

골관절염 세포유전자 치료제

인보사

2018.05.03

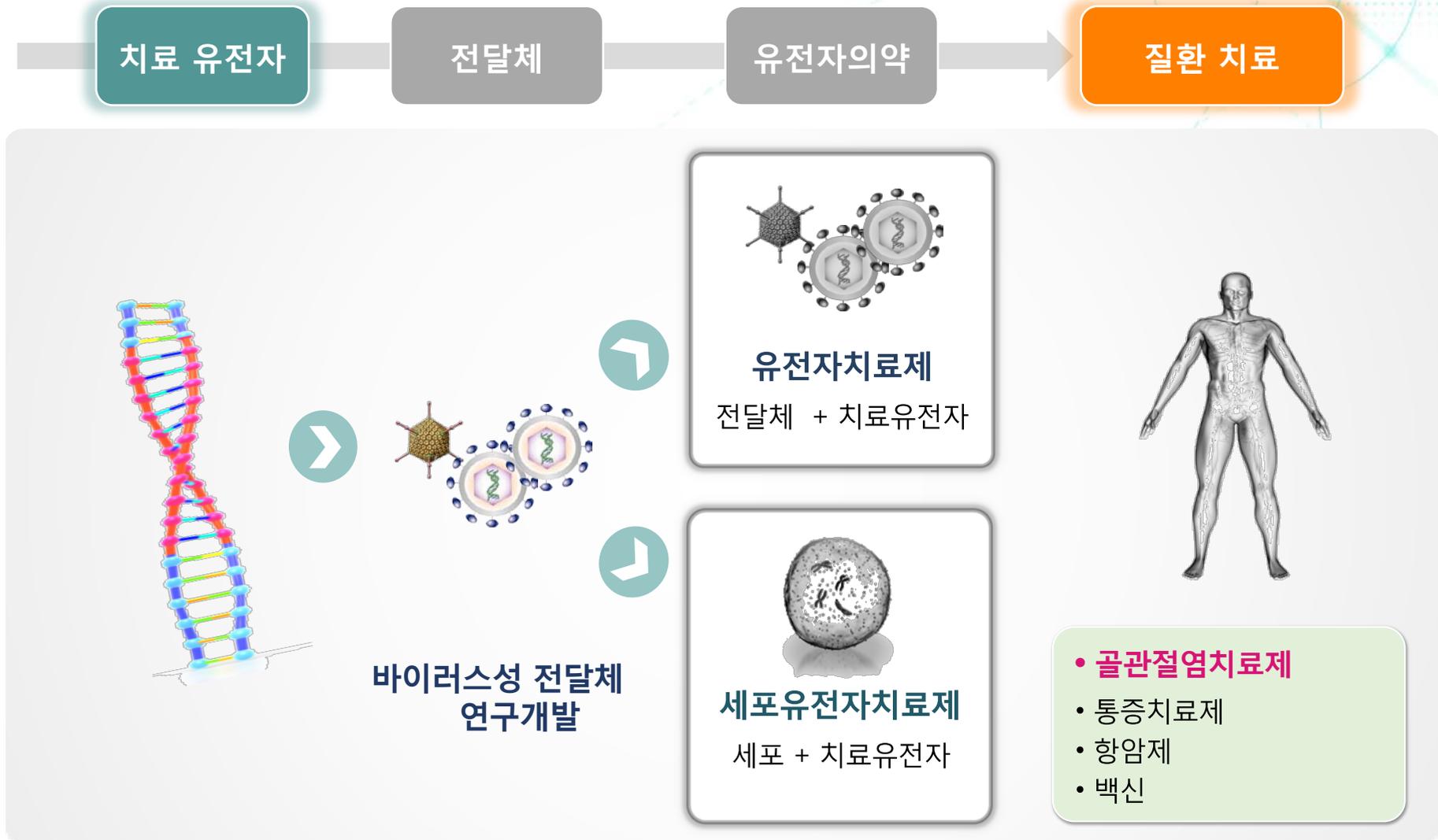
코오롱생명과학 김 수정

코오롱생명과학



설립일	2000년 TissueGene Asia 설립 2006년 코오롱생명과학(주)으로 사명 변경
소재지	본사: 서울 연구소: 서울 공장: 충주, 음성, 김천
상장	2009년 코스닥 상장
사업 분야	바이오 신약, 원료의약품, polymer
임직원수	510명

바이오신약연구: 유전자 치료제 개발에 집중



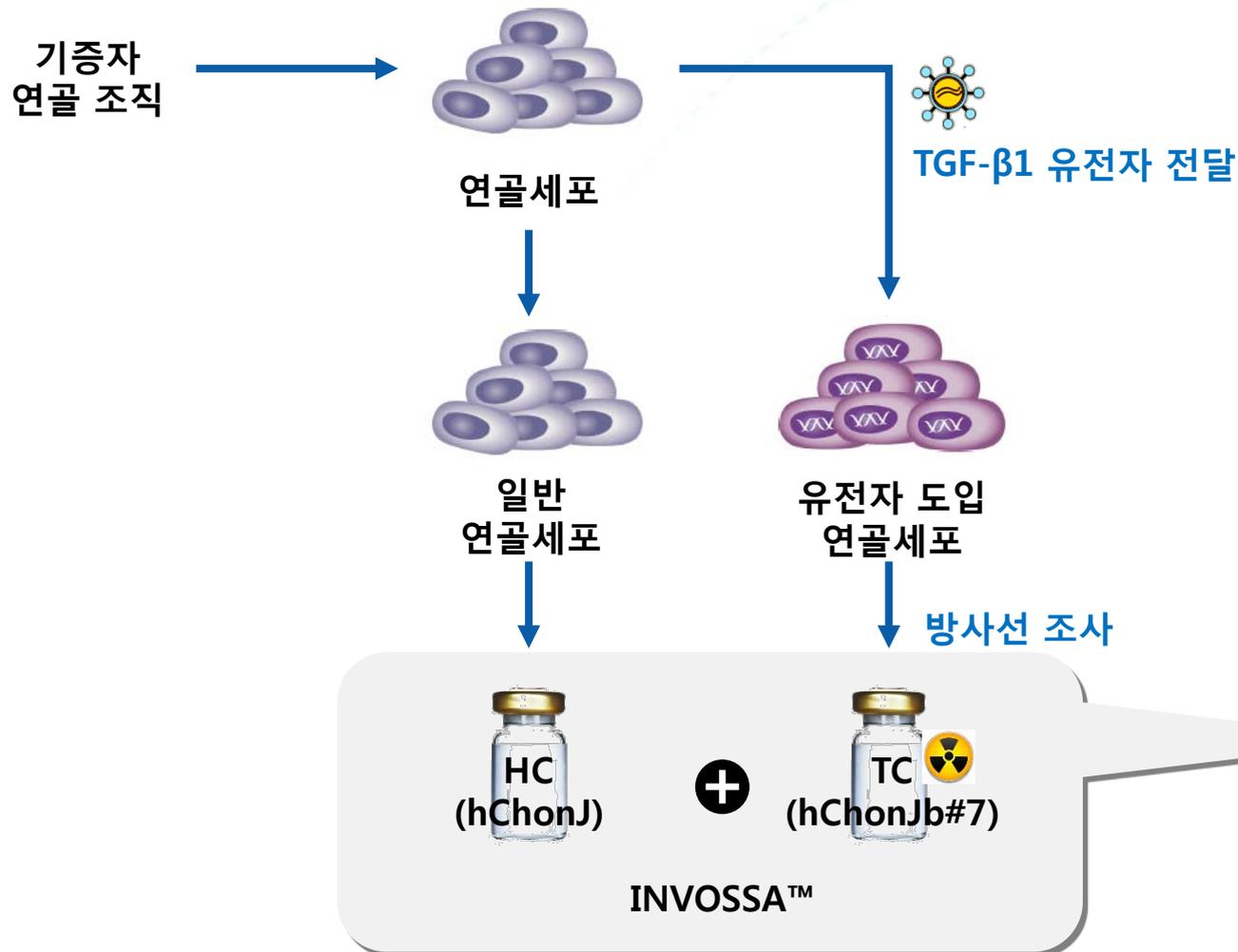
R&D Pipelines

		Discovery	비임상	임상1상	임상2상	임상3상	품목허가
Invossa	골관절염 (주사제)	→					
Invossa(S)	골관절염 (수술)	→					
KLS-2031	난치성 통증	→					
KLS-3020	암	→					
KLS-1020	암 백신	→					



인보사 (Invossa)

세계 최초 동종 세포유전자 치료제



관절 주사
단회 투여

적응증: 골관절염 (Osteoarthritis)



[원인]

관절 내 연골 손상 및 염증기전 악순환에 의해 발생

[증상]

통증, 뻣뻣함, 관절 운동 범위 감소, 종창

현재 치료법 및 한계

퇴행성관절염 진행 : 초기 중기 말기



생활습관 개선
물리치료



진통제

- 장기 복용 X
- 부작용 발생

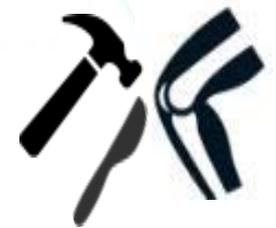


무릎 주사

- HA
- Steroid



“질병 계속 진행”



수술

- 수술 부담
- 재활 필요



인보사의 시작

1999년, 골관절염 세포유전자 치료제 개발을 목표로 다양한 기관과 협업 진행

인하대 :
다지증 연골 확보

美 NIH :
연골세포 형질 전환

수술 없이
골관절염을 치료할 수 있는
신약 개발



Kolon : 기초 연구/평가

개발 연혁

1999년 연구 개시, 2017년 한국 품목허가

한국 임상

- 2006 임상 1상 승인 (승인번호 : 생물의약품안전팀 15942호)
- 2009 임상 2a상 승인
- 2011 임상 2b상 승인
- 2013 임상 3상 승인
- 2016 품목허가 신청
- 2017 품목허가

미국 임상

- 2006 임상 1상 승인
- 2010 임상 2상 승인
- 2015 임상 3상 승인 (SPA)

2017년 7월 품목허가

'17년 7월 29호 국산 신약 허가 획득 후, 11월 국내 출시

코오롱생명과학 개발 무릎골관절염 치료제 '인보사케이주' 허가 코오롱생명과학, 골관절염 유전자치료제 '인보사' 공식 출시

국내 처음 개발된 유전자치료제로 무릎관절강 내 1회 주사로 효과

이혜선 기자 승인 2017.07.13 07:08 댓글 0



김혜순 기자 입력 : 2017.11.07 19:23:20

국내 최초로 개발된 유전자치료제 인보사케이주(성분명 인보카나)가 지난 12일 식품의약품안전처로부터 허가를 받았다. 국산 29호 신약이다.

인보사케이주는 염증억제, 상처 치유 등에 작용하는 TGF-β1 유전자가 도입된 동종연골유래연골세포를 주성분으로 하는 퇴행성 무릎 골관절염 치료제다.

유전자치료제는 유전물질 발현에 영향을 주기 위해 투여하는 유전물질 또는 유전물질이 변형되거나 도입된 세포를 함유하고 있는 의약품이다.

인보사케이주는 약물치로나 물리치료에도 불구하고 통증 등이 지속되는 중등도(Kellgren & Lawrence grade 3) 무릎 골관절염환자의 치료이며, 무릎관절강내 1회 주사한다.

코오롱생명과학은 무릎 골관절염 유전자치료제 '인보사-케이'(이하 인보사)를 공식 출시했다고 7일 밝혔다.

인보사는 환자의 무릎 관절에 1회 주사로 투여하면 2년 이상의 통증 및 무릎 관절 기능 개선 효과를 낼 수 있는 유전자치료제다.

지난 7월 국산 신약으로는 29번째, 국내 개발 유전자치료제로는 처음으로 식품의약품안전처의 허가를 받았다. 유전자치료제는 문제가 있는 유전자를 고치거나 치료하기 위해 투여하는 유전물질 자체 또는 유전물질이 변형되거나 도입된 세포를 함유한 의약품을 칭한다.



인보사 처방을 위한 상담 및 치료는 전국의 정형외과 등에서 가능하다. 아직 건강보험에는 등재되지 않았다. 비급여로 1회 투여하는 비용은 일선 병원에서 약 600만원에 달하는 것으로 전해진다.

이우석 코오롱생명과학 대표는 "인보사는 임상시험을 통해 통증 완화와 관절기능 개선 효과를 입증한 의약품"이라며 "그동안 인보사의 출시를 기다려 온 의료진과 환자에 새로운 치료 기회를 제공하게 됐다"고 말했다.

허가 정보

+ 성분

이름	성분	용량
1액 (2 mL)	동종 연골세포 (HC)	1.35×10^7 세포
2액 (1 mL)	TGF- β 1 유전자도입 동종 연골세포 (TC)	4.5×10^6 세포

+ 적응증

-3개월 이상의 보존적 요법(약물치료, 물리치료 등)에도 불구하고 증상이 지속되는 **중등도 무릎 골관절염**(Kellgren & Lawrence grade 3)의 치료

+ 용법용량

-무릎 관절강내 투여

투여 방법

인보사-케이주 1 KIT



- 인보사-케이주 1 KIT :
 - ① HC 1.35×10^7 cells/2mL
 - ② TC 0.45×10^7 cells/1mL
- 보관 조건 :
액체질소 탱크 ($< -135^\circ\text{C}$)
- 유통 기한: 2년

배송



1 세포 해동 at 37°C



2 주사기 충전 □



4 주사



3 가볍게 흔들어 혼합



허가의 의미

1st Gene Therapy approval in Korea
Gene Therapy for Knee Osteoarthritis

5th Gene Therapy approval in ICH member countries
- EU: Glybera (UniQure), Strimvelis (GSK), Zalmoxis (MolMed)
- USA: (Amgen)



10th Gene Therapy in World Wide
EU: 3, USA: 1, China : 2, Russia: 1, Philippines: 1, Latvia: 1
Korea: 1

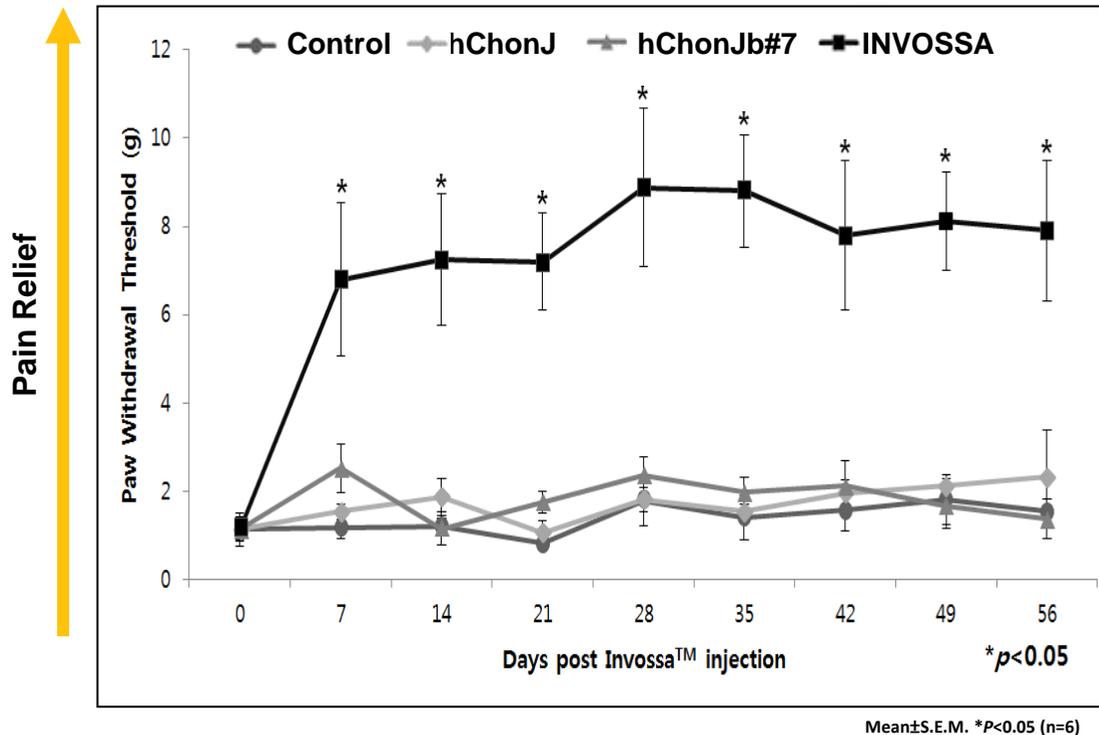
 **INVOSSA[®]-K inj.**

29th New Medicine approved in Korea

Rat 모델에서 통증 개선 및 연골 재생 확인

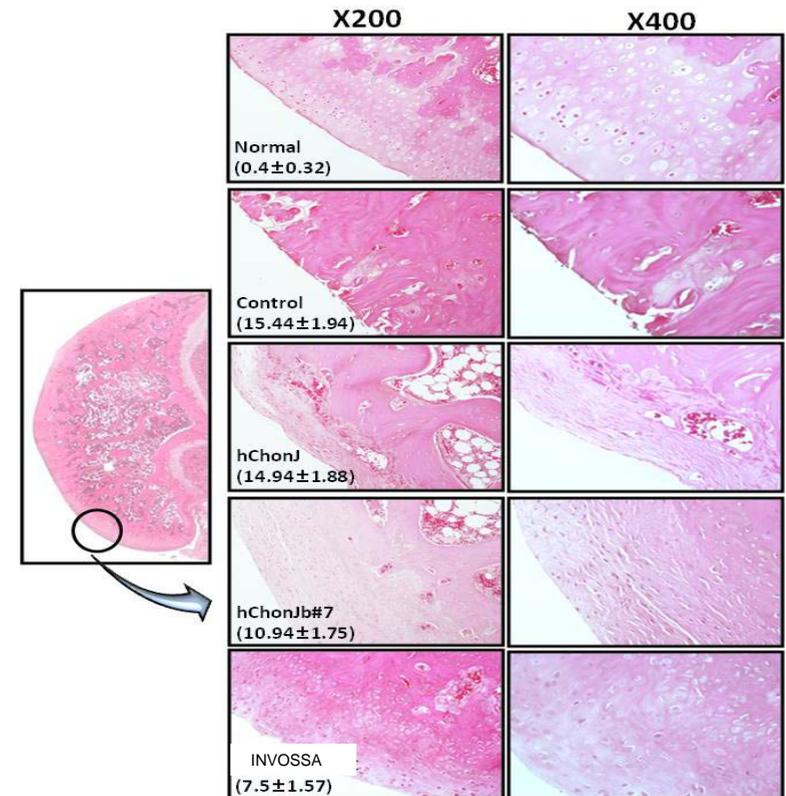
Rat MIA model

von Frey Filament test



Control, CS-10; hChonJ, 9.0×10^5 ; hChonJb#7, 3.0×10^5 ; INVOSSA®, 1.2×10^6

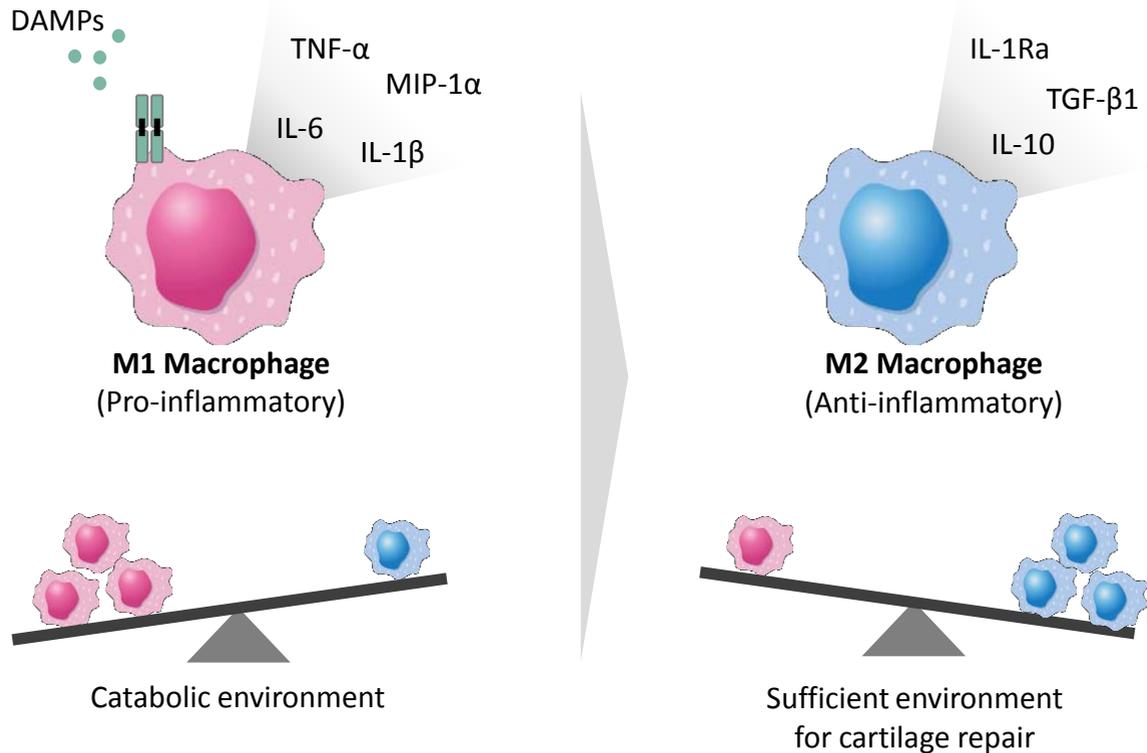
H&E Staining



작용 기전

만성 염증은 골 관절염 진행의 주된 원인 중 하나
인보사는 관절강 내 면역세포 균형을 바꾸어서 관절염 증상 및 관절 구조를 개선함

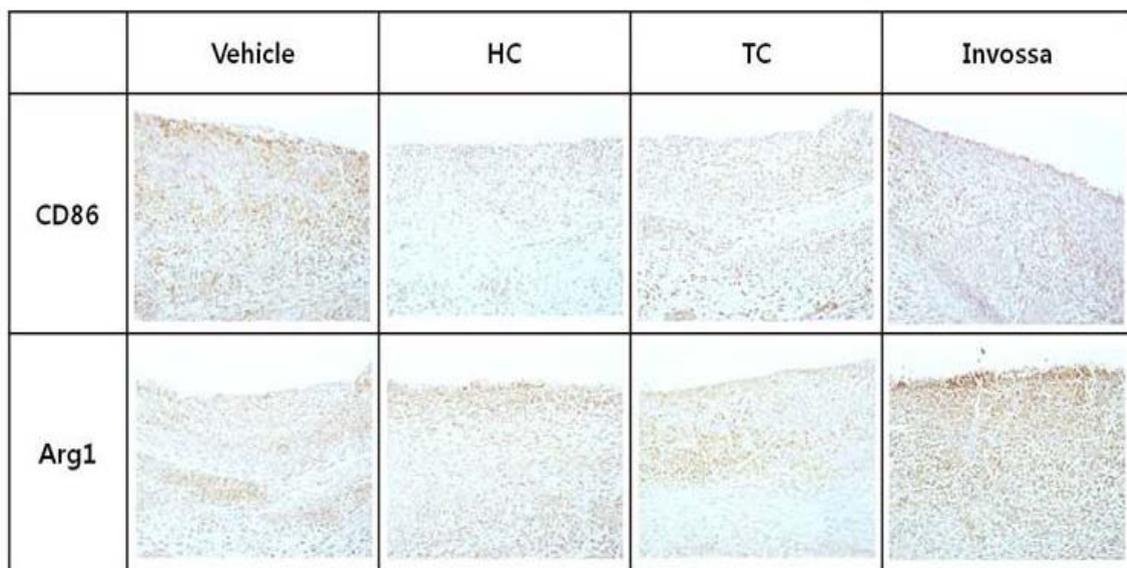
골 관절염 악순환 cycle 차단



- 1 조직 손상 억제
- 2 증상 개선
- 3 구조 개선

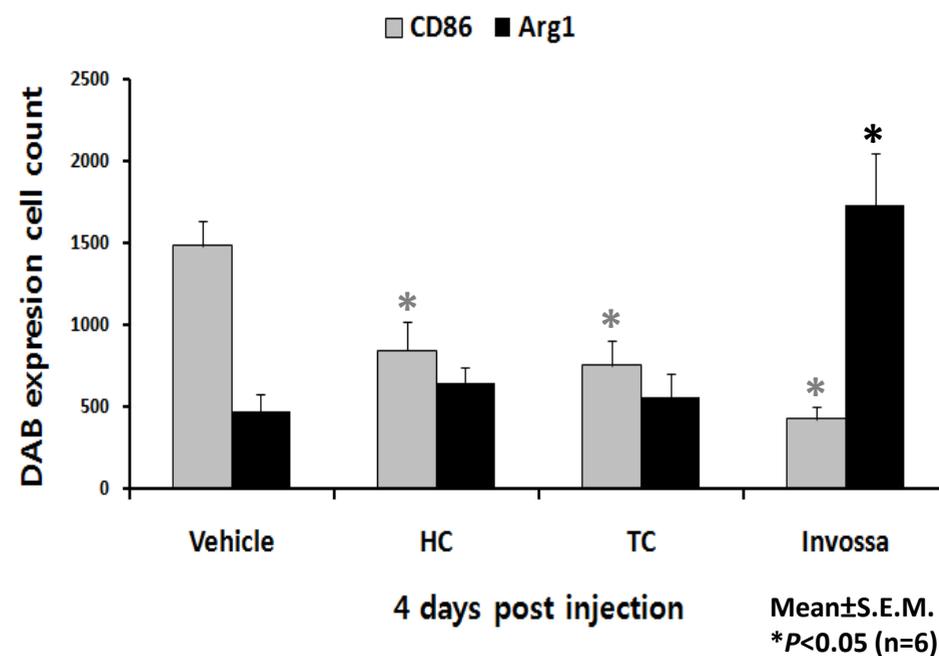
M2 Macrophage 유도

Immunohistochemistry (CD86/Arg1)



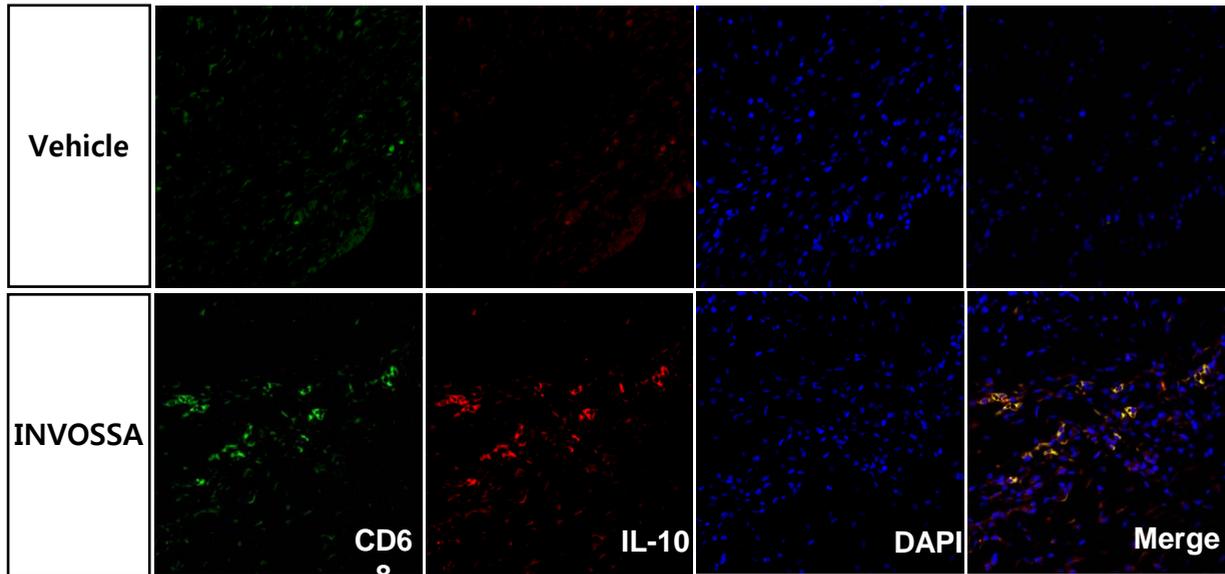
Synovial membrane, harvested at day 4 following treatment X200

Macrophage polarization



IL-10 분비 증가

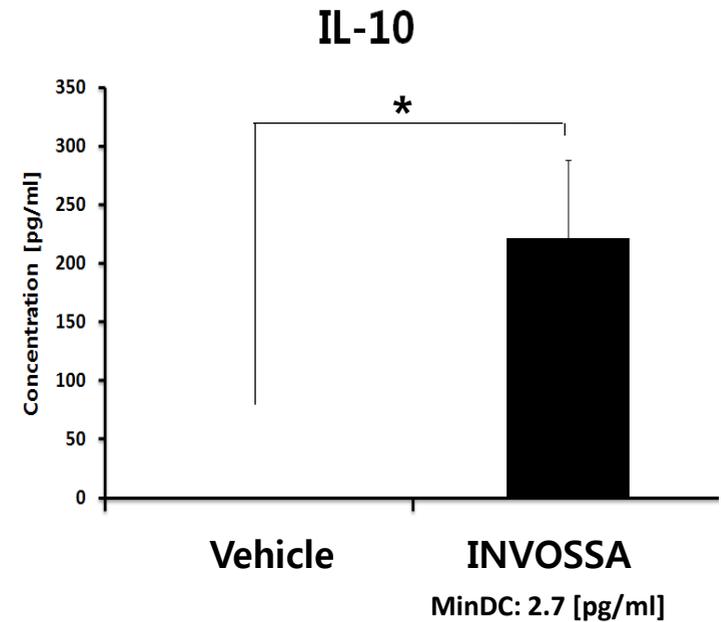
Dual Immunofluorescence(CD68/IL-10)



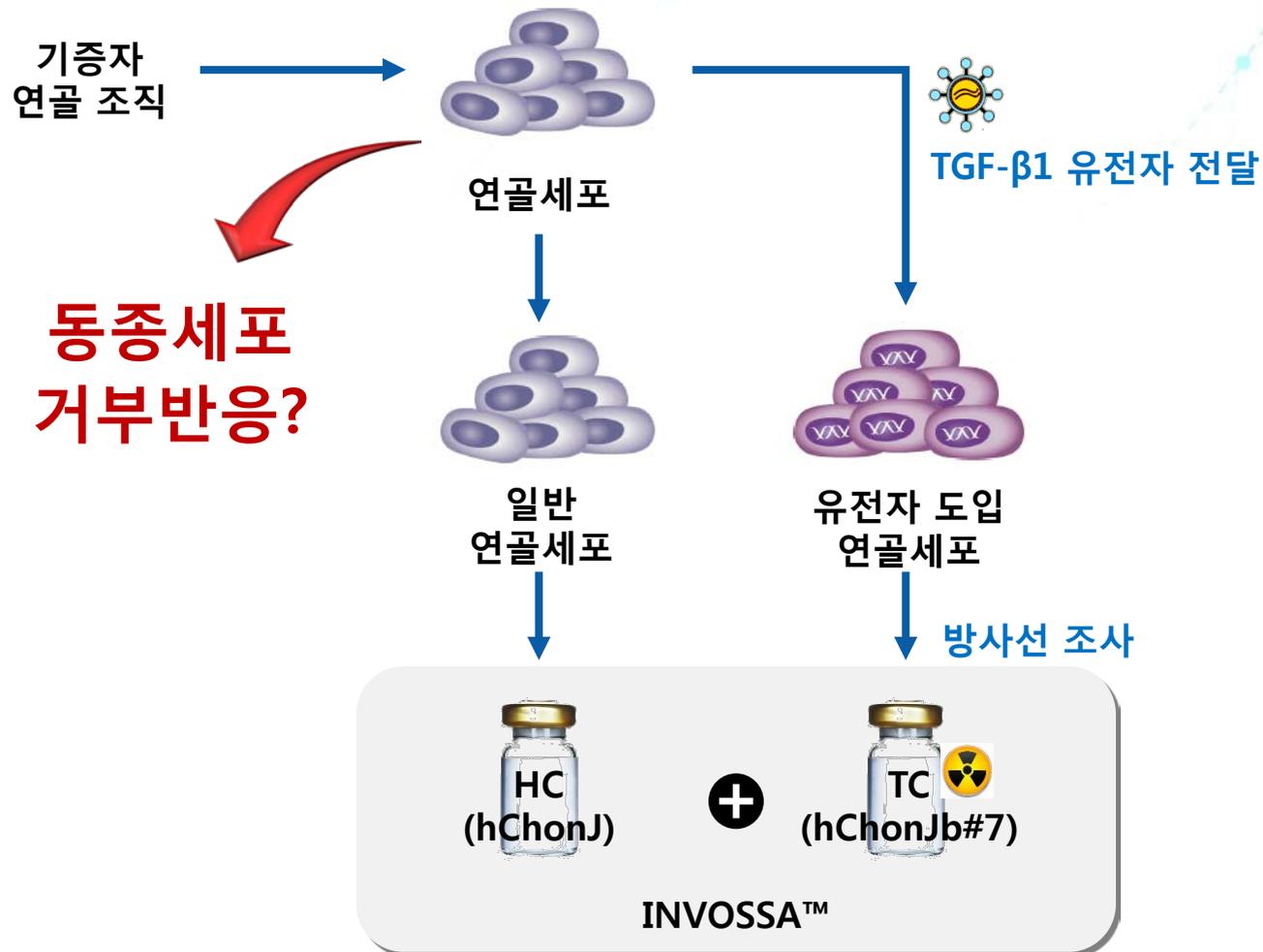
Synovial membrane, harvested at day 4 following treatment

X400

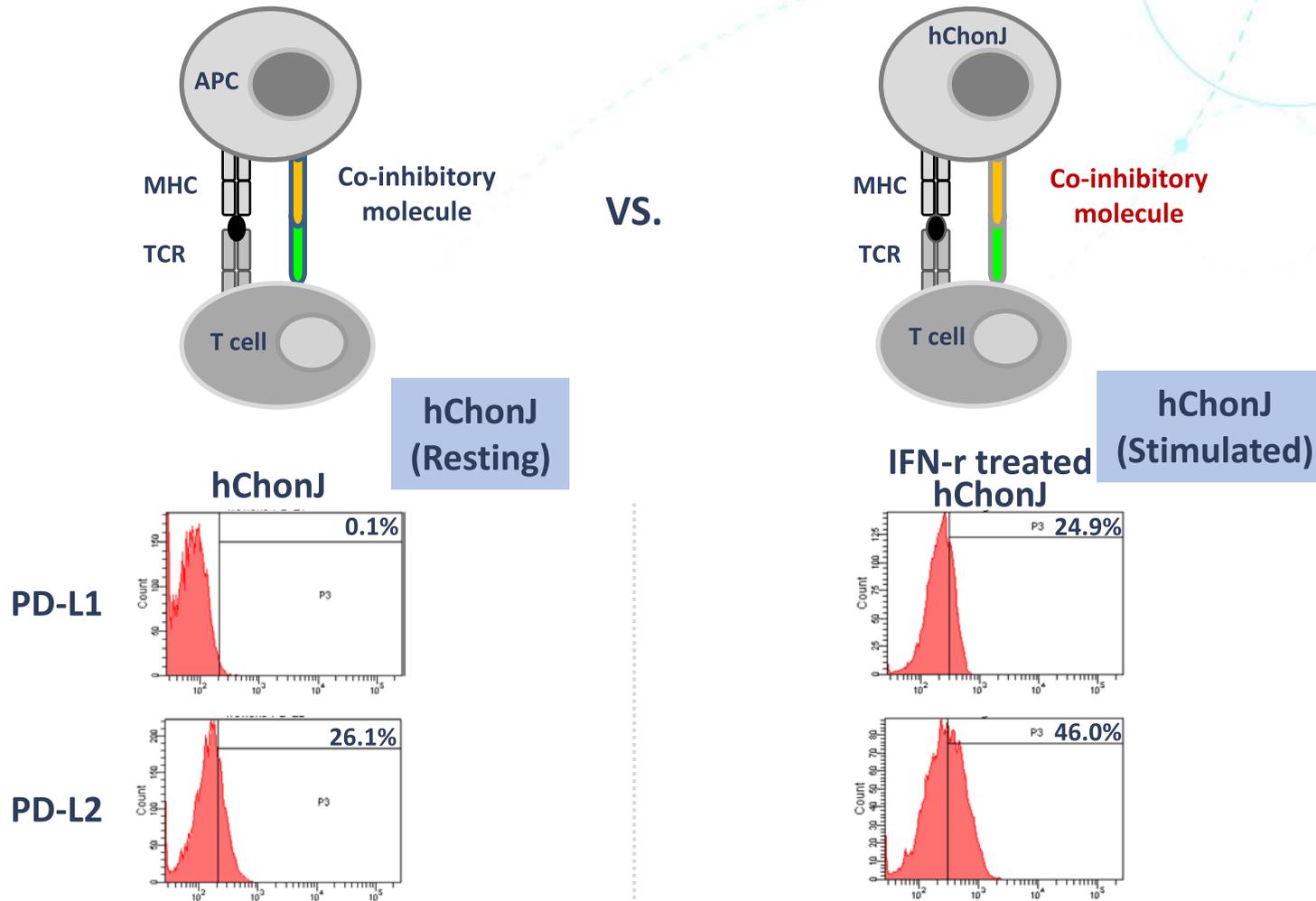
Multiplex Cytokine assay



인보사의 면역원성



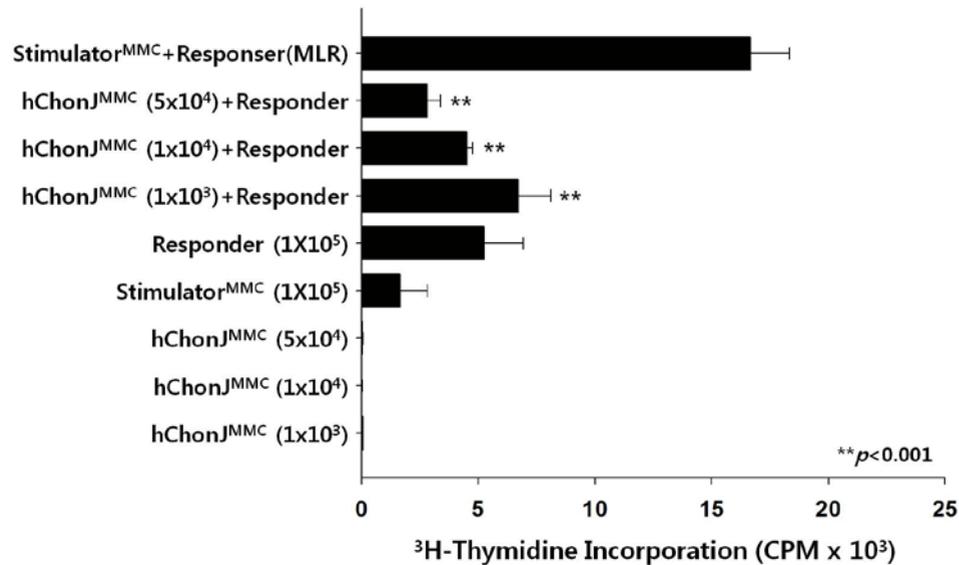
T Cell Co-Inhibitory Molecule 발현



면역반응을 자극하지 않으며, 억제할 수 있음

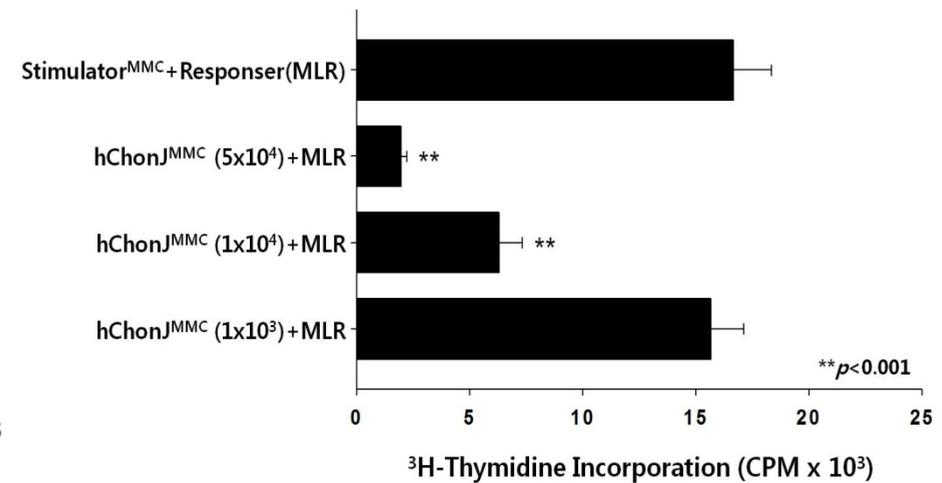
Mixed Lymphocyte Reaction Assay

No stimulation of Immune Reaction



**p<0.001 vs. the MLR group.

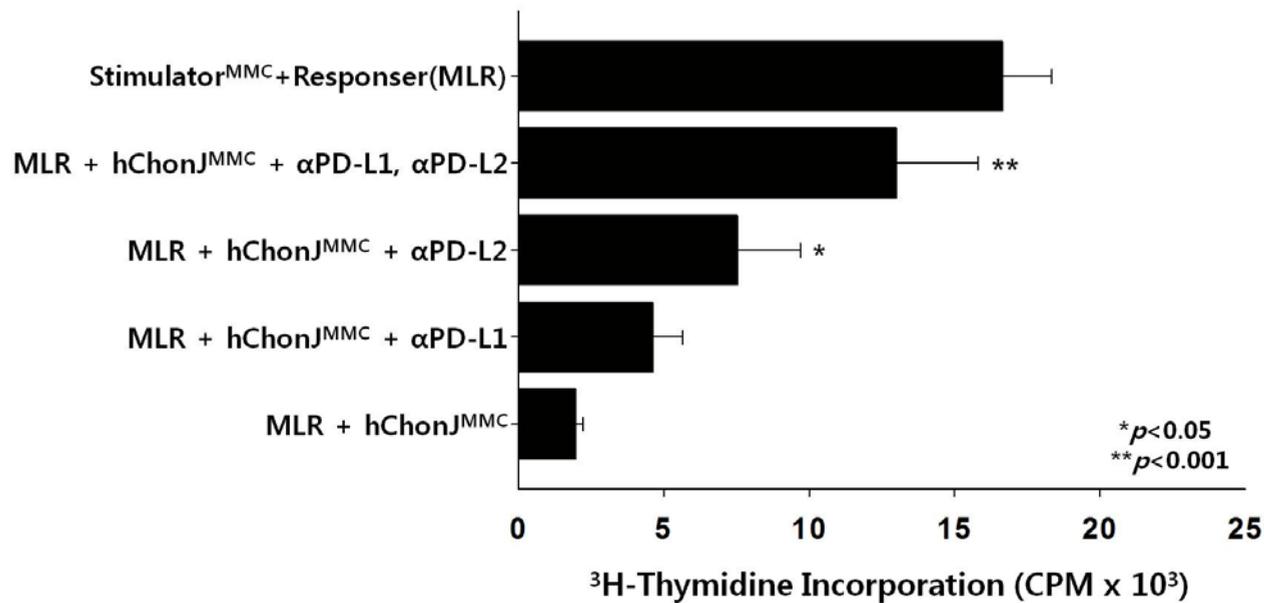
Inhibition of Immune Reaction



**p<0.001 vs. the MLR group.

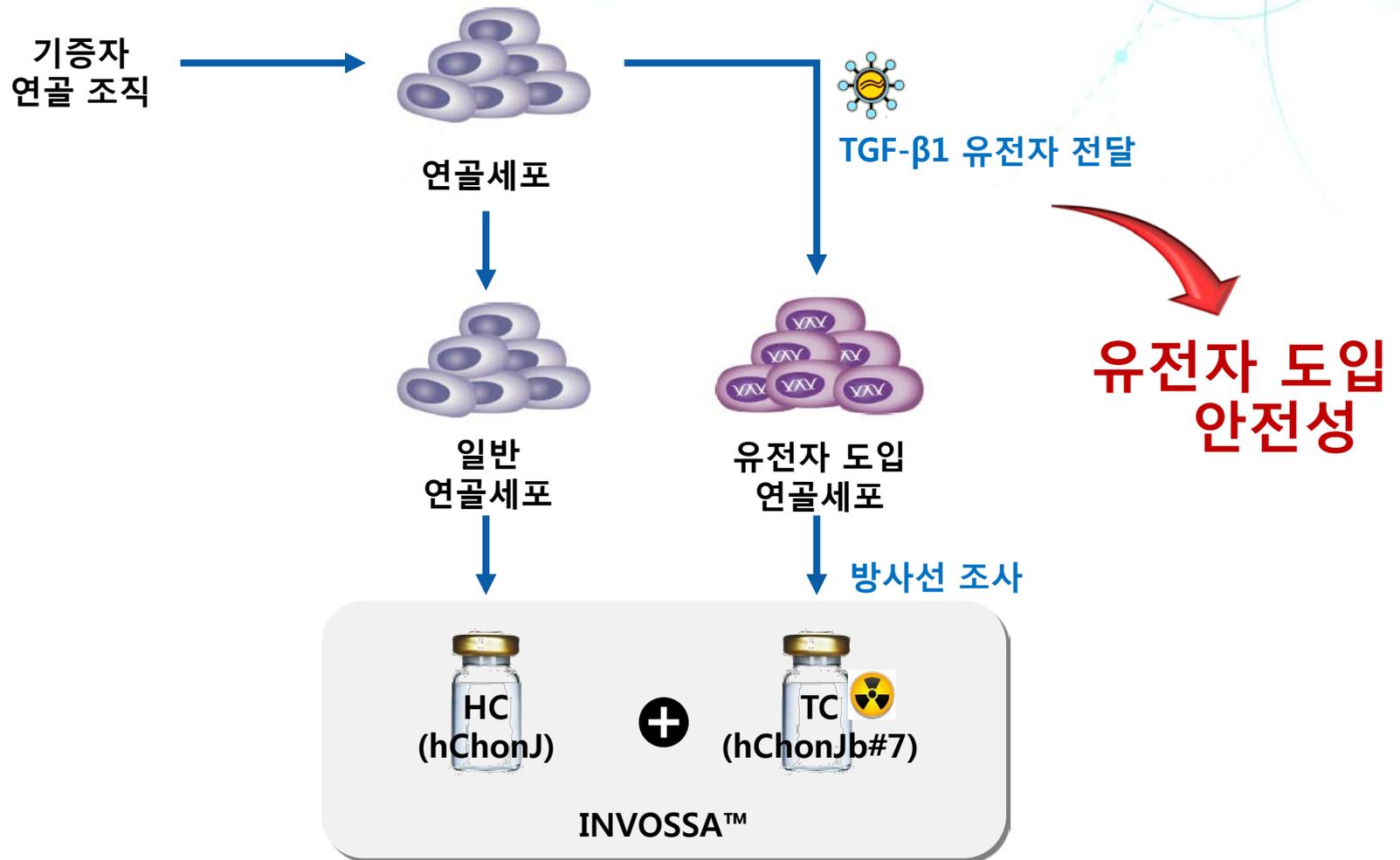
면역억제능에 PD-L1 & PD-L2이 관여

**Mixed Lymphocyte Reaction Assay
with antibodies against PD-L1 & PD-L2**



* $p < 0.05$ and ** $p < 0.001$ vs. the MLR + hChonJ^{MMC} group

유전자 도입 안전성

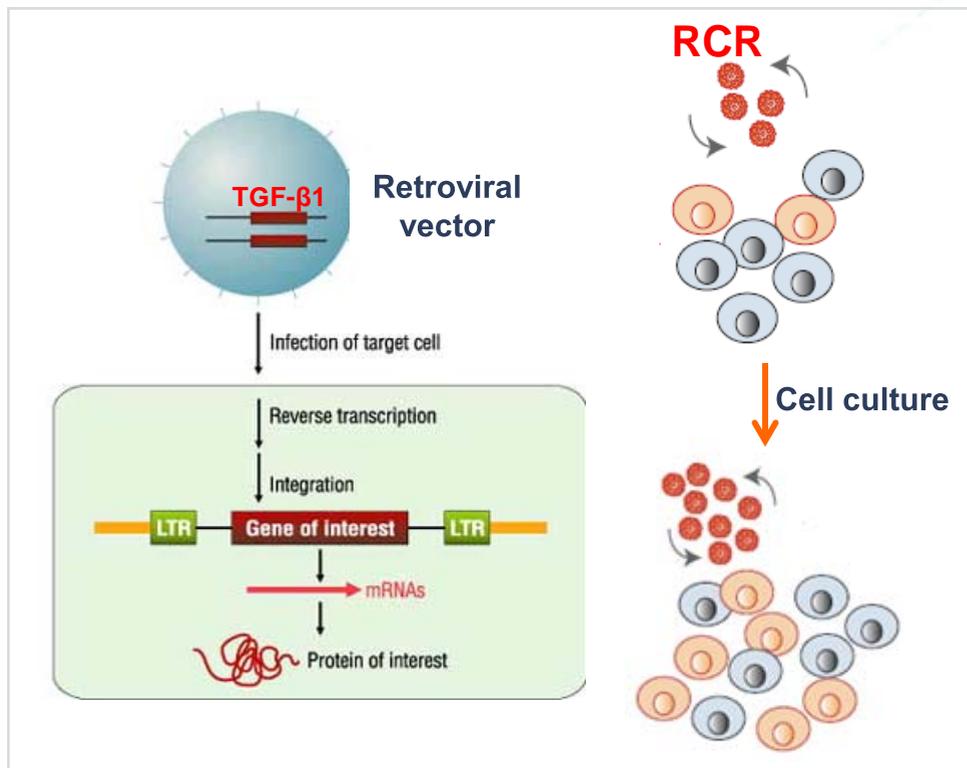


유전자 도입 안전성

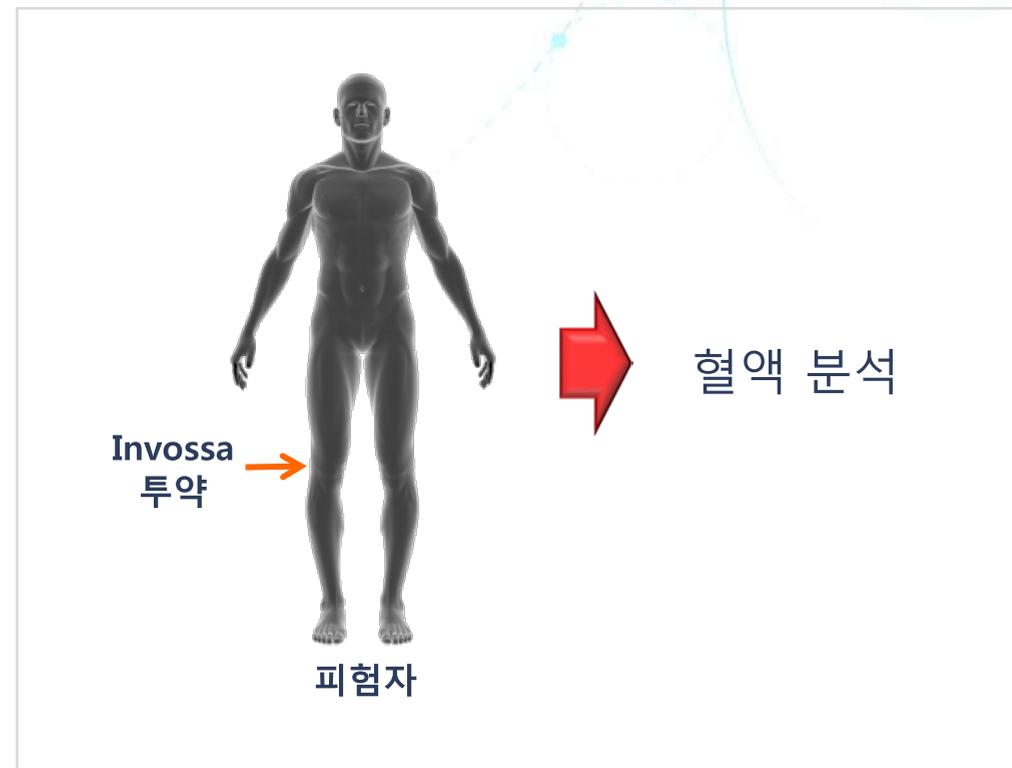
1. 복제 가능 바이러스 부정시험
2. 유전자 삽입 위치 분석
3. 방사선 조사

복제 가능 바이러스 없음

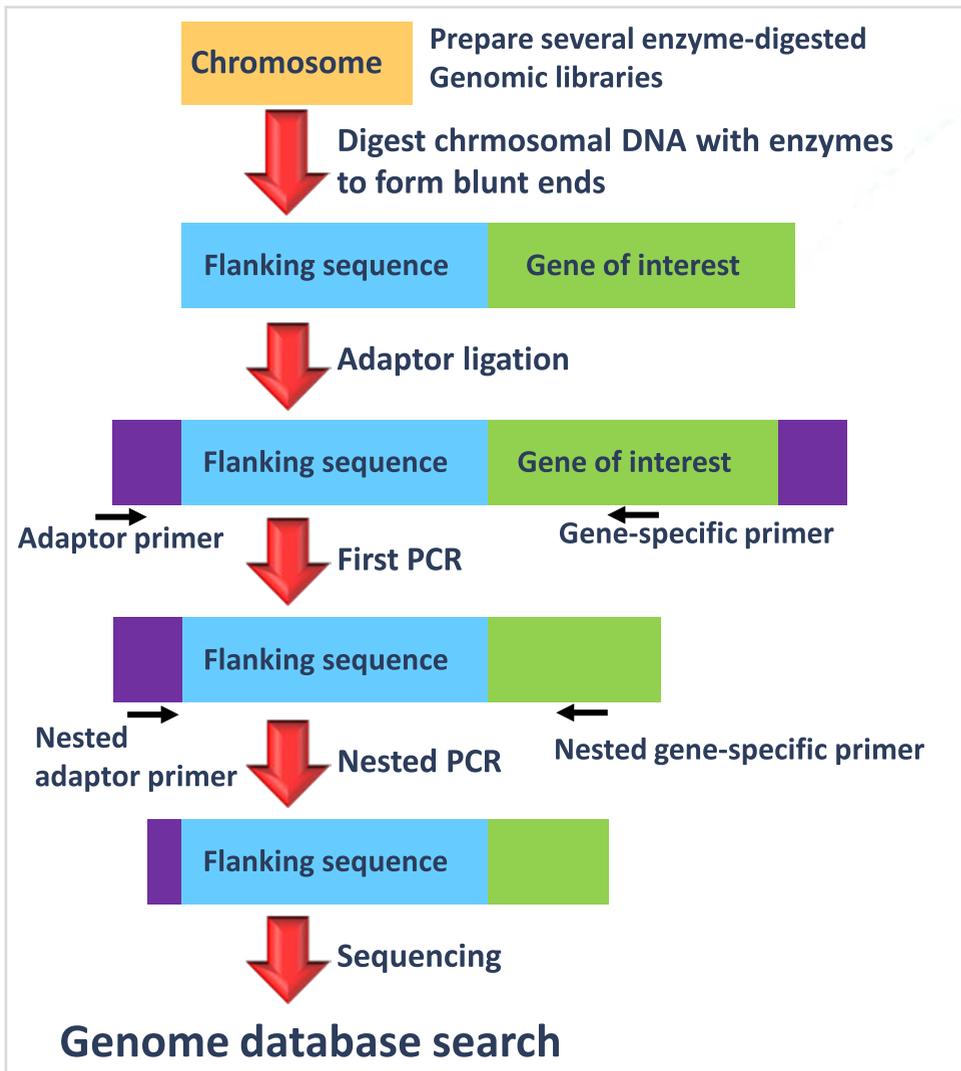
세포 생산 후 시험



피험자 시험



유전자 삽입 위치 분석



No	Insertion Chr. (Accession no.)	Insertion site	Transcriptional change
1	X Chromosome (L78810)	• ADP/ATP carrier protein(ANT-2)	No
2	Chromosome 12 (AC012085)	• Suppressor of cytokine signaling2 (SOCS2)	Up regulation
3	Chromosome 3 (AC117515)	• Similar to Roundabout homologus 2(RH2)	N/A
4	Chromosome 20 (AL035652)	• 2 nd intron of the Topoisomerase I (TOP1)	No
5	Chromosome 1 (AL954711)	• profilin 1(PFN1) pseudogene • peptidylprolyl isomerase A(PPIA) pseudogene	N/A N/A
6	Chromosome 10 (AL356608)	• 1 st intron of Cyclin M2(CNNM2)	No
7	X Chromosome (AC002349)	• putative transcription factor XPRF	N/A No
8	Chromosome 2 (AC012595)	• non-coding sequence	N/A
9	Chromosome 9 (AL162733)	• Last intron of Protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 3(PTPN3)	No
10	Chromosome 16 (AC009065)	• RNA binding protein S(RNPS1) • DC1 • Hypothetical protein (LOC388204)	No No N/A
11	Chromosome 10 (AL157892)	• non-coding sequence	N/A
12	Chromosome 1 (AL590422)	• 2 nd intron of RGL1 (Ral ganine nucleotide dissociation)	No
13	Chromosome 16 (AC135050)	• hypothetical protein(FIJ13479) • zinc finger protein(KIAA0296) • vitamin K epoxide reductase(VKORC1) • branched chain alpha-ketoacid dehydrogenase(BCKDK) • syntaxin 4A placental(STX4A)	N/A N/A No No No
14	Chromosome 18 (AP005210)	• hypothetical protein	N/A

방사선 조사

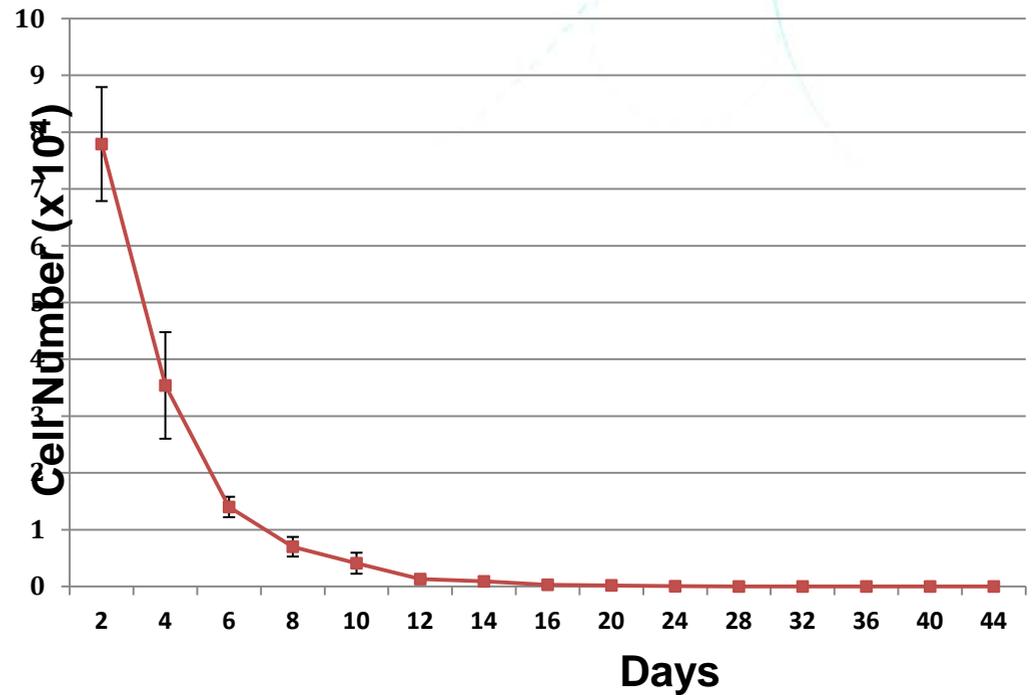


hChonJb#7



Irradiated
hChonJb#7

< 2주 미만 생존



임상 design

위약 대조, 이중 눈가림, 무작위배정, 다기관 공동 제 3상 임상 시험

목적	대조군 대비 안전성 및 유효성 평가		
대상자 선정 기준	무릎 퇴행성관절염 환자, K&L Grade 3, ICRS Grade 3 or 4, 병변 크기 6cm ² 이하		
	그룹	시험약	대상자 수
	시험군	INVOSSA™ (1.8 x 10 ⁷ cells/knee, 3.0mL)	78
	대조군	Placebo (Normal Saline, 3.0mL)	78
투여/관찰기간	무릎 관절강 내 1회 투여 투여 후 12개월 관찰		
평가 변수	1차 : IKDC, VAS 2차 : WOMAC, KOOS, X-Ray (Joint Space Width), MRI		
시험 참여 기관	서울대병원, 서울아산병원, 삼성서울병원, 인하대병원, 울산대병원, 경북대병원, 이화여대 목동병원, 전북대병원, 한양대병원, 서울성모병원, 충북대병원, 인제대 백병원		

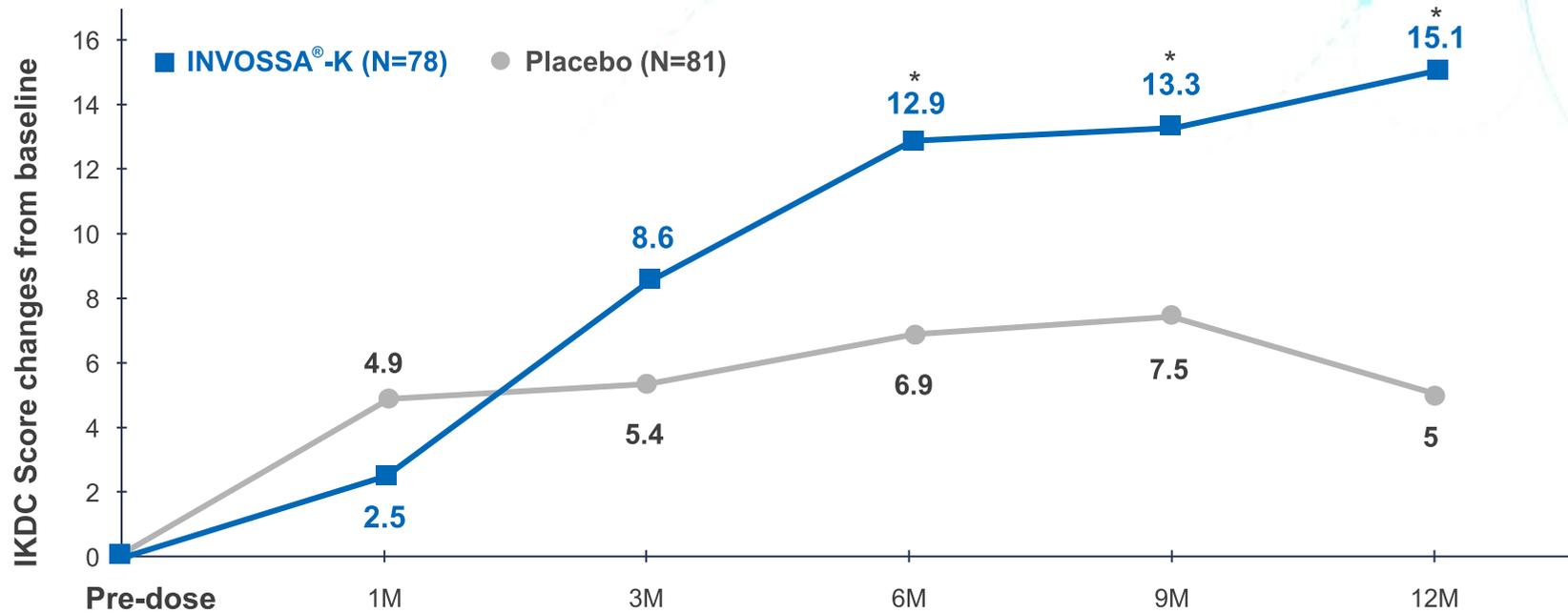
Patients Population

두 군간 유의한 차이 없음

Parameter	Statistic	INVOSSA [®] -K (N=78) N (%)	Placebo (N=81) N (%)	Total (N=159) N (%)	P-value
Gender	Male	18 (23.1)	11 (13.6)	29 (18.2)	0.1211
	Female	60 (76.9)	70 (86.4)	130 (81.8)	
Age (year)	Mean (range)	61.6 (31-79)	61.5 (44-77)	61.5 (31-79)	0.6117
	30~40	1 (1.3)	0 (0.00)	1 (0.63)	
	40~50	5 (6.4)	4 (4.9)	9 (5.7)	
	50~60	20 (25.7)	30 (37.0)	50 (31.5)	
	60~70	42 (53.9)	33 (40.7)	75 (47.2)	
	70~80	10 (12.8)	14 (17.3)	24 (15.1)	
Body Mass Index (kg/m ²)	Mean (range)	25.4 (19.8-29.9)	25.7 (21.0-29.9)	25.6 (19.8-30.0)	0.4694
Lesion	Left knee	42 (55.1)	39 (48.2)	82 (51.6)	0.3786
	Right knee	35 (44.9)	42 (51.9)	23 (48.4)	
Disease duration (year)		5.7	5	5.3	0.5485

골관절염 증상 개선

+ 12개월까지 IKDC score 개선



[Baseline] INVOSSA®-K : 40.3 / Placebo : 39.6

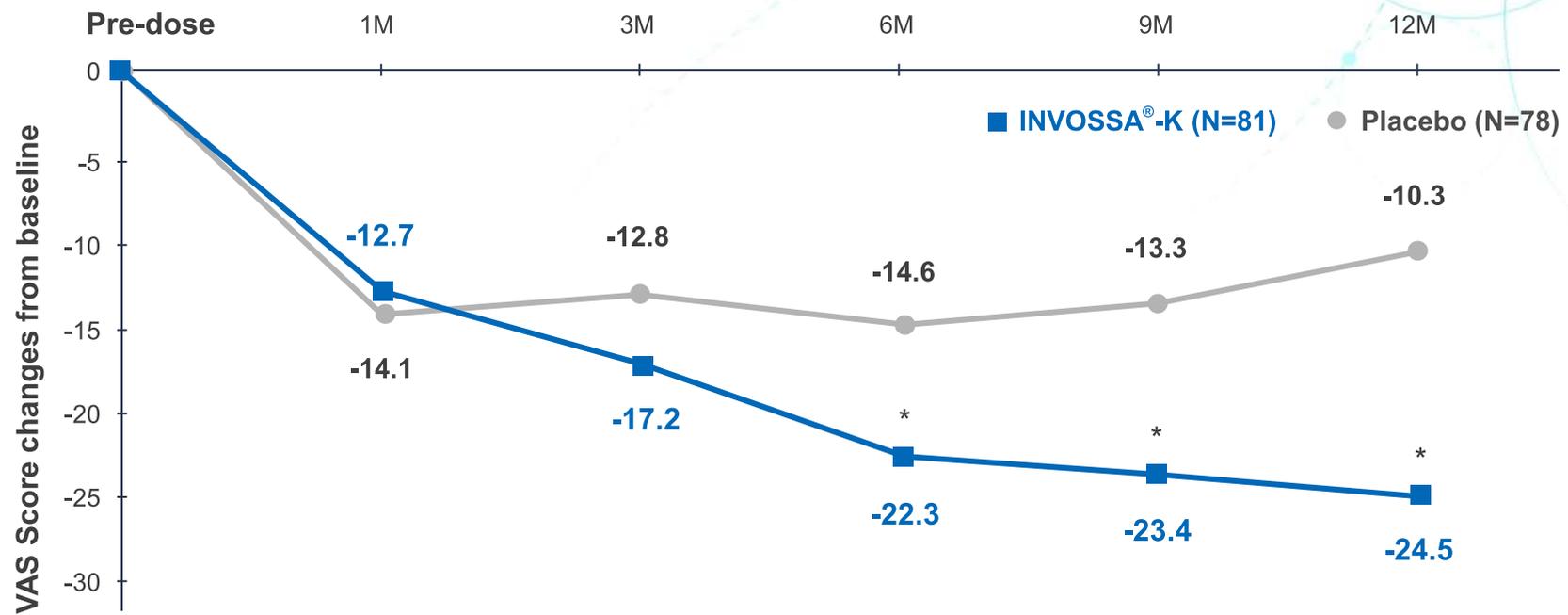
Statistical Analysis (within group): paired *t*-test (ITT Population)

*Between treatment group: two-sample *t*-test, *p*-value<0.05;

IKDC (International Knee Documentation Committee): Symptom, sports activity and function

통증 완화

+ 12개월까지 VAS 개선



[Baseline] INVOSSA[®]-K : 60.0 / Placebo : 62.3

Statistical Analysis (within group): paired *t*-test (ITT Population)

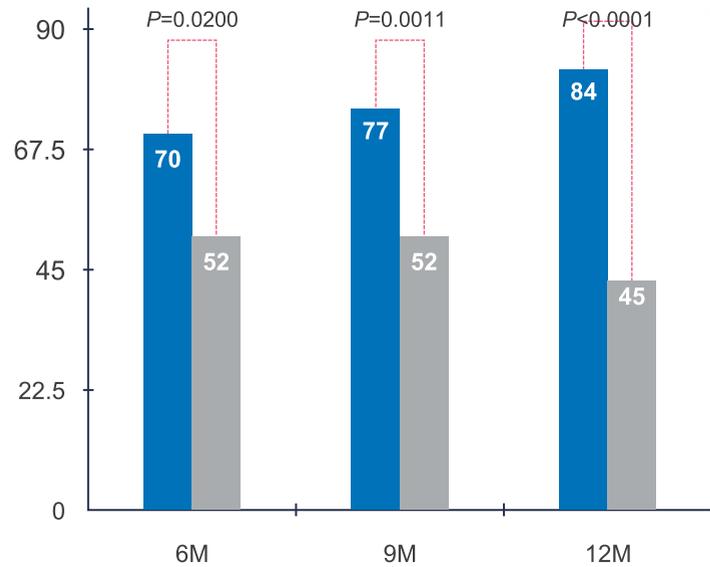
*Between treatment group: two-sample *t*-test, *p*-value<0.05;

100mm VAS (Visual Analogue Scale): 0 being no pain and 100 being intolerable pain

높은 반응률

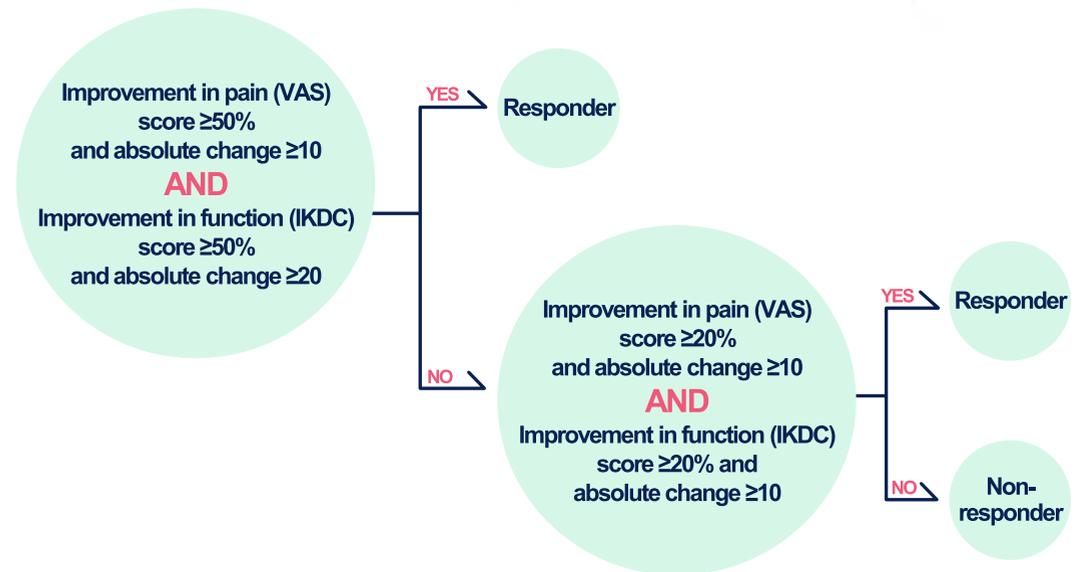
+ 12개월차 반응률 84%

Response Rate (%)



■ INVOSSA[®]-K ● Placebo

OMERACT-OARSI responder criteria¹



대부분 투여 부위 국소 반응

body system / preferred term	INVOSSA®-K (N=78)	Placebo (N=81)
	N (%)	N (%)
Total	27 (34.6)	10 (12.4)
General disorders and administration site conditions	15 (19.2)	2 (2.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders¹⁾	7 (9.0)	6 (7.4)
Arthralgia	3 (3.9)	2 (2.5)
Joint Stiffness	1 (1.3)	1 (1.2)
Joint Swelling	5 (6.4)	3 (3.7)
Muscle Tightness	1 (1.3)	0
Spondylolisthesis	0	1 (1.2)
Skin and subcutaneous tissue disorders	3 (3.9)	0 (0.0)
Renal and urinary disorders (Hypertensive Nephropathy, etc.)	1 (1.3)	1 (1.2)
Gastrointestinal disorders (Diarrhea)	1 (1.3)	1 (1.2)
Infections and infestations (Cystitis, Tonsillitis)	1 (1.3)	1 (1.2)
Metabolism and nutrition disorders (Diabetes Mellitus, Hyperlipidaemia)	2 (2.6)	0 (0.0)
Nervous system disorders (Facial Spasm)	0 (0.0)	1 (1.23)

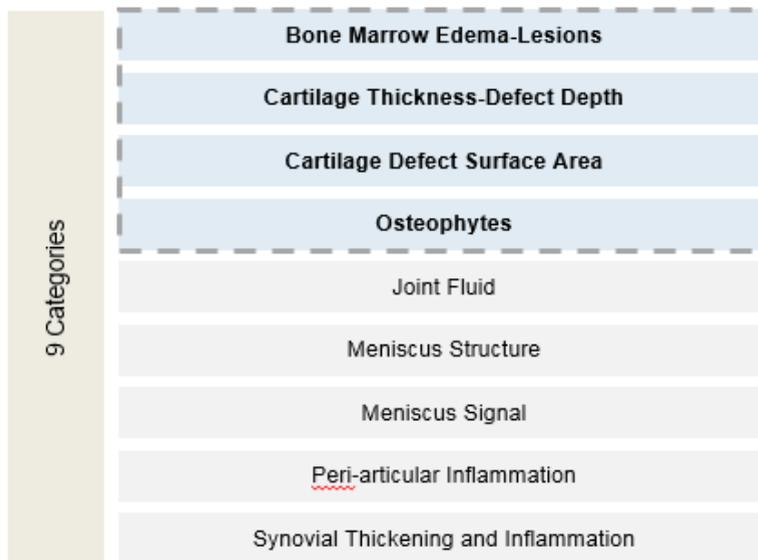
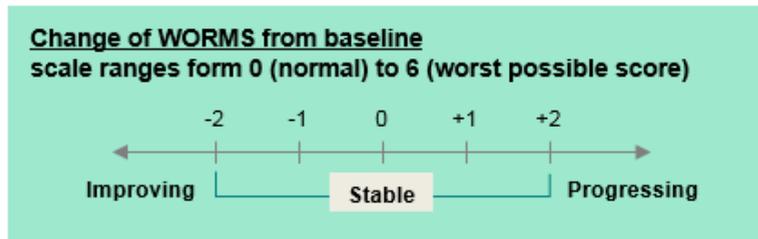
Biomarker 분석

Measurements	Evaluation	CRO
X-ray (SynaFlexer™)	Joint Space Width	Bioclinica(Synarc) (USA)
MRI (3T)	WORMS ¹⁾ Quantitative	Qmetrics (USA) Imorphics (UK)
ELISA	Liquid biomarkers (Serum and urine)	Nordic Bioscience (Denmark)

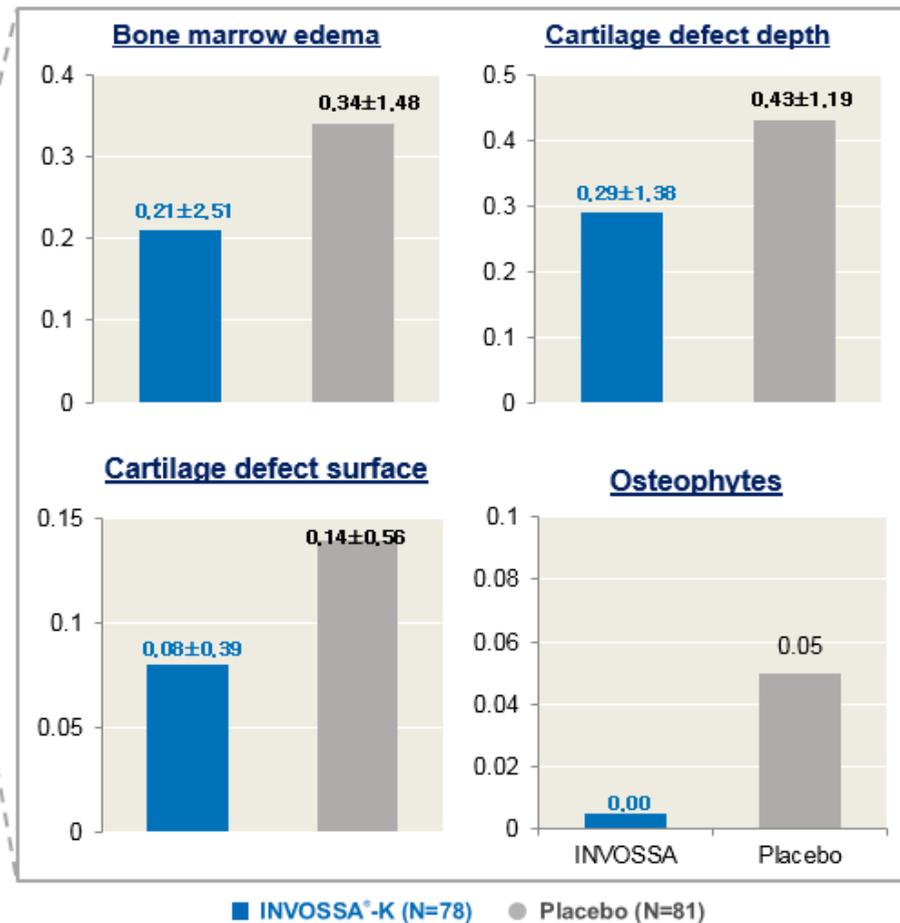
1 Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score

MRI 분석 (1년)

- + Total cartilage defect score: 대조군은 증가. 인보사군은 별 차이 없음
- + Osteophyte score: 대조군은 유의하게 증가. 인보사군에서는 큰 변화 없음.

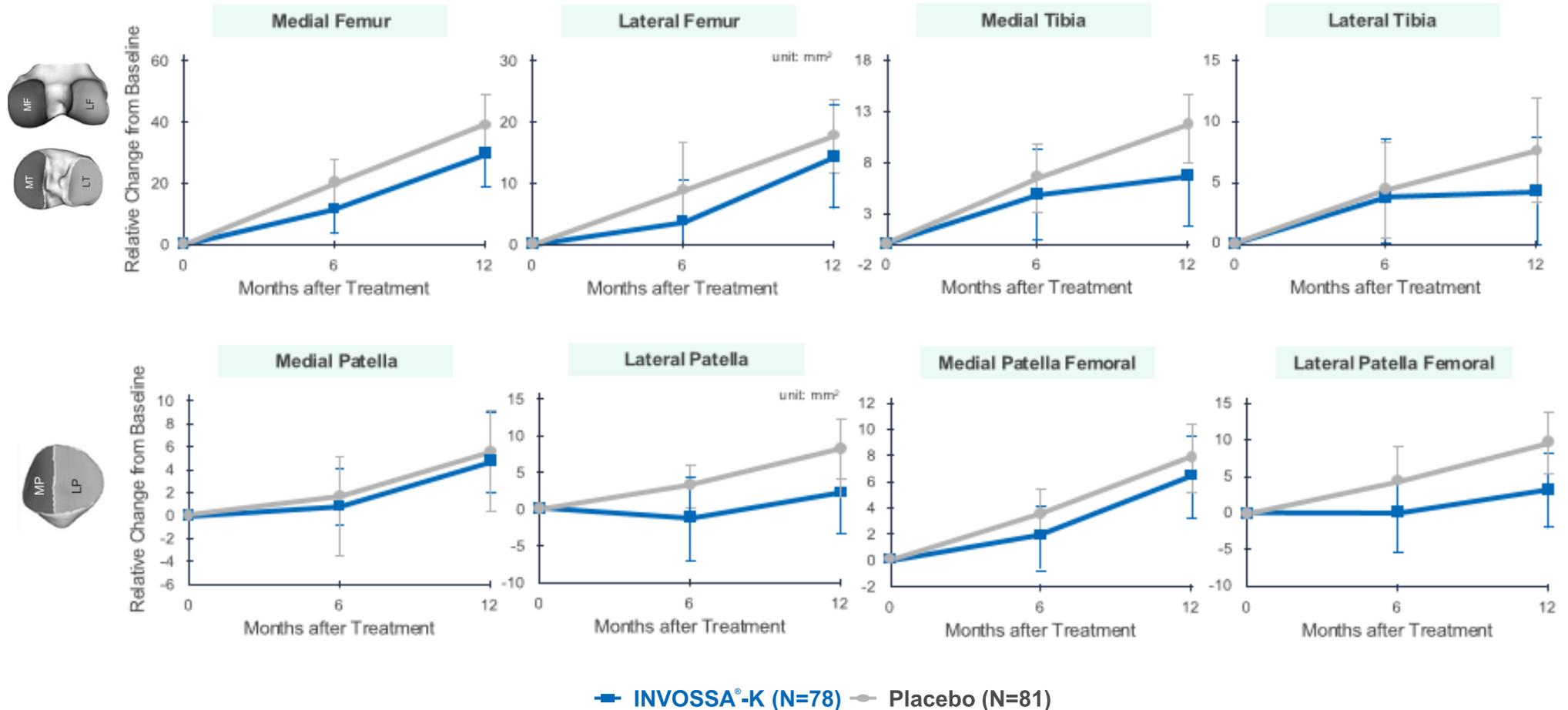


Assay and analysis performed at Qmetrics



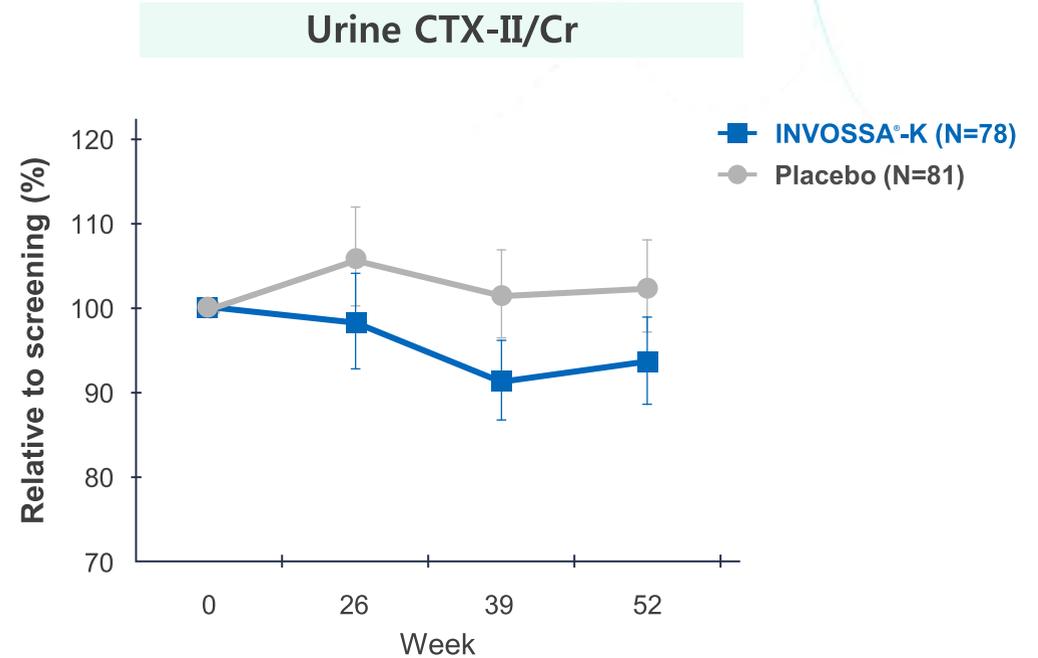
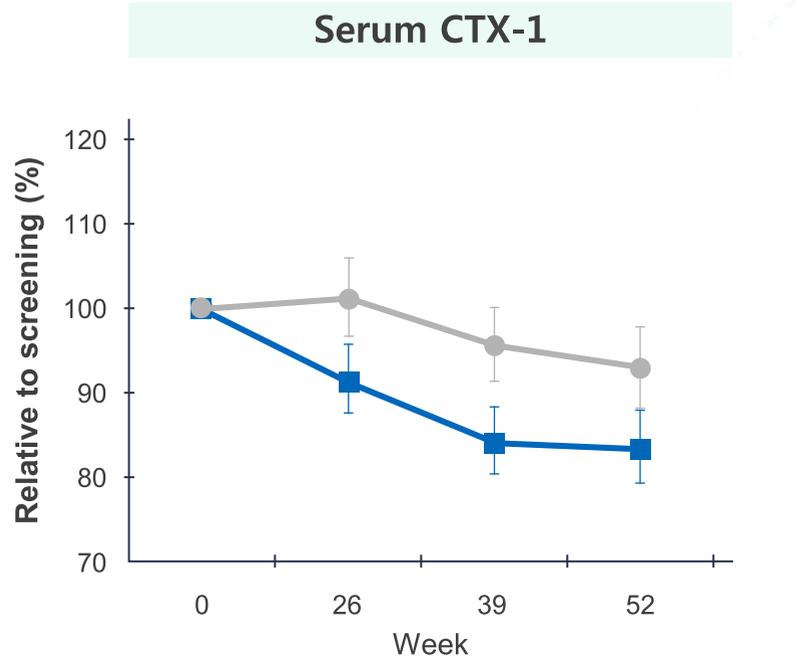
MRI 분석 (1년)

+ bone area change: 대조군 대비 인보사군에서 변화 적음



Liquid biomarker 분석

+ serum CTX-I and urine CTX-II/Cr



Assay and analysis performed at Nordic Bioscience Lab

CTX-I (C-terminal telopeptide of type I collagen): Serum biomarker of MMP-generated fragment released during bone degradation

CTX-II (C-terminal telopeptide of type II collagen): Urine biomarker of MMP-generated fragment released during cartilage degradation

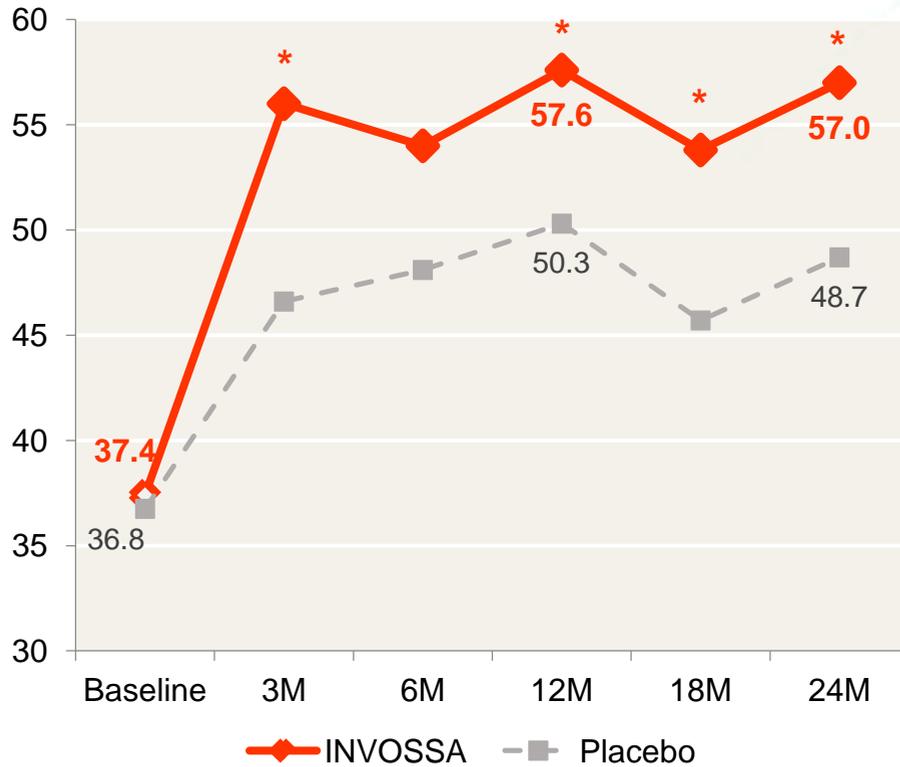
CTX-II is reported as a normalized ratio to urinary creatinine in order to account for variations in urine flow rate

* Between treatment group p -value < 0.05

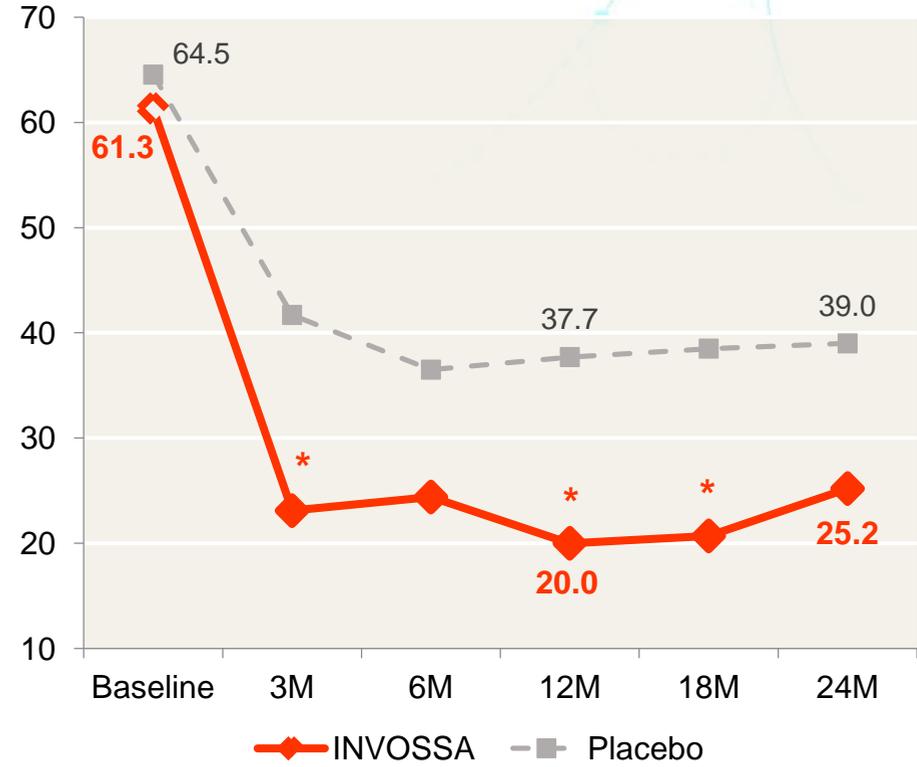
IKDC & VAS 개선

+ 24개월까지 IKDC & VAS 개선

IKDC¹ Score



VAS² Score



Statistical Analysis: Linear mixed model (ITT Population)

Between treatment group p-value<0.05; Within group p-value<0.05;

Within group p-value>0.05

시장 규모

환자 수

글로벌 예상 매출

(단위 : 조원)

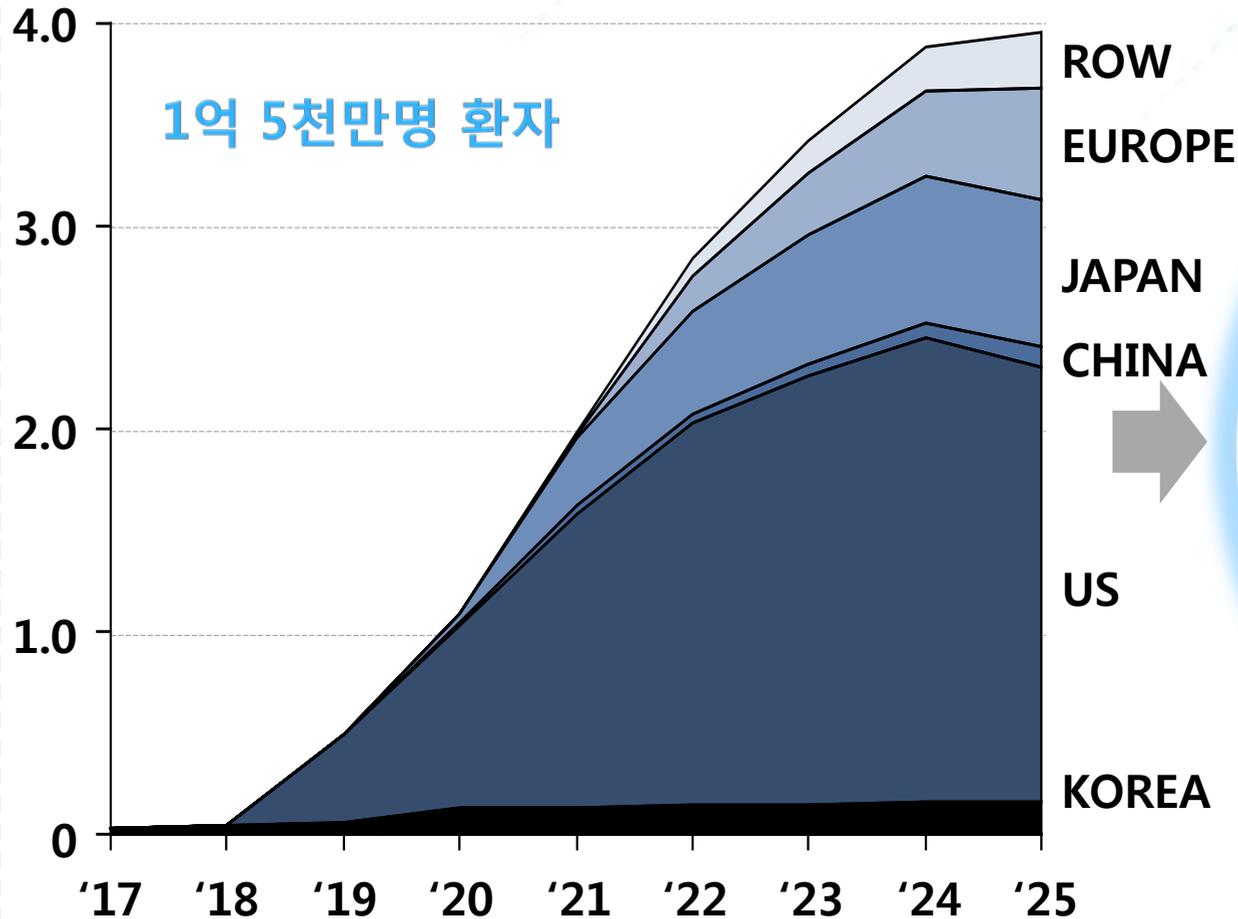
글로벌
1억5천만명

1억 5천만명 환자

미국
2,700만명

국내
500만명

증가율: 13.5%



INVOSSA
글로벌 매출
3.9조 원

THANK YOU