth hormone therapy in children with achondroplasia: growth pattern, hypothalamic-pituitary function, and genotype. Eur J Endocrinol. 1998 Mar;138(3):275-80.

18) Miccoli M, et al. Height outcome of recombinant human growth hormone treatment in achondroplasia children: a meta-analysis. Horm Res Paediatr. 2016;86(1):27-34

19) showed a clinically insignificant increase of -5 to -4 SD below the mean when children with achondroplasia were treated with growth hormone

(2) 약제 특성

○ 신청품은 “골단(성장판)이 닫히지 않은 4개월 이상의 소아 연골무형성증 환자의 치료”에 허가된 약제로 연골무형성증 최초의 치료제임.

- 신청품은 C-type natriuretic peptide(C형 나트륨이뇨펩타이드 유사체)로 FGFR3[20] 하위 경로를 억제하여 연골 내 뼈 성장을 촉진함.
  - 연골세포의 기능에 중요한 역할을 하는 신호 전달 경로로는 FGFR3 pathway와 CNP[21] pathway가 있음. FGFR3 활성화는 뼈 성장을 억제하고, CNP pathway는 FGFR3 신호에 대응하여 균형을 유지함. CNP에 의하여 NPR-B[22]가 활성화되면 FGFR3 신호를 차단하여 연골 내 뼈 성장을 지속하도록 작용함.
  - 연골무형성증 환자에서는 FGFR3의 기능 획득 병원성 돌연변이[23]로 뼈 성장을 억제하는 FGFR3 신호가 과도하게 생성되고, NPRB/CNP 경로의 상쇄 신호를 압도하여 뼈 성장 장애를 초래함. 신청품은 CNP 유사체로서 CNP 신호 전달을 증가시켜 연골세포의 증식과 분화를 촉진하도록 작용함.

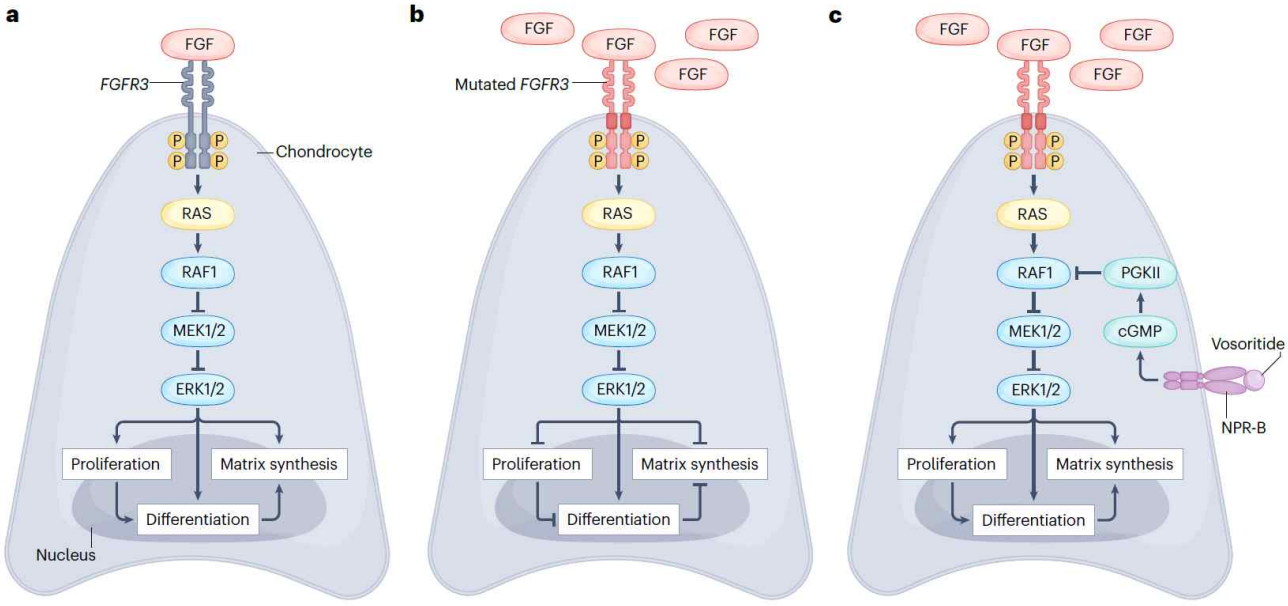

그림. The cellular mechanism of disease in achondroplasia

(자료원: Savarirayan R, et al. Nat Rev Endocrinol. 2022 Mar;18(3):173-189.)

20) FGFR3(fibroblast growth factor recepter 3); 섬유모세포 성장인자 수용체 3

21) CNP(C-type natriuretic peptide) pathway

22) NPR-B(Natriureic peptide receptor-B)

23) gain-of-function pathogenic variant

(3) 교과서 및 임상진료지침

○ 신청품은 교과서 및 임상진료지침에서 연골무형성증 소아의 성장을 증가시키는 유효성을 입증한 약제로 언급되고 있음.

- 교과서[24)25)26)]에서 신청품은 C형 나트륨이뇨펩타이드 유사체로 작용하며, 임상연구에서 연골무형성증 소아를 대상으로 연간 성장 속도, 신체 비율 개선 등의 유효성을 입증한 약제로 수재되어 있음.

- 임상진료지침[27)28)29)30)]은 연골무형성증에 대한 증상 및 합병증 관리에 대한 보존적 치료에 관한 것이 주를 이루었다가, 새로운 치료제인 신청품이 나오면서 신청품 투여를 위한 치료 시작 시기, 모니터링, 반응평가, 중단 기준 등의 권장사항에 대한 전문가 합의가 출간되었음.

  ▪ 신청품 치료에 대한 전문가 합의[31)]는 델파이 방법론을 통하여 도출되었고, 각 단계별 주요 내용은 다음과 같음.

단계	주요 내용
치료 전 준비 단계	• 두개안면 및 대후두공(Foramen magnum) 면적을 고려하였을 때 가능한 조기에 치료를 시작함. (R4)
치료 시작 단계	• 환자 및 보호자 주사법 교육, 저혈압 예방을 위하여 충분한 수분 섭취 (R21-23)
치료 중 모니터링 및 평가	• 첫 추적 관찰은 치료 시작 후 1개월 이내에 시행함. (R31) • 정기 모니터링은 연령 별로 3개월(0-2세), 4-6개월(3-5세), 6개월(5세 이상) 실시 (R34-R52) • vosoritide에 대한 반응정도와 시점은 개인차가 있으며, 치료의 목표는 성장을 포함하여 기능적 개선 등 개별화된 목표 설정 (R53-55)
치료 중단	• 연간 성장 속도 1.5cm/yr 미만으로 감소하면 방사선 촬영을 통해 성장판 상태를 평가하고, 성장판이 닫힌 경우 치료를 중단함. (R56) • 사춘기에는 1~2년 간격으로 성장판 상태 확인 (R57)

24) Harrison's Principles of Internal Medicine. 22e. 2025. Chapter 412. Paget's Disease and Other Dysplasias of Bone

25) Nelson Textbook of Pediatrics, 12e. 2025. Chapter 737. Disorders Involving Transmembrane Receptors

26) Williams Textbook of Endocrinology, 15e. 2025 Chapter 22. Normal and Aberrant Growth in Children

27) Savarirayan R, et al. International consensus guidelines on the implementation and monitoring of vosoritide therapy in individuals with achondroplasia. Nat Rev Endocrinol. 2025 May;21(5):314-324.

28) Tofts LJ, et al. Australian guidelines for the management of children with achondroplasia. J Paediatr Child Health. 2023 Feb;59(2):229-241.

29) Hoover-Fong J, et al. Health Supervision for People With Achondroplasia. Pediatrics. 2020 Jun;145(6):e20201010.

30) Cormier-Daire V, et al. The first European consensus on principles of management for achondroplasia. Orphanet J Rare Dis. 2021 Jul 31;16(1):333.

31) Savarirayan R, et al. International consensus guidelines on the implementation and monitoring of vosoritide therapy in individuals with achondroplasia. Nat Rev Endocrinol. 2025 May;21(5):314-324.

단계	주요 내용
치료 종료 후 모니터링	• 척추 건강 지속적인 모니터링, 성인기에서의 합병증 예방 및 관리(R63-64)

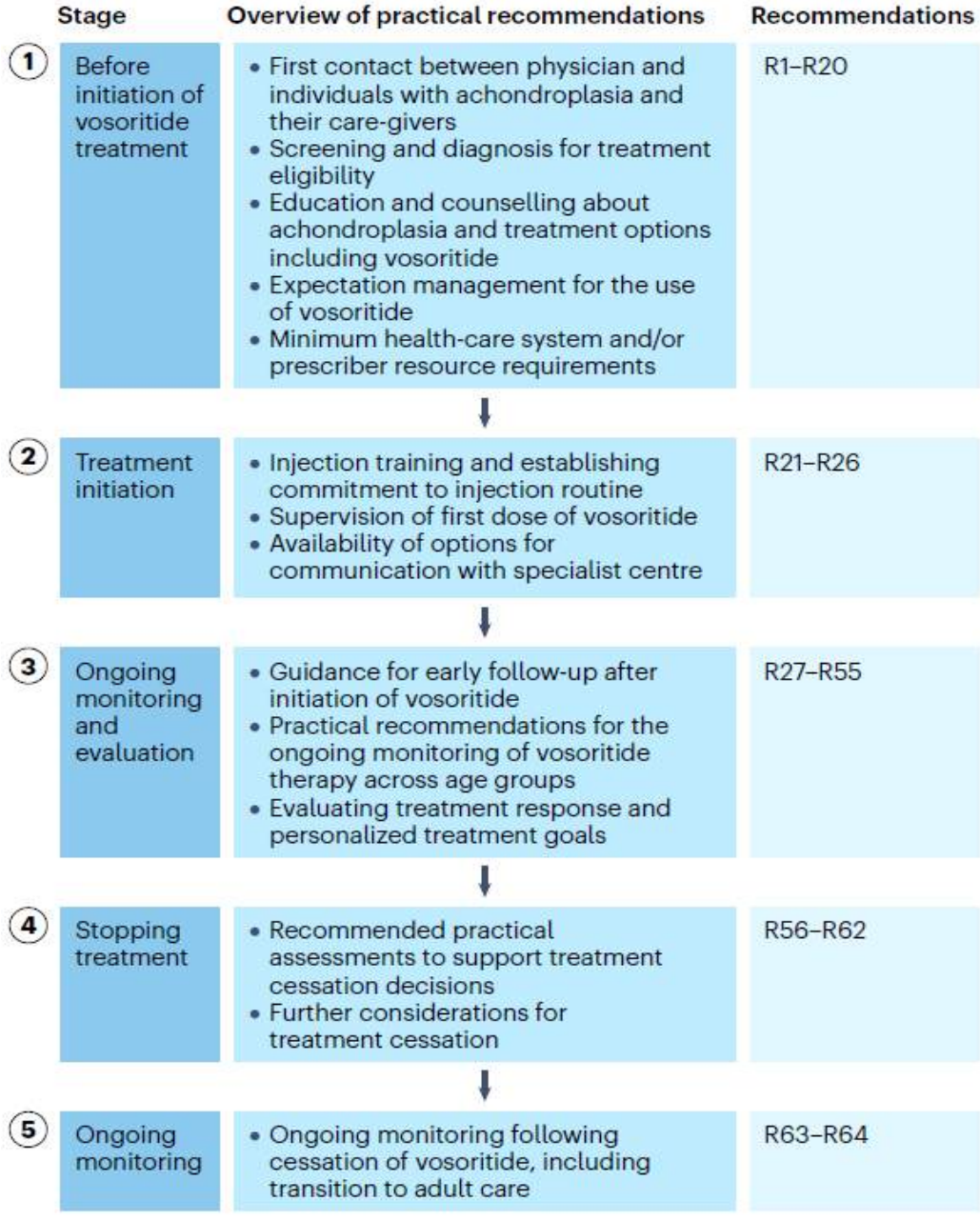

그림. An overview of the purpose and flow of the guidelines
(International consensus guideline of vosoritide with ACH)

- 호주 가이드라인[32]에서는 연골무형성증 증상 및 합병증 관리를 위한 권고사항을 제시하고, 신청품은 임상 3상에서 성장 속도 증가를 입증한 임상시험 진행 중인 약제로 소개하고 있음.

32) Tofts LJ, et al. Australian guidelines for the management of children with achondroplasia. J Paediatr Child Health. 2023 Feb;59(2):229-241.

✓ 연골무형성증 소아는 신경외과, 정형외과, 이비인후과, 호흡기 합병증을 가질 수 있으며, 연골무형성증에 경험이 있는 전문가가 관리해야 함. (Evidence level III-2, Recommendation grade B)

✓ 연골무형성증 신생아는 출생 후 가능한 빨리 신경학적, 임상적 검사, 뇌 및 경추 MRI 검사, 수면다원검사를 받아야 함. (III-2, B)

✓ 신경학적 검사를 정기적으로 받아서 두개경추 압박을 평가하며, 상태 변화가 있는 경우 MRI, 수면검사를 다시 시행함. (III-2, B)

✓ 질환 특이적인 참조데이터를 이용하여 연골무형성증 소아의 성장을 정기적으로 평가함. (III-1, B)

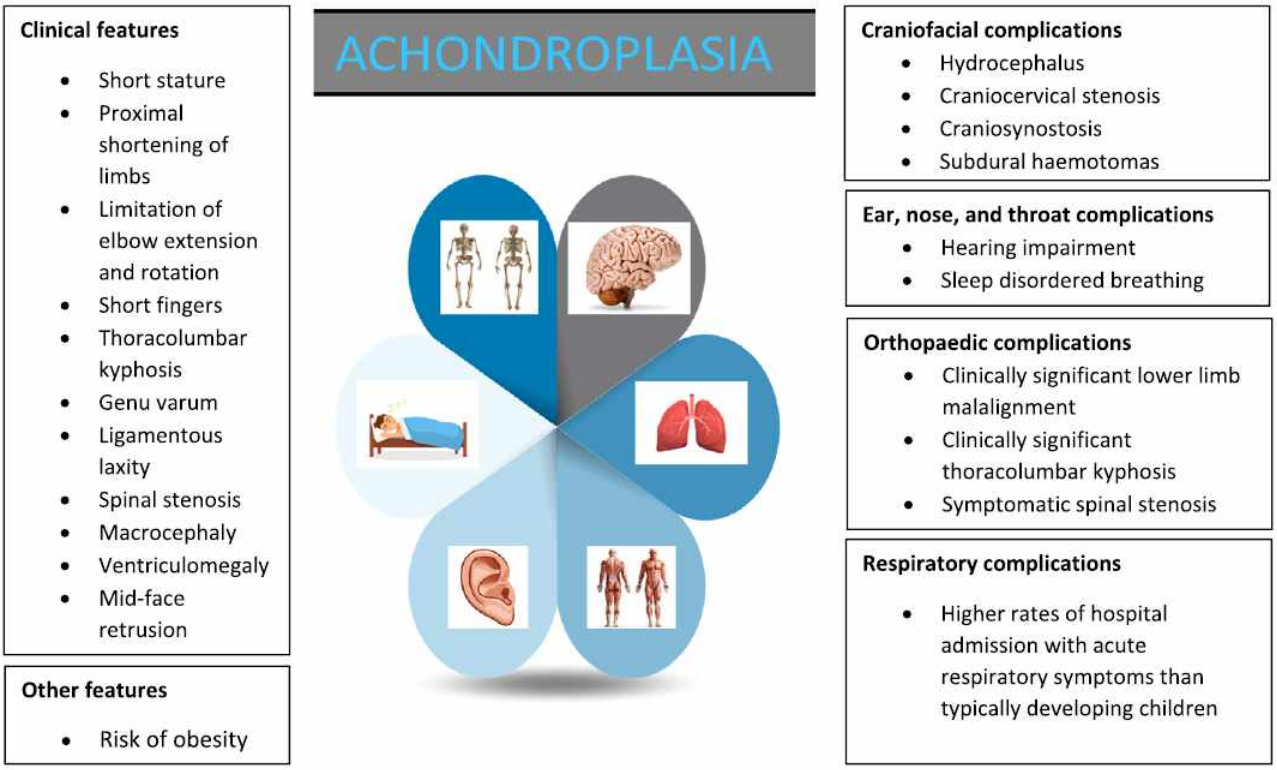

그림. Clinical features and complications of achondroplasia
(Australian guideline for the management of ACH)

(4) 임상 연구 논문

○ **[111-301, 위약대조 3상]**[33] 5세 이상 18세 미만의 유전자 검사로 확진된 연골무형성증(n=121)[34][35]를 대상으로, 신청품군(n=60), 위약군(n=61)으로 1:1 배정하여 52주 동안 신청품의 유효성 및 안전성을 평가한 다기관[36], 이중눈가림, 위약 대조 3상 임상 시험 결과[37],

- (1차 유효성 평가변수) baseline 대비 52주차 연간 성장 속도(Annualized Growth Velocity)의 변화로, 신청품군 1.71cm/year, 위약군 0.13cm/year으로 유의적인 차이를 보임. (차이 1.57cm/year, p<0.0001)

표. 52주차 연간 성장 속도 분석 결과

Annualized Growth velocity (cm/year)	신청품군(15ug/kg) (n=60)	위약군 (n=61)
LS mean change from baseline(95%CI)	1.71(1.4 to 2.01)	0.13(-0.18 to 0.45)
Difference(95%CI, p-value)	1.57(1.22 to 1.93), p<0.0001	

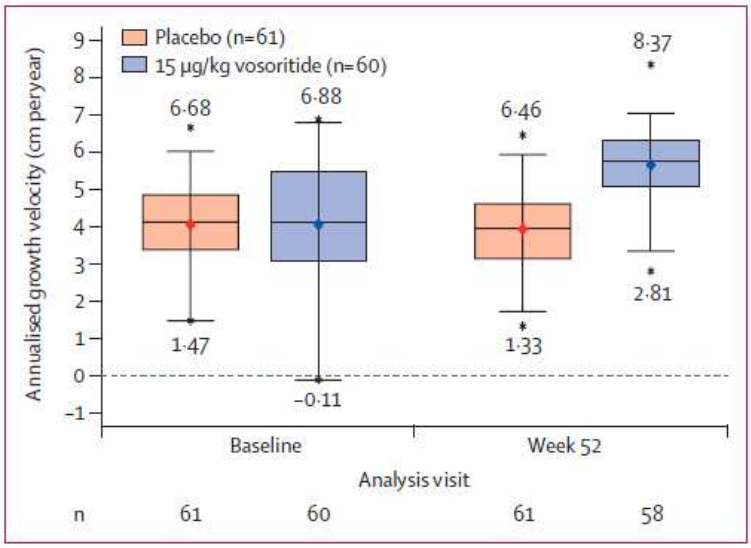

Figure 2: Box and whisker plot of annualised growth velocity at baseline and 52 weeks by treatment arm

- Baseline annualised growth velocity was established using data from the last 6 months of the observational run-in study before the screening visit.
- Annualised growth velocity at the week 52 visit was based on standing height calculated as [(height at week 52 visit − height at baseline visit) / (date at week 52 visit − baseline visit date)] × 365.25
- Each box plot displays the 25th and 75th quartiles (box edges), the median (midline), the mean (diamond symbol) and the 2.5th and 97.5th percentiles (whiskers). * Outliers.

- (주요 2차 유효성 평가변수) baseline 대비 52주차 height Z score, 상체-하체 비율[38]의 변화로,

33) Savarirayan R, et al. Once-daily, subcutaneous vosoritide therapy in children with achondroplasia: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet. 2020 Sep 5;396(10252):684-692.

34) 등록기준: 5세 이상, 18세 미만, 최소 6개월 이상의 성장 관찰 연구(study 111-901)를 완료한 환자, 연골무형성증의 임상적 진단이 유전자 검사로 확정된 환자.

35) 제외기준: 성장판이 폐쇄되거나, 뼈 수술이 계획되어 있거나, 심각한 수면 무호흡증, 기타 성장에 영향을 주는 것으로 알려진 의학적 상태의 환자는 제외됨.

36) 7개 국가 24개 센터(호주, 독일, 일본, 스페인, 터키, 미국, 영국)

37) 환자 모집 기간: 2016.12.12.~2018.11.7., 52주 임상시험 완료: 2019.10.31.

38) upper-to-lower segment ratio [sitting height/(standing height − sitting height)]

- 52주차 height Z score 변화는 신청품군 0.27, 위약군 -0.01로 유의한 차이가 있었음.
- 52주차 상체-하체 비율의 변화는 신청품군과 위약군 간 차이가 없었음.

표. Key secondary outcomes

LS mean change from baseline	신청품군(15ug/kg) (n=60)	위약군 (n=61)	Differences	Two-sided p value
height Z score	0.27 (0.18 to 0.36)	-0.01 (-0.10 to 0.09)	0.28 (0.17 to 0.39)	p<0.0001
upper to lower body segment ratio	-0.03 (-0.06 to 0.00)	-0.02 (-0.05 to 0.01)	-0.01 (-0.05 to 0.02)	p=0.51

- (기타 2차 유효성 평가변수) 골 대사 관련 marker(혈청 collagen type X marker 농도, real-time marker of endochondral ossification[39]), 건강 관련 삶의 질 등이 평가됨.
  - 두 '골 대사 관련 marker' 모두 위약군 대비 신청품군에서 상승하였음.
  - 뼈 나이는 양 군에서 정상적으로 진행됨.
  - DEXA[40]로 측정한 골 미네랄 함량과 골 미네랄 밀도는 양 군 간 유의한 차이가 없었음.

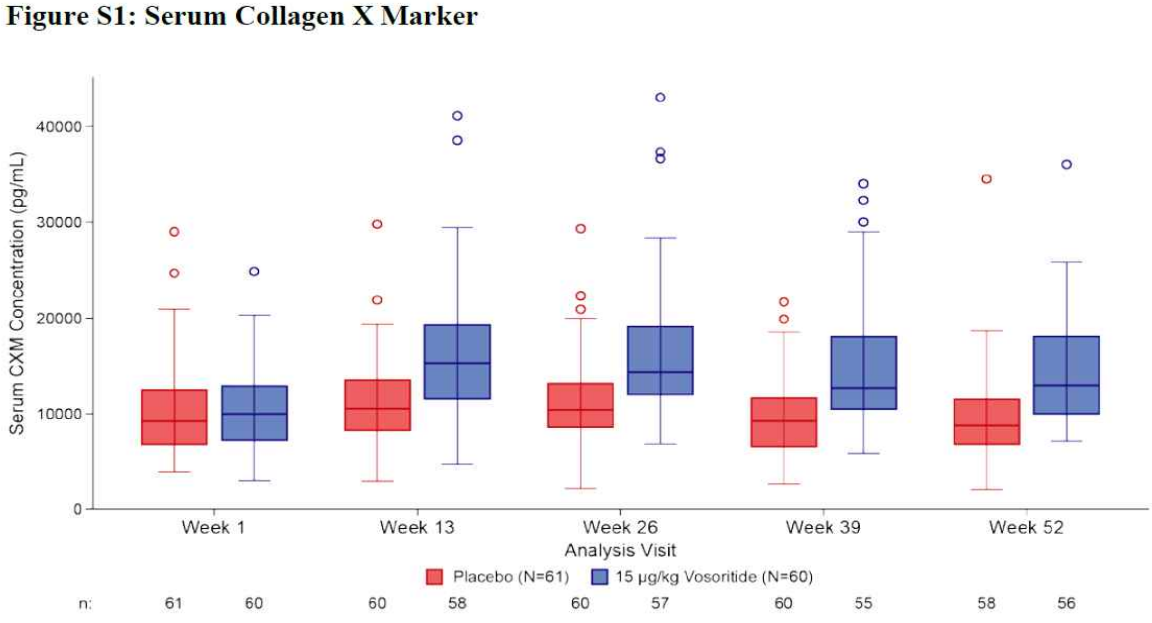

그림. 혈청 Collagen X Marker

- 건강 관련 삶의 질은 PedsQL[41], QoLISSY[42]로 평가되었으며, 양 군 간 임상적으로 유의한 차이가 관찰되지 않았음.

39) endochondral ossification: 연골 내 골화

40) DEXA: Dual energy X-ray absorptiometry

41) PedsQL; Pediatric Quality of Life Inventory

42) QoLISSY; Quality of Life of Short Statured Youth

표. Heath-related Quality of Life

❶PedsQoL, Change from Baseline to Week 52	Caregiver		Self-Reported	
	Placebo (N=57)	15 μg/kg Vosoritide (N=56)	Placebo (N=33)	15 μg/kg Vosoritide (N=25)
Total Score, Median	2.96	-0.54	0	1.09
25th, 75th percentile	(-5.43, 9.78)	(-7.61, 7.62)	(-10.87, 6.52)	(-6.68, 8.70)
❷QoLISSY, Change from Baseline to Week 52	Caregiver		Self-Reported	
	Placebo (N=60)	15 μg/kg Vosoritide (N=57)	Placebo (N=37)	15 μg/kg Vosoritide (N=26)
Total Score, Median	1.22	-1.73	1.39	0.69
25th,75th percentile	(-3.82,11.64)	(-6.94, 7.29)	(-7.64, 9.38)	(-4.17, 8.34)

- 기능적 독립성(WeeFIM)[43] 평가에서도 양 군 간 유의한 차이가 없었음.

표. Mean Change from Baseline to Week 52 in WeeFIM Score

Change from Baseline in WeeFIM Score	Placebo (N=59)	15 μg/kg Vosoritide (N=54)
Self-care Mean (SD)	2.20 (5.01)	1.89 (5.46)
Mobility Mean (SD)	0.36 (3.67)	0.83 (2.99)
Cognition Mean (SD)	-0.69 (4.10)	-0.41 (3.52)
Total Score Mean (SD)	1.86 (10.03)	2.31 (8.01)

Score range 0-126: A higher score reflects a higher level of independence.

- (안전성 평가) 신청품군 98%(59명/60명), 위약군 98%(60명/61명)의 환자에서 하나 이상의 이상반응을 보고하였으며, 대부분의 이상반응은 경증이었음.
  - 가장 흔한 이상반응은 주사 부위 반응(injection site response)으로 모두 심각하지 않고 일시적이었음.
  - 3등급 이상의 과민반응(hypersensitivity) 또는 아나필락시스는 보고되지 않았음.
  - 임상적으로 유의한 심혈관계 변화는 관찰되지 않음.
    - ✓ 수축기 혈압 감소[44]가 신청품군 23%(14명/60명), 위약군 25%(15명/61명)에서 보고되었고,
    - ✓ 이완기 혈압 감소[45]가 신청품군 17%(10명/60명), 위약군 10%(6명/61명)에서 보고되었음.

43) WeeFIM; Functional Independence Measure for children

44) post-dose decreases in systolic blood pressure <70 mm Hg (plus two times age) were reported.

45) post-dose decreases in diastolic blood pressure less than 40 mm Hg were reported.

✓ 신청품군 1명을 제외한 모든 혈압 변화는 무증상이었음. 해당 환자는 혈액채취 전 갑자기 일어나다가 저혈압 증상을 겪음.

- 7명(신청품군 3명[46], 위약군 4명[47])의 환자에서 9건의 심각한 이상반응(serious adverse event)이 보고되었고, 신청품 투여와 관련이 없는 것으로 평가되었음.
- 혈청 항-약물 항체(ADA; anti-drug antibody)가 42%(25명/60명) 환자에서 양성이었고, 중화항체(neutralising antibody)는 검출되지 않았음. 항-약물 항체 존재와 '연간 성장속도' 또는 '과민 반응 또는 주사 부위 반응의 빈도 또는 중증도' 사이의 연관성은 없었음.

○ **[111-302, 111-301의 연장 연구❶]**[48] 6개월 이상의 baseline observational growth study[49]와 52주의 이중눈가림, 위약 대조 3상 임상 시험을 완료한 환자(n=119)[50]를 대상으로 공개 시험(open-label)으로 전환하여 모두 신청품을 투여하고 연장 연구를 수행한 결과[51], (data cutoff: 2020.11.2.)

- (유효성 평가변수) 연간 성장 속도(Annualized Growth Velocity) 변화, 신장 증가량(Height Gain), height Z score 변화, 상체-하체 비율 변화를 평가함.
  - 연간 성장 속도는 6개월 간격으로 평가되었으며, 연장 연구에서 측정한 78주차, 104주차 결과는 신청품 지속군과 신청품 전환군이 유사하였음.

표. 연간 성장 속도 분석 결과

구분	평가시점	신청품군 cm/year(SD), n	위약군 cm/year(SD), n
Study 111-901 (Baseline observation)	-26주(6개월 전)	3.81(1.59) (n=43)	3.89(1.55) (n=44)
Study 111-301 (위약 대조 연구)	baseline	4.26(1.58) (n=60)	4.16(1.28) (n=61)
	26주차	5.96(1.51) (n=58)	4.08(1.36) (n=61)
	52주차	5.39(1.87) (n=58)	3.81(1.31) (n=61)
구분	**평가시점**	**신청품 지속군** cm/year(SD), n	**위약→ 신청품 전환군** cm/year(SD), n

46) 3등급 인플루엔자(influenza), 3등급 요골 골절(radial fracture), 2등급 아데노이드 비대(adenoidal hypertrophy), 3등급 수면 무호흡증(sleep apnoea syndrome)

47) 3등급 충수염(appendicitis), 3등급 아데노이드 비대(adenoidal hypertrophy), 2등급 호흡곤란(dyspnoea), 3등급 두개내압 증가(intracranial pressure increased), 3등급 척수압박(spinal cord compression)

48) Savarirayan R, et al. Safe and persistent growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia: 2-year results from an open-label, phase 3 extension study. Genet Med. 2021 Dec;23(12):2443-2447.

49) Study 111-901: baseline 성장 관찰 연구

50) 3상 임상에 참여한 환자 121명 중 119명이 연장 연구에 참여하였음. (신청품군 58명, 위약군 61명)

51) data cutoff(2020.11.2.), 111-301 연구에서 위약군으로 배정되었던 환자군은 1년, 신청품 투여군으로 배정되었던 환자군은 2년 결과임.

Study 111-302 (공개 연장 연구)	78주차	5.75(1.84) (n=49)	5.97(1.83) (n=54)
	104주차	5.52(1.77) (n=44)	5.43(2.03) (n=47)

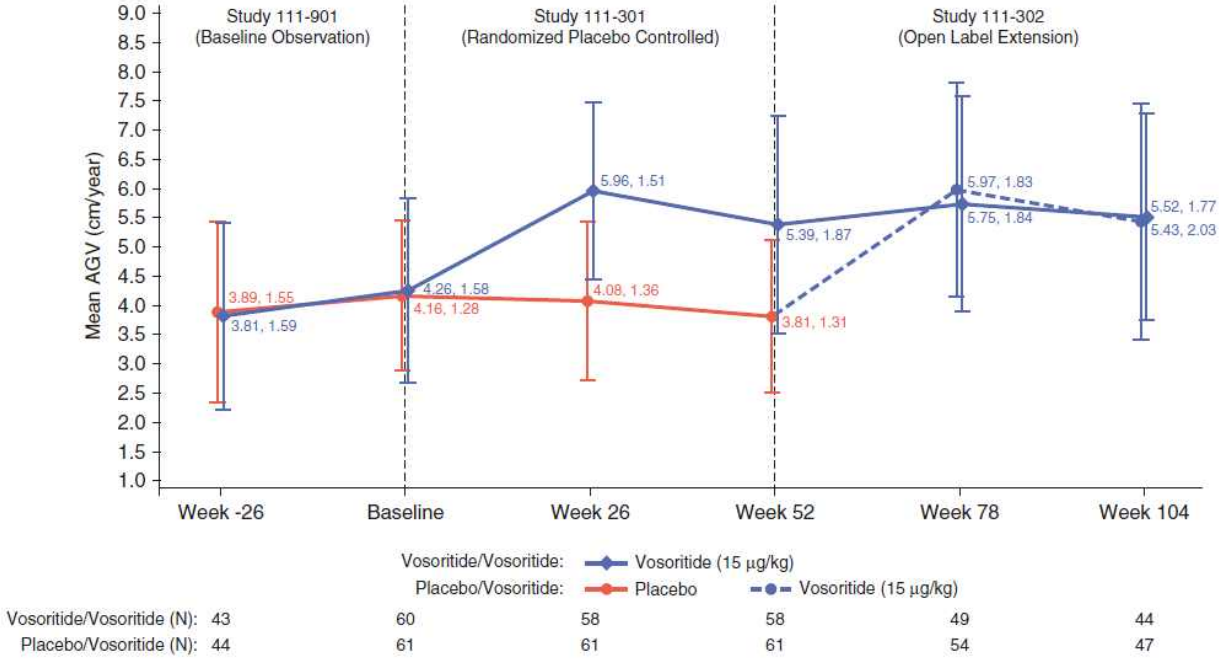

그림. Mean annualized growth velocity

- 2년 동안 신청품을 지속 투여한 환자군[52]과 치료받지 않은 환자군[53]의 비교를 위하여 ANCOVA 모델[54]을 사용하여 신장 증가량(height gain), Height Z-score, 상체-하체 비율을 분석함.
  - ✓ 신장 증가량(Height Gain)은 신청품 지속군에서 +3.52cm 증가함. (첫 1년 +1.73cm, 2년 차 +1.79cm)
  - ✓ ANCOVA로 분석한 신장 증가량의 LS mean 차이는 +3.34cm(95%CI, 2.76-3.93)이고,
  - ✓ ANCOVA로 분석한 Height Z-score의 LS mean 차이는 +0.44(95%CI, 0.25 to 0.63)이었으며,
  - ✓ ANCOVA로 분석한 상체-하체 비율의 LS mean 차이는 -0.05(95%CI, -0.09 to -0.01)로, 신청품 지속군에서 더 큰 감소를 보였음.

52) 3상 연구에서 신청품군으로 배정되어 1년 동안 신청품을 투여 받고 연장연구에서도 지속 투여한 환자 58명 중 104주차 시점에 키 측정이 가능한 환자 52명이 대상

53) 3상 연구에서 위약군으로 배정된 환자 중 위약 투여 전 성장 관찰 연구에서 1년 데이터가 있는 환자 38명을 치료 받지 않은 군(2년)으로 간주하여 신청품 지속투여군과 비교함.

54) ANCOVA(analysis of covariance) model

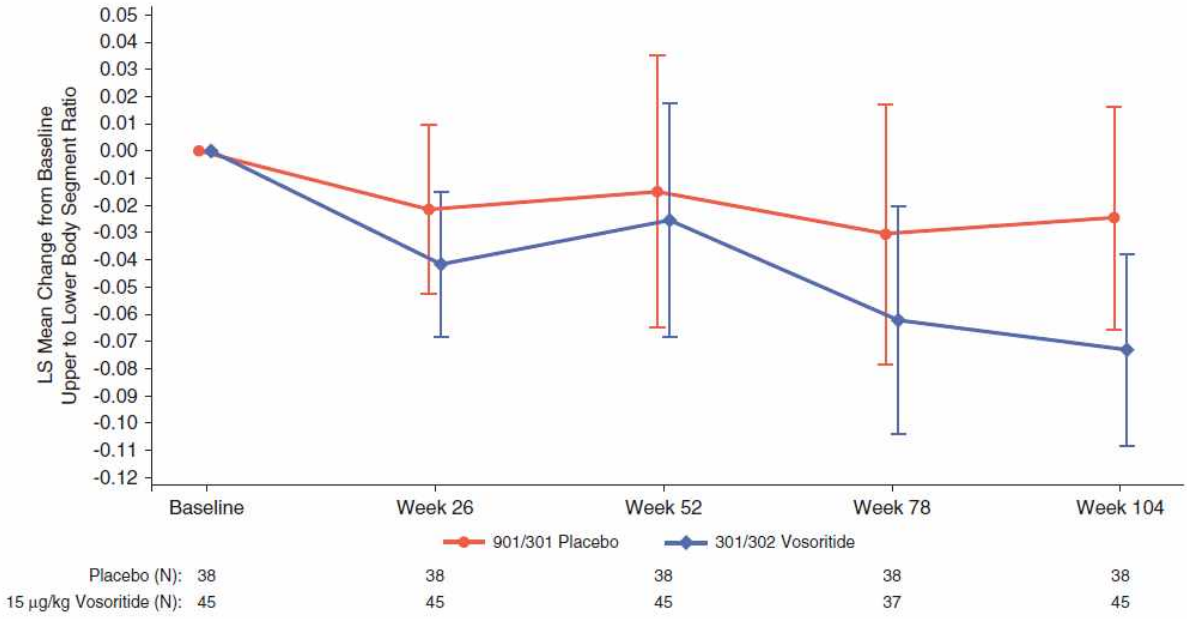

그림. upper-to-lower body segment ratio

- 골 연령은 왼손 및 손목의 X-ray를 이용하여 Greulich 및 Pyle 방법으로 평가하였으며, 모든 어린이에서 104주 동안 골 연령이 정상적으로 증가되었음.

– (안전성 평가) 새롭게 보고된 이상반응은 없었으며, 대부분의 이상반응이 경미하고 신청품 투여로 인한 심각한 이상반응은 없었음.

- 가장 흔한 이상반응은 주사 부위 반응(injection site response)으로 모두 심각하지 않고 일시적이었음.

○ **[111-302, 111-301의 연장 연구❷]**[55] 3상 연장 연구의 추가 분석 결과[56][57], (data cutoff: 2023.2.25., 평균 투여기간 4년)

– (유효성 평가변수) 연간 성장 속도(Annualized Growth Velocity), height Z score, 상체-하체 비율, Arm span to standing height ratio를 평가함.

- 12개월 간격으로 측정한 연간 성장 속도는 평균 신장 그룹[58]과 유사하였고, 비치료군[59] 대비 지속적으로 높았음.

---

55) Savarirayan R, et al. Sustained growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia from an ongoing phase 3 extension study. Med. 2025 May 9;6(5):100566.

56) 연장 연구에 참여한 119명 중 data cutoff(2023.2.25.) 시점에서 8명이 연구를 중단하였음. (주사부담 3명, 최종 키에 근접 2명, 사지연장술 선택 2명, follow-up loss 1명)

57) 추적관찰 기간: 111-301 연구에서 위약군으로 배정되었던 환자군은 3년 이상, 신청품 투여군으로 배정되었던 환자군은 4년 이상임. Data cutoff(2023.2.25.) 시점의 평균 투여기간(mean(SD) treatment duration)은 4.0 (0.8)년임. (최소: 1.7년, 최대 6.2년)

58) Kelly A, et al. Age-based reference ranges for annual height velocity in US children. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Jun;99(6):2104-12.

59) Hoover-Fong JE, et al. Growth in achondroplasia including stature, weight, weight-for-height and head circumference from CLARITY: achondroplasia natural history study-a multi-center retrospective cohort study of achondroplasia in the US. Orphanet J Rare Dis. 2021 Dec 23;16(1):522.

✓ 6세~16세 연령에서 치료군과 비치료군의 평균 연간 성장 속도의 차이는 남자 1.84cm/년, 여자 1.44cm/년이었으며, 이를 통해 추정한 6세~16세 사이 11년 동안의 키 성장 이득(additional height gain)은 남자 20cm, 여자 16cm로 예측되었음.

표. 6세-16세 연골무형성증 환자에서 신청품군과 비치료군 간 AGV 차이

Difference, cm/year	Male (n=11 mean differences)	Female (n=11 mean differences)
Mean (SD)	1.84 (0.38)	1.44 (0.63)
Median	1.81	1.62
25th, 75th percentile	1.70, 2.16	0.63, 1.85
Min, max	1.0, 2.3	0.4, 2.3

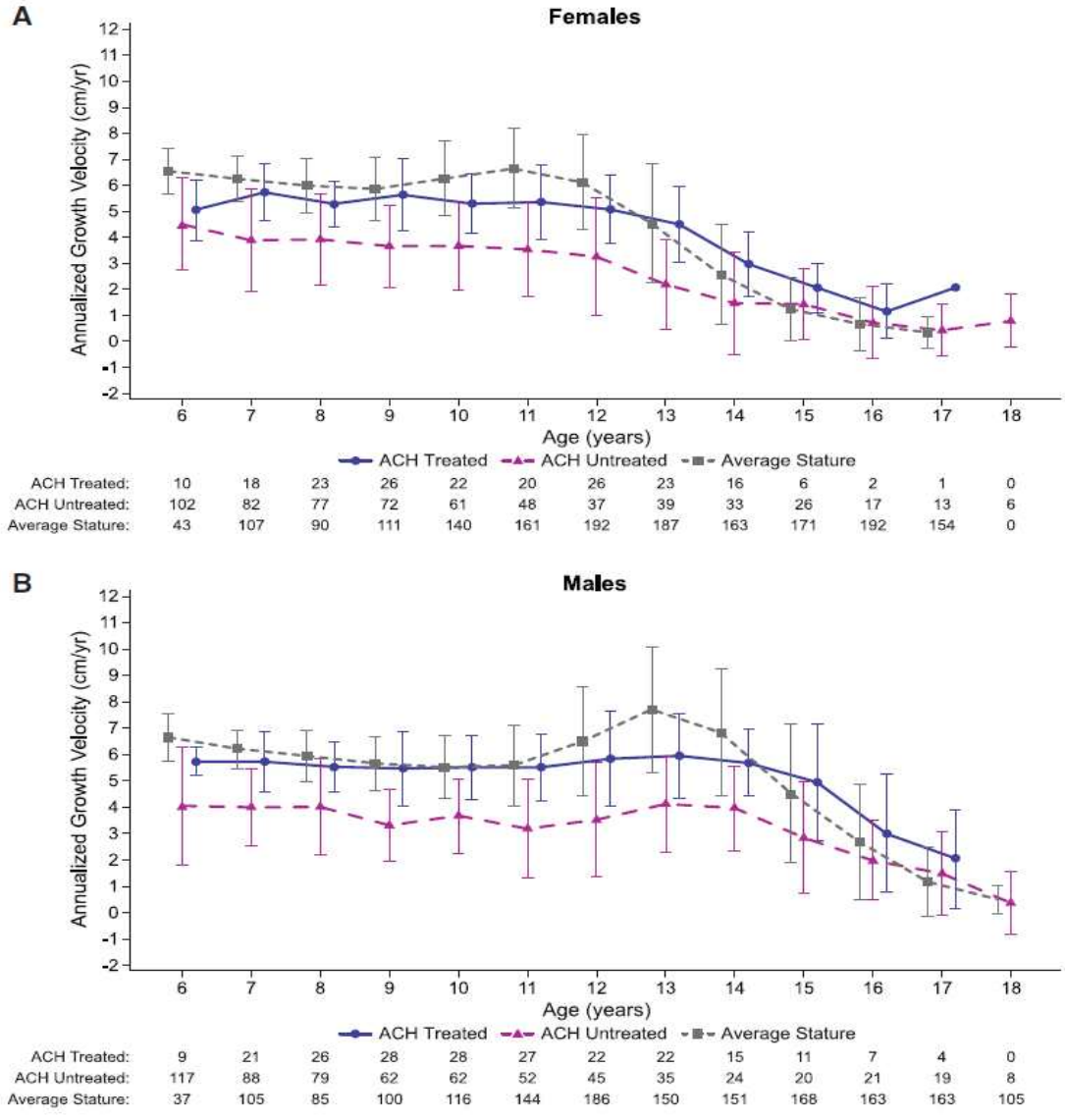

그림. Mean annualized growth velocity (A) females, (B) males vosoritide 투여군(111-302 full analysis set), untreated participants with achondroplasia (CLARITY11), average stature children (Kelly et al.)

✓ baseline에서의 연간 성장 속도(baseline AGV)가 큰 환자에서 AGV 변화량이 적었음. 이런 negative correlation에도 신청품 투여군은 위약군 대비 연간 성장 속도(mean absolute AGV)가 컸기 때문에 분명한 치료 이익이 있음을 보여줌.

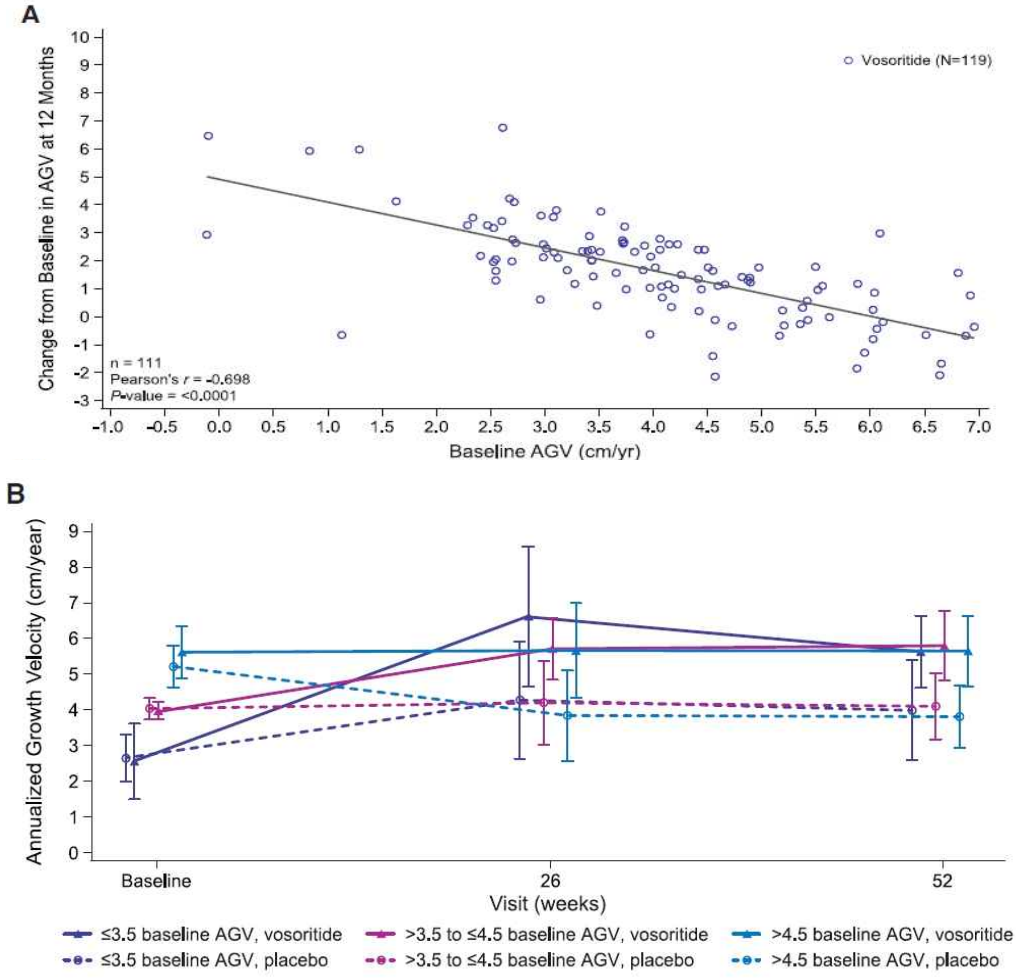

그림. baseline에서의 AGV와 baseline 대비 AGV 변화 간 상관관계

(A) Change in mean AGV at 12 months
(B) Mean(SD) AGV at baseline, 6 months and 12 months

표. Cumulative AGV and change from baseline (Year 1)

	Baseline AGV 구간(cm/year)		
	≤ 3.5 (n=45)	> 3.5 to ≤ 4.5 (n=33)	> 4.5 (n=41)
Baseline			
n	45	33	41
Mean(SD)	2.62 (0.86)	4.01 (0.29)	5.54 (0.75)
Year 1			
n	41	30	40
Mean(SD)	5.41 (1.40)	5.82 (0.92)	5.79 (1.27)
Change from Baseline in AGV			
Mean(SD)	2.80 (1.55)	1.80 (0.92)	0.24 (0.21)

▪ baseline 대비 Height Z-score의 변화량은 비치료 연골무형성증 환자(CLARITY)[60] 및 평균 신장 인구(CDC)[61]와 비교하였을 때 모두 시간에 따라 지속적으로 증가함.

표. Mean(SD) change from baseline for the height Z-score

Height Z-score	Height Z-score referenced to achondroplasia untreated	Height Z-score referenced to average stature
Baseline		
n	119	119
Mean(SD)	0.28 (0.99)	−5.12 (1.09)
3 Years (week 156)		
n	111	111
Mean(SD)	1.18 (1.09)	−4.48 (1.15)
Change from baseline to week 156		
Mean(SD)	0.89 (0.44)	0.59 (0.73)
4.5 Years (week 234)		
n	35	35
Mean(SD)	1.57 (1.12)	−4.12 (1.15)
Change from baseline to week 234		
Mean(SD)	1.28 (0.47)	0.91 (0.74)

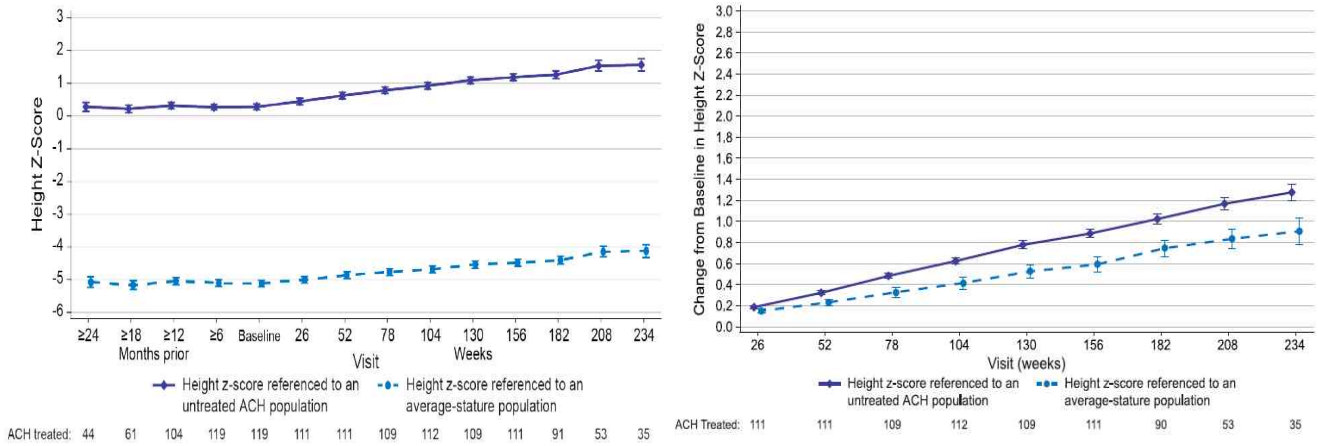

그림. (좌) Mean (SD) Height Z-scores in the treated population
(우) Change from baseline in height Z-score in the treated population
(referenced to an untreated achondroplasia population and an average stature population)

✓ 3년 차 비교 단면 분석[62] 결과, 비치료 환자 대비 신청품 투여로 인한 height gain은 5.75cm(95%CI, 4.93-6.57, p<0.0001)로 유의적인 키 성장 이득을 보였음.

60) Hoover-Fong JE, et al. Growth in achondroplasia including stature, weight, weight-for-height and head circumference from CLARITY: achondroplasia natural history study-a multi-center retrospective cohort study of achondroplasia in the US. Orphanet J Rare Dis. 2021 Dec 23;16(1):522.

61) Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. Clinical Growth Charts. https://www.cdc.gov/growthcharts/clinical_charts.htm. Accessed 24 January 2022. (2022).

62) Comparative cross-sectional analyses at 3 years

- Upper-to-lower ratio는 어린 연령에서 개선 효과가 두드러졌으며, 3년 시점 신청품 치료군과 비치료군의 LS mean difference는 -0.09(95%CI, -0.15 to -0.02, p=0.0087)이었음.

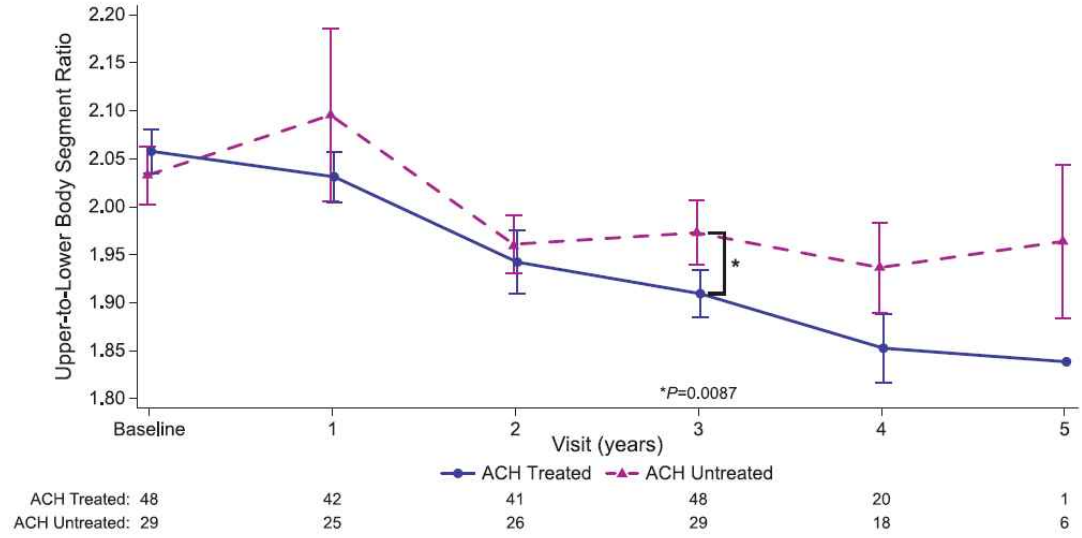

그림. Mean(SD) upper-to-lower ratio in younger treated (study 111-302) and untreated children (study 111-901)
(여아 11세 미만, 남아 12세 미만)

- Arm span to standing height ratio는 연구 내내 0.89 정도로 지속적으로 유지되었고, 비치료군과 유사하였음.

– (안전성 평가) 최대 6년(총 치료 노출시간 464.05인년)까지 양호한 안전성 profile이 관찰되었음.

- long-term daily injection 관련 후유증이 관찰되지 않았으며, 사망이 발생하지 않았음.
- SAE는 119명 중 22명(18.5%)에서 나타났으며, 일반적으로 기저질환으로부터 기인하였음.
  - ✓ 치료 관련 중대한 이상반응(unsolved cervicothoractic kyphoscoliosis)으로 1명이 신청품 투여를 중단하였고, 치료와 관련하여 genu varum이 1명에게 발생하였음.
  - ✓ 7명(5.9%)에서 외상으로 인한 골절이 발생하였고, 치료를 받는 동안 신청품 투여를 지속함.
- 골 연령은 남녀 모두 연구 내내 정상적으로 진행되었고, BMD Z score에 변화가 관찰되지 않았음.

○ **[111-201, 위약대조 2상]**[63] 3개월~59개월, 유전자 검사로 임상적 진단이 확인된 연골무형성증(n=64)[64][65] 소아를 대상으로 신청품군(n=32), 위약군(n=32)으로 1:1 배정하여 52주 동안 신청품의 유효성 및 안전성을 평가한 다기관[66], 이중눈가림, 위약 대조 2상 임상 시험으로[67],

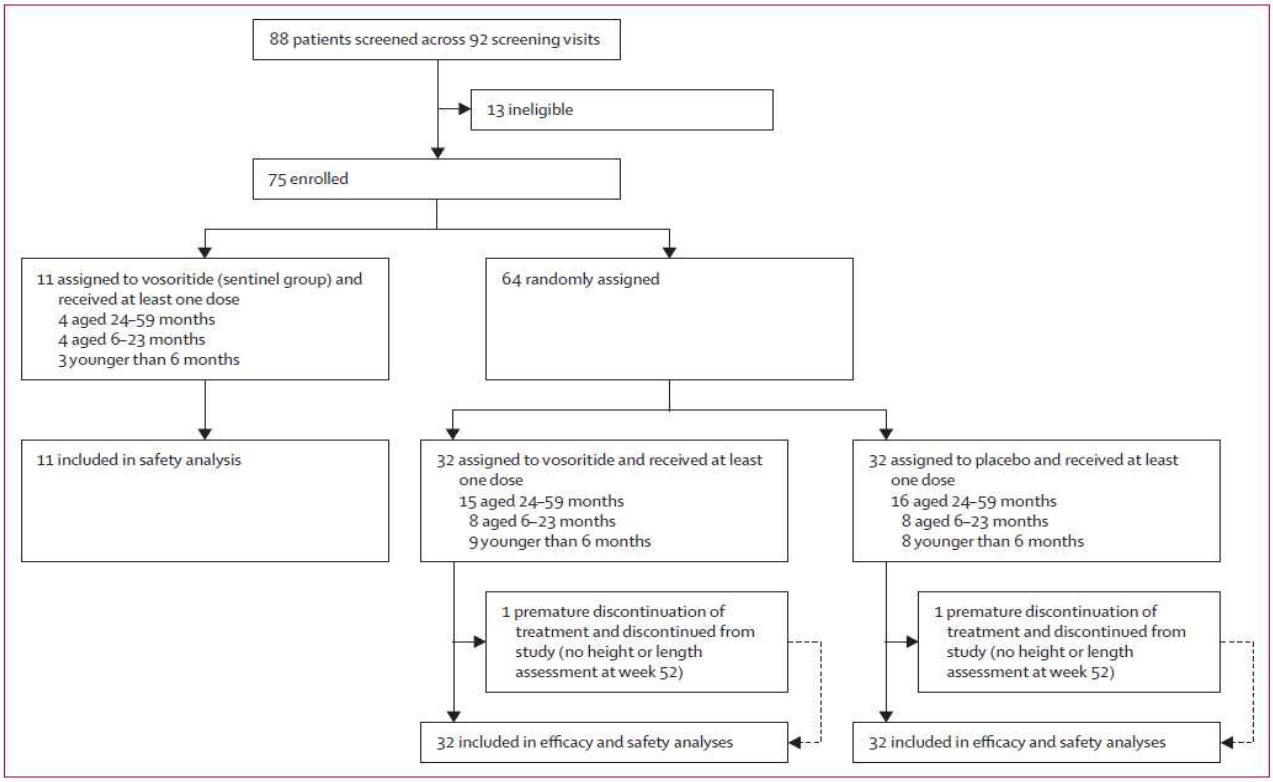

그림. Trial Design

- (대상 환자 배정 및 투여용량) 나이에 따라 3종의 cohort에 배정하였으며 (cohort 1: 24~59개월, cohort 2: 6~23개월, cohort 3: 0~5개월), 각각의 cohort에 신청품의 적정 용량을 결정하기 위한 sentinel군[68]을 두고, 나머지 환자들을 신청품과 위약으로 1:1 무작위 배정함.

63) Savarirayan R, et al. Vosoritide therapy in children with achondroplasia aged 3-59 months: a multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Child Adolesc Health. 2024 Jan;8(1):40-50.

64) 등록기준: 60개월 미만, baseline 성장 연구 또는 관찰 기간을 완료한 환자, 유전자 검사로 연골무형성증이 확진된 환자.

65) 제외기준: 해당 질환 이외 기타 저신장증(short stature conditions), 내분비 관련 질환 동반, 비정상적인 심장 기능 또는 심박수, 경수 수질 척수 압박(cervicomedullary spinal compression)의 증거, 체중 5kg 미만, 과거에 사지연장술을 받았거나 계획된 환자, 등록 6개월 이내 장골(long bone)에 골절이 있는 환자

66) 4개 국가 16개 센터(호주, 일본, 미국, 영국)

67) 환자 모집 기간: 2018.5.13.~2021.3.1., 임상시험 종료: 2022.1.26.

68) 일본 제외: 일본은 연령에 따라 0~23개월 30.0ug/kg, 24-59개월 15.0ug/kg 용량으로 투여함.

표. 코호트별 신청품 투여용량

구분	Sentinel군	신청품군
Cohort 1 (24~59개월)	15.0ug/kg 투여 후 노출이 유지됨을 확인	15.0ug/kg, 매일 피하투여
Cohort 2 (6~23개월)	15.0ug/kg 투여 후 약물 노출이 적어 30.0ug/kg로 조정	30.0ug/kg, 매일 피하 투여 (임상시험 기간 중 24개월 도달하면 15.0ug/kg로 조정)
Cohort 3 (0~5개월)	2세 미만 환자이므로 30.0ug/kg	30.0ug/kg, 매일 피하 투여

- 1차 평가변수(co-primary endpoint)는 안전성 및 내약성, baseline 대비 52주차 height Z-score 변화로,
  - (Height Z-score) ANCOVA로 분석한 52주차 LS mean Height Z-score 변화는 신청품군에서 위약군 대비 +0.25(95%CI, -0.02 to 0.53) 이득이 있었으며,
    - ✓ 이런 차이는 모든 코호트에서 일관되었지만, 코호트 1에서 코호트 3으로 갈수록 95% 신뢰구간이 넓어졌음.

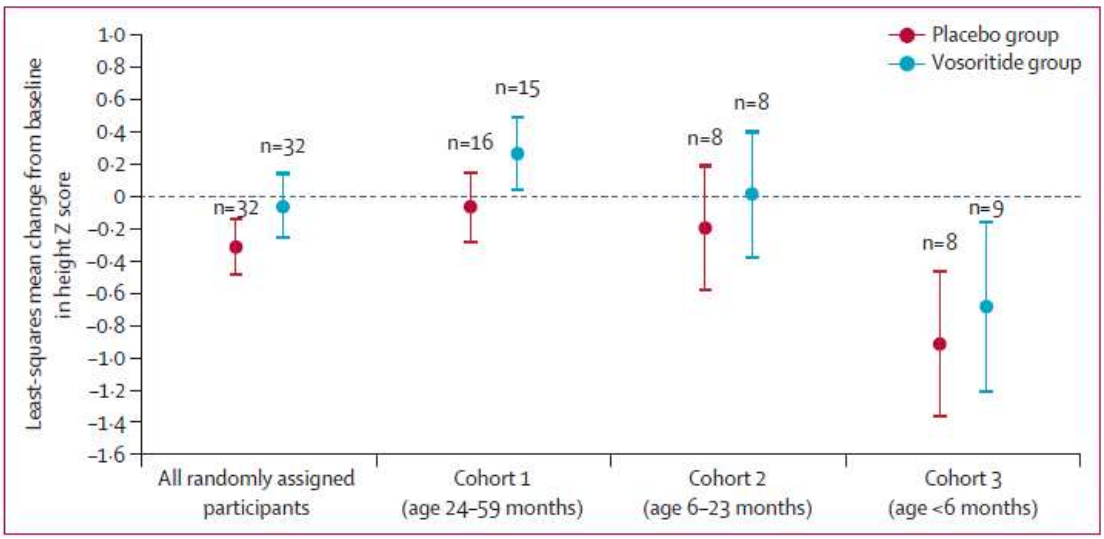

Figure 2: Least-squares mean change (95% CI) from baseline for height Z score at week 52 in the randomly assigned population

  - (안전성 및 내약성) 적어도 한 번 이상 시험약물을 투여 받은 75명[69]의 결과가 분석됨.
    - ✓ 모든 참가자가 최소 1건 이상의 이상반응을 겪었으며, 대부분 경미한 주사부위 반응과 주사부위 홍반이었음.
    - ✓ 이상 반응은 신청품군(n=43, 총 치료 노출 42.73인년[70])에서 총 8,737건 발생하였으며, 환자 당 연간 이상 반응 발생률은 204.5건/년

69) 11명 sentinels, 64명 무작위 배정군

70) total treatment exposure(person-year)

이었음. 위약군(n=32, 총 치료 노출 32.0인년)에서는 총 2,357건 발생하였고, 환자 당 연간 이상반응 발생률은 73.6건/년으로 보고됨.

- ✓ 중대한 이상반응(Serious adverse events)은 신청품군 7%(3명/43명)[71], 위약군 6%(6명/32명)[72]에서 발생함.
- ✓ 사망은 신청품 투여군 1명에서 발생하였음. 대후두공 협착으로 인한 경수수질 척수 압박이 사망 원인으로 고려됨.
- ✓ AESIs(Adverse events of special interest)로 골절은 신청품군 1명(2%), 위약군 1명(3%)에서 발생하였고, 폐쇄성 수면 무호흡증은 신청품군 3명에서 보고되었으나, 수면지표의 악화와는 연관이 없었음. 3등급 이상의 과민반응 및 아나필락시스는 없었음.
- ✓ 임상적으로 유의미한 심혈관 변화는 없었음. 혈압의 변화는 모두 경미하고 일시적이며, 증상을 동반하지 않았음.

- (2차 평가변수) 서있을 때 키 또는 신체 길이 변화(height gain), 연간 성장속도(Annual Growth Velocity), 상체-하체 비율[73]의 변화, 수면 무호흡증, 두개골 또는 뇌 형태 변화, 면역원성, 골 대사 지표, 삶의 질을 평가함.
  - 서있을 때 키 또는 신체 길이는 신청품군에서 위약군 대비 +0.77cm/년 (95%CI, -0.02 to -1.56) 더 증가함.
  - 연간 성장속도(AGV)는 신청품군에서 위약군 대비 +0.78cm/년(95%CI, 0.02 to 1.54)만큼 더 증가함.
  - 상체-하체 비율 변화는 신청품군에서 위약군 대비 -0.77(95%CI, -0.17 to 0.04)만큼 더 감소함.

표. Secondary outcomes

LS mean change from baseline at week 52	신청품군 (n=32)	위약군 (n=32)	Differences
Standing height(cm)	8.15 (7.55 to 8.75)	7.38 (6.87 to 7.89)	0.77 (-0.02 to 1.56)
Annual growth velocity(cm/year)	-2.17 (-2.76 to -1.58)	-2.95 (-3.45 to -2.45)	0.78 (0.02 to 1.54)
upper to lower body segment ratio	-0.20 (-0.28 to -0.13)	-0.13 (-0.21 to -0.06)	-0.07 (-0.17 to 0.04)

  - 신청품 투여 후 혈장 cGMP 수치는 투여 전 보다 상승하여 투여 후 1시간에 최고치를 도달한 반면 위약군은 변화가 없었음.
  - 혈청 콜라겐 X marker의 평균 변화는 신청품군이 위약군 대비 컸음.

71) 산소 포화도 감소, RSV 모세기관지염(respiratory syncytial virus bronchiolitis), 영아 돌연사 증후군, 폐렴

72) 소발작 간질, 자폐, 위장염, 구토, 파라인플루엔자 감염, 호흡곤란, 두개골 골절, 중이염

73) upper-to-lower segment ratio [sitting height/(standing height - sitting height)]

- 면역원성 평가에서 신청품군 19%(8명/43명)의 환자에서 항-약물 항체(ADAs) 양성이었고, 모든 ADA 양성 환자들은 모든 시점의 중화 항체 검사에서 음성이었음. ADA 형성은 신청품의 안전성, 유효성, 약동학적 특징에 영향을 미치지 않았음.
- 두개골 및 뇌 형태 변화를 평가한 결과, 가장 어린 연령 그룹인 Cohort 3에서 가장 빠르고 두드러진 성장이 관찰됨.
  - ✓ Cohort 3에서 52주차 baseline 대비 MRI 변화를 비교한 결과, (신청품군 vs. 위약군) 얼굴 부피 증가는 44% vs. 34%, 부비동 부피 증가는 129% vs. 48%, 대후두공 면적 증가는 44% vs. 25%로 나타남.
  - ✓ 성장 속도가 상대적으로 더 느린 Cohort 1, 2에서는 변화의 차이가 크지 않아 양 군의 차이가 보이지 않았음.
- 신청품군의 52주차 수면 지표는 위약군 대비 악화되지 않았음. 3명[74]의 환자가 수면 지표의 악화가 없는 폐쇄성 수면 무호흡증을 보고함.

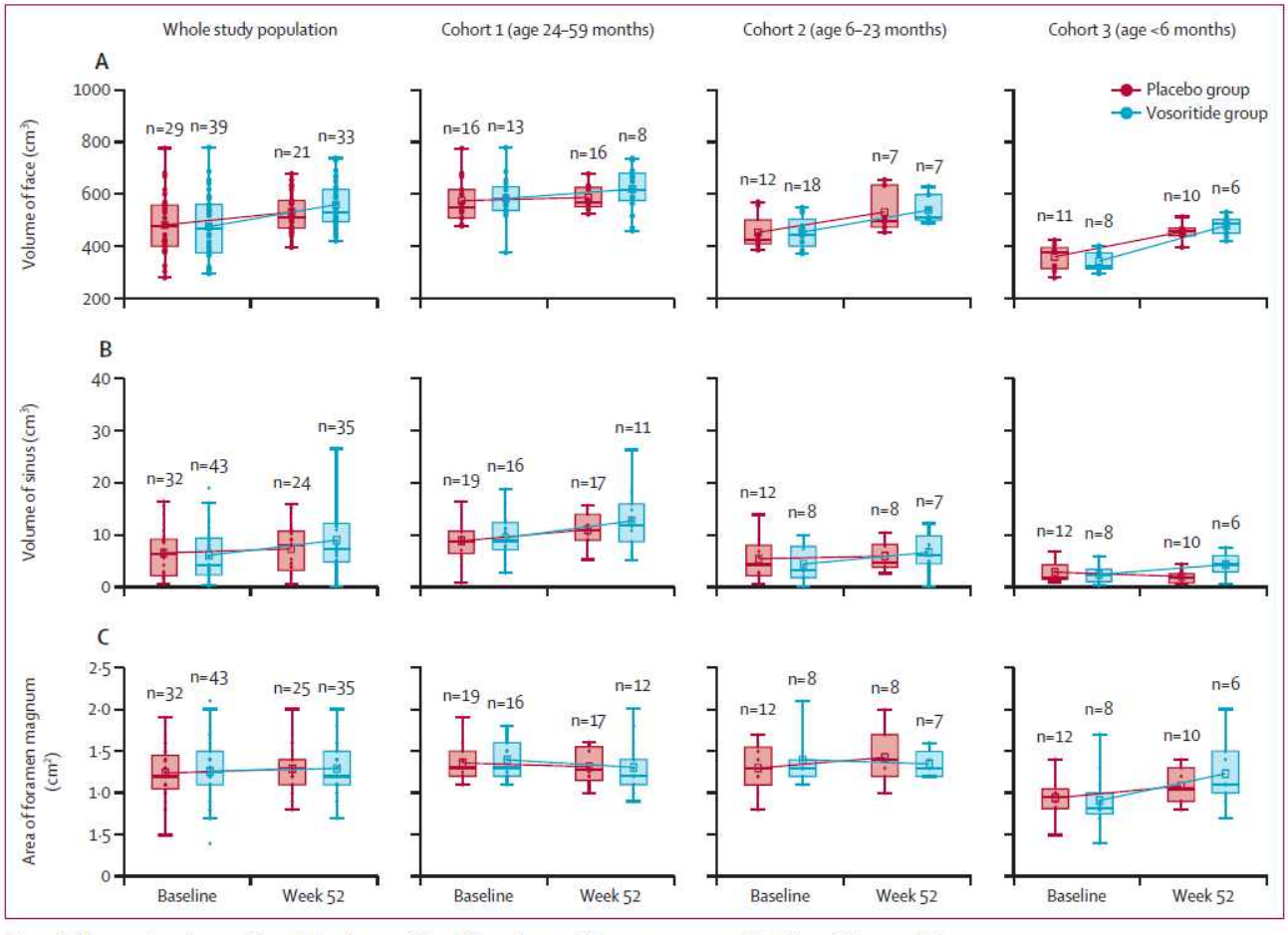

Figure 3: Changes in volume of face (A), volume of sinus (B), and area of foramen magnum (C) in the safety population
Data were acquired from MRI. Box plot displays the 25th and 75th percentiles (box edges), the median (midline), mean (open square symbol), and the 2·5th and 97·5th percentiles.

그림. safety population에서 얼굴 부피, 부비동 부피, 대후두공 면적 변화

74) Cohort 2의 신청품 투여환자, Cohort 2의 sentinel, Cohort 3의 신청품 투여환자

▪ 건강 관련 삶의 질은 양 군 간 임상적으로 유의미한 차이가 관찰되지 않았음.

표. 52주차 ITQoL, WeeFIM II, BSID-III 변화

Change from baseline to week 52	Cohort 1 (24-59m)		Cohort 2 (6-23m)		Cohort 3 (<6m)	
	신청품군 (n=15)	위약군 (n=16)	신청품군 (n=8)	위약군 (n=8)	신청품군 (n=9)	위약군 (n=9)
ITQoL[75]: overall health score						
n	12	12	7	5	8	6
Mean(SD)	5.42 (16.85)	3.75 (17.60)	-3.57 (12.82)	-5.00 (15.41)	0.63 (14.74)	-5.00 (7.75)
ITQoL: physical abilities						
n	14	14	8	7	5	7
Mean(SD)	7.38 (23.94)	-6.01 (9.83)	3.82 (18.05)	3.36 (8.62)	-14.64 (25.19)	2.35 (29.29)
ITQoL: growth and development scores						
n	14	14	8	7	8	8
Mean(SD)	3.66 (9.05)	4.82 (11.62)	6.56 (30.79)	-0.71 (8.75)	-5.00 (12.10)	3.57 (6.35)
WeeFIM II[76]: total score						
n	15	14	7	6	NA[77]	NA
Mean(SD)	12.3 (18.1)	11.2 (11.1)	14.7 (18.9)	16.2 (14.6)	..	..
BSID-III[78]: motor composite score						
n	3	2	6	4	6	5
Mean(SD)	3.3 (13.7)	-2.0 (5.7)	-7.5 (11.8)	12.0 (17.5)	15.8 (18.4)	5.4 (22.2)

○ [HRQoL 분석, 111-301 및 연장연구 111-302 환자][79] 위약 대조 3상 임상(111-301)과 연장 연구(111-302)에서 신청품을 투여 받은 연골무형성증 환자(n=119)에서 건강 관련 삶의 질을 분석한 결과[80],

75) ITQoL; Infant Toddler Quality of Life Questionnaire (a higher score indicates a higher performance)

76) WeeFIM II; Functional Independence Measure for Children II, WeeFIM II 점수가 높으면 높은 수준의 독립성을 의미함.

77) NA; not applicable, WeeFIM II is only validated in children aged 6 months to 18 years.

78) BSID-III; Bayley Scales of Infant and Toddler Development (a higher score indicates a higher performance)

79) Savarirayan R, et al. Persistent growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia are accompanied by improvements in physical and social aspects of health-related quality of life. Genet Med. 2024 Dec;26(12):101274.

80) Data cut-off: 2023.2.25. (임상시험을 중단한 경우를 제외하면 모든 환자는 신청품을 3년간 투여하였고, 111-301에서 치료군에 속했던 경우에는 최대 4년까지 투여함.)

- (평가 항목) Baseline[81][82] 대비 QoLISSY[83] 점수 변화를 평가하였으며, 5세~7세 환자는 caregiver report version, 8세 이상 환자는 self-report version으로 매 6개월 마다 수집함.
  - 3년 차 baseline 대비 QoLISSY 총점 변화는 caregiver-reported 3.25(15.48), self-reported 5.43(17.43)이었음.
  - 3년 차 baseline 대비 QoLISSY 신체적 점수 변화는 caregiver-reported 5.99(19.41), self-reported 6.32(20.15)이었고, 사회적 점수 변화는 caregiver-reported 2.85(8.29), self-reported 6.76(22.64)이었음.
- 신청품 치료군의 결과를 해석하기 위하여 관찰 연구(111-901) 및 3상 연구(111-301) 위약군에서의 observational data를 이용하여 모델을 생성하고 비치료군 setting에서 1-year increase 추정치를 분석함.
  - 보호자 평가 신청품 치료군의 변화량은 비치료군에서 추정되는 변화량보다 컸음.
    - ✓ Height Z-score가 ≥ 1 SD 증가한 환자 하위그룹에서 QoLISSY 신체적, 사회적 점수가 크게 증가하여, HRQoL과 유의미한 상관관계가 있다고 분석되었음.
    - ✓ 반면에, 상체-하체 비율에 따른 영향은 불분명하였음[84].
  - 다른 영역에 대한 결과는 신체 점수에서 나타난 것처럼 3년 시점에서 명확하고 일관된 패턴을 보여주지 못함.

81) Baseline은 신청품 투여 첫 날을 기준으로 함. baseline[mean(SD)]에서 Height Z-score은 -5.12(1.09), upper-to-lower ratio는 1.98(0.19), QoLISSY total score는 caregiver-reported 57.46(19.03), self-reported 64.50(18.44)임.

82) Baseline characteristics

Characteristics	신청품 투여군 (n=119)
Age	
Mean (SD)	9.2(2.6)
Female(%)	56(47.1)
Race (%)	
Asian	21(17.6)
Black or African American	5(4.2)
White	85(71.4)

83) Quality of Life in Short Statured Youth(QoLISSY): 단신 아동의 건강 관련 삶의 질을 평가하기 위해 개발된 설문지로 보호자 보고 버전(4세~18세)과 자가 보고 버전(8세 이상)이 사용됨. 두 버전 공통으로 핵심 영역(신체적, 사회적, 정서적 영역)의 22개 항목과 대처(coping), 신념(belief) 영역의 14개 항목으로 구성되어 있고, 보호자 보고 버전에만 미래 기대(future), 부모에 미치는 영향(effects on parents)이 포함되어 있음. QoLISSY 점수는 0~100점으로 변환되고 높은 점수일수록 삶의 질이 높은 것을 의미함.

84) small sample size (n=7)

표. Quality of Life in Short Statured Youth (QoLISSY) score

❶ QoLISSY total score		보호자보고	자가보고
Baseline	n	113	73
	Mean(SD)	57.46 (19.03)	64.50 (18.44)
3년차 baseline 대비 변화량	n	99	58
	Mean(SD)	+3.25 (15.48)	+5.43 (17.74)
• Height z-score ≥1 SD 증가한 하위 그룹	n	38	27
	Mean(SD)	+6.94 (13.13)	+8.31 (19.75)
• 상체-하체 비율 변화가 -0.2 미만인 하위 그룹	n	19	7
	Mean(SD)	+5.58 (13.00)	+4.93 (24.82)
4.5년차 baseline 대비 변화량	n	24	13
	Mean(SD)	+11.44 (14.10)	+3.34 (24.89)
비치료군에서 추정되는 연간 변화량 Estimated annual slope (standard error)		-0.27(SE 0.48)	+1.63(SE 0.63)
❷ QoLISSY physical score		보호자보고	자가보고
Baseline	n	119	73
	Mean(SD)	49.21 (20.51)	59.02 (19.70)
3년차 baseline 대비 변화량	n	99	60
	Mean(SD)	+5.99 (19.41)	+6.32 (20.15)
• Height z-score ≥1 SD 증가한 하위 그룹	n	38	28
	Mean(SD)	+11.36 (19.51)	+8.48 (21.83)
• 상체-하체 비율 변화가 -0.2 미만인 하위 그룹	n	19	7
	Mean(SD)	+12.67 (16.42)	+10.71 (29.55)
4.5년차 baseline 대비 변화량	n	24	14
	Mean(SD)	+15.49 (17.03)	+6.01 (26.82)
비치료군에서 추정되는 연간 변화량 Estimated annual slope(standard error)		+0.16 (SE 0.55)	+1.45 (SE 0.77)
❸ QoLISSY social score		보호자보고	자가보고
Baseline	n	119	73
	Mean(SD)	58.99 (21.37)	64.69 (22.29)
3년차 baseline 대비 변화량	n	99	59
	Mean(SD)	+2.85 (18.29)	+6.76 (22.64)
• Height z-score ≥1 SD 증가한 하위 그룹	n	38	27
	Mean(SD)	+5.84 (15.45)	+9.79 (22.80)
• 상체-하체 비율 변화가 -0.2 미만인 하위 그룹	n	19	7
	Mean(SD)	+1.88 (17.24)	-0.77 (35.60)
4.5년차 baseline 대비 변화량	n	24	14
	Mean(SD)	+12.37 (18.12)	+9.15 (23.85)
비치료군에서 추정되는 연간 변화량 Estimated annual slope (standard error)		+0.16 (SE 0.50)	+1.92 (SE 0.77)
❹ QoLISSY emotional score		보호자보고	자가보고
Baseline	n	119	73
	Mean(SD)	64.18 (20.49)	69.69 (22.16)
3년차 baseline 대비 변화량	n	100	59
	Mean(SD)	0.70 (15.81)	1.05 (24.18)
• Height z-score ≥1 SD 증가한 하위 그룹	n	38	28

	Mean(SD)	3.62 (12.34)	3.11 (29.15)
• 상체-하체 비율 변화가 -0.2 미만인 하위 그룹	n	19	7
	Mean(SD)	2.18 (13.62)	5.74 (22.60)
4.5년차 baseline 대비 변화량	n	25	13
	Mean(SD)	6.70 (14.23)	-3.47 (31.78)
비치료군에서 추정되는 연간 변화량 Estimated annual slope (standard error)		-1.40 (0.57)	1.19 (0.70)

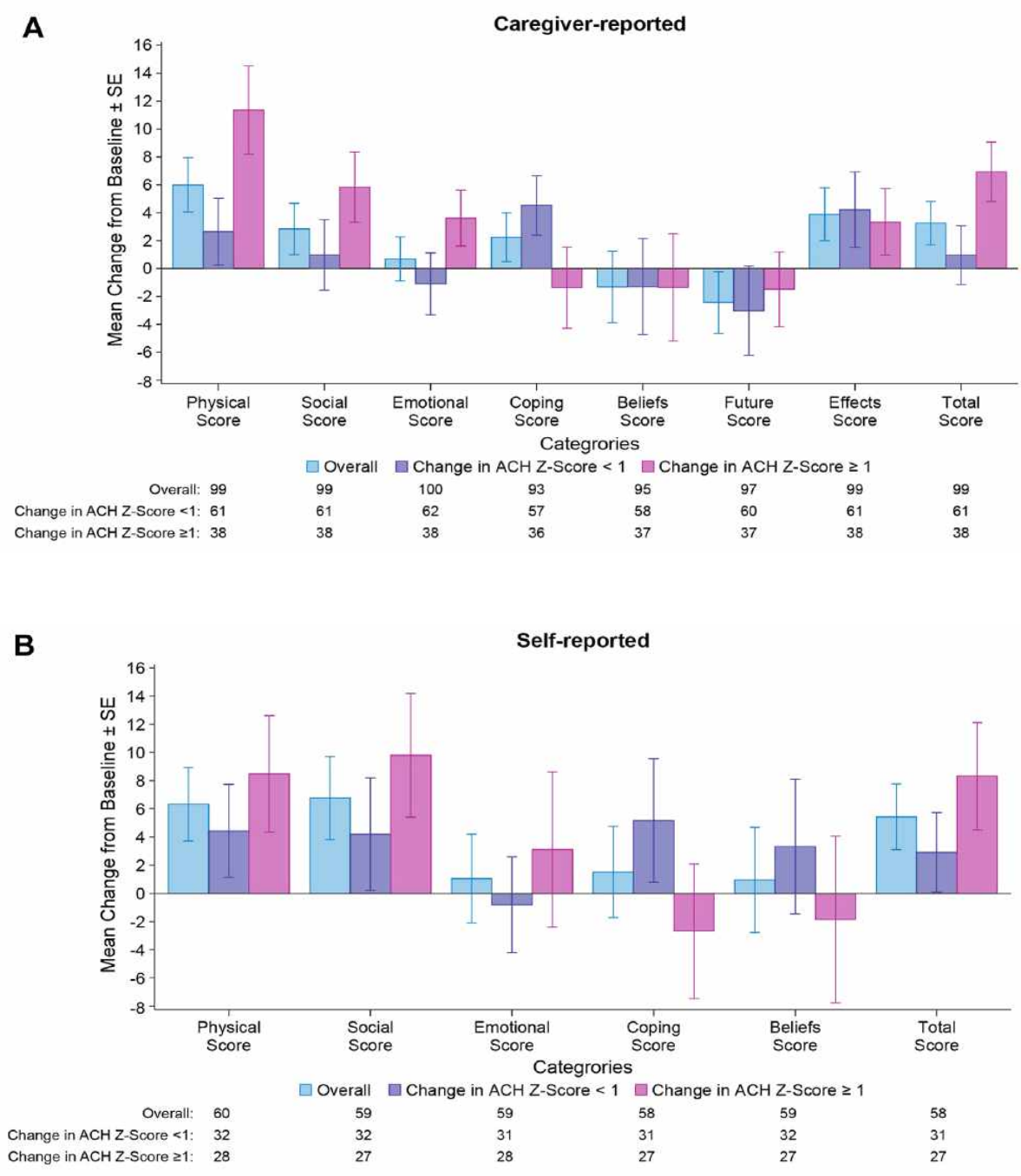

그림. Height Z-score 변화에 따른 3년 차 QoLISSY 평균 변화량
(A: Caregiver-reported, B: Self-reported)

(5) 학회 의견

○ 관련 학회[85]에서는 신청품은 FGFR3 유전자의 신호전달 경로에 작용하여 연골의 형성에 관여하는 근본적인 치료제로, 연골무형성증에 대해 유효성 및 안전성이 입증되지 않은 성장호르몬이나 사지연장술과는 접근법이 다른 치료 옵션임. 신청품 치료로 키 부족이 개선됨에 따라 삶의 질이 향상될 수 있으며, 이러한 효과는 시간이 지나면서 점진적으로 축적되어 연골무형성증 환자의 삶의 질을 현저히 향상시킬 수 있을 것으로 기대됨.

(6) 진료상 반드시 필요한 약제인지에 대한 검토

○ 신청품은 “골단(성장판)이 닫히지 않은 4개월 이상의 소아 연골무형성증 환자의 치료”에 허가 받은 약제로, 생존기간의 상당기간 연장 여부 등을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

(7) 급여기준 검토결과

○ 약제급여기준 소위원회(일자: 2025년 5월 23일)

구 분	세부인정기준 및 방법
[430] vosoritide 주사제 (품명: 복스조고주 0.4, 0.56, 1.2mg)	허가사항 범위 내에서 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함. -아 래 - 가. 투여대상 유전자검사(FGFR3변이: Gly380Arg 또는 Gly375Cys)를 통해 확인된 골단(성장판)이 닫히지 않은 4개월 이상의 소아 연골무형성증 환자로, 사지연골연장술을 받지 않은 경우 나. 평가방법 치료 시작 후 6개월마다 평가하여 다음 중 하나라도 해당되는 경우 투여 중단함. 1) 골단(성장판)이 닫힌 경우 2) 연간성장속도(Annual Growth Velocity)가 1.5cm/년 미만인 경우 다. 투여 및 약제관리 1) 1회 처방기간은 퇴원 또는 외래의 경우 최대 30일분까지로 함. 2) 동 약제는 자가 주사제제인 점을 고려하여, 동 약제의 투여기간 등의

85) 대한의학유전학회([redacted]), 대한소아내분비학회([redacted]), 대한소아청소년과학회([redacted]), 대한소아정형외과학회([redacted])

구 분	세부인정기준 및 방법
	확인을 위한 '환자용 투약일지'를 환자가 작성하고 이를 요양기관이 관리하여야 함. 라. 동 약제는 성장 장애 또는 골격 이형성 관리에 자격을 갖춘 의사가 처방하여야 하며, 최초 투여 시 투여대상 및 지속투여, 투여중단 시 반응평가에 대한 객관적 자료(성장 기록표, 검사결과지, 임상진료기록지 등)를 반드시 제출하여야 함.

(8) 제외국 약가집 수재 현황

○ 신청품은 A8 5개국(미국, 독일, 프랑스, 이탈리아, 일본)의 약가집에 수재되어 있음.

○ 제외국 평가결과

- NICE: 평가 중
- SMC, CDA: 평가결과 없음
- PBAC: 권고 (등재 3년 후 임상데이터 제출, Risk Sharing Arrangement 조건)