# 스핀라자주(뉴시너센나트륨)((주)사이넥스)

## 가. 약제 정보

| 구 분 | 내 용 |
|---|---|
| 심의 대상 구분 | 결정신청(재심의) |
| 주성분 함량 | 뉴시너센나트륨 12.3mg(뉴시너센으로서 12mg) |
| 제형 및 성상 | 무색투명한 액이 무색투명한 유리 바이알에 든 주사제 |
| 효능・효과 | 5q 척수성 근위축증의 치료 |
| 용법・용량 | 이 약은 척수성 근위축증 치료 경험이 있는 의사에 의해서만 투여하여야 한다. 요추천자로 경막내 투여한다.<br><br>투여 요법<br>이 약의 권장용량은 1회 12 mg (5 mL) 이다. 척수성 근위축증으로 진단 후 가능한 빨리 0일, 14일, 28일, 63일에 4회 도입 용량(loading dose)으로 투여를 시작하며, 이후에는 4개월마다 유지용량으로 투여한다.<br>투여 기간<br>이 약의 장기간 유효성에 대한 정보는 없다. 치료의 지속에 대한 필요성은 환자의 임상 증상 및 치료에 대한 반응에 따라 정기적으로 검토되어야 하며 개별적으로 고려되어야 한다.<br>투여 지연<br>도입용량의 투여가 지연되거나 누락된 경우에는 가능한 빨리 이 약을 투여하여야 한다. 투약 사이는 적어도 14일 간격이어야 하고, 처방된 투여 빈도에 따라 투여를 지속하여야 한다.<br><br>유지용량 투여 기간 중 계획된 투여가 지연 또는 누락된 경우 가능한 한 빨리 투여를 재개하여야하며, 4개월마다 투여를 지속하여야 한다. |
| 의약품 분류 | 119(기타의 중추신경용약), 전문의약품 |
| 품목허가일 | 2017년 12월 29일 |

## 나. 주요 내용

### (1) 대상 질환의 특성

○ 척수성 근위축증(Spinal Muscular Atrophy, SMA)[1)2)3)]

- 척수성 근위축증(Spinal Muscular Atrophy, SMA)은 상염색체 열성질환으로 진행성 근육 위축, 약화, 마비가 나타남. SMA의 가장 일반적인 형태는 5q 염색체[4)] 내 생존 운동 신경세포(survival motor neuron 1, SMN1)의 결함으로 인해 발생하며, 5q 염색체 돌연변이로 인해 정상적인 SMN 단백질이 생성되지 못함.
- SMN 유전자 돌연변이에 의한 것이 아닌 SMA(non-5q SMA)는 유전적으로 이질적이고, 임상적으로 다양함. 5q SMA와 비교해서 희귀하며, 임상적 증상이 다르게 나타남.
- 척수성 근위축증의 관리를 위해서는 종합적인 접근이 필수적이며 다양한 측면에서 관리와 전문성이 필요함.

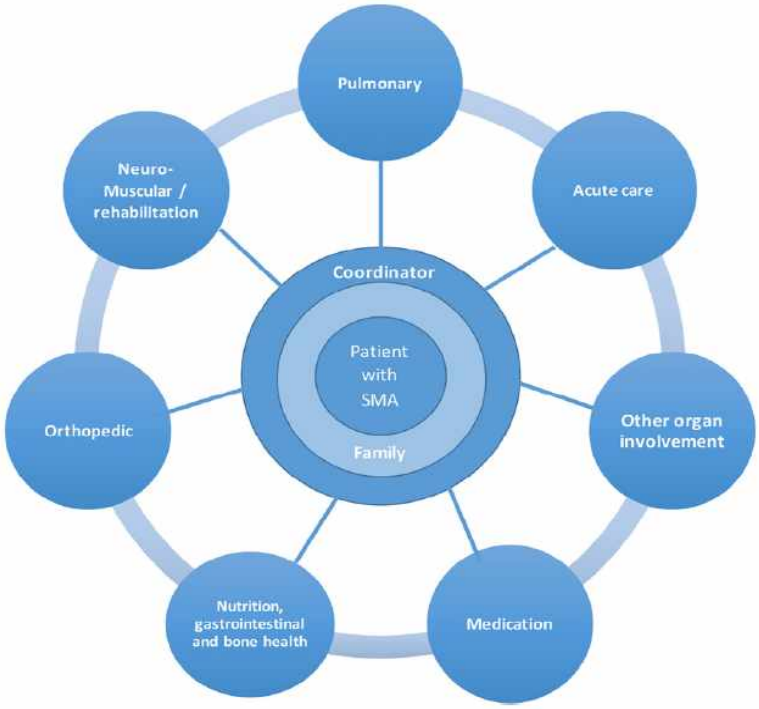



Fig. 2. Multidisciplinary approach.

1) Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. Neuromuscular Disorders 28 (2018) 103-115.

2) Swaiman's Pediatric Neurology. 6e. 2017.

3) Wang CH, et al. Consensus Statement for Standard of Care in Spinal Muscular Atrophy. Journal of Child Neurology. 2007;22(8):1027-49.

4) 염색체 5q11-13 위치의 돌연변이

○ **척수성 근위축증의 분류**[5)6)7)8)]

- 일반적으로 증상발현시기와 중증도는 연관성이 있음.

**<척수성 근위축증의 유형>**

| SMA Type | | 증상발현시기 | 운동기능 | 기대 수명 |
|---|---|---|---|---|
| 0 형 | | 출생 전 | 심한 근력 약화 | 수주 이내 사망 |
| 1 형 | | 6개월 이전 | 심한 근력 약화, 스스로 앉기 불가능 | 2년 이내 사망 |
| 2 형 | | 6 ~ 18개월 | 스스로 보행 불가능 | 성인까지 생존 |
| 3 형 | 3a | < 3세 | 스스로 보행 가능 | 보통 기대 수명 |
| | 3b | > 3세 | | |
| | 3c | >12세,≤18세 | | |
| 4 형 | | >18세 | 가벼운 운동 장애 | 보통 기대 수명 |

- **SMA 1형:** 베르드니히-호프만(Werdnig and Hoffmann) 병으로도 알려져 있으며, 출생 후 6개월 이전에 증상이 발현됨. 몸 중심부 약화가 진행성으로 나타나고, 머리 가누기가 잘 되지 않으며, 근긴장 저하가 나타남. 스스로 앉거나 구를 수 없으나, 인지능력은 정상이며, 혀 근육의 섬유다발수축, 연하곤란으로 인해 성장장애와 기도흡인의 위험이 있음. SMA 1형은 보통 만 2세 이전에 호흡장애가 나타나며 2년 이내에 사망하나, 최근에는 호흡기 사용으로 인해 기대 수명이 늘어남.
- **SMA 2형:** 출생 후 6~18개월에 증상이 발현됨. 몸 중심부 약화가 진행성으로 나타나고, 근긴장 저하, 무반사가 나타남. 척추측만증과 함께 늑간근이 약화되어 성장함에 따라 억제성 폐질환이 나타남. 관절구축과 아래턱뼈의 관절 강직이 나타남. 인지 능력은 정상이며 언어 지능은 평균 이상임. 240명의 SMA 2형 환자를 대상으로 한 연구에서 5세 생존률은 98.5%, 25세 생존률은 68.5%로 나타남. 호흡곤란의 위험 때문에 기대 수명은 짧음.

---

5) Wang CH, et al. Consensus Statement for Standard of Care in Spinal Muscular Atrophy. Journal of Child Neurology. 2007;22(8):1027-49.

6) Swaiman's Pediatric Neurology. 6e. 2017.

7) PBAC(2018.3.)

8) Avery's Diseases of the Newborn. 10e. 2018.

- **SMA 3형:** 쿠겔베르그-벨란더(Kugelberg and Welander) 병으로도 알려져 있으며, 18개월 이후에 증상이 발현됨. 3세 이전에 증상이 나타난 환자의 경우 몸 중심부 약화가 진행성으로 나타나며, 휠체어가 필요할 수도 있음. 기대수명은 일반인과 비교하여 현저하게 다르지 않음.
- **SMA 4형:** 성인이 되어 증상이 발현되며 기대수명은 보통임.

## ○ 척수성 근위축증의 진단[9)]

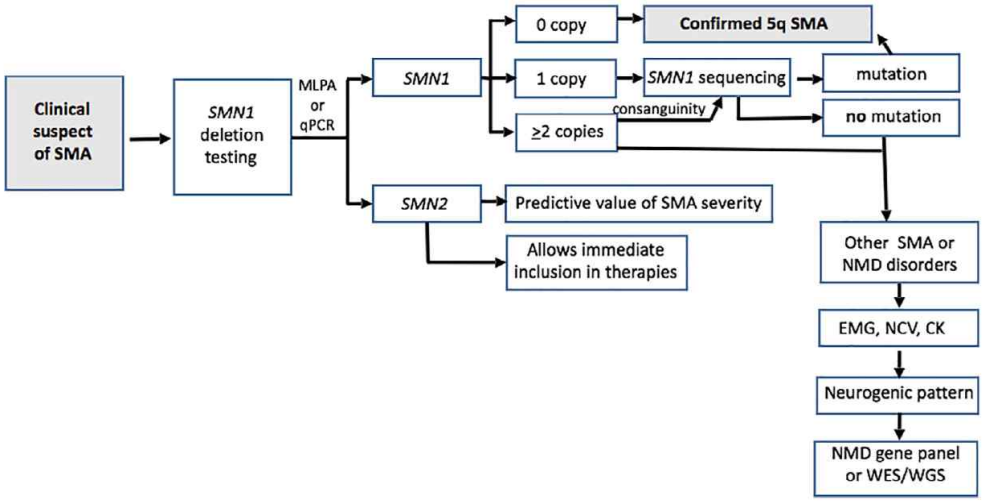



Fig. 1. Diagnostic algorithm for spinal muscular atrophy (SMA: spinal muscular atrophy; SMN1: survival motor neuronon 1; SMN2: survival motor neuron 2; NMD: neuromuscular disorders; EMG: electromyography; NCV: nerve conduction velocity; CK: creatine kinase levels; WES: whole exom sequencing; WGS: whole genome sequencing).

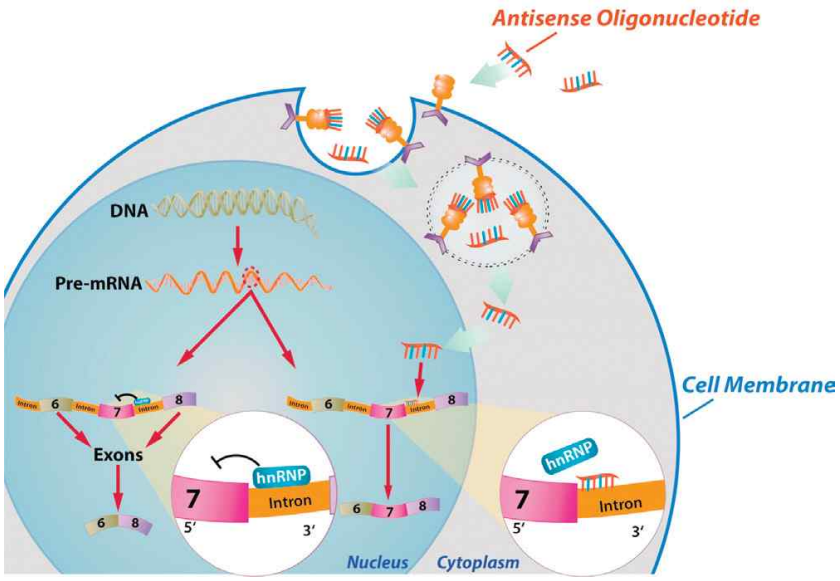
- 가족력이 있지 않으면, 임상적 증상이 있으면 진단검사를 수행함. SMA의 진단은 분자진단 검사를 기초로 함. SMN1/SMN2 유전자 검사는 매우 신뢰할 수 있으며, 임상증상이 의심되면 1차적으로 유전자 검사를 시행함. SMA 유전자 검사의 gold standard는 multiplex ligation dependent probe amplification (MLPA), quantitative polymerase chain reaction (qPCR) 또는 next generation sequencing (NGS)를 이용한 SMN1과 SMN2의 정량검사임.
- SMN1이 0copy인 경우는 SMA로 확진함. SMN1이 1copy면서 임상적 질환이 있으면, 남아있는 1copy에 대한 돌연변이 확인을 위한 염기서열분석을 함. SMN1이 2copy인 경우 SMA가 아닐 가능성이 높지만, 전형적인 SMA 증상 또는 가족력이 있다면 염기서열분석을 실시함.
- SMN2 copy수 검사는 SMA 진단에 필수적이지는 않지만, SMA의 중증도에 영향을 주는 주요 요인이므로 일상적으로 실시함.

9) Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. Neuromuscular Disorders 28 (2018) 103-115.

## (2) 약제 특성

○ 신청품은 SMA 치료를 위해 고안된 antisense oligonucleotide(ASO)로 survival motor neuron 2(SMN2) pre-mRNA의 intron7에서 발견되는 ISS-N1에 결합하여 hnRNP를 대신함. ISS-N1 결합을 통해 스플라이싱(splicing)을 억제하는 스플라이싱 인자(hnRNP)를 대체함으로써, SMN2 mRNA exon7이 유지되도록 함. SMN2 mRNA가 생산되면 기능을 가진 전체 길이의 SMN 단백질로 전사될 수 있음.[10)11)12)]

- Antisense oligonucleotide(ASO)는 nucleotide의 합성 string으로 RNA에 결합하여 gene expression을 조절함.




10) 식약처 허가사항(2017.12.29.)

11) Swaiman's Pediatric Neurology. 6e. 2017.

12) Clinical Neurology. 10e. 2018.

## (3) 교과서 및 임상진료지침

○ 신청품은 교과서[13][14][15] 및 임상진료지침[16]에서 척수성 근위축증의 치료에 사용하도록 추천되고 있음.

- 신청품은 SMA 치료에 최초 승인된 약물로 요추천자를 통해 투여함. SMA 1형은 빠르게 진행되므로 신청품으로 치료받지 않으면 약 3년 이내 호흡기 합병증으로 사망하며 SMA 2형 및 3형 또한 신청품으로 치료함.
- 신청품의 투여로 SMA 환자들 중 일부가 도움 없이 앉기, 서기, 걷기 등의 운동 기능을 달성하였으며, 기대수명 또한 늘어남. 이러한 결과는 신청품의 조기치료를 뒷받침함.

**<척수성 근위축증 치료제 개발 현황>**

**TABLE 139-4** Status of Therapeutics Development in Spinal Muscular Atrophy

| Therapeutic Targets | Approaches | Clinical Trials |
|---|---|---|
| Increase SMN transcript | • Histone deacetylase inhibitors<br>• Nonhistone deacetylase inhibitors<br>• Quinazoline<br>• Prolactin | • Valproic acid, sodium 4-phenylbutyrate<br>• Hydroxyurea<br>• Repligen RG3039 |
| *SMN2* exon 7 inclusion | • Antisense oligonucleotides<br>• Small molecules | • Nusinersen<br>• Roche RG7916<br>• Novartis LMI070 |
| Stabilization of the SMN protein | • Aminoglycoside<br>• Proteasome inhibitors<br>• Indoprofen | |
| Neuroprotection | • Neurotrophic factors | • Riluzole<br>• Gabapentin<br>• Olesoxime (TRO19622) |
| Cell therapy | • Stem cells | |
| Replacement of *SMN1* | • Gene therapy | • AveXis scAAV9.CB.SMN |
| Muscle sarcomere | Troponin activator | Cytokinetics (CK-2127107) |

*(With permission of Lippincott Williams and Wilkins/Wolters Kluwer Health: Singh P, Liew WK, Darras BT. Current advances in drug development in spinal muscular atrophy. Curr Opin Pediatr 2013;25:682–8.)*

13) Swaiman's Pediatric Neurology. 6e. 2017.

14) Clinical Neurology. 10e. 2018.

15) Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 13e. 2016.

16) Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. Neuromuscular Disorders 28 (2018) 197–207.

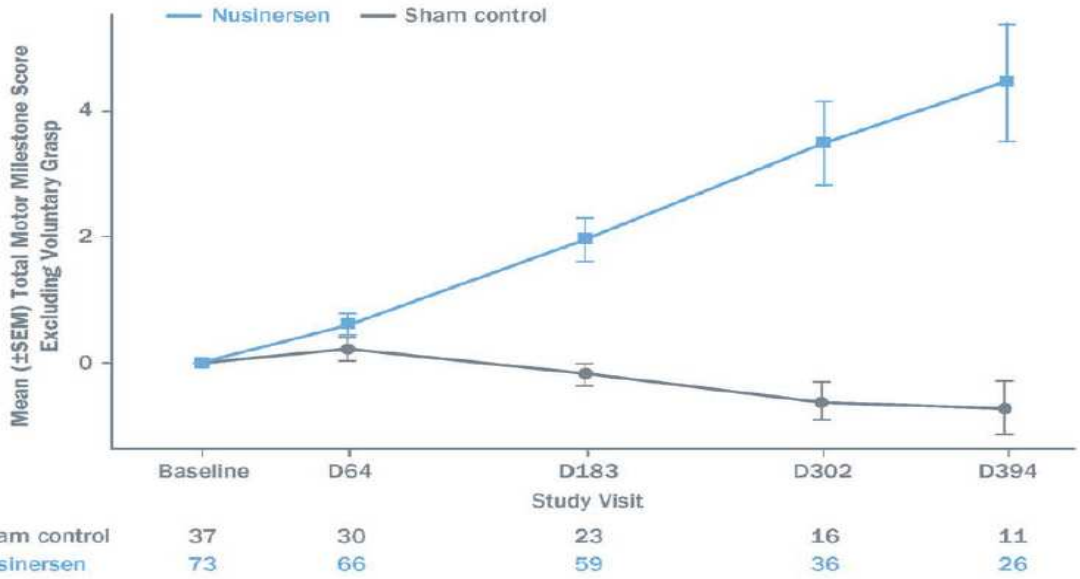
## (4) 임상시험 결과

▢ 신청품의 임상문헌으로 신청품의 위약 대조 임상시험 2편과 포스터 자료 2편을 분석함.

○ [ENDEAR] 6개월 이전에 증상이 나타난 7개월 이전의 척수성 근위축증(SMA) 환자(n=121)[17]를 대상으로 무작위 배정, 이중맹검, 위약대조 3상 임상시험에서 신청품의 유효성과 안전성을 평가한 결과,[18]

- **[1차 평가지표, 운동반응 평가]** 중간분석(n=78)에서 HINE-2[19] score로 motor-milestone response[20]를 비교한 결과, 시험군에서 51명 중 21명(41%), 대조군에서 27명 중 0명(0%)으로 시험군에서 대조군 대비 유의미하게 높은 비율을 나타냄.(p<0.001)

**<시간에 따른 HINE-2 score 점수변화>**



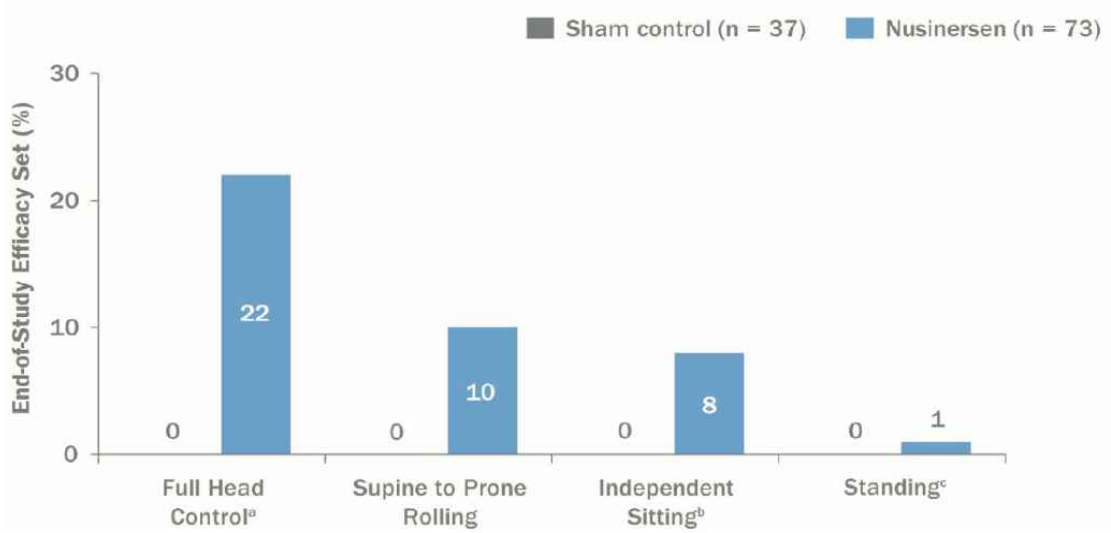

- 최종분석(n=110)에서도 시험군에서 73명 중 37명(51%), 대조군에서 37명 중 0명(0%)이 motor-milestone response을 나타냄.

17) 유전적으로 진단받은 SMA 1형 환자로 시험군(n=80), 대조군(n=41)

18) Finkel, R.S., et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med 2017;377:1723-32.

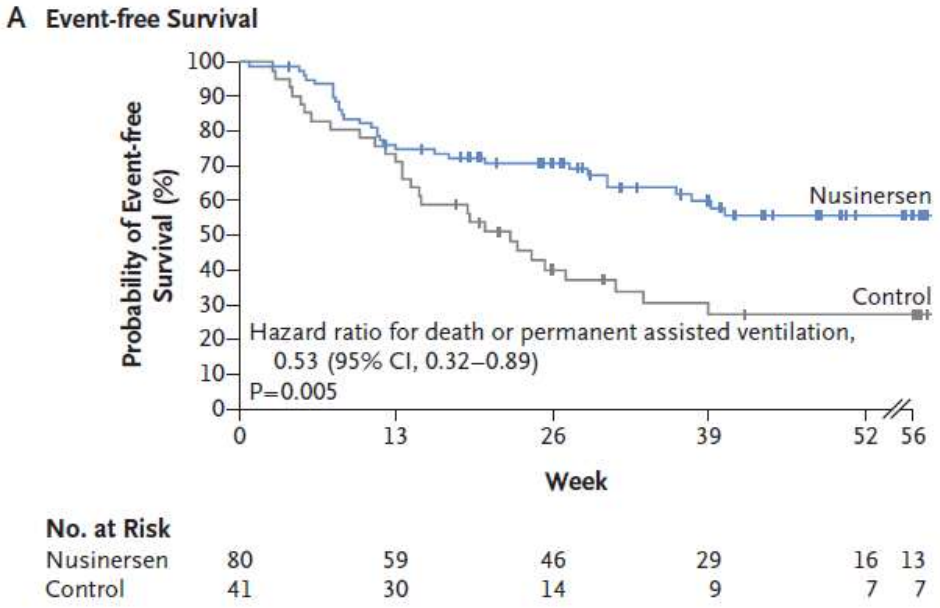
19) HINE-2(Section 2 of the Hammersmith Infant Neurological Examination): HINE은 2-24개월의 영유아에게 사용하기 위해 개발되었으며, 그 중 section 2는 운동기능발달을 평가함. HINE-2는 8개의 항목(손쥐기, 발차기, 머리 가누기, 구르기, 앉기, 기어가기, 서기, 걷기)으로 구성되어 있음. 각 항목당 0-2점(머리 가누기), 0-3점(손쥐기, 구르기, 서기, 앉기), 0-4점(발차기, 앉기, 기어가기)이며 전체 점수는 0-26점임. 점수가 높을수록 운동기능이 더 좋음.

20) Motor-milestone response는 HINE-2 score로 정의되며 2가지 기준으로 평가함.
① 적어도 1가지 항목에서 개선(개선: 발차기에서 2점 이상 증가 또는 최고 점수 획득, 그 외 항목에서 1점 이상 증가)
② 악화된 항목보다 개선된 항목이 많아야 함.(악화: 발차기에서 2점 이상 감소, 그 외 항목에서 1점 이상 감소)
이 두 조건을 만족할 경우 반응이 있는 것으로 평가함.
손쥐기 항목은 중력에 반하는 운동이 아니므로 평가에서 제외되었으며, 7개의 항목만을 평가함.



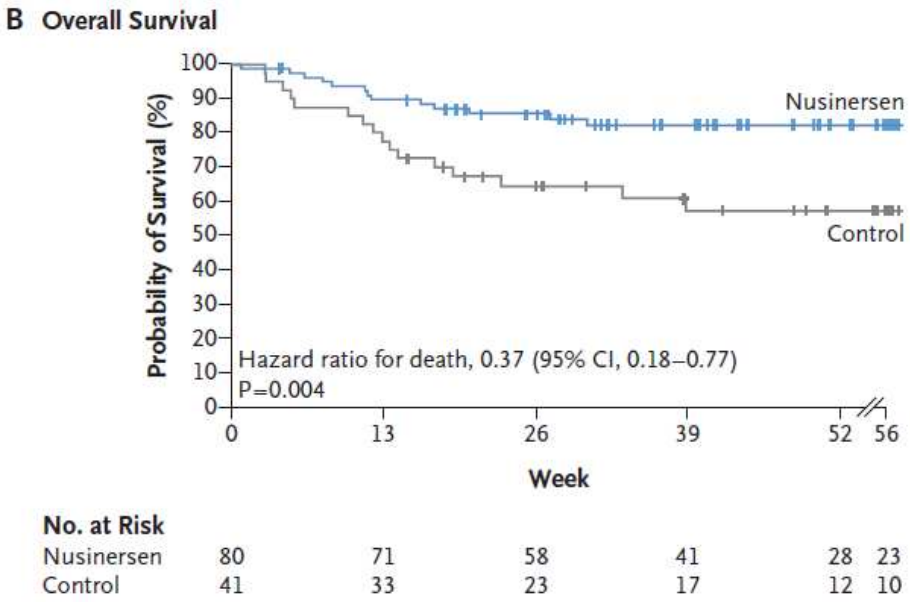

✓ 시험군 환자의 22%가 머리 가누기, 10%가 구르기, 8%가 혼자 앉기, 1%가 서기를 달성하였으며, 대조군에서 도달한 환자는 없었음.

- **[1차 평가지표, Event-free Survival]**[21] 무사고 생존율은 시험군에서 대조군 대비 높게 나타남. 사망 또는 영구적 인공호흡기 사용 risk는 시험군에서 대조군 대비 47% 낮게 나타남. (hazard ratio, 0.53; 95% confidence interval[CI], 0.32 to 0.89; p=0.005).




- **[2차 평가지표, Overall Survival]** 전체 생존율은 시험군에서 대조군 대비 높게 나타남. 사망 risk는 시험군에서 대조군 대비 63% 낮게 나타남. (hazard ratio, 0.37; 95% confidence interval[CI], 0.18 to 0.77; p= 0.004)

21) Event-free Survival은 사망 또는 영구적 인공호흡기를 사용하기까지의 시간으로 정의됨. (영구적 인공호흡기 사용 정의: Permanent assisted ventilation was defined as tracheostomy or ventilatory support for at least 16 hours per day for more than 21 continuous days in the absence of an acute reversible event, as determined by an independent end-point adjudication committee.)




- **[2차 평가지표, 운동반응 평가]** 시험군(71%)에서 대조군(3%) 대비 CHOP-INTEND[22] response가 유의미하게 높게 나타남.(p<0.001)
  - ✓ CHOP INTEND 점수에서 기저치 대비 최소 1점 증가는 시험군에서 73%, 대조군에서 3%였으며, 감소는 시험군 7%, 대조군 49%였음.
- **[안전성 평가]** 전체 부작용 발생률은 시험군과 대조군에서 유사하게 나타남.(시험군: 96%, 대조군: 98%)

○ **[CHERISH]** 6개월 이후에 증상이 나타난 2~12세 척수성 근위축증(SMA) 환자(n=126)[23]를 대상으로 다기관, 이중맹검, 위약대조 3상 임상시험에서 신청품의 유효성과 안전성을 평가한 결과,[24]

- **[유효성 평가]** 중간분석(n=54)에서 기저치 대비 15개월째 HFMSE[25] score의 최소제곱평균 변화를 비교한 결과, 시험군(n=35)에서 4점 상승하였으며 대조군(n=19)에서는 1.9점 감소하였음. 두 군간의 차이는 5.9점으로 나타남. (least-squares mean difference in change, 5.9 points; 95% confidence interval [CI], 3.7 to 8.1; p<0.001)
  - ▪ 최종 분석(n=100)에서도 시험군(n=66)에서 3.9점 상승하였으며 대조군(n=34)에서는 1점 감소하였음. 두 군간의 차이는 4.9점으로 나타

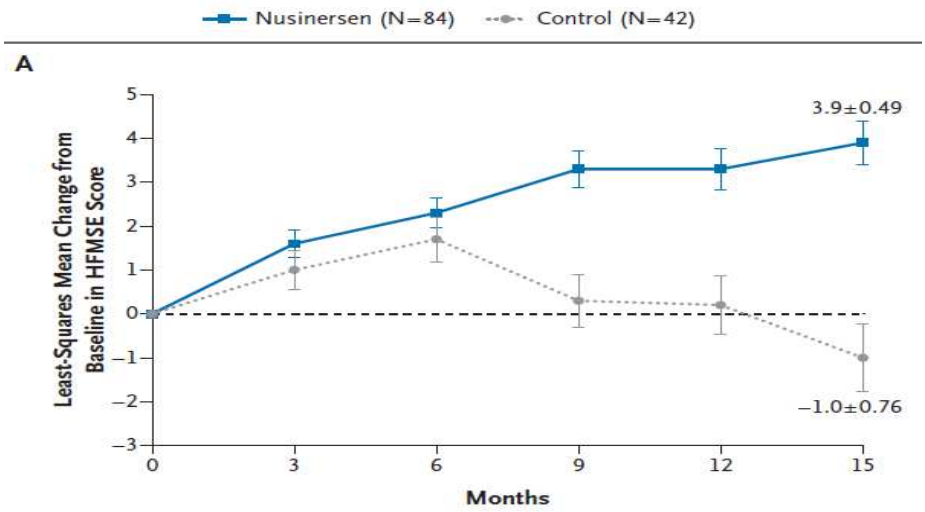
22) CHOP-INTEND(Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders): SMA 1형 환자를 위해 개발된 지표로 16개의 운동기능 평가항목(각 항목당 0-4점)으로 구성되어 있으며 전체점수는 0-64점임.

23) 유전적으로 진단받은 SMA 2·3형 환자로 시험군(n=84), 대조군(n=42).

24) E. Mercuri, et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med 2018;378:625-35. 본 연구에서 신청품의 투여용법(1, 29, 85, 274일에 투여)은 허가사항 용법과 상이함.

25) 해머스미스 기능성 운동확대지수(Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded, HFMSE): SMA 환자의 운동기능 평가를 위해 개발되었으며 33개의 평가항목(각 항목당 0-2점)으로 구성됨. 전체점수는 0-66점이며, 점수가 높을수록 운동기능이 더 좋음.

남.(least-squares mean difference in change, 4.9 points; 95% CI, 3.1 to 6.7)




- 기저치 대비 15개월째 HFMSE score가 3점 이상 증가[26]한 환자 비율도 시험군에서 대조군보다 높게 나타남.(57% vs. 26%, P<0.001)

– **[안전성 평가]** 전체 부작용 발생률은 시험군과 대조군에서 유사하게 나타남.(시험군: 93%, 대조군: 100%)

## (5) 학회의견[27][28][29]

○ 관련 학회의견에 따르면, SMA 1·2·3형 환자에서 신청품을 사용한 경우 대조군에 비해 운동 능력의 향상 또는 더딘 진행을 보였으며 SMA 1형의 경우 대조군에 비해 생존기간이 연장됨. 임상시험에서는 HINE-2의 상승이 의미 있는 개선으로 기술되어 있지만, 실제 임상적으로는 SMA의 자연경과를 고려해 볼 때 HINE-2 score가 증가하지 않더라도 자연경과상 시간이 지나면 HINE-2 score의 감소가 명백히 예측되므로, score가 유지되거나 감소의 속도가 늦어져도 임상적 개선이라고 이야기 할 수 있음.

○ 또한, 신청품의 대체약제는 없으며 신청품 외에 호흡 보조, 영양 보충 등 보존적 치료만 가능한 상황임. 아울러, 임상 연구 자료에 근거하여 제한된 경우(영유아 또는 소아 때 진단된 경우)에 한하여 신청품 사용을 긍정적으로 검토해볼 수 있다는 의견을 제시함.

---

26) HFMSE score의 3점 이상 변화는 임상적으로 의미있는 것으로 간주됨. (Swoboda KJ, et al. SMA CARNI-VAL trial part I: doubleblind, randomized, placebo-controlled trial of L-carnitine and valproic acid in spinal muscular atrophy. PLoS One 2010;5(8): e12140.)

27) 대한소아신경학회([redacted]), 대한소아신경학회([redacted])

28) 대한신경근육질환학회([redacted])

29) 대한신경과학회([redacted])

## (6) 진료상 필수여부

○ 신청품은 “5q 척수성 근위축증의 치료”에 허가받은 약제로, 생존기간의 상당 기간 연장 등이 불분명한 점을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가 기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당하지 않음.

## (7) 급여기준 검토결과

○ 약제급여기준 소위원회 (일자: 2018년 10월 29일)[30)]

| 구 분 | 세부인정기준 및 방법 |
|---|---|
| [119] Nusinersen sodium 주사제 (품명: 스핀라자주) | 1. 허가사항 범위 내에서 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함.<br><br>- 아 래 -<br><br>가. 투여대상<br>5q 척수성 근위축증(SMA) 환자로서 다음 조건을 모두 만족하는 경우<br>- 다 음 -<br>1) 5q SMN-1 유전자의 결손 또는 변이의 유전자적 진단<br>2) 만 3세 이하에 SMA 관련 임상 증상과 징후 발현<br>3) 영구적 인공호흡기[주1]를 사용하고 있지 않는 경우<br><br>나. 평가방법<br>이 약 치료 시작 전, 도입용량(4회) 투여 후 5회 투여 전, 이후 매 투여 전에 임상평가(발달단계, 운동기능, 호흡기능 등)를 실시하여 투여 유지 여부를 평가함.<br><br>다. 중단기준<br>1) 영구적 인공호흡기[주1] 사용이 필요한 경우 또는<br>주1. 1일 16시간 이상, 연속 21일 이상 인공호흡기를 사용하는 경우. 다만, 폐렴 등 급성기 질환으로 인해 인공호흡기를 일시적으로 사용하는 경우는 영구적 인공호흡기를 사용하는 경우에서 제외함.<br>2) 운동기능의 유지 또는 개선[주2]을 2회 연속 입증하지 못하는 경우(직전 |

30) 약제급여기준소위원회(2018.7.18.) 이후 추가 논의

| 구 분 | 세부인정기준 및 방법 |
|---|---|
| | 평가시점의 운동기능평가와 비교)<br>주2. 각 환자의 SMA type에 따른 운동기능평가도구(HINE-2(Hammersmith Infant Neurological Exam Section 2) 또는 HFSME(Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded)를 사용하여 총점으로 평가함.<br><br>라. 동 약제의 요양급여 인정여부에 대하여 사전 신청하여 승인 받은 경우에 한하여 인정함. 단, 사전신청서 제출 후 즉시 투여 하는 경우는 추후 승인 시 종전 투여분을 소급 인정함.<br><br>2. 이 약은 식약처 허가사항에 따라 척수성 근위축증 치료 경험이 있는 관련분야 전문의에 의해서만 투여하여야 함.<br><br>3. 스핀라자주의 사전승인을 위한 절차·방법 및 위원회 구성 등에 대한 세부사항은 건강보험심사평가원장이 정함. |

## (8) 제외국 약가집 수재 현황

○ 신청품은 A7국가 중 미국, 일본, 독일, 이탈리아 약가집에 수재되어 있음.

○ 제외국 평가결과

- PBAC에서는 SMA 1형, 2형, 3a(3세 이전에 증상 발현)형 환자에, CADTH 및 SMC에서는 SMA 1형 환자에 신청품 급여를 권고하고 있으며, NICE에서는 권고되지 아니함.