

**(19) 대한민국특허청(KR)**
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0021401

(43) 공개일자 2025년02월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07K 16/22 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)*A61K 45/06* (2006.01) *A61P 21/00* (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07K 16/22 (2013.01)*A61K 45/06* (2013.01)

(21) 출원번호 10-2024-7040101

(22) 출원일자(국제) 2023년05월03일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2024년12월03일

(86) 국제출원번호 PCT/US2023/020843

(87) 국제공개번호 WO 2023/215384

국제공개일자 2023년11월09일

(30) 우선권주장

63/364,188 2022년05월04일 미국(US)

(뒷면에 계속)

(71) 출원인

스칼러 락, 인크.

미국 02142 매사추세츠주 케임브리지 빈니 스트리트 301 써드 플로어

(72) 발명자

노미코스, 조지

미국 02142 매사추세츠 케임브리지 빈니 스트리트 301 써드 플로어

송, 구오첸

미국 02142 매사추세츠 케임브리지 빈니 스트리트 301 써드 플로어

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 34 항

(54) 발명의 명칭 **척수 근위축증을 치료하기 위한 마이오스타틴 저해제의 용도****(57) 요약**

아피테그로맷의 투여는 척수 근위축증을 갖는 대상체에서 운동 기능 및/또는 삶의 질의 개선을 야기한다.

(52) CPC특허분류

A61P 21/00 (2018.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
A61K 2039/54 (2013.01)
A61K 2039/545 (2013.01)
C07K 2317/24 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)

(72) 발명자

츠윙, 융

미국 02142 매사추세츠 케임브리지 빈니 스트리트
 301 씨드 플로어

웹스터, 미카 티.

미국 02142 매사추세츠 케임브리지 빈니 스트리트
 301 씨드 플로어

케르데츠, 나탈리

미국 02142 매사추세츠 케임브리지 빈니 스트리트
 301 씨드 플로어

(30) 우선권주장

63/366,447	2022년06월15일	미국(US)
63/366,662	2022년06월20일	미국(US)
63/378,987	2022년10월10일	미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

인간 대상체에서 척수 근위축증(SMA)의 치료에 사용하기 위한 아피테그로맵을 포함하는 조성물로서, 치료가 적어도 24개월 또는 2년 동안 4주마다 1회의 간격으로 20 mg/kg의 양의 아피테그로맵의 정맥내 투여를 포함하는, 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 아피테그로맵이 단일요법으로서 또는 SMN 요법에 대한 부가 요법으로서 투여되는, 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서, SMN 요법이

- (i) smn2 스플라이스 변경제;
- (ii) smn1 유전자 대체 또는 유전자 요법;
- (iii) smn1 또는 smn2 전사 인핸서
- (iv) SMN 단백질 번역 인핸서; 또는
- (v) SMN 단백질 안정화제를 포함하는, 조성물

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, SMN 요법이 누시너센 또는 리스디플람을 포함하는, 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 치료가 기준선에 비하여 아피테그로맵 투여를 시작한 지 24개월 후에 측정되는 바와 같이 인간 대상체에서 운동 기능을 증가시키기에 충분한, 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 치료가 기준선에 비하여 아피테그로맵 투여를 시작한 지 24개월 후에 측정되는 바와 같이 인간 대상체에서 운동 기능의 손실을 지연시키기에 충분한, 조성물.

청구항 7

제5항 또는 제6항에 있어서, 운동 기능의 증가 또는 운동 기능의 손실의 지연이 해머스미스 기능 운동 척도-확장판(HFMSE) 점수, 해머스미스 척도 개정판(Revised Hammersmith Scale; RHS) 점수, 상지 기능평가 개정판(RULM) 점수 또는 WHO 운동 발달 지표에 의해 측정되는, 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서, 운동 기능의 증가가 기준선에 비하여 아피테그로맵 투여를 시작한 지 24개월 후에 대상체의 HFMSE 점수의 적어도 1, 2, 3 또는 4점의 증가인, 조성물.

청구항 9

제7항에 있어서, 증가된 운동 기능이 12개월에 비하여 아피테그로맵 투여를 시작한 지 24개월 후에 대상체의 HFMSE 점수의 적어도 1, 2, 3 또는 4점의 증가인, 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 기준선에 비한 대상체의 운동 기능의 개선이 기준선에 비하여 아피테그로맵 투여를 시작한 지 24개월 후에 측정되는 바와 같은 표적 결합의 수준과 상관관계가 있는, 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 적어도 2세이며, 선택적으로, 대상체가 2세 내지 12세 또는 5세 내지 21세인, 조성물.

청구항 12

제5항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 운동 기능의 증가가 아피테그로맵 투여를 시작한 지 24개월 후에 측정되는 바와 같은 대상체의 HFMSE 점수 및 상지 기능평가 개정판 점수 둘 모두의 증가인, 조성물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 보행 가능 SMA를 갖는 조성물.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 보행 불가능 SMA를 갖는, 조성물.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 치료가 아피테그로맵 투여를 시작한 지 24개월 후에 측정되는 바와 같은 인간 대상체의 삶의 질을 개선시키기에 충분한, 조성물.

청구항 16

제15항에 있어서, 삶의 질이 장애 인벤토리 컴퓨터 적응 검사의 소아 평가(PEDI-CAT), 환자 보고 결과 측정 정보 시스템(PROMIS), 지구력 셔틀 박스 및 블록 검사(Endurance Shuttle Box and Block Test; ES-BBT)에 의해 측정되는, 조성물.

청구항 17

제15항 또는 제16항에 있어서, 대상체의 PEDI-CAT 일상 생활 활동 점수가 기준선에 비하여 아피테그로맵 투여를 시작한 지 12개월 후에 증가되며, 대상체의 PEDI-CAT 일상 생활 활동 점수가 12개월 점수에 비하여 아피테그로맵 치료를 시작한 지 24개월 후에 추가로 증가되는, 조성물.

청구항 18

제15항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체의 PEDI-CAT 이동성 점수가 기준선에 비하여 아피테그로맵 투여를 시작한 지 12개월 후에 증가되며, 대상체의 PEDI-CAT 이동성 점수가 12개월 점수에 비하여 아피테그로맵 치료를 시작한 지 24개월 후에 추가로 증가되는, 조성물.

청구항 19

제15항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체의 PROMIS 피로 점수가 기준선에 비하여 아피테그로맵 투여를 시작한 지 12개월 후에 감소되며, 대상체의 PROMIS 피로 점수가 12개월 점수에 비하여 아피테그로맵 치료를 시작한 지 24개월 후에 추가로 감소되는, 조성물.

청구항 20

제15항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체의 ES-BBT 점수가 기준선에 비하여 아피테그로맵 투여를 시작한 지 12개월 후에 증가되며, 대상체의 ES-BBT 점수가 12개월 점수에 비하여 아피테그로맵 치료를 시작한 지 24개월 후에 추가로 증가되는, 조성물.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 2세 내지 21세인, 조성물.

청구항 22

SMN 요법을 받는 대상체에서 SMA의 치료에 사용하기 위한 마이오스타틴 저해제로서, 치료가 대상체 또는 간병인 보고 결과에 의해 측정되는 바와 같은 피로, 연수 기능 장애(선택적으로, 기침, 연하 및/또는 섭식 곤란) 및/또

는 배출 장애(선택적으로, 배뇨 및/또는 배변의 긴박성 및 빈도)를 앓는 대상체로의 마이오스타틴 저해제의 투여를 포함하는, 마이오스타틴 저해제.

청구항 23

제22항에 있어서, 마이오스타틴 저해제가 마이오스타틴, GDF11 및 액티빈 A를 저해하는, 마이오스타틴 저해제.

청구항 24

제22항에 있어서, 마이오스타틴 저해제가 마이오스타틴 및 GDF11을 저해하지만 액티빈 A를 저해하지 않는, 마이오스타틴 저해제.

청구항 25

제22항에 있어서, 마이오스타틴 저해제가 GDF11 또는 액티빈 A에 결합하거나 이를 저해하지 않는 마이오스타틴-선택적 저해제이며,

선택적으로, 마이오스타틴-선택적 저해제가

(i) 마이오스타틴에 선택적으로 결합하지만 GDF11 또는 액티빈 A에 결합하지 않는 중화 항체 또는 이의 항원-결합 단편; 또는

(ii) 프로/잠재성 마이오스타틴에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편인, 마이오스타틴 저해제.

청구항 26

제25항에 있어서, 마이오스타틴 저해제가 성숙 마이오스타틴의 활성화를 저해하는, 마이오스타틴 저해제.

청구항 27

제25항 또는 제26항에 있어서, 마이오스타틴-선택적 저해제가 아피테그로맵(SRK-015), GYM329(R07204239), 아피테그로맵 또는 GYM329의 변이체, 또는 아피테그로맵 또는 GYM329를 상호-차단하거나, 항원 결합을 위해 이와 상호-경쟁하는 항체인, 마이오스타틴 저해제.

청구항 28

제22항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서,

- a) 대상체가 제2형 SMA 또는 제3형 SMA를 갖고/갖거나;
- b) 대상체가 2 카피, 3 카피, 4 카피 또는 5 카피의 smn2 유전자를 갖고/갖거나;
- c) 대상체가 보행 가능 SMA 또는 보행 불가능 SMA를 갖고/갖거나;
- d) 대상체가 마이오스타틴 저해제의 투여를 시작할 때 2세 이상인, 마이오스타틴 저해제.

청구항 29

제28항에 있어서, 대상체가 2세 내지 13세인, 마이오스타틴 저해제.

청구항 30

제28항 또는 제29항에 있어서, 대상체가 2세 내지 21세인, 마이오스타틴 저해제.

청구항 31

제22항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, SMN 요법이 smn2 스플라이스 변경제 또는 smn1 유전자 요법인, 마이오스타틴 저해제.

청구항 32

대상체에서의 SMA의 치료 방법으로서, 상기 방법이 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 아피테그로맵 투여를 시작한 지 24개월 후에 하기의 것을 달성하는데 충분한 양으로 제2형 또는 보행 불가능 제3형 SMA로 진단받은 대

상체에게 부여하는 단계를 포함하는, 방법:

- a) 기준선에 비한 PEDI-CAT 일상 생활 활동(ADL) 점수의 적어도 1점 증가;
- b) 기준선에 비한 PEDI-CAT 이동성 점수의 적어도 1점 증가; 및/또는
- c) 기준선에 비한 PRIMIS 피로 점수의 적어도 1점 감소.

청구항 33

대상체에서의 SMA의 치료 방법으로서, 상기 방법이 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 아피테그로맵 투여를 시작한 지 24개월 후에 측정된 바와 같은 기준선에 비한 대상체의 RULM 점수의 적어도 2점 증가를 달성하기에 충분한 양으로 제2형 또는 보행 불가능 제3형 SMA로 진단받은 대상체에게 부여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 34

SMA 대상체에서의 마이오스타틴 저해제 치료의 치료 효능의 결정 방법으로서:

- i) 마이오스타틴 저해제 치료를 시작하기 전에 대상체로부터 수집된 혈청 샘플로부터 혈청 크레아티닌의 기준선 수준을 결정하는 단계;
 - ii) 마이오스타틴 저해제 치료를 시작한 후에 대상체로부터 수집된 혈청 샘플로부터 혈청 크레아티닌의 수준을 결정하는 단계;
 - iii) 단계 (ii)로부터의 혈청 크레아티닌 수준을 단계 (i)로부터의 기준선 혈청 크레아티닌 수준과 비교하는 단계를 포함하고,
- 단계 (i)로부터의 혈청 크레아티닌의 수준에 비하여 단계 (ii)로부터의 혈청 크레아티닌의 수준의 변화가 효능을 나타내는 방법.

발명의 설명

기술 분야

관련 출원

본 출원은 2022년 5월 4일자 출원된 미국 가출원 제63/364,188호; 2022년 6월 15일자 출원된 제63/366,447호; 2022년 6월 20일자 출원된 제63/366,662호; 및 2022년 10월 10일자 출원된 제63/378,987호의 이익 및 이에 대한 우선권을 주장하며, 각각은 "USE OF ANTI-PRO/LATENT MYOSTATIN ANTIBODY FOR TREATING SPINAL MUSCULAR ATROPHY"으로 명칭되고, 이의 내용은 이들 전체가 명시적으로 본원에 참조로 포함된다.

본 개시내용은 인간 환자에서 척수 근위축증(SMA)을 치료하기 위한 항-프로/잠재성 마이오스타틴 항체를 포함하는 치료 방법, 용도 및 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

성장 분화 인자 8로도 알려져 있는, GDF-8 또는 GDF8로 약칭되는 마이오스타틴은 근육 항상성의 조절인자이다. 마이오스타틴의 소실, 및 마이오스타틴 활성의 약리학적 저해를 유발하는 돌연변이는 인간을 비롯한 다수의 종에서 근육 성장을 증가시키는 것으로 나타났다. 지난 15년에 걸쳐, 소분자 및 생물제제를 포함하는 적어도 15가지의 상이한 마이오스타틴 저해제 약물 후보물질을 다양한 근육 장애를 치료하기 위하여 인간 환자에서 평가하였지만, 현재까지 어떤 것도 임상에서 성공하지 않았다(문헌[Hanna et al. (2019) Lancet Neurol. 18(9):834-844]; 문헌[Rooks et al. (2020) JAMA Network Open. 3(10):e2020836]). 또한, 이들 저해제의 대부분은 선택성이 결여되어 있어, 다른 관련 성장 인자, 예컨대 액티빈(Activin) A를 길항시킴으로써 독성 문제를 초래한다. 이들 프로그램의 대부분은 현재 중단되었다. 따라서, 많은 경우에, 만족스러운 전임상 결과가 안전하고 유효한 약물로 이어지지 못했다.

SMA의 대부분의 경우에, 염색체 5q13.2 상의 결실 돌연변이가 SMA 유발의 원인이 되지만, 소수의 경우에, SMA는 5q13.2 돌연변이와 연관되지 않는다(문헌[Peeters et al. (2014) Brain 137:2879-2896]). 비-5q13.2 돌연변이는 다양한 임상적 표현형을 갖는 조기 발병 또는 후기 발병 형태의 SMA를 초래할 수 있다. 서열분석 방법은, 비제한적으로 조기 발병 건갑비굴 척수 근위축증 및 파버 질병과 같은 질환으로 존재할 수 있는 척수 근위축증과

연관된 다양한 유전자를 검출할 수 있다(문헌[Teoh et al. (2017) Neural Plasticity 2017;2017:6509493. doi: 10.1155/2017/6509493. Epub 2017 May 28]; 문헌[Axente et al. (2021) J. Medicine and Life 14(3):424-427]).

[0006] SMA에서 결실되거나 돌연변이된 SMN1 유전자는 대다수의 SMN 단백질 생성을 담당한다. SMN1 근처에 위치한 제2 유전자(SMN2)는 소량의 SMN 단백질 생성을 담당한다. SMN 단백질이 근육 기능을 제어하는 운동 뉴런의 기능 및 생존에 결정적이기 때문에, SMA에서 SMN1 유전자의 결실 또는 돌연변이에 의해 야기되는 SMN 단백질의 결핍은 척수의 전각에서 운동 뉴런의 유의하지만 불완전한 손실을 야기하며, 이는 적어도 일부의 무손상 신경 분포를 보장한다. 이 부분적인 탈신경은 속근 섬유의 상당한 위축을 유발하고, 이는 결국 운동 기능 장애 및 후속적인 쇠약하게 하는 근육 위축 및 약화를 야기한다. 환자의 근육은 너무 약화되어, 움직이고, 호흡하고, 먹는 것이 어려워질 수 있다.

[0007] 일부 국가에서, SPINRAZA®(누시너센(nusinersen))는 소아 및 성인 SMA 환자의 치료에 승인되어 있고, ZOLGENSMA®(오나셈노진 아베파르보벡-자이오이(onasemnogene abeparvovec-xioi))는 SMN1 유전자에 이중-대립 형질 돌연변이를 갖는 2세 미만의 소아 SMA 환자의 치료에 승인되었다. 소분자 SMN 요법인 EVRYSDI™(리스디플람(risdiplam))도 미국과 유럽에서 승인되었다. 누시너센은 SMN 단백질 결핍을 야기하는 돌연변이에 의해 유발되는 SMA를 치료하기 위해 설계된 SMN2-지향된 안티센스 올리고뉴클레오티드(ASO)이다. 리스디플람은 유사한 방식으로 작용하며, SMN2 메신저 RNA의 스플라이싱을 변경시키는 피리다진 유도체이다. 오나셈노진 아베파르보벡-자이오이는 인간 SMN 단백질을 인코딩하는 유전자의 카피를 전달하도록 설계된 재조합 아데노-연관 바이러스 벡터 9-기반의 유전자 요법이다.

[0008] SMN 요법(즉, SMN-지향 요법 또는 SMN-표적화 요법), 예컨대 누시너센, 리스디플람, 오나셈노진 아베파르보벡-자이오이, 및 개발 중인 다른 제품은 추가의 손실을 예방하기 위하여 주로 운동 뉴런에서 작용한다. 이 개념과 일치하게, 연장된 SMN-표적화 요법으로부터 보고된 임상 데이터에 의해, 기준선으로부터 HFMSE 점수의 평균 변화에 의해 측정되는 바와 같이, 누시너센을 사용한 처음 15개월의 치료에서의 개선 후에, 효과가 거의 정상 상태에서 유지되는 것으로 나타났다. 다음 3년 이상에 걸쳐 운동 기능에서 제한된 추가의 향상이 관찰된다(문헌[Darras et al. (2019) Neurology 92(21):e2492-e2506]). 유사하게, 리스디플람의 장기간 평가는 12시간 후에 일차 및 이차 종점에서 오직 안정화 또는 미소한/가변적인 개선만을 보였다(문헌[Oskoui et al. "SUNFISH Part 2: 24-month efficacy and safety of risdiplam in patients with type 2 or non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SMA)." Presented at MDA Clinical and Scientific Conference 2021; March 15-18. Poster 80]). 따라서, SMN 요법은 시간이 지남에 따라 운동 기능의 유지에 도움을 줄 수 있지만, 운동 기능의 제한된 장기간 향상을 제공할 수 있다. SMA의 치료를 위해 승인된 SMN 요법이 SMA에서 운동 기능 및 발달 지표(milestone)의 점진적인 개선을 제공하고 증상 악화를 예방함으로써 임상 결과를 유의하게 개선하는 것으로 나타났다지만, SMN 요법이 운동 단위 내의 운동 뉴런에 집중하고, 이미 발생된 근위축증을 표적으로 하지 않기 때문에, 환자는 상당한 운동 장애를 계속 가질 수 있다. SMN 요법이 시작하는 때와 관계없이, 증상 발병 후에 이들 질병-안정화 요법을 받는 환자는 의학적 요구가 계속 유의하게 충족되지 않으며, 예를 들어, 수년의 치료에 걸쳐 지속적인 이익의 진행을 보지 못할 수 있다. 이러한 환자는 본원에 개시된 마이오스타틴 저해 방법과 같은 요법으로부터 이익을 얻을 수 있으며, 이는 놀랍게도 더 긴 기간에 걸쳐 지속적인 개선을 제공한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 현재 SMA의 치료를 위해 승인된 근육-표적화 요법(예를 들어, 근육-지향 요법 또는 근육-강화 요법)이 존재하지 않는다. 결과적으로, SMA를 갖는 환자에서 근위축증 및 운동 기능 장애를 해결할 수 있는 효과적이고 지속적인 근육-표적화 요법에 대한 충족되지 않은 요구가 남아 있다(문헌[Day et al. (2022) BMC Pediatrics 22:632]).

과제의 해결 수단

[0010] 본 개시내용은 특히, 근육 강화제(즉, 근육-지향 작용제 또는 근육-표적화 작용제), 예컨대 SRK-015로도 알려져 있는 아피테그로맙(apitegromab)을 사용하여 SMA 환자를 치료하기 위한 치료 방법, 용도 및 조성물을 포함한다. 다양한 실시형태에서, 아피테그로맙 또는 아피테그로맙을 포함하는 조성물은 단일요법으로서 또는 운동 뉴런-지향 요법, 예컨대 SMN 상향조절제/교정제 요법(즉, SMN 요법)에 대한 보조제로서, 인간 대상체에서 후기-발병 SMA의 치료에 사용된다. 본원에 제공되는 데이터는 24개월의 기간 동안 제2형 및 제3형 SMA를 갖는 환자에게 투

여되는 근육-강화제의 지속적인 효과의 증거를 나타낸다. SMA를 갖는 대상체를 치료하기 위한 아피테그로맵 요법이 본원에 제공된다.

- [0011] 또한, 특히 근육 강화제, 예컨대 마이오스타틴 저해제로부터 이익을 얻을 것 같은 소정의 SMA 환자 하위집단의 선택이 본원에 개시된다. 일부 실시형태에서, 마이오스타틴 저해제는 마이오스타틴-선택적 저해제이며, 선택적으로 마이오스타틴-선택적 저해제는 잠재성 마이오스타틴에 결합하고, 그에 의해 이의 활성화를 저해하는 항체, 예컨대 아피테그로맵이다. 일부 실시형태에서, 마이오스타틴 저해제는 마이오스타틴 및 GDF11에 결합하지만, 액티빈(Activin) A에는 결합하지 않는다.
- [0012] 본 개시내용에 따르면, 근육 강화제로부터 이익을 얻을 것 같은 소정의 SMA 환자 하위집단은 하기를 포함한다: 근육 약화 및/또는 긴장(tightness)을 앓는 환자. 일부 실시형태에서, 피로; 연수 기능 곤란 또는 장애(예를 들어, 기침, 연하 및/또는 섭식 곤란)을 앓는 환자; 및/또는 배출 곤란 또는 장애(예를 들어, 배뇨의 긴박성 및 빈도, 배변 변화 등)를 앓는 환자.
- [0013] 일부 실시형태에서, 환자는 제2형 또는 제2형-유사 SMA를 가지며, 선택적으로, 환자는 2세 이상이다. 일부 실시형태에서, 환자는 보행 불가능 제3형 또는 제3형-유사 SMA를 가지며, 선택적으로, 환자는 2세 이상이다. 일부 실시형태에서, 환자는 보행 가능 SMA를 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 보행 불가능 SMA를 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 2세 미만이다. 일부 실시형태에서, 환자는 13세 내지 21세이며, 선택적으로, 환자는 보행 불가능 제2형 또는 제3형 SMA를 갖는다.
- [0014] 본 개시내용 및 본원에 제시된 데이터에 따르면, 일부 실시형태에서, 치료 용량은 4주마다(즉, Q4W) 또는 매달 투여되는 경우, 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 아피테그로맵이다. 일부 실시형태에서, 20 mg/kg 미만의 치료 용량, 예컨대 2 mg/kg, 5 mg/kg, 7.5 mg/kg, 10 mg/kg, 12 mg/kg 및 15 mg/kg이 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 치료 용량은 10 mg/kg이다. 일부 실시형태에서, 치료 용량은 20 mg/kg이다. 일부 실시형태에서, 치료 용량은 4주마다 1회(즉, Q4W) 또는 매달 1회 투여되는 10 mg/kg이다. 일부 실시형태에서, 치료 용량은 4주마다 1회(즉, Q4W) 또는 매달 1회 투여되는 20 mg/kg이다. 다양한 실시형태에서, 아피테그로맵 요법은 후기-발병 SMA를 갖는 환자에서 운동 기능을 개선시킬 수 있다.
- [0015] 약동학적(PK) 분석은 치료제의 투여량(예를 들어, 치료 용량)과 생물학적 이용가능성(혈청 노출) 간의 관계를 제공한다. 일부 실시형태에서, 치료 용량은 아피테그로맵의 혈청 농도를 정상 상태에서 최저점(C_{trough})에서 측정하는 경우, 아피테그로맵에 대하여 약 25 내지 250 $\mu\text{g/mL}$ 의 혈청 노출을 달성하거나 생성하는 용량이다. 이 결과를 달성하는 용량은 임의의 적합한 경로, 예를 들어, 정맥내 또는 피하에 의해 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 용량은 정맥내 투여에 의해 달성된다.
- [0016] 일부 실시형태에서, 치료 용량은 아피테그로맵의 혈청 농도를 투여(투여한 지) 약 2시간 이내에 피크(C_{max})에서 측정하는 경우, 최대 약 1100 $\mu\text{g/mL}$ 의 혈청 노출, 예를 들어, 약 25 내지 1100 $\mu\text{g/mL}$ 를 달성하거나 생성하는 용량이다. 이 결과를 달성하는 용량은 임의의 적합한 경로, 예를 들어, 정맥내 또는 피하에 의해 투여될 수 있다.
- [0017] 일부 실시형태에서, 약력학(PD) 분석은 표적 결합의 평가, 즉, 잠재성 마이오스타틴(LM)의 혈청 농도에 의해 측정되는 바와 같은 프로/잠재성 마이오스타틴으로의 치료적 항체 결합의 평가를 가능하게 한다. 일부 실시형태에서, 치료 용량은 바람직하게는 정상 상태에서, 예를 들어, 아피테그로맵의 투여 후 14일 이후에 측정되는, 대상체에서 적어도 약 100 또는 바람직하게는 적어도 약 250 ng/mL의 잠재성 마이오스타틴의 혈청 농도를 달성하거나 생성하는 용량이다. 이 결과를 달성하는 용량은 임의의 적합한 경로, 예를 들어, 정맥내 또는 피하에 의해 투여될 수 있다. 예를 들어, 잠재성 마이오스타틴의 혈청 농도는 약 250 ng/mL 이상, 400 ng/mL 이상, 550 ng/mL 이상, 700 ng/mL 이상, 950 ng/mL 이상, 1100 ng/mL 등일 수 있다.
- [0018] 일부 실시형태에서, 표적 결합의 평가를 가능하게 하는 PD 분석은 크레아티닌의 혈청 농도를 측정하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵을 포함하는 치료의 치료적 용량은 대상체에서 치료의 시작 전의 농도에 비하여 크레아티닌의 혈청 농도의 적어도 10%(예를 들어, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30% 이상) 증가를 달성하거나 생성하는 용량이다. 일부 실시형태에서, 크레아티닌의 혈청 농도는 정상 상태에서, 예를 들어, 치료를 시작한지 적어도 2주(예를 들어, 적어도 3주, 적어도 4주 또는 적어도 1개월) 후에 측정된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵을 사용한 치료는 치료 이전 및 이후, 예를 들어, 치료 이전 및 치료 시작 후 정상 상태에서 측정되는 경우, 혈청 크레아티닌의 10% 이상(예를 들어, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30% 이상) 증가를 수득하기에 충분한 양을 투여하고/하거나 투여 계획을 시행하는 것을 포함한다.

- [0019] 아피테그로맵 또는 또 다른 선택적 마이오스타틴 저해제는 단독으로(예를 들어, 단일요법) 또는 또 다른 요법, 예컨대 SMN 상향조절제 또는 교정제 요법(corrector therapy)을 포함하는 SMN 요법 또는 SMN-표적화 요법과 함께(예를 들어, 부가/보조 요법 또는 조합 요법) SMA를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 SMN 상향조절제 요법, 예컨대 누시너센(SPINRAZA®) 또는 리스디플람(EVRYSDI®)으로 치료받는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 SMN 교정제 요법, 예컨대 SMN 유전자 요법, 예를 들어, 오나셈노진 아베파르보백-자이오이(ZOLGENSMA®)로 치료받는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 5세에 또는 그 이후에 SMN 요법을 개시한다. 일부 실시형태에서, 뉴런 지향 요법은 프로그래놀린(progranulin)을 증가시켜, 뉴런 생존력을 유지한다.
- [0020] 일부 실시형태에서, SMN 요법(예를 들어, SMN-표적화 요법, 예를 들어, SMN 상향조절제/교정제 요법) 및 아피테그로맵 요법(예를 들어, 근육-표적화 요법)은 조합 또는 부가 또는 보조 요법으로서 사용된다. 따라서, SMN 요법 및 아피테그로맵은 환자에서 SMA의 치료에 사용될 수 있으며, 치료는 SMA를 치료하기에 충분한 양의 SMN 요법의 시행 및 아피테그로맵의 투여를 포함하며, 아피테그로맵 요법은 4주마다 또는 매달 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 용량으로 환자에게 정맥내 시행된다. 일부 실시형태에서, SMN 요법은 SMN1-지향 유전자 요법이다. 일부 실시형태에서, SMN 요법은 SMN 상향조절제 요법, 예컨대 SMN2-지향 요법이며, 선택적으로, SMN2-지향 요법은 스플라이스 변경제이다. 일부 실시형태에서, SMN 교정제는 경구, 척수강내 또는 정맥내 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 환자는 후기-발병 SMA를 갖는다.
- [0021] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 제2형 또는 제3형 SMA를 갖는 2세 이상의 환자에서 SMA의 치료에 사용하기 위한 아피테그로맵 및 SMN 요법(예를 들어, SMN 상향조절제 또는 교정제 요법, 예를 들어, 누시너센, 리스디플람 및/또는 오나셈노진 아베파르보백-자이오이)을 포함하는 요법을 제공하며, 치료는 SMN 요법의 시행 및 SMA를 치료하기에 충분한 양의 아피테그로맵의 투여를 포함하며, 아피테그로맵 요법은 4주마다 또는 매달 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 용량으로 환자에게 정맥내 시행된다.
- [0022] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 보행 가능 SMA를 갖는 환자에서 SMA의 치료에 사용하기 위한 아피테그로맵 및 SMN 요법(예를 들어, SMN 상향조절제 또는 교정제 요법, 예를 들어, 누시너센, 리스디플람 및/또는 오나셈노진 아베파르보백-자이오이)을 포함하는 요법을 제공하며, 치료는 SMN 요법의 시행 및 SMA를 치료하기에 충분한 양의 아피테그로맵의 투여를 포함하며, 아피테그로맵 요법은 4주마다 또는 매달 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 용량으로 환자에게 정맥내 시행된다.
- [0023] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 보행 불가능 제2형 또는 제3형 SMA를 갖는 13세 내지 21세의 환자에서 SMA의 치료에 사용하기 위한 아피테그로맵 및 SMN 요법(예를 들어, SMN 상향조절제 또는 교정제 요법, 예를 들어, 누시너센, 리스디플람 및/또는 오나셈노진 아베파르보백-자이오이)을 포함하는 요법을 제공하며, 치료는 SMN 요법의 시행 및 SMA를 치료하기에 충분한 양의 아피테그로맵의 투여를 포함하며, 아피테그로맵 요법은 4주마다 또는 매달 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 용량으로 환자에게 정맥내 시행된다.
- [0024] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 2세 미만의 환자에서 SMA의 치료에 사용하기 위한 아피테그로맵 및 SMN 요법(예를 들어, SMN 상향조절제 또는 교정제 요법, 예를 들어, 누시너센, 리스디플람 및/또는 오나셈노진 아베파르보백-자이오이)을 포함하는 요법을 제공하며, 치료는 SMN 요법의 시행 및 SMA를 치료하기에 충분한 양의 아피테그로맵의 투여를 포함하며, 아피테그로맵 요법은 4주마다 또는 매달 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 용량으로 환자에게 정맥내 시행된다.
- [0025] 일부 실시형태에서, 환자는 2 카피의 SMN2 유전자를 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 3 카피의 SMN2 유전자를 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 4 카피의 SMN2 유전자를 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 5 카피의 SMN2 유전자를 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 6 카피의 SMN2 유전자를 갖는다.
- [0026] 일부 실시형태에서, 환자는 조합 요법을 5세에 또는 그 이후에 시작한다. 일부 실시형태에서, 환자는 조합 요법을 5세 이전에 시작한다. 일부 실시형태에서, 환자는 조합 요법을 2세 이전에 시작한다. 일부 실시형태에서, 환자는 조합 요법을 6주령 이전에 시작한다. 일부 실시형태에서, 환자는 유전학적 스크리닝에 의해 SMA로 진단받으며(예를 들어, SMN1 돌연변이의 보유자로 확인되며), 선택적으로, 유전학적 스크리닝은 예를 들어, SMN1 돌연변이(들)에 대한 신생아 스크리닝 또는 자궁내 스크리닝이다. 일부 실시형태에서, 환자는 증상 발현 전(presymptomatic)이다.
- [0027] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵 요법은 SMA를 치료하기 위한 부가 또는 보조 요법으로서 사용된다. 따라서, 아피테그로맵을 포함하는 조성물은 환자에서 후기-발병 SMA의 치료에 사용될 수 있으며, 치료는 치료 용량의 아피테그로맵을 포함하는 조성물의 정맥내 투여를 포함하며, 치료 용량은 4주마다 또는 매달 2 mg/kg 초과 및 최

대 20 mg/kg이며, 환자는 SMN 요법으로 치료받는다. 일부 실시형태에서, SMN 요법은 SMN1-지향 요법이며, 선택적으로, SMN1-지향 요법은 유전자 요법이다. 일부 실시형태에서, SMN 요법은 SMN2-지향 요법이며, 선택적으로, SMN2-지향 요법은 SMN 상향조절제 요법, 예를 들어, 스플라이스 변경제이다. 일부 실시형태에서, 임의의 SMN 요법은 경구, 척추강내 또는 정맥내 시행될 수 있다. 일부 실시형태에서, 환자는 제2형 또는 제2형-유사 SMA를 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 보행 불가능 제3형 또는 제3형-유사 SMA를 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 보행 가능 제3형 또는 제3형-유사 SMA를 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 2 카피의 SMN2 유전자를 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 3 카피의 SMN2 유전자를 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 4 카피의 SMN2 유전자를 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 5 카피의 SMN2 유전자를 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 6 카피의 SMN2 유전자를 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 5세 이전에 SMN 교정제 요법을 시작한다. 일부 실시형태에서, 환자는 5세에 또는 그 이후에 SMN 교정제 요법을 시작한다. 일부 실시형태에서, 환자는 유전학적 스크리닝에 의해 SMA로 진단받으며(예를 들어, SMN1 돌연변이의 보유자로 확인되며), 선택적으로, 유전학적 스크리닝은 신생아 스크리닝 또는 자궁내 스크리닝이다. 일부 실시형태에서, 환자는 SMA로 진단받은 태아이다. 일부 실시형태에서, 환자는 자궁 내에서 아피테그로맵으로 치료받은 태아이다. 일부 실시형태에서, 환자는 증상 발현 전이다. 일부 실시형태에서, 환자는 아피테그로맵 요법 이전에 SMN 교정제로 치료받는다. 일부 실시형태에서, 환자는 SMN 교정제 요법을 받기 전에 아피테그로맵으로 치료받는다.

[0028] 아피테그로맵 요법으로부터 이익을 얻을 수 있는 SMA 환자는 하기의 기준 중 하나 이상을 만족하는 환자를 포함한다: SMA에 대한 요법을 받기 전에 5q SMA 및 후기-발병(및/또는 제2형, 제2형-유사, 제3형 또는 제3형-유사) SMA의 문서화된 진단을 가짐; 5q 돌연변이에 의해 유발되지 않는 SMA를 가짐; WHO 운동 지표(WHO motor milestone) 정의에 따라 독립적으로 앉을 수 있는 보행 불가능한 대상체; 30초 이내에 10 미터 넘게 보조 없이 독립적으로 보행할 수 있는 보행 가능한 대상체; 63 이하의 해머스미스 척도 개정판(Revised Hammersmith Scale; RHS) 점수 및/또는 10 이상의 해머스미스 운동 기능 척도 확장판(Hammersmith Functional Motor Scale Expanded; HFSME) 점수를 갖는 대상체; 치료 전 2주 이내에 매일 16시간 초과 동안 양압 또는 만성 주간 비침습적 환기 지원과 함께 기관절개술을 사용하지 않는 대상체; 치료 전 2주 이내에 대상체의 웰빙을 방해하는 어떠한 급성 또는 동시이환 질환도 갖지 않는 대상체; 중증 척추측만증 또는 구축을 갖지 않는 대상체; 및/또는 승인된 SMN-표적화 요법, 예를 들어, SMN 상향조절제(SMN 교정제로도 알려져 있음) 요법을 제외하고, 전신 코르티코스테로이드, 발프로산 또는 잠재적인 근육 또는 신경근 효과를 갖는 요법을 60일 이내에 사용하지 않은 대상체. 잠재적인 근육 또는 신경근 효과를 갖는 요법은 안드로겐, 인슐린-유사 성장 인자, 성장 호르몬, 전신 베타-효능제, 보툴리눔 독소, 근육 이완제, 근육 강화 보조제 또는 아세틸콜린에스테라제 저해제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 환자는 SMA에 대한 요법을 받기 전에 5q SMA 및 후기-발병(및/또는 제2형, 제2형-유사, 제3형 또는 제3형-유사) SMA의 문서화된 진단을 가지며, 상기 열거된 추가의 기준 중 하나 이상을 만족한다. 다양한 실시형태에서, 본원에 개시된 방법은 예를 들어, 본원에 개시된 투여량 또는 계획에 따른 아피테그로맵을 사용하여 치료를 위한 이러한 환자 또는 환자 모집단(들)의 선택을 포함한다.

[0029] 아피테그로맵 요법으로부터 이익을 얻을 수 있는 SMA 환자는 하기의 기준 중 하나 이상을 만족하는 환자를 포함한다: 1, 2, 3 또는 4 카피의 SMN2 유전자를 가지며, 세계 보건 기구(WHO) 운동 발달 척도: 1) 지지 없이 앉기(예를 들어, 머리를 적어도 10초 동안 세우기; 균형을 잡기 위해 팔이나 손을 사용하지 않음); 2) 손과 무릎으로 기어가기(예를 들어, 연속하여 적어도 3회의 동작과 배가 지지면에 닿지 않음); 3) 보조 하에 서기(예를 들어, 어떠한 물체에도 기대지 않고 적어도 10초 동안 두 발로 직립); 4) 보조 하에 걷기(예를 들어, 안정한 물체를 잡고 적어도 5걸음 내딛음); 5) 지지 없이 서기(예를 들어, 사람이나 물체와의 접촉 없이 적어도 10초); 및 6) 지지 없이 걷기(예를 들어, 독립적으로 적어도 5걸음 내딛음)에 따른 대근육(gross) 운동 지표 중 하나 이상을 달성함.

[0030] 아피테그로맵 요법으로부터 이익을 얻을 수 있는 SMA 환자는 하기의 기준 중 하나 이상을 만족하는 환자를 포함한다: 1, 2, 3 또는 4 카피의 SMN2 유전자를 가지며, HFMSE: 1) 목 가누기(예를 들어, 엎드려 누워 있는 동안 머리를 들거나 가눌 수 있음); 2) 구르기; 3) 삼각 자세로 앉기(예를 들어, 앉아 있는 동안 손을 사용하여 스스로 지지함); 4) 지지 없이 앉기; 5) 지지와 함께 서기; 6) 기기/기어가기; 7) 기립 자세를 위해 무언가를 잡아당기기(예를 들어, 기립 자세를 위해 무언가를 잡아당기고, 가구를 잡고 나아감); 8) 지지 없이 서기; 9) 독립적으로 걸음을 몇번 내딛지만 넘어짐; 10) 단독으로 걷기(예를 들어, 독립적으로 걷기, 지지 없이 걷기); 11) 물체(예를 들어, 장난감)를 잡기 위해 쪼그리고 앉기; 12) 계단 위아래로 걷기/기기; 13) 점프하기; 14) 발을 번갈아 계단 오르기; 15) 한 발로 뛰기; 16) 발을 번갈아 계단 내려가기에 따른 대근육 운동 지표 중 하나 이상을 달성함.

- [0031] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 아피테그로맵으로 치료받는 환자는 SMN-표적화 요법(SMN 상향조절제 또는 교정제로도 지칭됨), 예컨대 누시너센, 리스디플람 또는 오나센노진 아베파르보백-자이오이를 받았거나, 이로 치료받는다. 일부 실시형태에서, 환자는 5세 이전에 SMN 상향조절제(교정제) 요법을 개시한다. 일부 실시형태에서, 환자는 5세에 또는 그 이후에 SMN 상향조절제(교정제) 요법을 개시한다. 일부 실시형태에서, SMN 교정제 요법은 SMN2 상향조절제 요법이다. 일부 실시형태에서, SMN 교정제 요법은 SMN1 유전자 요법이다.
- [0032] 일부 실시형태에서, 환자는 운동 기능 개선, 질병 안정화 및/또는 질병 진행의 지연을 특징으로 하는 임상적 이익을 달성하는 데 충분한 치료 용량으로 적어도 6개월(예를 들어, 6개월, 12개월, 24개월 또는 그 이상) 동안 아피테그로맵 요법을 받는다.
- [0033] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵 요법을 받는 환자는 운동 기능의 개선을 획득할 수 있다. 운동 기능 개선은 HFMSE 점수 또는 RHS 점수의 증가에 상응할 수 있다. 예를 들어, 환자는 아피테그로맵(즉, 아피테그로맵 요법)을 사용한 6개월, 12개월 또는 24개월의 치료 후에 기준선에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 1점, 2점, 3점, 4점, 5점 또는 그 이상의 증가를 달성할 수 있다. 일부 실시형태에서, 12개월의 아피테그로맵 요법은 조기 연령에 백그라운드 SMN-표적화 요법을 개시하였던 환자에서 기준선에 비하여 HFMSE 점수의 3점 이상의 증가(예를 들어, 적어도 3점, 적어도 5점, 적어도 10점, 최대 약 20점)를 생성할 수 있다. 일부 실시형태에서, HFMSE 점수의 개선은 상가적이며, 백그라운드 요법, 예를 들어, 백그라운드 SMN 상향조절제/교정제 요법과 상승적일 수 있다. 일부 실시형태에서, 24개월의 아피테그로맵 요법은 조기 연령(예를 들어, 2세 미만)에 백그라운드 SMN 요법을 개시하였던 환자에서 기준선에 비하여 HFMSE 점수의 3점 이상의 증가(예를 들어, 적어도 3점, 적어도 5점, 적어도 10점, 최대 약 20점)를 생성할 수 있다. 일부 실시형태에서, HFMSE 점수의 개선은 상가적이며, 백그라운드 요법, 예를 들어, 백그라운드 SMN 상향조절제/교정제 요법과 상승적일 수 있다.
- [0034] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵 요법을 받는 환자는 질병 안정화를 가질 수 있다. 질병 안정화는 예를 들어, 적어도 24개월 동안 기준선에 비한 HFMSE 점수 또는 RHS 점수의 넷 제로(net zero)(예를 들어, 적어도 변화 또는 증가가 없음) 또는 거의 넷 제로인 변화에 상응할 수 있다. 일부 실시형태에서, 이는 운동 기능의 점진적인 저하가 예상되는 미처리 환자 모집단(예를 들어, 자연 경과) 또는 종래 기술 방법(예를 들어, 백그라운드 요법)으로 치료받는 환자 모집단에 비하여 임상적으로 의미 있는 결과이다.
- [0035] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵 요법을 받는 환자는 질병 진행의 지연을 가질 수 있다. 질병 진행의 지연은 예를 들어, 적합한 대조군(예를 들어, 특정 환자 모집단의 자연 경과를 나타내는 미처리 환자)에 비하여, 시간이 지남에 따라, 예를 들어, 적어도 12 또는 24개월의 치료 후에 HFMSE 점수의 더 느린 속도의 감소를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 지연은 보행 가능에서 보행 불가능 SMA로의 나중의 전환을 포함할 수 있다.
- [0036] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 아피테그로맵을 받지 않은 대조군에 비하여, 환자 모집단에서 치료 반응을 증가시킬 수 있다.
- [0037] 임의의 실시형태에서, 치료적 유효량의 아피테그로맵은 12개월의 치료 후에 또는 24개월의 치료 후에 환자에서 심각한 유해 사례를 야기하지 않는다.
- [0038] 본 개시내용은 잠재성 마이오스타틴의 활성화를 선택적으로 저해할 수 있는 항-프로/잠재성 마이오스타틴 항체가 백그라운드 SMN 상향조절제 요법(예를 들어, 누시너센, 리스디플람 또는 오나센노진 아베파르보백-자이오이)이 진행 중이거나, 이것이 진행 중이 아닐 수 있는 SMA 환자를 포함하는 SMA를 갖는 인간 환자에서 근육 기능을 개선시킬 수 있으며, 일부 경우에 유해 사례를 회피하면서, 특정 집단 모집단에서 전형적으로 예상되거나 관찰되지 않는 놀라운 정도로 개선시킬 수 있다는 관찰에 적어도 부분적으로 기초한다(예를 들어, 문헌[Mercuri et al. (2018) New Engl J Med 378(7):625-635]과 비교). 따라서, 본 개시내용은 인간 대상체에서 SMA를 치료하기 위한 항-프로/잠재성 마이오스타틴 항체를 포함하는 방법, 용도 및 조성물의 다양한 실시형태를 제공한다. 더욱이, 신경근 질병을 치료하기 위한 선택적 마이오스타틴 저해의 임상적 이익을 입증하는 본원에 제시된 데이터에 기초하여, 본 개시내용은 또한, 다른 선택적 마이오스타틴 저해제가 또한 유사한 방식으로 사용될 수 있다는 개념을 포괄한다. 이들은 예를 들어, 마이오스타틴을 선택적으로 저해할 수 있지만 다른 관련 성장 인자, 예컨대 액티빈 A를 남겨두는 중화 항체, 및 마이오스타틴에 우선적으로 결합하도록 조작된 리간드 트랩을 포함할 수 있다.
- [0039] 일부 실시형태에서, 2 초과 및 최대 20 mg/kg의 치료적 유효량의 아피테그로맵은 대상체에서 하기 중 하나 이상을 달성한다: 대조군에서의 저하에 비하여 운동 기능의 유지, 질병 진행의 지연, 보행 가능 제3형 SMA 환자가

보행 불가능이 되는 것의 지연 또는 예방, 호흡 보조 또는 개입에 대한 필요성의 지연 또는 예방, 대조군과 비교하여 하나 이상의 운동 기능 점수의 저하 속도의 감소 및/또는 기준선과 비교하여 하나 이상의 운동 기능 점수의 적어도 넷 제로의 변화 유지. 일부 실시형태에서, 양은 4주마다 또는 매달 정맥내 투여되는 2 초과 및 최대 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량이다. 일부 실시형태에서, 기준선으로부터의 평균 저하가 이 환자 모집단에서 관찰될 수 있지만, 대다수의 환자는 질병 안정화를 보인다(RHS의 변화 또는 증가 없음). 일부 실시형태에서, 환자 모집단 내의 하위세트(예를 들어, 10% 이상, 예를 들어, 15% 이상, 20% 이상)의 환자는 단일요법으로서 아피테그로맵을 사용한 12개월의 치료 후에 RHS의 3점 이상의 증가를 달성한다. 일부 실시형태에서, 환자 모집단 내의 하위세트(예를 들어, 10% 이상, 예를 들어, 15% 이상, 20% 이상)의 환자는 단일요법으로서 아피테그로맵을 사용한 24개월의 치료 후에 RHS의 3점 이상의 증가를 달성한다.

[0040] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 아피테그로맵을 포함하는 조성물 및 SMN-표적화 요법(예를 들어, SMN 상향조절제)을 포함하는 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 인간 대상체에서의 SMA의 치료 방법을 제공하며, 대상체에게 예를 들어, 적어도 14명의 대상체의 코호트에서, 치료 이전의 기준선 점수에 비하여, HFMSE 점수의 적어도 1점의 평균 증가를 생성하기에 충분한 2 초과 및 최대 20 mg/kg의 양으로 적어도 6개월 또는 12개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맵이 투여된다.

[0041] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 SMN 상향조절제를 받고 있는 인간 대상체에서 SMA를 치료하는 데 사용하기 위한 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 제공하며, 대상체에게 예를 들어, 적어도 14명의 대상체의 코호트에서, 치료 이전의 기준선 점수에 비하여, HFMSE 점수의 평균 적어도 1점 증가를 생성하기에 충분한 2 초과 및 최대 20 mg/kg의 양으로 적어도 6개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맵이 투여된다.

[0042] 일부 실시형태에서, SMN 치료를 받고 있는 인간 대상체에서 SMA를 치료하는데 사용하기 위한 아피테그로맵을 포함하는 조성물은 보건 의료 시설에서 정맥내로 투여된다. 일부 실시형태에서, SMN 치료를 받고 있는 인간 대상체에서 SMA를 치료하는데 사용하기 위한 아피테그로맵을 포함하는 조성물은 보건 의료 시설 외의 장소에서, 예를 들어, 대상체의 집에서 정맥내로 투여된다. 일부 실시형태에서, SMN 치료를 받고 있는 인간 대상체에서 SMA를 치료하는데 사용하기 위한 아피테그로맵을 포함하는 조성물은 보건 의료 종사자, 예를 들어, 보건 의료 전문가에 의해 대상체의 집에서 정맥내로 투여된다. 일부 실시형태에서, SMN 상향조절제를 받고 있는 인간 대상체에서 SMA를 치료하는데 사용하기 위한 아피테그로맵을 포함하는 조성물은 예를 들어, 보건 의료 종사자, 예를 들어, 보건 의료 전문가에 의해 대상체의 집에서 피하로 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵을 포함하는 조성물은 환자에 의해 피하로 투여된다.

[0043] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 SMN 상향조절제를 받고 있는 인간 대상체에서 SMA를 치료하기 위한 조성물의 제조에서의 아피테그로맵의 용도를 제공하며, 대상체에게 예를 들어, 적어도 14명의 대상체의 코호트에서, 치료 이전의 기준선 점수에 비하여, HFMSE 점수의 평균 적어도 1점 증가를 생성하기에 충분한 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg(예를 들어, 10 mg/kg 또는 20 mg/kg)의 양으로 적어도 6개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맵이 투여된다.

[0044] 일부 실시형태에서, SMA는 후기-발병 SMA이다. 일부 실시형태에서, SMA는 제2형 SMA 또는 제2형-유사 SMA이다. 일부 실시형태에서, SMA는 보행 불가능 제3형 SMA 또는 제3형-유사 SMA이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 5세 내지 21세이다. 일부 실시형태에서, SMN 상향조절제 요법은 누시너센, 리스디플람 및/또는 오나셈노진 아베파르보백-자이오이다. 일부 실시형태에서, SMN 상향조절제 요법은 누시너센이다. 일부 실시형태에서, SMN 상향조절제 요법은 리스디플람이다. 일부 실시형태에서, 충분한 양은 2 초과 및 최대 20 mg/kg, 선택적으로 약 5, 7.5, 10, 15 또는 20 mg/kg의 정맥내 용량이다. 일부 실시형태에서, 치료 용량의 아피테그로맵은 예를 들어, 대다수(예를 들어, 50% 초과, 예컨대 60% 초과)의 환자 모집단의 환자에서 HFMSE를 1점 이상 증가시키고/시키거나, 예를 들어, 적어도 20%(예를 들어, 적어도 25%)의 환자 모집단의 환자에서 HFMSE를 3점 이상 증가시키기에 충분하다.

[0045] 일부 실시형태에서, SMA는 후기-발병 SMA이며, 후기-발병 SMA는 제2형 SMA 또는 제2형-유사 SMA이며, 환자는 조기 연령(예를 들어, 5세 이전)에 백그라운드 SMN 교정제 요법을 개시하였다. 아피테그로맵 요법은 이 환자 모집단에서 유의한 운동 기능 개선(예를 들어, HFMSE 점수의 5점 이상의 증가)을 달성할 수 있다. 일부 실시형태에서, 환자는 기준선에 비하여 12개월의 아피테그로맵 요법 시에 HFMSE의 3+점 증가, 5+점 증가 또는 10+점 증가를 획득하며, 기준선은 아피테그로맵의 처음의 투여 이전에 또는 그 때에 측정된다. 일부 실시형태에서, 환자는 기준선에 비하여 24개월의 아피테그로맵 요법 시에 HFMSE의 3+점 증가, 5+점 증가 또는 10+점 증가를 획득하며, 기준선은 아피테그로맵의 처음의 투여 이전에 또는 그 때에 측정된다. 일부 실시형태에서, 환자는 12개월의 아

피테그로맵 치료에 비하여 24개월의 아피테그로맵 치료 시에 기준선에 비한 더 큰 HFMSSE 증가를 획득한다.

- [0046] 일부 실시형태에서, 대상체는 WHO 운동 발달 지표 분류에 기초하여, 4 내지 9개월령에 도움 없이 앉는 능력이 생기지 않았던 환자이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 4 내지 9개월령에 도움 없이 앉는 능력을 갖는 환자이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 5 내지 11개월령에 도움을 받아 서는 능력이 생기지 않았던 환자이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 5 내지 11개월령에 도움을 받아 서는 능력을 갖는 환자이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 5 내지 13개월령에 손과 무릎으로 기어가는 능력이 생기지 않았던 환자이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 5 내지 13개월령에 손과 무릎으로 기어가는 능력을 갖는 환자이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 6 내지 14개월령에 도움을 받아 걷는 능력이 생기지 않았던 환자이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 6 내지 14개월령에 도움을 받아 걷는 능력을 갖는 환자이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 7 내지 14개월령에 단독으로 서는 능력이 생기지 않았던 환자이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 7 내지 14개월령에 단독으로 서는 능력을 갖는 환자이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 8 내지 18개월령에 단독으로 걷는 능력이 생기지 않았던 환자이다. 일부 실시형태에서, 걸을 수 없는 임의의 상기 언급된 환자는 또한 제2형, 제2형-유사, 제3형 또는 제3형-유사 SMA를 갖는 것을 특징으로 할 수 있다. 일부 실시형태에서, (보조 하에 또는 보조 없이) 걸을 수 있는 임의의 상기 언급된 환자는 또한, 제3형 또는 제3형-유사 SMA를 갖는 것을 특징으로 할 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 5세 이전에 SMN 상향조절제/교정제 요법을 개시하였다. 일부 실시형태에서, 대상체는 5세 이후에 SMN 상향조절제/교정제 요법을 개시하였다. 일부 실시형태에서, 임의의 상기 언급된 환자는 마이오스타틴 저해제(예를 들어, 아피테그로맵)를 사용한 6 내지 12개월의 치료 후에, WHO 운동 발달 지표에 따른 하나 이상의 새로운 지표(들)를 얻을 수 있다. 일부 실시형태에서, 임의의 상기 언급된 환자는 마이오스타틴 저해제(예를 들어, 아피테그로맵)를 사용한 6 내지 24개월의 치료 후에, WHO 운동 발달 지표에 따른 1, 2 또는 3개의 새로운 지표(들), 예를 들어, 독립적으로 걷는 능력, 독립적으로 서는 능력, 보조 하에 서기, 손과 무릎으로 기어가기 및/또는 보조 하에 걷기 중 하나 이상을 얻을 수 있다.
- [0047] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 환자에서 SMA를 치료하는 방법을 제공하며, 당해 방법은 치료적 유효량의 마이오스타틴 저해제, 예를 들어, 아피테그로맵을 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 치료적 유효량은 12, 24 또는 36개월의 치료 후에 WHO 운동 발달 지표 중 하나 이상을 달성하기에 충분한 양이며, 환자는 기준선에서 하나 이상의 WHO 운동 발달 지표를 수행할 수 없다.
- [0048] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵으로 치료받을 표적 환자 모집단은 마이오스타틴 저해제(예를 들어, 아피테그로맵) 요법을 시작할 때 12세 이하인 환자를 포함한다. 일부 실시형태에서, 표적 환자 모집단은 2세 이상인 환자를 포함한다. 일부 실시형태에서, 표적 환자 모집단은 2 내지 12세인 환자를 포함한다. 일부 실시형태에서, 표적 환자 모집단은 2 내지 5세인 환자를 포함한다.
- [0049] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 SMA 환자에게 단일요법으로서 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 (예를 들어, 척추 유합술(spinal fusion)로 인하여) SMN 상향조절제 요법에 필요한 바와 같은 척추강내 주사를 받을 수 없거나, SMN 상향조절제 요법에 참여하지 않기로 한 SMA 환자에게 단일요법으로서 투여된다.
- [0050] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 인간 대상체에서 후기-발병 SMA의 치료를 위한 약제학적 조성물(예를 들어, 의약)의 제조에서의 아피테그로맵의 용도를 제공한다. 의약은 4주마다 또는 매달 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량으로의 대상체로의 투여를 위한 것이며, 선택적으로, 대상체는 5세 이전에 SMA에 대한 운동 뉴런-지향 요법을 개시하였으며, 운동 뉴런-지향 요법은 SMN1 또는 SMN2 발현을 증가시킨다. 제조 프로세스는 아피테그로맵에 상응하는 재조합 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 생성할 수 있는 아피테그로맵 면역 글로불린 폴리펩티드의 중쇄 및 경쇄의 핵산 서열을 갖는 벡터 또는 벡터들을 포함하는 세포주를 제공하는 단계를 포함할 수 있다. 이러한 세포주를 사용하여, 세포 배양물, 예컨대 포유동물 세포 배양물, 예를 들어, CHO 세포에서 아피테그로맵을 생성할 수 있다. 일부 실시형태에서, 대규모(예를 들어, 250 L, 1000 L, 2000 L, 3000 L, 4000 L 등) 생물반응기를 사용하여 아피테그로맵을 생성할 수 있다. 이어서, 재조합 항체 분자는 세포 배양물로부터 정제될 수 있으며, 정제된 항체는 아피테그로맵 및 하나 이상의 부형제를 포함하는 약제학적 조성물 내로 제형화된다. 당해 프로세스는 전형적으로 멸균 여과 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 정맥내 투여에 적합한, 약 50 mg/mL 아피테그로맵을 함유하는 액체 제형이다.
- [0051] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 다회용량 바이알(vial), 예컨대 유리 바이알에 함유된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵을 내부에 함유하는 용기(예컨대, 유리 바이알)는 키트의 일부이다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 사전-충전된 시린지(syringe)에 포함된다.

도면의 간단한 설명

[0052]

도 1은 15개월의 누시너센 치료 후의 HFMSE 점수를 보여준다.

도 2a는 24개월에 걸친 HFSME (95% CI)의 기준선에 비한 평균 변화를 보여준다.

도 2b는 24개월에 걸친 RULM(95% CI)의 평균 변화를 보여준다.

도 3a는 12개월의 아피테그로맵 치료 시의 HFSME와 RULM 간의 상관관계를 보여준다. 도 3b는 24개월의 아피테그로맵 치료 시의 HFSME와 RULM 간의 상관관계를 보여준다.

도 4는 24개월의 아피테그로맵 치료에 걸친 HFMSE 점수(좌측 패널)와 RULM 점수(우측 패널)의 평균 변화를 보여준다.

도 5는 제2형 및 보행 불가능 제3형 SMA 환자에서 기준선으로부터의 HFMSE 점수의 변화와 기준선 연령 간의 관계를 보여준다.

도 6a는 기준선으로부터의 HFMSE의 변화와 잠재성 마이오스타틴 농도 대 연령의 비의 상관관계를 보여준다.

도 6b는 기준선으로부터의 HFMSE의 변화와 잠재성 마이오스타틴 배수-변화 대 연령의 비의 상관관계를 보여준다.

도 7은 제2형 및 보행 불가능 제3형 SMA 환자의 PEDI-CAT 점수를 보여준다.

도 8은 제2형 및 보행 불가능 제3형 SMA 환자에서의 PROMIS 점수를 보여준다.

도 9a는 제2형 및 제3형 SMA 환자의 근육 기능 중증도를 보여준다.

도 9b는 제2형 및 제3형 SMA 환자의 피로 중증도를 보여준다.

도 9c는 제2형 및 제3형 SMA 환자의 연수 기능 중증도를 보여준다.

도 9d는 제2형 및 제3형 SMA 환자의 배출 중증도를 보여준다.

도 9e는 제2형 및 제3형 SMA 환자의 일상 생활 중증도를 보여준다.

도 9f는 제2형 및 제3형 SMA 환자의 사회적 영향 중증도를 보여준다.

도 10a는 아피테그로맵으로 치료받는 비-인간 영장류에서 근육 부피의 변화와 혈청 크레아티닌의 변화 간의 관계를 보여준다.

도 10b는 아피테그로맵으로 치료받는 건강한 인간 자원자에서 혈청 크레아티닌의 변화 퍼센트를 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0053]

정의

[0054]

본 개시내용이 더욱 용이하게 이해될 수 있도록, 소정의 용어가 먼저 정의된다. 이들 정의는 본 개시내용의 나머지의 견지에서 그리고 당업자에 의해 이해되는 바와 같이 관독되어야 한다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용되는 모든 기술 및 과학 용어는 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 추가의 정의는 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용에 내내 제시되어 있다.

[0055]

투여하다: 용어 "투여하다", "투여하는" 및 "투여"는 대상체의 계 내로의 또는 대상체 내의 또는 대상체 상의 (각각 전신 및 국소 투여) 특정 영역으로의 치료제(예를 들어, 항-프로/잠재성 마이오스타틴 항체, 예를 들어, 아피테그로맵)의 임의의 전달 방법을 포함한다. 일부 실시형태에서, 치료제는 아피테그로맵이다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 조성물, 예를 들어, 약제학적 조성물로서 투여를 위해 제형화된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 정맥내 투여를 위해 제형화된다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 정맥내 주사/주입에 의해, 예를 들어, 정맥내 주입에 의해 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 예를 들어, 대략 1 내지 2시간에 걸쳐 정맥내 주입에 의해 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 대략 2시간에 걸쳐 정맥내 주입에 의해 투여된다. 일부 실시형태에서, 주입 기간은 2시간 미만 1시간 이상이다.

[0056]

항체: 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "항체"는 임의의 자연 발생, 재조합, 변형된 또는 조작된 면역글로불린 또는 면역글로불린-유사 구조 또는 이의 항원-결합 단편 또는 부분, 또는 이의 유도체를 포괄한다. 따라서, 당

해 용어는 표적 항원에 특이적으로 결합하는 면역글로불린 분자를 지칭하며, 예를 들어, 키메라, 인간화, 완전 인간 및 다중특이적 항체(이중특이적 항체 포함)를 포함한다. 온전한 항체는 일반적으로 적어도 2개의 전장 중쇄 및 2개의 전장 경쇄를 포함할 것이지만, 일부 예에서, 더 적은 쇄, 예컨대 중쇄만을 포함할 수 있는 낙타과에서 자연 발생하는 항체를 포함할 수 있다. 항체는 단일의 공급원으로부터 단독으로 유래될 수 있거나, 항체의 상이한 부분이 2개의 상이한 항체로부터 유래될 수 있는 "키메라"일 수 있다. 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 재조합 DNA 기법에 의해 또는 온전한 항체의 효소적 또는 화학적 절단에 의해 하이브리도마에서 생성될 수 있다. 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 항체는 모노클로날 항체, 다중특이적 항체, 예컨대 이중특이적 항체, 미니바디, 도메인 항체, 합성 항체(때때로 본원에서 "항체 모방체"로 지칭됨), 키메라 항체, 인간화 항체, 인간 항체, 항체 융합체(때때로 본원에서 "항체 컨주게이트"로 지칭됨)를 포함한다. 용어 "항원 결합 단편"은 애드넥틴(adnectin)을 포괄한다. 본원에 개시된 치료 방법, 용도 및 조성물의 다양한 실시형태에서, 항체는 프로/잠재성 마이오스타틴 항체(예를 들어, 아피테그로맵)이다.

[0057] *아피테그로맵*: 아피테그로맵("SRK-015"로도 지칭됨)은 전구형태, 즉, 비활성 전구체 형태의 마이오스타틴 - 즉, 프로마이오스타틴 및 잠재성 마이오스타틴에 높은 친화성으로 특이적으로 결합함으로써 마이오스타틴 활성화를 저해하는 조사용 완전 인간, 모노클로날 항체이다. 예를 들어, CAS 등록 번호 2278276-46 1; 문헌 [International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN) (2020) WHO Drug Information, Vol. 34, No. 2 at pages 272-273]을 참조하고; GtoPdb Ligand ID: 11180; GtoPdb PubChem SID: 434122240; IMGT/mAb-DB 데이터베이스 ID: 829; NIH ChemIDplus 데이터베이스: RN: 2278276-46-1; UNII: UZ54216NOY도 또한 참조한다. 아피테그로맵은 인간 면역글로불린 G4(IgG4)/람다 아이소타입을 갖는다. 아피테그로맵은 잠재성 마이오스타틴의 톨로이드(tolloid)-매개된 절단을 잠재성 마이오스타틴의 활성 형태에 대해 저해함으로써 근육 성장을 저해하는 성숙 마이오스타틴 성장 인자의 활성화 및 방출을 방지하는 방식으로 잠재성 마이오스타틴에 결합한다. 아피테그로맵은 선택적 마이오스타틴 저해제(마이오스타틴-선택적 활성화 저해제)이다. 예를 들어, 국제 공개 제WO 2017/049011호를 참조한다. 용어 "선택적 마이오스타틴 저해제"(또는 "마이오스타틴-선택적 저해제")는 구조적으로 관련된 성장 인자, 예컨대 액티빈 A에 영향을 미치지 않고, 마이오스타틴/GDF-8의 활성화 또는 활성을 차단하거나, 저해하거나, 다르게는 길항시킬 수 있는 작용제를 지칭한다. 아피테그로맵은 카바트 넘버링 시스템에 의해 정의된 바와 같은 SEQ ID NO: 1(HCDR1), SEQ ID NO: 2(HCDR2), SEQ ID NO: 3(HCDR3), SEQ ID NO: 4(LCDR1), SEQ ID NO: 5(LCDR2) 및 SEQ ID NO: 6(LCDR3); 또는 IMGT 넘버링 시스템에 의해 정의된 바와 같은 SEQ ID NO: 7(HCDR1), SEQ ID NO: 8(HCDR2), SEQ ID NO: 9(HCDR3); SEQ ID NO: 10(LCDR1), SEQ ID NO: 11(LCDR2) 및 SEQ ID NO: 12(LCDR3)의 CDR 영역; SEQ ID NO: 13의 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 14의 경쇄 가변 영역; 및 SEQ ID NO: 15의 중쇄 아미노산 서열 및 SEQ ID NO: 16의 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 아피테그로맵은 소아과 및 성인 환자에서의 SMA의 치료를 위해 개발 중이다.

[0058] *기준선*: 본원에 사용되는 바와 같이, SMA-관련 파라미터의 맥락에서 용어 "기준선" 또는 "기준선 점수"는 본 개시내용의 SMA 요법을 사용한 치료의 시작 시의 또는 그 이전의(예를 들어, 치료를 시작하기 전 6개월 이내의)(예를 들어, 단독으로 또는 SMN 요법을 포함하는 백그라운드 요법에 대한 보조제로서 아피테그로맵의 초기 투여 시의) 환자의 SMA-관련 파라미터의 수치적 값을 지칭한다. SMA-관련 파라미터의 예에는 운동 기능 척도에 대한 점수, 예를 들어, 상지 기능평가 개정판(RULM) 점수, 해머스미스 운동 기능 척도 확장판(HFMSE) 점수 및/또는 해머스미스 척도 개정판(RHS) 점수가 포함된다.

[0059] 다른 실시형태에서, 기준선 RULM, RHS 또는 HFMSE 점수는 아피테그로맵, 예를 들어, SMN 요법의 백그라운드 요법에 대한 보조제로서 아피테그로맵으로 치료받을 환자에서(예를 들어, 후기-발병 SMA를 갖는 환자, 예를 들어, 보행 불가능 형태의 SMA, 예컨대 제2형 또는 보행 불가능 제3형 SMA를 갖는 환자에서) 측정된다. 일부 실시형태에서, 기준선 점수는 아피테그로맵을 사용한 치료(즉, 아피테그로맵 요법)의 시작 시에 또는 그 이전에 측정된다. 일부 실시형태에서, 환자는 기준선 측정 시에 SMN 요법이 진행 중이다. 일부 실시형태에서, 환자는 기준선 측정 이전에 적어도 6개월 동안 SMN 요법이 진행 중이었다. 일부 실시형태에서, 환자는 기준선 측정이 이루어지는 시기인 아피테그로맵 요법을 개시할 때, 적어도 2년 동안 SMN 요법이 진행 중이었다. 일부 실시형태에서, 따라서, 아피테그로맵 요법의 치료 효과를 평가하기 위해 사용되는 기준선 점수는 존재한다면, 백그라운드 요법의 결과로서의 치료 효과에 더해진다. 일부 실시형태에서, 환자는 예를 들어, 치료-전에 대하여 측정되는 1 내지 7 점의 운동 기능 점수의 증가에 의해 단독의 백그라운드 요법에 반응하였으며, 이는 단독의 SMN 백그라운드 요법의 효과를 개선시키는 아피테그로맵의 치료 능력을 나타낸다.

[0060] RHS(문헌[Ramsey et al. (2022) PLOS ONE <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0278996>]) 및 HFMSE(문헌[Main et al. (2003). Eur J Paediatr Neurol. 7(4):155-9]) 둘 모두가 제2형 및 제3형 SMA를 갖는 환자의 신

체 능력을 평가하는데 입증된 바 있다. RULM은 또한, SMA를 갖는 보행 가능 및 보행 불가능 환자의 상지 기능을 조사하기 위해 사용된 바 있다(문헌[Mazzone et al. (2017) Muscle Nerve. 55(6):869-874]).

[0061] 일부 실시형태에서, HFMSE는 제2형 및 제3형 SMA를 갖는 환자의 신체 능력을 평가하기 위해 사용된다(문헌 [O'Hagen et al. (2007) Neuromuscul Disord. 17(9-10):693-697]; 문헌[Glanzman et al. (2011) J Child Neurol. 26(12):1499-1507]). 일부 실시형태에서, HFMSE는 보행 불가능 SMA 환자를 평가하기 위해 사용된다. HFMSE는 다양한 활동을 수행하기 위한 개인의 능력을 평가하기 위한 33개 항목으로 이루어진다. 상기 열거된 파라미터에 대한 각각의 움직임의 질 및 실행은 0, 1, 2의 척도로 등급화되며, 여기서, 0은 불능을 나타내며, 1은 변경 또는 조정과 함께 수행됨을 나타내며, 2는 변경 또는 조정이 없음을 나타낸다. 달성 가능한 최대 점수는 66이다.

[0062] 다른 실시형태에서, 기준선 해머스미스 영아 신경학적 검사(Hammersmith Infant Neurological Exam; HINE) 점수가 아피테그로맵, 예를 들어, SMN 요법의 백그라운드 요법에 대한 보조제로서의 아피테그로맵으로 치료받을 환자에서 측정된다. HINE는 각 발달 운동 지표에 대하여 최대 2 내지 4점의 점수를 사용하여, 운동 지표 발달의 7가지 상이한 부문, 예를 들어, 발차기, 목 가누기, 구르기, 앉기, 기어가기, 서기 또는 걷기를 평가한다(문헌 [Day et al. (2022) BMC Pediatrics 22:632]). HINE를 온전히 사용할 수 있거나, 개발 모듈인 HINE-2를 독립적으로 사용하여 발달 동안 운동 지표를 평가할 수 있다. 다른 실시형태에서, 해머스미스 신생아 신경학적 검사(Hammersmith Neonatal Neurological Examination; HNNE)를 아피테그로맵, 예를 들어, SMN 요법의 백그라운드 요법에 대한 보조제로서의 아피테그로맵으로 치료받을 영아 환자에서 측정한다. HNNE는 자세 및 긴장도(tone), 긴장도 패턴, 반사, 움직임, 비정상적인 징후/패턴 및 배향/행동의 범주로 그룹화된 34개 항목을 평가한다(문헌 [Pane et al. (2022) Eur. J Pediatr 181:2821-29]).

[0063] RULM은 상이한 기능적 도메인을 반영하는 19개의 점수화 가능 항목을 기반으로 하며, 0(불가능), 1(가능, 변경과 함께) 및 최대 2(가능, 어려움 없음)의 점수를 갖는 3점 체계로 등급화되고, 하나의 추가의 항목은 가능/불가능 점수로 점수화된다(1점이 가장 높은 점수이다). 최대 총 RULM 점수는 37이다(문헌[Mazzone et al. (2017) Muscle Nerve. 55(6):869-874]).

[0064] RHS는 신체 운동 성능을 평가하는 36개 항목을 포함하는 임상의 평가 SMA 특이적 결과 척도이다. 평가된 운동 기능 활동은 앉기, 양화위, 구르기, 복위, 움직이고 바닥에서 일어나는 능력, 균형잡기, 서기, 뛰기/걷기, 계단, 올라가는 및 내려가는 걸음, 및 점프하는 능력에 관한 것이다. 33개의 항목은 서수적 0, 1, 2 척도에 따라 등급화되며, 0은 달성되는 최소 신체 능력 또는 기능을 나타내며, 2는 가장 높은 것을 나타낸다. 3개의 항목은 0 및 1로 등급화되며, 0은 항목을 완료할 수 없음을 나타내며, 1은 항목을 달성하는 것을 나타낸다. 2개의 정기적 검사가 척도 내에 포함되며, WHO 운동 지표도 또한 동시에 완료할 수 있다. 문헌[Ramsey et al. (2022) PLOS ONE <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0278996>)).

[0065] 코호트: 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "코호트" 또는 "코호트 모집단"은 공유되는 인자 또는 영향, 예컨대 연령, SMA 질병 중증도(예를 들어, 제2형 및/또는 제3형 SMA), 동시 치료(예를 들어, SMN 요법) 등을 갖는 인간 대상체의 군 또는 모집단을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 본원에 사용되는 바와 같이, "코호트"는 공유되는 연령, SMA 질병 중증도 및/또는 동시 치료를 갖는 인간 대상체의 군을 지칭한다.

[0066] 대조군: 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "대조군" 또는 "대조군 샘플"은 임의의 임상적으로 또는 과학적으로 관련이 있는 비교 샘플, 모집단 또는 대응물을 지칭하며, 이는 예를 들어, 건강한 대상체 유래의 샘플, 대상체가 특정 질병 또는 질환에 걸리기 쉽게 야기하거나 만들 수 있는 결핍을 갖는 대상체 유래의 샘플, 관심 질병 또는 질환을 갖는 대상체, 위약으로 치료받는 대상체 유래의 샘플, 치료 이전의 대상체 유래의 샘플, 모의(sham) 또는 완충제 처리된 대상체 또는 샘플, 미처리 대상체 또는 샘플 등을 포함한다.

[0067] 저해한다 또는 ~의 저해: 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "저해한다" 또는 "~의 저해"는 측정 가능한 양만큼 감소시키는 것을 의미하며, 완전한 예방 또는 저해를 포함할 수 있지만, 이를 필요로 하지 않는다.

[0068] 유효량: 용어 "유효량" 및 "치료적 유효량"은 대상체에서 이의 의도된 목적(들), 즉, 원하는 생물학적 또는 의학적인 반응을 만족하고/하거나 환자 모집단에서 통계적으로 유의한 임상적 이익(예를 들어, 효능)을 달성하는 능력 또는 양을 지칭한다. "유효량"은 질병의 파라미터의 검출 가능한 변화, 예를 들어, 질병의 파라미터, 증상 또는 하류 효과의 둔화, 중지, 역전, 축소, 또는 호전을 생성하기에 충분한 투여량 또는 투여 계획인 치료적 유효량 또는 치료적 용량을 지칭할 수 있다. 당해 용어는 질병을 완전히 치유하는 양의 이용을 포괄하지만, 이를 필요로 하지 않는다. 본원에서 항-프로/잠재성 마이오스타틴 항체의 용량(예를 들어, 아피테그로맵의 용량)에

대한 언급은 본원에 기재된 바와 같이 치료적 유효 용량일 수 있다. 일부 실시형태에서, 효능은 널리 공지되어 있는 운동 기능 평가에 의해 및/또는 하나 이상의 대리 바이오마커, 예를 들어, 잠재성 TGF β 의 혈청 농도 및 또는 크레아티닌의 혈청 농도에 의해 측정될 수 있다. 예를 들어, 본 개시내용의 특정 실시형태에서, 의도된 목적은 마이오스타틴 저해와 연관된 임상적으로 의미 있는 결과를 달성하기 위해 생체 내에서 마이오스타틴의 활성화를 저해하는 것일 수 있다.

[0069] 관련 있는 의도된 목적의 측정치는 객관적(즉, 일부 검정 또는 마커에 의해 측정 가능함)이거나 주관적(즉, 대상체가 효과의 조짐을 드러내거나 효과를 느낌)일 수 있다. 일부 실시형태에서, 치료적 유효량은 SMA에 대한 특정 임상 기준(예를 들어, 나타나는 증상, 질병 진행/단계, 유전학적 프로파일 등에 의해 결정된 바와 같음)을 만족하는 환자 모집단에게 투여되는 경우, 통계적으로 유의한 치료 반응이 모집단 중에서 수득되는 양이다.

[0070] 유효량은 또한 특정 계획에 따라 투여되는 경우, 유해 효과가 존재한다면, 환자가 치료 계획을 계속하는 데 충분히 허용되도록, 타당하게 허용 가능한 수준의 유해 효과(예를 들어, 독성)를 갖는 긍정적인 임상적 결과를 생성하고, 요법의 이익이 독성의 위험을 능가하는 양을 지칭할 수 있다. 당업자는 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 투여량이 긍정적인 결과와 상호관련되는 투여 계획의 맥락에서 투여에 적절한 양을 함유하는 경우, 이는 유효량을 함유하는 것으로 간주될 수 있음을 인식할 것이다.

[0071] **잠재성 마이오스타틴:** 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "잠재성 마이오스타틴"은 이황화-연결된 동종이량체를 포함하는 성숙 마이오스타틴의 비활성 전구체를 지칭하며, 동종이량체의 각 분자는 카복실 말단 성숙 마이오스타틴 도메인에 비공유적으로 결합된 아미노 말단 프로도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, 잠재성 마이오스타틴은 프로단백질 전환효소에 의해 절단되지만 BMP/톨로이드 과로부터의 프로테아제에 의해 절단되지 않은 프로 마이오스타틴으로부터 생성된다. 일부 실시형태에서, 잠재성 마이오스타틴은 프로도메인과 카복시 말단 성숙 마이오스타틴 도메인을 시험관 내에서 조합하고, 이들이 적절하게 폴딩되게 함으로써 생성될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Sengle et al. (2011) J. Biol. Chem., 286(7):5087-5099]을 참조한다.

[0072] **후기-발병 SMA:** 본원에 사용되는 바와 같이, 명백하게 다르게 정의되지 않는 한, 용어 "후기-발병 SMA"는 유전자형과 관계없이, SMN 요법이 투여되는지 여부 및 SMN 요법이 실시되는 때와 관계없이, 6개월령 이후까지 SMA 증상의 발병을 나타내지 않는 환자를 지칭한다(예를 들어, 증상은 6개월 의학적 스크리닝 시에 검출되지 않는다). 후기-발병 SMA 환자는 또한, 당업계에 알려져 있는 전통적인 질병 분류에 기초하여, 제2형, 제3형 또는 제4형 SMA를 갖는 것으로 특성화된 환자일 수 있다. 후기-발병 SMA를 갖는 환자는 전형적으로 적어도 2 카피의 SMN2 유전자(예를 들어, 2 카피, 3 카피, 4 카피 이상, 예를 들어, 2 내지 4 카피)를 갖는다. 일부 실시형태에서, 후기-발병 SMA를 갖는 환자는 운동 뉴런-지향 요법, 예컨대 SMN-표적화 요법, 예를 들어, SMN 상호조절제로 치료받거나, 이를 받았다(예를 들어, 5세 이전에 이러한 요법을 받았다). 후기-발병 SMA와 반대로, "조기-발병 SMA" 또는 "영아-발병 SMA"는 6개월령에 또는 그 이전에 증상을 나타내는 SMA를 지칭한다(또한 당업계에 알려져 있는 전통적인 분류를 사용하여 제1형 SMA로 범주화될 수 있는 환자 포함). 비교에 의해, 조기- 또는 영아-발병 SMA 환자는 전형적으로 1 또는 2 카피의 SMN2 유전자를 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 조기 개입, 예를 들어, 하나 이상의 SMN 요법을 받은 바 있기 때문에 후기-발병 SMA를 가지며, 환자가 이러한 조기 개입을 받지 않은 경우, 환자는 조기-발병으로 간주될 것이다.

[0073] 일부 실시형태에서, 후기-발병 SMA를 갖는 환자는 2 내지 4 카피의 SMN2 유전자를 갖는다. 일부 실시형태에서, 후기-발병 SMA를 갖는 환자는 1 내지 2 카피의 SMN2 유전자를 갖는다. 일부 실시형태에서, 조기 치료 개입으로 인하여 후기-발병 SMA를 갖는 환자(즉, 다르게는 6개월령 이전에 증상의 발병을 가졌을 환자)는 또한 "출현" 또는 "치료 후 발생" 후기-발병 SMA 환자 또는 환자 모집단으로도 지칭될 수 있다. 일부 실시형태에서, 치료 후 발생 후기-발병 SMA 환자는 비-치료 후 발생 SMA 환자와 상이한 유전자형(예를 들어, 1 내지 2 카피의 SMN2 유전자), 표현형(예를 들어, 보행) 및/또는 질병의 경과 및 마이오스타틴 치료에 대한 반응을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 후기-발병 SMA를 갖는 환자는 치료, 예를 들어, SMN-표적화 치료의 부재 하에서 보조 없이 걷고/걷거나 앉을 수 없을 것이지만(예를 들어, 제1형 및/또는 보행 불가능 제2형 SMA를 가질 것이지만), 치료 덕분에, 걷고/걷거나 앉을 수 있다. 일부 실시형태에서, 치료, 예를 들어, SMN-표적화 치료의 부재 하에 18개월령까지 걷는 능력을 상실하도록 보행 불가능 제3형 SMA를 가졌던 치료 후 발생 후기-발병 SMA 환자는 치료 덕분에, 18개월에 걷는 능력을 보유한다. 보행 가능 제3형 SMA 환자의 치료를 고려하는 경우, 일부 실시형태에서, 임의의 보행 가능 환자가 치료된다. 일부 실시형태에서, 제3형 환자는 개입의 부재 하에 18개월까지 걷는 능력을 보유할 환자이다. 일부 실시형태에서, 제3형 환자는 개입의 부재 하에 걷는 능력을 상실할 환자이다. 일부 실시형태에서, 환자는 신생아 스크리닝을 통해 또는 자궁 내에서 확인되며, 질병 발병 이전에 치료, 예를 들어, SMN-표적화 요법이 개시된다. 일부 실시형태에서, SMA 증상 발병은 신생아 스크리닝 후의 조기 치료 개시 때문에 관

찰되지 않는다. 일부 실시형태에서, 치료되는 환자는 제4형 SMA를 갖는다(예를 들어, 4 카피 이상의 SMN2 유전자 및 훨씬 더 나중의, 예를 들어, 18세의 또는 이후에 증상의 발병을 갖는 환자).

[0074] **성숙 마이오스타틴:** 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "성숙 마이오스타틴"은 성숙, 생물학적 활성 형태의 마이오스타틴을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 성숙 마이오스타틴은 마이오스타틴 수용체 결합 및/또는 활성화가 가능하다. 생체 내에서 이의 프로 마이오스타틴 형태로부터 성숙 마이오스타틴의 활성화 및 방출은 몇몇의 별개의 프로테아제 절단 사건에 의해 달성된다. 먼저, "프로 마이오스타틴"은 프로단백질 전환효소에 의해 절단되어, "잠재성 마이오스타틴"을 초래하며, 여기서, 성숙 마이오스타틴은 프로도메인의 일부에 의해 이의 수용체로의 결합으로부터 보호된다. 성숙 마이오스타틴의 활성화 및 방출은 BMP/톨로이드 과로부터의 추가의 프로테아제, 예컨대 mTLL-2에 의한 잠재성 마이오스타틴의 절단 후에 달성된다. 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "성숙 마이오스타틴"은 전장 성숙 마이오스타틴뿐 아니라, 생물학적 활성을 보유하는 전장 성숙 마이오스타틴의 단편 둘 모두를 지칭할 수 있다. 성숙 마이오스타틴과 결합하는 소위 중화 항체는 이에 의해 이의 세포 수용체에 결합하고 세포 수용체를 활성화시키는 이의 능력을 방해한다.

[0075] **운동 뉴런 요법:** "운동 뉴런 요법"은 운동 뉴런 기능을 부분적으로 또는 완전히 복구할 수 있는 임의의 요법을 지칭한다. 예에는 신경전달물질 신호전달에 영향을 미치는 작용제, 뉴런에 대한 산화 스트레스를 감소시키는 작용제 및 신경보호 줄기 세포 요법이 포함되나 이에 한정되지 않는다. 운동 뉴런 요법은 SMN 요법을 포함한다.

[0076] **운동 기술:** 본원에 사용되는 바와 같이, "운동 기술", "운동 기술들" 또는 "운동 기능"은 근육 기능을 측정하도록 설계된 하나 이상의 과업을 수행하는 대상체의 능력을 지칭한다. 운동 기술은 환자의 근육 기능의 수준을 나타내는 점수를 제공하는 특정 신체 활동을 평가하도록 설계된 검사에 의해 측정될 수 있다. 예를 들어, 대상체의 운동 기술은 해머스미스 운동 척도-확장판(HFMSE) 검사; 상지 기능평가 개정판(RULM) 검사; 해머스미스 척도 개정판(RHS) 검사; 운동 기능 측정(MFM) 검사(예를 들어, MFM-D1, MFM-D2, MFM-32); WHO 운동 발달 지표; 또는 근육 기능의 임의의 다른 알려져 있는 검사를 사용하여 평가될 수 있다.

[0077] **근육-지향 요법:** 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "근육-지향 요법" 또는 "근육-표적화 요법"은 근육 기능을 회복시키는 임의의 요법을 지칭한다. 근육-표적화 요법의 예는 마이오스타틴 저해제가 포함된다.

[0078] **프로/잠재성 마이오스타틴:** 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "프로/잠재성 마이오스타틴"은 프로 마이오스타틴, 잠재성 마이오스타틴 또는 둘 모두를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 항-프로/잠재성 마이오스타틴 항체는 프로 마이오스타틴에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, 항-프로/잠재성 마이오스타틴 항체는 잠재성 마이오스타틴에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, 항-프로/잠재성 마이오스타틴 항체는 잠재성 마이오스타틴 및 프로 마이오스타틴 둘 모두에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, 항-프로/잠재성 마이오스타틴은 아피테그로맵이며, 잠재성 마이오스타틴 및 프로 마이오스타틴 둘 모두에 특이적으로 결합한다. 용어 "프로 마이오스타틴"(또는 "프로마이오스타틴")은 디설피드-연결된 동종이량체를 포함하는 성숙 마이오스타틴의 비활성 전구체를 지칭하며, 동종이량체의 각각의 분자는 카복실 말단 성숙 마이오스타틴 도메인에 공유 결합된 아미노 말단 프로도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, "프로 마이오스타틴"은 프로단백질 전환효소 또는 BMP/톨로이드 과로부터의 프로테아제에 의해 절단되지 않았다. 프로마이오스타틴 및 잠재성 마이오스타틴(하기 참조)은 전구형태의 마이오스타틴/GDF-8이다. 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "전구형태의 마이오스타틴"은 N-말단 잠재성-연관 펩티드(LAP) 도메인과 회합된 비활성(예를 들어, 전구체 또는 잠재성) 형태의 마이오스타틴 성장 인자를 지칭한다. 전구형태의 마이오스타틴은 이량체로 구성된다. 당해 용어는 "프로마이오스타틴" 및 "잠재성 마이오스타틴" 둘 모두를 포괄한다. 당해 용어는 LAP 도메인과 회합되지 않은 성숙 성장 인자(GDF 8)를 배제한다.

[0079] **자연 경과:** SMA의 자연 경과는 치료 없이 시간이 지남에 따른 사람에서의 SMA의 진행을 지칭한다.

[0080] **진행:** 질병(예를 들어, SMA)의 진행은 소정의 기간에 걸친 증상의 악화 또는 질환의 쇠퇴 프로세스이다. 약리학적 개입(예를 들어, 요법)의 부재 하에, 진행은 특정 환자 모집단에서 관찰되는 질병의 자연 경과에 의해 반영되거나 이에 상응한다. 질병 진행은 질환이 악화되는 속도 및/또는 질환이 악화되는 정도에 의해 평가될 수 있다. 따라서, 효능은 질병의 진행을 지연시키거나 둔화시키는 약물 또는 요법의 능력을 포함할 수 있다. 예를 들어, 환자는 자연 경과에 기초하여 예상될 것보다 더 느린 속도로, 시간이 지남에 따라 운동 기능 점수의 저하를 보일 수 있다. 효능은 저하의 정도를 감소시키는 약물 또는 요법의 능력을 포함할 수 있다. 효능은 질병의 안정화, 즉, 시간이 지남에 따른 기능 파라미터(들)의 적어도 넷 제로의 변화를 포함할 수 있다.

[0081] **삶의 질(QoL):** 본원에 사용되는 바와 같이, QoL은 환자 관점에서 의미 있는 결과로 정의되며, 생존 또는 운동

지표의 유의한 변화를 평가하는 것 외의 삶의 치수에 대한 치료의 영향, 예컨대 일상 생활의 활동, 작업 생산성 및 피로를 측정한다.

[0082] **SMN 요법/SMN-표적화 요법:** 본 개시내용의 맥락에서, 용어 "SMN 요법" 또는 "SMN-표적화 요법" 또는 "SMN-지향 요법"(본원에서 상호교환 가능하게 사용됨)은 SMA를 치료하기 위하여 환자에서 기능적 SMA 단백질의 양 또는 이용 가능성을 증가시키는 목적의 약리학적 작용제(약물, 생물체제)를 지칭한다.

[0083] 본원에 사용되는 바와 같이, 다른 동의 용어는 "SMN 상향조절제" 또는 "SMN 상향조절제 요법" 또는 "SMN-지향 요법" 또는 "SMN 교정제" 또는 "SMN 교정제 요법" 또는 "SMN 향상 요법" 또는 "SMN 향상제"를 포함한다. 이들 작용제는 SMN 유전자 발현(예를 들어, SMN1 유전자 발현 및/또는 SMN2 유전자 발현), SMN 단백질 생성 및/또는 기능적 SMN 활성을 증가시키거나 개선시키기 위해 사용될 수 있는 임의의 요법 또는 화합물을 포괄한다. 예를 들어, SMN1-지향 요법은 결실된 또는 돌연변이된 SMN1 유전자를 보완하거나 이를 대체할 것으로 의도된 유전자 요법을 포함할 수 있다. SMN2-지향 요법은 체내에서 적어도 부분적으로 기능적인 SMN 단백질의 이용 가능성을 증가시키도록 SMN2 백업 유전자의 특정 엑손(들)을 표적화하는 스플라이스 변경제를 포함할 수 있다. SMN 요법의 비제한적인 예는 누시너센, 오나센노진 아베파르보백-자이오이 및 리스디플람을 포함한다. SMN 상향조절제는 중추 교정제 또는 전신 교정제일 수 있다. 중추 상향조절제는 척추강내 경로를 통해 중추 신경계(CNS)에 직접 투여될 수 있다. 대조적으로, 전신 상향조절제는 임의의 경로를 통해 투여될 수 있으며, 예를 들어, 경구 투여될 수 있으며, CNS 뿐만 아니라, 신체 전반에 걸친 다른 조직에도 영향을 미친다. 전신 전달되는 SMN 스플라이스 변경제는 또한 SMN이 발현되는 다른(즉, 비-신경) 조직에서 SMN 스플라이싱에 영향을 미칠 수 있다. 일부 실시형태에서, "기능적 SMN 단백질"은 운동 뉴런 기능 및/또는 생존을 촉진시킬 수 있거나, 세포(예를 들어, 대상체 내의 세포)에서 운동 뉴런 기능을 부분적으로 또는 완전히 복구할 수 있다. 일부 실시형태에서, 기능적 SMN 단백질은 세포(예를 들어, 대상체 내의 세포)에서 운동 뉴런 기능의 적어도 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% 이상을 복구할 수 있다. 일부 실시형태에서, 전장 SMN 단백질은 정확하게 스플라이싱된 SMN mRNA의 (예를 들어, 세포 내의) 단백질 번역의 결과이다. 일부 실시형태에서, 기능적 SMN 단백질은 엑손 7을 함유하는 SMN2 mRNA로부터 인코딩된다.

[0084] **특이적인 결합:** 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "특이적인 결합" 또는 "특이적으로 결합한다"는 항체 또는 이의 항원 결합 부분이 항원 내의 특정 구조(예를 들어, 항원 결정기 또는 에피토프)에 대하여 특정 친화성을 나타내는 것을 의미한다(예를 들어, Biacore®에 의해 측정되는 KD). 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 항체가 적어도 약 10^{-8} M, 10^{-9} M, 10^{-10} M, 10^{-11} M, 10^{-12} M 이하의 표적에 대한 KD를 갖는다면, 표적, 예를 들어, 프로/잠재성 마이오스타틴에 특이적으로 결합한다. 본 개시내용의 맥락에서, "높은 친화성으로 항원에 특이적으로 결합하는 항체"는 일반적으로 1.0×10^{-8} M 이하의 KD를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 또한 이것이 다른 항원에 대하여 나타난 결합의 세기보다 상대적으로 더 큰 세기, 예를 들어, 비-표적 항원(예를 들어, 성숙 마이오스타틴(GDF-8), GDF-11 및/또는 성장 인자의 TGF β 상과의 다른 구성원)에 대한 것보다 표적 항원(예를 들어, 프로/잠재성 마이오스타틴)에 대하여 10배, 100배, 1000배 이상의 상대적인 친화성으로 표적에 결합하는 경우, 표적 항원에 "선택적으로"(즉, "우선적으로") 결합할 수 있다.

[0085] **정상-상태:** 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "정상-상태"는 분자(예를 들어, 아피테그로맵)의 전체 흡수가 이의 제거와 상당한 역학적 평형 상태에 있는 상황을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵의 정상-상태 혈청 농도는 예를 들어, 인간 대상체로의 또는 인간 대상체의 코호트로의 투여 후의 아피테그로맵의 최대 혈청 농도(즉, C_{max}) 또는 최소(최저점) 혈청 농도(즉, C_{min} 또는 C_{trough})로서 측정된다. 예를 들어, 아피테그로맵의 정상 상태는 약동학(PK) 분석에서 아피테그로맵의 최대 혈청 농도 또는 아피테그로맵의 최소 혈청 농도를 사용하여 결정될 수 있다. 일부 실시형태에서, 약력학(PD) 표적은 잠재성 마이오스타틴이다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵의 PD 프로파일은 혈청 중 잠재성 마이오스타틴 농도를 측정함으로써 평가된다. 일부 실시형태에서, 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도는 정상-상태 농도이다. 일부 실시형태에서, 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도는 예를 들어, 인간 대상체에서 또는 인간 대상체의 코호트에서 투여-전 또는 최저점 농도(즉, C_{min} 또는 C_{trough})로서 측정된다.

[0086] **대상체:** 치료 적용의 맥락에서 용어 "대상체"는 임상적 관리 또는 개입, 예컨대 치료, 진단 등을 받거나 이를 필요로 하는 개체를 지칭한다. 적합한 대상체는 포유동물(예를 들어, 인간 및 비-인간 포유동물)을 포함하지만 이에 한정되지 않는 척추동물을 포함한다. 대상체가 인간 대상체인 경우, 용어 "환자"가 상호교환 가능하게 사용될 수 있다. 임상 상황에서, 용어 "환자 모집단" 또는 "환자 하위모집단"은 일련의 기준, 예컨대 임상적

기준, 병력(medical history), 건강 상태, 성별, 연령 군, 유전학적 기준 및/또는 생활양식 인자에 속하는 개체의 군을 지칭하기 위해 사용된다. 본원에 사용되는 바와 같이, 인간 대상체, 환자 또는 환자 모집단은 문맥에서 달리 나타나지 않은 한, SMA 환자 또는 환자 모집단을 지칭한다.

[0087] **표적 결합:** 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "표적 결합"은 생체내에서, 예를 들어, 골격근에서 이의 의도된 표적(예를 들어, 잠재성 마이오스타틴)에 결합하는 분자(예를 들어, 아피테그로맵)의 능력을 지칭한다. 본원에 사용되는 바와 같이, 표적 결합의 포화는 소정의 치료 효과(예를 들어, 효능)를 달성하기에 충분한 투여량임을 나타내지만, 포화 없이 효능을 얻는 것이 가능할 수 있다.

[0088] **치료 용량:** 용어 "치료 용량"은 특정 방식으로(예를 들어, 특정 투여 계획을 사용하여) 환자에게 투여되는 경우, 치료 효과를 측정하는 임상적 종점에 의해(예를 들어, 본원에 논의된 임상적 종점 측정치 중 하나 이상에 의해) 결정되는 바와 같은 효능을 달성하는 데 충분한 (예를 들어, 아피테그로맵의) 양을 지칭한다. 예를 들어, 아피테그로맵의 치료 용량은 4주마다 정맥내 투여되는 경우, 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg일 수 있다. 특정 실시형태에서, 아피테그로맵의 치료 용량은 4주마다 정맥내 투여되는 경우, 10 mg/kg 또는 20 mg/kg이다.

[0089] **치료:** 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 질병 또는 장애(예를 들어, SMA)를 "치료하는" 또는 이의 "치료"는 예를 들어, 치료의 부재 하의 기준선에 비하여, 이러한 질병 또는 장애의 발병의 둔화, 지연 또는 예방, 또는 이러한 질병 또는 장애의 진행, 악화(aggravation) 또는 황폐, 이와 연관된 질환의 진행 또는 중증도의 역전, 경감, 호전, 저해, 둔화, 안정화 또는 중단을 의미한다(예를 들어, 치료는 치료의 부재 하에 관찰되는 질병 진행을 중단시킨다). 당해 용어는 질병 또는 장애의 완전한 치료 또는 예방을 포함하지만, 이를 반드시 필요로 하지 않는다. 본원에 사용되는 바와 같이, "치료하는" 또는 "치료"는 장애, 질병의 증상, 또는 질병, 예를 들어, SMA에 대한 소인을 치료하거나, 치유하거나, 경감시키거나, 완화시키거나, 변경시키거나, 해결하거나, 호전시키거나, 개선시키거나, 영향을 미치기 위한 목적으로, 예를 들어, SMA를 갖는 대상체로의 하나 이상의 활성 작용제의, 또는 하나 이상의 활성 작용제를 포함하는 하나 이상의 조성물의 (동시적인 또는 순차적인) 투여를 지칭한다.

[0090] **치료 후 발생 환자 모집단:** SMA 환자 모집단 또는 유형의 전통적인 분류(예를 들어, 제0형, 제1형, 제2형, 보행 불가능 제3형, 보행 가능 제3형, 제4형 등)는 대부분 SMN2 유전자 카피의 수와 강력한 상관관계를 보이는 질병 소견의 자연 경과에 기초한다. 전통적인 분류에 기초하여, 제0형은 감소된 움직임 또는 움직임 부재와 함께 자궁내 발병을 가지며, 출생 시 기계적 환기를 필요로 하는 가장 중증 형태이다. 승인된 SMN-표적화 요법(예를 들어, SMN2 상향조절제, SMN1 유전자 요법 등) 및 최근의 신생아 스크리닝의 이용 가능성을 사용하여, 본원에서 "출현" 또는 "치료 후 발생" 환자 모집단으로 지칭되는 출현하는 환자 모집단을 설명하기 위하여 추가의 분류가 타당해질 수 있다. 이들 모집단에서, 자연 경과 및/또는 유전학적 분석에 기초하여 예상되는 SMA의 소견은 환자가 초기 연령에 SMN-표적화 요법을 개시한 경우에 변경될 수 있다. 다시 말하면, 초기의 개입은 질병 유전자형과 관계없이, 자연 경과로부터 예상되는 질병 진행의 과정에 영향을 미칠 수 있다. 예를 들어, 확인된 SMN1 결실 및 1 카피의 SMN2 유전자를 갖고, 초기 SMN 요법을 받는 영아는 12개월에 독립적으로 앉을 수 있을 수 있으며, 이는 다르게는 제1형 SMA가 발생할 것으로 예상될 것이다. 2 카피의 SMN2 유전자를 갖는 SMA 환자는 SMN-표적화 요법을 받지 않고, 중증(예를 들어, 제2형) 질병 형태가 발생하는 것으로 예상될 수 있지만, SMN-표적화 요법을 사용하여, 특히 초기 개입을 사용하여, 이러한 환자의 임상 표현은 더 온건한 질병 형태의 것과 유사할 수 있다. 보행 불가능 제3형 SMA를 갖는 환자(걷는 능력이 상실됨)가 걷는 능력을 다시 얻을 수 있거나, 제2형 SMA를 갖는 환자가 이러한 요법의 결과로서 처음으로 걸을 수 있다. 마찬가지로, 18개월령 이후에 보행 불가능 제3형 SMA가 발생할 것으로 예상되는 환자는 초기 SMN-표적화 요법으로 인하여 나중의 연령에 걷는 능력의 유지를 나타낼 수 있지만, SMA 치료에 대하여 상이한 표현형(예를 들어, 보행) 및/또는 반응을 나타낼 수 있다(문헌 [Mercuri et al. (2020) Nature Reviews Neurology, 16:706-715]). SMA 요법의 의학적 진전과 관련된 변화를 수용하기 위하여, 당업계는 다양한 질병을 더 잘 설명하기 위하여, 특정 명명법/용어에 대한 조정을 포함하여 계속 발전한다.

[0091] **제1형 SMA:** 전형적으로, 제1형 SMA를 갖는 유아는 질병의 자연 경과에서 신속하게 저하된다(문헌[Cances et al. (2022) Orphanet J Rare Dis 17:300]). 초기 증상은 근긴장도 저하, 작거나 약한 근육, 호흡 곤란, 연하 곤란, 약한 기침 또는 약한 울음 및 앉기 불능을 포함한다. 제1형을 갖는 영아는 매우 약하고 앉을 수 없다. 5 내지 6개월령에, 환자는 전형적으로 호흡 및/또는 영양 지원을 필요로 한다. 90% 초과환자가 이들의 두돌 이전에 사망한다. 이러한 환자는 전형적으로 1 내지 2 카피의 SMN2 유전자를 갖는다.

[0092] **제2형 SMA:** 제2형 SMA를 갖는 유아는 치료적 개입의 부재 하에 보행 불가능하며, 종종 3 카피의 SMN2 유전자를

가지며, 6 내지 18개월령에 증상성이 된다. 근력 약화가 매우 일반적이며, 보조 없이 서거나 걷는 능력에 영향을 미치며, 전형적으로 휠체어(wheelchair)를 필요로 한다. 일반적으로, 이들은 2세 이전에 능력을 상실하기 시작한다. 그러나, 이들은 독립적으로 앉을 수 있고, 머리 가누기 및 구르기를 유지한다.

[0093] 제3형 SMA: 제3형 SMA 환자에서, 증상은 예를 들어, 임상 분류 및/또는 신체 지표, 예컨대 앉기 또는 걷기에 기초하여, 18개월령 이후에, 보통 유아기에 시작할 수 있다. 이들 환자는 종종 3 또는 4 카피 이상의 SMN2 유전자를 가지며, 더욱 중증의 형태의 보행 불가능 제3형 SMA가 전형적으로 3 카피의 SMN2 유전자와 연관되며(제3a형), 덜 중증의 형태의 보행 불가능 제3형 SMA는 전형적으로 4 카피와 연관된다(제3b형). 전형적으로, 제3형 SMA 환자는 적어도 처음에는 보조 하에 걷고, 올라갈 수 있고, 기구를 사용하여 먹고 스스로 옷을 입을 수 있지만, 이들은 일반적으로 도움 없이 뛰거나, 점프하거나, 올라갈 수 없다. 이들은 이들이 더 자랄수록, 걷고 올라가는 능력을 포함하는 많은 운동 기능을 상실한다. 제3형 환자 중에, 걸을 수 있는 환자는 보행 가능 제3형 SMA로 지칭되지만, 걷는 능력을 상실한 환자는 보행 불가능 제3형 SMA로 지칭된다. 제3형 환자는 4 내지 16세까지, 예를 들어, 평균하여 약 10세에 보행을 상실한다.

[0094] 제4형 SMA: 제4형 SMA는 희귀한 성인-발병 형태의 SMA이다. 이들 환자는 통상 4 카피 이상의 SMN2 유전자를 가지고, 통상적으로 오직 온건한 근력 약화만을 경험하며, 이는 약 18세에 발병할 수 있지만, 더 흔하게는 그 이후(예를 들어, 20대 또는 30대)에 발병할 수 있다.

[0095] 더 많은 환자가 치료, 예를 들어, SMA 요법에 접근하게 됨에 따라, 제1형, 제2형, 제3형 또는 제4형 SMA를 갖는 것으로 진단받은 환자는 이들의 표현형이 또 다른 SMA 유형과 더욱 유사하게 되도록 임상적 개선을 나타낼 수 있다. 예를 들어, 치료의 부재 하에서, 제1형 SMA 환자로 범주화될 환자는 제2형 환자의 특징을 보일 수 있으며, 이에 따라 "제2형-유사"일 수 있으며; 제2형 환자는 제3형 환자의 특징을 보일 수 있으며, 이에 따라 "제3형-유사"일 수 있으며; 제3형 환자는 제4형 환자의 특징을 보일 수 있으며, 이에 따라 "제4형-유사"일 수 있다. 본원에 사용되는 바와 같이, SMA 범주화에 관한 용어 "제1형-유사", "제2형-유사", "제3형-유사" 및 "제4형-유사"는 개입의 부재 하의 질병의 자연 경과 또는 유전자형과 관계없이 환자의 임상적 관찰, 측정 또는 거동을 지칭한다.

[0096] 웨어러블(wearable) 의료 디바이스: 웨어러블 의료 디바이스는 자율적이고 비침습적이며, 특정 의료 기능, 예를 들어, 모니터링 또는 지원을 수행하고 신체 또는 의류에 부착되는 디바이스이다. 예에는 웨어러블 센서 디바이스, 근전도 패치 등, 예를 들어, Acti-Myo® 및 AUTOMA, 상지 근육 활동을 측정하는 웨어러블 디바이스가 포함되지만 이에 한정되지 않는다.

[0097] 작동예 이외에, 또는 다르게 지시된 곳에서, 본원에 사용된 성분 또는 반응 조건의 양을 표현하는 모든 수는 모든 예에서 용어 "약"에 의해 수식되는 것으로 이해되어야 한다. 백분율과 관련하여 사용되는 경우 용어 "약"은 $\pm 1\%$ 를 의미할 수 있다.

[0098] 부정 관사 "a" 및 "an"은 명세서 및 청구범위에서 본원에 사용되는 바와 같이, 명백히 반대로 나타내지 않는 한, "적어도 하나"를 의미하는 것으로 이해되어야 한다.

[0099] 본원에서 명세서 및 청구범위에 사용된 바와 같은 "및/또는"이라는 어구는 그렇게 연결된 요소의 "어느 하나 또는 둘 모두", 즉 일부 경우에는 공동으로 존재하고 다른 경우에는 분리되어 존재하는 요소를 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 명백히 반대로 나타나지 않는 한, 구체적으로 확인된 요소와 관련되든지 관련되지 않든지 간에, "및/또는"이라는 절에 의해 구체적으로 확인된 요소 이외의 다른 요소가 선택적으로 존재할 수 있다. 따라서, 비제한적인 예로서, "A 및/또는 B"에 대한 언급은 "포함하는"과 같은 개방형 언어와 함께 사용될 때, 일부 실시형태에서, B 없이 A(B 이외의 요소를 선택적으로 포함한다); 다른 실시형태에서, A 없이 B(A 이외의 요소를 선택적으로 포함한다); 또 다른 실시형태에서, A 및 B 둘 모두(다른 요소를 선택적으로 포함한다); 등을 지칭할 수 있다.

[0100] 본원에서 명세서 및 청구범위에 사용되는 바와 같이, 하나 이상의 요소의 목록과 관련하여 "적어도 하나"라는 어구는 요소의 목록 내의 임의의 하나 이상의 요소로부터 선택된 적어도 하나의 요소를 의미하는 것으로 이해되어야 하지만, 요소 목록 내에 구체적으로 나열된 각각의 및 모든 요소 중 적어도 하나를 반드시 포함하는 것은 아니며, 요소의 목록 내의 임의의 요소 조합을 배제하지 않는다. 이 정의는 또한 "적어도 하나"라는 어구가 언급하는 요소의 목록 내에서 구체적으로 확인된 요소와 관련되든지, 이와 관련되지 않든지, 요소 목록 내에서 구체적으로 확인된 요소 이외의 요소가 선택적으로 존재할 수 있음을 허용한다. 따라서, 비제한적인 예로서 "A 및 B 중 적어도 하나"(또는 동등하게 "A 또는 B 중 적어도 하나" 또는 동등하게 "A 및/또는 B 중 적어도 하나")는

일부 실시형태에서, B가 존재하지 않고 하나 초과 A를 선택적으로 포함하는 적어도 하나(및 선택적으로 B 이외의 요소를 포함함); 다른 실시형태에서, A가 존재하지 않고 하나 초과 B를 선택적으로 포함하는 적어도 하나(및 선택적으로 A 이외의 요소를 포함함); 또 다른 실시형태에서, 하나 초과 A를 선택적으로 포함하는 적어도 하나, 및 하나 초과 B를 선택적으로 포함하는 적어도 하나(및 선택적으로 다른 요소를 임의적으로 포함함); 등을 지칭할 수 있다.

[0101] 청구 요소를 수식하기 위한 청구범위 내의 "제1", "제2", "제3" 등과 같은 서수 용어의 이용은, 그 자체가 방법의 행위가 수행되는 또 다른 또는 시간상 순서에 대한 하나의 청구 요소의 임의의 우선권, 우선성 또는 순서를 내포하지 않고, 단지 특정 명칭을 갖는 하나의 청구 요소를 동일한 명칭을 갖는 또 다른 요소(서수 용어의 사용을 제외하고)와 구별하기 위한 표지로서 사용된다.

[0102] 본원에 제공되는 범위는 그 범위 내의 모든 값에 대한 약칭인 것으로 이해된다. 예를 들어, 1 내지 10의 범위는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10으로 이루어진 군으로부터의 임의의 수, 수의 조합 또는 하위-범위, 예를 들어, 2 내지 8, 1 내지 5 등을 포함하는 것으로 이해된다.

[0103] 본원에 인용된 모든 참고문헌은 임의의 목적을 위하여 참고로 포함된다. 참고문헌 및 명세서가 상충하는 경우, 본 명세서가 제할 것이다. 명확하게 하기 위하여, 개별 실시형태의 맥락에서 본원에 기재되는 개시된 조성물 및 방법의 소정의 특징이 또한 단일의 실시형태에서 조합되어 제공될 수 있음이 인식되어야 한다. 역으로, 간략하게 하기 위하여, 단일의 실시형태의 맥락에서 기재되는 개시된 조성물 및 방법의 다양한 특징은 또한 개별적으로 또는 임의의 하위조합으로 제공될 수 있다.

[0104] 척수 근위축증(SMA)

[0105] 척수 근위축증(SMA)은 쇠약성, 빈번하게 치명적인 신경근 질병이며, 영아 사망률의 가장 흔한 유전학적 원인이다(문헌[Awano et al. (2014) Neurotherapeutics 11:786-795]). SMA는 생존 운동 뉴런 1(SMN1) 유전자의 돌연변이 또는 결실을 포함하는 상염색체 열성 유전 장애이다. 구체적으로, SMA는 SMN 단백질 수준의 감소에 의해 야기되며, 이의 충분한 양은 척수의 전방 뿔 세포의 생존을 촉진하는 데 필요하다. 운동 뉴런의 손실은 심각한 근위축증을 초래하고, 이는 종종 호흡 부전으로 인한 사망으로 이어진다(문헌[Monani (2005) Neuron 48:885-896]). SMA의 근육 병리학은 탈신경 또는 부분 탈신경 근섬유를 나타내는 것으로 여겨지는 작은 위축성 섬유의 존재를 특징으로 한다. 위축성 섬유의 존재는 운동 뉴런의 손실 또는 기능이상에 의해 야기되는 운동 뉴런 탈신경의 전형적인 적응증이다. 뒤시엔느 근이영양증(DMD) 환자와 달리, SMA 환자는 질병의 가장 중증의 경우에도 괴사 및 염증 변화의 특징을 나타내지 않는다(문헌[Le Verche V. et al. Spinal Muscular Atrophy; Disease Mechanisms and Therapy 2017; Ch. 21:341-356]).

[0106] SMA 환자는 전형적으로 기능적 SMN1 유전자가 결여되어 있지만, 파라로그스(paralogous) 유전자인 SMN2는 전사물을 절단하는 대안적인 스플라이싱으로 인해 낮은 수준의 기능적 SMN 단백질을 생성한다. 분자 의학 기법의 발달에 의해, SMN1 및 SMN2 카피 수 둘 모두의 유전자형 분석에 기초한 SMA 환자의 진단이 진전하였다. SMA 환자는 또한 임상 표현에 기초하여 진단받고, 달성되는 최대 운동 지표 및 증상 발병 시의 연령에 기초하여 표현형적으로 범주화된다. 질병-변경 약물은 전통적인 진단 및 분류의 일부를 변경시켰다. 분류는 일부 실시형태에서, 발병 연령 및 중증도 단독에 의해 정의되는 전통적인 분류 외에, 요법 개시 연령, 증상 발병 연령 및/또는 SMN2 카피 수 중 하나 이상에 기초하여, 예를 들어 개별적으로 또는 임상에서 SMA 표현형의 정의를 개선하기 위해 이루어질 수 있다(문헌[Jeon et al. Degener Neurol Neuromuscul Dis. 2020;10:39-47]).

[0107] 일부 실시형태에서, 후기-발병 SMA를 갖는 환자는 운동 뉴런-지향 요법, 예컨대 SMN 요법으로 치료받거나, 이를 받았다(예를 들어, 5세 이전에 이러한 요법을 받았다). 일부 실시형태에서, 후기-발병 SMA를 갖는 환자는 적어도 2 카피의 SMN2 유전자(예를 들어, 적어도 3 카피 또는 적어도 4 카피의 SMN2)를 갖는다. 일부 실시형태에서, 후기-발병 SMA를 갖는 환자는 6개월령 이후에 SMA의 진단 가능한 증상이 발생한다. SMA를 갖는 대상체는 질병의 증상이 나타나기 전에 또는 진단 가능한 증상의 발병 이후에 치료받을 수 있다.

[0108] 일부 실시형태에서, 영아-발병 SMA를 갖는 환자는 운동 뉴런-지향 요법, 예컨대 SMN 요법으로 치료받거나, 이를 받았다. 일부 실시형태에서, 영아-발병 SMA를 갖는 환자는 1 카피의 SMN2를 갖는다. 일부 실시형태에서, 영아 발병 SMA를 갖는 환자는 6개월령 이전에 SMA의 진단 가능한 증상이 발생한다. 일부 실시형태에서, 영아 발병 SMA를 갖는 환자는 6개월령 이전에 진단 가능한 증상이 발생할 것이지만, 예를 들어, SMN 요법을 사용한 치료 덕분에 증상이 발생하지 않는다. 일부 실시형태에서, 이들 대상체는 예를 들어, SMN2 카피 수에 기초하여 영아-발병 SMA로 진단받으며, 질병 발병의 연령 외의 다른 인자, 예를 들어, 유전자형(예컨대 SMN2 카피수), 표현형

(예컨대 보행 또는 다른 관찰된 운동 특질) 및/또는 SMA 요법에 대한 반응에 기초하여, 후기-발병 SMA 환자와 구별된다.

[0109] SMA 범주화 및 질병 특징의 요약은 하기에 제공된다.

발병-기반의 범주화	진출적인 범주화 (자연 병력에 의함)	SMN2 유전자 카피수 (전형적으로)	SMN-표적화 요법	아피타그로람 (전형적으로)	TOPAZ 시험	출현 환자 모집단의 예(요법의 효과; 자연 경과와의 편차)
영아 발병 SMA (6개월령까지 중상성)	제1형 (전혀 독립적으로 양지 못함)	1-2	+ (5세 이전에 개시됨)	+		- 6개월 이전에 SMN-표적화 요법을 개시하고, 6개월째에 대부분 무중상으로 남아 있음(제2형과 같음) - 6개월까지 중상성이 된 후에 SMN-표적화 요법을 개시하고, 12개월까지 양지 못하는 능력을 얻음(제2형과 같음) - 신생아 유전학 스크리닝에 의해 확인되고, 조기 치료 후에 무중상으로 남아 있을 수 있음
	제2형 (전혀 간지 못함)	2-3	+ (5세 이전에 개시됨) + (5세 또는 그 이후에 개시됨)	+	코호트 3 코호트 2	- SMN-표적화 치료 후에(보행 가능 제3형과 같이) 걷는 능력을 얻을 수 있음
후기-발병 SMA (6개월령 이후에 중상성이 됨)	제3형 보행 불가능 (걷는 능력 상실)	2-4 (3 카피 = 제3a형; 4 카피 = 제3b형)	- + (5세 이전에 개시됨) + (5세 또는 그 이후에 개시됨)	+		- SMN-표적화 치료 후에(보행 불가능이 된 후에) 걷는 능력을 다시 얻을 수 있지만, 이후의 연령에 능력을 상실할 수 있음
	제3형 보행 가능 (걷는 능력 유지)	3+	- +	+		- 이후의 연령에 걷는 능력이 상실될 수 있음
	제4형 (상인-발병)	4+	-	+	코호트 1 (단일요법)	
				+		

SMA의 유전자형-기반의 분류

SMA의 임상적 이질성은 부분적으로 질병의 복잡한 유전학 때문이다. SMN1 유전자의 돌연변이는 SMA를 초래하지만(문헌[Lefebvre et al. (1995) Cell 80:155-165]); 인간에서, 거의 동일한 유전자인 SMN2는 SMN1과 매우 근접하게 위치한다(문헌[Monani et al. (1999) Hum Mol Genet 8:1177-1183]). 이들 유전자 간의 주요 차이는 C에서 T로의 전이이며, 이는 엑손 스플라이스 사일런서를 생성하여, 최종 mRNA 전사물로부터 엑손 7의 제거를 초래한다. 절단된 SMN 단백질은 불안정하며, 신속하게 분해된다. 그럼에도 불구하고, SMN2로부터 생성되는 mRNA의 대략 10%는 정확하게 스플라이싱되고, 전장 SMN 단백질을 생성하지만, 이 양은 SMN1의 손실을 완전히 보상하는데 불충분하다.

SMN2의 카피수는 개체 간에 달라지며, SMA 질병 중증도와 강력한 상관관계가 있다. 더 많은 카피(예를 들어, 3 또는 4 카피)가 일반적으로 더 온건한 형태의 SMA와 연관된다. 단일의 SMN2 카피를 갖는 SMA 환자는 드물지만, 이 카피 수는 불량한 예후를 갖는 중증의 제1형 표현형으로 예측될 확률이 높다. 제1형 형태의 SMA를 갖는 환자

의 대다수는 1 또는 2 카피의 SMN2를 가지며; 제2형을 갖는 대부분의 환자는 3 카피의 SMN2를 가지며; 제3형을 갖는 대부분의 환자는 3 또는 4 카피의 SMN2를 갖는다. 예시하기 위하여, 문헌[Calucho et al. ((2018) Neuromuscular Disorders. 28:208-215 at Table 2)]에 따라, 제1형 SMA 환자의 약 80%는 1 또는 2 카피의 SMN2를 보유하며, 제2형 환자의 약 94%는 2 또는 3 카피를 보유하며, 제3형 환자의 약 93%는 3 또는 4 카피를 보유하며, 제4형 환자의 거의 100%는 4 내지 6 카피의 SMN2를 보유한다.

[0114] 전통적인 SMA 분류는 중증도의 순서로, 제1형, 제2형, 제3형 및 때때로 제4형 SMA를 포함한다. 제1형 SMA는 전형적으로 출생과 6개월 사이에 진단받으며, 조기 개입 없이, 환자는 독립적으로 앉기 위한 충분한 힘을 얻지 못한다. 개입 없이, 대부분의 제1형 환자는 호흡 지원 없이 2년 넘게 생존하지 않는다. 제2형 및 제3형을 갖는 사람들은 더 많은 양의 SMN 단백질을 생성하며, 덜 중증이지만, 여전히 생을 변경시키는 형태의 SMA를 갖는다. 제2형 환자는 일반적으로 6개월 내지 18개월령에 진단받는다. 이들은 보조 없이 앉을 수 있지만, 이들은 보조 없이 걸을 수 없다. 제3형 SMA에서, 환자는 전형적으로 18개월령을 지나서 진단받으며, 보조 없이 앉고 걸을 수 있지만, 이들은 나중의 생애 휠체어-의존적이 될 수 있다. 따라서, 제3형 SMA는 보행 가능 및 보행 불가능 하위 모집단 둘 모두를 포함한다. 많은 보행 가능 제3형 SMA 환자는 어느 시점에서 질병이 진행됨에 따라 보행 불가능으로의 전환을 나타낸다. 제4형 SMA는 성인 발병이며, 표현형이 경증이며, 매우 희귀하다.

[0115] 유형에 의한 SMA의 계층화가 유용한 임상적 패러다임이지만, 질병 표현형은 별개의 분류로서보다는 더욱 연속체로서 존재한다. 예를 들어, SMA 유전학적 돌연변이를 보유하는 환자는 또한, 증상 발현 전일 수도 있다(명백한 질병 표현형을 나타내지 않는다).

[0116] 일부 경우에, SMN 유전자(예컨대 SMN1)에 유전학적 돌연변이를 보유하는 환자는 표현형적으로 증상 발현 전일 수 있으며, 유전학적 스크리닝에 기초하여 치료를 위해 확인될 수 있다. 일부 실시형태에서, 질병 소견의 지연은 적어도 부분적으로 조기의 개입, 예컨대 SMN 상향조절제 요법(예를 들어, SMN2 상향조절제 요법 및 SMN1 유전자 요법) 때문일 수 있다. 조기의 개입은 일반적으로 치료가 5세 이전에, 예를 들어, 4세, 3세, 2세, 1세 이전에 또는 출생 직후에 개시되는 것을 의미한다. 신생아 유전학적 스크리닝은 최근에 더욱 널리 접근 가능하게 되었으며, 이는 유전 장애, 예컨대 SMA를 갖고 태어나는 개체의 확인을 가능하게 한다. 예를 들어, 미국에서, 많은 주는 다른 알려져 있는 유전 장애 중에 일상적인 신생아 스크리닝의 패널에 SMA를 포함시켰으며, 이는 전형적으로 생후 처음 몇일 동안 행해진다. 따라서, 질병이 발생할 가능성이 있는 SMN 유전자(SMN1)에 돌연변이를 보유하는 아기는 종종 무증상(증상 발현 전)인 때 조기에 확인될 수 있다. 조기의 검출 및 진단은 예를 들어, 심지어 유아에서 증상이 발생하기 시작하기 전에도 조기의 치료 개입을 야기할 수 있다. 이는 특정 임상 소견의 예방에 도움을 줄 수 있고/있거나, SMA의 발병 또는 진행을 지연시킬 수 있다.

[0117] 유전학적 스크리닝은 신생아/영아 대상체에서, 뿐만 아니라 자궁내에서(예를 들어, 태아에서) 수행될 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 예를 들어, 자궁 내에서 또는 신생아/영아로서 유전학적 스크리닝에 의해, SMN 돌연변이의 보유자이거나, 이로 확인되었다. 일부 실시형태에서, 유전학적 스크리닝은 신생아/영아(예를 들어, 생후 24시간 이내)로서 수행된다. 다른 실시형태에서, 유전학적 스크리닝은 자궁내에서 수행된다.

[0118] **SMA의 발병-기반의 분류**

[0119] 중증 형태의 SMA는 전형적으로 예를 들어, 6개월령 이전에 조기 증상을 나타낸다. 이는 후기-발병 SMA와 대조적으로, 영아-발병으로 지칭될 수 있다. SMA 증상이 출생 시에 또는 6개월령까지 존재하는 경우, 질병은 또한 제1형 SMA이다(영아-발병 또는 베르드니히-호프만병으로도 지칭됨). 아기는 전형적으로 전신 근력 약화, 약한 울음 및 호흡 곤란을 갖는다.

[0120] 더욱 최근에, 승인된 SMN 상향조절제 요법, 예컨대 누시너센, 리스디플람 또는 오나셈노진 아베파르보백-자이오이의 이용 가능성과 함께, 조기의 개입이 특정 환자의 유전자형에 기초하여 SMA의 더욱 중증의 표현형의 발병을 지연시키고/시키거나 이의 중증도를 감소시키는 데 특히 유효한 것으로 나타났다. 예를 들어, 제1형 SMA를 갖는 것으로 진단받은(또는, 낮은 카피수의 SMN2 유전자로 인하여 이것이 발생할 위험이 있었던) 일부 환자에서, SMN 상향조절제 요법을 사용한 조기 개입은 표현형을 후기-발병 SMA와 더욱 일치하는 표현형으로 변경시킬 수 있다.

[0121] 일부 실시형태에서, 증상 발병-기반의 정의는 질병 진행의 정상 과정 또는 시간선을 변경시키는 조기 개입을 받은 특정 환자 모집단을 범주화하는 데 유용하다.

[0122] **근육 기능을 개선시키기 위한 마이오스타틴 표적화 - 마이오스타틴 저해**

[0123] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 작용 메커니즘과 관계없이 마이오스타틴 활성화를 저해하는 작용제의 용도를 포괄한다. 일부 실시형태에서, 저해제는 소분자이다. 일부 실시형태에서, 저해제는 항체 또는 항원-결합 단편

(예를 들어, 애드넥틴(adnectin), 예컨대 탈데프그로벵 알파(taldefgrobep alfa))이다. 일부 실시형태에서, 항체는 마이오스타틴-선택적 항체, 예를 들어, 프로/잠재성-마이오스타틴 선택적 항체이다.

[0124] 일부 실시형태에서, 프로 마이오스타틴 및/또는 잠재성 마이오스타틴에 결합함으로써 마이오스타틴 활성을 저해할 수 있는 항체, 및 근위축증과 연관된 질병 및 장애, 예컨대 SMA를 치료하기 위한 이의 용도가 본원에 개시된다.

[0125] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 아피테그로맵 또는 하기 표 1 내지 표 10에 제공된 CDR 서열, 가변 도메인 서열 또는 전장 항체 서열을 갖는 항체의 이용을 포함하는 방법을 제공한다.

[표 1]

[0127] 항-프로/잠재성 마이오스타틴 항체에 대한 카바트 CDR의 아미노산 서열

IgG 체	SEQ ID NO	아미노산 서열
HCDR1	1	SSYGMH
HCDR2	2	VISYDGSNKYYADSVKG
HCDR3	3	DLLVRFLEWSHYYGMDV
LCDR1	4	SGSSSNIGSNTVH
LCDR2	5	SDNQRPS
LCDR3	6	AAWDDSLNGV

[표 2]

[0130] 항-프로/잠재성 마이오스타틴 항체에 대한 IMGT CDR의 아미노산 서열

IgG 체	SEQ ID NO	아미노산 서열
HCDR1	7	GFTFSSYGMH
HCDR2	8	ISYDGSN
HCDR3	9	DLLVRFLEWSHYYGMDV
LCDR1	10	SSNIGSNT
LCDR2	11	SDN
LCDR3	12	AAWDDSLNGV

[표 3]

[0133] 항-프로/잠재성 마이오스타틴 항체에 대한 가변 영역의 아미노산 서열

IgG 체	SEQ ID NO	아미노산 서열
Heavy chain	13	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKG LEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCARDLLVRFLEWSHYYGMDVWGQGTTVTVSS
Light chain	14	QSVLTQPPSASGTPGQRTISCSGSSSNIGSNTVHWYQQLPGTAPK LLIYSDNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAW DDSLNGVFGGGTKLTVL

[표 4]

[0136] 항-프로/잠재성 마이오스타틴 항체에 대한 전장 Ig 체의 아미노산 서열

IgG 체	SEQ ID NO	아미노산 서열
중쇄	15	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKG LEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARDLLVRFLEWSHYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVF

IgG 세	SEQ ID NO	아미노산 서열
		PLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESK YGPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKGLPSSIEKTKAKGQPREPQVYTLPPSQEEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSF FLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLG
경쇄	16	QSVLTQPPSASGTPGQRTVISCSSSSNIGSNTVHWYQQLPGTAPK LLIYSDNQRPSPGVDRFSGSGSKSGTSASLAISGLQSEADYYCAAW DDSLNGVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLI SDFYPGAVTVAWKADSSSPVKAGVETTTTPSKQSNKNKYAASSYLSLTP EQWKSRSYSQCVTHEGSTVEKTVAPTECS

[0138]

[0139]

아피테그로맵에 의한 마이오스타틴 활성화의 저해는 프로마이오스타틴 및 잠재성 마이오스타틴의 축적을 야기할 수 있다. 프로마이오스타틴이 주로 골격근 내에서 관찰되고, 잠재성 마이오스타틴이 주로 혈청에서 관찰되기 때문에, 일부 실시형태에서, 혈청 잠재성 마이오스타틴 수준은 아피테그로맵에 대한 표적 결합 마커, 예를 들어, 골격근 내의 아피테그로맵과의 표적 결합으로서의 역할을 할 수 있다. 일부 실시형태에서, 혈청 잠재성 마이오스타틴 수준 및/또는 혈청 크레아티닌 수준은 기준선에서(즉, 치료 전에) 상대적으로 낮을 수 있으며, 아피테그로맵을 사용한 치료 후에 증가한다. 일부 실시형태에서, 혈청 잠재성 마이오스타틴 및/또는 혈청 크레아티닌 수준의 증가는 예를 들어, 골격근 내의 아피테그로맵과의 표적 결합을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 치료 후의 높은 수준에 비하여 낮은 기준선 혈청 수준의 잠재성 마이오스타틴 및/또는 혈청 크레아티닌은 약물 표적의 주요 부분이 전신으로 순환하는 것보다는 골격근 내에 존재하는 것을 나타낸다. 유사한 방식으로, 일부 실시형태에서, 혈청 잠재성 마이오스타틴 수준은 다른 프로/잠재성 마이오스타틴 항체, 예컨대, 예를 들어, GYM329, 또는 유사한 방식으로 결합을 위해 아피테그로맵 또는 GYM329와 경쟁하는 항체 또는 항원-결합 단편에 대한 표적 결합 마커로서의 역할을 할 수 있다. 일부 실시형태에서, 혈청 잠재성 마이오스타틴 수준은 기준선에서(즉, 치료 전에) 상대적으로 낮을 수 있으며, 아피테그로맵을 사용한 치료 후에 증가한다. 일부 실시형태에서, 혈청 잠재성 마이오스타틴 수준의 증가는 아피테그로맵과의 표적 결합, 예를 들어, 골격근 내의 아피테그로맵과의 표적 결합을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 치료 후의 높은 수준에 비하여 낮은 기준선 혈청 수준의 잠재성 마이오스타틴은 약물 표적의 주요 부분이 전신으로 순환하는 것보다는 골격근 내에 존재하는 것을 나타낸다.

[0140]

일부 실시형태에서, 혈청 크레아티닌 수준은 아피테그로맵에 대한 표적 결합 마커로서의 역할을 할 수 있다. 일부 실시형태에서, 혈청 크레아티닌 수준은 기준선에서(즉, 치료 전에) 상대적으로 낮을 수 있으며, 아피테그로맵을 사용한 치료 후에 증가한다.

[0141]

일부 실시형태에서, 혈청 크레아티닌 수준의 증가는 아피테그로맵과의 표적 결합, 예를 들어, 골격근 내의 아피테그로맵과의 표적 결합을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 혈청 크레아티닌 수준은 또 다른 프로/잠재성 마이오스타틴 항체, 예컨대, 예를 들어, GYM329(R07204239) 또는 항원 결합을 위해 아피테그로맵 또는 GYM329와 경쟁하는 항체 또는 항원-결합 단편에 대한 표적 결합 마커로서의 역할을 할 수 있다. 순환하는 크레아틴, 즉, 2-[카바미미도일(메틸)아미노]아세트산은 순환계로부터 근육 내로 수송되어, 에너지 저장 완충제로서의 역할을 한다. 혈청 크레아티닌은 크레아틴의 이러한 근육 크레아틴 저장소로부터 유래되며; 크레아틴은 하루에 약 1.7%의 일정한 속도로 크레아티닌으로 전환되어 순환계로 방출된다. 혈청 크레아티닌의 수준은 근육량과 상관관계가 있고, 척수 근위축증의 질병 중증도와 역의 상관관계가 있는 것으로 알려져 있다(문헌[Alves et al (2019) Neurology 94:e921]).

[0142]

일부 실시형태에서, 표적 결합의 포화는 소정의 치료 효과(예를 들어, 효능)를 달성하기에 충분한 투여량임을 나타내지만, 포화 없이 효능을 얻는 것이 가능할 수 있다.

[0143]

특정 실시형태에서, 본 개시내용은 대안적인 항-마이오스타틴 항체 또는 항원-결합 단편, 예를 들어, 항-프로/잠재성 마이오스타틴 항체 또는 항원-결합 단편, 예를 들어, 선택적 항-프로/잠재성 마이오스타틴 항체, 예컨대 전체 내용이 본원에 참조로 포함되는 제PCT/JP2015/006323호(국제 공개 제W02016098357호)에 개시된 항체 또는 항원-결합 단편 중 어느 하나의 용도를 포괄한다. 본원에 사용되는 바와 같은 마이오스타틴-선택적 저해제는 본원에 기재된 바와 같은 대안적인 항-프로/잠재성 마이오스타틴 항체 또는 항원-결합 단편, 예컨대 GYM329일 수 있다. 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 제PCT/JP2015/006323호에 개시된 바와 같은 MST1032-G1m의 인간화 변이체인 항-프로/잠재성 마이오스타틴 항체 또는 항원-결합 단편을 포괄한다. 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3의 3개의 CDR 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3의 3개의 CDR

서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하는 항-프로/잠재성 마이오스타틴 항체 또는 항원-결합 단편을 포괄하며, 중쇄 CDR은 각각 X_1X_2 DIS(HCDR1; SEQ ID NO: 17); IISYAGSTYYASWAKG(HCDR2; SEQ ID NO: 18); GVPAYSX₃GGDL(HCDR3; SEQ ID NO: 19)의 아미노산 서열을 포함하며; 경쇄 CDR은 각각 X_4X_5 SQSVYX₆X₇NWLS(LCDR1; SEQ ID NO: 20); WASTLAX₈(LCDR2; SEQ ID NO: 21); 및 AGGYGGGX₉YA(LCDR3; SEQ ID NO: 22)의 아미노산 서열을 포함하며, 여기서, 각각의 X_1 내지 X_9 는 임의의 아미노산 잔기이다. 특정 실시형태에서, X_1 은 S 또는 H이고; X_2 는 Y, T 또는 D이고; X_3 은 T 또는 H이고; X_4 는 Q 또는 T이고; X_5 는 S 또는 T이고; X_6 은 D 또는 H이고; X_7 은 N 또는 E이고; X_8 은 S 또는 Y이고; X_9 는 L 또는 R이다. 특정 실시형태에서, 항체 또는 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 23 내지 28; 29 내지 34; 35 내지 40; 또는 41 내지 46의 6개의 CDR 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, 항체 또는 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 47 내지 50 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함한다. 특정 실시형태에서, 항체 또는 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 51 내지 54 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 항원-결합 단편은 하기 표에 열거된 것들로부터의 (예를 들어, 동일한 MST1032 변이체 항체로부터의) 6개의 CDR의 세트 또는 (예를 들어, 동일한 MST1032 변이체 항체로부터의) 쌍형성된 VH/VL을 포함한다.

[표 5]

항-프로/잠재성 마이오스타틴 항체 또는 항원-결합 단편에 대한 VH CDR의 공통 아미노산 서열

	VHCDR1		VHCDR2		VHCDR3	
	SEQ ID NO:	아미노산 서열	SEQ ID NO:	아미노산 서열	SEQ ID NO:	아미노산 서열
공통 서열	17	X_1X_2 DIS	18	IISYAGSTYYASWAKG	19	GVPAYSX ₃ GGDL

[표 6]

항-프로/잠재성 마이오스타틴 항체 또는 항원-결합 단편에 대한 VL CDR의 공통 아미노산 서열

	VLCDR1		VLCDR2		VLCDR3	
	SEQ ID NO:	아미노산 서열	SEQ ID NO:	아미노산 서열	SEQ ID NO:	아미노산 서열
공통 서열	20	X_4X_5 SQSVYX ₆ X ₇ NWLS	21	WASTLAX ₈	22	AGGYGGGX ₉ YA

[표 7]

MST1032-G1m 및 인간화 변이체에 대한 VH CDR의 아미노산 서열

	VHCDR1		VHCDR2		VHCDR3	
	SEQ ID NO:	아미노산 서열	SEQ ID NO:	아미노산 서열	SEQ ID NO:	아미노산 서열
MST1032-G1m	23	SYDIS	24	IISYAGSTYYASWAKG	25	GVPAYSTGGDL
MS1032LO00-SG1	29	SYDIS	30	IISYAGSTYYASWAKG	31	GVPAYSTGGDL
MS1032LO01-SG1	35	HTDIS	36	IISYAGSTYYASWAKG	37	GVPAYSHGGDL
MS1032LO19-SG1	41	HDDIS	42	IISYAGSTYYASWAKG	43	GVPAYSHGGDL

[표 8]

MST1032-G1m 및 인간화 변이체에 대한 VL CDR의 아미노산 서열

	VLCDR1		VLCDR2		VLCDR3	
	SEQ ID NO:	아미노산 서열	SEQ ID NO:	아미노산 서열	SEQ ID NO:	아미노산 서열
MST1032-G1m	26	QSSQSVYDNNWLS	27	WASTLAS	28	AGGYGGGLYA
MS1032LO00-SG1	32	QSSQSVYDNNWLS	33	WASTLAS	34	AGGYGGGLYA
MS1032LO01-SG1	38	QSSQSVYDNNWLS	39	WASTLAY	40	AGGYGGGRYA
MS1032LO19-SG1	44	TTSQSVYHENWLS	45	WASTLAY	46	AGGYGGGRYA

[표 9]

[0157] MST1032-G1m 및 인간화 변이체에 대한 중쇄 가변 도메인의 아미노산 서열

	중쇄 가변 도메인(VH)	
	SEQ ID NO:	아미노산 서열
MST1032-G1m	47	QSLEESGGRLVTPGGSLTVTCRVSGIDLSSYDISWVRQAPGKGL EWIGIISYAGSTYYASWAKGRFTISKSTTTVDLKMSTLTEDTATY FCARGVPAYSTGGDLWGPGTLVTSS
MS1032LO00-SG1	48	QVTLKESGPVLVKPTETLTCTVSGIDLSSYDISWVRQAPGKGL EWWGIISYAGSTYYASWAKGRLTISKDTSKNQVVLMTNMDPVD ATYYCARGVPAYSTGGDLWGQGTTLVTSS
MS1032LO01-SG1	49	QVTLKESGPVLVKPTETLTCTVSGIDLSTHSDISWVRQAPGKGL EWWGIISYAGSTYYASWAKGRLTISKDTSKNQVVLMTNMDPVD ATYYCARGVPAYSHGGDLWGQGTTLVTSS
MS1032LO19-SG1	50	QQQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLSHDDISWVRQAPGKGL LEWVSIISYAGSTYYASWAKGRLTISKDTSKNQVVLMTNMDPVD TATYYCARGVPAYSHGGDLWGQGTTLVTSS

[0158]

[0159] [표 10]

[0160] MST1032-G1m 및 인간화 변이체에 대한 경쇄 가변 도메인의 아미노산 서열

	경쇄 가변 도메인(VL)	
	SEQ ID NO:	아미노산 서열
MST1032-G1m	51	AQVLTQTASSVSAVGGTVTINCQSSQSVYDNNWLSWFQKPGQP PKLLIYWASTLASGVPSRFKSGSGTQFTLTISDLECDAAATYYCAG GYGGGLYAFGGGTKEIK
MS1032LO00-SG1	52	QVTLKESGPVLVKPTETLTCTVSGIDLSSYDISWVRQAPGKGLEW VGIIISYAGSTYYASWAKGRLTISKDTSKNQVVLMTNMDPVDATYY CARGVPAYSTGGDLWGQGTTLVTSS
MS1032LO01-SG1	53	QVTLKESGPVLVKPTETLTCTVSGIDLSTHSDISWVRQAPGKGLEW VGIIISYAGSTYYASWAKGRLTISKDTSKNQVVLMTNMDPVDATYY CARGVPAYSHGGDLWGQGTTLVTSS
MS1032LO19-SG1	54	DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCITTSQSVYHENWLSWFQKPGQPP KLLIYWASTLAYGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDAATYYCAGG YGGGRYAFGGGTKEIK

[0161]

[0162] 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 SMA를 갖는 대상체를 치료하기 위한 대안적인 항-프로/잠재성 마이오스타틴 항체로서 표 5 내지 표 10으로부터의 임의의 서열(예를 들어, 6개의 CDR의 세트 또는 가변 도메인의 쌍)을 포함하는 항체 또는 GYM329의 용도를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 표 5 내지 표 10으로부터의 임의의 서열을 포함하는 항체 또는 GYM329는 SMA의 치료를 위하여 SMN 요법(예를 들어, 리스디플람, 누시너센 및/또는 오나셈노진 아베파르보백-자이오이)과 함께 사용된다. 특정 실시형태에서, 상기 표 5 내지 표 10으로부터의 임의의 서열을 포함하는 항체 또는 GYM329는 보행 가능하거나, 독립적으로 걷는 능력을 갖는 SMA 대상체를 치료하기 위하여 사용된다. 특정 실시형태에서, 대상체는 후기-발병 SMA를 갖는다. 특정 실시형태에서, 대상체는 조기-발병 SMA를 갖는다. 특정 실시형태에서, 환자는 제2형 또는 제3형 SMA를 갖는다. 특정 실시형태에서, 환자는 보행 가능 SMA를 갖는다. 특정 실시형태에서, 환자는 보행 불가능 SMA, 예를 들어, 보행 불가능 제2형 및 제3형 SMA를 갖는다. 특정 실시형태에서, 환자는 보행 불가능 SMA를 갖는다. 특정 실시형태에서, 대상체는 2세 내지 10세이다. 특정 실시형태에서, 대상체는 13세 내지 21세이다. 특정 실시형태에서, 대상체는 2세 미만이다. 특정 실시형태에서, 대상체는 이전에 SMN 상향조절제로 치료받았다. 특정 실시형태에서, 대상체는 이전에 SMN 요법, 예를 들어, 리스디플람, 누시너센 및/또는 오나셈노진 아베파르보백-자이오이로 치료받았다. 특정 실시형태에서, 대상체는 이전에 SMN 상향조절제로 치료받지 않았다. 특정 실시형태에서, GYM329는 보행 가능하거나 독립적으로 걷는 능력을 갖는 대상체, 바람직하게는 2세 내지 10세의 대상체에서 SMA의 치료를 위해 사용되며, 당해 용도는 SMN 요법과 함께 GYM329를 대상체에게 투여하는 것을 포함하며, 대상체는 이전에 적어도 1회 용량의 SMN 요법, 예를 들어, 리스디플람, 누시너센 또는 오나셈노진 아베파르보백-자이오이를 받았다. 일부 실시형태에서, 대상체는 30초 이내에 10 미터를 걷거나 달릴 수 있고/있거나, 5q-상염색체 열성 SMA의 유전학적 진단 확인 및 증상성 질병을 갖는다. 일부 실시형태에서, 단독으로 또는 SMN 상향조절제와 함께 상기 표 5 내지 표 10으로부터의 임의의 서열을 포함하는 항체 또는 GYM329의 이용은 치료의 부재에 비하여 개선을 야기할 수 있다. 개선은 RHS 및/또는 운동 기능 척도-32(MFM32) 점수에 의해 측정될 수 있다. 개선은 MRI 및/또는 이중-에너지 X-선 흡광법(DXA) 스캔에 의해 측정되는 바와 같이 근육량에서 이루어질 수 있다. 개선은 근측정기(myometry)에 의해 측정되는 바와 같이 근육 강도에서 이루어질 수 있다. 근측정기에 의해 측정되는 근육 강도의 개선은 마이오그립(Myogrip) 또는 마이오핀치(Myopinchi)에 의해 측정되는 바와 같은 상지 강도의 개선일 수 있다. 개선은 SMA 독

립성 척도(SMAIS)에 의해 평가되는 바와 같을 수 있다. 개선은 상기 언급된 측정항목 중 하나 초과에서 관찰될 수 있다.

[0163]

일부 실시형태에서, 항-마이오스타틴 항체, 예를 들어, 항-프로/잠재성 마이오스타틴 항체, 예컨대 GYM329 또는 아피테그로맵을 포함하는 조성물은 2개월령 이상의 환자에서 SMA의 치료에 사용되며, 선택적으로, 치료는 리스디플람(EVRYSDI®)을 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, GYM329 또는 아피테그로맵 및 리스디플람은 조합 요법으로서 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, GYM329 또는 아피테그로맵은 SMN 요법, 예를 들어, 누시너센과 함께 투여되며, 예를 들어, 환자에게 조합 요법으로서 투여된다. 일부 실시형태에서, GYM329 또는 아피테그로맵은 오나셈노진 아베파르보백-자이오이와 함께 투여되며, 예를 들어, 환자에게 조합 요법으로서 투여된다. 일부 실시형태에서, GYM329 또는 아피테그로맵은 SMN 요법(예를 들어, 리스디플람, 누시너센 또는 오나셈노진 아베파르보백-자이오이)으로 치료받았던(즉, 이를 받았던) 환자에게 부가 또는 보조 요법으로서 투여된다. 일부 실시형태에서, SMN 요법은 GYM329 또는 아피테그로맵으로 치료받았던(즉, 이를 받았던) 환자에게 부가 또는 보조 요법으로서 투여된다. 일부 실시형태에서, 환자는 GYM329를 받기 전에 적어도 8주 동안 SMN 요법이 투여된다. 일부 실시형태에서, SMN 요법을 받고 있는 환자는 적어도 18주, 적어도 24주, 적어도 54주 또는 적어도 72주 동안 GYM329를 받는다. 일부 실시형태에서, GYM329 또는 아피테그로맵은 정맥내 투여된다. 일부 실시형태에서, GYM329 또는 아피테그로맵은 피하 투여된다. 일부 실시형태에서, 환자는 2 내지 7개월령이며, 선택적으로, 환자는 제1형 SMA를 갖거나, 이를 갖는 것으로 의심된다. 일부 실시형태에서, 환자는 2세 내지 25세이며, 선택적으로, 환자는 제2형 또는 제3형 SMA를 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 5세 내지 10세이다. 일부 실시형태에서, 환자는 2세 내지 4세이다. 일부 실시형태에서, 환자는 2세 미만이다. 일부 실시형태에서, 환자는 임의의 연령(예를 들어, 영아, 유아 또는 성인)이며, 제1형, 제2형 또는 제3형 SMA를 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 임의의 연령이며, 보행 가능 SMA를 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 임의의 연령이며, 보행 불가능 SMA를 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자의 운동 활동은 웨어러블 디바이스에 의해 모니터링된다. 일 실시형태에서, 웨어러블 디바이스는 하나 이상의 계장화된 인솔(instrumented insole)이다. 일부 실시형태에서, 운동 기능은 RHS, MFM D1, MFM D2, MFM32 또는 SMA 독립성 점수(SMAIS) 점수의 기준선으로부터의 변화로서 측정된다. 특정 실시형태에서, 근육 강도는 근측정기에 의해 측정된다. 일부 실시형태에서, 근육 소모는 MRI에 의해 모니터링된다. 일부 실시형태에서, 순환하는 마이오스타틴 수준이 측정된다. 일부 실시형태에서, 면역 반응이 모니터링된다.

[0164]

특정 실시형태에서, 본 개시내용은 SMA를 갖는 대상체를 치료하기 위한 항-프로/잠재성 마이오스타틴 항체에 대한 대안으로서 탈테프그로맵 알파의 용도를 포함한다. 탈테프그로맵 알파는 BHV2000 또는 BMS-986089로도 알려져 있으며, 이는 CAS 1580565-26-5, INN 10661의 서열을 가지며, 펩티드(합성 17-aa 링커) 단백질과 애드넥틴을 갖는 IgG(인간 Fc 단편) 융합 단백질, 항-(인간 GDF-8) 인간 클론 BMS-986089 피브로넥틴 제10 유형 III 도메인 유래 이량체이다. 특정 실시형태에서, 탈테프그로맵 알파는 SMA의 치료를 위해 SMN 상향조절제 요법(예를 들어, 리스디플람, 누시너센 및/또는 오나셈노진 아베파르보백-자이오이)과 함께 사용된다. 특정 실시형태에서, 탈테프그로맵 알파는 보행 가능하거나 독립적으로 걷는 능력을 갖는 SMA 대상체를 치료하기 위해 사용된다. 특정 실시형태에서, 대상체는 후기-발병 SMA를 갖는다. 특정 실시형태에서, 대상체는 조기-발병 SMA를 갖는다. 특정 실시형태에서, 환자는 제2형 또는 제3형 SMA를 갖는다. 특정 실시형태에서, 환자는 보행 가능 SMA를 갖는다. 특정 실시형태에서, 환자는 보행 불가능 SMA, 예를 들어, 보행 불가능 제2형 및 제3형 SMA를 갖는다. 특정 실시형태에서, 대상체는 2세 내지 10세이다. 특정 실시형태에서, 대상체는 13세 내지 21세이다. 특정 실시형태에서, 대상체는 2세 미만이다. 특정 실시형태에서, 대상체는 이전에 SMN 상향조절제로 치료받았다. 특정 실시형태에서, 대상체는 이전에 리스디플람, 누시너센 및/또는 오나셈노진 아베파르보백-자이오이로 치료받았다. 특정 실시형태에서, 대상체는 이전에 SMN 상향조절제로 치료받지 않았다. 특정 실시형태에서, 탈테프그로맵 알파는 보행 가능하거나, 독립적으로 걷는 능력을 갖는 대상체, 바람직하게는 2세 내지 10세의 대상체에서 SMA의 치료를 위해 사용되며, 당해 용도는 리스디플람과 함께 탈테프그로맵 알파를 대상체에게 투여하는 것을 포함하며, 대상체는 이전에 적어도 1회 용량의 리스디플람, 누시너센 또는 오나셈노진 아베파르보백-자이오이를 받았다. 일부 실시형태에서, 대상체는 30초 내에 10미터를 걷거나 달릴 수 있고/거나 5q-상염색체 열성 SMA의 유전학적 진단 확인 및 증상성 질병을 갖는다. 일부 실시형태에서, 단독으로 또는 SMN 상향조절제와 함께 탈테프그로맵 알파의 이용은 치료의 부재에 비하여 개선을 야기할 수 있다. 개선은 RHS 및/또는 운동 기능 척도 -32(MFM32) 점수에 의해 측정될 수 있다. 개선은 MRI 및/또는 이중 에너지 X선 흡광법(DXA) 스캔에 의해 측정되는 바와 같이 근육량에서 이루어질 수 있다. 개선은 근측정기에 의해 측정되는 바와 같이 근육 강도에서 이루어질 수 있다. 근측정기에 의해 측정되는 근육 강도의 개선은 마이오그립 또는 마이오핀치에 의해 측정되는 바와 같은 상지 강도의 개선일 수 있다. 개선은 SMA 독립성 척도(SMAIS)에 의해 평가되는 바와 같을 수 있다. 개선은

상기 언급된 측정항목 중 1가지 초과에서 관찰될 수 있다.

[0165] 일부 실시형태에서, 항-마이오스타틴 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 예를 들어, 아피테그로맵 또는 탈테프그로맵 알파를 포함하는 조성물은 2개월령 이상의 환자에서 SMA의 치료에 사용되며, 선택적으로, 치료는 SMN 요법, 예를 들어, 누시너센, 리스디플람 또는 오나셈노진 아베파르보백-자이오이를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 탈테프그로맵 알파 또는 아피테그로맵 및 SMN 요법은 조합 요법으로서 환자에게 시행된다. 일부 실시형태에서, 탈테프그로맵 알파 또는 아피테그로맵은 SMN 요법으로 치료받았던(즉, 이를 받았던) 환자에게 부가 또는 보조 요법으로서 투여된다. 일부 실시형태에서, SMN 요법은 탈테프그로맵 알파 또는 아피테그로맵으로 치료받았던(즉, 이를 받았던) 환자에게 부가 또는 보조 요법으로서 투여된다. 일부 실시형태에서, 환자는 탈테프그로맵 알파를 받기 전에 적어도 8주 동안 SMN 요법이 투여된다. 일부 실시형태에서, 리스디플람을 받는 환자는 적어도 18주, 적어도 24주, 적어도 12개월 또는 적어도 24개월 동안 탈테프그로맵 알파를 받는다. 일부 실시형태에서, 탈테프그로맵 알파 또는 아피테그로맵은 정맥내 투여된다. 일부 실시형태에서, 탈테프그로맵 알파 또는 아피테그로맵은 피하 투여된다. 일부 실시형태에서, 환자는 2 내지 7개월령이며, 선택적으로 환자는 제1형 SMA를 갖거나, 이를 갖는 것으로 의심된다. 일부 실시형태에서, 환자는 2세 내지 25세이며, 선택적으로, 환자는 제2형 또는 제3형 SMA를 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 5세 내지 10세이다. 일부 실시형태에서, 환자는 2세 내지 4세이다. 일부 실시형태에서, 환자는 2세 미만이다. 일부 실시형태에서, 환자는 임의의 연령(예를 들어, 영아, 유아 또는 성인)이며, 제1형, 제2형 또는 제3형 SMA를 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 임의의 연령이며, 보행 가능 SMA를 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 임의의 연령이며, 보행 불가능 SMA를 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자의 운동 활동은 웨어러블 디바이스에 의해 모니터링된다. 일 실시형태에서, 웨어러블 디바이스는 하나 이상의 계장화된 인술이다. 일부 실시형태에서, 운동 기능은 RHS, MFM D1, MFM D2, MFM32 또는 SMA 독립성 점수(SMAIS) 점수의 기준선으로부터의 변화로서 측정된다. 특정 실시형태에서, 근육 강도는 근측정기에 의해 측정된다. 일부 실시형태에서, 근육 소모는 MRI에 의해 모니터링된다. 일부 실시형태에서, 순환하는 마이오스타틴 수준이 측정된다. 일부 실시형태에서, 면역 반응이 모니터링된다.

[0166] 운동 뉴런-지향 요법

[0167] 일부 실시형태에서, 운동 뉴런-지향 요법은 본원에 개시된 조합 요법에서 사용하기 위해 고려될 수 있다.

[0168] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "운동 뉴런-지향 요법"은 뉴런 기능을 개선시키는(예를 들어, 향상시키거나 복구하는) 것을 목표로 하는 작용제를 지칭한다. 이러한 요법은 운동 뉴런과 이의 표적 근육 사이의 신호전달 장애를 수반하는 질환을 치료하는 데 유용하다. 구체적으로, 운동 뉴런-지향 요법은 근육을 신경발달시키는 뉴런의 부분적이지만 완전하지는 않은 손실을 수반하는 질환의 치료에 특히 유용할 수 있다. 일부 실시형태에서, 운동 뉴런-지향 요법은 유전자 요법, 소분자, 또는 안티센스 올리고뉴클레오타이드이다. 일부 실시형태에서, 운동 뉴런-지향 요법은 "SMN 상향조절제"이다. 일부 실시형태에서, 운동 뉴런-지향 요법은 세포(예를 들어, 대상체 내의 세포)에서 운동 뉴런 기능을 완전히 복구할 수 있는 작용제이다. 일부 실시형태에서, 운동 뉴런-지향 요법은 세포(예를 들어, 대상체 내의 세포)에서 운동 뉴런 기능을 부분적으로 복구할 수 있는 작용제이다. 일부 실시형태에서, 운동 뉴런-지향 요법은 세포(예를 들어, 대상체 내의 세포)에서 운동 뉴런 기능의 적어도 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% 이상을 복구할 수 있는 작용제이다. 숙련자는 운동 뉴런 기능이 전형적으로 막 흥분성, 축삭 수송, 소포 트래피킹, 신경전달물질 방출, 미토콘드리아 기능 및/또는 미토콘드리아 이용 가능성을 포함하는 것을 이해할 것이며, 이러한 기능은 당업자에게 알려져 있는 검정을 사용하여 측정된다.

[0169] 일부 실시형태에서, 운동 뉴런-표적화 요법은 뉴런 변성을 둔화시키거나 중단시키는 요법을 포함한다. 이러한 요법은 파킨슨병 및 헌팅턴병의 맥락에서 알려져 있다. 이러한 요법은 뉴런 미토콘드리아 기능을 개선시키거나, 단백질 탈조절을 예방하거나, 아포토시스를 감소시킬 수 있다. 일 실시형태에서, 뉴런 변성을 둔화시키거나 중단시키는 요법은 예를 들어, ALPHA-0602와 함께, 예를 들어 프로그래놀린 유전자 요법을 제공함으로써 근육 지향 요법과 조합하여 프로그래놀린을 제공하는 것을 포함할 수 있다(문헌[Chitramuthu et al. (2010) *Molecular Neurodegen* 5:41]).

[0170] 일부 실시형태에서, 운동 뉴런-표적화 요법은 경피 척수 자극을 포함한다. 일부 실시형태에서, 경피 척수 자극은 예를 들어, NCT05430113에서와 같이 또 다른 운동 뉴런-표적화 요법과 조합된다. 일부 실시형태에서, 운동 뉴런-표적화 요법은 신경전달물질 신호전달에 영향을 미치는 요법을 포함한다. 일부 실시형태에서, 운동 뉴런-표적화 요법은 뉴런에 대한 산화 스트레스를 감소시키는 요법을 포함한다. 일부 실시형태에서, 운동 뉴런-표적화 요법은 신경보호 줄기 세포 요법을 포함한다.

- [0171] 본 개시내용에 따라 아피테그로맵과 함께 사용하기에 적합한 예시적인 운동 뉴런-지향 요법은 SMN 상향조절제 요법(SMN 교정제 요법으로도 지칭됨)을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 예시적인 운동 뉴런-지향 요법은 하기에 추가로 논의되는 "SMN 상향조절제", 예컨대 스플라이스 변경제, SMN 유전자 대체물 또는 유전자 요법, SMN 전사 인핸서, SMN 단백질 번역 인핸서 및 SMN 단백질 안정화제를 포함한다. 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "스플라이스 교정제", "스플라이스 조절제" 및 "스플라이스 변경제"는 상호교환 가능하며, RNA 전사물, 예컨대 SMN2 유전자에 의해 인코딩된 것들의 비정상적인 스플라이싱을 교정하고/하거나, SMN 단백질의 발현을 조절하는 작용제를 지칭한다. 일부 실시형태에서, SMN2 스플라이스 교정제는 SMN2 프레-mRNA에서 엑손 7의 포함을 증가시킨다. 일부 실시형태에서, SMN2 프레-mRNA에서 엑손 7의 포함 증가는 세포 또는 대상체에서의 (예를 들어, SMN2 유전자로부터의) 기능적 SMN 단백질, 예컨대 뉴런 기능 및/또는 생존을 촉진시킬 수 있는 SMN 단백질의 증가된 발현을 야기한다.
- [0172] 일부 실시형태에서, SMN 상향조절제는 예를 들어, SMN2 mRNA 전사물에서의 엑손 7의 포함을 촉진시킴으로써 기능적 SMN 단백질의 발현을 증가시키는 작용제, 예를 들어, 소분자 또는 올리고뉴클레오티드(예를 들어, 안티센스 올리고뉴클레오티드)이다. 일부 실시형태에서, 세포는 대상체, 예를 들어, SMN 상향조절제가 투여되는 대상체 내의 세포이다. 일부 실시형태에서, SMN 상향조절제는 세포, 예를 들어, 대상체 내의 세포에서 엑손 7을 포함하지 않는 SMN2 mRNA에 비해 엑손 7을 포함하는 SMN2 mRNA의 상대적 양을 증가시킨다. 일부 실시형태에서, SMN 상향조절제의 "유효량"은 세포 내의 SMN2 mRNA의 적어도 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% 이상이 엑손 7을 함유하도록, 세포 (예를 들어, 대상체 내의 세포)에서 정확하게 스플라이싱된 SMN2 mRNA의 양을 증가시킨다. 일부 실시형태에서, SMN 상향조절제의 "유효량"은 대상체에서 엑손 7을 함유하는 SMN2 mRNA의 수준을 적어도 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 150%, 200%, 400%, 500%, 600%, 700%, 800%, 900%, 1000% 이상 증가시킨다. 일부 실시형태에서, SMN 상향조절제의 "유효량"은 대상체에서 기능적 SMN 단백질의 수준을 적어도 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 150%, 200%, 400%, 500%, 600%, 700%, 800%, 900%, 1000% 이상 증가시킨다.
- [0173] 노바티스(Novartis) 및 피터씨 테라퓨틱스(PTC Therapeutics)/로슈(Roche)는 둘 모두 SMN2 엑손 7 포함을 선택적으로 향상시켜, 증가된 전장 SMN 단백질 수준 및 SMA의 마우스 모델에서의 치료 효능을 초래하는 소분자를 개발하였다(문헌[Calder et al. (2016) J Med Chem 59:10067-10083]; 문헌[Naryshkin et al. (2014) Science 345:688-693]; 문헌[Palacino et al. (2015) Nat Chem Biol 11:511-517]; 문헌[Ratni et al. (2016) J Med Chem 59:6086-6100]). 예를 들어, 상표명 EVRYSDI® 하에 로슈(Roche)에 의해 시판되는 리스디플람(이전에 R07034067로 알려져 있음, CAS# 1825352-65-5)은 SMA를 치료하기 위해 승인된 첫번째 경구 약제였다. 브라나플람(branaplam)(이전에 LMI070 및 NVS-SM1로 알려져 있음)은 제1형 SMA를 갖는 영아를 위한 1/2상 다중-파트 최초 인체 공개 라벨 임상 연구에서 연구 중이다(미국 임상 시험 NCT02268552, 노바티스 참조).
- [0174] SMA의 경증 및 중증 전임상 모델에서의 SMN-C2(리스디플람의 유사체, CAS# 1446311-56-3) 및 SMN-C3(CAS# 1449597-34-5)의 경구 투여는 화합물이 비히클에 비하여 처리된 마우스의 뇌 및 근육 조직 둘 모두에서 SMN 단백질 수준을 증가시켰음을 보여주었다. 분자는 또한, 혈액 뇌 장벽(BBB)을 효율적으로 가로지른다. 중증 SMA 마우스 모델에서, 둘 모두의 화합물은 초기 가능성을 보였지만, 임상 프로그램은 보류되었다.
- [0175] 추가의 소분자-기반의 SMN2 스플라이스 교정제가 예를 들어, 미국 특허 공개 제US 2009/0031435호 및 미국 특허 제8,399,437호에 기재되어 있으며; 이의 각각의 내용은 전체가 본원에 참조로 포함된다. 그러나, 당업계에 알려져 있는 SMN2 스플라이스 교정제, 예를 들어, 리스디플람을 포함하는 다른 소분자 스플라이스 교정제가 본 개시내용의 범주 내에 있는 것이 인식되어야 한다.
- [0176] 일부 실시형태에서, SMN 상향조절제는 올리고뉴클레오티드 분자이다. 일부 실시형태에서, SMN 상향조절제는 안티센스 분자이다. 일부 실시형태에서, SMN 상향조절제는 SMN2 유전자의 발현을 증가시키는 안티센스 분자이다. 일부 실시형태에서, SMN 상향조절제는 엑손 7을 함유하는 SMN2 mRNA의 발현을 증가시키는 안티센스 분자이다. 일부 실시형태에서, SMN 상향조절제는 기능적 SMN 단백질, 예를 들어, 엑손 7을 함유하는 SMN2 mRNA에 의해 인코딩된 SMN 단백질의 발현을 증가시키는 안티센스 분자이다. 예를 들어, SMN2 유전자의 인트론 7에서 인트론 스플라이스 사이언서 부위(ISS)를 저해하도록 유도된 안티센스 올리고뉴클레오티드는 프레(pre)-mRNA 가공을 조절하여, SMN2의 성숙 mRNA 전사물 내의 엑손 7 포함 가능성을 더 크게 하여, 기능적 SMN 단백질의 생성의 증가를 초래할 수 있다.
- [0177] 일부 실시형태에서, 안티센스 올리고뉴클레오티드(ASO)는 SMN2 인트론 스플라이싱 사이언서를 블로킹하여, 엑손

7 포함을 증가시켜, 다시 SMA의 마우스 모델에서 질병을 구제한다(문헌[Hua et al. (2010) Genes Dev 24:1634-1644]; 문헌[Hua et al. (2011) Nature 478:123-126]; 문헌[Passini et al. (2011) Sci Transl Med 3:72ra18]). 바이오젠(Biogen)/이오니스(Ionis)는 임상적 효능을 보이고, 소아 및 성인 환자에서의 SMA의 치료를 위해 FDA에 의해 승인되고, Spinraza®로 시판되는 ASO 스피라이스 변경제인, 누시너센을 개발하였다(문헌[Chiriboga et al. (2016) Neurology 86:890-897]; 문헌[Finkel et al. (2016) Lancet 388:3017-3026]; 문헌[FDA, Nusinersen; Office of drug evaluation decisional memorandum (2016)]). 그러나, 누시너센의 각각의 투여는 전신 마취 하의 척추강내 전달을 필요로 한다. 또한, 안티센스 교정제 누시너센이 유망한 것으로 입증되었지만, 임상적 효능은 중등도인 것으로 보인다: 영아-발병 SMA(제I형) 중 60%의 환자는 비-반응자인 것으로 보고되며, 누시너센-치료 환자의 43%는 HFMSE에 의해 측정되는 바와 같이 3점 이상의 증가를 획득하지 않았던 한편, 위약에 비하여 치료 환자군에서의 평균 증가는 6점 미만이었다. 따라서, 오직 부분적인 개선만이 누시너센 치료에 의해 달성된다.

[0178] 이들 ASO 치료가 전임상적으로 그리고 누시너센이 임상적으로 효능을 나타냈지만, 어느 것도 질병에 대한 완전한 치유를 제공하지 않는다. 마우스 모델에서, 소분자 및 ASO 스피라이스 변경제 둘 모두가 질병 중증도를 유의하게 감소시키지만, 그럼에도 불구하고, 처리된 동물은 건강한 동물에 비하여 수명, 체중, 근육량 및 근육 기능에 결함을 갖는다(문헌[Hua et al. (2011) Nature 478:123-126]; 문헌[Feng et al. (2016) Hum Mol Genet 25:964-975]). 영아-발병 SMA에서의 이중-맹검 임상 시험에서, 누시너센은 중간 분석 시에 임상적으로 의미 있는 이익을 초래하였다(0%의 위약에 비하여 치료군의 41%가 해머스미스 영아 신경학적 검사를 사용하여 운동 지표의 개선을 가졌다). 달성되는 운동 기능 지표는 제I형 환자에 대하여 인상적이며, 81명의 치료받는 환자 중 5명은 보조 없이 앉을 수 있다(이들 환자에서 상기 지표는 거의 도달된 적이 없다). 그럼에도 불구하고, 이들 환자는 전체 범위의 발달 지표를 달성하지 않았으며, 정상적인 개체에서 달성된 지표는 실망스러운 것으로 간주될 것이다. 제2형 SMA에서의 제2 위약 대조 시험에서, 누시너센은 다시 임상적으로 의미 있는 개선을 나타내었으며, HFMSE 상의 점수는 위약 군에 비해 5.9점 증가하였다. HFMSE 상의 최대 점수는 66점이며, 대부분의 제2형 환자는 점수가 20 미만이었음을 주목한다(문헌[Glanzman et al. (2011) J Child Neurol 26:1499-1507]; 문헌[Kaufmann et al. (2011) Arch Neurol 68:779-786]). 그럼에도 불구하고, 환자의 43%는 이 시험에서 운동 기능의 적어도 3점 개선을 달성하는 데 실패하였다. 이들 결과는, SMN2 스피라이스 조절제가 SMA 질병 과정에 대한 유의한 효과의 가능성을 갖지만, 추가의 기능 획득이 질병 부하를 추가로 개선하고 감소시키는 데 필요함을 나타낸다.

[0179] 일부 실시형태에서, SMN 상향조절제는 유전자 요법이다. 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "유전자 요법"은 대상체에서 질환을 치유하거나, 치료하거나, 다르게는 개선시키기 위하여 핵산을 사용하는 임의의 절차를 지칭한다. 유전자 요법에서, 핵산은 특정 세포 내로 전달된다. 전달 방법은 바이러스 및 비-바이러스 수단을 포함하며, 이는 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌[Patil et al. (2005) AAPS J. 7(1): E61-E77]; 문헌[Gascon et al., Non-Viral Delivery Systems in Gene Therapy (2013)]; 문헌[Somiari et al. (2000) Molecular Therapy, 2(3):178-187]; 문헌[Herweijer and Wolff (2003) Gene Therapy 10(6):453-458]; 문헌[Nayerossadat et al. (2012) Advanced Biomedical Research 1(2):1-11]을 참조한다. 유전자 요법을 전달하기 위한 바이러스 수단은 바이러스 벡터의 사용을 포함한다. 바이러스 벡터는 치료적 유전학적 페이로드(payload)를 운반할 수 있고, 전형적으로 야생형 바이러스 감염과 연관된 부작용 없이 감염 및 특정 조직 내로의 상기 페이로드의 후속적인 전달을 허용하도록 리프로그래밍된 유전학적으로 변형된 바이러스이다. 레트로바이러스, 아데노바이러스, 단순 포진 바이러스, 렌티바이러스, 폭스바이러스 및 엡스타인-바 바이러스를 비롯한 다수의 바이러스가 바이러스 벡터로서 사용될 수 있다. 바이러스 벡터는 야생형 바이러스보다 더 안전하지만, 면역 반응을 유도할 수 있으며, 이는 때로 비-바이러스 전달 방법의 사용을 필요로 한다. 일부 실시형태에서, 바이러스 벡터는 AAV 바이러스 벡터이다. 비-바이러스 전달 방법으로는 물리적 방법, 예컨대 네이키드 DNA의 주사, 전기천공법, 유전자 총 충격, 및 초음파뿐만 아니라 생화학적 방법이 포함되지만, 이에 제한되지는 않는다. 또 다른 전달 기법인 마그네토펙션(magnetofection)은 물리적 및 생화학적 요소를 결합한다.

[0180] 아데노-연관 바이러스 벡터(AAV)를 사용한 SMN1 유전자 대체 요법은 SMA의 치료에서 이익을 나타내었으며; ZOLGENSMA®(이전에 AVXS-101로 알려져 있는 오나셈노진 아베파르보벡-자이오이), 노바티스 진 테라피즈(Novartis Gene Therapies)(이전에 아벡시스(AveXis))로부터의 AAV9-SMN1 벡터는 생존 운동 뉴런 1(SMN1) 유전자에 이중-대립형질 돌연변이를 갖는 척수 근위축증(SMA)을 갖는 2세 미만의 소아 환자의 치료를 위해 미국에서 FDA에 의해 승인되었다. ANB-004, 바이오카드(Biocad)로부터의 AAV9-SMN1 벡터(제WO 2022/164351호)는 6개월령 미만인 SMA를 갖는 증상성 영아에 대하여 1/2상 임상 시험 중이다.

- [0181] 일부 실시형태에서, 유전자 요법은 환자 내로의 하나 이상의 트랜스유전자의 도입을 포함한다. 일부 실시형태에서, 유전자 전달은 적합한 벡터, 예컨대 바이러스 벡터 및 지질-기반의 운반체의 이용에 의해 달성된다. 바이러스-벡터-매개된 유전자 전달에 있어서, 유전자 요법은 대상체에서 유해한 면역 반응을 최소화하기 위하여, 초기 치료를 위한 특정 혈청형의 이용에 이어서, 이후의 치료를 위한 상이한 혈청형의 이용을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 유전자 요법은 표적화된 게놈 편집, 예컨대 CRISPR/Cas9 기술 또는 이의 변형을 포함한다. 본 개시내용에 따른 아피테그로마와 함께 사용하기에 적합한 SMN 상향조절제의 비제한적인 예는 하기를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다: 누시너센; 리스디플람; 및 오나셈노진 아베파르보백-자이오이. 누시너센은 SMN 단백질 결핍을 야기하는 돌연변이에 의해 야기되는 SMA를 치료하기 위해 설계된 SMN2-지향 안티센스 올리고뉴클레오타이드(ASO)이다. 예를 들어, 문헌[Darras et.al. (2019) *Neurology*. 92(21) e2492-e2506]; 문헌[Mercuri et.al. (2018) *N Engl J Med*. 378:625-635]을 참조한다. 리스디플람은 유사한 방식으로 작용하며, SMN2 메신저 RNA의 스플라이싱을 변경시키는 피리다진 유도체이다. 예를 들어, 문헌[Oskoui et al. "SUNFISH Part 2: 24-month efficacy and safety of risdiplam in patients with type 2 or non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SMA)." Presented at MDA Clinical and Scientific Conference 2021; March 15-18. Poster 80]을 참조한다. 오나셈노진 아베파르보백-자이오이는 인간 SMN 단백질을 인코딩하는 유전자의 카피를 전달하도록 설계된 재조합 아데노-연관 바이러스 벡터 9-기반의 유전자 요법이다.
- [0182] **SMN 요법의 임상적 이익**
- [0183] 5세 이상의 보행 불가능 후기-발병 SMA 환자의 자연 경과(즉, 치료되지 않음)에 기초하여, 평균 HFMSE 점수는 12개월 기간에 걸쳐 감소할 것으로 예상되며, 5% 미만이 3점 이상의 증가를 보인다(문헌[Mercuri et al. (2016) *Neuromuscul Disord*. 26(2):126-131]). 보행 가능 제3형 SMA를 갖는 환자에서의 중단 연구로부터의 자연 경과 데이터는 추가의 통찰력을 제공한다. 이들 환자는 일반적으로 운동 기능 저하를 경험하며, 일부 사례는 중증, 예를 들어, 보행 상실이다(문헌[Coratti et al. (2020) *American Neurology Association*, 88:1109-1117], 예를 들어, 도 1). 기준선에서 평균 연령이 10.05세이고 평균 HFMSE 점수가 52.81인 130명의 대상체의 연구에서, 12개월에 기준선으로부터의 HFMSE의 평균 변화는 -0.79점이었고, 11명의 환자는 보행을 상실하였다(보행 상실의 평균 연령은 10.21세(SD±6.43)였다). 대상체는 7세까지 비교적 안정적이었고, 이는 후속 년에 관찰되는 더 급격한 저하 전에 중증의 기능적 개선을 보였다.
- [0184] 이 환자 모집단의 자연 경과에 기초하여, 5세 이상인 보행 불가능 후기-발병 SMA 환자 중에, 평균 HFMSE 점수는 12개월 기간에 걸쳐 저하되는 것으로 예상되며, HFMSE 점수의 3점 이상의 증가를 보이는 환자가 거의 없다(예를 들어, 5% 미만)(문헌[Mercuri et al. (2016) *Neuromuscul Disord*. 26(2):126-131]). 질병-변경 요법을 받지 않았던 제2형 및 제3형 SMA 환자 중에, 24개월에 걸친 자연 경과는 상지 강도 및 MFM32 점수 둘 모두의 저하를 보였다(문헌[Annoussamy et al. (2020) *Annals of Clinical and Translational Neurology* 8:359-373]).
- [0185] 이 백그라운드에 대하여, 누시너센은 5세 이상에 요법을 시작하였던 환자에서 제한된 임상적 이익을 제공하는 것으로 보고되었다. 더욱 구체적으로, CHERISH 연구에서, 5세 이상에 누시너센을 시작하였던 환자에서, 15개월의 누시너센 치료 후에 0.5점 초과인 평균 HFMSE 감소가 존재하였으며, 15% 미만의 환자가 해당 기간에 걸쳐 HFMSE 점수의 3점 이상의 증가를 보였다(문헌[Mercuri et.al. (2018) *N Engl J Med*. 378:625-635], 예를 들어, 도 2A). 이들 환자를 앞선 연구에서 15개월 이후에 추가로 관찰하였다. CHERISH 시험에서, 이 연령 범위의 대다수의 환자는 HFMSE 개선을 경험하지 않고, 3+점 증가를 드물게 달성한다.
- [0186] 누시너센 치료는 치료 첫 해 동안 운동 기능을 개선시킨 다음, 안정기를 유지하는 것으로 나타났다. 초기 CHERISH 및 후속 SHINE 시험에서, 대상체는 처음 450일의 누시너센 치료 후에 기준선으로부터 HFMSE 점수의 3.9점 증가(평균 ± SE) 및 1650일의 치료 후에 기준선으로부터 4.6점 증가(평균 ± SE)를 달성하였다. 따라서, 대략 1년의 치료 후에, 누시너센은 장기간에 걸쳐 HFSME의 1점 미만의 개선을 제공하였다(문헌[Mercuri et al., presented at World Muscle Society Congress 2020, p. 257]).
- [0187] 도 1은 질병 부담이 SMN 치료 후에 지속되는 것을 예시한다. 하측 회색 막대는 누시너센을 사용한 15개월 치료 후에 3상 CHERISH 시험에서 관찰된 기준선 HFMSE 점수를 나타낸다. 그 위의 실선 흑색 막대는 제2형 및 보행 불가능 제3형 SMA를 갖는 환자에서의 HFMSE 점수의 평균 개선을 나타낸다. 사선 줄무늬 막대는 이들 환자가 가능한 총 66의 점수에 도달할 개선의 기회를 나타낸다. 따라서, 이동성의 제한이 지속된다(문헌[Darras et al. (2019) *Neurology* 92(21):e2492-e2506]). 또한, 이동성 및 일상 활동의 제한이 계속되며, 운동 기능의 점차적인 악화와 연관된다(문헌[Yang et al. (2022) *Adv Ther* 39:1915]; 문헌[Wan et al. (2020) *Orphanet J Rare Dis* 15:70]).

- [0188] 24개월의 치료 후에 제2형 및 보행 불가능 제3형 SMA 환자에서 리스디플람의 효능 및 안전성을 보고하는 연구(SUNFISH)는 12개월 내지 24개월에 32-항목 운동 기능 움직임 결과(MFM32)의 개선을 보여주지 않았다(Oskoui et al. (2023) J. Neurol. <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11560-1>). 기준선에서의 MFM32 평균 변화는 12개월에 1.7점(0.8-2.5; 95% CI) 및 24개월에 1.8점(0.7-2.9; 95% CI)이었다. 누시너센 및 리스디플람 데이터는 SMN 요법을 사용한 치료가 생에서 조기에 개시되지 않는 한, 초기 개선 기간에 이어서 질병 안정화를 초래하며, 제한된 개선을 갖거나, 지속적이지 않은 개선을 갖는 것을 일관되게 보여준다(문헌[Mercuri et al. (2018) N Engl J Med 378(7):625-635]; 문헌[Mercuri et al. (2020) 2nd Int'l Sci Clin Cong SMA]). 따라서, SMN-표적화 요법을 사용한 장기간 치료는 초기에는 질병을 개선시킨 다음 안정화시키는 것으로 보이며, 예를 들어, 이는 운동 기능의 추가의 손실을 예방할 수 있다. SMN-표적화 요법으로 치료받는 환자에서 운동 기능을 개선시키는 추가의 요법에 대한 요구가 계속 존재할 것이다(문헌[Mercuri et al. SUNFISH Part 2, presented at Amer Acad Neurol 2020]).
- [0189] **부가/보조 요법, 조합 요법**
- [0190] 본 개시내용은 환자에서 SMA를 치료하기 위한 목적의 운동 뉴런-지향 요법(예를 들어, SMN 요법)인 제1 작용제 및 근육-표적화 요법(예를 들어, 마이오스타틴 저해제, 예를 들어, 아피테그로맵)인 제2 작용제를 포함하는 부가 요법(보조 요법으로도 지칭됨) 및 조합 요법을 포함한다. 2가지 작용제는 치료 효과를 향상시키기 위하여 서로 함께 사용된다. 부가 또는 보조 요법은 백그라운드 요법이 진행 중인 환자에게 요법이 투여되는 것을 의미한다. 예를 들어, 근육-표적화 요법, 예컨대 아피테그로맵은 SMN 요법을 이미 받고 있는 SMA 환자에게 투여될 수 있다. 비교하여, 조합 요법은 의사 또는 의사 팀에 의해 조정되거나 사전 결정된 치료 계획의 일부로서 둘 모두의 요법을 환자에게 투여하는 것을 지칭한다. 조합 요법 및 부가 요법은 개별적으로 또는 동일한 환경에서, 예를 들어 동일한 임상 방문 동안 투여될 수 있다.
- [0191] 다양한 실시형태에서, 본 개시내용은 운동 뉴런 결함을 해결하기 위한 요법, 예컨대 운동 뉴런-지향 요법, 예를 들어, SMN 상향조절제도 또한 받는 환자에서 SMA를 치료하기 위한 항-프로/잠재성 마이오스타틴 항체(예를 들어, 아피테그로맵)의 용도를 제공한다. 본 개시내용은 항-프로/잠재성 마이오스타틴 항체의 투여를 포함하는 SMN 상향조절제로 치료받는 대상체에서의 SMA의 치료 방법을 포괄한다. 다양한 실시형태에서, 항-프로/잠재성 마이오스타틴 항체는 아피테그로맵이다.
- [0192] 다양한 실시형태에서, 본 개시내용은 운동 뉴런 결함을 다루기 위한 요법, 예컨대 운동 뉴런-지향 요법, 예를 들어, SMN 상향조절제도 또한 받는 환자에서의 SMA의 치료를 위한 항-잠재성 마이오스타틴 항체(예를 들어, GYM329)의 용도를 제공한다. 본 개시내용은 항-잠재성 마이오스타틴 항체의 투여를 포함하는, SMN 상향조절제로 치료받는 대상체에서의 SMA의 치료 방법을 포괄한다. 다양한 실시형태에서, 항-프로/잠재성 마이오스타틴 항체는 GYM329이다.
- [0193] 일부 실시형태에서, SMN 요법과 함께 사용되는 아피테그로맵은 상가적 임상 이익을 제공한다. 일부 실시형태에서, SMN 요법과 함께 사용되는 아피테그로맵은 상승적 임상 이익을 제공한다. "상승적"은 2가지 작용제가 서로 함께 사용되는 경우, 부가 요법 또는 조합 요법 중 어느 하나로서, 이들이 함께, 각각의 단일요법에 의해 수득되는 효과의 합보다 더 큰 효능을 달성하는 것을 의미한다.
- [0194] 아피테그로맵은 SMN 상향조절제 요법의 반응자, 불량한 반응자 또는 비-반응자인 SMA 환자에게 투여될 수 있다. 불량한 반응자 또는 비-반응자에 있어서, 마이오스타틴 신호전달의 동시의 저해는 부분적으로, 향상된 근육 기능으로 인하여 신경근 신호전달을 개선시킴으로써, 비-반응자의 신경발달 운동 뉴런이 SMN 상향조절제에 대하여 더 반응성 있게 할 수 있다. 특정 이론에 결부시키고자 하지 않고, 근육 구성성분의 향상은 신경근육 신호전달의 양방향성 성질로 인하여, 긍정적 반응에 의해 신경 구성성분에 영향을 미칠 수 있으며 반대의 경우도 가능하다는 것이 고려된다.
- [0195] SMN 상향조절제 불량한 반응자 및/또는 비-반응자가 마이오스타틴 저해로부터 이익을 얻을 수 있지만, 그럼에도 불구하고 예시적인 환자 모집단은 SMN 상향조절제의 반응자인 환자를 포함한다. 이들 개체에서 운동 기능이 운동 뉴런-지향 요법, 예컨대 SMN 상향조절제 요법과 함께 사용되는 마이오스타틴 저해 요법, 예컨대 아피테그로맵에 의해 추가로 개선될 수 있는 것이 고려된다.
- [0196] 둘 이상의 치료제(예를 들어, SMN 상향조절제 요법과 함께 사용되는 아피테그로맵)를 포함하는 SMA에 대한 치료 계획의 맥락에서 어구 "와 함께"는 제1 요법의 치료 효과가 둘 이상의 요법을 받고 있는 대상체에서 제2 및/또는 추가의 요법의 치료 효과와 시간적으로 및/또는 공간적으로 중첩되는 것을 의미한다. 둘 이상의 요법은 단일

의 제형으로서 투여될 필요가 없고, 이들은 동시에 또는 동일한 경로를 통해 투여될 필요도 없다. 제1, 제2 및/또는 추가의 조성물은 동시에(예를 들어, 동시적으로), 개별적으로 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 따라서, 둘 이상의 요법은 동시 투여를 위하여 단일의 제형으로서, 또는 요법의 순차적인, 동시의 또는 동시적인 투여를 위하여 개별 제형으로서 제형화될 수 있다. SMA를 치료하기 위하여 제1 요법(예를 들어, 아피테그로맵)으로 치료받았던 환자에게, SMA를 치료하기 위한 제2 및 추가의 요법(예를 들어, SMN 상향조절제 요법)이 투여되는 경우, 제2 및 추가의 요법은 "부가" 요법 또는 "보조" 또는 "보조적" 요법으로 지칭될 수 있다.

[0197] 일부 실시형태에서, 둘 이상의 치료제(예를 들어, SMN-표적화 요법, 예컨대 상향조절제 요법과 함께 사용되는 아피테그로맵)를 포함하는 본원에 기재된 치료 계획은 각각의 작용제를 단독으로 사용하는 단일요법에 비하여, 환자에서 개선된 임상적 이익을 달성한다. 구체적으로, 운동 뉴런-지향 요법, 예컨대 SMN 상향조절제 요법과 함께 마이오스타틴 저해 요법, 예컨대 아피테그로맵을 사용한 이환된 근육의 표적화는 단독의 마이오스타틴 저해 요법 또는 운동 뉴런-지향 요법에 비하여 유의한 임상 결과를 생성할 수 있다. 이러한 효과는 각각의 단일요법에 비하여 상가적 또는 상승적일 수 있다. 일부 실시형태에서, 둘 이상의 요법의 조합의 효과는 상가적이며, 즉, 함께 사용되는 요법의 효과는 독립적으로 사용되는 경우의 요법의 효과의 합과 동일하거나 대략적으로 동일하다. 일부 실시형태에서, 둘 이상의 요법의 조합의 효과는 상승적이며, 즉, 초-상가적이며, 즉, 함께 사용되는 요법의 효과는 독립적으로 사용되는 경우의 요법의 효과의 합보다 더 크다.

[0198] 일부 실시형태에서, SMN 상향조절제 요법과 함께 아피테그로맵을 이용하는 하나 이상의 유의한 치료 효과(예를 들어, 적어도 하나의 증상 또는 질병 진행의 위험/속도에 대한 효과)는 상가적이다. 일부 실시형태에서, SMN 상향조절제 요법과 함께 아피테그로맵을 이용하는 하나 이상의 유의한 치료 효과(예를 들어, 적어도 하나의 증상 또는 질병 진행의 위험/속도에 대한 효과)는 상승적이다. 일부 실시형태에서, SMN 상향조절제 요법과 함께 사용되는 아피테그로맵은 상가적이고/이거나, 상승적이고/이거나, 하나 이상의 추가의 조합 이익을 제공하는 조합된 효과를 갖는다. 일부 실시형태에서, SMN 상향조절제 요법과 함께 사용되는 아피테그로맵은 SMA에 대한 적어도 하나의 효능 파라미터(예를 들어, HFMSE 점수 또는 RULM 점수)에 대하여 상가적 또는 상승적 효과를 제공한다. 일부 실시형태에서, SMN 상향조절제 요법과 함께 사용되는 아피테그로맵은 SMA 환자 및/또는 SMA 환자 모집단에서 HFMSE 점수에 대하여 상가적 또는 상승적 효과를 제공한다. 일부 실시형태에서, SMN 상향조절제 요법과 함께 사용되는 아피테그로맵은 단독의 SMN 상향조절제 요법을 사용한 치료에 비하여, HFMSE 점수의 추가의 증가를 제공한다(예를 들어, 실시예 1; 및 문헌[Darras et.al. (2019) Neurology. 92(21) e2492-e2506] 참조). 일부 실시형태에서, HFMSE 점수의 추가의 개선은 상가적이다. 일부 실시형태에서, HFMSE 점수의 추가의 개선은 상승적이다. 일부 실시형태에서, SMN 요법과 함께 사용되는 아피테그로맵은 SMA 환자 및/또는 SMA 환자 모집단에서 RULM 점수에 대하여 상가적 또는 상승적 효과를 제공한다. 일부 실시형태에서, SMN 요법과 함께 사용되는 아피테그로맵은 단독의 SMN 요법을 사용한 치료에 비하여, RULM 점수의 추가의 증가를 제공한다. 일부 실시형태에서, RULM 점수의 추가의 개선은 상가적이다. 일부 실시형태에서, RULM 점수의 추가의 개선은 상승적이다. 일부 실시형태에서, SMN 요법과 함께 사용되는 아피테그로맵은 적어도 24개월에 걸쳐 SMA 환자에서 RULM 점수에 대하여 상가적 또는 상승적 효과를 제공하며, 선택적으로, 조합 요법은 24개월에 걸쳐 RULM 점수를 개선시키거나, 조합 요법은 24개월에 걸쳐 RULM 점수의 증가를 유지한다.

[0199] **환자 선택**

[0200] 본 개시내용은 선택적 마이오스타틴 저해제, 예컨대 아피테그로맵으로 치료받을 적합한 인간 대상체의 확인 또는 선택을 포함한다. 적합한 인간 대상체는 단일요법으로서 또는 또 다른 요법과 함께(또는 이와 조합하여) 아피테그로맵 요법으로부터 이익을 얻을 가능성이 있는 환자이다.

[0201] 일부 실시형태에서, 환자 또는 환자 모집단은 조기- 또는 영아-발병 SMA 환자 또는 환자 모집단이다. 일부 실시형태에서, 환자 또는 환자 모집단은 후기-발병 SMA 환자 또는 환자 모집단이다. 일부 실시형태에서, 환자 또는 환자 모집단은 제2형 SMA 환자 또는 환자 모집단이다. 일부 실시형태에서, 환자 또는 환자 모집단은 보행 불가능 제3형 SMA 환자 또는 환자 모집단이다. 일부 실시형태에서, 환자 또는 환자 모집단은 보행 가능 제3형 SMA 환자 또는 환자 모집단이다. 일부 실시형태에서, 환자 또는 환자 모집단은 보행 가능 후기-발병 SMA 환자 또는 환자 모집단이다. 일부 실시형태에서, 환자 또는 환자 모집단은 보행 불가능 환자 또는 환자 모집단이다. 일부 실시형태에서, 환자 또는 환자 모집단은 증상 발현 전 또는 무증상 환자 또는 환자 모집단이다. 일부 실시형태에서, 환자 또는 환자 모집단은 증상성 환자 또는 환자 모집단이다. 일부 실시형태에서, 환자 또는 환자 모집단은 2 카피 이상, 예를 들어, 2 내지 3 카피, 2 내지 4 카피, 3 내지 4 카피 등의 SMN2 유전자를 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자 또는 환자 모집단은 후기-발병 SMA를 가지며, 2 카피 이상, 예를 들어, 2 내지 3 카피, 2

내지 4 카피, 3 내지 4 카피 등의 SMN2 유전자를 갖는다.

[0202] 이러한 요법으로부터 이익을 얻을 가능성이 있는 SMA 환자는 하기의 기준 중 하나 이상을 만족하는 환자를 포함한다: SMA에 대한 요법을 받기 전에 5q SMA 및 후기-발병(예를 들어, 제2형 또는 제3형) SMA의 문서화된 진단을 가짐; WHO 운동 지표 정의에 따라 독립적으로 앉을 수 있는 보행 불가능 대상체; 30초 이내에 10 미터 넘게 보조 없이 독립적으로 보행할 수 있는 보행 가능 대상체; 63 이하의 RHS 점수 및/또는 10 이상의 HFMSE 점수를 갖는(예를 들어, 스크리닝 시에 10 이상 45 이하의 HFMSE 점수를 갖는) 대상체; 치료 전 2주 이내에 매일 16시간 초과 동안 양압 또는 만성 주간 비침습적 환기 지원과 함께 기관절개술을 사용하지 않은 대상체; 치료 전 2주 이내에 대상체의 웰빙을 방해하는 어떠한 급성 또는 동시이환 질환도 갖지 않는 대상체; 중증 척추측만증 또는 구축을 갖지 않는 대상체; 및/또는 승인된 SMN 상향조절제(SMN 교정제로도 알려져 있음) 요법을 제외하고, 전신 코르티코스테로이드, 발프로산 또는 잠재적인 근육 또는 신경근 효과를 갖는 요법을 60일 이내에 사용하지 않은 대상체. 잠재적인 근육 또는 신경근 효과를 갖는 요법은 안드로겐, 인슐린-유사 성장 인자, 성장 호르몬, 전신 베타-효능제, 보툴리눔 독소, 근육 이완제, 근육 강화 보조제 또는 아세틸콜린에스테라제 저해제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 환자는 SMA에 대한 요법을 받기 전에 5q SMA 및 후기-발병(예를 들어, 제2형 또는 제3형) SMA의 문서화된 진단을 가지며, 상기 열거된 추가의 기준 중 하나 이상을 만족한다. 일부 실시형태에서, 예를 들어, 제2형 SMA를 갖는 환자에서 운동 기능의 연령-정규화된 변화와 잠재성 마이오스타틴 수준의 연령-정규화된 배수 변화 간에 양의 상관관계가 존재한다. 다양한 실시형태에서, 본원에 개시된 방법은 예를 들어, 본원에 개시된 투여량 또는 계획에 따른 마이오스타틴 저해제, 예컨대 아피테그로맵을 사용한 치료를 위한 이러한 환자 또는 환자 모집단(들)의 선택을 포함한다.

[0203] 단일요법으로서 또는 또 다른 요법과 함께(또는 이와 조합하여) 아피테그로맵 요법에 대하여 반응성일 수 있는 SMA 환자는 최대 2세에 임의의 유형의 SMA를 갖는 환자 및 SMA 제1형의 표현형을 보이거나 최대 3 카피의 SMN2를 갖는 환자를 포함한다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 어린 환자, 예를 들어, 21세 미만인 모집단에서 향상된 치료 효능을 가질 수 있는데, 이는 환자가 더 큰 백그라운드 동화 활성을 갖기 때문이다. 일부 실시형태에서, 어린 환자, 예를 들어, 21세 미만의 환자 또는 동화적으로 활성인 환자는 아피테그로맵 요법을 받는다. 일부 실시형태에서, 환자는 2세 이하, 예를 들어, 신생아 내지 24개월령이다. 일부 실시형태에서, 환자는 6주 이하, 예를 들어, 신생아 내지 6주령이다. 일부 실시형태에서, 환자는 2세 내지 21세이다. 일부 실시형태에서, 환자는 13세 내지 21세이다. 일부 실시형태에서, 환자는 12세 이하의 연령이다. 일부 실시형태에서, 환자는 2세 내지 12세이다. 일부 실시형태에서, 환자는 5세 내지 12세이다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 사춘기의 시작 전(예를 들어, 12세 전)에 환자에서 특히 유효할 수 있다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵 치료는 어린 환자(예를 들어, 12세 미만의 환자)에서 사춘기의 시작과 관련된 운동 기능의 급격한 저하를 예방하는 데 유효할 수 있다. 일부 실시형태에서, 환자는 약 2세이다. 일부 실시형태에서, 환자는 2세 미만이다. 일부 실시형태에서, 환자는 SMA 제1형의 표현형을 보인다. 일부 실시형태에서, 환자는 최대 3 카피의 SMN2를 갖는다. 다양한 실시형태에서, 본원에 개시된 방법은 예를 들어, 본원에 개시된 투여량 또는 계획에 따른 마이오스타틴 저해제, 예컨대 아피테그로맵을 사용한 치료를 위한 이러한 환자 또는 환자 모집단(들)의 선택을 포함한다.

[0204] 단일요법으로서 또는 또 다른 요법과 함께(또는 이와 조합하여) 아피테그로맵 요법에 대하여 반응성일 수 있는 환자는 적어도 1 ng/mL(예를 들어, 1.5 ng/ml 초과, 2 ng/ml 초과, 2.5 ng/ml 초과, 3 ng/ml 초과 또는 그 이상)의 기준선(즉, 아피테그로맵 요법의 시작 전의) 혈청 잠재성 마이오스타틴(LM) 농도를 갖는 제2형 SMA를 갖는 환자를 포함한다. 일부 실시형태에서, 단일요법으로서 또는 또 다른 요법과 함께(또는 이와 조합하여) 아피테그로맵 요법은 더 낮은 기준선 혈청 LM 농도를 갖는 환자에 비하여 더 높은 기준선 혈청 LM 농도를 갖는 환자에서 더 효과적일 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 요법은 12세 미만인 환자에서 특히 효과적일 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 요법은 2세 내지 5세인 환자에서 특히 효과적일 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 요법은 12세 내지 21세인 제2형 SMA를 갖는 환자에서 특히 효과적일 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 요법은 12세 내지 21세인 제3형 SMA를 갖는 환자에서 특히 효과적일 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 요법은 2세 내지 21세인 보행 불가능 환자에서 특히 효과적일 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 요법은 2세 내지 12세인 보행 불가능 환자에서 특히 효과적일 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 요법은 2세 내지 21세인 제2형 및 제3형 보행 불가능 환자에서 특히 효과적일 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 요법은 2세 미만인 환자에서 효과적일 수 있다. 일부 실시형태에서, 적어도 1 ng/mL(예를 들어, 1.5 ng/ml 초과, 2 ng/ml 초과, 2.5 ng/ml 초과, 3 ng/ml 초과 또는 그 이상)의 기준선 혈청 LM 농도를 갖는 12세 미만인 제2형 SMA 환자는 아피테그로맵 요법에 대하여 반응성일 수 있다. 일부 실시형태에서, 적어도 1 ng/mL(예를 들어, 1.5 ng/ml 초과, 2 ng/ml 초과, 2.5 ng/ml 초과, 3 ng/ml 초과 또는 그 이상)의 기준선 혈청 LM 농도를 갖는 2세 미만인 제2형 SMA 환자는 아피테그로맵 요법에 대하여 반응성일 수 있다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵 요법은 2 mg/kg

초과, 예를 들어, 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 아피테그로맵을 투여하는 것을 포함한다.

[0205] 일부 실시형태에서, SMA의 치료 방법은 아피테그로맵 요법을 단일요법으로서 또는 또 다른 요법과 함께(또는 이와 조합하여) 적어도 1 ng/mL(예를 들어, 1.5 ng/ml 초과, 2 ng/ml 초과, 2.5 ng/ml 초과, 3 ng/ml 초과 또는 그 이상)의 기준선 혈청 LM 농도를 갖는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, SMA의 치료 방법은 아피테그로맵 요법을 단일요법으로서 또는 또 다른 요법과 함께(또는 이와 조합하여), 적어도 1 ng/mL(예를 들어, 1.5 ng/ml 초과, 2 ng/ml 초과, 2.5 ng/ml 초과, 3 ng/ml 초과 또는 그 이상)의 기준선 혈청 LM 농도를 갖는 12세 미만인 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, SMA의 치료 방법은 아피테그로맵 요법을 단일요법으로서 또는 또 다른 요법과 함께(또는 이와 조합하여) 적어도 1 ng/mL(예를 들어, 1.5 ng/ml 초과, 2 ng/ml 초과, 2.5 ng/ml 초과, 3 ng/ml 초과 또는 그 이상)의 기준선 혈청 LM 농도를 갖는 2세 미만인 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵 요법은 2 mg/kg 초과, 예를 들어, 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 아피테그로맵을 투여하는 것을 포함한다.

[0206] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 단일요법으로서 또는 또 다른 요법과 함께(또는 이와 조합하여) 적어도 1 ng/mL(예를 들어, 1.5 ng/ml 초과, 2 ng/ml 초과, 2.5 ng/ml 초과, 3 ng/ml 초과 또는 그 이상)의 기준선 혈청 LM 농도를 갖는 환자에서 SMA를 치료하기 위하여 사용된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 단일요법으로서 또는 또 다른 요법과 함께(또는 이와 조합하여) 적어도 1 ng/mL(예를 들어, 1.5 ng/ml 초과, 2 ng/ml 초과, 2.5 ng/ml 초과, 3 ng/ml 초과 또는 그 이상)의 기준선 혈청 LM 농도를 갖는 12세 미만의 환자에서 SMA를 치료하기 위해 사용된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 단일요법으로서 또는 또 다른 요법과 함께(또는 이와 조합하여) 적어도 1 ng/mL(예를 들어, 1.5 ng/ml 초과, 2 ng/ml 초과, 2.5 ng/ml 초과, 3 ng/ml 초과 또는 그 이상)의 기준선 혈청 LM 농도를 갖는 2세 미만의 환자에서 SMA를 치료하기 위해 사용된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 2 mg/kg 초과, 예를 들어, 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 아피테그로맵을 투여하는 데 적합하다.

[0207] 다양한 실시형태에서, SMA 환자(예를 들어, 상기 기재된 임의의 예시적인 SMA 환자)는 SMN-표적화 요법이 진행 중이거나(이를 받고 있거나), 이로 치료받았다. 일부 실시형태에서, SMN-표적화 요법은 누시너센, 리스디플람 및/또는 오나셈노진 아베파르보백-자이오이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 환자는 누시너센이 진행 중이거나(이를 받고 있거나), 이로 치료받았다. 일부 실시형태에서, 환자는 이전에 누시너센으로 치료받았다. 일부 실시형태에서, 환자는 리스디플람이 진행 중이거나(이를 받고 있거나), 이로 치료받았다. 일부 실시형태에서, 환자는 이전에 리스디플람으로 치료받았다. 일부 실시형태에서, 환자는 이전에 오나셈노진 아베파르보백-자이오이가 진행 중이거나(이를 받고 있거나), 이로 치료받았다.

[0208] 다양한 실시형태에서, 본 개시내용은 단독으로 또는 SMN-표적화 요법과 함께(또는 이와 조합하여) 마이오스타틴 저해제, 예컨대 아피테그로맵을 사용한 환자 또는 환자 모집단(들)의 치료 방법을 제공하며, 환자 또는 환자 모집단(들)은 하기의 기준 중 하나 이상을 만족한다: 2세 이전에 또는 최대 2세에 임의의 유형의 SMA를 가짐, SMA 제1형의 표현형을 보임 및/또는 최대 3 카피의 SMN2를 가짐. 일부 실시형태에서, 치료는 예를 들어, 본원에 개시된 투여량 또는 계획에 따라, 단일요법으로서의 아피테그로맵 요법을 포함한다. 일부 실시형태에서, 치료는 예를 들어, 본원에 개시된 투여량 또는 계획에 따라, SMN-표적화 요법, 예컨대 누시너센, 리스디플람 또는 오나셈노진 아베파르보백-자이오이와 함께(또는 이와 조합된) 아피테그로맵 요법을 포함한다. 일부 실시형태에서, 환자는 누시너센이 진행 중이거나(이를 받고 있거나), 이로 치료받았다. 일부 실시형태에서, 환자는 이전에 누시너센으로 치료받았다. 일부 실시형태에서, 환자는 리스디플람이 진행 중이거나(이를 받고 있거나), 이로 치료받았다. 일부 실시형태에서, 환자는 이전에 리스디플람으로 치료받았다. 일부 실시형태에서, 환자는 이전에 오나셈노진 아베파르보백-자이오이를 받았다.

[0209] 일부 실시형태에서, 환자는 증상성 또는 증상 발현 전이다.

[0210] 증상 발현 전 환자는 단독으로 또는 하나 이상의 추가의 유전학적 변형의 확인(예를 들어, SMN2 카피 수의 결정)과 조합하여, SMN1 유전자 내의 하나 이상의 돌연변이의 보유자로서 유전학적으로 확인된 환자를 포함한다. SMA 환자의 유전학적 확인은 신생아 또는 자궁내 스크리닝의 부분으로서 수행될 수 있다. 확인(예를 들어, 진단) 시에, 환자(예를 들어, 신생아)는 명백한/분명한 증상을 보이지 않을 수 있지만(무증상), 유전학적 특징 및 아마도 다른 인자에 기초하여, 환자에서 질병이 발생할 것이 예상될 수 있다.

[0211] 중증의 경우에, 신생아(newborn baby)가 이미 질병의 징후(즉, 증상성)를 보일 수 있다. 전형적으로, 이러한 환자는 SMA의 자연 경과에 기초하여 제1형 SMA를 가질 가능성이 있으며, 일반적으로 개입 없이 독립적으로 앓는 능력이 생길 것으로 예상되지 않는다.

- [0212] 일부 실시형태에서, 환자는 신생아 환자(0 내지 6개월령)이다. 일부 실시형태에서, 환자는 태아이다. 일부 실시형태에서, 환자는 소아 환자, 6개월령 내지 17세이다. 일부 실시형태에서, 환자는 5세 미만이다. 일부에서, 환자는 5세 이하, 예를 들어, 2세 내지 5세이다. 일부 실시형태에서, 환자는 2세 이하, 예를 들어, 신생아 내지 24개월령이다. 일부 실시형태에서, 환자는 6주 이하, 예를 들어, 신생아 내지 6주령이다. 일부 실시형태에서, 환자는 2세 이상이다. 일부 실시형태에서, 환자는 2세 내지 10세이다. 일부 실시형태에서, 환자는 2세 내지 12세이다. 일부 실시형태에서, 환자는 13세 내지 21세이다. 일부 실시형태에서, 환자는 5세 이상, 예를 들어, 5세 내지 17세이다. 일부 실시형태에서, 환자는 5세 내지 21세의 연령이다. 일부 실시형태에서, 환자는 성인이다.
- [0213] 일부 실시형태에서, 환자는 SMN 교정제 요법, 예컨대 SMN2 상향조절제 및/또는 SMN1 유전자 요법을 받지 않았거나, 이로 치료받지 않는다. 일부 실시형태에서, 환자는 SMN 교정제 요법, 예컨대 SMN2 상향조절제 요법 및/또는 SMN1 유전자 요법을 받았거나, 이로 치료받는다. 일부 실시형태에서, 환자는 5세 이전에 SMN 교정제 요법을 개시하거나, 이를 개시하였다. 일부 실시형태에서, 환자는 5세에 또는 그 이후에 SMN 교정제 요법을 개시하거나, 이를 개시하였다.
- [0214] 일부 실시형태에서, 환자는 선택적 마이오스타틴 저해제, 예컨대 아피테그로맵을 사용한 치료 이전에, 운동 기능이 저하하도록 질병 진행을 보이고 있으며, 이는 12개월 또는 24개월의 기간에 걸쳐, 운동 기능 평가 점수(예를 들어, HFMSE, RHS 및/또는 RULM 점수)의 1점 이상의 감소에 의해 나타난다.
- [0215] 일부 실시형태에서, 본원에서 치료받는 환자는 안정한 질병 저하의 기간에 있어서, (예를 들어, HFMSE 및 RHS 점수에 의해 측정되는 바와 같은) 운동 기능의 저하 속도가 선택적 마이오스타틴 저해제(예를 들어, 아피테그로맵)를 사용한 치료를 시작하기 전에 적어도 6개월의 기간에 걸쳐 유의하게 변경되지 않았다. 일부 실시형태에서, 환자는 안정한 질병을 가져, (예를 들어, HFMSE 및 RHS 점수에 의해 측정되는 바와 같은) 환자의 운동 기능이 선택적 마이오스타틴 저해제(예를 들어, 아피테그로맵)를 사용한 치료를 시작하기 전에 적어도 6개월의 기간에 걸쳐 유의하게 변경되지 않았다. 일부 실시형태에서, 환자는 보행 불가능 SMA를 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 제2형 또는 제3형 보행 불가능 SMA를 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 보행 가능 SMA를 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 제3형 보행 가능 SMA를 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 5세 이전에 SMN 상향조절제/교정제 요법을 개시하였다. 일부 실시형태에서, 환자는 5세 이후에 SMN 상향조절제/교정제 요법을 개시하였다. 일부 실시형태에서, 환자는 2세 이하, 예를 들어, 신생아 내지 24개월령이다. 일부 실시형태에서, 환자는 2세 내지 12세이다. 일부 실시형태에서, 환자는 6주령 이하, 예를 들어, 신생아 내지 6주령이다. 일부 실시형태에서, 환자는 2세 내지 12세이며, 5세 이전에 SMN 상향조절제/교정제 요법(예를 들어, 누시너센, 리스디플람 및/또는 오나셈노진 아베파르보백-자이오이)을 개시하였다. 일부 실시형태에서, 환자는 2세 내지 12세이며, 5세 이후에 SMN 상향조절제/교정제 요법(예를 들어, 누시너센, 리스디플람 및/또는 오나셈노진 아베파르보백-자이오이)을 개시하였다. 일부 실시형태에서, 환자는 5세 내지 12세이며, 5세 이후에 SMN 상향조절제/교정제 요법(예를 들어, 누시너센, 리스디플람 및/또는 오나셈노진 아베파르보백-자이오이)을 개시하였다.
- [0216] 일부 실시형태에서, 환자는 SMN1 유전자 내의 이중-대립형질 돌연변이 및 SMA 제1형의 임상적 진단을 갖는 5q 척수 근위축증(SMA)을 갖는 환자이거나, 환자는 SMN1 유전자 내의 이중-대립형질 돌연변이 및 최대 3 카피의 SMN2 유전자를 갖는 5q SMA를 갖는 환자이다. 이러한 환자는 유전자 요법(예를 들어, SMN1 유전자 요법)과 함께 선택적 마이오스타틴 저해제로 치료받을 수 있다. 일부 실시형태에서, 환자는 유전자 요법을 받을 때, 체중이 2.6 kg 내지 21.0 kg이다. 일부 실시형태에서, 환자의 운동 지표, 예컨대 머리 가누기, 등에서 옆으로 구르기, 30초 동안 지지 없이 앉기, 적어도 10초 동안 지지 없이 앉기 등을 모니터링할 수 있다.
- [0217] 일부 실시형태에서, 환자는 앉을 수 있지만, 걸어본 적이 없는 제2형 SMA 환자이며, 환자는 2세 내지 18세이다. 일부 실시형태에서, SMN1 유전자 요법은 앉을 수 있지만, 걷는 능력을 가져본 적이 없는 2세 내지 18세인 환자에서 제2형 SMA의 치료에 사용되며, 환자는 마이오스타틴 저해제로 치료받으며, 선택적으로, 마이오스타틴 저해제는 마이오스타틴-선택적 저해제, 예컨대 아피테그로맵, GYM329, 트레보그루맵(trevogrumab) 또는 상기의 것들 중 어느 하나의 변이체이다. 일부 실시형태에서, 마이오스타틴 저해제는 앉을 수 있지만, 걷는 능력을 가져본 적이 없는 2세 내지 18세인 환자에서 제2형 SMA의 치료에 사용되며, 환자는 SMN1 유전자 요법으로 치료받으며, 선택적으로, SMN1 유전자 요법은 오나셈노진 아베파르보백-자이오이를 포함한다. 바람직한 실시형태에서, 마이오스타틴 저해제는 마이오스타틴-선택적 저해제, 예컨대 아피테그로맵, GYM329, 트레보그루맵 또는 상기의 것들 중 어느 하나의 변이체이다. 일부 실시형태에서, SMN1 유전자 요법 및 마이오스타틴 저해제는 앉을 수 있지만, 걷는 능력을 가져본 적이 없는 2세 내지 18세인 환자에서 SMA의 치료에서 조합 요법으로서 사용되며, 환자는 마이오스타틴 저해제로 치료받으며, 선택적으로, 마이오스타틴 저해제는 마이오스타틴-선택적 저해제, 예컨대 아피테그로맵, GYM329, 트레보그루맵 또는 상기의 것들 중 어느 하나의 변이체이며, 추가로 선택적으로, SMN1 유

전자 요법은 오나셈노진 아베파르보백-자이오이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 변이체는 유의한 상동성(예를 들어, 90% 초과)의 서열 동일성)의 핵산 및/또는 아미노산 서열을 가질 수 있으며, 알려져 있는 항체와 비교하여 하나 이상의 물리적 및/또는 기능적 특성을 유지한다.

[0218] 일부 실시형태에서, 환자는 운동 기능에 의해 평가되는 바와 같이 안정한 질병을 가져, 운동 기능 평가 검사 점수(예를 들어, HFMSE 및 RHS 점수)가 선택적 마이오스타틴 저해제, 예컨대 아피테그로맵을 사용한 치료 이전에 적어도 6개월의 기간에 걸쳐 유의하게 변경되지 않았다. 일부 실시형태에서, 환자는 SMN 교정제 요법을 받았거나, 이로 치료받는다.

[0219] 일부 실시형태에서, 환자는 척추 유합술, 예를 들어, 원발성 후방 척추 유합술을 겪었다.

[0220] 본 개시내용에 따라, 환자 선택 또는 범주화는 SMN2 유전자 카피수에 비하여 달성되는 가장 높은 운동 지표에 기초할 수 있다. 따라서, 본 개시내용은 환자의 SMA의 치료에서의 마이오스타틴-선택적 저해제(예컨대 아피테그로맵, GYM329 또는 트레보그루맵)의 치료적 용도를 포함하며, 치료는 마이오스타틴-선택적 저해제를 포함하는 조성물의 투여를 포함한다. 바람직한 실시형태에서, 마이오스타틴-선택적 저해제는 아피테그로맵이며, 이는 치료 용량으로 정맥내 투여될 수 있으며, 치료 용량은 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg(예컨대 10 mg/kg)이다. 일부 실시형태에서, 환자는 1, 2, 3 또는 4 카피의 SMN2 유전자를 가지며, 하기의 대근육 운동 지표 중 하나 이상을 달성한다: 1) 머리 들기/지탱하기(즉, 목 가누기, 예를 들어, 엎드려 누워 있는 동안 머리를 들거나 가눌 수 있음); 2) 구르기; 3) 삼각 자세로 앉거나(예를 들어, 앉아 있는 동안 손을 사용하여 스스로 지지함) 지지 하에 앉기; 4) 지지 없이 앉기; 5) 지지/보조 하에 서기; 6) 기기/기어가기; 7) 기립 자세를 위해 무언가를 잡아당기기; 8) 보조 하에 걷기(예를 들어, 가구를 짚고 나아감); 9) 지지 없이 서기; 10) 독립적으로 걸음을 몇 번 내딛지만 넘어짐; 11) 단독으로 걷기(예를 들어, 독립적으로 걷기, 지지 없이 걷기); 12) 물체(예를 들어, 장난감)를 잡기 위해 쪼그리고 앉기; 13) 계단 위아래로 걷기/기기; 14) 달리기; 15) 점프하기; 16) 발을 번갈아 계단 오르기; 17) 한 발로 뛰기; 18) 발을 번갈아 계단 내려가기.

[0221] 일부 실시형태에서, 환자는 1 카피의 SMN2 유전자를 가지며, 달성되는 가장 높은 운동 지표는 엎드려 누워 있는 동안 머리 들기 또는 가누기이다. 일부 실시형태에서, 환자는 1 카피의 SMN2 유전자를 가지며, 달성되는 가장 높은 운동 지표는 구르기이다. 일부 실시형태에서, 환자는 1 카피의 SMN2 유전자를 가지며, 달성되는 가장 높은 운동 지표는 지지 하에 앉기이다. 일부 실시형태에서, 환자는 1 카피의 SMN2 유전자를 가지며, 달성되는 가장 높은 운동 지표는 지지 없이 앉기이다. 일부 실시형태에서, 환자는 1 카피의 SMN2 유전자를 가지며, 달성되는 가장 높은 운동 지표는 지지 하에 서기이다. 일부 실시형태에서, 환자는 1 카피의 SMN2 유전자를 가지며, 달성되는 가장 높은 운동 지표는 기어가기이다. 일부 실시형태에서, 환자는 1 카피의 SMN2 유전자를 가지며, 달성되는 가장 높은 운동 지표는 기립 자세를 위해 무언가를 잡아당기기이다. 일부 실시형태에서, 환자는 1 카피의 SMN2 유전자를 가지며, 달성되는 가장 높은 운동 지표는 보조 하에 걷기이다. 일부 실시형태에서, 환자는 1 카피의 SMN2 유전자를 가지며, 달성되는 가장 높은 운동 지표는 지지 없이 서기이다. 일부 실시형태에서, 환자는 1 카피의 SMN2 유전자를 가지며, 달성되는 가장 높은 운동 지표는 독립적으로(지지 없이) 걷기이다. 일부 실시형태에서, 환자는 1 카피의 SMN2 유전자를 가지며, 달성되는 가장 높은 운동 지표는 달리기이다. 일부 실시형태에서, 환자는 1 카피의 SMN2 유전자를 가지며, 달성되는 가장 높은 운동 지표는 점프하기이다. 일부 실시형태에서, 환자는 1 카피의 SMN2 유전자를 가지며, 달성되는 가장 높은 운동 지표는 발을 번갈아 계단 오르기이다. 일부 실시형태에서, 환자는 1 카피의 SMN2 유전자를 가지며, 달성되는 가장 높은 운동 지표는 한 발로 뛰기이다. 일부 실시형태에서, 환자는 1 카피의 SMN2 유전자를 가지며, 달성되는 가장 높은 운동 지표는 발을 번갈아 계단 내려가기이다.

[0222] 일부 실시형태에서, 환자는 2 카피의 SMN2 유전자를 가지며, 달성되는 가장 높은 운동 지표는 엎드려 누워 있는 동안 머리 들기 또는 가누기이다. 일부 실시형태에서, 환자는 2 카피의 SMN2 유전자를 가지며, 달성되는 가장 높은 운동 지표는 구르기이다. 일부 실시형태에서, 환자는 2 카피의 SMN2 유전자를 가지며, 달성되는 가장 높은 운동 지표는 지지 하에 앉기이다. 일부 실시형태에서, 환자는 2 카피의 SMN2 유전자를 가지며, 달성되는 가장 높은 운동 지표는 지지 없이 앉기이다. 일부 실시형태에서, 환자는 2 카피의 SMN2 유전자를 가지며, 달성되는 가장 높은 운동 지표는 지지 하에 서기이다. 일부 실시형태에서, 환자는 2 카피의 SMN2 유전자를 가지며, 달성되는 가장 높은 운동 지표는 기어가기이다. 일부 실시형태에서, 환자는 2 카피의 SMN2 유전자를 가지며, 달성되는 가장 높은 운동 지표는 기립 자세를 위해 무언가를 잡아당기기이다. 일부 실시형태에서, 환자는 2 카피의 SMN2 유전자를 가지며, 달성되는 가장 높은 운동 지표는 보조 하에 걷기이다. 일부 실시형태에서, 환자는 2 카피의 SMN2 유전자를 가지며, 달성되는 가장 높은 운동 지표는 지지 없이 서기이다. 일부 실시형태에서, 환자는 2 카피의 SMN2 유전자를 가지며, 달성되는 가장 높은 운동 지표는 독립적으로(지지 없이) 걷기이다. 일부 실시

동 지표는 한 발로 뛰기이다. 일부 실시형태에서, 환자는 4 카피 초과 SMN2 유전자를 가지며, 달성되는 가장 높은 운동 지표는 발을 번갈아 계단 내려가기이다.

[0226] 일부 실시형태에서, 환자는 1 카피 SMN2 유전자를 가지며, 독립적으로 걷기의 WHO 운동 발달 지표를 달성하였다. 일부 실시형태에서, 환자는 1 카피 SMN2 유전자를 가지며, 독립적으로 서기의 WHO 운동 발달 지표를 달성하였다. 일부 실시형태에서, 환자는 1 카피 SMN2 유전자를 가지며, 보조 하에 서기의 WHO 운동 발달 지표를 달성하였다. 일부 실시형태에서, 환자는 1 카피 SMN2 유전자를 가지며, 손과 무릎으로 기어가기의 WHO 운동 발달 지표를 달성하였다. 일부 실시형태에서, 환자는 1 카피 SMN2 유전자를 가지며, 보조 하에 걷기의 WHO 운동 발달 지표를 달성하였다.

[0227] 일부 실시형태에서, 환자는 2 카피 SMN2 유전자를 가지며, 독립적으로 걷기의 WHO 운동 발달 지표를 달성하였다. 일부 실시형태에서, 환자는 2 카피 SMN2 유전자를 가지며, 독립적으로 서기의 WHO 운동 발달 지표를 달성하였다. 일부 실시형태에서, 환자는 2 카피 SMN2 유전자를 가지며, 보조 하에 서기의 WHO 운동 발달 지표를 달성하였다. 일부 실시형태에서, 환자는 2 카피 SMN2 유전자를 가지며, 손과 무릎으로 기어가기의 WHO 운동 발달 지표를 달성하였다. 일부 실시형태에서, 환자는 2 카피 SMN2 유전자를 가지며, 보조 하에 걷기의 WHO 운동 발달 지표를 달성하였다.

[0228] 일부 실시형태에서, 환자는 3 카피 SMN2 유전자를 가지며, 독립적으로 걷기의 WHO 운동 발달 지표를 달성하였다. 일부 실시형태에서, 환자는 3 카피 SMN2 유전자를 가지며, 독립적으로 서기의 WHO 운동 발달 지표를 달성하였다. 일부 실시형태에서, 환자는 3 카피 SMN2 유전자를 가지며, 보조 하에 서기의 WHO 운동 발달 지표를 달성하였다. 일부 실시형태에서, 환자는 3 카피 SMN2 유전자를 가지며, 손과 무릎으로 기어가기의 WHO 운동 발달 지표를 달성하였다. 일부 실시형태에서, 환자는 3 카피 SMN2 유전자를 가지며, 보조 하에 걷기의 WHO 운동 발달 지표를 달성하였다.

[0229] 일부 실시형태에서, 환자는 4 카피 SMN2 유전자를 가지며, 독립적으로 걷기의 WHO 운동 발달 지표를 달성하였다. 일부 실시형태에서, 환자는 4 카피 SMN2 유전자를 가지며, 독립적으로 서기의 WHO 운동 발달 지표를 달성하였다. 일부 실시형태에서, 환자는 4 카피 SMN2 유전자를 가지며, 보조 하에 서기의 WHO 운동 발달 지표를 달성하였다. 일부 실시형태에서, 환자는 4 카피 SMN2 유전자를 가지며, 손과 무릎으로 기어가기의 WHO 운동 발달 지표를 달성하였다. 일부 실시형태에서, 환자는 4 카피 SMN2 유전자를 가지며, 보조 하에 걷기의 WHO 운동 발달 지표를 달성하였다.

[0230] 일부 실시형태에서, 환자는 4 카피 초과 SMN2 유전자를 가지며, 독립적으로 걷기의 WHO 운동 발달 지표를 달성하였다. 일부 실시형태에서, 환자는 4 카피 초과 SMN2 유전자를 가지며, 독립적으로 서기의 WHO 운동 발달 지표를 달성하였다. 일부 실시형태에서, 환자는 4 카피 초과 SMN2 유전자를 가지며, 보조 하에 서기의 WHO 운동 발달 지표를 달성하였다. 일부 실시형태에서, 환자는 4 카피 초과 SMN2 유전자를 가지며, 손과 무릎으로 기어가기의 WHO 운동 발달 지표를 달성하였다. 일부 실시형태에서, 환자는 4 카피 초과 SMN2 유전자를 가지며, 보조 하에 걷기의 WHO 운동 발달 지표를 달성하였다.

[0231] 일부 실시형태에서, 대상체는 3개월령, 6개월령, 9개월령 또는 12개월령 이전에 머리를 들거나 지탱할 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 6개월령, 9개월령 또는 12개월령 이전에 구를 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 6개월령, 9개월령 또는 12개월령 이전에 지지 하에 앉거나 삼각 자세로 앉을 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 6개월령, 9개월령 또는 12개월령 이전에 지지 없이 앉을 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 9개월령 또는 12개월령 이전에 지지 하에 설 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 12개월령 이전에 지지 없이 설 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 6개월령, 9개월령 또는 12개월령 이전에 기거나 기어갈 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 9개월령 또는 12개월령 이전에 기립 자세를 위해 무언가를 잡아당길 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 12개월령 또는 15개월령 이전에 보조 하에 걸을 수 있다.

[0232] 일부 실시형태에서, 대상체는 12개월령 또는 15개월령 이전에 보조 없이 걸을 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 15개월령, 18개월령 또는 24개월령 이전에 달릴 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 15개월령, 18개월령 또는 24개월령 이전에 점프할 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 15개월령, 18개월령 또는 24개월령 이전에 물체를 잡기 위해 쪼그리고 앉을 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 15개월령, 18개월령 또는 24개월령 이전에 계단 위아래로 걷거나 갈 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 30개월령 또는 36개월령(3세) 이전에 발을 번갈아 위층으로 갈 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 36개월령(3세) 이전에 발을 번갈아 아래층으로 갈 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 4세 또는 5세의 연령 이전에 한 발로 뛸 수 있다.

- [0233] 본 개시내용은 환자에서의 SMA의 치료에서의 아피테그로맵의 치료적 용도를 제공하며, 치료는 치료 용량으로 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 정맥내 투여하는 것을 포함하며, 치료 용량은 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg (예컨대 10 mg/kg 또는 20 mg/kg)이며, 선택적으로, 환자는 임의의 하기의 범주 또는 범주들로부터 선택될 수 있거나, 환자는 하기를 특징으로 한다:
- [0234] 환자는 2세 이하, 예를 들어, 신생아 내지 24개월령이며, 선택적으로, 환자는 보행 불가능 제2형 또는 제3형 SMA를 가지며, 추가로 선택적으로 환자는 SMN 요법(예를 들어, 누시너센, 리스디플람 및/또는 오나셈노진 아베파르보백-자이오이)을 받고 있다.
- [0235] 환자는 2세 이하, 예를 들어, 신생아 내지 24개월령이며, 선택적으로, 환자는 보행 가능 SMA를 가지며, 추가로 선택적으로 환자는 SMN 요법(예를 들어, 누시너센, 리스디플람 및/또는 오나셈노진 아베파르보백-자이오이)을 받고 있다.
- [0236] 환자는 6주령 이하, 예를 들어, 신생아 내지 6주령이다.
- [0237] 환자는 2세 이상이며, 선택적으로, 환자는 보행 불가능 제2형 또는 제3형 SMA를 가지며, 추가로 선택적으로 환자는 SMN 요법(예를 들어, 누시너센, 리스디플람 및/또는 오나셈노진 아베파르보백-자이오이)을 받고 있다.
- [0238] 환자는 2세 이상이며, 선택적으로, 환자는 보행 가능 SMA를 가지며, 추가로 선택적으로 환자는 SMN 요법(예를 들어, 누시너센, 리스디플람 및/또는 오나셈노진 아베파르보백-자이오이)을 받고 있다.
- [0239] 환자는 2세 내지 21세이며, 선택적으로, 환자는 보행 불가능 제2형 또는 제3형 SMA를 가지며, 추가로 선택적으로 환자는 SMN 요법(예를 들어, 누시너센, 리스디플람 및/또는 오나셈노진 아베파르보백-자이오이)을 받고 있다.
- [0240] 환자는 2세 내지 21세이며, 선택적으로, 환자는 보행 가능 SMA를 가지며, 추가로 선택적으로 환자는 SMN 요법(예를 들어, 누시너센, 리스디플람 및/또는 오나셈노진 아베파르보백-자이오이)을 받고 있다.
- [0241] 환자는 2세 내지 12세, 2세 내지 10세, 2세 내지 5세 또는 5세 내지 12세이다.
- [0242] 환자는 13세 내지 21세이며, 선택적으로 환자는 보행 불가능 제2형 또는 제3형 SMA를 가지며, 추가로 선택적으로 환자는 SMN 요법(예를 들어, 누시너센, 리스디플람 및/또는 오나셈노진 아베파르보백-자이오이)을 받고 있다.
- [0243] 환자는 13세 내지 21세이며, 선택적으로 환자는 보행 가능 SMA를 가지며, 추가로 선택적으로 환자는 SMN 요법(예를 들어, 누시너센, 리스디플람 및/또는 오나셈노진 아베파르보백-자이오이)을 받고 있다.
- [0244] 환자는 후기-발병 SMA를 가지며, 선택적으로 환자는 SMN 요법(예를 들어, 누시너센, 리스디플람 및/또는 오나셈노진 아베파르보백-자이오이)을 받고 있다.
- [0245] 환자는 보행 가능 SMA를 가지며, 선택적으로 환자는 SMN 요법(예를 들어, 누시너센, 리스디플람 및/또는 오나셈노진 아베파르보백-자이오이)을 받고 있다.
- [0246] 환자는 보행 불가능 SMA를 가지며, 선택적으로 환자는 SMN 요법(예를 들어, 누시너센, 리스디플람 및/또는 오나셈노진 아베파르보백-자이오이)을 받고 있다.
- [0247] 환자는 제2형 SMA를 갖는다.
- [0248] 환자는 제3형 SMA를 가지며, 선택적으로 환자는 보행 불가능 제3형 SMA를 갖는다.
- [0249] 환자는 제3형 SMA를 가지며, 선택적으로 환자는 보행 가능 제3형 SMA를 갖는다.
- [0250] 환자는 적어도 2 카피의 SMN2 유전자, 예를 들어, 2, 3, 4, 5 또는 6 카피의 SMN2 유전자를 갖거나; 선택적으로, 환자는 2 내지 4 카피의 SMN2 유전자를 갖는다.
- [0251] 환자는 적어도 2 카피의 SMN2 유전자, 예를 들어, 2, 3, 4 카피의 SMN2 유전자를 갖거나; 선택적으로, 환자는 2 내지 4 카피의 SMN2 유전자를 가지며, 선택적으로, 환자는 제2형 SMA 또는 보행 불가능 제3형 SMA를 갖는다.
- [0252] 환자는 적어도 3 카피의 SMN2 유전자, 예를 들어, 3, 4, 5 또는 6 카피의 SMN2 유전자를 갖거나; 선택적으로, 환자는 3 내지 5 카피의 SMN2 유전자를 가지며, 선택적으로, 환자는 보행 가능 SMA를 가지며, 추가로, 선택적으로, 보행 가능 SMA는 제4형 SMA이다.

- [0253] 환자는 SMA(예를 들어, 임의의 유형의 SMA)를 가지며, 최대 2세이며, 선택적으로, 환자는 SMN 요법으로 치료받았으며, 추가로 선택적으로, SMN 요법은 SMN2 상향조절제(예컨대 누시너센, 리스디플람 및/또는 오나셈노진 아베파르보백-자이오이) 또는 SMN1 유전자 요법을 포함한다.
- [0254] 환자는 최대 3 카피의 SMN2 유전자를 갖는 제1형 SMA를 가지며, 선택적으로, 환자는 SMN 요법으로 치료받았으며, 추가로 선택적으로, SMN 요법은 SMN2 상향조절제(예컨대 누시너센, 리스디플람 및/또는 오나셈노진 아베파르보백-자이오이) 또는 SMN1 유전자 요법을 포함한다.
- [0255] 환자는 SMA의 증상을 나타낸다.
- [0256] 환자는 증상 발현 전 SMA를 갖는다.
- [0257] 환자는 SMA 돌연변이(들)의 보유자로 확인되지만, 무증상(증상 발현 전)이다.
- [0258] 환자는 SMN-표적화 요법으로 치료받지 않았다.
- [0259] 환자는 SMN-표적화 요법이 진행 중이거나(이를 받고 있거나), 이로 치료받았으며, 선택적으로, SMN-표적화 요법은 유전자 요법, 스플라이스 변경제 또는 이들의 조합이며, 추가로 선택적으로, 스플라이스 변경제는 SMN2 스플라이싱을 변경시키는 핵산-계 작용제 또는 저분자량 화합물이다.
- [0260] 환자는 SMN-표적화 요법이 진행 중이거나(이를 받고 있거나), 이로 치료받았으며, 선택적으로, SMN-표적화 요법은 유전자 요법, 스플라이스 변경제 또는 이들의 조합이며, 추가로 선택적으로, 스플라이스 변경제는 SMN2 스플라이싱을 변경시키는 핵산-계 작용제 또는 저분자량 화합물이며; 환자는 5세 이전에 SMN-표적화 요법을 시작하였다.
- [0261] 환자는 SMN-표적화 요법이 진행 중이거나(이를 받고 있거나), 이로 치료받았으며, 선택적으로, SMN-표적화 요법은 유전자 요법, 스플라이스 변경제 또는 이들의 조합이며, 추가로 선택적으로, 스플라이스 변경제는 SMN2 스플라이싱을 변경시키는 핵산-계 작용제 또는 저분자량 화합물이며; 환자는 5세에 또는 그 이후에 SMN-표적화 요법을 시작하였다.
- [0262] 환자는 아피테그로맵 요법의 시작 시에(예를 들어, 제1 용량의 아피테그로맵을 받기 전에) 적어도 12개월 동안 SMN-표적화 요법이 진행 중이다.
- [0263] 환자는 아피테그로맵 요법의 시작 시에(예를 들어, 제1 용량의 아피테그로맵을 받기 전에) 적어도 15개월 동안 SMN-표적화 요법이 진행 중이다.
- [0264] 환자는 아피테그로맵 요법의 시작 시에(예를 들어, 제1 용량의 아피테그로맵을 받기 전에) 적어도 24개월 동안 SMN-표적화 요법이 진행 중이다.
- [0265] 환자는 아피테그로맵 요법의 시작 시에 5세 이하이다.
- [0266] 환자는 아피테그로맵 요법의 시작 시에 2세 이하이다.
- [0267] 환자는 아피테그로맵 요법의 시작 시에 6주령 이하이다.
- [0268] 환자는 제1 용량의 아피테그로맵을 받을 때에 5세 이전이다.
- [0269] 환자는 적어도 10, 예를 들어, 적어도 13, 예를 들어, 13 내지 39의 점수, 예를 들어, 39 이하의 기준선 HFMSE 점수를 갖는다.
- [0270] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 아피테그로맵 치료를 시작하기 전에 적어도 6개월의 SMN 상향조절제/교정제 요법(예를 들어, 누시너센, 리스디플람 및/또는 오나셈노진 아베파르보백-자이오이)을 받았던 2세 내지 12세인 환자에서의 SMA의 치료에서의 아피테그로맵의 치료적 용도를 제공하며, 아피테그로맵 치료는 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 예를 들어, 4주마다 1회 또는 매달 1회 정맥내 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 환자는 5세 이전에 SMN 상향조절제/교정제 요법을 개시하였다. 일부 실시형태에서, 환자는 5세 이후에 SMN 상향조절제/교정제 요법을 개시하였다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 아피테그로맵 치료를 시작하기 전에 적어도 6개월의 리스디플람을 받았던 2세 내지 12세인 환자에서의 SMA의 치료에서의 아피테그로맵의 치료적 용도를 제공하며, 아피테그로맵 치료는 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 4주마다 1회 또는 매달 1회 정맥내 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 아피테그로맵 치료를 시작하기 전에 적어도 10개월의 누시너센, 리스디플람 및/또는 오나셈노진 아베파르보백-자이

오이를 받았던 2세 내지 12세인 환자에서의 SMA의 치료에서의 아피테그로맵의 치료적 용도를 제공하며, 아피테그로맵 치료는 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 4주마다 1회 또는 매달 1회 정맥내 투여하는 것을 포함한다.

[0271] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 아피테그로맵 치료를 시작하기 전에 적어도 6개월의 SMN 상향조절제/교정제 요법(예를 들어, 누시너센, 리스디플람 및/또는 오나셈노진 아베파르보백-자이오이)을 받았던 5세 내지 12세인 환자에서의 SMA의 치료에서의 아피테그로맵의 치료적 용도를 제공하며, 아피테그로맵 치료는 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 예를 들어, 4주마다 1회 또는 매달 1회 정맥내 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 환자는 5세 이전에 SMN 상향조절제/교정제 요법을 개시하였다. 일부 실시형태에서, 환자는 5세 이후에 SMN 상향조절제/교정제 요법을 개시하였다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 아피테그로맵 치료를 시작하기 전에 적어도 6개월의 리스디플람을 받았던 5세 내지 12세인 환자에서의 SMA의 치료에서의 아피테그로맵의 치료적 용도를 제공하며, 아피테그로맵 치료는 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 4주마다 1회 또는 매달 1회 정맥내 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 아피테그로맵 치료를 시작하기 전에 적어도 10개월의 누시너센, 리스디플람 및/또는 오나셈노진 아베파르보백-자이오이를 받았던 5세 내지 12세인 환자에서의 SMA의 치료에서의 아피테그로맵의 치료적 용도를 제공하며, 아피테그로맵 치료는 (예를 들어, 적어도 52주 동안) 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 4주마다 1회 또는 매달 1회 정맥내 투여하는 것을 포함한다.

[0272] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 아피테그로맵 치료를 시작하기 전에 적어도 6개월의 SMN-표적화 요법(예를 들어, SMN 상향조절제/교정제 요법, 예를 들어, 누시너센, 리스디플람 및/또는 오나셈노진 아베파르보백-자이오이)을 받았던 후기-발병(예를 들어, 제2형 또는 제3형) SMA를 갖는 환자의 치료에서의 아피테그로맵의 치료적 용도를 제공하며, 아피테그로맵 치료는 적어도 52주 동안 10 mg/kg 또는 20 mg/kg 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 4주마다 1회 또는 매달 1회 정맥내 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 환자는 아피테그로맵 치료를 시작하기 전에 적어도 6개월의 리스디플람을 받았다. 일부 실시형태에서, 환자는 아피테그로맵 치료를 시작하기 전에 적어도 10개월의 누시너센, 리스디플람 및/또는 오나셈노진 아베파르보백-자이오이를 받았다. 일부 실시형태에서, 대상체는 2세 내지 21세이다. 일부 실시형태에서, 환자는 5세 이전에 SMN-표적화 요법을 개시하였다. 일부 실시형태에서, 환자는 5세 이후에 SMN-표적화 요법을 개시하였다. 일부 실시형태에서, 대상체는 오나셈노진 아베파르보백-자이오이 또는 아피테그로맵을 이전에 받지 않았다.

[0273] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 아피테그로맵 치료를 시작하기 전에 적어도 6개월의 리스디플람을 받았고 오나셈노진 아베파르보백-자이오이 또는 아피테그로맵을 이전에 받지 않았던 13세 내지 21세인 환자에서의 SMA의 치료에서의 아피테그로맵의 치료적 용도를 제공하며, 아피테그로맵 치료는 예를 들어, 적어도 52주 동안 10 mg/kg 또는 20 mg/kg 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 4주마다 1회 또는 매달 1회 정맥내 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 환자는 5세 이전에 리스디플람 치료를 개시하였다. 일부 실시형태에서, 환자는 5세 이후에 리스디플람 치료를 개시하였다.

[0274] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 아피테그로맵 치료를 시작하기 전에 적어도 10개월의 누시너센, 리스디플람 및/또는 오나셈노진 아베파르보백-자이오이를 받았고 오나셈노진 아베파르보백-자이오이 또는 아피테그로맵을 이전에 받지 않았던 13세 내지 21세인 환자에서의 SMA의 치료에서의 아피테그로맵의 치료적 용도를 제공하며, 아피테그로맵 치료는 예를 들어, 적어도 52주 동안 10 mg/kg 또는 20 mg/kg 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 4주마다 1회 또는 매달 1회 정맥내 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 환자는 5세 이전에 누시너센, 리스디플람 및/또는 오나셈노진 아베파르보백-자이오이 치료를 개시하였다. 일부 실시형태에서, 환자는 5세 이후에 누시너센, 리스디플람 및/또는 오나셈노진 아베파르보백-자이오이 치료를 개시하였다.

[0275] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 5세 이하의 연령의 환자에서의 SMA의 치료에서의 아피테그로맵의 치료적 용도를 제공하며, 환자는 아피테그로맵 치료를 시작하기 전에 SMN-표적화 요법(예를 들어, SMN 상향조절제/교정제 요법, 예를 들어, 누시너센, 리스디플람 또는 오나셈노진 아베파르보백-자이오이)을 받지 않았으며, 치료는 아피테그로맵을 포함하는 조성물 및 SMN-표적화 요법(예를 들어, SMN 상향조절제/교정제 요법, 예를 들어, 누시너센, 리스디플람 또는 오나셈노진 아베파르보백-자이오이)을 포함하는 조성물의 동시(예를 들어, 동시적인, 개별적인 또는 순차적인) 투여를 포함한다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵을 포함하는 조성물은 정맥내 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵을 포함하는 조성물은 4주마다 1회 또는 매달 1회의 빈도로 투여된다.

[0276] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 2세 이하, 예를 들어, 신생아 내지 24개월령인 환자에서의 SMA의 치료에서의

아피테그로맵의 치료적 용도를 제공하며, 환자는 아피테그로맵 치료를 시작하기 전에 SMN 상향조절제/교정제 요법을 받지 않았으며, 치료는 아피테그로맵을 포함하는 조성물 및 SMN-표적화 요법(예를 들어, SMN 상향조절제/교정제 요법, 예를 들어, 누시너센, 리스디플람 또는 오나센노진 아베파르보백-자이오이)을 포함하는 조성물의 동시(예를 들어, 동시적인, 개별적인 또는 순차적인) 투여를 포함한다.

[0277] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 6주령 이하, 예를 들어, 신생아 내지 6주령인 환자에서의 SMA의 치료에서의 아피테그로맵의 치료적 용도를 제공하며, 환자는 아피테그로맵 치료를 시작하기 전에 SMN-표적화 요법(예를 들어, SMN 상향조절제/교정제 요법)을 받지 않았으며, 치료는 아피테그로맵을 포함하는 조성물 및 SMN-표적화 요법(예를 들어, SMN 상향조절제/교정제 요법, 예를 들어, 누시너센, 리스디플람 또는 오나센노진 아베파르보백-자이오이)을 포함하는 조성물의 동시(예를 들어, 동시적인, 개별적인 또는 순차적인) 투여를 포함한다. 일부 실시형태에서, 환자는 증상 발현 전 SMA를 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 2 카피의 SMN2 유전자를 갖는다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵을 포함하는 조성물은 정맥내 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵을 포함하는 조성물은 4주마다 1회 또는 매달 1회의 빈도로 투여된다.

[0278] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 인간 환자에서의 증상 발현 전 SMA의 치료에서의 마이오스타틴-선택적 저해제, 예를 들어, 아피테그로맵, GYM329 또는 트레보그루맵의 치료적 용도를 제공한다. 일부 실시형태에서, 환자는 마이오스타틴-선택적 저해제 치료를 시작하기 전에, SMN 상향조절제/교정제 요법(예를 들어, SMN1 유전자 요법)을 이전에 받지 않았다. 일부 실시형태에서, 환자는 SMN 상향조절제/교정제 요법(예를 들어, SMN1 유전자 요법)을 이전에 받았거나, 이를 받고 있다. 일부 실시형태에서, 치료는 마이오스타틴-선택적 저해제, 예를 들어, 아피테그로맵, GYM329 또는 트레보그루맵을 포함하는 조성물 및 SMN 상향조절제/교정제 요법(예를 들어, SMN1 유전자 요법)을 포함하는 조성물의 동시(예를 들어, 동시적인, 개별적인 또는 순차적인) 투여를 포함한다. 일부 실시형태에서, 환자는 2 카피의 SMN2 유전자를 갖는다. 일부 실시형태에서, 마이오스타틴-선택적 저해제, 예를 들어, 아피테그로맵, GYM329, 또는 트레보그루맵을 포함하는 조성물은 정맥내 투여된다. 일부 실시형태에서, 마이오스타틴-선택적 저해제, 예를 들어, 아피테그로맵, GYM329 또는 트레보그루맵을 포함하는 조성물은 4주마다 1회 또는 매달 1회의 빈도로 투여된다. 일부 실시형태에서, 마이오스타틴-선택적 저해제는 프로-잠재성 마이오스타틴에 선택적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, 마이오스타틴-선택적 저해제는 아피테그로맵이다.

[0279] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 5세 이하인 환자에서의 SMA의 치료에서의 마이오스타틴-선택적 저해제, 예를 들어, 아피테그로맵, GYM329 또는 트레보그루맵의 치료적 용도를 제공한다. 일부 실시형태에서, 환자는 마이오스타틴-선택적 저해제 치료를 시작하기 전에, SMN 상향조절제/교정제 요법(예를 들어, SMN1 유전자 요법)을 이전에 받지 않았다. 일부 실시형태에서, 환자는 SMN 상향조절제/교정제 요법(예를 들어, SMN1 유전자 요법)을 이전에 받았거나, 이를 받고 있다. 일부 실시형태에서, 환자에게 5세 이하에 SMN 상향조절제/교정제 요법(예를 들어, SMN1 유전자 요법)이 투여된다. 일부 실시형태에서, SMA의 치료는 마이오스타틴-선택적 저해제, 예를 들어, 아피테그로맵, GYM329 또는 트레보그루맵을 포함하는 조성물, 및 SMN 상향조절제/교정제 요법, 예를 들어, SMN1 유전자 요법을 포함하는 조성물의 동시(예를 들어, 동시적인, 개별적인 또는 순차적인) 투여를 포함한다. 일부 실시형태에서, 마이오스타틴-선택적 저해제, 예를 들어, 아피테그로맵, GYM329 또는 트레보그루맵을 포함하는 조성물은 정맥내 투여된다. 일부 실시형태에서, 환자는 증상 발현 전 SMA를 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 2 카피의 SMN2 유전자를 갖는다. 일부 실시형태에서, 마이오스타틴-선택적 저해제, 예를 들어, 아피테그로맵, GYM329 또는 트레보그루맵을 포함하는 조성물은 4주마다 1회 또는 매달 1회의 빈도로 투여된다. 일부 실시형태에서, 마이오스타틴-선택적 저해제는 프로-잠재성 마이오스타틴에 선택적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, 마이오스타틴-선택적 저해제는 아피테그로맵이다.

[0280] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 2세 이하, 예를 들어, 신생아 내지 24개월령인 환자에서의 SMA의 치료에서의 마이오스타틴-선택적 저해제, 예를 들어, 아피테그로맵, GYM329 또는 트레보그루맵의 치료적 용도를 제공한다. 일부 실시형태에서, 환자는 마이오스타틴-선택적 저해제 치료를 시작하기 전에 SMN 상향조절제/교정제 요법(예를 들어, SMN1 유전자 요법)을 이전에 받지 않았다. 일부 실시형태에서, 환자는 SMN 상향조절제/교정제 요법(예를 들어, SMN1 유전자 요법)을 이전에 받았거나, 이를 받고 있다. 일부 실시형태에서, 환자에게 2세 이하(예를 들어, 신생아 내지 24개월)에 SMN 상향조절제/교정제 요법(예를 들어, SMN1 유전자 요법)이 투여된다. 일부 실시형태에서, 치료는 마이오스타틴-선택적 저해제, 예를 들어, 아피테그로맵, GYM329 또는 트레보그루맵을 포함하는 조성물 및 SMN 상향조절제/교정제 요법(예를 들어, SMN1 유전자 요법)을 포함하는 조성물의 동시(예를 들어, 동시적인, 개별적인 또는 순차적인) 투여를 포함한다. 일부 실시형태에서, 환자는 증상 발현 전 SMA를 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 2 카피의 SMN2 유전자를 갖는다. 일부 실시형태에서, 마이오스타틴-선택적 저해제, 예를 들어, 아피테그로맵, GYM329 또는 트레보그루맵을 포함하는 조성물은 정맥내 투여된다. 일부 실시형태

에서, 마이오스타틴-선택적 저해제, 예를 들어, 아피테그로맵, GYM329 또는 트레보그루맵을 포함하는 조성물은 4주마다 1회 또는 매달 1회의 빈도로 투여된다. 일부 실시형태에서, 마이오스타틴-선택적 저해제는 프로/잠재성 마이오스타틴에 선택적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, 마이오스타틴-선택적 저해제는 아피테그로맵이다.

[0281] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 6주령 이하, 예를 들어, 신생아 내지 6주령인 환자에서의 SMA의 치료에서의 마이오스타틴-선택적 저해제, 예를 들어, 아피테그로맵, GYM329 또는 트레보그루맵의 치료적 용도를 제공하며, 치료는 마이오스타틴-선택적 저해제, 예를 들어, 아피테그로맵, GYM329 또는 트레보그루맵을 포함하는 조성물, 및 SMN 상향조절제/교정제 요법(예를 들어, SMN1 유전자 요법)을 포함하는 조성물의 동시(예를 들어, 동시적인, 개별적인 또는 순차적인) 투여를 포함한다. 일부 실시형태에서, 환자는 마이오스타틴-선택적 저해제 치료를 시작하기 전에 SMN 상향조절제/교정제 요법(예를 들어, SMN1 유전자 요법)을 이전에 받지 않았다. 일부 실시형태에서, 환자는 SMN 상향조절제/교정제 요법(예를 들어, SMN1 유전자 요법)을 이전에 받았거나, 이를 받고 있다. 일부 실시형태에서, 환자는 증상 발현 전 SMA를 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 2 카피의 SMN2 유전자를 갖는다. 일부 실시형태에서, 마이오스타틴-선택적 저해제, 예를 들어, 아피테그로맵, GYM329 또는 트레보그루맵을 포함하는 조성물은 정맥내 투여된다. 일부 실시형태에서, 마이오스타틴-선택적 저해제, 예를 들어, 아피테그로맵, GYM329 또는 트레보그루맵을 포함하는 조성물은 4주마다 1회 또는 매달 1회의 빈도로 투여된다. 일부 실시형태에서, 마이오스타틴-선택적 저해제는 프로-잠재성 마이오스타틴에 선택적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, 마이오스타틴-선택적 저해제는 아피테그로맵이다.

[0282] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 환자에서 증상 발현 전 SMA의 치료에 사용하기 위한 마이오스타틴-선택적 저해제 및 SMN 상향조절제/교정제 요법(예를 들어, SMN1 유전자 요법)을 제공하며, 치료는 SMA를 치료하기에 유효한 양으로 마이오스타틴-선택적 저해제 및 SMN 상향조절제/교정제 요법(예를 들어, SMN1 유전자 요법)을 증상 발현 전 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 환자는 2 카피의 SMN2 유전자를 갖고/갖거나, 환자는 SMN 상향조절제/교정제 요법(예를 들어, SMN1 유전자 요법)의 투여 시에 6주령 이하이다. 일부 실시형태에서, 마이오스타틴-선택적 저해제는 아피테그로맵, GYM329 또는 트레보그루맵이다.

[0283] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 환자에서 증상 발현 전 SMA의 치료에 사용하기 위한 마이오스타틴-선택적 저해제 및 SMN 상향조절제/교정제 요법(예를 들어, SMN1 유전자 요법)을 제공하며, 치료는 SMA를 치료하기에 유효한 양으로 마이오스타틴-선택적 저해제 및 SMN 상향조절제/교정제 요법(예를 들어, SMN1 유전자 요법)을 증상 발현 전 환자에게 투여하는 것을 포함하며, 환자는 2 카피의 SMN2 유전자를 가지며, 환자는 SMN 상향조절제/교정제 요법(예를 들어, SMN1 유전자 요법)의 투여 시에 6주령 이하이며, 마이오스타틴-선택적 저해제는 아피테그로맵, GYM329 또는 트레보그루맵이다.

[0284] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 환자에서 증상 발현 전 SMA의 치료에 사용하기 위한 마이오스타틴-선택적 저해제를 제공하며, 치료는 SMA를 치료하기에 유효한 양으로 마이오스타틴-선택적 저해제를 증상 발현 전 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 환자는 2 카피의 SMN2 유전자를 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자에게 6주령 이하에 SMN 상향조절제/교정제 요법(예를 들어, SMN1 유전자 요법)이 투여된다. 일부 실시형태에서, 마이오스타틴-선택적 저해제는 아피테그로맵, GYM329 또는 트레보그루맵이다.

[0285] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 환자에서 증상 발현 전 SMA의 치료에 사용하기 위한 마이오스타틴-선택적 저해제를 제공하며, 치료는 SMA를 치료하기에 유효한 양으로 마이오스타틴-선택적 저해제를 증상 발현 전 환자에게 투여하는 것을 포함하며, 환자는 2 카피의 SMN2 유전자를 가지며, 환자에게 6주령 이하에 SMN 상향조절제/교정제 요법(예를 들어, SMN1 유전자 요법)이 투여되며, 마이오스타틴-선택적 저해제는 아피테그로맵, GYM329 또는 트레보그루맵이다.

[0286] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 인간 환자에서의 증상 발현 전 SMA의 치료에서의 SMN 상향조절제/교정제 요법(예를 들어, SMN1 유전자 요법)의 치료적 용도를 제공하며, 치료는 SMN 상향조절제/교정제 요법(예를 들어, SMN1 유전자 요법)을 포함하는 조성물 및 마이오스타틴-선택적 저해제, 예를 들어, 아피테그로맵, GYM329 또는 트레보그루맵을 포함하는 조성물의 동시(예를 들어, 동시적인, 개별적인 또는 순차적인) 투여를 포함한다. 일부 실시형태에서, 환자는 SMN 상향조절제/교정제 요법을 시작하기 전에 마이오스타틴-선택적 저해제, 예를 들어, 아피테그로맵, GYM329 또는 트레보그루맵을 이전에 받지 않았다. 일부 실시형태에서, 환자는 마이오스타틴-선택적 저해제, 예를 들어, 아피테그로맵, GYM329 또는 트레보그루맵을 이전에 받았거나, 이를 받고 있다. 일부 실시형태에서, 환자에게 5세 이하에 SMN 상향조절제/교정제 요법(예를 들어, SMN1 유전자 요법)이 투여된다. 일부 실시형태에서, 환자에게 2세 이하(예를 들어, 신생아 내지 24개월령)에 SMN 상향조절제/교정제 요법(예를 들어, SMN1 유전자 요법)이 투여된다. 일부 실시형태에서, 환자에게 6주령 이하(예를 들어, 신생아 내지 6주령)에 SMN

상향조절제/교정제 요법(예를 들어, SMN1 유전자 요법)이 투여된다. 일부 실시형태에서, 환자는 2 카피의 SMN2 유전자를 갖는다. 일부 실시형태에서, 마이오스타틴-선택적 저해제, 예를 들어, 아피테그로맵, GYM329 또는 트레보그루맵을 포함하는 조성물은 정맥내 투여된다. 일부 실시형태에서, 마이오스타틴-선택적 저해제, 예를 들어, 아피테그로맵, GYM329 또는 트레보그루맵을 포함하는 조성물은 4주마다 1회 또는 매달 1회의 빈도로 투여된다. 일부 실시형태에서, 마이오스타틴-선택적 저해제는 프로-잠재성 마이오스타틴에 선택적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, 마이오스타틴-선택적 저해제는 아피테그로맵이다.

[0287] 일부 실시형태에서, 마이오스타틴-선택적 저해제는 SMN 요법, 예컨대 누시너센, 리스디플람 또는 오나셈노진 아베파르보백-자이오이로 치료받는 2개월령 이상인 환자에서의 SMA의 치료에 사용된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 누시너센, 리스디플람 또는 오나셈노진 아베파르보백-자이오이를 포함하는 SMN 상향조절제 요법에 대한 보조제로서 투여된다.

[0288] 일부 실시형태에서, 마이오스타틴-선택적 저해제는 최대 3 카피(예를 들어, 2 카피, 3 카피)의 SMN2 유전자를 갖거나, 제1형 SMA로 진단받은 환자에서의 증상 발현 전 SMA의 치료에 사용되며, 환자는 유전자 요법, 예컨대 오나셈노진 아베파르보백-자이오이를 받거나 이를 받고 있다. 선택적으로, 환자는 6주령 이하이다. 추가로 선택적으로, 환자는 체중이 2.6 kg 내지 21.0 kg이다.

[0289] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 환자에서의 증상 발현 전 SMA의 치료에 사용하기 위한 SMN1 상향조절제/교정제 요법(예를 들어, SMN1 유전자 요법)을 제공하며, 치료는 SMA를 치료하기에 유효한 양으로 SMN1 상향조절제/교정제 요법(예를 들어, SMN1 유전자 요법)을 증상 발현 전 환자에게 투여하는 것을 포함하며, 환자에게 6주령 이하에 SMN1 상향조절제/교정제 요법(예를 들어, SMN1 유전자 요법)이 투여되며, 환자는 마이오스타틴-선택적 저해제로 추가로 치료받으며, 마이오스타틴-선택적 저해제는 아피테그로맵, GYM329 또는 트레보그루맵이다.

[0290] 본원에 개시된 데이터는 마이오스타틴 저해제가 SMN 요법을 받는 환자에서 SMA 치료를 개선하는 데 도움이 된다는 개념을 추가로 뒷받침한다. 특히, 데이터는 특정 유형의 질병-관련 증상을 경험하거나, 이를 앓고 있는 환자의 하위집단이 마이오스타틴 저해제 요법으로부터 특히 이익을 얻을 수 있음을 뒷받침하며, 이는 환자 선택 고려사항을 시사한다. 마이오스타틴 저해제로부터 특히 이익을 얻을 가능성이 있는 특정 SMA 환자 하위집단에는 지정된 질병-관련 증상을 나타내는 하기의 환자의 코호트가 포함되지만 이에 제한되지 않는다: 근육 약화 및/또는 긴장을 앓는 환자; 중증 피로(예를 들어, 당업계에 알려져 있는 척도, 예컨대 PROMIS에 의해 평가되는 바와 같음)를 앓는 환자; 연수 기능 곤란 또는 장애를 앓는 환자(예를 들어, 기침, 연하/섭식 곤란, 씹기 또는 미소짓기 곤란); 호흡기 감염에 걸리기 쉬운 환자; 및/또는 배출 곤란 또는 장애(예를 들어, 배뇨 및/또는 배변의 긴박성 및 빈도)를 앓는 환자. 따라서, 일부 실시형태에서, 마이오스타틴 저해제는 환자에서 SMA의 치료에 사용되며, 치료는 SMA를 치료하기 위한 마이오스타틴 저해제의 투여를 포함하며, 환자는 연수 기능 장애를 가지며, 선택적으로, 환자는 기침 곤란, 연하 또는 섭식 곤란 및/또는 씹기 또는 미소짓기 곤란을 갖는다. 일부 실시형태에서, 마이오스타틴 저해제는 환자에서 SMA의 치료에 사용되며, 치료는 SMA를 치료하기 위한 마이오스타틴 저해제의 투여를 포함하며, 환자는 호흡기 감염에 걸리기 쉽다. 일부 실시형태에서, 마이오스타틴 저해제는 환자에서 SMA의 치료에 사용되며, 치료는 중증 피로를 앓는 환자로서의 마이오스타틴 저해제의 투여를 포함하며, 선택적으로, 피로의 중증도는 PROMIS에 의해 평가된다. 일부 실시형태에서, 마이오스타틴 저해제는 환자에서 SMA의 치료에 사용되며, 치료는 배출 곤란 또는 장애(예를 들어, 배뇨 및/또는 배변의 긴박성 및 빈도)를 앓는 환자로서의 마이오스타틴 저해제의 투여를 포함한다.

[0291] 따라서, 본 개시내용은 근육-강화 요법, 예컨대 마이오스타틴 저해제로 이익을 얻을 가능성이 더 높은 SMA 환자를 식별하는 데 도움이 되기 위한 환자 선택 고려사항을 제공한다. 본 개시내용에 따르면, 마이오스타틴 저해제는 SMN 요법을 받는 환자에서 SMA의 치료에 사용되며, 환자는 근육 약화/긴장, 피로, 연수 기능 장애(선택적으로, 기침 및/또는 연하 또는 섭식 곤란) 및/또는 배출 장애(선택적으로 배뇨 및/또는 배변의 긴박성 및 빈도)를 앓는다. 일부 실시형태에서, 마이오스타틴 저해제는 마이오스타틴, GDF11 및 액티빈 A를 저해하는 작용제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 마이오스타틴 저해제는 마이오스타틴 및 GDF11을 저해하지만 액티빈 A는 저해하지 않는 작용제를 포함한다. 바람직한 실시형태에서, 마이오스타틴 저해제는 GDF11 또는 액티빈 A에 결합하거나 이를 저해하지 않는 마이오스타틴(즉, 마이오스타틴-선택적 저해제)을 선택적으로 저해하는 작용제이다. 마이오스타틴-선택적 저해제는 마이오스타틴에 선택적으로 결합하지만 GDF11 또는 액티빈 A에는 결합하지 않는 중화 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 및 프로/잠재성 마이오스타틴에 결합하여 성숙 마이오스타틴의 활성화를 저해하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함한다. 후자에는 예를 들어, 아피테그로맵(SRK-015), GYM329(R07204239), 이의 변이체, 또는 아피테그로맵 또는 GYM329를 상호-블로킹하거나, 항원 결합을 위해 이와 상호-경쟁하는 항체가 포함된다. 가장 바람직한 실시형태에서, 마이오스타틴-선택적 저해제는

아피테그로맵이다.

[0292] **추가적 적응증**

[0293] 본원에 제시된 데이터는 예를 들어, 아피테그로맵에 대한 용량 선택을 포함하는 개시된 치료 계획이 SMA를 갖는 환자 외에 인간 환자에 대하여 임상적 이익을 제공할 수 있음을 나타낸다. 아피테그로맵은 SMA의 특정 속성을 공유하는 다른 적응증으로 진단받은 인간 환자에 대하여 임상적 이익을 제공할 수 있다. 이러한 속성은 하기와 같은 기준 중 하나 이상을 포함한다: 비교적 어린 환자 모집단을 갖는 질병, 근육이 구조적으로 온전하거나 기능이 유지되는 질병, 속근 섬유에 영향을 미치는 질병 및 속근 섬유에 의존하는 확립된 종점의 이용 가능성.

[0294] SMA 외에, 본원에 개시된 항체(예를 들어, 아피테그로맵)를 사용한 치료로부터 이익을 얻을 수 있는 추가적 적응증은 이영양증, 예컨대 베커 근이영양증, 마이크로-디스트로핀 유전자 요법을 사용하는 베커 근이영양증, 뒤시엔스 근이영양증, 마이크로-디스트로핀 유전자 요법을 사용하는 뒤시엔스 근이영양증, 안면견갑상완 근이영양증(FSHD) 및 다른 근이영양증 및 폼페병, 효소 대체 요법(루미자임(Lumizyme) 및 넥스비아자임(Nexvizyme)을 포함하지만 이에 한정되지 않음)을 사용하는 폼페병, 후기-발병 폼페병, 암-이후 근육 회복 및 글루코코르티코이드-유도 근병증(예를 들어, 스테로이드 요법을 중단할 수 없는 환자의 하위세트에서)을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 베커 근이영양증 환자는 전형적으로 뒤시엔스 근이영양증 환자에 비하여 더 높은 수준의 순환하는 마이오스타틴을 갖는다(예를 들어, 문헌[Burch et al. (2017) J Neurol. 264(3):541-553]; 문헌[Mariot et al. (2017) Nat Commun. 8: 1859] 참조). 다른 실시형태에서, 치료되는 적응증은 근위축성 측색 경화증(ALS)이다. 다른 실시형태에서, 치료되는 적응증은 암-이후 근육 회복, 예를 들어, 소아 환자에서의 암-이후 근육 회복이다(일부 유아는 화학요법으로부터 중증 근육 소모가 발생할 수 있기 때문에). 본원에 개시된 항체(예를 들어, 아피테그로맵)는 다른 안정화 치료(예를 들어, 치료, 예컨대 뒤시엔스 근이영양증에서의 유전자 요법 또는 리소좀 축적 장애에서의 효소 대체 요법)를 향상시키기 위한 근육-표적화 접근법을 제공하기 위하여 단일요법으로서 또는 부가 요법으로서 사용될 수 있다.

[0295] **투여량 선택 및 투여**

[0296] 본원에 개시된 방법, 용도 및 조성물의 다양한 실시형태에서, 유효량의 항-프로/잠재성 마이오스타틴 항체(예를 들어, 아피테그로맵)는 정맥내 투여를 통해, 예를 들어, 소정의 기간에 걸친 연속 주입에 의해 치료를 필요로 하는 인간 대상체에게 투여된다.

[0297] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 체중-기반의 용량, 즉, 환자의 체중에 좌우되는 용량으로서 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵의 적합한 투여량은 2 초과 및 최대 20 mg/kg, 선택적으로 약 5, 10, 15 또는 20 mg/kg을 포함한다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵의 치료 용량은 10 mg/kg이다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵의 치료 용량은 20 mg/kg이다. 일부 실시형태에서, 유사한 안전성 프로파일을 유지하면서 20 mg/kg 초과 용량이 사용될 수 있지만, 예를 들어, 각각 20 mg/kg 및 2 mg/kg의 놀랍게도 우수한 치료적 및 PK 프로파일을 고려할 때 더 높은 투여량에 대한 필요성이 감소될 수 있다.

[0298] 아피테그로맵의 PK 분석은 약물 제거와 연령 간의 상관관계를 보여준다. 이들 데이터는 어린 환자(더 가벼운 체중을 가짐)가 나이 많은 환자(더 무거운 체중을 가짐)보다 더 느린 아피테그로맵의 제거를 보이는 것을 나타낸다. 이 관찰은 적합한 중간 용량이 예를 들어, 5 mg/kg, 7.5 mg/kg, 10 mg/kg, 12 mg/kg, 15 mg/kg 등이 되도록 하는 용량 선택을 나타낼 수 있다. 아피테그로맵은 건강한 자원자 및 아피테그로맵으로 치료받는 대상체 둘 모두에서 선형 약력학을 나타내었으며, 평균 최종 반감기는 23일 내지 40일이었다.

[0299] 6개월 및 12개월 연구로부터의 표적 결합 분석은, 20 mg/kg의 아피테그로맵이 표적 포화를 달성한 한편, 2 mg/kg이 부분적인 표적 결합을 보였음을 나타냈다. 일부 실시형태에서, 20 mg/kg에서의 이 표적 포화로 인해, 더 낮은 용량, 예를 들어, 10 mg/kg의 용량이 사용된다. 24개월 후의 표적 결합 분석은 이전의 연구와 일치하였으며, 아피테그로맵 표적 결합이 운동 기능 개선과 상관관계가 있음을 추가로 나타내었다. 잠재성 마이오스타틴의 양 및 잠재성 마이오스타틴의 배수 변화 둘 모두는 대상체가 치료를 시작한 연령으로 정규화되는 경우 운동 기능의 개선의 약력학적 마커를 제공한다.

[0300] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵의 적합한 투여량은 20 mg/kg이다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵의 적합한 투여량은 10 mg/kg이다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 4주마다 또는 매달 5 mg/kg, 7.5 mg/kg, 10 mg/kg 또는 12 mg/kg으로 환자에게 정맥내 투여된다.

[0301] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 20 mg/kg의 용량으로 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵

은 20 mg/kg의 용량으로 투여되는 경우 이의 유리한 안전성 프로파일로 인하여, 20 mg/kg 초과 용량으로 환자에게 투여될 수 있으며, 예를 들어, 용량은 최대 30 mg/kg, 예를 들어, 25 mg/kg이다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 20 mg/kg 초과(예를 들어, 약 25 mg/kg, 약 30 mg/kg)의 용량으로 환제에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 4주마다 또는 매달 10 내지 20 mg/kg의 용량으로 환자에게 정맥내 투여된다.

[0302] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 초기에는 2 mg/kg으로 환자에게 투여되며, 추가의 운동 개선이 필요한 경우 나중엔 용량을 적어도 10 mg/kg(예를 들어, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg)의 용량으로 증가시킨다. 일부 실시형태에서, 환자를 적어도 4개월 동안 2 mg/kg 아피테그로맵으로 치료한 후에, 용량을 적어도 10 mg/kg으로 증가시킨다. 일부 실시형태에서, 환자를 6개월 동안 2 mg/kg 아피테그로맵으로 치료한 후에, 용량을 적어도 10 mg/kg으로 증가시킨다. 일부 실시형태에서, 환자를 12개월 동안 2 mg/kg 아피테그로맵으로 치료한 후에, 용량을 적어도 10 mg/kg으로 증가시킨다. 일부 실시형태에서, 환자를 24개월 동안 2 mg/kg 아피테그로맵으로 치료한 후에, 용량을 적어도 10 mg/kg으로 증가시킨다. 일부 실시형태에서, 2 mg/kg로부터 적어도 10 mg/kg(예를 들어, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg)으로 아피테그로맵 용량을 증가시키는 것은, 예를 들어, 대상체의 잠재성 마이오스타틴 농도에 의해 결정되는 바와 같은 용량 반응을 생성한다. 일부 실시형태에서, 운동 개선은 RULM에 의해 측정된다. 일부 실시형태에서, 운동 개선은 RHS에 의해 측정된다. 일부 실시형태에서, 운동 개선은 HFMSE에 의해 측정된다.

[0303] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 약 4주마다 1회, 매달 1회 등으로 환자에게 투여된다. 이러한 항체는 정맥내 주사/주입을 통해, 예를 들어, 정맥내 주입 또는 또 다른 적합한 투여 경로에 의해(예를 들어, 피하로(예를 들어, 피부 아래) 또는 척추강내로(예를 들어, 척추 내로)) 투여될 수 있다. 유사하게, SMN 상향조절제, 예를 들어, 스플라이스 변경제는 경구로, 예를 들어, 입 또는 또 다른 적합한 투여 경로에 의해 투여될 수 있다.

[0304] 일부 실시형태에서, 대상체는 아피테그로맵의 투여 이전에 SMN 상향조절제를 받았다. 일부 실시형태에서, 대상체는 아피테그로맵의 투여와 동시에 SMN 상향조절제를 동시에 받는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 아피테그로맵의 투여 후에 SMN 상향조절제를 받을 것이다.

[0305] 일부 실시형태에서, SMN 상향조절제를 받고 있는 대상체에는, 소정의 용량(예를 들어, 유지 용량)의 SMN 상향조절제(예를 들어, 누시너센, 리스디플람 및/또는 오나셈노진 아베파르보백-자이오이) 이전에 적어도 24시간(예를 들어, 적어도 36시간, 적어도 48시간 이상)에 아피테그로맵이 투여된다. 일부 실시형태에서, SMN 상향조절제를 받고 있는 대상체에는, 소정의 용량(예를 들어, 유지 용량)의 SMN 상향조절제(예를 들어, 누시너센, 리스디플람 및/또는 오나셈노진 아베파르보백-자이오이) 이후 적어도 14일(예를 들어, 적어도 21일 이상)에 아피테그로맵이 투여된다.

[0306] 일부 실시형태에서, 대상체는 아피테그로맵의 투여 6개월 이내에 SMN 상향조절제를 받았다. 일부 실시형태에서, 대상체는 아피테그로맵의 투여 3개월 이내에 SMN 상향조절제를 받았다. 일부 실시형태에서, 대상체는 아피테그로맵의 투여 6개월, 5개월, 4개월, 3개월, 2개월 또는 1개월 이내에 SMN 상향조절제를 받았다. 일부 실시형태에서, 대상체는 아피테그로맵의 투여 4주, 3주, 2주 또는 1주 이내에 SMN 상향조절제를 받았다. 일부 실시형태에서, 대상체는 아피테그로맵의 투여와 같은 날에 SMN 상향조절제를 받았다.

[0307] 일부 실시형태에서, 대상체는 아피테그로맵의 투여 6개월 이내에 SMN 상향조절제를 받는 것으로 예상된다. 일부 실시형태에서, 대상체는 아피테그로맵의 투여 3개월 이내에 SMN 상향조절제를 받는 것으로 예상된다. 일부 실시형태에서, 대상체는 아피테그로맵의 투여 6개월, 5개월, 4개월, 3개월, 2개월 또는 1개월 이내에 SMN 상향조절제를 받는 것으로 예상된다. 일부 실시형태에서, 대상체는 아피테그로맵의 투여 4주, 3주, 2주 또는 1주 이내에 SMN 상향조절제를 받는 것으로 예상된다.

[0308] 일부 실시형태에서, SMN 상향조절제는 안티센스 뉴클레오티드이며, 척추강내 주사를 통해 대상체의 중추신경계에 투여된다. 일부 실시형태에서, 안티센스 뉴클레오티드는 몇개월마다, 예를 들어, 매달, 2개월마다, 3개월마다, 4개월마다, 5개월마다, 6개월마다 또는 12개월마다 대상체에게 투여된다. 다른 실시형태에서, 초기 치료는 더욱 빈번한 투여를 포함할 수 있으며, 이후에 덜 빈번한 유지 용량으로 이어진다.

[0309] 일부 실시형태에서, SMN 상향조절제는 소분자이며, 대상체에게 경구 투여된다. 일부 실시형태에서, 소분자는 매일 대상체에게 투여된다. 다른 실시형태에서, 소분자는 매주, 2주마다 또는 매달 대상체에게 투여된다.

[0310] 일부 실시형태에서, SMN 상향조절제는 유전자 요법이며, 정맥내 주사를 통해 투여된다. 일부 실시형태에서, SMN 상향조절제는 유전자 요법이며, 척추강내 주사를 통해 투여된다. 일부 실시형태에서, 초기 치료는 더욱 빈번한 투여를 포함할 수 있으며, 이후에 덜 빈번한 유지 용량으로 이어진다. 덜 빈번한 유지 용량이 유전자 요법에 대

한 부적절한 면역 반응을 회피하기 위하여 바람직할 수 있다.

- [0311] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 정맥내 투여를 통해, 예를 들어, 정맥내 주입에 의해 대상체에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 4주마다 1회 또는 매달 대상체에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 초기 치료는 더욱 빈번한 투여를 포함할 수 있으며, 이후에 덜 빈번한 유지 용량이 이어진다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 초기에 더 높은 용량(예를 들어, 로딩 용량)으로 투여될 수 있으며, 1회 이상의 후속적인 더 낮은 용량(예를 들어, 1회 이상의 유지 용량)이 이어진다. 일부 실시형태에서, 초기 용량 또는 용량들의 아피테그로맵은 20 mg/kg으로 투여될 수 있으며, 예를 들어, 초기 20 mg/kg 용량의 투여 4주 또는 1개월 후에 1회 이상의 더 낮은 용량(예를 들어, 15 mg/kg, 10 mg/kg, 5 mg/kg, 2 mg/kg 또는 1 mg/kg)이 이어지며, 예를 들어, 1회 이상의 더 낮은 용량은 이후에 4주마다 1회 또는 매달 1회, 또는 로딩 용량을 위해 사용되는 것보다 더 긴 간격으로 투여된다.
- [0312] 일부 실시형태에서, SMA 요법은 4주마다 또는 매달 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 아피테그로맵을 정맥내 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, SMA 요법은 4주마다 또는 매달 약 20 mg/kg의 아피테그로맵을 정맥내 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 SMA 요법(예를 들어, 아피테그로맵을 포함하는 SMA 요법)은 질병 안정화를 달성하여, 환자의 운동 기능이 시간이 지남에 따라 유지되게 하거나, 다시 말하면, 시간이 지남에 따라 진행을 예측하는 질병의 자연 경과와 대조적으로 저하가 예방되도록 할 수 있다. 일부 실시형태에서, 적절한 기준선에 비한 운동 기능 점수의 넷 제로 변화는 질병 안정화를 반영한다.
- [0313] 일부 실시형태에서, SMA 요법은 4주마다 또는 매달 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 아피테그로맵을 정맥내 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, SMA 요법은 4주마다 또는 매달 약 20 mg/kg의 아피테그로맵을 정맥내 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, SMA 요법은 투여가 대상체의 운동 기능을 WHO 운동 발달 지표에 따라 적어도 1 지표만큼 증가시키기에 충분하도록 치료적 유효량의 아피테그로맵을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, SMA 요법은 투여가 대상체의 운동 기능을 WHO 운동 발달 지표에 따라 1, 2 또는 3 지표만큼 증가시키기에 충분하도록 치료적 유효량의 아피테그로맵을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, WHO 운동 발달 지표는 독립적으로 걷는 능력, 독립적으로 서는 능력, 보조 하에 서기, 손과 무릎으로 기어가기 및/또는 보조 하에 걷기 중 하나 이상을 포함한다.
- [0314] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 SMA 요법(예를 들어, 아피테그로맵을 포함하는 SMA 요법)은 아피테그로맵을 받지 않는 대조군에 비하여, 아피테그로맵을 받는 환자 모집단에서 질병 상태의 유지에 도움을 줄 수 있다. 질병 상태의 유지는 예를 들어, 이들 환자에서 시간이 지남에 따른 운동 기능의 변화에 의해 평가되는 바와 같이, 이화된 근육의 추가의 악화를 예방하는 것을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 치료는 예를 들어, 적합한 기준선(예를 들어, 미치료 환자)에 비하여 질병 기능의 더 느린 변화 속도에 의해 평가되는 바와 같이, 질병 진행을 둔화시킬 수 있다. 따라서, 운동 기능 검사 점수의 개선이 나타나지 않는 경우에도, 아피테그로맵은 질병 진행에 대항함으로써 임상적 이익을 제공할 수 있다. 따라서, 이러한 임상적 이익은 대조군에 비하여 시간이 지남에 따라 점수의 더 느린 감소 속도를 보이거나, 아피테그로맵으로 치료받는 환자 모집단이 이전의 검사 점수를 유지하는 경우 관찰되는 더 긴 기간으로 나타날 수 있다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵을 사용한 치료를 받고 있거나 이를 필요로 하는 환자 또는 환자 모집단은 대조군 환자 또는 환자 모집단과 비교될 수 있다. 일부 실시형태에서, 대조군 환자 또는 환자 모집단은 아피테그로맵을 받지 않는 환자 또는 환자 모집단이다.
- [0315] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 SMA 요법(예를 들어, 아피테그로맵을 포함하는 SMA 요법)은 예를 들어, HFMSSE, RHS, MFM, 마이오그립 또는 마이오핀치에 의해 감소된 점수에 의해 측정되는 바와 같이 운동 기능의 감소를 지연시킴으로써 및/또는 보행 가능에서 보행 불가능으로의 전환을 지연시키거나, 호흡 보조 또는 개입에 대한 필요를 지연시키는 것 등에 의해 질병의 진행을 둔화시킬 수 있다.
- [0316] 본원에 입증된 바와 같은 인간 환자에서의 마이오스타틴의 선택적 저해에 의해 달성되는 놀라운 임상적 이익의 정도에 기초하여, (아피테그로맵 외의) 상이한 마이오스타틴-선택적 저해제가 SMA 또는 기타 근육 장애의 치료에 사용될 수 있는 것이 고려된다. 따라서, 본 개시내용은 인간 대상체에서, 근육 장애, 예컨대 SMA의 치료에 사용하기 위한 마이오스타틴-선택적 저해제를 포함하며, 선택적으로, 대상체는 운동 뉴런-지향 요법으로 추가로 치료받으며, 추가로 선택적으로, 운동 뉴런-지향 요법은 SMN 상향조절제 요법, 예컨대 SMN2 상향조절제 요법 및 SMN1 유전자 요법을 포함한다.
- [0317] **치료의 생물학적 효과**
- [0318] 본원에 개시된 SMA 요법(예를 들어, 아피테그로맵을 포함하는 SMA 요법)은 인간 대상체에서 임의의 형태의 SMA,

특히 후기-발병 형태의 SMA의 치료에 적합할 수 있다.

- [0319] 본원에 기재된 요법으로부터 이익을 얻을 수 있는 환자 모집단은 보행 불가능 SMA를 갖는 환자 모집단 및 보행 가능 SMA를 갖는 환자 모집단을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 SMA 요법은 보행 불가능 형태의 SMA, 예컨대 제2형 및 보행 불가능 제3형 SMA에 대하여 고려된다. 다른 실시형태에서, 본원에 개시된 SMA 요법은 보행 가능 형태의 SMA, 예컨대 보행 가능 제3형 SMA에 대하여 고려된다.
- [0320] 유전자형-기반의 진단은 증상 발현 전(명백한 질병 표현형을 나타내지 않음)일 수 있는 환자를 포함하여, SMA 유전학적 돌연변이를 보유하는 환자의 확인을 가능하게 한다. 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 SMA 요법을 사용한 치료에 적합한 대상체는 SMN1 내의 돌연변이의 직접적인 진단(예를 들어, 5q SMA의 염색체 직접 진단)을 갖는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 운동 표현형에 기초한 진단에 더하여, 5q SMA의 진단을 갖는다. 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 SMA 요법을 사용한 치료에 적합한 대상체는 SMN1에 돌연변이를 갖지 않는다(예를 들어, 5q SMA의 염색체 직접 진단). 일부 실시형태에서, 대상체는 5q SMA의 진단을 갖지 않는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 비-5q SMA의 진단을 갖는다.
- [0321] 일부 실시형태에서, SMA를 갖는 대상체는 2세 이상이다. 일부 실시형태에서, SMA를 갖는 대상체는 2세 내지 12세, 5세 내지 21세, 13세 내지 21세, 또는 2세 내지 21세이다. 일부 실시형태에서, SMA를 갖는 대상체는 2세 미만이다. 단독으로 또는 SMN 상향조절제와 함께 투여되는 항-프로/잠재성 마이오스타틴 항체(예를 들어, 아피테그로맵)의 임상적 효과는 다양한 수단에 의해 유효성에 대하여 모니터링되고/되거나 평가될 수 있다. 예시적인 이러한 생물학적으로 유리한 효과가 본원에 제공된다. 대상체에서의 유리한 생물학적 효과는 단일 요법으로써 또는 SMN 상향조절제와 함께 항-프로/잠재성 마이오스타틴 항체(예를 들어, 아피테그로맵)의 투여에 의해 달성될 수 있다. 일부 실시형태에서, 단일요법으로서 또는 SMN 상향조절제와 함께 아피테그로맵은 하기 기재된 생물학적 효과 중 하나 이상을 유발하기에 유효한 양으로 투여된다.
- [0322] SMA 환자에서 신뢰성 있게 측정될 수 있는 기능적 척도를 평가하는 능력은 환자의 질병 진행 및/또는 시간이 지남에 따른 요법의 효과를 추적하는 데 사용될 수 있다. 근육 기능이 생리학적 측정, 예컨대 근육 강도 및 근력 생성에 의해 평가될 수 있지만, 운동 기능 척도는 일상 생활에서의 환자의 기능과 관련된 방식으로 질병 진행을 모니터링하고, 강도 자체를 정량화하는 척도보다 더 많은 의미와 관련성을 지닌다. 일부 실시형태에서, SMA에 대한 치료를 필요로 하거나, 이에 대하여 치료 중인 환자는 기능적 척도, 예컨대 본원에 기재된 운동 기능 평가 검사 또는 기능 결과 척도(예를 들어, HFMSE, RHS, 6MWT, WHO 운동 지표, RULM, 30-초 앉은 자세에서 일어서기(Sit-to-Stand), 운동 기능 척도(MFM), CHOP-INTEND, 지구력 셔틀 9홀 페그 검사(Endurance Shuttle Nine Hole Peg Test)[ESNHT] 및/또는 지구력 셔틀 박스 및 블록 검사(Endurance Shuttle Box and Block Test)[ESBBT] 중 하나 이상) 중 임의의 하나 이상을 사용하여 평가된다.
- [0323] 일부 실시형태에서, SMA(예를 들어, 후기-발병 SMA)를 갖는 환자는 RHS를 사용하여 평가된다. 일부 실시형태에서, RHS의 시행은 시간 제한 하에 바닥에서 일어나기(Timed Rise from Floor) 및 10-미터 걷기/달리기 검사를 포함한다. 일부 실시형태에서, RHS는 제2형 SMA를 갖는 환자, 및 제3형 SMA를 갖는 보행 가능 및 보행 불가능 환자의 신체 능력에 대한 36-항목 임상적 평가이다. RHS는 0, 1, 2의 척도로 등급화된 33개 항목을 포함하며, 여기서, 0은 가장 낮은 수준의 능력/기능을 나타내고, 2는 가장 높은 수준의 능력을 나타낸다(문헌[Ramsey et al. (2017) PLoS One. 12(2):e0172346]). 나머지 3개 항목은 0, 1로 점수화되며, 여기서, 0은 불능을 나타내고, 1은 달성하는 능력을 나타낸다. 달성 가능한 최대 점수는 69이다.
- [0324] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵으로 치료받은 환자(예를 들어, 보행 가능 SMA를 갖는 환자)는 치료 전에 26 이상의 기준선 RHS 점수를 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 63 이하의 기준선 RHS 점수를 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 26 내지 63의 범위의 기준선 RHS 점수를 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 보행 가능 SMA, 예를 들어, 보행 가능 제3형 SMA를 갖는다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵을 사용한 치료는 환자의 RHS 점수를 개선시킨다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 24개월의 치료에 걸쳐 환자의 RHS 점수를 계속적으로 개선시킨다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 24개월의 치료에 걸쳐 증가된 RHS 점수를 유지한다.
- [0325] 일부 실시형태에서, SMA(예를 들어, 후기-발병 SMA)를 갖는 환자를 10-미터 걷기/달리기 검사를 사용하여 평가한다. 일부 실시형태에서, 10-미터 걷기/달리기 검사는 제3형 SMA를 갖는 보행 가능 환자에 대하여 사용되는 향상된 기능의 RHS이다. 10-미터 걷기/달리기 검사는 10미터 걷기/달리기에 걸리는 시간의 척도이다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵을 사용한 치료는 환자의 10-미터 걷기/달리기 검사 점수를 개선시킨다.
- [0326] 일부 실시형태에서, SMA(예를 들어, 후기-발병 SMA)를 갖는 환자를 시간 제한 하에 바닥에서 일어나기 검사를

사용하여 평가한다. 일부 실시형태에서, 시간 제한 하에 바닥에서 일어나기 검사는 제3형 SMA를 갖는 보행 가능 환자에 대하여 사용되는 향상된 기능의 RHS이다. 시간 제한 하에 바닥에서 일어나기 검사는 바닥에서 일어서기 위하여, 일어나는 데 걸리는 시간의 척도이다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵을 사용한 치료는 환자의 시간 제한 하에 바닥에서 일어나기 검사 점수를 개선시킨다.

[0327] 일부 실시형태에서, SMA(예를 들어, 후기-발병 SMA)를 갖는 환자를 6분 걷기 검사(6MWT)를 사용하여 평가한다. 6MWT는 보행 가능 후기-발병 SMA 환자의 임상 연구에서 사용되었던 운동 능력 및 피로도의 평가이다(문헌[Young et al. (2016). Muscle Nerve. 54(5):836-842]). 환자에게 6분에 걸쳐 가능한 빨리 25미터 경로를 따라 걷도록 지시한다. 분당 거리 및 6분에 걸쳐 걸은 총 거리를 측정한다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵을 사용한 치료는 환자의 6MWT 점수를 개선시킨다.

[0328] 일부 실시형태에서, SMA(예를 들어, 후기-발병 SMA)를 갖는 환자를 30초 앉은 자세에서 일어서기 검사를 사용하여 평가한다. 30초 앉은 자세에서 일어서기 검사는 기능적 하지 강도의 평가로서 연구자 및 임상가에 의해 사용된다(문헌[Jones et al. (1999) Res Q Exerc Sport. 70:113-119]). 당해 검사를 더 낮은 수준의 기능을 갖는 일반적인 노인 모집단에서 사용하기 위한 신뢰성 있고 실행 가능한 도구인 변경된 30초 앉은 자세에서 일어서기의 연구에 기초하여 보행 가능 SMA 모집단을 위해 변경하였으며(문헌[McAllister and Palombaro (2019). J Geriatr Phys Ther. 0(0):1-6]), 시설 보호 노인에서 낙상 위험과 관련이 있었다(문헌[Applebaum et al. (2017). PLoS One. 12(5):e0176946]; 문헌[Le Berre et al. (2016) Percept Mot Skills. 123:138-152]). 당해 검사는 환자가 30초 내에 앉은 자세에서 일어서기로 전환할 수 있는 최대 횟수를 측정한다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵을 사용한 치료는 환자의 30초 앉은 자세에서 일어서기 점수를 개선시킨다.

[0329] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵으로 치료받을 환자(예를 들어, 보행 불가능 형태의 SMA, 예컨대 제2형 또는 보행 불가능 제3형 SMA를 갖는 환자)는 치료 이전에 12점 이상의 기준선 HFMSE 점수를 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 44점 이하의 기준선 HFMSE 점수를 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 12점 내지 44점 범위인 기준선 HFMSE 점수를 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 보행 불가능 형태의 SMA를 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 제2형 SMA를 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 보행 불가능 제3형 SMA를 갖는다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵을 사용한 치료는 환자의 HFMSE 점수를 개선시킨다.

[0330] 일부 실시형태에서, SMA(예를 들어, 후기-발병 SMA)를 갖는 환자는 상지 기능평가 개정판(RULM)을 사용하여 평가된다. RULM은 보행 불가능 SMA 환자(어린 유아 및 성인)에서의 상지 기능의 20-항목 평가이다(문헌[Mazzone et al. (2017) Muscle Nerve. 55(6):869-874]). 19개 점수화된 항목은 일상 생활과 관련된 기능, 예컨대 손을 무릎으로부터 가져오기, 버튼 누르기 및 토근 집기를 검사한다. 당해 항목은 0, 1, 2로 점수화되며, 여기서, 0은 불능을 나타내며, 1은 변경과 함께 가능함을 나타내며, 2는 어려움 없이 가능함을 나타낸다. 달성 가능한 최대 점수는 37이다. 일부 실시형태에서, RULM을 사용하여, 보행 불가능 SMA 환자를 평가한다. 일부 실시형태에서, RULM은 예를 들어, 기준선 평가 시에 30개월령 이상인 환자에 의해 완료된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵을 사용한 치료는 환자의 RULM 점수를 개선시킨다.

[0331] 일부 실시형태에서, SMA(예를 들어, 후기-발병 SMA)를 갖는 환자는 세계 보건 기구(WHO) 운동 발달 지표를 사용하여 평가된다. WHO 다기관 성장 척도 연구(Multicentre Growth Reference Study; MGRS)는 전세계적으로 영아 및 어린 유아의 성장 및 발달을 평가하기 위한 성장 곡선을 생성하였다(문헌[de Onis et al. (2004) Food Nutr Bull. 25 Suppl:S1-89]). MGRS는 출생부터 5세까지의 유아에서 성장 및 발달을 평가하기 위한 곡선 및 관련 도구를 구축하는 것을 이의 일차 목적으로 삼았다. MGRS의 또 다른 특징은 이것이 대근육 운동 발달 지표, 예컨대 지지 없이 앉기, 손과 무릎으로 기어가기, 보조 하에 서기, 보조 하에 걷기, 단독으로 서기 및 단독으로 걷기를 포함하는 운동 지표의 달성의 연령의 수집을 포함하였다는 점이다(문헌[Wijnhoven et al. (2004) Food Nutr Bull. 25(1 Suppl):S37-45]; 문헌[WHO Multicentre Growth Reference Study Group (2006) Acta Paediatr Suppl:450:86-95]). 일부 실시형태에서, 대근육 운동 발달에 대한 WHO MGRS 성능 기준을 사용하여, 예를 들어, 제2형 및 보행 불가능 제3형 SMA를 갖는 환자에서 운동 발달 지표를 평가한다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵을 사용한 치료는 환자의 WHO MGRS 점수를 개선시킨다.

[0332] 일부 실시형태에서, SMA(예를 들어, 후기-발병 SMA)를 갖는 환자는 운동 기능 척도(MFM)를 사용하여 평가된다. MFM은 3가지 도메인에 걸쳐 운동 기능을 평가한다, (1) 서 있는 자세, 보행 및 이동; (2) 축 및 근위 운동 기능; 및 (3) 원위 운동 기능(문헌[Annoussamy et al. (2020) Annals of Clinical and Translational Neurology 8:359-373]). MFM은 처음에는 7세 이상인 유아를 위해 설계되었으며, 3가지 기능 도메인 내에 32개 항목을 갖는다. MFM-20은 일부 어려운 항목을 제거하여 더 어린 유아에게 적합하게 한 MFM 척도의 수정된 버전

이다. 이는 20개 항목을 포함하며, 2세 이상의 유아에 적합하다(문헌[Pierzchiewicz et al., Child Neurology Open (2021) 8:1-9]). 일부 실시형태에서, SMA(예를 들어, 후기-발병 SMA)를 갖는 환자는 MF20을 사용하여 평가된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵을 사용한 치료는 환자의 MF20 점수를 개선시킨다.

[0333] 일부 실시형태에서, SMA(예를 들어, 조기 발병 또는 제1형 SMA)를 갖는 환자는 CHOP-INTEND 검사를 사용하여 평가된다(문헌[Glanzman et al. (2010) Neuromus. Disord. 20(3):155-161]). CHOP-INTEND는 관측상 및 유발된 운동 활동의 5가지 파라미터를 측정한다: (1) 좌측 및 우측 상지의 자발적 움직임; (2) 좌측 및 우측 하지의 자발적 움직임; (3) 손 움켜쥐기; (4) 시각 자극과 함께 중앙선의 머리; 및 (5) 고관절 내전. 각 항목에 대한 점수는 0 내지 4의 척도로 이루어지며, 0은 반응 부재, 1은 최소 반응, 2는 부분 반응, 4는 거의 완전한 반응 및 4는 완전한 반응을 나타낸다. 최대 점수는 64이다. CHOP-INTEND는 SMA를 갖는 영아에서 사용하기 위해 설계되었으며, 이를 위해 입증된다(문헌[Alfano et al. (2021) Pediatric Neurology 122:21-26]).

[0334] 64의 CHOP-INTEND 최대 점수는 전형적으로 건강한 영아에서 3개월 내지 6개월까지 취득된다. 누시너센(문헌[Duong et al (2021) Neuromuscul Dis, 8(1), 63-77]; 문헌[Pechmann et al. (2018) J Neuromuscul Dis, 5(2), 135-143]; 문헌[Aragon-Gawinska et al. (2018) Neurology, 91:14]), 리스디플람(문헌[Baranello et al. (2021) N Engl J Med, 384(10), 915-923]; 문헌[Darras et al. (2021) N Engl J Med, 385(5), 427-435]) 및 오나셈노진 아베파르보백-자이오이(문헌[Mendell et al. (2021) JAMA Neurol 78(7) 834-841]; 문헌[EMA/200482/2020 (2020) Zolgensma EPAR])가 진행 중인 대부분의 환자는 생후 첫 3년 내에 50 미만의 CHOP-INTEND 점수로 안정기에 도달한다.

[0335] 일부 실시형태에서, CHOP-INTEND를 사용하여 평가되는 환자는 2세 미만이다. 일부 실시형태에서, CHOP-INTEND를 사용하여 평가되는 환자는 조기 발병 또는 제1형 SMA를 갖는다. 일부 실시형태에서, CHOP-INTEND를 사용하여 평가되는 환자는 40 이하의 기준선 점수를 갖는다.

[0336] 일부 실시형태에서, SMA(예를 들어, 후기-발병 SMA)를 갖는 환자는 지구력 셔틀 9홀 페그 검사(ESNHPT)를 사용하여 평가된다. ESNHPT는 SMA로 중증으로 이환된 환자에 대한 지구력 검사이다. 환자에게 이들의 개별 최대 속도의 75%로 원래의 9홀 페그 검사를 반복적으로 수행하도록 지시한다. 셔틀은 청각 신호로 표시되는 설정 속도를 지칭하며, 환자가 연속 신호음을 2회 놓치면 검사가 종료된다. 일차 결과 파라미터는 "제한까지의 시간(Tlim)", 즉, 작업이 사전-설정된 세기로 유지될 수 있는 시간이다. 최대 검사 기간은 20분이다(문헌[Stam et al. (2018) BMJ Open. 8(7):e019932]). 일부 실시형태에서, ESNHPT를 사용하여, 보행 불가능 SMA 환자를 평가한다. 일부 실시형태에서, ESNHPT는 8세 이상인 환자에 의해 완료된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵을 사용한 치료는 환자의 ESNHPT 점수를 개선시킨다.

[0337] 일부 실시형태에서, SMA(예를 들어, 후기-발병 SMA)를 갖는 환자는 지구력 셔틀 박스 및 블록 검사(ESBBT)를 사용하여 평가된다. ESBBT는 대상체의 상완 근육이 얼마나 빨리 피로해지는지 측정하는 근지구력 측정 도구이다. 환자에게 이들의 개별 최대 속도의 75%로 원래의 박스 및 블록 검사를 반복적으로 수행하도록 지시될 수 있다. 셔틀은 청각 신호로 표시되는 설정 속도를 지칭하며, 환자가 연속 신호음을 2회 놓치면 시험은 종료된다. 일차 결과 파라미터는 "제한까지의 시간(Tlim)", 즉, 작업이 사전-설정된 세기로 유지될 수 있는 시간이다. 최대 검사 기간은 20분이다(문헌[Stam et al. (2018) BMJ Open. 8(7):e019932]). ESBBT는 SMA에서 검증된 바 있다(문헌[Bartels et al. (2020) Orphanet J Rare Dis 15:75]). ESBBT는 SMA에서 상완 근육 기능에 대한 처음 검증되고 민감한 피로도 검사이며, 지구력의 치수를 부가함으로써, 결과는 팔 운동 기능의 다른 척도, 예를 들어, RULM에 의해 취득되는 것들을 보완한다.

[0338] 일부 실시형태에서, ESBBT는 보행 불가능 SMA 환자를 평가하기 위해 사용된다. 일부 실시형태에서, ESBBT는 8세 이상인 환자에 의해 완료된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵을 사용한 치료는 환자의 ESBBT 점수를 개선시킨다.

[0339] 일부 실시형태에서, 12개월 동안의 아피테그로맵을 사용한 치료는 대상체의 ESBBT 점수를 적어도 109.1점 증가시키는 데(예를 들어, 대상체의 ESBBT 점수를 약 110점 내지 약 239점 증가시키는 데) 충분하다. 일부 실시형태에서, 24개월 동안의 아피테그로맵을 사용한 치료는 대상체의 ESBBT 점수를 적어도 147.9점 증가시키는 데(예를 들어, 대상체의 ESBBT 점수를 약 150점 내지 약 300점 증가시키는 데) 충분하다. 일부 실시형태에서, 대상체는 보행 불가능 제2형 또는 제3형 SMA를 가지며, 5세 내지 21세이고, SMN 상향조절제/교정제 요법, 예를 들어, 누시너센, 리스디플람 및/또는 오나셈노진 아베파르보백-자이오이 치료를 이전에 받았으며, 대상체를 5세 이후에 SMN 상향조절제/교정제 요법, 예를 들어, 누시너센, 리스디플람 및/또는 오나셈노진 아베파르보백-자이오이로 처음 치료하였다.

- [0340] SMA 요법의 임상적 이익은 1) 운동 기능 개선, 2) 운동 기능 유지(질병 안정화), 3) 질병 진행의 지연 또는 (4) 삶의 질의 개선을 포함할 수 있다.
- [0341] 운동 기능은 적합한 수단, 예컨대 HFMSE 및/또는 RHS에 의해 평가될 수 있으며, 이중 후자는 보행 가능 환자의 운동 기능을 평가하기 위하여 종종 사용된다. 일부 실시형태에서, HFMSE는 보행 불가능 환자의 운동 기능을 평가하기 위하여 더욱 빈번하게 사용된다. 적절한 기준선에 비한 각각의 점수의 증가는 운동 기능 개선을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 증가는 적어도 1점, 적어도 2점, 적어도 3점, 적어도 4점 또는 적어도 5점이다. 일부 실시형태에서, 증가는 1점 이상, 2점 이상, 3점 이상, 4점 이상 또는 5점 이상이다. 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 SMA 요법(예를 들어, 아피테그로맵을 포함하는 SMA 요법)은 치료의 개시 후 6개월 또는 12개월 또는 24개월에 측정된 HFMSE 점수 또는 RHS 점수(예를 들어, HFMSE 점수)가 기준선에 비하여 적어도 1, 3, 5, 7 또는 10점이라도 운동 기능을 향상시키며, 기준선은 치료를 개시할 때 또는 그 이전에 취득된다. 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 SMA 요법(예를 들어, 아피테그로맵을 포함하는 SMA 요법)은 적어도 12개월의 치료 후에(예를 들어, 적어도 24개월 후에) 기준선 점수에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 5점 증가를 야기한다. 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 SMA 요법(예를 들어, 아피테그로맵을 포함하는 SMA 요법)은 적어도 12개월의 치료 후에(예를 들어, 적어도 24개월 후에) 기준선 점수에 비하여 HFMSE 점수의 6 내지 20점 이상의 증가를 야기한다. 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 SMA 요법(예를 들어, 아피테그로맵을 포함하는 SMA 요법)은 적어도 12개월의 치료 후에(예를 들어, 적어도 24개월 또는 적어도 36개월 후에) 기준선 점수에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 7점 증가를 야기한다.
- [0342] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 SMA 요법(예를 들어, 아피테그로맵을 포함하는 SMA 요법)은 치료의 개시 후 24개월에 측정된 HFMSE 점수 또는 RHS 점수(예를 들어, HFMSE 점수)가 기준선에 비하여 적어도 1, 3, 5, 7 또는 10점이라도 운동 기능을 향상시키며, 기준선은 치료를 개시할 때 또는 그 이전에 취득된다. 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 SMA 요법(예를 들어, 아피테그로맵을 포함하는 SMA 요법)은 적어도 24개월의 치료 후에 기준선 점수에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 5점 증가를 야기한다. 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 SMA 요법(예를 들어, 아피테그로맵을 포함하는 SMA 요법)은 적어도 24개월의 치료 후에 기준선 점수에 비하여 HFMSE 점수의 6 내지 20점 이상의 증가를 야기한다. 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 SMA 요법(예를 들어, 아피테그로맵을 포함하는 SMA 요법)은 적어도 24개월의 치료 후에 기준선 점수에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 7점 증가를 야기한다. 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 SMA 요법(예를 들어, 아피테그로맵을 포함하는 SMA 요법)은 12개월의 아피테그로맵 치료 후에 기준선 점수에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 2점(예를 들어, 적어도 3점, 적어도 4점 또는 적어도 5점, 적어도 6점) 증가를 야기하며, HFMSE 점수의 증가는 아피테그로맵 치료를 개시한 지 24개월 후에 유지되며, 선택적으로 HFMSE 점수의 증가는 아피테그로맵 치료를 개시한 지 36개월 후에 유지된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵 치료를 개시한 지 12개월 후에 측정되는 바와 같은 기준선에 비한 대상체의 개선된 HFMSE 점수는 24개월에 유지되거나 추가로 증가된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵 치료를 개시한 지 12개월 후에 측정되는 바와 같은 기준선에 비한 대상체의 개선된 HFMSE 점수는 36개월에 유지되거나 추가로 증가된다.
- [0343] 일부 실시형태에서, 운동 기능 점수(예를 들어, HFMSE 또는 RHS 점수)의 개선은 SMA 중증도 및/또는 SMN 교정제 요법(예를 들어, 누시너센, 리스디플람 및/또는 오나센노진 아베파르보백-자이오이)을 사용한 치료 시간의 길이와 양의 상관관계가 있을 수 있다. 일부 실시형태에서, 운동 기능 점수(예를 들어, HFMSE 또는 RHS 점수)의 개선은 연령 및/또는 진행된 질병의 특징과 역의 상관관계가 있을 수 있다. 일부 실시형태에서, 진행된 질병의 특징은 척추측만증 및/또는 관절 구축을 포함한다. 일부 실시형태에서, 관절 구축은 근육, 힘줄, 인대의 단축으로 인해 발생할 수 있으며, 이는 기형을 유발하며, 증상에는 관절의 통증과 움직임의 상실이 포함된다. 일부 실시형태에서, SMA의 치료 방법은 아피테그로맵 요법을 단일요법으로써 또는 또 다른 요법과 함께(또는 이와 조합하여) 척추측만증 및/또는 관절 구축을 결여한 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 척추측만증 및/또는 관절 구축을 결여한 환자에서 단일요법으로서 또는 또 다른 요법과 함께(또는 이와 조합하여) SMA를 치료하기 위해 사용된다.
- [0344] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 SMA 요법(예를 들어, 아피테그로맵을 포함하는 SMA 요법)은 질병 진행을 안정화시켜, 치료의 개시 후 6개월 또는 12개월에 측정되는 HFMSE 점수 또는 RHS 점수가 기준선 이상이거나 또는 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 또는 0.5점 이하로 저하되게 하며, 기준선은 치료를 개시할 때 또는 그 이전에 취득되며, 선택적으로 안정화는 적어도 24개월의 치료 동안 지속적이다. 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 SMA 요법(예를 들어, 아피테그로맵을 포함하는 SMA 요법)은 질병 진행을 안정화시켜, RHS 점수가 적어도 12개월의 치료 후에 기준선 점수에 비하여 RHS 점수의 1점, 2점 또는 3점 미만의 저하를 포함하게 하며, 선택적으로 안정화는 적어도 24개월의 치료 동안 지속적이다.

- [0345] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 SMA 요법(예를 들어, 아피테그로맵을 포함하는 SMA 요법)은 질병 진행을 안정화시켜, 치료의 개시 후 24개월에 측정되는 HFMSE 점수 또는 RHS 점수가 기준선 이상이거나 또는 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 또는 0.5점 이하로 저하되게 하며, 기준선은 치료를 개시할 때 또는 그 이전에 취득된다. 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 SMA 요법(예를 들어, 아피테그로맵을 포함하는 SMA 요법)은 질병 진행을 안정화시켜, RHS 점수가 적어도 24개월의 치료 후에 기준선 점수에 비하여 RHS 점수의 1점, 2점 또는 3점 미만의 저하를 포함하게 한다.
- [0346] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 SMA 요법(예를 들어, 아피테그로맵을 포함하는 SMA 요법)은 아피테그로맵 치료를 개시한 후 12개월에 기준선에 비하여 RULM 점수의 적어도 0.5점(예를 들어, 적어도 0.75, 1, 1.25, 1.5, 2., 2.25 또는 2.5점) 증가를 야기한다. 일부 실시형태에서, 기준선에 비한 RULM 점수의 증가는 아피테그로맵 치료를 개시한 후 24개월에 유지된다. 일부 실시형태에서, 기준선에 비한 RULM 점수는 아피테그로맵 치료를 개시한 후 12개월의 RULM 점수에 비하여 아피테그로맵 치료를 개시한 후 24개월에 추가로 증가된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵 치료를 개시한 후 12개월에 측정되는 바와 같은 기준선에 비한 대상체의 개선된 RULM 점수는 24개월에 유지되거나 추가로 증가된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵 치료를 개시한 후 12개월에 측정되는 바와 같은 기준선에 비한 대상체의 개선된 RULM 점수는 36개월에 유지되거나 추가로 증가된다.
- [0347] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 SMA 요법(예를 들어, 아피테그로맵을 포함하는 SMA 요법)은 근육 기능을 개선시켜, 환자의 HFMSE 점수가 기준선에 비하여 24개월의 치료 시에 적어도 2점(예를 들어, 적어도 3, 4, 5 또는 6점) 증가되게 한다. 일부 실시형태에서, 환자의 RULM 점수는 기준선에 비하여 24개월의 치료 시에 적어도 0.5 점(예를 들어, 적어도 0.75, 1, 1.25, 1.5, 2., 2.25 또는 2.5점) 증가된다.
- [0348] **삶의 질**
- [0349] 소수의 이전의 연구에서는 전반적인 삶의 질에 대한 SMA 치료, 예를 들어, 누시너센의 영향에 대해 보고되었지만, 지금까지 이들 결과는 삶의 질의 유의한 개선의 결정적인 증거 없이 엇갈린 결과를 보여주었다. 예를 들어, Montes 등은 이들의 제1 용량의 누시너센을 받은 후에 제II형(1명) 또는 제III형(13명) SMA를 갖는 2세 내지 15세의 14명의 보행 가능 유아에서 6분 걷기 검사(6MWT) 및 피로를 측정하였다. 피로는 여섯 번째 1분에 걸은 미터에 비한 처음 1분에 걸은 미터의 감소 차이로 간주되었다. 이들은 누시너센 치료 후에 6MWT 피로의 오직 중등의 감소 또는 안정화만이 관찰되었으며, 이 중등의 효과가 누시너센 치료 효과를 나타낼 수 있음을 결론지었지만, 피로의 기저 메커니즘의 추가의 이해가 단지 중등의 효과의 이해를 도울 수 있음을 주목함으로써 결과를 한정하였다(문헌[Montes et al. (2019) *Muscle Nerve* 60(4):409-414]).
- [0350] Yao 등은 SMA로 진단받고 누시너센으로 치료받았던 17세 이하의 유아에서 삶의 질을 평가하였다. 누시너센 치료를 받지 않았던 유아에 비하여, 누시너센 치료를 받았던 유아는 소아 삶의 질 인벤토리 3.0 신경근 모듈(Pediatric Quality of Life Inventory 3.0 Neuromuscular Module; PedsQL NMM)의 신경근 질병 및 가족 리소스 도메인에서 더 높은 평균 점수를 가졌다. 그러나 연구 저자들은 누시너센 치료를 받는 유아의 작은 샘플 크기(n=6)로 인해 결과가 결정적이지 않을 수 있다고 경고하였다(문헌[Yao et al. (2021) *Orphanet Journal of Rare Diseases* 16:7]).
- [0351] 누시너센을 사용한 치료 하에 있는 SMA를 갖는 청소년 및 성인 환자에서 전반적인 삶의 질, 건강-관련 삶의 질 및 우울 증상을 평가하였던 Mix 등은 처음 6개월의 치료에 걸쳐 환자의 주관적인 건강 느낌의 개선을 보고하였지만, 환자의 주관적인 웰-빙의 개선을 보고하지는 않았다. (문헌[Mix et al. (2021) *Front Neurol* 12:626787]).
- [0352] 다른 연구에서는 보고된 임상 시험에서 제공되는 요법의 결과로서 SMA 환자에서 삶의 질의 변화가 보고되지 않았다. SMA를 갖는 환자에서의 삶의 질 연구의 문헌 검토(문헌[Landfeldt et al. (2019) *Eur. J. Paediatric Neurology* 23:347])에 의해, 보고된 임상 시험: 누시너센 1상 시험, 올레속심(olesoxime)의 2상 시험 및 1-카르니틴 및 발프로산의 2상 시험으로부터의 4가지 관련 간행물을 발견하였다. 연구 중 어느 것도 삶의 질의 임의의 유의한 변화를 보고하지 않았다.
- [0353] 문헌[Thimm et al. (2022) *Frontiers in Neurology* 12:8120]에서는 누시너센으로 치료받은 성인 제2형 또는 제3형 SMA 환자를 연구하였으며, 이를 치료 개시 전, 및 2, 6, 10 및 14개월의 누시너센 치료 후에 상지 및 하지 기능에 대한 약식의 Neuro-QoL에 의해 측정되는 건강-관련 삶의 질의 평가에 전향적으로 포함시켰다. 연구는 임의의 측정된 시점에서 개선을 보이지 않았다.
- [0354] 이전의 연구는 제II형 또는 제III형 SMA로 진단받은 2세 내지 4세의 유아의 HRQoL에 대해 보고되었으며, 누시너

센을 사용한 85일의 치료 후에 약간의, 그러나 유의하지 않은 증가가 관찰되었다(문헌[Chiriboga et al. (2016) *Neurology* 86:890-7]). 종합적인 문헌 검토(문헌[Yang et al. (2022) *Adv Ther* 39:1915])에 의해, SMN-표적화 요법이 SMA 환자에 대하여 생존의 예후를 개선시켰지만, 치리보가(Chiriboga)의 치료 외의 치료가 HRQoL의 유의한 개선을 나타내지 않았음이 관찰되었다.

- [0355] 일부 실시형태에서, 대조적으로, 본 개시내용은 아피테그로맵이 SMA를 갖는 환자에서 삶의 질에 대한 개선을 제공하기 위한 SMA의 최초의 근육-표적화된 치료임을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 이들 개선은 적어도 24개월의 치료 동안 지속적이다.
- [0356] 일부 실시형태에서, 삶의 질은 대상체의 질환의 의미 있는 개선에 관한 대상체의 예상과, 대상체가 의미 있는 개선을 경험했던 이유 또는 이를 경험하지 못했던 이유에 관한 이들의 인식에 관한 질의를 포함하는 반구조화된 인터뷰 지침을 사용하여 대상체와 인터뷰를 행함으로써 평가된다. 대상체는 SMA의 이들의 경험과, 신체적 기능, 사회적 영향 및 감정적 영향과 같은 삶의 특정 양태와 관련된 이들의 치료에 관하여 인터뷰를 받을 수 있다. 대상체는 예를 들어, 0 내지 10의 척도로 점수를 제공함으로써 이들의 삶의 질을 평가하도록 요청받을 수 있으며, 여기서, 0점은 삶의 질에 대한 최소의 영향을 나타내고, 10점은 삶의 질에 대한 매우 심각한 영향을 나타낸다.
- [0357] 일부 실시형태에서, SMA(예를 들어, 후기-발병 SMA)를 갖는 환자는 EUROQOL에 의해 개발된 도구의 과, 예컨대 EQ-5d-3L, EQ-5D-5L, EQ-5D-Y 및 EQ-HWB 중 하나를 사용하여 평가된다. 이들 다중 유용성 도구는 건강-관련 삶의 질을 측정한다. 예를 들어, EQ-5D-5L은 이동성, 자가-관리, 일상 활동(usual activity), 통증/불편 및 불안/우울의 치수를 포함하는 서술 시스템이다.
- [0358] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵을 사용한 치료는 대상체의 전반적 임상 변화 인상(CGI-C)을 개선시킨다. CGI-C는 전반적인 건강에서의 대상체의 변화에 대한 임상의의 인상을 점수화한다(문헌[Staunton et al. (2021) *Health Qual Life Outcomes* 19:184]). 일부 실시형태에서, 아피테그로맵을 사용한 치료는 대상체의 소아 QoL 인벤토리(PedsQL)를 개선시킨다. PedsQL은 일반 핵심 척도 및 질병-특이적인 모듈, 예를 들어, SMA를 포함하는 신경근 질환을 갖는 2세 내지 18세의 유아에서 건강-관련 QoL을 평가하는 데 사용될 수 있는 신경근 모듈로 이루어져 있다(문헌[Iannaccone et al. (2009) *Neuromus Disord* 19:805-812]). 일부 실시형태에서, 아피테그로맵을 사용한 치료는 대상체의 신경근 대근육 운동 결과(GRO) 점수를 개선시킨다. GRO는 신경근 질환을 갖는 대상체의 수명에 걸쳐 모든 능력의 수준에 대하여 전신 세기 및 기능을 평가하도록 설계된 대근육 운동 결과 척도이며, SMA 제1형 내지 제3형에서 검증되었다(문헌[Alfano et al. (2021) *Pediatric Neurology* 122:21-26]).
- [0359] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵을 사용한 치료는 예를 들어, 아피테그로맵 치료를 개시한 지 24개월 후에 및/또는 아피테그로맵 치료를 개시한 지 36개월 후에, SMA 대상체에서 삶의 질의 하나 이상의 척도를 개선시키는 데 충분하다.
- [0360] 일부 실시형태에서, SMA(예를 들어, 후기-발병 SMA)를 갖는 환자는 예를 들어, 아피테그로맵을 포함하는 치료 전에 및/또는 후에 환자-보고 결과 측정 정보 시스템(PROMIS)을 사용하여 평가된다. PROMIS는 누군가로부터의 도움 없이 환자 또는 부모 대리인에 의해 완료되도록 의도된 사람-중심 척도이다(문헌[Ader (2007) *Med Care*. 5(5):S1-S2]). 피로 프로파일 도메인은 온건한 주관적인 피로감으로부터 압도적인, 쇠약하게 하는, 지속적인 소모감까지의 다양한 증상을 측정한다. 자가-보고 척도는 8세 내지 17세의 유아에게 적합하며, 부모 대리인 보고 척도는 5세 내지 17세의 유아에 적합하다. 18세 내지 21세의 환자는 성인 서식의 PROMIS를 완료할 수 있다. 일부 실시형태에서, PROMIS는 2세 이상, 5세 이상 또는 5세 내지 21세인 환자에 의해 완료된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵을 사용한 치료는 환자의 PROMIS 점수를 개선시킨다.
- [0361] 장애 인벤토리 컴퓨터 적응 검사의 소아 평가(PEDI-CAT)는 일상 기능을 수행하는 환자의 능력을 평가하는 간병인에 의해 완료되는 설문이다(문헌[Haley et al. (2005) *Arch Phys Med Rehabil*. 86(5):932-939]). 일상 생활의 활동(ADL)에 관한 도메인은 옷 입기, 청결 유지, 집안일 등을 포함하는 부문에 관한 68개 항목을 포함한다. 이동성에 관한 도메인은 기본적인 움직임 및 이동, 서기 및 걷기, 계단 및 경사 등을 포함하는 부문에 관한 75개 항목을 포함한다. 답변은 4점 척도로 점수화되며(용이하게 할 수 없음), 당해 검사는 신생아 내지 21세에서 기능을 평가하는 데 적합하다. PEDI-CAT의 특성을 SMA 모집단에서 연구하였으며, 검사를 SMA 모집단에서 검증하였고; Rasch 분석은, PEDI-CAT의 이동성 및 일상 활동 도메인에 대한 능력의 분포가 제2형 및 제3형 모집단에서 최적으로 나타나는 것을 밝혀냈다(문헌[Pasternak et al. (2016) *Muscle Nerve*. 54(6):1097-1107]).
- [0362] 일부 실시형태에서, SMA(예를 들어, 후기-발병 SMA)를 갖는 환자는 PEDI-CAT를 사용하여 평가된다. 일부 실시형태에서, 간병인(부모 및/또는 법적 후견인이거나 아닐 수 있음)이 PEDI-CAT 평가를 완료한다. 일부 실시형태에서,

서, PEDI-CAT 평가는 간병인이 존재하지 않는다면 환자에 대해 시행되지 않는다. 일부 실시형태에서, PEDI-CAT는 간병인이 환자가 임의의 기능 평가 검사를 수행하는 것을 보지 않는 장소에서 간병인에 의해 작성된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵을 사용한 치료는 환자의 PEDI-CAT 점수를 개선시킨다.

[0363] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵을 사용한 치료는 PEDI-CAT 척도에서 평가되는 바와 같은 대상체의 삶의 질을 개선시키며, 선택적으로 대상체의 PEDI-CAT 점수는 PEDI-CAT 활동 점수 및 PEDI-CAT 이동성 점수를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵을 사용한 치료는 대상체의 피로의 수준을 평가함으로써 대상체의 삶의 질을 개선시키며, 선택적으로, 대상체의 피로는 환자 보고 결과 측정 정보 시스템(PROMIS) 점수 및/또는 지구력 셔틀 블록 및 박스 검사(ESBBT) 점수에 의해 평가될 수 있다. 일부 실시형태에서, 12개월 동안 아피테그로맵을 사용한 치료는 대상체의 PEDI-CAT 활동 점수를 적어도 1.9점 증가시키는 데(예를 들어, 대상체의 PEDI-CAT 활동 점수를 약 2점 내지 약 4점 증가시키는 데), 대상체의 PEDI-CAT 이동성 점수를 적어도 0.4점 증가시키는 데(예를 들어, 대상체의 PEDI-CAT 이동성 점수를 약 0.5점 내지 약 3점 증가시키는 데), 및/또는 대상체의 PROMIS 점수를 적어도 5.5점 감소시키는 데(예를 들어, 대상체의 PROMIS 점수를 약 6점 내지 약 10점 감소시키는 데) 충분하며, 선택적으로, 대상체는 보행 불가능 제2형 SMA를 가지며, 적어도 2세이다. 일부 실시형태에서, 대상체의 PEDI-CAT 활동 점수는 아피테그로맵 치료를 시작한지 12개월 후에 비하여 24개월에 추가로 증가된다. 일부 실시형태에서, 대상체는 SMN 상향조절제/교정제 요법, 예를 들어, 누시너센, 리스디플람 및/또는 오나셈노진 아베파르보백-자이오이 치료를 이전에 받았으며, 대상체는 5세 이전에 SMN 상향조절제/교정제 요법, 예를 들어, 누시너센, 리스디플람 및/또는 오나셈노진 아베파르보백-자이오이로 처음 치료받았다.

[0364] 일부 실시형태에서, 12개월 동안 아피테그로맵을 사용한 치료는 대상체의 PEDI-CAT 활동 점수를 적어도 0.9점 증가시키는 데(예를 들어, 대상체의 PEDI-CAT 점수를 약 1점 내지 약 3점 증가시키는 데) 및/또는 대상체의 PROMIS 점수를 적어도 0.6점 감소시키는 데(예를 들어, 대상체의 PROMIS 점수를 약 1점 내지 약 6점 또는 약 4점 내지 약 35점 감소시키는 데) 충분하며, 선택적으로, 대상체는 보행 불가능 제2형 SMA를 가지며, 5세 내지 21세이다. 일부 실시형태에서, 대상체의 PROMIS 점수는 아피테그로맵 치료를 시작한 지 12개월 후에 비하여 24개월에 추가로 감소된다. 일부 실시형태에서, 대상체는 SMN 상향조절제/교정제 요법, 예를 들어, 누시너센, 리스디플람 및/또는 오나셈노진 아베파르보백-자이오이 치료를 이전에 받았으며, 대상체는 5세 이후에 SMN 상향조절제/교정제 요법, 예를 들어, 누시너센, 리스디플람 및/또는 오나셈노진 아베파르보백-자이오이로 처음 치료받았다.

[0365] 일부 실시형태에서, 24개월 동안 아피테그로맵을 사용한 치료는 대상체의 PEDI-CAT 활동 점수를 적어도 1.8점 증가시키는 데(예를 들어, 대상체의 PEDI-CAT 활동 점수를 약 2점 내지 약 4점 증가시키는 데), 대상체의 PEDI-CAT 이동성 점수를 적어도 0.4점 증가시키는 데(예를 들어, 대상체의 PEDI-CAT 이동성 점수를 약 0.4점 내지 약 5점 증가시키는 데), 및/또는 대상체의 PROMIS 점수를 적어도 5.0점 감소시키는 데(예를 들어, 대상체의 PROMIS 점수를 약 5점 내지 약 9점 감소시키는 데) 충분하며, 선택적으로, 대상체는 보행 불가능 제2형 SMA를 가지며, 적어도 2세이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 SMN 상향조절제/교정제 요법, 예를 들어, 누시너센, 리스디플람 및/또는 오나셈노진 아베파르보백-자이오이 치료를 이전에 받았으며, 대상체는 5세 이전에 SMN 상향조절제/교정제 요법, 예를 들어, 누시너센, 리스디플람 및/또는 오나셈노진 아베파르보백-자이오이로 처음 치료받았다.

[0366] 일부 실시형태에서, 24개월 동안 아피테그로맵을 사용한 치료는 대상체의 PEDI-CAT 활동 점수를 적어도 0.7점 증가시키는 데(예를 들어, 대상체의 PEDI-CAT 활동 점수를 약 1점 내지 약 3점 증가시키는 데), 및/또는 대상체의 PROMIS 점수를 적어도 1.3점 감소시키는 데(예를 들어, 대상체의 PROMIS 점수를 약 2점 내지 약 7점 또는 약 4점 내지 약 10점 감소시키는 데) 충분하며, 선택적으로, 대상체는 보행 불가능 제2형 SMA를 가지며, 5세 내지 21세이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 SMN 상향조절제/교정제 요법, 예를 들어, 누시너센, 리스디플람 및/또는 오나셈노진 아베파르보백-자이오이 치료를 이전에 받았으며, 대상체는 5세 이후에 SMN 상향조절제/교정제 요법, 예를 들어, 누시너센, 리스디플람 및/또는 오나셈노진 아베파르보백-자이오이로 처음 치료받았다.

[0367] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵을 사용한 치료는 기준선에 비하여 12개월에 대상체의 PEDI-CAT 일상 생활 활동 점수를 증가시키는 데 충분하며, 선택적으로, 대상체의 PEDI-CAT 일상 생활 활동 점수는 12개월에 비하여 24개월에 추가로 증가된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵을 사용한 치료는 기준선에 비하여 12개월에 대상체의 PEDI-CAT 이동성 점수를 증가시키는 데 충분하며, 선택적으로, 대상체의 PEDI-CAT 이동성 점수는 12개월에 비하여 24개월에 추가로 증가된다.

[0368] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵을 사용한 치료는 기준선에 비하여 12개월에 대상체의 PROMIS 피로 점수를 감소시키는 데 충분하며, 선택적으로, 대상체의 PROMIS 피로 점수는 12개월에 비하여 24개월에 추가로 감소된다.

일부 실시형태에서, 대상체의 PROMIS 피로 점수의 개선은 36개월에 유지된다.

- [0369] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵을 사용한 치료는 기준선에 비하여 12개월에 대상체의 ESBTT 점수를 증가시키는 데 충분하며, 선택적으로, 대상체의 ESBTT 점수는 12개월에 비하여 24개월에 추가로 증가된다.
- [0370] 컬럼비아 자살 심각성 평가 척도(C-SSRS)는 자살 생각, 생각의 강도 및 자살 행동을 측정한다. 이는 5세 정도의 어린 유아를 포함하는 다양한 모집단에서 검증되었다(문헌[Salvi (2019) Emerg Med Pract 21(5):CD3-CD4]). 일부 실시형태에서, 아피테그로맵을 사용한 치료는 대상체의 C-SSRS 점수를 개선시킬 것이다.
- [0371] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵을 사용한 치료는 근육 기능-관련 증상의 중증도에 의해 평가되는 바와 같은 대상체의 삶의 질을 개선시킨다. 일부 실시형태에서, 근육 기능-관련 증상은 근육 기능 중증도, 피로 중증도, 연수 기능 중증도 및/또는 배출 중증도를 포함한다. 일부 실시형태에서, 근육 기능-관련 증상은 0 내지 10의 척도로의 증상의 중증도의 대상체의 평가에 의해 측정되며, 0은 최소 중증도를 나타내며, 10은 높은 중증도를 나타낸다.
- [0372] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵을 사용한 치료는 피로-관련 증상의 중증도에 의해 평가되는 바와 같은 대상체의 삶의 질을 개선시킨다. 일부 실시형태에서, 피로-관련 증상은 0 내지 10의 척도로의 증상의 중증도의 대상체의 평가에 의해 측정되며, 0은 최소 중증도를 나타내며, 10은 높은 중증도를 나타낸다.
- [0373] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵을 사용한 치료는 연수 기능과 관련된 증상에 의해 평가되는 바와 같은 대상체의 삶의 질을 개선시킨다. 연수 기능은 뇌간 구역에 의해 제어되는 기능을 지칭하며; "bulb(연수)"는 medulla oblongata(연수)에 대한 옛 용어이다. 연수 기능은 연하, 저작 운동 기능 및 운동력, 기침, 호흡, 코골이 및 하악 운동 범위를 포함한다. 연수 기능 이상은 이들 활동에 영향을 미칠 수 있다. 연수 기능 장애는 누시너센으로 치료받는 대부분의 제1형 환자에서 유의한 합병증으로서 지속되며; 오직 4명/24명의 환자만이 p-FOIS에 의해 평가되는 바와 같이, 24개월 후에 경구 섭식을 유지하였다(문헌[Westrate et al. (2022) Dev Med Child Neurol 64:907-914]). 유사하게, 누시너센으로 치료받는 제2형 및 제3형 환자는 치료 전에 관찰되는 것과 비교하여 6 또는 14개월의 누시너센 치료 후에 연수 기능의 개선을 보이지 않았던 한편, 누시너센은 이들의 HFMSE 점수를 개선시키는 것으로 관찰되었다(문헌[Brakemeier et al. (2021) Brain Sci 11:1244]). 일부 실시형태에서, 아피테그로맵을 사용한 치료는 환자의 연수 기능을 개선시킨다.
- [0374] 일부 실시형태에서, 연수 기능-관련 증상은 0 내지 10의 척도로의 증상의 중증도의 대상체의 평가에 의해 측정되며, 0은 최소 중증도를 나타내며, 10은 높은 중증도를 나타낸다.
- [0375] 일부 실시형태에서, SMA를 갖는 환자는 일상 생활의 활동의 수행에서 신체 기능을 측정하는, 삶의 질과 상관관계가 있는 것으로 나타난 설문-기반의 척도인 근위축 측삭경화증 기능 평가 척도 개정판(Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale Revised; AMLFRSR)을 사용하여 연수 기능에 대하여 평가된다(문헌[Cedarbaum et al. (1999) J. Neurolog. Sci 169:13-21]).
- [0376] 일부 실시형태에서, SMA를 갖는 환자는 구강 및 인두 연하곤란의 중증도를 평가하는 도구인 시드니 연하 설문(Sydney Swallow Questionnaire; SSQ)을 사용하여 연수 기능에 대하여 평가된다(문헌[Dwivedi et al. (2010) Oral Oncol. E10-e14]).
- [0377] 일부 실시형태에서, SMA를 갖는 환자는 연하와 삶의 질 간의 관계를 평가하는 설문인 MD 앤더슨 연하곤란 인벤토리(MD Anderson Dysphagia Inventory; MDADI)를 사용하여 평가된다(문헌[Chen et al. (2001) Arch Otolaryngol Head Neck Surg 127(7):870-876]).
- [0378] 일부 실시형태에서, SMA를 갖는 환자는 연하곤란을 측정하는 93-항목 삶의 질 결과 도구인 SWAL-QoL을 사용하여 평가된다(문헌[McHorney et al. (2002) Dysphagia 17:97-114]).
- [0379] 일부 실시형태에서, SMA를 갖는 환자는 환자 또는 환자의 간병인과 정성적인 반구조화된 인터뷰를 행함으로써 평가된다.
- [0380] 일부 실시형태에서, SMA(예를 들어, 제1형 SMA를 포함하지만 이에 한정되지 않는 조기-발병 SMA)를 갖는 환자는 소아 기능적 경구 섭취 척도(Pediatric Functional Oral Intake Scale; p-FOIS)를 사용하여 평가된다. p-FOIS는 소아 섭식-장애 모집단에서 사용하기 위한 6점, 순위, 임상적-평가 결과 측정 척도를 통해 기능적 섭취 능력(functional eating ability)의 변화를 평가하기 위한 도구이다.
- [0381] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵을 사용한 치료는 배출과 관련된 증상에 의해 평가되는 바와 같은 대상체의 삶

의 질을 개선시킨다. 일부 실시형태에서, 배출과 관련된 증상은 0 내지 10의 척도로의 증상의 중증도의 대상체의 평가에 의해 측정되며, 0은 최소 중증도를 나타내며, 10은 높은 중증도를 나타낸다.

[0382] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵을 사용한 치료는 일상 생활에 대한 영향에 관한 증상의 중증도에 의해 평가되는 바와 같은 대상체의 삶의 질을 개선시킨다. 일부 실시형태에서, 일상 생활에 대한 영향은 신체 기능, 균형잡기, 일상 활동, 이동성, 수면, 이동 및/또는 낙상에 의해 평가될 수 있다. 일부 실시형태에서, 증상의 중증도는 0 내지 10의 척도로의 증상의 중증도의 대상체의 평가에 의해 측정되며, 0은 최소 중증도를 나타내며, 10은 높은 중증도를 나타낸다.

[0383] 일부 실시형태에서, 마이오스타틴 저해제, 예를 들어, 선택적 마이오스타틴 저해제, 예를 들어, 아피테그로맵을 사용한 치료를 위해 선택된 SMA 대상체는 근육 약화 또는 긴장, 피로, 통증, 배출 기능 장애 또는 연수 기능 장애 중 적어도 하나를 보고하였다. 일부 실시형태에서, 연수 기능 장애의 증상은 호흡기 감염; 보조 디바이스 사용; 폐 분비물 제거, 기침 불능; 호흡 곤란; 섭식/연하 곤란; 말하기 곤란; 및 코골이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 근육 약화의 증상 또는 긴장 증상은 균형잡기 문제, 긴장된 근육 및 힘줄, 감소된 근긴장도 및 씹기 또는 미소짓기 곤란을 포함한다. 일부 실시형태에서, 배출 기능 장애의 증상은 배뇨 곤란 및 배변 곤란을 포함한다. 일부 실시형태에서, 마이오스타틴 저해제, 예를 들어, 선택적 마이오스타틴 저해제, 예를 들어, 아피테그로맵을 사용한 치료는 놀랍게도 예를 들어, 24개월의 아피테그로맵 치료 후에 이러한 환자에서 삶의 질의 개선을 초래하며, 개선은 대상체 또는 대상체의 간병인에 의해 보고되는 바와 같은 근육 약화 또는 긴장, 피로, 통증, 배출 기능 장애 또는 연수 기능 장애의 증상 중 적어도 하나의 개선을 포함한다.

[0384] **SMA를 치료하기 위한 방법, 용도 및 조성물**

[0385] 다양한 실시형태에서, 아피테그로맵 요법은 (단독으로 또는 적어도 하나의 추가의 요법과 조합하여) 밀리리터당 약 25 내지 250 마이크로그램의 평균 혈청 농도(C_{trough})를 달성하기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵 요법은 (단독으로 또는 적어도 하나의 추가의 요법과 조합하여) 밀리리터당 약 25 내지 700 마이크로그램의 평균 혈청 농도(C_{max})를 달성하기 위한 양으로 투여된다.

[0386] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 치료 이전의 기준선 점수에 비하여 RHS 점수의 감소를 방지하거나 지연시키기에 충분한 양으로 적어도 6개월 또는 12개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 인간 대상체에서의 SMA의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 인간 대상체에서 SMA를 치료하기 위한 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 제공하며, 대상체에는 치료 이전의 기준선 점수에 비하여 RHS 점수의 감소를 방지하거나 지연시키기에 충분한 양으로 적어도 6개월, 12개월 또는 24개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맵이 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 인간 대상체에서 SMA를 치료하기 위한 아피테그로맵을 포함하는 조성물의 용도를 제공하며, 대상체에는 치료 이전의 기준선 점수에 비하여 RHS 점수의 감소를 방지하거나 지연시키기에 충분한 양으로 적어도 6개월, 12개월 또는 24개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맵이 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 인간 대상체에서 SMA를 치료하기 위한 조성물의 제조에서의 아피테그로맵의 용도를 제공하며, 대상체에는 치료 이전의 기준선 점수에 비하여 RHS 점수의 감소를 방지하거나 지연시키기에 충분한 양으로 적어도 6개월, 12개월 또는 24개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맵이 투여된다.

[0387] 일부 실시형태에서, SMA는 후기-발병 SMA이다. 일부 실시형태에서, SMA는 보행 가능 제3형 SMA이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 2세 내지 12세, 5세 내지 21세, 13세 내지 21세 또는 2세 내지 21세이다. 일부 실시형태에서, 충분한 양은 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg, 선택적으로 약 5, 10, 15, 또는 20 mg/kg의 용량이다. 일부 실시형태에서, 충분한 양은 4주마다 또는 매달 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량이다.

[0388] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 예를 들어, 적어도 12개월의 치료 후에 RHS 점수의 0.4점 미만의 감소를 생성하거나, 안정화시키기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 치료 이전의 기준선 점수에 비하여 RHS 점수의 적어도 0.2점 평균 증가, 선택적으로 기준선에 비하여 RHS 점수의 0.3점, 0.5점, 적어도 0.7점, 적어도 1점, 적어도 2점, 또는 적어도 3점 평균 증가, 예를 들어, 적어도 11명의 대상체의 코호트에서의 평균 증가를 생성하기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 기준선에 비하여 RHS 점수의 적어도 1점 평균 증가, 예를 들어, 적어도 11명의 대상체의 코호트에서의 평균 증가를 생성하기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 기준선에 비하여 RHS 점수의 적어도 3점 평균 증가, 예를 들어, 적어도 11명의 대상체의 코호트에서의 평균 증가를 생성하기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로

많은 예를 들어, 기준선에 비하여 적어도 12개월의 치료 후에 평가되는 바와 같이, RHS 점수를 안정화시키기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 예를 들어, 기준선에 비하여 적어도 12개월의 치료 후에 평가되는 바와 같이, 약 0.5, 0.4, 0.3, 0.2 또는 0.1의 RHS 점수의 감소를 제한하기 위한 양으로 투여된다.

[0389]

일부 실시형태에서, 대상체는 SMN 상향조절제 요법으로 치료받는다. 일부 실시형태에서, SMN 상향조절제 요법은 누시너센 또는 리스디플람이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 유전자 요법으로 치료받는다. 일부 실시형태에서, 유전자 요법은 오나셈노진 아베파르보벡-자이오이다. 일부 실시형태에서, SMN 상향조절제 요법은 누시너센이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 5세에 또는 그 이후에 SMN 상향조절제 요법을 개시하였다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 예를 들어, 기준선에 비하여 적어도 12개월의 치료 후에 평가되는 바와 같이 RHS 점수를 안정화시키기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 예를 들어, 기준선에 비하여 적어도 12개월의 치료 후에 평가되는 바와 같이 약 0.5, 0.4, 0.3, 0.2 또는 0.1의 RHS 점수의 감소를 제한하기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 기준선에 비하여 RHS 점수의 적어도 0.3점 평균 증가, 예를 들어, 적어도 11명의 대상체의 코호트에서의 평균 증가를 생성하기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 8주 후에, 기준선에 비하여 RHS 점수의 적어도 0.3점 평균 증가, 예를 들어, 적어도 11명의 대상체의 코호트에서의 평균 증가를 생성하기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 양은 4주마다 또는 매달 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량이다.

[0390]

일부 실시형태에서, 대상체는 SMN 상향조절제 요법으로 치료받지 않는다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 예를 들어, 기준선에 비하여 적어도 12개월의 치료 후에 평가되는 바와 같이 RHS 점수를 안정화시키기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 예를 들어, 기준선에 비하여 적어도 12개월의 치료 후에 평가되는 바와 같이 약 0.5, 0.4, 0.3, 0.2 또는 0.1의 RHS 점수의 감소를 제한하기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 기준선에 비하여 RHS 점수의 적어도 0.7점 평균 증가, 예를 들어, 적어도 11명의 대상체의 코호트에서의 평균 증가를 생성하기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 8주 후에, 기준선에 비하여 RHS 점수의 적어도 0.7점 평균 증가, 예를 들어, 적어도 11명의 대상체의 코호트에서의 평균 증가를 생성하기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 양은 4주마다 또는 매달 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량이다.

[0391]

일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 예를 들어, 적어도 12개월 치료 과정에 걸쳐 평균으로 결정되는 바와 같이, 밀리리터당 적어도 약 100 마이크로그램, 예를 들어, 밀리리터당 약 100 내지 500 마이크로그램(예를 들어, 밀리리터당 약 100, 200, 300, 400 또는 500 마이크로그램)의 혈청 농도(C_{trough})를 달성하기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 혈청 농도(C_{trough})는 밀리리터당 약 100 내지 450 마이크로그램이다. 일부 실시형태에서, 양은 4주마다 또는 매달 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량이다.

[0392]

일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 예를 들어, 적어도 12개월 치료 과정에 걸쳐 평균으로 결정되는 바와 같이, 밀리리터당 적어도 약 300 마이크로그램의 혈청 농도(C_{max})를 달성하기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 혈청 농도(C_{max})는 밀리리터당 적어도 약 300 내지 1100 마이크로그램, 예를 들어, 300 내지 800이다. 일부 실시형태에서, 혈청 농도(C_{max})는 밀리리터당 적어도 600 마이크로그램(예를 들어, 밀리리터당 적어도 600, 700, 800, 900, 1000 마이크로그램 또는 그 이상)의 아피테그로맵이다. 일부 실시형태에서, 혈청 농도는 밀리리터당 약 600 내지 1000 마이크로그램이다. 일부 실시형태에서, 혈청 농도는 정상-상태 혈청 농도이다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 약 112일 후에 정상-상태 혈청 농도를 달성하기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 양은 4주마다 또는 매달 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량이다.

[0393]

일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 적어도 12개월의 치료 과정에 걸쳐 정상 상태에서 결정되는 바와 같이, 밀리리터당 적어도 약 100 나노그램의 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도에 의해 측정되는 바와 같은 표적 결합을 달성하기에 충분한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 적어도 12개월의 치료의 과정에 걸쳐 정상 상태에서 결정되는 바와 같이, 밀리리터당 적어도 약 250 나노그램의 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도에 의해 측정되는 바와 같은 표적 결합을 달성하기에 충분한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 밀리리터당 적어도 약 400 나노그램의 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도에 의해 측정되는 바와 같은 표적 결합을 달성하기에 충분한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 밀리리터당 적어도 500 나노그램(예를 들어, 밀리리터당 적어도 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1050 또는 1100 나노그램)의 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도에 의해 측정되는 바와 같은 표적 결합을 달성하기에 충분한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도는 밀리리터당 약 550 내지 2400 나노그램이다.

일부 실시형태에서, 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도는 최저점에서 측정되는 정상-상태 농도이다. 일부 실시형태에서, 양은 4주마다 또는 매달 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량이다.

[0394] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 대상체에서 하기 중 하나 이상을 달성하기 위한 양으로 투여된다: 대조군에서의 저하에 비하여 운동 기능의 유지, 질병 진행의 지연, 보행 가능 제3형 SMA 환자가 보행 불가능이 되는 것의 지연 또는 예방, 호흡 보조 또는 개입에 대한 필요성의 지연 또는 예방, 대조군에 비하여 하나 이상의 운동 기능 점수의 저하 속도의 감소 및/또는 기준선에 비하여 하나 이상의 운동 기능 점수의 적어도 넷 제로의 변화의 유지. 일부 실시형태에서, 양은 4주마다 또는 매달 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량이다. 일 실시형태에서, 대조군은 미치로 SMA를 갖는 대상체의 자연 경과를 지칭한다.

[0395] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 아피테그로맵을 포함하는 조성물 및 SMN 상향조절제를 포함하는 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 인간 대상체에서의 SMA의 치료 방법을 제공하며, 대상체에는 치료 이전의 기준선 점수에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 0.5 또는 1점(예를 들어, 적어도 2, 3, 4, 5 또는 6점) 평균 증가, 예를 들어, 적어도 13 또는 14명의 대상체의 코호트에서의 평균 증가를 생성하기에 충분한 양으로 적어도 6개월, 12개월 또는 24개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맵이 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 SMN 상향조절제를 받고 있는 인간 대상체에서 SMA를 치료하는 데 사용하기 위한 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 제공하며, 대상체에는 치료 이전의 기준선 점수에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 0.5 또는 1점(예를 들어, 적어도 2, 3, 4, 5 또는 6점) 평균 증가, 예를 들어, 적어도 13 또는 14명의 대상체의 코호트에서의 평균 증가를 생성하기에 충분한 양으로 적어도 6개월, 12개월 또는 24개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맵이 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 SMN 상향조절제를 받고 있는 인간 대상체에서 SMA를 치료하기 위한 아피테그로맵을 포함하는 조성물의 용도를 제공하며, 대상체에는 치료 이전의 기준선 점수에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 0.5 또는 1점(예를 들어, 적어도 2, 3, 4, 5 또는 6점) 평균 증가, 예를 들어, 적어도 13 또는 14명의 대상체의 코호트에서의 평균 증가를 생성하기에 충분한 양으로 적어도 6개월, 12개월 또는 24개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맵이 투여된다.

[0396] 일부 실시형태에서, SMA는 후기-발병 SMA이다. 일부 실시형태에서, SMA는 제2형 SMA이다. 일부 실시형태에서, SMA는 보행 불가능 제3형 SMA이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 2세 내지 12세, 5세 내지 21세, 13세 내지 21세 또는 2세 내지 21세이다. 일부 실시형태에서, SMN 상향조절제 요법은 누시너센 또는 리스디플람이다. 일부 실시형태에서, 유전자 요법은 오나셈노진 아베파르보백-자이오이이다. 일부 실시형태에서, SMN 상향조절제 요법은 누시너센이다. 일부 실시형태에서, 충분한 양은 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg, 선택적으로 약 5, 10, 15 또는 20 mg/kg의 용량이다. 일부 실시형태에서, 충분한 양은 4주마다 또는 매달 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량이다.

[0397] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 16주 후에, 기준선에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 0.5점 또는 1점 증가, 예를 들어, 적어도 13 또는 14명의 대상체의 코호트에서의 평균 증가를 생성하기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 기준선에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 2점, 적어도 3점, 적어도 4점, 또는 적어도 5점 증가, 예를 들어, 적어도 13 또는 14명의 대상체의 코호트에서의 평균 증가를 생성하기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 기준선에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 3점 증가, 예를 들어, 적어도 13 또는 14명의 대상체의 코호트에서의 평균 증가를 생성하기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 기준선에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 5점 증가, 예를 들어, 적어도 13 또는 14명의 대상체의 코호트에서의 평균 증가를 생성하기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 양은 4주마다 또는 매달 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량이다.

[0398] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 밀리리터당 적어도 약 300 마이크로그램, 예를 들어, 적어도 약 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 또는 1100의 아피테그로맵의 혈청 농도(C_{max})를 달성하기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 밀리리터당 적어도 600 마이크로그램(예를 들어, 밀리리터당 적어도 600, 700, 800, 900, 1000 마이크로그램 또는 그 이상)의 아피테그로맵의 혈청 농도를 달성하기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 혈청 농도는 밀리리터당 약 600 내지 1000 마이크로그램이다. 일부 실시형태에서, 혈청

농도는 정상-상태 혈청 농도이다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 약 112일 후에 정상-상태 혈청 농도를 달성하기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 양은 4주마다 또는 매달 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량이다.

[0399] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 밀리리터당 적어도 약 100 마이크로그램, 예를 들어, 밀리리터당 적어도 약 200, 300 또는 400 마이크로그램의 혈청 농도(C_{trough})를 달성하기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 양은 4주마다 또는 매달 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량이다.

[0400] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 밀리리터당 적어도 약 250 나노그램, 예를 들어, 밀리리터당 적어도 약 400 또는 500 나노그램(예를 들어, 밀리리터당 적어도 500, 550, 600 또는 650 나노그램)의 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도에 의해 측정되는 바와 같은 표적 결합을 달성하기에 충분한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도는 밀리리터당 약 550 내지 1650 나노그램이다. 일부 실시형태에서, 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도는 최저점에서 측정되는 정상-상태 농도이다. 일부 실시형태에서, 양은 4주마다 또는 매달 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량이다.

[0401] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 대상체에서 하기 중 하나 이상을 달성하기 위한 양으로 투여된다: 대조군에서의 저하에 비하여 운동 기능의 유지, 질병 진행의 지연, 보행 가능 제3형 SMA 환자가 보행 불가능이 되는 것의 지연 또는 예방, 호흡 보조 또는 개입에 대한 필요성의 지연 또는 예방, 대조군에 비하여 하나 이상의 운동 기능 점수의 저하 속도의 감소 및/또는 기준선에 비하여 하나 이상의 운동 기능 점수의 적어도 넷 제로의 변화 유지. 일부 실시형태에서, 양은 4주마다 또는 매달 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량이다.

[0402] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 아피테그로맵을 포함하는 조성물 및 SMN 상향조절제를 포함하는 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 인간 대상체에서의 SMA의 치료 방법을 제공하며, 대상체에는 치료 이전의 기준선 점수에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 2점 평균 증가, 예를 들어, 적어도 8 또는 9명의 대상체의 코호트에서의 평균 증가를 생성하기에 충분한 양으로 적어도 6개월, 12개월 또는 24개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맵이 투여되며, 대상체는 5세 이전에 SMN 상향조절제 요법을 개시하였다.

[0403] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 SMN 상향조절제를 받고 있는 인간 대상체에서 SMA를 치료하는 데 사용하기 위한 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 제공하며, 대상체에는 치료 이전의 기준선 점수에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 2점 평균 증가, 예를 들어, 적어도 8 또는 9명의 대상체의 코호트에서의 평균 증가를 생성하기에 충분한 양으로 적어도 6개월, 12개월 또는 24개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맵이 투여되며, 대상체는 5세 이전에 SMN 상향조절제 요법을 개시하였다.

[0404] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 SMN 상향조절제를 받고 있는 인간 대상체에서 SMA를 치료하기 위한 아피테그로맵을 포함하는 조성물의 용도를 제공하며, 대상체에는 치료 이전의 기준선 점수에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 2점 평균 증가, 예를 들어, 적어도 9명의 대상체의 코호트에서의 평균 증가를 생성하기에 충분한 양으로 적어도 6개월, 12개월 또는 24개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맵이 투여되며, 대상체는 5세 이전에 SMN 상향조절제 요법을 개시하였다.

[0405] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 SMN 상향조절제를 받고 있는 인간 대상체에서 SMA를 치료하기 위한 조성물의 제조에서의 아피테그로맵의 용도를 제공하며, 대상체에는 치료 이전의 기준선 점수에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 2점 평균 증가, 예를 들어, 적어도 8 또는 9명의 대상체의 코호트에서의 평균 증가를 생성하기에 충분한 양으로 적어도 6개월, 12개월 또는 24개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맵이 투여되며, 대상체는 5세 이전에 SMN 상향조절제 요법을 개시하였다.

[0406] 일부 실시형태에서, SMA는 후기-발병 SMA이다. 일부 실시형태에서, SMA는 제2형 SMA이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 2세 이상이다. 일부 실시형태에서, SMN 상향조절제 요법은 누시너센 또는 리스디플람이다. 일부 실시형태에서, 유전자 요법은 오나셈노진 아베파르보벵이다. 일부 실시형태에서, SMN 상향조절제 요법은 누시너센이다. 일부 실시형태에서, 충분한 양은 2 mg/kg 초과 및 20 mg/kg 이하, 선택적으로 약 5, 10, 15 또는 20 mg/kg의 용량이다. 일부 실시형태에서, 충분한 양은 4주마다 또는 매달 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량이다.

[0407] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 12개월 또는 24개월 후에, 기준선에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 2점 평균 증가, 예를 들어, 적어도 8 또는 9명의 대상체의 코호트에서의 평균 증가를 생성하기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 예를 들어, 적어도 12개월의 치료 후에, 예를 들어, 적어도 24개월의 치료 후에, 기준선에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 3점, 적어도 4점, 적어도 5점, 적어도 6점, 또는 적어도 7점 평균 증

가, 예를 들어, 적어도 8 또는 9명의 대상체의 코호트에서의 평균 증가를 생성하기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 기준선에 비하여 HFMSSE 점수의 적어도 3점 평균 증가, 예를 들어, 적어도 8 또는 9명의 대상체의 코호트에서의 평균 증가를 생성하기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 기준선에 비하여 HFMSSE 점수의 적어도 5점 평균 증가, 예를 들어, 적어도 8명의 대상체의 코호트에서의 평균 증가를 생성하기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 기준선에 비하여 HFMSSE 점수의 적어도 6점 평균 증가, 예를 들어, 적어도 8 또는 9명의 대상체의 코호트에서의 평균 증가를 생성하기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 기준선에 비하여 HFMSSE 점수의 적어도 7점 평균 증가, 예를 들어, 적어도 8 또는 9명의 대상체의 코호트에서의 평균 증가를 생성하기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 양은 4주마다 또는 매달 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량이다.

[0408] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 밀리리터당 적어도 약 25 내지 1100 마이크로그램의 아피테그로맵의 혈청 농도(C_{max})를 달성하기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 밀리리터당 약 25 내지 55 마이크로그램의 혈청 농도를 획득하기 위하여 2 mg/kg으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 밀리리터당 약 250 내지 1100 마이크로그램의 혈청 농도를 획득하기 위하여 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 혈청 농도는 밀리리터당 600 마이크로그램(예를 들어, 밀리리터당 적어도 600, 700, 800, 900, 1000 마이크로그램 또는 그 이상)의 아피테그로맵이다. 일부 실시형태에서, 혈청 농도는 밀리리터당 약 600 내지 1000 마이크로그램이다. 일부 실시형태에서, 혈청 농도는 정상-상태 혈청 농도이다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 약 112일 후에 또는 약 5 반감기 후에 정상-상태 혈청 농도를 달성하기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 양은 4주마다 또는 매달 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량이다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵의 용량의 증가는 혈청 농도(C_{max})의 용량 반응을 제공하며, 예를 들어, 용량을 2 mg/kg으로부터 최대 20 mg/kg까지 10배 증가시키면, C_{max} 의 10배 증가가 제공된다.

[0409] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 밀리리터당 적어도 약 25 마이크로그램의 아피테그로맵, 예를 들어, 밀리리터당 적어도 약 50, 100, 200, 300 또는 400 마이크로그램의 아피테그로맵의 혈청 농도(C_{trough})를 달성하기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 밀리리터당 약 25 내지 55 마이크로그램의 혈청 농도를 획득하기 위하여 2 mg/kg으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 밀리리터당 약 100 내지 400 마이크로그램의 혈청 농도를 획득하기 위하여 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 양은 4주마다 또는 매달 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량이다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵의 용량의 증가는 혈청 농도(C_{trough})의 용량 반응을 제공하며, 예를 들어, 용량을 2 mg/kg으로부터 최대 20 mg/kg까지 10배 증가시키면, C_{trough} 의 10배 증가가 제공된다.

[0410] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 밀리리터당 적어도 약 250 나노그램, 예를 들어, 밀리리터당 적어도 약 400 나노그램 또는 밀리리터당 500 나노그램(예를 들어, 밀리리터당 적어도 500, 550, 600 또는 650 나노그램)의 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도에 의해 측정되는 바와 같은 표적 결합을 달성하기에 충분한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도는 밀리리터당 약 550 내지 1100 또는 600 내지 1000 나노그램이다. 일부 실시형태에서, 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도는 최저점에서 측정되는 정상-상태 농도이다. 일부 실시형태에서, 양은 4주마다 또는 매달 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량이다.

[0411] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 대상체에서 하기 중 하나 이상을 달성하기 위한 양으로 투여된다: 대조군에서의 저하에 비하여 운동 기능의 유지, 질병 진행의 지연, 보행 가능 제3형 SMA 환자가 보행 불가능이 되는 것의 지연 또는 예방, 호흡 보조 또는 개입에 대한 필요성의 지연 또는 예방, 대조군에 비하여 하나 이상의 운동 기능 점수의 저하 속도의 감소 및/또는 기준선에 비하여 하나 이상의 운동 기능 점수의 적어도 넷 제로의 변화 유지. 일부 실시형태에서, 양은 4주마다 또는 매달 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량이다.

[0412] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 환자 모집단에게 투여하는 단계를 포함하는 SMA의 치료 방법을 제공하며, 환자 모집단에는 환자 모집단에서 임상 반응률(반응자의 비)을 증가시키기에 충분한 양으로 적어도 6개월, 12개월 또는 24개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맵이 투여되며, 임상 반응률은 6분 걷기 검사 및/또는 30초 앉은 자세에서 일어서기 검사에 의해 측정된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 SMA를 치료하는 데 사용하기 위한 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 제공하며, 환자 모집단에는 환자 모집단에는 임상 반응률(반응자의 비)을 증가시키기에 충분한 양으로 적어도 6개월, 12개월 또는 24개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맵이 투여되며, 임상 반응률은 6분 걷기 검사 및/또는 30초 앉은 자세에서 일어서기 검사에 의해 측정된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 SMA를 치료

하기 위한 아피테그로맵을 포함하는 조성물의 용도를 제공하며, 환자 모집단에는 환자 모집단에서 임상 반응률(반응자의 비)을 증가시키기에 충분한 양으로 적어도 6개월, 12개월 또는 24개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맵이 투여되며, 임상 반응률은 6분 걷기 검사 및/또는 30초 앉은 자세에서 일어서기 검사에 의해 측정된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 SMA를 치료하기 위한 조성물의 제조에서의 아피테그로맵의 용도를 제공하며, 환자 모집단에는 환자 모집단에서 임상 반응률(반응자의 비)을 증가시키기에 충분한 양으로 적어도 6개월, 12개월 또는 24개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맵이 투여되며, 임상 반응률은 6분 걷기 검사 및/또는 30초 앉은 자세에서 일어서기 검사에 의해 측정된다.

[0413] 일부 실시형태에서, 환자 모집단은 후기-발병 SMA 모집단이다. 일부 실시형태에서, 환자 모집단은 보행 가능 제3형 SMA 모집단이다. 일부 실시형태에서, 환자 모집단은 5세 내지 21세의 인간 대상체를 포함한다. 일부 실시형태에서, 환자 모집단은 SMN 상향조절제 요법으로 치료받는다. 일부 실시형태에서, SMN 상향조절제 요법은 누시너센 또는 리스디플람이다. 일부 실시형태에서, 유전자 요법은 오나센노진 아베파르보백이다. 일부 실시형태에서, SMN 조절제 요법은 누시너센이다. 일부 실시형태에서, 환자 모집단은 5세 이후에 SMN 상향조절제 요법을 개시하였다. 일부 실시형태에서, 충분한 양은 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg, 선택적으로 약 5, 10, 15, 또는 20 mg/kg의 용량이다. 일부 실시형태에서, 충분한 양은 4주마다 또는 매달 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량이다.

[0414] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 밀리리터당 적어도 600 마이크로그램(예를 들어, 밀리리터당 적어도 600, 700, 800, 900, 1000 마이크로그램 또는 그 이상)의 아피테그로맵의 혈청 농도를 달성하기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 혈청 농도는 밀리리터당 약 600 내지 1000 마이크로그램이다. 일부 실시형태에서, 혈청 농도는 정상-상태 혈청 농도이다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 약 112일 후에 정상-상태 혈청 농도를 달성하기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 양은 4주마다 또는 매달 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량이다.

[0415] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 밀리리터당 적어도 500 나노그램(예를 들어, 밀리리터당 적어도 500, 550, 600, 또는 650 나노그램)의 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도에 의해 측정되는 바와 같은 표적 결합을 달성하기에 충분한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도는 밀리리터당 약 550 내지 1100 또는 600 내지 1000 나노그램이다. 일부 실시형태에서, 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도는 최저점에서 측정되는 정상-상태 농도이다. 일부 실시형태에서, 양은 4주마다 또는 매달 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량이다.

[0416] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 대상체에서 하기 중 하나 이상을 달성하기 위한 양으로 투여된다: 대조군에서의 저하에 비하여 운동 기능의 유지, 질병 진행의 지연, 보행 가능 제3형 SMA 환자가 보행 불가능이 되는 것의 지연 또는 예방, 호흡 보조 또는 개입에 대한 필요성의 지연 또는 예방, 대조군에 비하여 하나 이상의 운동 기능 점수의 저하 속도의 감소 및/또는 기준선에 비하여 하나 이상의 운동 기능 점수의 적어도 넷 제로의 변화 유지. 일부 실시형태에서, 양은 4주마다 또는 매달 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량이다.

[0417] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 환자 모집단에게 투여하는 단계를 포함하는 SMA의 치료 방법을 제공하며, 환자 모집단에는 환자 모집단에서 임상 반응률(반응자의 비)을 증가시키기에 충분한 양으로 적어도 6개월, 12개월 또는 24개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맵이 투여되며, 임상 반응률은 상지 기능평가 개정판(RULM) 및/또는 세계 보건 기구(WHO) 지표에 의해 측정된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 SMA를 치료하는 데 사용하기 위한 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 제공하며, 환자 모집단에는 환자 모집단에서 임상 반응률(반응자의 비)을 증가시키기에 충분한 양으로 적어도 6개월, 12개월 또는 24개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맵이 투여되며, 임상 반응률은 RULM 및/또는 WHO 지표에 의해 측정된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 SMA의 치료에서의 아피테그로맵을 포함하는 조성물의 용도를 제공하며, 환자 모집단에는 환자 모집단에서 임상 반응률(반응자의 비)을 증가시키기에 충분한 양으로 적어도 6개월, 12개월 또는 24개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맵이 투여되며, 임상 반응률은 RULM 및/또는 WHO 지표에 의해 측정된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 SMA를 치료하기 위한 조성물의 제조에서의 아피테그로맵의 용도를 제공하며, 환자 모집단에는 환자 모집단에서 임상 반응률(반응자의 비)을 증가시키기에 충분한 양으로 적어도 6개월, 12개월 또는 24개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맵이 투여되며, 임상 반응률은 RULM 및/또는 WHO 지표에 의해 측정된다.

[0418] 일부 실시형태에서, 환자 모집단은 후기-발병 SMA 모집단이다. 일부 실시형태에서, 환자 모집단은 제2형 SMA 모집단이다. 일부 실시형태에서, 환자 모집단은 보행 불가능 제3형 SMA 모집단이다. 일부 실시형태에서, 환자 모

집단은 2세 이상의 인간 대상체를 포함한다. 일부 실시형태에서, 환자 모집단은 2세 내지 12세, 5세 내지 21세, 13세 내지 21세 또는 2세 내지 21세의 인간 대상체를 포함한다. 일부 실시형태에서, 환자 모집단은 SMN 상향조절제 요법으로 치료받는다. 일부 실시형태에서, SMN 상향조절제 요법은 누시너센 또는 리스디플람이다. 일부 실시형태에서, 유전자 요법은 오나셈노진 아베파르보백이다. 일부 실시형태에서, SMN 조절제 요법은 누시너센이다. 일부 실시형태에서, 충분한 양은 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg, 선택적으로 약 5, 10, 15, 또는 20 mg/kg의 용량이다. 일부 실시형태에서, 충분한 양은 4주마다 또는 매달 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량이다.

[0419] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 밀리리터당 적어도 600 마이크로그램(예를 들어, 밀리리터당 적어도 600, 700, 800, 900, 1000 마이크로그램 또는 그 이상)의 아피테그로맵의 혈청 농도를 달성하기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 혈청 농도는 밀리리터당 약 600 내지 1000 마이크로그램이다. 일부 실시형태에서, 혈청 농도는 정상-상태 혈청 농도이다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 약 112일 후에 정상-상태 혈청 농도를 달성하기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 양은 4주마다 또는 매달 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량이다.

[0420] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 밀리리터당 적어도 500 나노그램(예를 들어, 밀리리터당 적어도 500, 550, 600, 또는 650 나노그램)의 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도에 의해 측정되는 바와 같은 표적 결합을 달성하기에 충분한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도는 밀리리터당 약 550 내지 1100 또는 600 내지 1000 나노그램이다. 일부 실시형태에서, 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도는 최저점에서 측정되는 정상-상태 농도이다. 일부 실시형태에서, 양은 4주마다 또는 매달 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량이다.

[0421] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 대상체에서 하기 중 하나 이상을 달성하기 위한 양으로 투여된다: 대조군에서의 저하에 비하여 운동 기능의 유지, 질병 진행의 지연, 보행 가능 제3형 SMA 환자가 보행 불가능이 되는 것의 지연 또는 예방, 호흡 보조 또는 개입에 대한 필요성의 지연 또는 예방, 대조군에 비하여 하나 이상의 운동 기능 점수의 저하 속도의 감소 및/또는 기준선에 비하여 하나 이상의 운동 기능 점수의 적어도 넷 제로의 변화 유지. 일부 실시형태에서, 양은 4주마다 또는 매달 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량이다.

[0422] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 용량의 아피테그로맵을 매달 정맥내 주입에 의해 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 2세 이상인 인간 대상체에서의 후기-발병 SMA의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 2세 이상인 인간 대상체에서 후기-발병 SMA를 치료하는 데 사용하기 위한 아피테그로맵을 제공하며, 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 용량의 아피테그로맵은 매달 정맥내 주입에 의해 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 2세 이상인 인간 대상체에서 후기-발병 SMA를 치료하기 위한 아피테그로맵의 용도를 제공하며, 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 용량의 아피테그로맵은 매달 정맥내 주입에 의해 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 2세 이상인 인간 대상체에서 후기-발병 SMA를 치료하기 위한 조성물의 제조에서의 아피테그로맵의 용도를 제공하며, 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 용량의 아피테그로맵은 매달 정맥내 주입에 의해 투여된다.

[0423] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 매달 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 SMN 상향조절제 요법에 대한 보조제로서 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 누시너센을 포함하는 SMN 상향조절제 요법에 대한 보조제로서 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 리스디플람을 포함하는 SMN 상향조절제 요법에 대한 보조제로서 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 오나셈노진 아베파르보백-자이오이를 포함하는 SMN 상향조절제 요법에 대한 보조제로서 투여된다.

[0424] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 밀리리터당 적어도 600 마이크로그램(예를 들어, 밀리리터당 적어도 600, 700, 800, 900, 1000 마이크로그램 또는 그 이상)의 아피테그로맵의 혈청 농도를 달성하기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 혈청 농도는 밀리리터당 약 600 내지 1000 마이크로그램이다. 일부 실시형태에서, 혈청 농도는 정상-상태 혈청 농도이다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 약 112일 후에 정상-상태 혈청 농도를 달성하기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 양은 매달 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량이다.

[0425] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 밀리리터당 적어도 500 나노그램(예를 들어, 밀리리터당 적어도 500, 550, 600, 또는 650 나노그램)의 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도에 의해 측정되는 바와 같은 표적 결합을 달성하기에 충분한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도는 밀리리터당 약 550 내지 1100 또는 600 내지 1000 나노그램이다. 일부 실시형태에서, 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도는 최저점에서 측정되는

정상-상태 농도이다. 일부 실시형태에서, 양은 매달 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량이다.

[0426] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 대상체에서 하기 중 하나 이상을 달성하기 위한 양으로 투여된다: 대조군에서의 저하에 비하여 운동 기능의 유지, 질병 진행의 지연, 보행 가능 제3형 SMA 환자가 보행 불가능이 되는 것의 지연 또는 예방, 호흡 보조 또는 개입에 대한 필요성의 지연 또는 예방, 대조군에 비하여 하나 이상의 운동 기능 점수의 저하 속도의 감소 및/또는 기준선에 비하여 하나 이상의 운동 기능 점수의 적어도 넷 제로의 변화 유지. 일부 실시형태에서, 양은 매달 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량이다.

[0427] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg(10 mg/kg 내지 20 mg/kg, 예를 들어, 10 mg/kg 또는 20 mg/kg)의 아피테그로맵을 4주마다 또는 매달 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 인간 대상체에서의 후기-발병 SMA의 치료 방법을 제공하며, 대상체는 5세 이전에 SMA에 대한 운동 뉴런-지향 요법을 개시하였으며, 운동 뉴런-지향 요법은 SMN1 또는 SMN2 발현을 증가시킨다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 인간 대상체에서 후기-발병 SMA를 치료하는 데 사용하기 위한 아피테그로맵을 제공하며, 치료는 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 아피테그로맵을 4주마다 또는 매달 대상체에게 투여하는 것을 포함하며, 대상체는 5세 이전에 SMA에 대한 운동 뉴런-지향 요법을 개시하였으며, 운동 뉴런-지향 요법은 SMN1 또는 SMN2 발현을 증가시킨다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 인간 대상체에서 후기-발병 SMA를 치료하기 위한 아피테그로맵의 용도를 제공하며, 치료는 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 아피테그로맵을 4주마다 또는 매달 대상체에게 투여하는 것을 포함하며, 대상체는 5세 이전에 SMA에 대한 운동 뉴런-지향 요법을 개시하였으며, 운동 뉴런-지향 요법은 SMN1 또는 SMN2 발현을 증가시킨다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 인간 대상체에서 후기-발병 SMA를 치료하기 위한 조성물의 제조에서의 아피테그로맵의 용도를 제공하며, 치료는 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 아피테그로맵을 4주마다 또는 매달 대상체에게 투여하는 것을 포함하며, 대상체는 5세 이전에 SMA에 대한 운동 뉴런-지향 요법을 개시하였으며, 운동 뉴런-지향 요법은 SMN1 또는 SMN2 발현을 증가시킨다.

[0428] 일부 실시형태에서, 치료는 6개월, 12개월 또는 24개월 후에, 치료 이전의 기준선 점수에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 2점 평균 증가, 예를 들어, 적어도 8 또는 9명의 대상체의 코호트에서의 평균 증가를 초래한다. 일부 실시형태에서, 운동 뉴런-지향 요법은 누시너센 또는 리스디플람이다. 일부 실시형태에서, 유전자 요법은 오나센노진 아베파르보백-자이오이다. 일부 실시형태에서, 운동 뉴런-지향 요법은 누시너센이다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 정맥내 주입에 의해 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 4주마다 또는 매달 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 4주마다 또는 매달 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 후기-발병 SMA 환자는 또한 제2형 SMA, 제3형 SMA 또는 제4형 SMA 환자로 범주화된다. 일부 실시형태에서, 제3형 SMA는 보행 가능 또는 보행 불가능하다.

[0429] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 밀리리터당 적어도 600 마이크로그램(예를 들어, 밀리리터당 적어도 600, 700, 800, 900, 1000 마이크로그램 또는 그 이상)의 아피테그로맵의 혈청 농도를 달성하기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 혈청 농도는 밀리리터당 약 600 내지 1000 마이크로그램이다. 일부 실시형태에서, 혈청 농도는 정상-상태 혈청 농도이다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 약 112일 후에 정상-상태 혈청 농도를 달성하기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 밀리리터당 적어도 500 나노그램(예를 들어, 밀리리터당 적어도 500, 550, 600 또는 650 나노그램)의 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도에 의해 측정되는 바와 같은 표적 결합을 달성하기에 충분한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도는 밀리리터당 약 550 내지 1100 또는 600 내지 1000 나노그램이다. 일부 실시형태에서, 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도는 최저점 농도이다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 대상체에서 하기 중 하나 이상을 달성하기 위한 양으로 투여된다: 대조군에서의 저하에 비하여 운동 기능의 유지, 질병 진행의 지연, 보행 가능 제3형 SMA 환자가 보행 불가능이 되는 것의 지연 또는 예방, 호흡 보조 또는 개입에 대한 필요성의 지연 또는 예방, 대조군에 비하여 하나 이상의 운동 기능 점수의 저하 속도의 감소 및/또는 기준선에 비하여 하나 이상의 운동 기능 점수의 적어도 넷 제로의 변화 유지. 일부 실시형태에서, 양은 4주마다 또는 매달 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량이다.

[0430] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg(예를 들어, 10 mg/kg 또는 20 mg/kg)의 용량의 아피테그로맵을 4주마다 또는 매달 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 5세 이전에 SMN 상향조절제 요법을 받지 않았던 인간 대상체에서의 SMA의 치료 방법을 제공하며, 아피테그로맵은 질병 진행을 안정화시켜, 치료의 개시 후 6개월, 12개월 또는 24개월에 측정된 HFMSE 점수 또는 RULM 점수가 기준선 이상이거나, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4 또는 0.5점 이하로 저하되도록 하며, 기준선은 치료를 개시할 때 또는 그 이전에 획득된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 5세 이전에 SMN 상향조절제 요법을 받지 않았던 인간 대상체에서 SMA를 치료하는 데

사용하기 위한 아피테그로맵을 제공하며, 치료는 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg(예를 들어, 10 mg/kg 또는 20 mg/kg)의 용량의 아피테그로맵을 4주마다 또는 매달 대상체에게 투여하는 것을 포함하며, 아피테그로맵은 질병 진행을 안정화시켜, 치료의 개시 후 6개월, 12개월 또는 24개월에 측정된 HFMSE 점수 또는 RULM 점수가 기준선 이상이 되도록 하며, 기준선은 치료를 개시할 때 또는 그 이전에 수득된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 5세 이전에 SMN 상향조절제 요법을 받지 않았던 인간 대상체에서 SMA를 치료하기 위한 아피테그로맵의 용도를 제공하며, 치료는 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg(예를 들어, 10 mg/kg 또는 20 mg/kg)의 용량의 아피테그로맵을 4주마다 또는 매달 대상체에게 투여하는 것을 포함하며, 아피테그로맵은 질병 진행을 안정화시켜, 치료의 개시 후 6개월, 12개월 또는 24개월에 측정된 HFMSE 점수 또는 RULM 점수가 기준선 이상이 되도록 하며, 기준선은 치료를 개시할 때 또는 그 이전에 수득된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 5세 이전에 SMN 상향조절제 요법을 받지 않았던 인간 대상체에서 SMA를 치료하기 위한 조성물의 제조에서의 아피테그로맵의 용도를 제공하며, 치료는 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg(예를 들어, 10 mg/kg 또는 20 mg/kg)의 용량의 아피테그로맵을 4주마다 또는 매달 대상체에게 투여하는 것을 포함하며, 아피테그로맵은 질병 진행을 안정화시켜, 치료의 개시 후 6개월, 12개월 또는 24개월에 측정된 HFMSE 점수 또는 RULM 점수가 기준선 이상이 되도록 하며, 기준선은 치료를 개시할 때 또는 그 이전에 수득된다.

[0431] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 정맥내 주입에 의해 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 4주마다 또는 매달 10 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 4주마다 또는 매달 20 mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0432] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 밀리리터당 적어도 600 마이크로그램(예를 들어, 밀리리터당 적어도 600, 700, 800, 900, 1000 마이크로그램 또는 그 이상)의 아피테그로맵의 혈청 농도를 달성하기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 혈청 농도는 밀리리터당 약 600 내지 1000 마이크로그램이다. 일부 실시형태에서, 혈청 농도는 정상-상태 혈청 농도이다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 약 112일 후에 정상-상태 혈청 농도를 달성하기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 밀리리터당 적어도 500 나노그램(예를 들어, 밀리리터당 적어도 500, 550, 600, 또는 650 나노그램)의 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도에 의해 측정되는 바와 같은 표적 결합을 달성하기에 충분한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도는 밀리리터당 약 550 내지 1100 또는 600 내지 1000 나노그램이다. 일부 실시형태에서, 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도는 최저점 농도이다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 대상체에서 하기 중 하나 이상을 달성하기 위한 양으로 투여된다: 대조군에서의 저하에 비하여 운동 기능의 유지, 질병 진행의 지연, 보행 가능 제3형 SMA 환자가 보행 불가능이 되는 것의 지연 또는 예방, 호흡 보조 또는 개입에 대한 필요성의 지연 또는 예방, 대조군에 비하여 하나 이상의 운동 기능 점수의 저하 속도의 감소 및/또는 기준선에 비하여 하나 이상의 운동 기능 점수의 적어도 넷 제로의 변화 유지. 일부 실시형태에서, 양은 4주마다 또는 매달 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량이다.

[0433] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 인간 대상체에서 후기-발병 SMA의 치료에 사용하기 위한 아피테그로맵을 제공하며, 치료는 밀리리터당 적어도 600 마이크로그램(예를 들어, 밀리리터당 적어도 600, 700, 800, 900, 1000 마이크로그램 또는 그 이상)의 아피테그로맵의 최대 혈청 농도를 달성하기 위한 양으로 아피테그로맵을 투여하는 것을 포함한다.

[0434] 일부 실시형태에서, 최대 혈청 농도는 밀리리터당 적어도 600 마이크로그램이다. 일부 실시형태에서, 최대 혈청 농도는 밀리리터당 약 600 내지 1000 마이크로그램이다. 일부 실시형태에서, 혈청 농도는 정상-상태 혈청 농도이다. 일부 실시형태에서, 양은 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량이다. 일부 실시형태에서, 양은 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 투여되는 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 아피테그로맵, 선택적으로 약 5, 10, 15, 또는 20 mg/kg의 용량이다. 일부 실시형태에서, 양은 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 투여되는 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량이다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 치료 이전의 기준선 점수에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 1점 평균 증가, 예를 들어, 적어도 8 또는 9명의 대상체의 코호트에서의 평균 증가를 생성하기에 충분한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 치료 이전의 기준선 점수에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 2점 평균 증가, 예를 들어, 적어도 9명의 대상체의 코호트에서의 평균 증가를 생성하기에 충분한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 후기-발병 SMA 환자는 제2형 또는 제3형 SMA 환자이며, 선택적으로, 대상체는 SMN 상향조절제 요법이 진행 중이며, 선택적으로, 대상체는 5세 이전에 SMN 상향조절제 요법을 개시하였다.

[0435] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 인간 대상체에서 후기-발병 SMA의 치료에 사용하기 위한 아피테그로맵을 제공하며, 치료는 밀리리터당 적어도 500 나노그램(예를 들어, 밀리리터당 적어도 500, 550, 600, 또는 650 나노

그램)의 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도에 의해 측정되는 바와 같은 표적 결합을 달성하기에 충분한 양으로 아피테그로맵을 투여하는 것을 포함한다.

- [0436] 일부 실시형태에서, 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도는 밀리리터당 약 550 내지 1100 또는 600 내지 1000 나노그램이다. 일부 실시형태에서, 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도는 정상-상태 농도이다. 일부 실시형태에서, 양은 2 mg/kg 초과와 아피테그로맵의 용량이다. 일부 실시형태에서, 양은 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 투여되는 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 아피테그로맵, 선택적으로 약 5, 10, 15, 또는 20 mg/kg의 용량이다. 일부 실시형태에서, 양은 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 투여되는 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량이다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 치료 이전의 기준선 점수에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 1점 평균 증가, 예를 들어, 적어도 8 또는 9명의 대상체의 코호트에서의 평균 증가를 생성하기에 충분한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 치료 이전의 기준선 점수에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 2점 평균 증가, 예를 들어, 적어도 9명의 대상체의 코호트에서의 평균 증가를 생성하기에 충분한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 후기-발병 SMA는 제2형 또는 제3형 SMA를 갖는 것으로 범주화된 환자에 존재하며, 선택적으로, 대상체는 SMN 상향조절제 요법이 진행 중이며, 선택적으로, 대상체는 5세 이전에 SMN 상향조절제 요법을 개시하였다.
- [0437] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 인간 대상체에서 SMA의 치료에 사용하기 위한 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 제공하며, 치료는 하기를 특징으로 하는 임상적 이익을 생성하는 밀리리터당 적어도 600 마이크로그램의 혈청 노출을 달성하기에 충분한 용량의 아피테그로맵의 투여를 포함한다: 운동 기능 개선, 질병 안정화 또는 질병 진행의 지연. 일부 실시형태에서, 치료는 약 10 mg/kg 또는 약 20 mg/kg 아피테그로맵의 조성물의 정맥내 투여를 포함한다.
- [0438] 일부 실시형태에서, 용량은 4주마다 또는 매달 정맥내 투여되는 약 10 mg/kg 또는 약 20 mg/kg이다. 일부 실시형태에서, SMA는 후기-발병 SMA이며, 선택적으로, 후기-발병 SMA는 제2형 SMA, 제3형 SMA 또는 제4형 SMA이며, 추가로 선택적으로, 제3형 SMA는 보행 가능 또는 보행 불가능이다. 일부 실시형태에서, SMA는 후기-발병 SMA이며, 선택적으로 후기-발병 SMA는 표현형적으로, 6개월령 이후의 증상 발병을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, SMA는 후기-발병 SMA이며, 선택적으로, 후기-발병 SMA는 유전자형적으로, 2 카피 이상의 SMN2 유전자를 갖는 것을 특징으로 하며, 선택적으로, 대상체는 2, 3, 4, 5, 또는 6 카피의 SMN2 유전자를 보유한다.
- [0439] 일부 실시형태에서, 인간 대상체는 5세 이전에 SMN 상향조절제 요법을 개시하였으며, 선택적으로, 대상체는 아피테그로맵 치료의 개시 이전에 또는 그 때에, 12 내지 44 또는 14 내지 42의 기준선 HFMSE 점수를 갖는다. 일부 실시형태에서, 인간 대상체는 5세에 또는 그 이후에 SMN 상향조절제 요법을 개시하였으며, 선택적으로, a) 대상체는 13 내지 39의 기준선 HFMSE 점수를 갖고/갖거나 b) 대상체는 아피테그로맵 치료의 개시 이전에 또는 그 때에 44 내지 62의 기준선 RHS 점수를 갖는다. 일부 실시형태에서, 인간 대상체는 SMN 상향조절제 요법으로 치료받지 않으며, 선택적으로, 대상체는 26 내지 63의 기준선 RHS 점수를 갖는다.
- [0440] 일부 실시형태에서, 운동 기능 개선은 아피테그로맵을 사용한 6개월의 치료 후에 운동 기능 평가 점수의 기준선에 비한 적어도 1점 증가를 포함한다. 일부 실시형태에서, 운동 기능 개선은 아피테그로맵을 사용한 6개월의 치료 후에 운동 기능 평가 점수의 기준선에 비한 적어도 2점 증가를 포함한다. 일부 실시형태에서, 운동 기능 개선은 아피테그로맵을 사용한 6개월의 치료 후에 운동 기능 평가 점수의 기준선에 비한 적어도 3점 증가를 포함한다. 일부 실시형태에서, 운동 기능 개선은 아피테그로맵을 사용한 6개월의 치료 후에 운동 기능 평가 점수의 기준선에 비한 적어도 4점 증가를 포함한다. 일부 실시형태에서, 운동 기능 개선은 아피테그로맵을 사용한 6개월의 치료 후에 운동 기능 평가 점수의 기준선에 비한 적어도 5점 증가를 포함한다. 일부 실시형태에서, 질병 안정화는 아피테그로맵을 사용한 6개월의 치료 후에 운동 기능 평가 점수의 순 손실을 포함하지 않으며, 선택적으로, 대상체는 12개월 또는 24개월 기간에 걸친 운동 기능 평가 점수의 저하를 특징으로 하는 질병 진행을 통계적으로 나타내는 환자 모집단에 분류된다. 일부 실시형태에서, 12개월의 치료 후에 결정되는 바와 같은 개선된 운동 기능 점수는 24개월의 치료 후에 유지된다. 일부 실시형태에서, 운동 기능 점수는 12개월의 치료 후의 운동 기능 점수에 비하여 24개월의 치료 후에 추가로 개선된다. 일부 실시형태에서, 운동 기능 평가 점수는 HFMSE 점수, RHS 점수 또는 RULM 점수이다.
- [0441] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 아피테그로맵을 사용한 SMA 환자에서의 표적 포화의 달성 방법을 제공하며, 당해 방법은 약 10 mg/kg 또는 약 20 mg/kg의 아피테그로맵을 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 SMA 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0442] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 아피테그로맵을 사용한 SMA 환자에서의 표적 포화의 달성 방법을 제공하며,

당해 방법은 아피테그로맵을 밀리리터당 적어도 600 마이크로그램의 혈청 노출을 달성하기에 충분한 용량으로 SMA 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 선택적으로, 아피테그로맵은 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 투여된다.

[0443] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 인간 대상체에서의 보행 가능 SMA의 치료 방법을 제공하며, 당해 방법은 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 적어도 6개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 대상체는 아피테그로맵 치료의 개시 이전에 또는 그 때에 적어도 26의 기준선 RHS 점수를 가지며, 밀리리터당 적어도 600 마이크로그램의 아피테그로맵의 혈청 노출을 달성하는 아피테그로맵 치료는 질병을 개선하거나 안정화시키기에 충분하다. 일부 실시형태에서, 대상체는 5세에 또는 그 이후에 SMN 상향조절제 요법을 개시하였다. 일부 실시형태에서, 기준선 RHS 점수는 63 이하이다.

[0444] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 인간 대상체에서의 제2형 또는 보행 불가능 제3형 SMA의 치료 방법을 제공하며, 당해 방법은 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 적어도 6개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 대상체는 5세에 또는 그 이후에 SMN 상향조절제 요법을 개시하였으며, 대상체는 밀리리터당 적어도 600 마이크로그램의 혈청 노출을 달성하는 아피테그로맵 치료의 개시 이전에 또는 그 때에, 적어도 13, 39 이하 또는 둘 모두(13 내지 39)의 기준선 HFMSE 점수를 갖는다. 일부 실시형태에서, 조성물은 6개월 후에 기준선에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 1점 증가를 달성하기에 충분하다.

[0445] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 인간 대상체에서의 제2형 또는 보행 불가능 SMA의 치료 방법을 제공하며, 당해 방법은 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 적어도 6개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 대상체는 5세 이전에 SMN 상향조절제 요법을 개시하였으며, 대상체는 밀리리터당 적어도 600 마이크로그램의 혈청 노출을 달성하는 아피테그로맵 치료의 개시 이전에 또는 그 때에, 적어도 12, 44 이하 또는 둘 모두(12 내지 44)의 기준선 HFMSE 점수를 갖는다. 일부 실시형태에서, 조성물은 6개월 후에 기준선에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 1점 또는 3점 증가를 달성하기에 충분하다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 약 20 mg/kg으로 투여된다.

[0446] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 인간 환자에서 후기-발병 SMA의 치료에 사용하기 위한 선택적 마이오스타틴 저해제를 제공하며, 인간 환자는 보행 불가능 형태의 SMA를 가지며, 환자는 12 내지 44 범위의 기준선 HFMSE 점수를 가지며, 환자는 SMN 상향조절제 요법으로 치료받으며, 선택적으로, 선택적 마이오스타틴 저해제는 잠재성 마이오스타틴 복합체에 특이적으로 결합함으로써, 성숙 마이오스타틴의 방출을 방지하는 항체이다. 일부 실시형태에서, 선택적 마이오스타틴 저해제는 성숙 마이오스타틴에 결합하는 중화 항체 또는 리간드 트랩이다.

[0447] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 인간 환자에서 후기-발병 SMA의 치료에 사용하기 위한 선택적 마이오스타틴 저해제 및 SMN 상향조절제를 제공하며, 환자는 44 이하의 기준선 HFMSE 점수를 가지며, 선택적으로, 선택적 마이오스타틴 저해제는 잠재성 마이오스타틴 복합체에 특이적으로 결합함으로써, 성숙 마이오스타틴의 방출을 방지하는 항체이며, 추가로 선택적으로, SMN 상향조절제는 SMN2 상향조절제 및/또는 SMN1 유전자 요법이다. 일부 실시형태에서, 선택적 마이오스타틴 저해제는 성숙 마이오스타틴에 결합하는 중화 항체 또는 리간드 트랩이다.

[0448] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 인간 대상체에서 SMA의 치료에 사용하기 위한 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 제공하며, 치료는 조성물을 4주마다 또는 매달 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량으로 조성물을 대상체에게 정맥내 투여하는 것을 포함하며, 대상체는 5세 이전에 SMN 상향조절제 요법을 개시하거나, 이를 개시하였다. 일부 실시형태에서, SMA는 후기-발병 SMA이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 2 카피 이상의 SMN2 유전자를 갖는다. 일부 실시형태에서, SMA는 제2형 SMA이며, 선택적으로, 대상체는 2 내지 4 카피의 SMN2 유전자를 갖는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 보행 불가능하다. 일부 실시형태에서, 대상체는 2세 이상이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 SMN1 유전자 내의 돌연변이의 보유자로서 유전학적으로 확인되며, 선택적으로, 대상체는 SMA의 증상을 나타내지 않거나, 이의 증상을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 대상체는 제1 용량의 아피테그로맵을 받기 이전에 또는 그 때에, 적어도 12의 기준선 HFMSE 점수를 갖는다. 일부 실시형태에서, 조성물은 적어도 약 250 ng/mL의 혈청 잠재성 마이오스타틴의 지속적인(정상 상태) 표적 결합을 달성하기에 충분한 양으로 대상체에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵의 양 또는 용량은 10 mg/kg 또는 20 mg/kg이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 제1 용량의 아피테그로맵을 받을 때, 적어도 4회 용량의 SMN 상향조절제 요법을 받았다. 일부 실시형태에서, 대상체는 제2형 SMA를 갖는다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 적어도 12개월의 치료, 예를 들어, 적어도 24개월의 치료 후에 기준선 점수에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 5점 증가를 생성하기에 충분한 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 적어도 12개월의 치료, 예를 들어, 적어도 24개월의 치료 후에 기준선 점수에 비하여 HFMSE 점수의 6 내지 20점 또는 그 이상의 증가, 바람직하게는 적어

도 7점 증가를 생성하기에 충분한 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵을 포함하는 조성물은 4주마다 또는 매달 20 mg/kg으로 정맥내 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵을 포함하는 조성물은 4주마다 또는 매달 10 mg/kg으로 정맥내 투여된다. 일부 실시형태에서, 조성물은 약 50 mg/mL의 농도로 제형화된다.

[0449] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 약 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 적어도 12개월 또는 적어도 24개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 인간 대상체에서 기준선 점수에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 7점 증가의 수득 방법을 제공하며, 대상체는 후기-발병 SMA를 가지며, 치료를 개시하였다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 5세 이전에 SMN 상향조절제 요법에 대한 보조제로서 투여된다.

[0450] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 양으로 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 대상체에게 투여하는 단계; 및 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도를 검출하는 단계를 포함하는 인간 대상체에서의 SMA의 치료의 모니터링 방법을 제공하며, 적어도 약 250 ng/mL의 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도는 치료 효능을 나타내며, 대상체는 후기-발병(선택적으로 제2형) SMA를 가지며, 치료를 개시하였다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 5세 이전에 SMN 상향조절제 요법에 대한 보조제로서 투여된다. 일부 실시형태에서, 대상체는 보행 불가능하다. 일부 실시형태에서, 대상체는 2세 이상이다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 4주마다 또는 매달 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 당해 방법은 추가의 용량의 아피테그로맵을 적어도 약 250 ng/mL의 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도를 갖는 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0451] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 인간 대상체에서의 SMA의 치료 방법을 제공하며, 아피테그로맵은 4주마다 또는 매달 2 mg/kg 초과 및 약 20 mg/kg 이하(예를 들어, 10 mg/kg 또는 20 mg/kg)의 양으로 투여되며, 대상체가 적어도 약 250 ng/mL의 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도를 갖는다면, 최대 3회의 연속 용량의 아피테그로맵이 생략될 수 있으며, 대상체는 후기 발병 SMA를 가지며, 5세 이전에 SMN 상향조절제 요법을 개시하였다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 정맥내 주입에 의해 투여된다. 일부 실시형태에서, 대상체는 보행 불가능이고/이거나 제2형 SMA를 갖는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 2세 이상이다.

[0452] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 선택적 마이오스타틴 저해제를 포함하는 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 인간 대상체에서의 SMA의 치료 방법을 제공하며, 선택적으로, 선택적 마이오스타틴 저해제는 프로/잠재성 마이오스타틴에 선택적으로 결합하는 항체이며, 선택적 마이오스타틴 저해제는 대상체에서 정상 상태에서 적어도 약 100 ng/mL 또는 바람직하게는 적어도 약 250 ng/mL의 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도를 수득하기 위한 양으로 투여되며, 대상체는 후기-발병(선택적으로 제2형) SMA를 가지며, 5세 이전에 SMN 상향조절제 요법을 개시하였다. 일부 실시형태에서, 혈청 농도는 정상 상태 농도이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 보행 불가능하다. 일부 실시형태에서, 대상체는 2세 이상이다. 일부 실시형태에서, 선택적 마이오스타틴 저해제는 아피테그로맵이다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 정맥내 주입에 의해 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 4주마다 또는 매달 20 mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0453] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 인간 대상체에서 SMA의 치료에 사용하기 위한 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 제공하며, 치료는 조성물을 4주마다 또는 매달 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량으로 대상체에게 정맥내 투여하는 것을 포함하며, 대상체는 SMN 상향조절제 요법으로 치료받으며, 대상체는 5세에 또는 그 이후에 SMN 상향조절제 요법을 개시하거나, 이를 개시하였다. 일부 실시형태에서, SMA는 제2형 SMA 또는 제3형 SMA이며, 선택적으로, 대상체는 2 내지 4 카피의 SMN2 유전자를 갖는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 보행 불가능 제3형 SMA를 갖는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 SMN1 유전자 내의 돌연변이의 보유자로서 유전학적으로 확인되며, 선택적으로, 대상체는 SMA의 증상을 나타내지 않거나, 이의 증상을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 대상체는 제1 용량의 아피테그로맵을 받기 이전에 또는 그 때에 적어도 13의 기준선 HFMSE 점수를 갖는다. 일부 실시형태에서, 조성물은 적어도 약 100 ng/mL 또는 바람직하게는 적어도 약 250 ng/mL의 혈청 잠재성 마이오스타틴의 지속적인(정상-상태) 표적 결합을 달성하기에 충분한 양으로 대상체에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵의 용량은 10 mg/kg 또는 20 mg/kg이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 5세 내지 21세이다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 적어도 12개월 또는 24개월의 치료 후에 기준선 점수에 비하여 HFMSE 점수의 감소 부재 또는 최소의 감소를 달성하기에 충분한 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 12개월 또는 24개월의 치료 후에, 기준선 점수에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 1점 증가, 바람직하게는 적어도 3점 증가를 생성하기에 충분한 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵의 용량은 20 mg/kg

이다.

- [0454] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 적어도 12개월 또는 24개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 보행 불가능 SMA를 갖는 인간 대상체에서의 질병 진행의 안정화 방법을 제공하며, 대상체는 5세에 또는 그 이후에 SMN 상향조절제 요법을 개시하거나, 이를 개시하였다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 적어도 12개월의 치료, 예를 들어, 적어도 24개월의 치료 후에 기준선 점수에 비하여 HFMSSE 점수의 감소 부재 또는 최소의 감소를 달성하기에 충분한 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 약 20 mg/kg의 용량으로 투여된다.
- [0455] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 인간 대상체에서 SMA의 치료에 사용하기 위한 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 제공하며, 치료는 조성물을 4주마다 또는 매달 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량으로 대상체에게 정맥내 투여하는 것을 포함하며, 대상체는 보행 가능 SMA를 가지며, 선택적으로, 대상체는 SMN 상향조절제 요법을 받지 않았다. 일부 실시형태에서, 대상체는 보행 가능 제3형 SMA를 가지며, 선택적으로, 대상체는 3 카피 이상의 SMN2 유전자를 갖는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 SMN1 유전자 내의 돌연변이의 보유자로서 유전학적으로 확인되며, 선택적으로, 대상체는 SMA의 증상을 나타내지 않거나, 이의 증상을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 조성물은 적어도 약 100 ng/mL 또는 바람직하게는 적어도 약 250 ng/mL의 혈청 잠재성 마이오스타틴의 지속적인(정상 상태) 표적 결합을 달성하기에 충분한 양으로 대상체에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵의 용량은 10 mg/kg 또는 20 mg/kg이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 제1 용량의 아피테그로맵을 받기 전에 또는 아피테그로맵을 받을 때, 적어도 26의 기준선 RHS 점수를 갖는다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 적어도 12개월의 치료 후에 기준선 점수에 비하여 RHS 점수를 안정화시키기에 충분한 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, RHS 점수의 안정화는 기준선 점수에 비하여 RHS 점수의 1점, 2점 또는 3점 미만의 저하를 포함한다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 적어도 24개월의 치료 후에 기준선 점수에 비하여 RULM 점수를 안정화시키기에 충분한 용량으로 투여되며, RULM 점수의 안정화는 기준선으로부터 1점 이하의 저하를 포함한다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵의 용량은 20 mg/kg이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 5세에 또는 그 이후에 SMN 상향조절제 요법을 개시하였다.
- [0456] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 적어도 12개월 또는 24개월 동안 4주마다 또는 매달 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량으로 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 SMA를 갖는 인간 대상체에서의 보행 상실의 예방 또는 지연 방법을 제공하며, 대상체는 보행 가능 SMA를 가지며, 선택적으로, 대상체는 SMN 상향조절제 요법을 받지 않았다. 일부 실시형태에서, 환자는 보행 가능 제3형 SMA를 갖는다. 일부 실시형태에서, 진행은 보행 가능 SMA 환자 모집단의 자연 경과와 비교하여, 12개월 또는 24개월의 아피테그로맵 치료 후의 보행 가능에서 보행 불가능으로의 전환의 지연에 의해 평가된다. 일부 실시형태에서, 진행은 보행 가능 SMA 환자 모집단의 자연 경과와 비교하여, 12개월 또는 24개월의 아피테그로맵 치료 후에 기준선에 비한 운동 기능 점수의 더 느린 속도의 또는 더 낮은 정도의 저하에 의해 평가된다. 일부 실시형태에서, 조성물은 약 50 mg/mL 아피테그로맵의 농도로 제형화된다. 일부 실시형태에서, SMN 상향조절제 요법은 누시너센, 오나셈노진 아베파르보백-자이오이 및/또는 리스디플람을 포함한다. 일부 실시형태에서, SMN 상향조절제 요법은 누시너센을 포함한다. 일부 실시형태에서, SMN 상향조절제 요법은 척추강내 투여를 포함한다.
- [0457] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 인간 대상체에서 SMA의 치료에 사용하기 위한 SMN 상향조절제 요법 및 근육-지향 요법을 제공하며, 치료는 5세 이전의 SMN 상향조절제 요법의 개시를 포함하며, 근육-지향 요법은 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 4주마다 또는 매달 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 용량으로 정맥내 투여하는 것을 포함하며, 선택적으로, 아피테그로맵의 용량은 약 10 mg/kg이다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵을 포함하는 조성물은 약 50 mg/mL의 농도로 제형화된다. 일부 실시형태에서, SMN 상향조절제 요법은 누시너센, 오나셈노진 아베파르보백-자이오이 및/또는 리스디플람을 포함한다.
- [0458] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 인간 대상체에서의 후기-발병 SMA의 치료 방법을 제공하며, 당해 방법은 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 4주마다 또는 매달 2 초과 및 최대 20 mg/kg의 치료 용량으로 대상체에게 정맥내 투여하는 단계를 포함하며, 조성물은 약 50 mg/mL의 농도로 제형화된다. 일부 실시형태에서, 치료 용량은 적어도 약 100 ng/mL 또는 바람직하게는 적어도 약 250 ng/mL의 잠재성 마이오스타틴의 정상-상태 혈청 농도를 달성하기에 충분한 용량이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 2 내지 4 카피의 SMN2 유전자를 갖는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 제2형 SMA를 갖는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 12개월령에 앉는 능력을 갖거나, 이를 가졌으며, 18개월령에 걷는 능력이 결여되거나, 이것이 결여되었다. 일부 실시형태에서, 대상체는 보행 불가능 제3형 SMA를 갖는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 18개월령까지 걷는 능력을 상실하였다. 일부 실시형태에서, 대상체는 3 내지 6 카피의 SMN2 유전자를 갖는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 보행 가능 제3형 SMA를 갖는다.

일부 실시형태에서, 대상체는 18개월령에 걷는 능력을 보유하였다. 일부 실시형태에서, 대상체는 18개월령 이후에 보행 가능에서 보행 불가능으로의 전환을 겪는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 SMN-표적화 요법으로 치료받는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 5세 이전에 SMN-표적화 요법을 개시하거나, 이를 개시하였다. 일부 실시형태에서, 대상체는 5세에 또는 그 이후에 SMN-표적화 요법을 개시하거나, 이를 개시하였다. 일부 실시형태에서, SMN-표적화 요법은 SMN1-지향 요법 및/또는 SMN2-지향 요법이다. 일부 실시형태에서, SMN1-지향 요법은 유전자 요법이다. 일부 실시형태에서, 유전자 요법은 SMN1 유전자 대체물을 포함하는 바이러스 벡터를 포함한다. 일부 실시형태에서, SMN2-지향 요법은 스플라이스-변경제이거나, 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 스플라이스-변경제는 SMN2 엑손에 결합함으로써 엑손의 스플라이싱을 변경시키는 핵산을 포함한다. 일부 실시형태에서, 스플라이스-변경제는 SMN2 엑손에 결합함으로써 엑손의 스플라이싱을 변경시키는 저분자량 화합물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 치료 용량은 12개월 또는 24개월의 아피테그로맵 요법 후에 대상체에서 향상된 운동 기능을 야기하기에 충분하며, 선택적으로, 운동 기능은 HFMSE, RHS 또는 RULM에 의해 평가된다. 일부 실시형태에서, 향상된 운동 기능은 기준선에 비한 운동 기능 점수의 증가를 포함하며, 선택적으로, 증가는 적어도 1점, 3점, 5점, 또는 10점이다. 일부 실시형태에서, 운동 기능 점수의 증가는 24개월의 아피테그로맵 치료에 걸쳐 유지된다. 일부 실시형태에서, 기준선은 SMN-표적화 요법 후에 평가되는 운동 기능 점수를 포함한다. 일부 실시형태에서, 기준선은 SMN-표적화 요법을 받지 않았던 대상체에서 평가되는 운동 기능 점수를 포함한다. 일부 실시형태에서, 치료 용량은 대상체가 범주화되는 SMA 환자 모집단의 자연 경과에 비하여, 질병 진행의 지연을 야기하기에 충분하다.

[0459] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 인간 대상체에서 후기-발병 SMA의 치료에 사용하기 위한 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 제공하며, 치료는 조성물을 4주마다 또는 매달 2 초과 및 최대 20 mg/kg의 치료 용량으로 대상체에게 정맥내 투여하는 것을 포함하며, 선택적으로, 조성물은 약 50 mg/mL의 농도로 제형화되며, 추가로 선택적으로, 치료 용량은 적어도 약 100 ng/mL 또는 바람직하게는 적어도 250 ng/mL의 잠재성 마이오스타틴의 정상-상태 혈청 농도를 달성하는 데 충분하다. 일부 실시형태에서, 대상체는 2 내지 4 카피의 SMN2 유전자를 갖는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 제2형 SMA를 갖는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 12개월령에 앉는 능력을 갖거나, 이를 가졌고, 18개월령에 걷는 능력이 결여되거나, 이것이 결여되었다. 일부 실시형태에서, 대상체는 보행 불가능 제3형 SMA를 갖는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 18개월령까지 걷는 능력을 상실하였다. 일부 실시형태에서, 대상체는 3 내지 6 카피의 SMN2 유전자를 갖는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 보행 가능 제3형 SMA를 갖는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 18개월령에 걷는 능력을 보유하였다. 일부 실시형태에서, 대상체는 18개월령 이후에 보행 가능에서 보행 불가능으로의 전환을 겪는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 SMN-표적화 요법으로 치료받는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 5세 이전에 SMN-표적화 요법을 개시하거나, 이를 개시하였다. 일부 실시형태에서, 대상체는 5세에 또는 그 이후에 SMN-표적화 요법을 개시하거나, 이를 개시하였다. 일부 실시형태에서, SMN-표적화 요법은 SMN1-지향 요법 및/또는 SMN2-지향 요법이다. 일부 실시형태에서, SMN1-지향 요법은 유전자 요법이다. 일부 실시형태에서, 유전자 요법은 SMN1 유전자 대체물을 포함하는 바이러스 벡터를 포함한다. 일부 실시형태에서, SMN2-지향 요법은 스플라이스-변경제이거나, 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 스플라이스-변경제는 SMN2 엑손에 결합함으로써 엑손의 스플라이싱을 변경시키는 핵산을 포함한다. 일부 실시형태에서, 스플라이스-변경제는 SMN2 엑손에 결합함으로써 엑손의 스플라이싱을 변경시키는 저분자량 화합물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 치료 용량은 12개월 또는 24개월의 아피테그로맵 요법 후에 대상체에서 향상된 운동 기능을 야기하기에 충분하며, 선택적으로, 운동 기능은 HFMSE, RHS 또는 RULM에 의해 평가된다. 일부 실시형태에서, 향상된 운동 기능은 기준선에 비한 운동 기능 점수의 증가를 포함하며, 선택적으로, 증가는 적어도 1점, 3점, 5점 또는 10점이다. 일부 실시형태에서, 운동 기능 점수의 증가는 24개월의 아피테그로맵 치료에 걸쳐 유지된다. 일부 실시형태에서, 기준선은 SMN-표적화 요법 후에 평가되는 운동 기능 점수를 포함한다. 일부 실시형태에서, 기준선은 SMN-표적화 요법을 받지 않았던 대상체에서 평가되는 운동 기능 점수를 포함한다. 일부 실시형태에서, 치료 용량은 대상체가 범주화되는 SMA 환자 모집단의 자연 경과에 비하여, 질병 진행의 지연을 야기하기에 충분하다.

[0460] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 보행 불가능 또는 후기-발병 SMA의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서의 보행 불가능 또는 후기-발병 SMA의 치료 방법을 제공하며, 당해 방법은 아피테그로맵을 Q4W(즉, 4주마다) 또는 매달 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 투여량으로 대상체에게 정맥내 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 매달 투여량은 정맥내 주입을 통해 투여되는 10 mg/kg이다. 일부 실시형태에서, 매달 투여량은 정맥내 주입을 통해 투여되는 20 mg/kg이다.

[0461] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 후기-발병 SMA의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서의 후기-발병 SMA의 치료 방법을 제공하며, 당해 방법은 아피테그로맵을 적어도 약 10, 20, 30, 40, 60, 80, 100, 200, 300 또는 400

ng/mL의 정상-상태 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도를 달성하기에 충분한 양으로 대상체에게 정맥내 투여하는 단계를 포함한다.

- [0462] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 보행 불가능 또는 후기-발병 SMA의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서의 보행 불가능 또는 후기-발병 SMA의 치료 방법을 제공하며, 당해 방법은 아피테그로맵을 적어도 약 250 ng/mL의 정상-상태 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도를 달성하기에 충분한 양으로 대상체에게 정맥내 투여하는 단계를 포함한다.
- [0463] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 보행 가능 SMA를 갖는 인간 대상체에서의 SMA의 진행의 둔화 방법을 제공하며, 당해 방법은 아피테그로맵을 Q4W(즉, 4주마다) 또는 매달 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 투여량으로 대상체에게 정맥내 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 대상체는 보행 가능 제3형 SMA를 갖는다. 일부 실시형태에서, 진행은 보행 가능 SMA 환자 모집단의 자연 경과에 비하여, 12개월 또는 24개월의 아피테그로맵 치료 후에 보행 가능에서 보행 불가능으로의 전환의 지연에 의해 평가된다. 일부 실시형태에서, 진행은 보행 가능 SMA 환자 모집단의 자연 경과에 비하여, 12개월 또는 24개월의 아피테그로맵 치료 후에 기준선에 비한 운동 기능 점수의 더 느린 속도 또는 더 낮은 정도의 저하에 의해 평가된다.
- [0464] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 대상체를 적어도 24개월 동안 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 투여량으로 4주마다 1회 또는 매달 1회 아피테그로맵으로 처리하는 단계를 포함하는 SMA를 갖는 인간 대상체에서의 적어도 24개월 동안 HFMSE 점수의 증가시키는 방법 및 증가를 유지하기 위한 방법을 제공한다.
- [0465] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 SMA를 갖는 대상체에서의 RULM 점수의 증가 방법을 제공하며, RULM 점수는 12개월 또는 24개월의 아피테그로맵을 사용한 치료 시에 관찰되는 RULM 점수에 비하여 적어도 1점, 적어도 2점 또는 적어도 3점 증가되며, 대상체는 적어도 1점, 적어도 2점 또는 적어도 3점만큼 적어도 24개월 동안 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 투여량의 아피테그로맵으로 치료받는다.
- [0466] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 대상체를 적어도 24개월 동안 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 투여량의 아피테그로맵으로 처리하여, 인간 대상체에서 HFMSE 및 RULM 둘 모두의 점수를 증가시키는 단계를 포함하는 SMA를 갖는 인간 대상체의 운동 기술의 개선 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, HFMSE 및/또는 RULM 점수는 아피테그로맵 처리의 시작 후 12개월에 비하여 24개월에 추가로 증가된다. 일부 실시형태에서, 12개월에서의 HFMSE 및/또는 RULM 점수의 증가는 24개월에 유지된다. 일부 실시형태에서, HFMSE 및 RULM 점수는 아피테그로맵 처리의 시작 후 24개월에 상관관계가 있다.
- [0467] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 SMA를 갖는 대상체에서의 치료 효능의 예측 방법을 제공하며, 당해 방법은 a) 아피테그로맵을 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 용량으로 4주마다 1회 또는 매달 1회 대상체에게 투여하는 단계, 및 b) 기준선 HFMSE 점수에 비하여 아피테그로맵 치료를 시작한 지 12개월 후에 HFMSE 점수의 변화를 결정하는 단계로서, 기준선에 비한 HFMSE 점수의 증가가 치료의 시작 후 24개월에서의 치료 효능을 예측하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 아피테그로맵 치료를 시작한 지 12개월 후에 SMA를 갖는 대상체에서의 치료 효능을 예측하기 위한 대상체의 HFMSE 점수의 용도를 제공하며, 당해 용도는 a) 아피테그로맵을 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 용량으로 4주마다 1회 또는 매달 1회 대상체에게 투여하는 것, 및 b) 기준선 HFMSE 점수에 비하여 아피테그로맵 치료를 시작한 지 12개월 후에 HFMSE 점수의 변화를 결정하는 것으로서, 기준선에 비한 HFMSE 점수의 증가가 치료의 시작 후 24개월에서의 치료 효능을 예측하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 기준선에 비한 12개월에서의 HFMSE 점수의 증가는 기준선에 비한 24개월에서의 RULM 점수의 증가를 예측한다. 일부 실시형태에서, 대상체는 보행 불가능 SMA를 갖는다.
- [0468] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 SMA를 갖는 대상체에서의 치료 효능의 결정 방법을 제공하며, 당해 방법은 a) 아피테그로맵을 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 용량으로 4주마다 1회 또는 매달 1회 대상체에게 투여하는 단계; b) 기준선 HFMSE 점수에 비하여 아피테그로맵 치료를 시작한 지 24개월 후에 HFMSE 점수의 변화를 결정하는 단계; 및 c) 기준선 RULM 점수에 비하여 아피테그로맵 치료를 시작한 지 24개월 후에 RULM 점수의 변화를 결정하는 단계로서; 기준선으로부터의 HFMSE 점수의 증가 및 기준선으로부터의 RULM 점수의 증가가 치료 효능을 나타내는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 아피테그로맵 치료를 시작한 지 24개월 후에 SMA를 갖는 대상체에서의 치료 효능을 결정하기 위한, 대상체의 HFMSE 및 RULM 점수의 용도를 제공하며, 당해 용도는 a) 아피테그로맵을 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 용량으로 4주마다 1회 또는 매달 1회 대상체에게 투여하는 것; b) 기준선 HFMSE 점수에 비하여 아피테그로맵 치료를 시작한 지 24개월 후에 HFMSE 점수의 변화를 결정하는 것; 및 c) 기준선 RULM 점수에 비하여 아피테그로맵 치료를 시작한 지 24개월 후에 RULM 점수의 변화를 결정하는 것으로서; 기준선으로부터의 HFMSE 점수의 증가 및 기준선으로부터의 RULM 점수의 증가가 치료 효능을

나타내는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 대상체는 보행 불가능 SMA를 갖는다.

[0469] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 SMA를 갖는 대상체에서 아피테그로맵 치료를 시작한 지 24개월 후의 RULM 점수의 증가시키는 방법을 제공하며, 대상체는 4주마다 1회 또는 매달 1회 유효량의 아피테그로맵으로 치료받으며, 유효량은 기준선 HFMSE 점수에 비하여 아피테그로맵 치료를 시작한 지 12개월 및 24개월 후에 HFMSE 점수를 증가시키는데 충분하다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 SMA를 갖는 대상체에서 아피테그로맵 치료를 시작한 지 24개월 후에 RULM 점수를 증가시키기 위한 아피테그로맵의 용도를 제공하며, 대상체는 4주마다 1회 또는 매달 1회 유효량의 아피테그로맵으로 치료받으며, 유효량은 기준선 HFMSE 점수에 비하여 아피테그로맵 치료를 시작한 지 12개월 또는 24개월 후에 HFMSE 점수를 증가시키는 데 충분하다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵의 유효량은 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg, 예를 들어, 2 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg 또는 15 mg/kg이다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵의 유효량은 기준선 HFMSE 점수에 비하여 아피테그로맵 치료를 시작한 지 12개월 또는 24개월 후에 HFMSE 점수를 적어도 2점 증가시키는 데 충분한 양이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 보행 불가능 SMA를 갖는다.

[0470] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 SMA를 갖는 대상체에서 아피테그로맵 치료를 시작한 지 24개월 후의 RULM 점수의 증가의 예측 방법을 제공하며, 당해 방법은 기준선 HFMSE 점수에 비하여 아피테그로맵 치료를 시작한 지 12개월 후에 HFMSE 점수의 대상체의 변화를 측정하는 단계를 포함하며, 12개월에서의 대상체의 HFMSE 점수의 적어도 2점의 증가는 RULM 기준선 점수에 비하여 24개월에서의 대상체의 RULM 점수의 증가를 예측한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 아피테그로맵 치료를 시작한 지 24개월 후의 RULM 점수의 증가를 예측하기 위한, 아피테그로맵 치료를 시작한 지 12개월 후의 대상체의 HFMSE 점수의 용도를 제공하며, 당해 용도는 기준선 HFMSE 점수에 비하여 아피테그로맵 치료를 시작한 지 12개월 후에 대상체의 HFMSE 점수의 변화를 측정하는 것을 포함하며, 12개월에서의 대상체의 HFMSE 점수의 적어도 2점의 증가는 RULM 기준선 점수에 비하여 24개월에서의 대상체의 RULM 점수의 증가를 예측하며, 대상체는 SMA를 갖는다. 일부 실시형태에서, 대상체에게 아피테그로맵이 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg, 예를 들어, 2 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg 또는 15 mg/kg의 용량 및 매달 1회 또는 4주마다 1회의 빈도로 투여된다. 일부 실시형태에서, 대상체는 보행 불가능 SMA를 갖는다.

[0471] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 SMA를 갖는 대상체에서의 운동 기술을 유지하기 위한 방법을 제공하며, 당해 방법은 아피테그로맵을 적어도 24개월 동안 4주마다 1회 또는 매달 1회 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 아피테그로맵은 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 용량으로 투여되며, 대상체의 운동 기능은 투여의 시작 후 12개월에 비하여 24개월에 감소하지 않는다. 일부 실시형태에서, 대상체의 운동 기술은 HFMSE 또는 RULM 점수에 의해 평가된다. 일부 실시형태에서, 대상체의 RULM 점수는 아피테그로맵 치료의 시작 후 12개월에 적어도 1점, 적어도 2점 또는 적어도 3점 증가된다. 일부 실시형태에서, 대상체의 RULM 점수는 아피테그로맵 치료의 시작 후 12개월에 비하여 24개월에 추가로 증가된다.

[0472] 본원에 기재된 본 발명의 방법의 다른 적합한 변경 및 조정이 분명하며, 본 발명 또는 본원에 개시된 실시형태의 범주로부터 벗어남 없이 적합한 등가물을 사용하여 이루어질 수 있는 것이 당업자에게 용이하게 명백해질 것이다. 이제 본 발명을 상세하게 기재하였지만, 이는 단지 예시를 위해 포함된 것이며 제한하려는 의도가 아닌 하기 실시예를 참조하여 보다 명확하게 이해될 것이다.

[0473] 이전의 간행물에는, 동물에서 아피테그로맵의 전임상 연구(제WO 2022/093724호) 및 건강한 인간 대상체에서 1상 임상 시험(문헌[Barrett et al. (2021) *Adv. Ther.* 38:3203])이 문서화되어 있다.

[0474] **실시예**

[0475] **실시예 1. 후기-발병 SMA를 갖는 대상체에서의 아피테그로맵의 12개월 치료 연구**

[0476] **요약**

[0477] TOPAZ(ClinicalTrials.gov 식별자 NCT03921528)로 알려져 있는 이 2상 시험의 일차 목적은 (1) 후기-발병 제2형 및 제3형 척수 근위축증(SMA)을 갖는 대상체에서 아피테그로맵의 안전성 및 내약성을 평가하는 것 및 (2) 운동 기능의 변화를 측정함으로써 아피테그로맵의 효능을 평가하는 것이었다. 연구 첫 해에서 수득되는 결과는 제WO 2022/093724호에 기재되어 있다.

[0478] 대상체는 3개의 그룹 중 1개에서 12개월 동안 4주마다 정맥내(IV) 아피테그로맵 주입을 받았다. 그룹 1은 5세 전에 개시된 누시너센 치료를 받고 있었던 2세 또는 그 이상(2세 이상)의 더 어린, 조기-치료 보행 불가능 참여자에게 맹검 방식으로 투여된 저(2 mg/kg) 및 고(20 mg/kg) 용량 아피테그로맵을 평가하였다. 그룹 2는 5세에 또는 그 이후에 개시된 누시너센 치료를 받고 있었던 5세 내지 21세의 보행 불가능 대상체에서 20 mg/kg의 용량

의 아피테그로맵을 평가하였다. 그룹 3은 5세 이상에 개시된 누시너센 치료를 받고 있거나, 스크리닝 전에 적어도 6개월 동안 SMN-상향조절제 치료를 받지 않았던 5세 내지 21세의 보행 가능 대상체에서 20 mg/kg의 용량의 아피테그로맵을 평가하였다.

[0479] 모든 3가지 그룹은 매달 간격으로 아피테그로맵의 정맥내 주입을 받았다. 아피테그로맵 용액을 생리 식염수 중에 희석하고, 말초 정맥내 라인을 통해 2시간(± 10 -분)에 걸쳐 주입하였다. 누시너센을 받고 있는 대상체는 아피테그로맵을 받은 지 24시간 이상의 시간 후에 또는 예정된 아피테그로맵을 투여하기 14일 이상의 시간 전에 이들의 유지 용량을 받는 것이 필요하였다. 아피테그로맵을 제364일까지 28일마다(제14일 후에 ± 7 일) 투여하였다. 12개월 치료 기간을 완료한 대상체에게(실시에 2에 기재된) 시험의 연장 기간에 등록하거나, 대안적으로, 이들의 마지막 용량 후 12주 안전성 추적 관찰로 시험의 참여를 끝낼 기회를 제공하였다. 연구의 시작 시에, 오직 누시너센만이 SMA의 치료를 위해 허가되었다.

[0480] 일차 효능 척도는 2가지 SMA-특이적 운동 척도를 사용한 기준선으로부터의 평균 변화였다. 해머스미스 기능 운동 척도 확장판(HFMSE)을 보행 불가능 그룹에 대해 사용하고, 해머스미스 척도 개정판(RHS)을 보행 가능 그룹에 대해 사용하였다.

[0481] 아피테그로맵은 시험 대상체에 의해 안전하고 내약성이 좋은 것으로 관찰되었다. 또한, 단일요법으로서 SMA 대상체에게 투여되거나, SMN-표적화 요법이 진행 중인 대상체에게 투여되는 아피테그로맵은 운동 기능의 개선에서 유효한 것으로 입증되었다.

[0482] 시험 그룹 및 인구통계학

[0483] 전반적인 연구 포함 및 배제 기준, 및 3개의 치료 그룹에 특이적인 것들은 표 11에 나타나 있다.

[0484] [표 11]

[0485] 연구 포함 및 배제 기준

	그룹 1	그룹 2	그룹 3
	2세 이상의 보행 불가능 대상체	5세 내지 21세의 보행 불가능 대상체	5세 내지 21세의 보행 가능 대상체
설계	- 공개 라벨, 그러나 맹검 무작위 배정임, 1:1, 4주마다 정맥내 20 mg/kg 아피테그로맵 또는 20 mg/kg 아피테그로맵 12개월 치료 기간	- 공개 라벨, 단일-아암 4주마다 정맥내 20 mg/kg 아피테그로맵 12개월 치료 기간	- 공개-라벨, 단일-아암 - 동일한 아암, 아피테그로맵 단독 또는 누시너센 병용 4주마다 정맥내 20 mg/kg 아피테그로맵 12개월 치료 기간
대상체	- 제2형 SMA 5세 이전에 개시된 누시너센 2세 이상(n=20) 10 이상의 HFMSE 점수	- 제2형 또는 보행 불가능 제3형 SMA 5세 이상에 시작된 누시너센 5세 내지 21세(n=15) 10 이상의 HFMSE 점수	- 보행 가능 제3형 SMA 5세 내지 21세(n=23) 63 이하의 RHS 점수
일차 목적	- 안전성 - HFMSE의 기준선으로부터의 평균 변화	- 안전성 - HFMSE의 기준선으로부터의 평균 변화	- 안전성 - 기준선 RHS 점수의 평균 변화

[0486]

[0487] 그룹 1: 누시너센이 진행 중인, 즉, 스크리닝 전에 적어도 6개월 동안 동일한 누시너센 요법을 받았고, 연구 기간 내내 당해 요법이 유지되는 것으로 예상되었던 더 어린, 조기에 치료받는 보행 불가능(제2형) SMA 대상체를 저 아피테그로맵 용량 아암(2 mg/kg/용량) 또는 고 아피테그로맵 용량 아암(20 mg/kg/용량)으로 1:1 무작위 배정하였다. 연령 적격성은 2세 이상의 연령과 5세 이전의 누시너센의 개시의 조합에 의해 정의되었다. 등록은 추가로 보행 불가능 HFMSE 척도에서 가능한 총 66점 중에 최소 10점 이상을 필요로 하였다.

[0488] 그룹 2: 누시너센이 진행 중인 5세 내지 21세의 나이가 더 많은, 후기에 치료받는 보행 불가능 제2형 및 제3형 SMA 대상체는 전부 비맹검 방식으로 더 높은 20 mg/kg/용량 계획을 받았다. 적격성은 5세 이후에 누시너센을 시작한 것에 의해 정의되었다. 그룹 1과 같이, 등록은 추가로 보행 불가능 HFMSE 척도에서 가능한 총 66점 중에 최소 10점 이상을 필요로 하였다.

[0489] 그룹 3: 5세 내지 21세의 보행 가능 대상체를 2가지 동일한 아암에 모집하였다; (1) 누시너센이 진행 중이 아닌 대상체; 및 (2) 5세 이후에 누시너센 치료를 개시하였던 대상체. 모든 대상체는 아피테그로맵 20 mg/kg을 받았다. 이 그룹에 대한 일차 효능 결과 척도는 해머스미스 척도 개정판(RHS) 점수의 변화였다. 적격성은 가능한 총 69점 중에 63점 이하의 초기 점수를 갖는 대상체로 제한되었다.

[0490] 총 58명의 참여자를 그룹 1 내지 그룹 3에 등록시켰으며, 이들의 인구통계 및 기준선 특징은 표 12에 나타나 있

다. 본 연구는 접근 제한이 있는 COVID-19 시대 동안 행해졌기 때문에, 그룹 2의 1명의 대상체 및 그룹 3의 3명의 대상체는 각각 12개월 치료 기간 동안 3회 용량의 아피테그로맵을 놓쳤고, 이에 따라 일차 분석 사전 특정된 프로토콜 순응 기준에 따라 일차 분석으로부터 배제하였다. 나머지 54명의 참여자는 "치료 의향"("ITT") 모집단을 포함한다. 나이가 더 많은(5세 내지 21세) 보행 불가능 대상체 중 1명의 대상체는 연구 이전에 그리고 그 동안에 아세틸콜린에스테라제 저해제를 사용한 동시 치료를 받았으며, 이 프로토콜 위반으로 인하여 프로토콜 순응 분석으로부터 배제하였다.

[표 12]

참여자 인구의 통계 및 기준선 특징

	그룹 1		그룹 2	그룹 3	
	2세 초과와 보행 불가능 대상체, 10 이상의 HFMSE 점수		5세 내지 21세의 보행 불가능 대상체, 10 이상의 HFMSE 점수	5세 내지 21세의 보행 가능 대상체, 63 이하의 RHS 점수	
	아피테그로맵 2 mg/kg + 누시너센	아피테그로맵 20 mg/kg + 누시너센	아피테그로맵 20 mg/kg + 누시너센	아피테그로맵 20 mg/kg 단일요법	아피테그로맵 20 mg/kg + 누시너센
n(기준선 모집단)	10	10	15	11	12
평균 연령, 세(최소치, 최대치)	4.1 (2, 6)	3.8 (2, 6)	11.7 (8, 19)	12.1 (7, 19)	13.1 (7, 21)
진단 시의 평균 연령, 세(최소치, 최대치)	1.2 (1, 2)	1.2 (1, 3)	3.1 (1, 16)	5.9 (2, 15)	4.5 (2, 15)
중상 발병 시의 평균 연령, 세(최소치, 최대치)	0.9 (0.5, 1.2)	1.0 (0.5, 3.5)	1.4 (0.5, 2)	3.7 (0.8, 11)	3.0 (0.7, 14)
여성(%)	30	50	53	73	58
SMN2 유전자 카피, n (%)					
2	1 (10)	1 (10)	0	1 (9)	0
3	8 (80)	8 (80)	11 (73)	4 (36)	9 (75)
4	1 (10)	0	2 (13)	4 (36)	1 (8)
기준선에서의 평균 누시너센 유지 용량, n(최소치, 최대치)	5.5 (2, 9)	5.4 (3, 8)	5.1 (2, 9)	N/A	5.6 (2, 8)
중단	0	0	0	0	1
평균 기준선 RHS 점수(최소치, 최대치)	N/A	N/A	N/A	47.6 (26, 63)	51.3 (43, 62)
평균 기준선 HFMSE 점수(최소치, 최대치)	26.1 (12, 44)	23.5 (14, 42)	22.7 (13, 39)	N/A	N/A
평균 기준선 RULM 점수(최소치, 최대치)	25.0 (18, 34)	22.6 (16, 32)	26.6 (19, 34)	--	--

누시너센을 받고 있는 대상체는 등록 전에 평균 9회 용량, 즉, 시험 등록 시에 25.9개월의 평균 기간 동안 4회 용량의 2개월 로딩 순서에 이어서 권고된 4개월 간격의 5회 용량의 누시너센을 받았다. 등록 전에, 더 어린, 초기에 치료받는 보행 불가능 그룹 1, 나이가 더 많은, 후기에 치료받는 보행 불가능 그룹 2에서 누시너센 치료의 평균 기간, 및 누시너센이 진행 중이었던 보행 가능 그룹 3에서의 누시너센 치료의 평균 기간은 시험 스크리닝 전 투여 시간으로부터 추정되는 경우, 각각 26.0, 25.2 및 26.6개월이었다.

안전성

효능 데이터를 검토하지 않았던 안전성 감시 팀에 의한 검토를 위해 독립적인 계약 연구 기관이 안전성 검토를 대략 12주마다 준비하였다. 각 약물 주입 전에 28일마다 신체 검사를 수행하였다. 처음 28일 후에, 그리고 이후 56일마다 12-유도 심전도(ECG)를 수행하였다. 포괄적인 임상 실험실 평가는 6주 동안 2주마다, 그리고 이후에 28일마다 이루어졌다. 이들은 임상 혈액학, 혈청 화학 및 요분석을 포함하였다. 모든 안전성 실험실 분석을 중앙 실험실에서 수행하였다. 활력 징후를 주입 동안 15분(± 5 분)마다, 그리고 주입 후 1시간 및 2시간(± 15 분)마다 평가하였다.

대상체 또는 이들의 부모 또는 후견인은 개방형 방식으로 각 진료소 방문 시에 질의를 받았으며, 모든 가능한 방문 사이 유해 사례(AE)를 보고하도록 권장되었다. 보고된 AE를 사례의 해소 또는 안정화까지 모니터링하였다. 임상 및 실험실 AE를 유해 사례에 대한 국립 암 연구소 공통 용어 기준, 버전 5.0을 사용하여 등급화하였다. 안전성 평가를 아피테그로맵의 마지막 투여 후 12주 동안 계속하였다. 결과는 표 13에 나타나 있다.

심각한 치료 후 발생 유해 사례(TEAE), 즉, 시험 치료와 일시적으로 관련 있었지만, 반드시 시험 치료에 의해 유발되는 것은 아닌 유해 사례를 치료와 관련이 없는 것으로 결정하였다. "우선 용어"는 국제 의학 용어집(Medical Dictionary for Regulatory Activities)의 용어를 지칭한다. 따라서, 아피테그로맵은 적어도 20 mg/kg까지의 용량의 12개월의 요법 후에 허용 가능한 안전성 프로파일을 나타내었다. AE의 발생률 및 중증도는 기저 환자 모집단 및 누시너센 요법과 일치하였다. 가장 빈번하게 보고된 5가지 치료 후 발생 AE는 두통(24%), 발열(22%), 상기도 감염(22%), 기침(22%) 및 비인두염(21%)이었다. 보고된 대부분의 AE는 기저 장애 및 누시너

센 요법과 양립하였으며, 모든 심각한 사례는 아피테그로맵과 관련이 없었다.

[표 13]

안전성 평가 결과

치료 후 발생 유해 사례, n(%)	아피테그로맵 (n=10)			아피테그로맵 (n=48)			총계 (N=58)		
임의의 TEAE	9 (90.0)			44 (91.7)			53 (91.4)		
심각한 TEAE	1 (10.0)			4 (8.3)			5 (8.6)		
중단할 야기하는 TEAE	0			1 (2.1)			1 (1.7)		
3급 이상의 TEAE	0			3 (6.2)			3 (5.2)		
우선 용어, n(%)	1급	2급	총계	1급	2급	총계	1급	2급	총계
두통	2 (20.0)	0	2 (20.0)	11 (22.9)	1 (2.1)	12 (25.0)	13 (22.4)	1 (1.7)	14 (24.1)
상기도 감염	2 (20.0)	1 (10.0)	3 (30.0)	7 (14.6)	3 (6.3)	10 (20.8)	9 (15.5)	4 (6.9)	13 (22.4)
발열	1 (10.0)	2 (20.0)	3 (30.0)	6 (12.5)	4 (8.3)	10 (20.8)	7 (12.1)	6 (10.3)	13 (22.4)
가림	0	3 (30.0)	3 (30.0)	8 (16.7)	2 (4.2)	10 (20.8)	8 (13.8)	5 (8.6)	13 (22.4)
비인두염	1 (10.0)	2 (20.0)	3 (30.0)	8 (16.7)	1 (2.1)	9 (18.8)	9 (15.5)	3 (5.2)	12 (20.7)

약동학, 약력학 및 면역원성

약동학(PK), 약력학(PD) 및 면역원성 평가를 위하여, 각각 아피테그로맵 농도, 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도 및 항-아피테그로맵 항체를 결정하기 위한 혈액 샘플을 말초 정맥천자를 통해 각각의 약물 주입 전에 28일마다 수득하였다.

현재의 연구로부터의 데이터를 1상 단일 상승 용량 연구로부터의 데이터(문헌[Barrett et al. (2021) *Adv. Ther.* 38:3203])와 조합하는 경우, 연령 및 체중의 차이를 고려한 후에, SMA 대상체와 건강한 자원자 간에는 약동학적 프로파일의 차이가 없었다. 용량과 독립적으로, 모든 3개의 그룹에서 평균 아피테그로맵 수준의 안정성으로 4주 투여 간격의 적정성을 확인한다. 이들 시험에서, 아피테그로맵은 2 내지 30 mg/kg의 용량 범위에 걸쳐 선형 PK 프로파일을 갖는 용량 비례적 PK 프로파일을 나타내었다. 2 mg/kg 및 20 mg/kg 용량은 아피테그로맵 노출의 용량-의존적 및 용량-비례적 증가를 나타내었으며, 20 mg/kg 용량은 2 mg/kg 용량에 비해 혈청 농도의 대략 10배 증가를 달성하였다. 2-구획 모델을 사용하여, 아피테그로맵은 중앙 구획으로부터 선형 소실을 나타내었다. 아피테그로맵의 분포 부피는 4.30 리터였으며, 이의 제거는 하루에 0.118 리터였다. 평균 최종 반감기는 23 내지 40일이었다.

2 mg/kg 및 20 mg/kg 용량 둘 모두는 잠재성 마이오스타틴에 의해 측정되는 바와 같이 높은 표적 결합을 보였으며; 치료 후의 수준은 기준선 수준으로부터 100배 초과를 보였으며, 20 mg/kg 용량은 2 mg/kg 용량보다 더 높은 수준의 표적 결합을 가졌다. 그룹 1에서 고- 및 저-용량 아피테그로맵에 대한 반응의 차이는 표적 항원과 결합하는 항체의 대리 약력학적 척도인 잠재성 혈청 마이오스타틴 수준의 등급화된 상승에 의해 반영되었다. 2 mg/kg 및 20 mg/kg 용량 둘 모두가 진행 중인 대상체는 용량-비례적인 높은 정상 수준의 측정된 마이오스타틴에 신속하게 도달하였다. 더 높은 용량의 상승된 잠재성 마이오스타틴 수준은 연령 및 기능적 능력이 상이한 모든 3개의 그룹에 걸쳐 유사하였으며, 이는 체중 및 연령에 대한 용량의 선형성을 나타낸다.

표적 결합에 대한 대리물로서 잠재성 마이오스타틴의 생화학적 척도는 둘 모두의 농도에서 정상 상태의 신속한 달성을 나타내었지만, 수준의 차이는 저 용량이 표적을 완전히 포화시키지 못했으며, 이에 따라 최적의 치료 효과를 달성하지 못했다는 것을 시사한다. 그러나, 하기에 나타난 바와 같이, 아피테그로맵의 용량이 증가함에 따라, 효능의 크기는 표적 결합의 세기와 함께 증가하였다(문헌[Day et al. (2022) *BMC Pediatrics* 22:632]).

PK 및 PD 평가의 강건하고 일관적인 결과 및 아피테그로맵의 유리한 안전성 프로파일은 최소의 면역원성 또는 과민 반응을 뒷받침하며, 이는 1상 아피테그로맵 시험의 결과와 일치한다(문헌[Barrett et al. (2021) *Adv. Ther.* 38:3203]).

효능

운동 기능 결과를 스크리닝, 기준선(제1일) 및 연구 제56일, 제112일, 제168일, 제224일, 제280일 및 제364일에 평가하였다. 각 그룹에 대한 효능 종점은 표 14에 요약되어 있다. HFMSE의 각 항목은 0, 1 또는 2점을 허용하며, 이에 따라, 총 3점의 HFMSE 척도 점수의 증가는 2 또는 3가지의 점수화된 운동 항목 기술의 측정 가능한 개선을 나타내며, 총 6점의 HFMSE의 증가는 3 내지 6가지의 운동 기술의 개선을 나타낸다.

[표 14]

[0511] 12개월에서의 운동 기능 평가

	그룹 1			그룹 2	그룹 3		
	2세 초과와 보행 불가능 대상체(HFMSE)			5세 내지 21세의 보행 불가능 대상체(HFMSE)	5세 내지 21세의 보행 가능 대상체(RHS)		
	아피테그로맵 2 mg/kg + 누시너센	아피테그로맵 20 mg/kg + 누시너센	폴링	아피테그로맵 20 mg/kg + 누시너센	아피테그로맵 20 mg/kg 단일요법	아피테그로맵 20 mg/kg + 누시너센	폴링
(치료 의형 모집단)	8	9 ^a	17	14	11	12	23
일차 효능 종점	기준선 HFMSE 점수의 평균 변화			기준선 HFMSE 점수의 평균 변화	기준선 RHS 점수의 평균 변화		
기준선 점수의 평균 변화(95% CI)	5.3 (-1.5, 12.2)	7.1 (1.8, 12.5)	6.2 (2.2, 10.1)	0.6 (-1.4, 2.7)	-0.4 (-3.9, 3.1)	-0.3 (-2.0, 1.4)	-0.3 (-2.1, 1.4)
1점 이상의 증가를 달성한 대상체, n(%)	7 (77.8)	7 (87.5)	14 (82)	9 (64.3)	4 (36.0)	5 (42)	9 (39)
3점 이상의 증가를 달성한 대상체, n(%)	5 (55.6)	5 (62.5)	10 (59)	4 (28.6)	3 (27)	2 (17)	5 (22)
5점 이상의 증가를 달성한 대상체, n(%)	5 (55.6)	5 (62.5)	10 (59)	2 (14.3)	1 (9)	0	1 (4.4)

[0512]

[0513]

20 mg/kg의 아피테그로맵을 받는 그룹 1 대상체는 HFMSE 점수의 평균 7.1점 증가를 달성하였으며; 62.5%는 5점 이상의 증가를 나타내었다. 3명의 대상체(35%)는 10점 초과와 증가를 달성하였다. 아피테그로맵 2 mg/kg을 받는 그룹 1 대상체는 HFMSE 점수의 평균 5.3점 증가를 달성하였으며; 56%는 5점 이상의 증가를 나타내었다. 고- 및 저-용량 아암을 조합한 경우, RULM이 증가하였다; 31%(5/16명)의 대상체는 기준선에 비하여 2점 이상의 증가를 달성하였다. 이 더 어린, 조기에 치료받는 그룹 1의 대상체는 또한, WHO 운동 지표의 획득을 나타내었다.

[0514]

고 용량 및 저 용량 아피테그로맵에 대한 임상 반응의 이러한 차이는 약력학적 반응, 즉, 잠재성 혈청 마이오스타틴 수준의 등급화된 상승에 반영되었다. 2 mg/kg 및 20 mg/kg 용량 둘 모두가 진행 중인 대상체는 용량-비례하는 높은 정상 수준의 잠재성 마이오스타틴에 신속하게 도달하였다.

[0515]

그룹 1 대상체의 HFMSE 점수의 증가는 12개월 치료 기간에 걸쳐 증가하였으며, 용량 의존적이었다. 2 mg/kg 및 20 mg/kg 용량 둘 모두는 조기의, 즉, 2개월만큼 조기의 개선을 초래하였다.

[0516]

나중에 SMN-표적화 요법을 개시하였던 나이가 더 많은, 보행 불가능 그룹 2는 더욱 중등의 변화를 보였으며, HFMSE 점수의 평균 증가는 0.6점이었다(n=14)(표 14). 대다수의 대상체는 아피테그로맵을 사용한 12개월의 치료 동안 이들의 기준선 HFMSE 점수를 안정화시키거나 증가시켰다. 누시너센 단독으로 치료받은 이 연구 모집단에서 예상되는 임상 과정은 운동 기능 저하 또는 안정성 중 어느 하나일 것이다(문헌[Chiriboga et al. (2020) *Neurology* 94:166]; 문헌[Darras et al. (2019) *Neurology* 92(21):e2492-e2506]; 문헌[Mercuri et al. (2019) *Neurology* 93:e1241-e1247]). 그러나, 본 연구에서, HFMSE 점수의 3점 또는 5점 증가를 달성하는 대상체의 수는 각각 4명(28.6%) 및 2명(14.3%)이었다. RULM 척도의 증가는 더 어린, 조기에 치료받는 그룹에서 관찰되는 것과 유사하였으며, 36%(n=5)의 대상체가 기준선으로부터 임상적으로 유의한 2점 이상의 개선을 달성하였다(문헌[Coratti et al. (2020) *Neuromuscul Disord* 30:756]).

[0517]

사후 분석에서, 이 보행 불가능 그룹 2의 대상체를 사춘기 전 또는 사춘기 후 중 어느 하나로 간주하였으며, 사춘기의 추정치는 약 12세였다. 5세 내지 11세는 12세 내지 21세의 대상체에 비하여 더 큰, 기준선으로부터 1.6점의 평균 HFMSE 증가를 가졌다. 더 높은 백분율의 이 사춘기 전 하위모집단이 또한 개선된 HFMSE 점수를 달성하였으며; 50%는 HFMSE의 3점 초과와 증가를 경험하였다. 이 그룹 내의 1명의 대상체는 또한 2개의 새로운 WHO 운동 지표를 획득하였다.

[0518]

아피테그로맵을 받는 그룹 3 대상체는 RHS 점수의 3점 이상(27%) 및 5점 이상(9%)의 개선으로서, 대상체의 하위 집단에서 개선을 나타냈다. 종합하여, 그룹 3에서 만성 누시너센을 받고 있거나, 그렇지 않은 대상체의 17%가 RHS 척도의 3점 이상의 개선을 달성하였다.

[0519]

보행 가능 그룹 3을 2개의 동일한 아암, 누시너센을 받는 아암 및 임의의 SMN-표적화 요법을 받지 않는 아암으로 모집하였다. 모두 아피테그로맵 20 mg/kg을 받았다(n=23). RHS 점수의 관찰된 평균 변화는 기준선으로부터 -0.3점이었다. 대다수의 이들 대상체는 치료의 결과로서 RHS 점수의 안정화 또는 1점 초과와 개선을 보였다. 운동 기능의 이 변화 또는 안정화는 이 연구 모집단에 대하여 예상되는 시간이 지남에 따른 운동 기능의 저하와 우호적으로 비교된다(문헌[Coratti et al (2020) *Neuromuscul Disord* 30:756]). 단일요법으로서 아피테그로맵을 받는 상당한 백분율의 대상체(n=11)는 양성 반응을 나타내었으며; 27%는 RHS 점수에서 적어도 3점 증가를 달

성하였으며, 9%는 적어도 5점 증가를 달성하였다. 아피테그로맵 및 누시너센을 받는 대상체 중에, 2명(17%)의 대상체는 RHS의 3점 증가를 달성하였다.

[0520] 둘 모두의 보행 불가능 그룹을 조합한 경우, 선행 누시너센 요법의 기간과 기준선으로부터 12개월 HFMSE 변화 간에는 상관관계가 관찰되지 않았다. 이는 운동 기능의 개선이 이 시험에서 적어도 부분적으로 아피테그로맵 때문이며, 단지 SMN-표적화 요법 때문이 아님을 나타내는 추가의 증거이다. 이들 대상체는 SMN-표적화 요법을 받고 있었으며, 이에 대한 관찰된 이익은 가장 어리고 가장 적은 장애에서 가장 강건한 것으로 알려져 있으며, 연령은 초기 개선 속도 및 전체 치료 반응에서 가장 중요한 인자였다(문헌[Kong et al. (2021) *Sci Transl Med* 13:eabb6871]). SMN-표적화 요법이 진행 중인 대상체는 유아가 더 정상적으로 발달함에 따라 HFMSE 개선의 속도가 치료 기간의 함수로서 둔화되는 것을 경험하는데, 이는 추가의 신경변성이 차단되거나 둔화되었기 때문이다. 현재 시험 중인 대상체는 평균 2년 이상 동안 누시너센을 투여받았으며, 이는 누시너센과 관련하여 단지 적당한 이득만이 나타나는 기간에 해당한다(문헌[Mercuri et al. (2018) *N Engl J Med* 378: 625]; 문헌[Finkel et al. (2017) *N Engl J Med* 377:1723]). SMN-표적화 요법의 이 배경에 대하여, 고 용량 아피테그로맵을 받고 있는 더 어린, 조기에 치료받는 보행 불가능 대상체에서 관찰되는 HFMSE 점수의 평균 7.1점 개선은 장기간 누시너센 추적 관찰 연구에서 관찰되는 것보다 뛰어나다.

[0521] 5세 내지 21세의 보행 불가능 대상체(n=14)는 3점 이상의 기준선 HFMSE 점수의 개선을 달성하였다(n=4, 29%). 5세 내지 21세의 보행 가능 대상체(n=23)는 3점 이상의 기준선 RHS 점수의 개선을 달성하였다(n=5, 22%). 상기 언급된 바와 같이, HFMSE 점수의 임의의 증가 또는 안정화는 점진적인 감소를 나타내었던 비교할 만한 자연 경과 코호트에 비한 개선이다. 질병 진행의 둔화 및 질병 경과의 안정화는 제2형 및 제3형 SMA를 갖는 환자 및 이들의 간병인에 의해 임상적으로 유의한 것으로 간주된다(문헌[Mercuri et al. (2016) *Neuromuscul Disord* 26:126-131]; 문헌[Kaufmann et al. (2012) *Neurology* 79:1889-1897]). HFMSE 점수의 3점 변화는 2 또는 3가지 기술을 포함하는 임상적으로 의미있는 변화를 나타낸다. 6점 개선은 3 내지 6가지 기술의 개선을 반영한다. 운동 기술의 개선은 예를 들어, 구르거나 앉는 동안 및 누워 있는 자세에서 앉는 자세로의 전환 동안 몸통 제어, 또는 더 나은 기동성을 가능하게 하는 기능의 통합 개선, 및 이들의 현재의 운동 기술을 보다 뛰어나게 사용할 수 있도록 하는 근위 및 원위 기능의 전환 및 통합, 예를 들어, 지지 없이 앉기 또는 기어가기를 포함한다(문헌[Roualt et al. (2017) *Neuromuscul Disord* 27:428-438]).

[0522] 상기 언급된 바와 같이, 누시너센 치료의 기간과 아피테그로맵 치료에 대한 반응 간에는 관계가 없었다. 또한, 운동 기능 점수의 변화는 아피테그로맵 단일요법이 진행 중이던지, 누시너센과 함께 아피테그로맵이 진행 중이던지 관계없이, 보행 가능 그룹의 대상체에 대하여 유사하였으며, 이는 아피테그로맵 치료의 효능의 더 추가적인 증거를 제공한다.

[0523] 누시너센과 함께 아피테그로맵 치료는 누시너센의 효과를 넘는 아피테그로맵의 이익을 나타내었다. 선행 누시너센 요법의 기간과 12개월에 걸친 HFMSE 점수의 개선 간에는 상관관계가 관찰되지 않았다. 또한, 2 mg/kg 및 20 mg/kg의 둘 모두의 투여량 그룹은 운동 점수의 초기 이익을 나타내었다. 또한, 저 용량 코호트의 더 큰 잠재성은 아피테그로맵 기인 효과를 추가로 뒷받침한다.

[0524] 통계적 분석

[0525] 안전성 및 효능 종점을 그룹, 용량 아암, 그룹-용량 조합 및 SMN-표적화 요법이 치료 계획에 포함되었는지 여부에 따라 12개월에 분석하였다. 활력 징후 및 실험실 결과를 치료 그룹 내의 대응 표본 t-검정, 그룹 1 용량 아암 간의 독립 표본 t-검정을 사용하여 평가하고, 2-측 95% 신뢰성 구간(CI)을 대응 표본 및 독립 표본 차이에 대하여 계산하였다.

[0526] TEAE의 발생률을 단일 그룹에 대하여 정확한 이항 검정을 사용하여, 그리고 그룹 1 저 용량 및 고 용량 대상체를 비교하기 위해 피셔(Fisher)의 정확 검정을 사용하여 평가하였다. 일차 효능 종점을 그룹 내의 대응 표본 t-검정을 사용하여 분석하였다. 연속 종점을 그룹 내의 대응 표본 t-검정을 사용하여 분석하였으며, 대응하는 2-측 95% 신뢰 구간(Ci)을 계산하였다. 그룹 1에서 그룹간 분석을 위한 독립 표본 t-검정을 수행하였으며, 차이의 2-측 95% CI를 계산하였다. 비, 및 윌슨(Wilson) 방법에 기초한 95% CI를 2진 종점에 대하여 계산하였다. 연속 종점을 모집단을 다루는 종단 모델 별로, 그리고 공변량으로서, 시간, 용량 및 용량-시간 상호작용, 그룹 1 결과에 대한 잠재적인 공변량으로서 부가되는 연령, SMN-표적화 치료 기간 및 스크리닝 HFMSE 점수를 갖는 대상체 변이 별로, 추가로 탐구하였다.

[0527] 초기 약물 노출(PK) 및 표적 결합(PD)을 평가하기 위한 사전 특정된 중간 분석을 수행하였다. 그룹 2 및 3의 경

우, 각 그룹에서 대략 4명의 대상체가 적어도 2회 용량의 아피테그로맵을 받은 후에 분석을 수행하였다. 그룹 1의 경우, 대략 6명의 대상체가 적어도 2회 용량의 아피테그로맵을 받은 후에 분석을 수행하였다. 중간 분석 결과 및 이용 가능한 안전성 데이터에 기초하여, 그룹-특이적 용량 수준을 변경할 수 있었지만, 4주 투여 빈도를 일정하게 유지하였다.

[0528] 실시예 2. 후기-발병 SMA를 갖는 대상체에서의 아피테그로맵의 24개월 치료 연구

[0529] 요약

[0530] 24개월 동안 아피테그로맵 및 승인된 SMN-표적화 요법으로 치료받았던 2세 내지 21세의 보행 불가능 제2형 및 제3형 SMA 대상체는 HFMSE 및 RULM 점수의 기준선으로부터의 평균 변화에 의해 측정되는 바와 같은 운동 기능의 지속적이고 오래 가는 개선을 나타내었다. 24개월의 치료 후에 새로운 안전성 위험이 확인되지 않았다. 약동학적 및 약력학적 데이터는 24개월 내내 임상적으로 관찰된 용량 반응과 일치하였으며, 아피테그로맵 표적 결합을 확인하였다. 20 mg/kg(고) 용량은 2 mg/kg(저) 용량을 능가하였지만, 저 용량을 받는 대상체를 고 용량으로 전환한 경우, 운동 기능 성능의 차이가 좁혀졌다. 이 연구에서 일상 생활의 활동, 피로 및 지구력의 측정은 SMA 환자의 삶의 질의 지속적인 개선의 첫번째 증거를 제공하였다.

[0531] 공개 라벨 연장 인구통계

[0532] 실시예 1에 기재된 2상 시험으로부터의 58명의 대상체 중 57명이 12개월 치료 기간이 24개월로 연장되는 공개 라벨 연장 기간에서 치료를 계속하도록 선택하였다. 55명의 대상체가 24개월 연장 기간을 완료하였으며, 이들 모두가 공개-라벨 방식으로 4주마다 20 mg/kg의 용량의 아피테그로맵을 받았다. 이들 대상체의 인구통계 및 기준선 특징은 표 15에 나타나 있다.

[0533] [표 15]

[0534] 연장 연구 대상체의 인구통계 및 기준선 특징

N (투여)	5세 내지 21세 제2/3형 20 mg/kg + 누시너센	보행 불가능 2세 이상 제2형 2 mg/kg + 누시너센	보행 가능 5세 내지 21세 제3형 20 mg/kg + 누시너센
	15	10	11
스크리닝 시의 평균 연령 (최소치, 최대치)	11.7 (8, 19)	4.1 (2, 6)	12.1 (7, 19)
기준선에서의 누시너센 용량 중단	5.1 (2, 9)	5.5 (2, 9)	NA
적추측만중(n, %)	1	0	0
구축(n, %)	11, 73.3	4, 40	7, 63.6
평균 RHS 점수 (최소치, 최대치)	13, 86.7	8, 80	6, 54.5
평균 HFMSE 점수 (최소치, 최대치)	NA	NA	NA
평균 HFMSE 점수 (최소치, 최대치)	22.7 (13, 39)	26.1 (12, 44)	23.5 (14, 42)
평균 HFMSE 점수 (최소치, 최대치)	NA	NA	NA

[0535] 보행 불가능 대상체를 2가지 코호트에서 고려하였다: (1) 5세에 또는 그 이후에 누시너센 요법을 시작한 제2/3형, 5세 내지 21세; 및 (2) 5세 이전에 누시너센 요법을 시작한 제2형, 2세 이상. 보행 가능 코호트는 5세 내지 21세의 제3형 대상체를 포함하였으며, 표 15에 나타난 바와 같이 이 중 일부는 단일요법으로서 아피테그로맵으로 치료받았으며, 이 중 일부는 아피테그로맵 및 누시너센으로 치료받았다.

[0537] 안전성

[0538] 표 16에 나타난 바와 같이, 24개월의 치료에 걸쳐 새로운 안전성 위험이 확인되지 않았다. 치료 후 발생 유해 사례(TEAE)의 발생률 및 유형은 기저 질병 및 SMN-표적화 요법과 일치하였다. 사망 또는 예상치 못한 심각한 유해 반응이 보고되지 않았다. 총 14건의 심각한 TEAE가 24개월 치료 기간에 걸쳐 보고되었으며; 모두 각각의 시험 조사자에 의해 아피테그로맵과 관련 없는 것으로 평가되었다. 가장 흔한 5가지 TEAE는 두통, 발열, 상기도 감염, 기침 및 비인두염이었으며; 이들은 대부분 중증도가 경증 내지 중등도였으며, 이는 이전의 12개월 시험 기간의 것과 일치하였다.

[0539] [표 16]

[0540] 24개월의 아피테그로맙 치료에 걸쳐 관찰되는 TEAE

치료 후 발생 유해 사례(TEAE)	아피테그로맙 2 mg/kg (n=10) n (%)	아피테그로맙 20 mg/kg (n=48) n (%)	총계 (n=58) n (%)
임의의 TEAE	10 (100)	45 (93.8)	55 (94.8)
임의의 심각한 TEAE	3 (30)	11 (22.9)	14 (24.1)
약물 중단을 야기하는 임의의 TEAE	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (1.7)
임의의 3급 이상의 TEAE	2 (20)	9 (18.8)	11 (19)

[0541]

[0542] 효능

[0543]

보행 불가능 대상체는 24개월의 아피테그로맙 치료에 걸쳐 운동 기능이 계속 개선되었다. 사후 분석에서는 둘 모두의 보행 불가능 코호트로부터의 대상체, 즉, 5세 이전에 누시너센 치료를 개시하였던 코호트 및 5세에 또는 그 이후에 누시너센 요법을 개시한 코호트로부터의 보행 불가능 환자를 함께 풀링하였다. 이들 대상체는 2세 내지 12세였으며, 2 mg/kg 또는 20 mg/kg 아피테그로맙 중 어느 하나로 치료받았다. 이 풀링된 코호트는 16명의 대상체로 이루어졌으며, 50%는 5세 이전에 누시너센을 개시하였고, 50%는 5세에 또는 그 이후에 누시너센 요법을 개시하였다. 감수성 분석은 연구 동안 수행된 척추측만증 수술 후의 임의의 HFSME 데이터를 배제하였다. COVID 장소 접근 제한으로 인해 아피테그로맙 용량을 놓친 대상체를 배제하지 않았다(문헌[Crawford et al (2022) TOPAZ extension: 24 month efficacy and safety of apitegromab in patients with later-onset Spinal Muscular Atrophy (type 2 and type 3 SMA), presented at Cure SMA, June 2022]).

[0544]

도 2a는 HFSME의 기준선에 비한 평균 변화(95% CI)가 12개월에 3.6점의 증가였고, 24개월에 4.4점의 증가였음을 보여준다.

[0545]

도 2b는 RULM의 평균 변화(95% CI)가 12개월에 1.3점의 증가였고, 24개월에 2.3점의 증가였음을 보여준다. RULM의 1점 이상의 증가는 12개월 후에 이들 대상체의 48%에서, 그리고 24개월 후에 67%에서 관찰되었다. RULM의 2점 이상의 증가는 12개월 후에 이들 대상체의 40%에서, 그리고 24개월 후에 50%에서 관찰되었다.

[0546]

SMA 약화의 합병증, 예컨대 구축 및 척추측만증은 질병 진행에 걸쳐 축적되어, 기능적 능력에서의 개선을 제한할 수 있다. 척추측만증 수술은 SMAS 환자에서 운동 능력에 부정적인 영향을 미치는 것으로 나타났다. 문헌[Dunaway Young et al. (2020) *J Neuromusc Dis* 7:183]에서는 14/17명의 SMA 환자가 수술 후 적어도 3개월에 평가되는 바와 같은 HFMSE 척도에서 3점 초과를 손실하였고; 나머지 3명의 환자가 최소의 변화를 가졌음이 관찰되었다. 3점 초과를 손실하였던 환자는 12.1점의 평균 손실을 가졌다(SD=8.9).

[0547]

표 17은 아피테그로맙 및 누시너센으로 치료받는 2세 내지 21세의 보행 불가능 제2/3형 대상체에서의 이러한 개선을 보여준다.

[0548]

[표 17]

[0549]

2세 내지 21세의 제2/3형 대상체에서의 HFMSE 및 RULM 변화

	12개월	24개월
HFSME의 평균 변화 (95%CI)	3.6의 증가 (1.2, 6.0)	4.4의 증가 (2.0, 6.9)
HFMSE의 1점 이상의 변화	72%에서 달성됨 (23,32)	64%에서 달성됨 (18,28)
HFMSE의 3점 이상의 변화	42%에서 달성됨 (13,32)	46%에서 달성됨 (13/28)
RULM의 평균 변화 (95%CI)	1.3의 증가 (0.2, 2.3)	2.3의 증가 (1.2, 3.4)
RULM의 1점 이상의 변화	48%에서 달성됨 (15/31)	67%에서 달성됨 (20/30)
RULM의 2점 이상의 변화	40%에서 달성됨 (12/31)	50%에서 달성됨 (15,30)

[0550]

[0551]

사후 관찰은 SMA 중증도의 2가지 하류 합병증(구축 및 척추측만증)과, 각각의 일차 기능적 운동 척도에서의 기준선으로부터의 변화 간의 역의 상관관계를 보여주었다. 등록 시에, 임의의 기존의 척추측만증 또는 구축은 이전 6개월에 걸쳐 안정적이고, 임상적 판단에 기초하여, 연구 기간 동안 안정적일 것으로 예상되어야 했다. 이들 제한은 연구 동안 측정 가능한 아피테그로맙 효과의 교란요인을 제한하고자 하는 것이었다. 조합된 모든 그룹 1

내지 3에서, 대상체의 66%는 구축을 가졌으며, 50%는 척추측만증을 가졌다. 연구의 시작 시에 척추측만증 및 구축의 존재가 없는 보행 불가능 SMA 그룹 1 및 2의 대상체(각각 65% 및 40%의 기준선 풀링 부재)는 6점의 운동 기능 개선의 평균 변화에 근접하였으며, 이는 등록 시에 척추측만증 및 구축을 갖는 대상체에서의 2점과 비교된다. 척추측만증 및 구축이 없는(기준선에서 각각 52% 및 50% 부재) 보행 가능 제3형 SMA 그룹의 대상체(RHS를 사용하여 측정되는 풀링된 대상체)는 RHS의 1점의 증가에 접근하였던 한편, 등록 시에 척추측만증 및 구축이 있는 대상체는 -1점의 감소를 가졌다.

[0552] 아피테그로맵 단일요법을 받았던 보행 가능 대상체는 24시간 치료 기간에 걸쳐 이들의 운동 기능이 안정화되었다. 이들 대상체는 전형적으로 치료받지 않거나 누시너센 단독으로 치료받는 경우, 저하될 것으로 예상된다(문헌[Yang et al. (2022) *Adv Ther* 39:1915]). RHS의 이들의 평균 변화(95% CI)는 12개월에 0.3점의 감소였으며, 24개월에 1.8점의 감소였다. 12개월에, 22%는 RHS의 기준선으로부터 3점 이상의 증가를 달성하였으며, 24개월에, 24%는 기준선으로부터 3점 이상의 증가를 달성하였다.

[0553] 아피테그로맵 및 누시너센 둘 모두를 받았고, 또한 전형적으로 저하되는 것으로 예상되었던 보행 가능 대상체는 또한, 24개월에 걸쳐 이들의 운동 기능이 안정화되었다. RHS의 이들의 평균 변화(95% CI)는 12개월에 0.3점의 감소였으며, 24개월에 0.7점의 감소였다. 12개월에 17%는 RHS의 기준선으로부터 3점 이상의 증가를 달성하였으며, 24개월에 20%는 기준선으로부터 3점 이상의 증가를 달성하였다.

[0554] 아피테그로맵의 치료 효과의 지속성의 추가의 증거는 운동 기능의 2가지 척도인 HFSME와 RULM 간의 상관 관계, 및 시간이 지남에 따른 이 상관관계의 증가이다. 도 3은 2년에 걸쳐, 대부분의 보행 불가능 대상체가 12개월(도 3a) 및 24개월(도 3b) 둘 모두에 이들의 HFMSE 및 RULM 점수 둘 모두를 개선시켰음을 보여준다. 12개월에 2가지 척도 간의 상관관계는 $r=0.28$, $p=0.1216$ 이었으며; 이는 24개월에 $r=0.58$, $p=0.0011$ 로 증가하였다. 이러한 증가는 아피테그로맵 치료가 1년차에 획득된 것들을 초과하는 운동 기능의 추가의 획득을 치료 2년 차에 제공하는 것을 보여준다.

[0555] 맹검 고-대 저-용량 아암에서 더 어린, 보행 불가능 대상체(제2형, 2세 이상)는 구체적인 아피테그로맵 치료 이익의 추가의 증거를 제공하였다. 고 용량 아암에서 대상체는 저 용량 아암에서의 대상체보다 더 높은 HFSME 및 RULM 점수를 가졌다. 그러나, 고 용량으로 전환되는 경우, 성능의 차이가 좁혀졌다(도 4). 더 많은 대상체가 더 높은 용량으로 전환됨에 따라, HFMSE 및 RULM 둘 모두의 차이는 계속 좁혀졌고, 제104주까지, 2 mg/kg으로 투여되었던 모든 대상체가 20 mg/kg으로 전환되었던 경우, 결과는 유사하였다.

[0556] 2년의 아피테그로맵 치료에 걸쳐, HFSME의 개선은 제2형 및 보행 불가능 제3형 대상체에서 연령과 상관관계가 있었으며, 더 어린 대상체는 나이가 더 많은 대상체보다 기준선에 비하여 HFMSE 점수의 더 큰 증가를 보였다(도 5). 연령에 대하여 조정한 후, 대상체의 기준선 체중은 HFMSE의 변화와 상관관계가 없었다.

[0557] 2년차의 아피테그로맵 치료에서, 표적 결합은 운동 기능의 개선과 계속 상관관계가 있었으며, 즉, 효능에 대한 약력학적 마커를 계속 제공하였다. 잠재성 마이오스타틴의 양 및 잠재성 마이오스타틴의 배수 변화 둘 모두는 도 6a에 나타난 바와 같이 대상체가 치료를 시작한 연령에 대해 정규화되는 경우, 운동 기능의 개선의 약력학적 마커를 제공하였다. 잠재성 마이오스타틴 농도의 함수로서 HFSME 점수의 기준선으로부터의 변화의 선형 회귀 플롯은 상관관계가 매우 유의하였음($p=0.0003$, $n=30$)을 보여주었다. 도 6b에 나타난 바와 같이, 잠재성 마이오스타틴의 배수 변화의 함수로서 HFSME 점수의 기준선으로부터의 변화의 선형 회귀 플롯은 상관관계가 또한 매우 유의하였음($p=0.0070$, $n=22$)을 보여주었다.

[0558] **삶의 질**

[0559] 하기의 결과는 아피테그로맵이 SMA를 갖는 환자에서 삶의 질에 대한 개선을 제공하는 SMA에 대한 처음의 근육-표적화 접근법임을 나타낸다. 이들 개선은 백그라운드 SMN 상향조절제 치료(SMN 요법)로 관찰될 수 있는 임의의 개선에 더하여 이루어진다.

[0560] 삶의 질을 일상 생활의 활동(ADL) 및 피로의 척도에 의해 평가하였다. 일상 생활의 활동을 장애 인벤토리 컴퓨터 적응 검사의 소아 평가(PEDI-CAT) 척도에 의해 측정하였다. 피로를 환자 보고 결과 측정 정보 시스템(PROMIS) 및 지구력 서틀 블록 및 박스 검사(ESBBT) 둘 모두에 의해 측정하였다.

[0561] PEDI-CAT는 소아 일상 활동 기능 및 이동성을 측정하였다. 이는 1 내지 4의 척도로 점수화되며, 1은 대상체가 수행할 수 없음을 의미하고, 4는 대상체가 작업을 용이하게 수행할 수 있음을 의미한다. 5세 이전에 누시너센 치료를 시작하였던 2세 이상의 보행 불가능 제2형 대상체는 12개월 후에 기준선보다 평균 1.9점, 그리고 24개월 후에 기준선보다 3.0점 더 이들의 일상 생활 활동 점수가 개선되었다. 이들 대상체는 12개월 후에 기준선보다

평균 0.4점, 그리고 24개월 후에 기준선보다 평균 2.6점 더 이들의 이동성 점수가 개선되었다. 5세 이후에 누시너센 치료를 시작하였던 5세 내지 21세의 보행 불가능 제2형 및 제3형 대상체는 12개월 후에 기준선보다 평균 0.9점, 그리고 24개월 후에 기준선보다 0.7점 더 이들의 일상 생활 활동 점수가 개선되었다. 5세 내지 21세의 보행 가능 제3형 대상체는 12개월 후에 기준선보다 평균 2.8점, 그리고 24개월 후에 기준선보다 1.8점 더 이들의 일상 생활 활동 점수가 개선되었다.

[0562] 효능 연구를 위해 상기 기재된 바와 같은, 제2형 및 보행 불가능 제3형 대상체의 풀링된 코호트에 대한 PEDI-CAT의 일상 생활의 활동 및 이동성 도메인에 대한 아피테그로맷의 효과가 **도 7**에 나타나 있다. ADL 및 이동성 둘 모두의 기준선으로부터의 변화는 치료 2년차에 계속 증가하였다.

[0563] PROMIS는 환자 보고된 피로의 결과 척도이다. 척도는 온건한 주관적인 피로감으로부터 최악하게 하는 지속적인 소모감까지의 범위이다. 더 낮은 점수는 더 적은 피로를 반영한다. 부모는 5세 미만의 대상체를 위하여 점수를 제공하며, 대상체가 18세 이상인 경우 대상체가 점수를 제공하며, 어느 하나가 5세 내지 17세의 대상체의 점수를 제공할 수 있다.

[0564] 5세 이전에 누시너센 치료를 시작하였던 2세 이상의 보행 불가능 제2형 대상체는 12개월 후에 기준선으로부터 평균 5.5점, 그리고 24개월 후에 기준선으로부터 평균 5.0점까지 이들의 PROMIS 점수가 낮아졌다. 5세 이후에 누시너센 치료를 시작하였던 5세 내지 21세의 보행 불가능 제2형 및 제3형 대상체는 12개월 후에 기준선으로부터 평균 0.6점, 그리고 24개월 후에 기준선으로부터 평균 1.3점 더 이들의 점수가 낮아졌다. 5세 내지 21세의 보행 가능 제3형 대상체는 12개월 후에 기준선으로부터 평균 3.2점, 그리고 24개월 후에 기준선으로부터 평균 4.5점 더 이들의 점수가 낮아졌다.

[0565] 효능 연구를 위해 상기 기재된 바와 같은, 제2형 및 보행 불가능 제3형 대상체의 풀링된 코호트에 대하여, PROMIS에 의해 측정된 바와 같은, 피로에 대한 아피테그로맷의 효과가 **도 8**에 나타나 있다. 피로 점수의 기준선으로부터의 변화는 치료 2년 차에 계속 감소하였으며, 이는 대상체의 피로의 감소를 반영한다.

[0566] PEDI-CAT 및 PROMIS 결과는 표 18에 요약되어 있다. 결과는 95% 신뢰 구간 및 그룹당 대상체의 수를 포함한다.

[0567] [표 18]

[0568] **일상 생활의 활동, 이동성 및 피로의 개선**

대상체 특징	12개월 종점			24개월 종점		
	PEDI-CAT 활동	PEDI-CAT 이동성	PROMIS	PEDI-CAT 활동	PEDI-CAT 이동성	PROMIS
보행 불가능 제2형 2세 이상; 5세 이전에 누시너센	1.9의 증가 (-0.3, 4.1) (n=11)	0.4의 증가 (-2.4, 3.2) (n=11)	-5.5의 감소 (-10.1, 0.9) (n=4)	3.0의 증가 (1.8, 4.1) (n=14)	2.6의 증가 (0.4, 4.7) (n=14)	-5.0의 감소 (-8.9, 1.1) (n=10)
보행 불가능 제2/3형 5세 내지 21세; 5세 이후에 누시너센	0.9의 증가 (-1.4, 3.2) (n=12)	ND	부모 -0.6의 감소 (-5.9, 4.7) (n=10) 성인 -3.5의 감소 (-35.3, 28.3) (n=2)	0.7의 증가 (-1.8, 3.2) (n=8)	ND	부모 -1.3의 감소 (-6.7, 4.0) (n=9) 성인 -3.5의 감소 (-9.9, 2.9) (n=2)

[0569]

[0570] ESBTT는 대상체가 얼마나 빨리 피로해지는 지의 척도를 제공하는 근지구력 측정 도구이다. 이는 SMA에서 상완 기능에 대한 처음 입증된 감수성 피로도 검사이며, 지구력의 치수를 부가함으로써, 팔 운동 기능에 집중한 다른 결과 척도, 예컨대 RULM을 보완한다(문헌[Mazzone et al. (2017) Muscle Nerve 55:869-874]). 상완 기능의 개선은 자족 및 지구력과 관련된 삶의 질의 개선을 나타낸다. 대상체는 1분 동안 블록을 개별적으로 하나의 박스에서 또 다른 박스로 옮기도록 요청받으며; 더 많은 수의 블록을 옮긴 것은 더 큰 근지구력을 나타낸다. 5세 이후에 누시너센을 받았던 5세 내지 21세의 보행 불가능 제2형 및 제3형 대상체는 12개월의 아피테그로맷 치료 후에 기준선으로부터 280.8점의 증가된 ESBTT 점수(95% CI -22.7 내지 584.2; n=8), 그리고 24개월의 아피테그로맷 치료 후에 기준선으로부터 147.9점의 증가(95% CI 0.6 내지 295.2; n=8)를 보였다. 3회 연속 용량의 아피테그로맷을 놓친 대상체를 배제하였다. 12개월 및 24개월 치료 기간에 걸친 증가는 RULM에 의해 측정되는 증가된 팔 운동 기능과 일치한다.

[0571] 삶의 질을 또한 24개월 연장에 등록된 동안 12명의 보행 불가능 제2형 및 제3형 SMA 대상체 또는 이들의 간병인과 정성적인 인터뷰를 수행함으로써 평가하였다. 훈련된 인터뷰 진행자는 12세 내지 21세의 대상체 또는 4세 내

지 13세의 대상체의 간병인과 심층적인 개념 도출 인터뷰를 수행하였다. 반구조화된 인터뷰 가이드는 대상체의 SMA 및 아피테그로움을 사용한 이들의 치료에 대한 인식 및 경험에 관한 것이었다. 참여자는 이들이 연구 동안 경험하거나 관찰할 수 있는 변화 및 임의의 의미 있는 치료 이익에 대한 이들의 경험에 관한 질의를 받았다. 구체적으로, 참여자를 신체적 기능, 사회적 영향 및 감정적 영향에 대해 탐색하였다. 인터뷰 동안 대상체는 특정 증상에 관하여 질의를 받았으며, 증상이 TOPAZ 시험에 참여하기 전에 관찰되었는지 여부, 증상이 시험 동안 시작된 경우, 증상 빈도 및 중증도, 및 시험으로부터 초래된 변화의 질의를 받았다.

[0572] 대상체 또는 이들의 간병인은 2상 연구에 참여하기 전에 이들이 경험하였던 징후 및 증상을 보고하였다. 연수 기능 증상의 발생률은 호흡기 감염(10/12); 보조 디바이스 사용(9/12); 폐 분비물 제거 또는 기침 불능(7/12); 호흡 곤란(5/12); 섭식/연하 곤란(3/12); 말하기 곤란(2/12); 및 코골이(1/12)였다. 근육 및 균형잡기 증상의 발생률은 근육 약화(12/12) 균형 문제 11/12; 긴장된 근육 및 힘줄(7/12); 근긴장도(5/12); 및 씹기 또는 미소 짓기 곤란(3/12)이었다. 배출 기능 증상의 발생률은 배뇨 곤란(1/12); 및 배변 곤란(7/12)이었다. 대상체는 또한 이들이 연구 전에 경험한 SMA의 다른 영향을 보고하였다. SMA의 영향의 발생률은 피로(12/12) 및 통증(4/12)이었다.

[0573] 또한, 대상체 또는 이들의 간병인은 연구에 참여하기 전에 이들이 경험한 SMA의 영향을 보고하였다. 영향의 발생률은 피로(12/12); 신체 기능(11/12); 의존성(11/12) 일상 활동(9/12); 사회적 활동(9/12); 심리사회적 감정적(7/12) 관계(5/12); 및 통증(4/12)이었다.

[0574] 시험에 참여하기 전에 증상이 문제가 되는 것으로 보고되었던 경우, 대상체 또는 간병인은 임의의 변화가 연구 동안 발생하였는지 여부를 질의받았다. 연수 증상의 개선의 발생률은 호흡기 감염(5/9); 보조 디바이스 사용(9/9); 폐 분비물 제거 또는 기침 불능(7/7); 호흡 곤란(2/6); 섭식/연하 곤란(3/3); 말하기 곤란(2/2); 및 코골이(1/1)였다.

[0575] 근육 및 균형잡기 증상의 개선의 발생률은 균형잡기(7/11)와 함께 근육 약화(12/12) 문제; 긴장된 근육 및 힘줄(3/7); 근긴장도(5/5); 및 씹기 또는 미소짓기 곤란(3/3)이었다. 배출 기능 증상의 개선의 발생률은 배뇨 곤란(1/1); 및 배변 곤란(5/7)이었다. 피로의 개선의 발생률은 (10/12)이고, 통증의 개선의 발생률은 (2/4)였다.

[0576] SMA의 영향의 개선의 발생률은 피로(12/12); 신체 기능(7/11); 의존성(7/11) 일상 활동(8/9); 사회적 활동(5/9); 심리사회적 감정적(4/7) 관계(3/5); 및 통증(4/12)이었다.

[0577] 변화가 기록되었던 각각의 증상 및 각각의 영향의 경우, 참여자는 증상을 0 내지 10의 척도로 평가하기 위하여, 시험에 참여하기 전에, 그리고 인터뷰 시 둘 모두에 질의를 받았으며, 0은 중증이 아니고, 10은 매우 중증이다.

[0578] 증상 분석의 결과는 도 9a 내지 도 9d에 나타나 있다. 증상은 본 발명자들에 의해 6가지 범주로 그룹화되었다, (1) 근육 기능 중증도; (2) 피로 중증도; (3) 연수 기능 중증도; (4) 배출 중증도; (5) 일상 생활 중증도에 대한 영향; 및 (6) 사회적 영향 중증도. 각 그룹의 구성성분은 연구에 참여하기 전(사전)과 치료 개시 24개월 후(사후)의 증상의 중증도를 비교하는 한 쌍의 수평선으로 나타나 있다.

[0579] 도 9a는 근육 기능의 평가의 결과를 보여준다. 본 발명자들은 근육 약화, 근육 긴장, 근긴장도 및 소근육 기술의 측정치를 근육 기능 중증도의 범주로 그룹화시켰다. 11명의 참여자 중 9명은 이 범주의 구성성분 중 하나 이상에 대한 결과를 보고하였으며, 각각 0 내지 10의 척도로 평가하였다. 근육 기능과 관련된 증상을 보고한 9명의 참여자 모두는 이들이 치료 후에 덜 중증이었음을 보고하였다.

[0580] 도 9b는 피로의 평가의 결과를 보여준다. 본 발명자들은 피로 및 아픔의 측정치를 피로 중증도의 범주로 그룹화시켰다. 11명의 참여자 중 8명은 이 범주의 구성성분 중 하나 이상에 대한 결과를 보고하였으며, 각각 0 내지 10의 척도로 평가하였다. 피로와 관련된 증상을 보고한 8명의 참여자 모두는 이들이 치료 후에 덜 중증이었음을 보고하였다.

[0581] 도 9c는 연수 기능의 평가의 결과를 보여준다. 본 발명자들은 기침, 연하 또는 섭식, 코골이, 호흡 및 말하기의 측정치를 연수 기능 중증도의 범주로 그룹화시켰다. 11명의 참여자 중 7명은 이 범주의 구성성분 중 하나 이상에 대한 결과를 보고하였으며, 각각 0 내지 10의 척도로 평가하였다. 연수 기능과 관련된 증상을 보고한 7명의 참여자 모두는 이들이 치료 후에 덜 중증이었음을 보고하였다.

[0582] 도 9d는 배출의 평가의 결과를 보여준다. 본 발명자들은 배뇨의 긴박성 및 빈도, 및 배변 변화의 측정치를 배출 중증도의 범주로 그룹화시켰다. 11명의 참여자 중 4명은 이 범주의 구성성분 중 하나 이상에 대한 결과를 보고하였으며, 각각 0 내지 10의 척도로 평가하였다. 배출과 관련된 증상을 보고한 4명의 참여자 모두는 이들이 치

료 후에 덜 중증이었음을 보고하였다.

[0583] 일상 생활에 대한 영향의 평가의 결과는 도 9e 및 도 9f에 나타나 있다. 도 9e는 의존성, 신체 기능, 균형잡기, 일상 활동, 이동성, 수면, 이동 및 낙상의 측정의 결과를 보여준다. 11명의 참여자 중 10명은 이 범주의 구성성분 중 하나 이상에 대한 결과를 보고하였으며, 각각 0 내지 10의 척도로 평가하였다. 일상 생활에 대한 이들 영향과 관련된 증상을 보고한 10명의 참여자 모두는 이들이 치료 후에 덜 중증이었음을 보고하였다.

[0584] 도 9f는 사회적 영향의 평가의 결과를 보여준다. 본 발명자들은 사회적 관계 및 자신감의 측정치를 사회적 영향 중증도의 범주로 그룹화시켰다. 11명의 참여자 중 5명은 이 범주의 구성성분 중 하나 이상에 대한 결과를 보고하였으며, 각각 0 내지 10의 척도로 평가하였다. 일상 생활에 대한 영향과 관련된 증상을 보고한 5명의 참여자 모두는 이들이 치료 후에 덜 중증이었음을 보고하였다.

[0585] 누시너센으로 치료받는 대상체에서의 아피테그로맵을 사용한 치료는 제2형 및 보행 불가능 제3형 SMA를 갖는 대상체에서 36개월에 걸쳐 PROMIS에 의해 측정되는 바와 같은 기능 및 지각된 피로의 환자/간병인 보고 결과의 지속적인 개선과 관련이 있었다. HFMSE 및 RULM에 의해 평가되는 바와 같은 운동 기능은 36개월 내내 제2형 및 보행 불가능 제3형 SMA를 갖는 대상체에서 지속적인 개선을 보여주었다.

[0586] **실시예 3. 후기-발병 척수 근위축증을 갖는 대상체에서의 아피테그로맵 및 SMN-표적화 요법의 3상 연구**

[0587] SAPHIRE(ClinicalTrials.gov 식별자: NCT05156320)는 무작위 배정, 이중-맹검, 위약 대조, 3상 임상 시험이다. 목적은 누시너센 또는 리스디플람을 사용한 백그라운드 요법을 받고 있는 후기-발병 척수 근위축증(SMA)을 갖는 대상체에서 운동 기능을 개선하기 위한 아피테그로맵의 안전성 및 효능을 평가하는 것이다. 생존 운동 뉴런(SMN) 상향조절제 요법은 운동 기능의 저하를 예방하거나 감소시킴으로써 임상 결과를 유의하게 개선하는 것으로 나타났지만, 대상체는 상당한 운동 기능 장애를 계속 앓는데, 이는 표적화된 SMN 상향조절제 요법이 SMN-의존적 경로에 집중하고, 이미 발생한 구축을 역전시키기 위해 골격근에 직접적으로 영향을 미치지 않기 때문이다. 결과적으로, 근육 구축을 해결할 수 있고, 그에 의해 SMA를 갖는 대상체에서 운동 기능을 개선시킬 수 있는 보완적인 치료적 근육-지향 요법에 대한 의학적 요구가 만족되지 않고 남아 있다. 아피테그로맵은 마이오스타틴 활성화의 선택적 저해제로서 새로운 작용 메커니즘을 통해, 백그라운드 SMN 상향조절제 요법으로 치료받고 있는 SMA를 갖는 대상체의 광범위한 모집단에서 운동 기능에 임상적으로 의미 있는 효과를 생성할 가능성을 갖는다.

[0588] 이 시험을 후기-발병 SMA(즉, 제2형 및 제3형 SMA)로 진단받고, 승인된 SMN 상향조절제 요법을 받고 있는 스크리닝 시에 2세 내지 21세인 대상체에서 행하여, 누시너센에 대한 보조 요법으로서 아피테그로맵의 효능 및 안전성을 확인하고, 리스디플람에 대한 보조 요법으로서 아피테그로맵의 효능 및 안전성을 평가할 것이다. 누시너센과 SMN 상향조절제 리스디플람은 둘 모두 기능적 SMN 단백질의 생성을 증가시킴으로써 SMA에서 SMN 단백질 결핍을 치료하기 때문에, 이전에 보고된 누시너센을 사용하여 관찰된 긍정적인 결과는 누시너센 및 리스디플람 둘 모두에 대한 보조 요법으로서 아피테그로맵을 조사하는 것을 뒷받침한다.

[0589] **환자 모집단**

[0590] 대상체는 이들이 스크리닝 시에 2세 내지 21세이고, 스크리닝으로부터 적어도 2년의 기대 수명을 갖는 것을 포함하는 사전 특정된 포함 기준을 만족할 것이다. 이들은 5q SMA의 문서화된 진단을 가져야 하며, 누시너센 또는 리스디플람을 받기 전에, 후기 발병, 즉, 제2형 또는 제3형 SMA로 진단받았다. 대상체는 스크리닝 시에 보행 불가능이어야 하며, 스크리닝 시에 WHO 운동 지표에 따라 독립적으로 앉을 수 있어야 한다. 대상체는 스크리닝 이전에 적어도 10개월의 누시너센을 사용하는 투여 또는 최소 6개월의 리스디플람을 사용하는 투여를 완료해야 한다. 대상체는 스크리닝 시에 10 이상 및 45 이하의 HFMSE 점수를 가져야 하며, 운동 기능 결과 측정을 수행하는데 방해가 될 신체적 제한을 갖지 않아야 한다. 대상체는 연구 약물 주입을 받을 수 있어야 하며, 정맥 내로 혈액 샘플을 제공할 수 있어야 하며, 생식 가능 연령의 여성 대상체는 피임 준수에 동의해야 한다.

[0591] 배제 기준은 임의의 시간에 오나센노진 아베파르보백-자이오이를 받음; 이전의 아피테그로맵을 사용한 치료; SMN 요법에 대한 중증 과민 반응 또는 과민증(intolerance)의 이전 병력; 및 Fc 도메인을 보유하는 모노클로날 항체 또는 재조합 단백질, 아피테그로맵 또는 아피테그로맵의 부형제에 대한 과민 반응의 이전 병력이 포함한다. 배제 기준은 또한, 침습적 환기 또는 기관절개술에 대한 요구; 지난 6개월에 걸쳐 안정적이지 않았으며, 시험 내내 안정할 것으로 예상되지 않는 영양 상태; 대부분의 영양이 이 경로에 의해 제공되는 위/비위 영양관에 대한 의학적 필요성; 및 스크리닝 이전 6개월 이내에 또는 시험 동안 예상되는 임의의 운동 기능 결과 척도에 대해 평가될 대상체의 능력을 실질적으로 제한할 가능성을 갖는 척추 또는 고관절 수술을 비롯한 주요

정형외과 또는 기타 개입 수술을 포함한다. 배제 기준은 스크리닝 전 3개월 또는 5 반감기 중 더 긴 기간 내에 임상 시험에서 다른 조사용 약물을 사용한 치료; 스크리닝 전 90일 이내에 발프로산 또는 하이드록시우레아의 이용; 스크리닝 전 60일 이내에 승인된 SMN 요법 이외의 잠재적으로 유의한 근육 효과 또는 잠재적으로 유의한 신경근 효과를 갖는 요법의 이용; 스크리닝 전 60일 이내에 전신 코르티코스테로이드 이용(흡입 또는 국소 스테로이드는 허용됨); 임의의 이유로 인한 활성 전신 감염, 급성 치료에 대한 요구 또는 대상체 관찰을 포함하여 스크리닝 전 7일 이내에 대상체의 웰빙을 방해하는 임의의 급성 또는 동시이환 질환; 스크리닝 시의 중증 구축 또는 척추측만증; 투여 전 2주 내에 매일 16시간 초과 동안의 만성 주간 비침습적 환기 지원의 이용, 또는 시험 내내 만성적으로 이러한 주간 환기 지원을 정기적으로 받을 것으로 예상됨; 임신 또는 모유 수유; 및 조사자의 의견에서, 안전성 또는 순응도를 손상시킬 수 있거나, 대상체가 시험을 성공적으로 완료하지 못하게 할 것이거나, 결과 해석을 방해할 임의의 다른 질환 또는 임상적으로 유의한 실험실 결과 또는 ECG 값을 추가로 포함한다.

[0592] **시험 설계**

[0593] 시험은 스크리닝, 치료 및 안전성 추적 관찰 기간을 포함할 것이다. 대상체를 정맥내(IV) 주입에 의해 10 mg/kg 아피테그로맵, 20 mg/kg 아피테그로맵 또는 위약을 받도록 무작위 배정할 것이다. 후기-발병 SMA를 갖는 대략 204명의 남성 및 여성 대상체를 주요 효능 모집단(스크리닝 시에 2세 내지 12세) 또는 탐색적 하위모집단(스크리닝 시에 13세 내지 21세)으로 무작위 배정할 것이다. 주요 효능 모집단의 대상체를 탐색적 하위모집단의 대상체와 개별적으로 무작위 배정할 것이다.

[0594] 주요 효능 모집단에 있어서, 스크리닝 시에 2세 내지 12세인 대략 156명의 대상체를 52주 치료 기간 동안 4주마다 아피테그로맵 10 mg/kg, 아피테그로맵 20 mg/kg 또는 위약을 받도록 1:1:1 이중 맹검으로 무작위 배정할 것이다. 주요 효능 모집단에 대한 무작위 배정을 백그라운드 요법의 유형(즉, 누시너센 또는 리스디플람) 및 SMN 상향조절제 요법의 개시 연령(5세 이상 및 5세 미만)에 따라 계층화할 것이다.

[0595] 탐색적 하위모집단에 있어서, 스크리닝 시에 13세 내지 21세인 최대 48명의 대상체를 52주 치료 기간 동안 4주마다 아피테그로맵 20 mg/kg 또는 위약을 받도록 2:1 이중 맹검으로 무작위 배정할 것이다. 탐색적 하위모집단에 대한 무작위 배정을 백그라운드 요법의 유형(즉, 누시너센 또는 리스디플람)에 따라 계층화할 것이다.

[0596] 스크리닝 기간(제-28일 내지 제-1일) 동안, 스크리닝 및 적격성 결정을 사전 동의가 제공된 후 행할 것이다. 운동 기능 결과 척도의 스크리닝을 제1 투여 최소 7일 전에 행할 것이다.

[0597] 치료 기간을 제1일에 시작한다. 투여 후, 대상체를 과민 반응에 대해 모니터링할 것이며, 각 투여 후에, 대상체는 안전성 확인을 위해 7일 이내에 현장에서 전화로 연락될 것이다. 대상체 현장 방문은 치료 기간의 마지막까지 4주마다 발생할 것이다. 치료 기간의 활동 평가는 장애 인벤토리 컴퓨터 적응 검사의 소아 평가(PEDI-CAT), 환자 보고 결과 측정 정보 시스템 피로 간단 서식(PROMIS), 신경근 질병에 대한 간병인 경험의 평가(ACEND) 설문 및 자살 생각과 행동, 및 치료 후 발생 자살 생각 및 행동을 측정하는 컬럼비아 대학 자살 심각성 평가 척도(C-SSRS)를 포함할 것이다.

[0598] 2가지 용량 수준(10 mg/kg 및 20 mg/kg)을 위약과 비교하여 주요 효능 집단에 대해 평가할 것이다. 탐색적 하위모집단에 4주마다 또는 매달 20 mg/kg의 용량 또는 위약을 제공할 것이다. 아피테그로맵의 모든 투여는 정맥내 주입을 통해 이루어질 것이다.

[0599] 위약 군에 무작위 배정된 대상체를 포함한 모든 대상체는 승인된 SMA 치료(즉, 누시너센 또는 리스디플람)를 계속 받을 것이다. 대상체는 누시너센에 대하여 스크리닝 전에 적어도 10개월 또는 리스디플람에 대하여 스크리닝 전에 적어도 6개월부터, 그리고 시험 기간 내내 동일한 백그라운드 SMA 요법을 유지할 것으로 예상된다. 누시너센을 받는 대상체에게, 연구 약물을 제공한 후 적어도 24시간 또는 임의의 예정된 연구 약물 투여 방문 적어도 14일 전에 이들의 유지 용량을 제공해야 한다. 연구 약물의 예정된 투여 전 14일 이내에 속할 대상체의 누시너센 치료의 시기의 임의의 변경은 사전에 의료 모니터와 논의되어야 한다.

[0600] 치료 기간(방문 14에 12개월 평가)을 완료한 대상체에게, 그 때 연장 시험에 참여할 선택권을 제공할 수 있다. 연장 시험에 등록하지 않기로 선택한 대상체를 방문 14 이후에 20주 안전성 추적 관찰 기간 동안 추적할 것이다. 안전성 추적 관찰 기간에서의 활동 평가는 또한, PEDI-CAT, PROMIS, ACEND 설문 및 C-SSRS를 포함할 것이다.

[0601] 개별 대상체에 대한 총 시험 참여는 스크리닝을 위한 대략 4주, 52주의 시험 방문 및 20주의 안전성 추적 관찰

로 이루어질 것이다.

- [0602] 주요 효능 모집단에서 대상체의 적어도 50%가 방문 14 평가를 완료한 때 중간 분석을 행할 수 있다. 시험은 사전 특정된 알파 분배 함수에 기초한 경계가 교차되면 중간 분석에서 조기 효능을 주장할 수 있다. 조기 효능이 주장되면, 시험을 중단할 것이며, 주요 효능 모집단과 탐색적 하위모집단 둘 모두에 대한 치료 지정을 맹검 해제할 것이며, 모든 대상체에게 연장 시험에 참여할 선택권을 제공할 것이다. 조기 효능이 주장되지 않으면, 주요 효능 모집단의 모든 대상체가 효능 및 안전성 프로파일을 추가로 특성화하기 위한 12개월 평가를 완료할 때까지, 시험은 이중 맹검으로서 계속 무작위 배정될 것이다.
- [0603] 이 시험의 일차 분석을 "주요 효능 모집단", 즉 스크리닝 시에 2세 내지 12세인 대상체로부터의 데이터를 사용하여 수행할 것이다. 주요 효능 모집단으로서 2세 내지 12세 범위에 집중하는 것은 신뢰할 수 있는 강화된 시험을 촉진시키는 한편, 13세 내지 21세 연령 범위에서의 탐색적 하위모집단 분석을 통해 더 넓은 연령 범위에 대한 아피테그로맵의 효과의 조사를 달성할 수 있다.
- [0604] **효능 및 안전성 평가**
- [0605] 시험할 운동 기능 결과 척도는 HFSME, WHO 운동 발달 지표 및 RULM이다. 모든 대상체는 0, 1 및 2의 척도로 등급화된 33개 항목으로 이루어진 HFSME를 수행할 것이며, 여기서 0은 불능을 나타내며, 1은 변경 또는 조정과 함께 수행됨을 나타내며, 2는 변경 또는 조정 없이 수행됨을 나타낸다. 모든 대상체는 또한 독립적으로 걷는 능력을 획득하는 데 보편적이고 근본적인 6개의 대근육 운동 지표의 세트인 WHO 운동 발달 지표 평가를 수행할 것이다. 스크리닝 시에 적어도 30개월령인 대상체는 일상 생활과 관련된 기능을 검사하는 보행 불가능 대상체에서 상지 기능의 19 항목 평가인 RULM을 수행할 것이다.
- [0606] 안전성 평가는 인구통계 및 병력, 활력 징후, 체중 및 신장, 신체 검사, 심전도 및 동시 약제의 수집 및 문서화를 포함할 것이다. 임상 실험실 검사는 혈청 화학, 혈액학, 요검사 및 응고, PK 및 PD 샘플 추출, 임신 및 ADA 검사를 포함할 것이며; 이들을 확립된 방법을 사용하여 수행할 것이다. 리스디플람이 중추신경계에서 SMN 단백질을 분포시키고 증가시키기 때문에, 중재적 자살 생각 및 행동 위험 모니터링을 수행할 것이다. C-SSRS를 6세 이상의 대상체에 대해 사용할 것이며, 영유아/인지 장애 버전의 C-SSRS를 4 내지 5세인 대상체에 대해 사용할 것이다.
- [0607] 아피테그로맵의 효능을 위약과 비교하여 기준선에서 12개월까지의 HFMSE 총 점수의 변화에 의해 평가할 것이다. 일차 결과는 아피테그로맵 대 위약으로 치료받는 주요 효능 모집단 내의 치료 의향(ITT) 모집단에서의 기준선으로부터 12개월까지의 HFMSE 평균 변화의 차이이다. ITT 모집단은 대상체가 올바른 치료를 받지 않거나, 다르게는 프로토콜을 따르지 않는 경우에도 주요 효능 모집단 내의 모든 무작위 배정된 대상체로 정의된다. 주요 관심 가설은 아피테그로맵 20mg/kg이 백그라운드 SMN 상향조절제 요법으로 치료받은 2세 내지 12세의 대상체에서 위약에 비하여 뛰어난 효능을 갖는지 여부이다. 20 mg/kg 군에서 우월성이 입증되면, 아피테그로맵 10 mg/kg이 백그라운드 SMA 상향조절제 요법으로 치료받은 2세 내지 12세의 대상체에서 위약에 비하여 뛰어난 효능을 갖는지 여부의 가설을 시험하여 생물학적 최적 용량을 결정할 것이다.
- [0608] 이차 종점인, 12개월에서의 HFMSE 총 점수의 기준선으로부터 3점 이상의 변화를 갖는 대상체의 비율 로지스틱 모델, 기준선 HFMSE 총 점수 및 무작위 배정 시의 계층화 요인에 대한 조정을 사용하여 아피테그로맵 20 mg/kg (및/또는 10 mg/kg) 군과 위약 간에 비교할 것이다.
- [0609] 12개월 치료 기간의 완료 시에, 모든 대상체에게 공개 라벨 연장 연구에 참여할 선택권이 제공될 것이며, 여기서, 아피테그로맵의 안전성 및 내약성을 장기간 효능의 탐색적 특성화와 함께 추가로 평가할 것이다.
- [0610] **약동학, 약력학 및 면역원성**
- [0611] 치료 기간 제1일, 제29일, 제113일, 제169일, 제225일, 제281일, 제337일 및 제365일 및 추적 관찰 기간의 마지막에 혈청 농도를 측정하는 것을 포함하여, 아피테그로맵의 약동학(PK)을 평가하기 위해 전혈 샘플을 수집할 것이다. 신생 PK 데이터가 수집되고 분석되면, PK 샘플 일정을 수집할 샘플 수의 감소를 반영하도록 조정할 수 있다.
- [0612] 약력학 연구(PD) 및 면역원성 평가를 위해 PK 샘플을 수집함과 동시에 전혈을 수집할 것이다. 대상체 기밀을 유지할 것이며, 치료 지정을 맹검 해제할 아피테그로맵 농도 정보는 치료 지정이 맹검 해제될 때까지 조사 실시기관이나 맹검된 직원에게 보고되지 않을 것이다. 아피테그로맵의 PD를 혈청 순환 잠재성 마이오스타틴 농도를 측정함으로써 평가할 것이다. 일단 출현하는 PD 데이터가 수집되고 분석되면, 수집할 샘플 수의 감소를 반영하도

록 PD 샘플 일정을 조정할 수 있다.

[0613] 아피테그로맵에 결합하는 항체에 대해 혈청 샘플을 스크리닝할 것이며, 확인된 양성 샘플의 역가를 기록할 것이다. 아피테그로맵에 대한 임의의 검출된 항체의 안정성을 확인하고/하거나 아피테그로맵의 면역원성을 추가로 특성화하기 위해 다른 분석을 수행할 수 있다. 아피테그로맵에 대한 항체의 검출 및 특성화를 검증된 검정 방법을 사용하여 수행할 것이다. 아피테그로맵에 대한 항체의 검출을 위해 수집된 모든 샘플은 또한 항체 데이터의 해석을 가능하게 하기 위해 아피테그로맵 혈청 농도에 대해서도 평가될 것이다. 항체를 아피테그로맵의 활성을 중화시키는 이들의 능력에 대해 추가로 특성화 및/또는 평가할 수 있다. 샘플은 아피테그로맵에 대한 면역 반응의 추가 분석을 가능하게 하기 위해 마지막 대상체의 마지막 방문 후 현지 규정에 따라 또는 최대 15년 동안 보관될 수 있다.

[0614] **목적 및 중점**

[0615] **주요 효능 모집단**

[0616] 목적은 2세 내지 12세인 대상체에서 HFMSE를 사용하여 위약에 비한 아피테그로맵의 효능을 평가하는 것이다. 중점은 12개월에서의 HFMSE 총 점수의 기준선의 변화이다.

[0617] 목적은 2세 내지 12세인 대상체에서 임상적 개선을 갖는 대상체의 수에 기초하여 위약에 비한 아피테그로맵의 효능을 평가하는 것이다. 중점은 12개월에서의 HFMSE 총 점수의 기준선으로부터의 3점 이상의 변화를 갖는 대상체의 비이다.

[0618] 목적은 2세 내지 12세인 대상체에서 상지 기능평가 개정판(RULM)을 사용하여 상지 기능의 변화를 측정함으로써 위약에 비한 아피테그로맵의 효능을 평가하는 것이다. 중점은 12개월에서의 RULM 총 점수의 기준선으로부터의 변화이다.

[0619] 목적은 2세 내지 12세인 대상체에서 세계 보건 기구(WHO) 운동 발달 지표의 수의 변화를 측정함으로써 위약에 비한 아피테그로맵의 효능을 평가하는 것이다. 중점은 12개월에 획득된 WHO 운동 발달 지표의 수의 기준선으로부터의 변화이다.

[0620] 목적은 2세 내지 12세인 대상체에서 다른 사전 특정된 시점에 추가의 운동 기능 결과 측정치의 변화 및 HFMSE의 변화를 평가함으로써 위약과 비교한 아피테그로맵의 효능을 추가로 평가하는 것이다. 중점은 (i) 12개월에 기준선으로부터의 HFMSE 점수의 다양한 세기의 변화를 달성하는 대상체의 비; (ii) 12개월에 기준선으로부터 RULM 점수의 다양한 세기의 변화를 달성하는 대상체의 비; (iii) 12개월에 기준선에 비하여 새로운 WHO 운동 발달 지표를 획득하는 대상체의 비; (iv) 다른 사전 특정된 시점에 HFMSE 총 점수의 기준선으로부터의 변화; (v) 다른 사전 특정된 시점에 RULM 총 점수의 기준선으로부터의 변화; 및 (vi) 다른 사전 특정된 시점에 획득된 WHO 운동 발달 지표의 수의 기준선으로부터의 변화이다.

[0621] 목적은 2세 내지 12세인 대상체에서 HFMSE를 사용하여 치료 기간에 걸쳐 운동 기능의 기준선으로부터의 변화를 측정함으로써 위약과 비교한 아피테그로맵의 효능을 평가하는 것이다. 중점은 12-개월 치료 기간 동안의 시간에 걸친 HFMSE 총 점수의 기준선으로부터의 변화이다.

[0622] 목적은 2세 내지 12세인 대상체에서 HFMSE를 사용하여 위약에 비한 아피테그로맵의 치료 효과까지의 시간을 평가하는 것이다. 중점은 아피테그로맵과 위약 간에 비교된 치료 효과까지의 시간이다(HFMSE 총 점수의 기준선으로부터의 3점 이상의 변화).

[0623] 목적은 2세 내지 12세인 대상체에서 환자/간병인-보고된 장애, 피로도, 및 자살 생각 및 행동에 대한 아피테그로맵의 효과를 평가하는 것이다. 중점은 (i) PEDI-CAT의 기준선으로부터의 변화; (ii) PROMIS 피로 설문지의 기준선으로부터의 변화; (iii) ACEND의 기준선으로부터의 변화; 및 (iv) C-SSRS의 기준선으로부터의 변화이다.

[0624] **주요 효능 모집단/탐색적 하위모집단**

[0625] 목적은 적어도 1회 용량의 아피테그로맵을 받는 후기-발병 SMA를 갖는 모든 무작위 배정된 대상체에서 아피테그로맵의 안전성 및 내약성을 평가하는 것이다. 중점은 치료 후 발생 유해 사례(TEAE) 및 중증도 별 심각한 유해 사례(SAE)의 발생률이다.

[0626] 목적은 적어도 1회 용량의 아피테그로맵을 받는 후기-발병 SMA를 갖는 모든 무작위 배정된 대상체에서 아피테그로맵의 약동학(PK)을 특성화하는 것이다. 중점은 혈액 샘플 유래의 혈청 중 아피테그로맵 농도이다.

- [0627] 목적은 적어도 1회 용량의 아피테그로맵을 받는 후기-발병 SMA를 갖는 모든 무작위 배정된 대상체에서 아피테그로맵의 약력학적(PD) 효과를 평가하는 것이다. 종점은 혈액 샘플 중 순환하는 잠재성 마이오스타틴 농도의 수준이다.
- [0628] 목적은 적어도 1회 용량의 아피테그로맵을 받는 후기-발병 SMA를 갖는 모든 무작위 배정된 대상체에서 아피테그로맵의 면역원성을 평가하는 것이다. 종점은 혈액 샘플 유래의 혈청 중 아피테그로맵에 대한 항약물 항체(ADA)의 존재 또는 부재이다.
- [0629] 목적은 13세 내지 21세인 대상체에서 및 2세 내지 21세인 대상체에서 HFMSE를 사용하여 위약에 비한 아피테그로맵의 효능을 평가하는 것이다. 종점은 12개월에서의 HFMSE 총 점수의 기준선으로부터의 변화이다.
- [0630] 목적은 2세 내지 21세인 대상체에서 임상적 개선을 갖는 대상체의 수에 기초하여 위약에 비한 아피테그로맵의 효능을 평가하는 것이다. 종점은 12개월에서의 HFMSE 총 점수의 기준선으로부터의 3점 이상의 변화를 갖는 대상체의 비이다.
- [0631] 목적은 13세 내지 21세인 대상체에서 및 2세 내지 21세인 대상체에서 RULM을 사용하여 기준선과 치료 기간의 마지막 사이에 상지 기능의 변화를 측정함으로써 위약에 비한 아피테그로맵의 효능을 평가하는 것이다. 종점은 12개월에서의 RULM 총 점수의 기준선의 변화이다.
- [0632] 목적은 13세 내지 21세인 대상체에서 및 2세 내지 21세인 대상체에서 WHO 운동 발달 지표의 수의 변화를 측정함으로써 위약에 비한 아피테그로맵의 효능을 평가하는 것이다. 종점은 12개월에 획득된 WHO 운동 발달 지표의 수의 기준선으로부터의 변화이다.
- [0633] 목적은 13세 내지 21세인 대상체에서 및 2세 내지 21세인 대상체에서 다른 사전 특정된 시점에 추가의 운동 기능 결과 측정치의 변화 및 HFMSE의 변화를 평가함으로써 위약에 비한 아피테그로맵의 효능을 평가하는 것이다. 종점은 (i) 12개월에 기준선으로부터 HFMSE 점수의 다양한 세기의 변화를 달성하는 대상체의 비; (ii) 12개월에 기준선으로부터 RULM 점수의 다양한 세기의 변화를 달성하는 대상체의 비; (iii) 12개월에 기준선에 비하여 새로운 WHO 운동 발달 지표를 획득하는 대상체의 비; (iv) 다른 사전 특정된 시점에 HFMSE 총 점수의 기준선으로부터의 변화; (v) 다른 사전 특정된 시점에 RULM 총 점수의 기준선으로부터의 변화; 및 (vi) 다른 사전 특정된 시점에 획득된 WHO 운동 발달 지표의 수의 기준선으로부터의 변화이다.
- [0634] 목적은 13세 내지 21세인 대상체에서 및 2세 내지 21세인 대상체에서 HFMSE를 사용한 치료 기간에 걸친 운동 기능의 기준선으로부터 변화를 측정함으로써 위약에 비한 아피테그로맵의 효능을 평가하는 것이다. 종점은 12-개월 치료 기간 동안의 시간에 걸친 HFMSE 총 점수의 기준선으로부터의 변화이다.
- [0635] 목적은 13세 내지 21세인 대상체에서 HFMSE를 사용한 위약에 비한 아피테그로맵의 효과의 안정화까지의 시간을 평가하는 것이다. 종점은 아피테그로맵과 위약 간에 비교된 저하까지의 시간이다(HFMSE 총 점수의 기준선으로부터의 적어도 -3점 변화).
- [0636] 목적은 2세 내지 21세인 대상체에서 HFMSE를 사용한 위약에 비한 아피테그로맵의 치료 효과까지의 시간을 평가하는 것이다. 종점은 아피테그로맵과 위약 간에 비교된 치료 효과까지의 시간이다(HFMSE 총 점수의 기준선으로부터 1점 이상의 변화).
- [0637] 목적은 13세 내지 21세인 대상체에서, 및 2 내지 21세인 대상체에서 피로도, 간병인-보고된 장애, 및 자살 생각 및 행동에 대한 아피테그로맵의 효과를 평가하는 것이다. 종점은 (i) PEDI-CAT의 기준선으로부터의 변화; (ii) PROMIS 피로 설문지의 기준선으로부터의 변화; (iii) ACEND의 기준선으로부터의 변화; 및 (iv) C-SSRS의 기준선으로부터의 변화이다.
- [0638] **용량**
- [0639] 단위 용량 세기는 50 ± 5 mg/ml이다. 용량을 생리 식염수에 희석하고, 1 내지 2시간 기간 ± 10 -분 윈도우에 걸쳐 정맥내 주입에 의해 투여할 것이다. 투여 후에, 대상체를 주입 완료 후 1시간 이상 2시간 이하의 시간 동안 시험 장소에서 과민 반응에 대하여 모니터링할 것이다. 각각의 처음 4회 용량 후에, 대상체는 안전성 확인을 위해 7일 이내에 시험 현장에서 전화로 연락될 것이다(이후의 안전성 확인은 이전의 확인 시에 유해 사례를 보고한 대상체에 제한된다).
- [0640] 피더(feeder) 시험에서 사용되었던 체중-기반의 투여는 계속 사용될 것인데, 이는 체중이 아피테그로맵의 제거에 대한 강력한 공변량이기 때문이다. TOPAZ 연장 기간에서 현재 사용 중인 20 mg/kg Q4W의 용량 계획을 TOPAZ

피더 시험으로부터의 데이터에 기초하여 선택하였다. 피더 시험으로부터의 데이터의 추가의 평가에 기초하여 장래의 시점에 모든 대상체에 대하여 용량을 변경시킬 수 있다.

[0641] 급성 주입 반응이 발생하는 경우, 추가의 투여를 유예할 것이며, 조사자는 필요한 경우, 의료 모니터 요원과 상의하여, 급성 반응에 의해 나타나는 위험을 평가할 것이다. 이러한 평가는 사례의 성질, 약물과의 관련성, 및 사례의 심각성 및 중증도의 고려사항을 포함할 것이다. 급성 주입 반응을 갖는 대상체에 대한 개입을 표준 절차에 따라 수행하여야 하며, 필요한 경우, 주입을 더 느린 속도로 재시작하는 것, 주입, 약제의 투여 또는 다른 의학적 보조 조치를 종료하는 것을 포함할 수 있다.

[0642] 과다용량은 실시예 2의 섹션 5.2.1.3에 정의되어 있으며, 실시예 2의 섹션 5.2.1.3에서와 같이 다룰 것이다. 과다용량을 기록하고, 유해 사례로 간주하지 않는다.

[0643] 동시 요법

[0644] 대상체가 시험 동안 갖는 임의의 AE에 대해 의학적으로 지시되거나, 대상체를 위한 표준 지원 치료의 일부로서 제공되는 동시 요법 또는 개입 절차는 조사자의 재량으로 허용되며, 이 프로토콜에 요약된 제한 중 임의의 것을 대신한다.

[0645] 모든 동시 약제는 기준선으로부터 최종 투여 후 20주까지 수집될 것이다. 동시 약제 및 약제의 상세한 이력은 각 대상체에 대하여 문서화될 것이다. 식이 보충제, 일반 약제 및/또는 경구 한방 제제를 포함하는 모든 동시 약제 및 약제의 변경이 기록될 것이다.

[0646] 조사용 요법은 시험 기간 내내 허용되지 않는다.

[0647] 하기의 약물 또는 제품의 동시 이용은 본 시험에서 치료 효과의 평가를 방해할 가능성을 갖는다. 따라서, 하기의 이용은 기준선으로부터 최종 방문까지 금지된다: 운동 기능 결과 측정이 행해지는 임의의 시험 방문 14일 이내의 백신접종; 전신 코르티코스테로이드(흡입 및 국소 스테로이드가 허용된다); 발프로산; 하이드록시우레아; 승인된 SMN 상향조절제 요법 이외의, 잠재적으로 유의한 근육 효과를 갖는 임의의 요법, 예를 들어, 안드로겐, 인슐린-유사 성장 인자, 성장 호르몬, 전신 베타-효능제, 보툴리눔 독소, 근육 이완제 또는 근육 강화 보충제 또는 잠재적으로 유의한 신경근 효과를 갖는 작용제, 예를 들어, 아세틸콜린에스테라제 저해제.

[0648] 대상체가 사전 동의 프로세스의 완료 시에 받고 있는 또는 시험 동안 받는 임의의 약제 또는 백신(일반 약제 또는 처방 약제, 기분 전환 약물, 비타민 및/또는 한방 보충제 포함)을 기록해야 한다.

[0649] 연구 약물의 중단 및 대상체 철회

[0650] 시험 중인 모든 대상체에 대한 투여를 의료 모니터 요원 및/또는 의뢰자에 의해 긴급한 안전성 문제로 인하여 우려 사항을 평가하고 적절한 조치 과정이 권고될 때까지 언제든지 유예할 수 있다. 추가의 데이터, 입력 및 심의는 투여를 재시작하고, 변경 없이 시험을 계속하거나, 프로토콜을 변경하여 계속하거나, 시험을 종료하기로 결정하는 데 기여할 수 있다.

[0651] 대상체가 연구 약물과 관련된 SAE를 갖거나 연구 약물과 관련된 임상적으로 유의한 심각하지 않은 AE를 가져, 대상체의 웰빙을 위해 투여의 중단이 정당하게 되는 경우, 임의의 개별 대상체를 위한 투여를 일시적으로 중단할 수 있다. 연구 약물 투여가 중단된 경우, 대상체는 AE가 해소된 후에만 투여를 재개할 수 있다. 투여는 다른 안전성 문제가 존재하는 경우에도 일시적으로 중단될 수 있다.

[0652] (1) 대상체가 연구 약물과 관련된 SAE 또는 연구 약물과 관련된 임상적으로 유의한 심각하지 않은 AE를 가져, 해당 대상체의 웰빙을 위해 추가의 투여의 영구적인 중단이 정당하게 되는 경우; 또는 (2) 대상체의 안전성을 위협하는 상기 기재된 것들 외의 안전성 문제가 존재하는 경우, 임의의 개별 대상체를 위한 투여는 AE 또는 다른 안전성 문제로 인하여 영구적으로 중단될 수 있다. 연구 약물 투여가 AE 또는 다른 안전성 문제로 인해 영구적으로 중단되고, 대상체가 이들의 매달 방문 일정을 계속하기를 원하지 않는 경우, 대상체는 치료 방문의 마지막에 대한 평가를 완료하고, 이들의 최종 투여 후 20주 동안 또는 임의의 진행 중인 임상적으로 유의한 AE의 해소까지 중 어느 것이든 나중에 일어나는 시간까지 계속 추적 관찰될 것이다.

[0653] 상기 열거된 개별 영구적 중단 기준을 만족하는 SAE 또는 다른 독성이 발생한 대상체를 신중하게 모니터링할 것이며, (1) 추가의 임상 실험실 검사; (2) 추가의 방문 또는 연장된 추적 관찰 기간; 또는 (3) 전문가와의 상의를 포함하는 추가의 평가가 요구될 수 있다.

[0654] 대상체 또는 부모/보호자가 동의를 철회하거나, 비준수 또는 증상 악화를 포함하지만 이에 한정되지 않는 안전

성과 관련되지 않은 이유로 조사자가 중단을 권고하는 경우, 임의의 개별 대상체를 위한 투여는 안전성과 관련되지 않은 이유로 영구적으로 중단될 수 있다. 대상체는 치료 방문의 마지막을 위한 평가를 완료할 것이며, 이들의 최종 투여 후 20주 동안 계속 추적 관찰될 것이다. 대상체가 이를 행하기를 원하지 않는 경우, 이들은 조기 중단 방문을 완료하고, 시험을 중단할 것이다.

[0655] 연구 약물을 영구적으로 중단하는 대상체는 이들이 이들의 매달 치료 기간 방문 및 안전성 추적 관찰 방문을 완료할 때까지 시험에 남아 있도록 권장된다. 연구 약물의 중단 시에, 치료의 중단 이유를 문서화할 것이며, 대상체는 이들의 매달 방문 일정을 재개할 것이다.

[0656] 대상체 및/또는 부모 또는 보호자는 언제든지 이들 자신의 요청으로 시험 참여에 대한 동의를 철회할 수 있다. 대상체 또는 부모/보호자가 장래의 정보의 공개에 대한 동의를 철회하는 경우, 의뢰자는 동의를 철회하기 전에 수집된 임의의 데이터를 보유하고, 계속 사용할 수 있다. 대상체는 프로토콜 위반, 심각한 또는 용인 가능하지 않은 AE, 실험실 파라미터의 임상적으로 유의한 변화, 의뢰자에 의한 요청 때문에 또는 부모 또는 보호자의 요청 시에 조사자의 재량에 따라 언제든지 시험을 영구적으로 중단할 수 있다. 대상체는 이들이 임신하게 되는 경우, 시험을 영구적으로 중단해야 한다.

[0657] 철회 또는 중단 시에, 가능한 경우, 조기 종료 방문을 행하여야 하고 임의의 SAE는 해소까지 추적 관찰되어야 한다. 대상체가 예정된 방문을 위해 돌아오지 못하고, 시험 장소에 의한 연락을 받을 수 없는 경우, 추적 관찰을 상실한 것으로 간주될 것이다.

[0658] 통계 분석

[0659] 아피테그로맷의 일차 효능 종점 분석을 위약과 비교하여 기준선으로부터 12개월까지의 HFMSE 총 점수의 변화에 의해 평가할 것이다. 일차 결과는 아피테그로맷 대 위약으로 치료받은 주요 효능 모집단의 환자 간의, ITT 모집단에서의 기준선으로부터 12개월까지의 HFMSE 평균 변화의 차이일 것이다. 일차 분석 모델은 제한된 최대 우도 모델(REML)-기반의 반복 측정이 있는 혼합 효과 모델(MMRM)일 것이다. HFMSE의 기준선으로부터의 변화를 시간, 시간에 의한 치료 상호작용 및 환자 내 오차의 비구조화 공변량 모델링을 사용한 MMRM 분석을 사용하여 분석할 것이다. 모델은 치료, 범주별 시간, 시간에 의한치료 상호작용, 기준선 HFMSE 총 점수, 기준선 HFMSE 총 점수와 시간 간의 상호작용, 및 무작위 배정 시의 계층화 인자의 고정된 효과를 공변량으로 가질 것이다. 켄워드-로거(Kenward-Roger) 방법을 사용하여 자유도를 추정할 것이다. 비구조화 공변량 구조를 갖는 모델이 수렴하지 못하는 경우, 이질적 1차 자기회귀 공분산 구조를 사용하여, 환자 내 변동성을 모델링할 것이다. 최소 제곱 평균에 대한 제3형 제곱합을 통계적 비교를 위해 사용할 것이며; 95% CI도 또한 기록할 것이다(문헌[Kenward and Roger 1997]). 감수성 분석을 수행하여, 무작위 결측 가정으로부터의 편차에 의해 일차 효능 분석에 대한 결측 데이터의 영향을 평가할 것이다.

[0660] 12개월에 HFMSE 총 점수의 기준선으로부터 3점 이상의 변화를 갖는 환자의 비의 이차 효능 종점 분석을 기준선 HFMSE 총 점수 및 무작위 배정 시의 계층화 인자에 대하여 조정하여, 로지스틱 모델을 사용하여 아피테그로맷 20 mg/kg(또는 10 mg/kg) 그룹 대 위약을 비교할 것이다. 주요 이차 종점, 12개월에 RULM의 기준선으로부터의 변화 및 12개월에 획득된 WHO 운동 지표의 기준선으로부터의 변화를 일차 종점과 동일한 방식으로 분석할 것이다. 일차 종점에 적용되는 동일한 전략을 사용하여, 주요 이차 종점에 대한 병발 사례를 처리할 것이다. 기타 연속 이차 종점을 12개월에 기준선 HFMSE로부터의 변화와 동일한 방법을 사용하여 분석할 것이며, 별개의 종점을 12개월에 HFMSE 총 점수의 기준선으로부터 3점 이상의 변화를 갖는 환자의 비와 유사한 방법을 사용하여 분석할 것이다. 9.4.4. 다중성 다중 비교에 의해 야기되는 I종 오류를 제어하기 위해, 계층적 검정 절차를 적용할 것이다: 1. 12개월에 HFMSE의 분석이 통계적으로 유의한 경우에, 아피테그로맷 20 mg/kg 그룹에 대한 주요 이차 종점만을 위약 그룹에 대하여 시험할 것이다. 2. 아피테그로맷 20 mg/kg 그룹 대 위약 그룹에 대하여 모든 주요 이차 종점의 가설이 거부된 경우에, 아피테그로맷 10 mg/kg 그룹만을 위약 그룹에 대하여 시험할 것이다. 각각의 투여 그룹 내에서, 주요 이차 종점은 하기의 순서로 시험될 것이다: 1. 12개월에 HFMSE 총 점수의 기준선으로부터 3점 이상의 변화를 갖는 환자의 비 2. 12개월에서의 RULM의 기준선으로부터의 변화 3. 12개월에 획득된 WHO 운동 지표의 기준선으로부터의 변화.

[0661] 모든 안전성 데이터를 치료 그룹 별로 서술적으로 요약할 것이다. TEAE는 연구 약물의 처음의 투여 후에 시작하거나 중증도가 악화된 AE로 정의된다. TEAE의 수 및 적어도 하나의 TEAE를 갖는 환자의 수 및 백분율을 각 기관계 대분류(또는 기관계) 및 치료 그룹 별 각각의 우선 용어에 대하여 국제공통의약용어집을 사용하여 요약할 것이다. 조사용 제품의 중단을 야기하는 SAE 및 AE를 또한 치료 그룹 별로 요약할 것이다. 모든 임상 실험실 결과를 치료 그룹 별로 서술적으로 요약할 것이다. 정상 참조 범위 밖에 있는 개별 결과를 데이터 목록에서 표시할

것이다. 기준선에서 기준선 후 방문까지 수득되는 정량적 임상 혈액학, 화학 및 뇨분석 변수를 치료 그룹 별로 기준선으로부터의 변화로서 요약할 것이며, 모델에서 치료 및 기준선 값과 함께 공분산 분석(ANCOVA)을 사용하여 분석할 것이다. 활력 징후 및 체중의 기준선으로부터 기준선 후까지의 변화를 치료 및 기준선 값과 함께 ANCOVA를 사용하여 분석할 것이다.

[0662] 약동학적 및 약력학적 중점 분석은 아피테그로맵 농도 및 파라미터를 포함할 것이며, 순환하는 잠재성 마이오스타틴 농도를 최종 추적 관찰 방문까지 투여 전 및 후에 수집된 혈액 샘플을 사용하여 결정할 것이다.

[0663] **실시예 4. 아피테그로맵의 지속적인 안전성 및 효능**

[0664] 3상 연장 시험을 행하여, 단일요법으로서 또는 승인된 SMN 요법과 함께 사용되는 아피테그로맵의 조사용 시험을 완료한 후기 발병, 예를 들어, 제2형 및 제3형 SMA를 갖는 보행 가능 및 보행 불가능 환자에서 아피테그로맵의 안전성 및 효능을 평가할 것이다. 2가지 피더 시험은 NCT03921528(실시예 1 및 2) 및 NCT05156320(실시예 3)일 것이다. 피더 시험으로부터의 대상체의 마지막 방문은 기준선 방문으로 사용될 것이다. 대략 260명의 2세 이상의 남성 및 여성 대상체는 104주 치료 기간에 걸쳐 IV 주입에 의해 4주마다 20 mg/kg 아피테그로맵을 받을 것이다.

[0665] 안전성 평가는 활력 징후, 체중 및 신장, 신체 검사, 심전도, 동시 약제의 문서화 및 임상 실험실 검사를 포함할 것이다. 효능을 HFMSE, WHO 운동 발달 지표, RULM, RHS, 10-미터 걷기/달리기, 시간 제한 하에 바닥에서 일어나기, 6분 걷기 검사 및 30초 앉은 자세에서 일어서기를 포함하는 운동 기능 결과 척도에 의해 평가할 것이다.

[0666] 전혈 샘플을 수집하고, 아피테그로맵의 혈청 농도를 측정함으로써 약동학적 분석을 행할 것이다. 전혈 샘플을 수집하고, 순환하는 잠재성 마이오스타틴의 혈청 농도를 측정함으로써 약력학적 분석을 결정할 것이다. 전혈을 수집하고, 공지된 검정 방법을 사용하여 아피테그로맵에 결합하는 항체의 존재 및 역가에 대하여 혈청을 스크리닝함으로써 항-약물 항체의 존재를 결정할 것이다.

[0667] 사전 특정된 시점에 운동 기능 결과의 변화를 측정함으로써 효능을 평가할 것이다. 해머스미스 기능 운동 척도 확장판(HFMSE), 상지 기능평가 개정판(RULM) 및 WHO 운동 발달 지표 총 점수를 TOPAZ 코호트 1 대상체를 제외한 대상체에서 측정할 것이다. 해머스미스 척도 개정판(RHS), 6분 걷기 검사, 30초 앉은 자세에서 일어서기 검사, 10미터 걷기/달리기 검사 및 시간 제한 하에 바닥에서 일어나기 검사에 의해 평가되는 바와 같은 운동 기능의 변화를 측정함으로써 TOPAZ 코호트 1 대상체에서 효능을 평가할 것이다.

[0668] 삶의 질 평가를 PEDI-CAT, PROMIS, ACEND 및 C-SSRS를 포함하는 환자 또는 간병인-보고 결과로서 측정할 것이다.

[0669] 시험의 목적은 제2형 및 제3형 SMA를 갖는 환자에서 아피테그로맵의 장기간 안전성 및 내약성을 평가하는 것이다. 이 목적은 중증도에 따라 TEAE 및 SAE의 발생률에 의해 평가될 것이다.

[0670] 본 시험의 목적은 사전 특정된 시점에 운동 기능 결과 척도의 변화를 평가함으로써 아피테그로맵의 장기간 효능을 평가하는 것이다. 이 목적은(1) 사전 특정된 시점에 HFMSE 점수를 측정하고(TOPAZ 코호트 1 대상체 제외); (2) 사전 특정된 시점에 RULM 점수를 측정하고; (3) 사전 특정된 시점에 획득된 WHO 운동 발달 지표의 수를 측정하고(TOPAZ 코호트 1 환자 제외); (4) 사전 특정된 시점에 RHS 점수, 6분 걷기 검사, 30초 앉은 자세에서 일어서기 검사로부터의 결과(TOPAZ 코호트 1 대상체)를 측정함으로써 평가될 것이다.

[0671] 본 시험의 목적은 아피테그로맵의 면역원성을 추가로 평가하는 것이다. 이 목적은 혈액 샘플로부터의 혈청 중 아피테그로맵에 대한 항-약물 항체의 존재 또는 부재를 결정함으로써 평가될 것이다.

[0672] 본 시험의 목적은 아피테그로맵의 약력학적 효과를 추가로 평가하는 것이다. 이 목적은 사전 특정된 시점에 혈액 샘플에서 순환하는 잠재성 마이오스타틴의 농도를 결정함으로써 평가될 것이다.

[0673] 본 시험의 목적은 환자 및/또는 간병인-보고 장애, 피로, 및 자살 생각 및 행동에 대한 아피테그로맵의 효과를 추가로 평가하는 것이다. 이 목적은 사전 특정된 시점에 PEDI-CAT를 시행하고, 사전 특정된 시점에 PROMIS 피로 설문지를 시행하고, 사전 특정된 시점에 ACEND를 시행하고, 사전 특정된 시점에 C-SSRS를 시행함으로써 평가될 것이다.

[0674] **실시예 5: 중증 SMA를 갖는 환자에서의 아피테그로맵의 안전성 및 효능**

[0675] 가장 중증의 SMA 질병, 예를 들어, 1, 2 또는 3개의 SMN2 유전자 카피수(대부분 제1형 또는 중증 제2형)를 갖는

2세 미만의 환자를 약동학적, 약력학적(혈청 잠재성 마이오스타틴을 사용한 부분 외삽 포함), 안전성 및 효능 척도의 조합을 사용하여 연구할 수 있다. SMN 요법의 도입, 신생아 및 산전 스크리닝을 포함하는 조기 진단 및 조기 치료와 함께, SMA 질병 진행의 자연 경과를 계속 진전된다.

- [0676] 이중-맹검, 다중 용량 2상 시험을 진료 표준을 받았거나 이를 받고 있으며, 증상이 남아 있는 제1형 SMA를 갖는 환자에서 수행하여, 보조 요법으로서 아피테그로맷의 안전성, 효능, 약동학 및 약력학을 평가할 것이다. 일 실시형태에서, SMA1 유전자에 이중대립형질 돌연변이(결실 또는 점) 및 1 카피의 SMN2 유전자가 있는 유전자 돌연변이 분석에 기초한 5q SMA의 문서화된 진단 및/또는 제1형 SMA의 진단을 갖는 것으로 정의되는, 제1형 SMA를 갖는 2세 이하의 유아가 적격할 것이다. 일 실시형태에서, SMA1 유전자에 이중대립형질 돌연변이(결실 또는 점) 및 2 카피의 SMN2 유전자가 있는 유전자 돌연변이 분석에 기초한 5q SMA의 문서화된 진단 및/또는 제1형 SMA의 진단을 갖는 것으로 정의되는 제1형 SMA를 갖는 2세 이하의 유아가 적격할 것이다. 일 실시형태에서, SMA1 유전자에 이중대립형질 돌연변이(결실 또는 점) 및 3 카피의 SMN2 유전자가 있는 유전자 돌연변이 분석에 기초한 5q SMA의 문서화된 진단 및/또는 제1형 SMA의 진단을 갖는 것으로 정의되는 제1형 SMA를 갖는 2세 이하의 유아가 적격할 것이다. 일 실시형태에서, 대상체는 증상성이며, 이는 BSID-IV 운동 복합 점수에서 평균으로부터 1.5점 초과인 표준 편차를 갖는 것 또는 40 이하의 CHOP-INTEND 점수를 갖는 것으로 정의된다. 진료 표준은 적어도 1 회 용량의 오나셈노진 아베파르보백-자이오이를 제공하는 것 또는 누시너센 또는 리스디플람을 사용하여 치료하는 것을 포함한다.
- [0677] 3가지 용량 수준을 평가할 것이며, 최대 4주의 스크리닝 기간 후 52주 치료 기간 동안 저, 중등 또는 고 용량을 4주마다 정맥내로 받도록 대상체를 1:1:1 무작위 배정할 것이다. 시험은 스크리닝 기간, 치료 기간 및 140일 안전성 추적 관찰 기간을 포함할 것이다. 치료 기간을 완료한 대상체는 공개-라벨 연장 시험에 등록할 선택권이 제공될 것이다. 공개 라벨 연장 시험에 참여하지 않도록 선택한 환자를 20주 안전성 추적 관찰 기간 동안 추적 관찰할 것이다.
- [0678] 시험의 목적은 제1형 SMA 대상체에서 약동학적 및 약력학적 파라미터를 결정하는 것이다. 이 목적은 C_{min} , C_{max} , T_{max} , AUC, $t_{1/2}$, 제거율 및 분포 부피를 포함하는 PK 파라미터를 측정하고; 잠재성 마이오스타틴 혈청 농도를 포함하는 PD 파라미터를 측정함으로써 평가될 것이다. 아피테그로맷 농도 및 잠재성 마이오스타틴 혈청 농도의 측정은 제2형 SMA로부터 제1형 SMA로의 외삽을 포함하여, 제1형 SMA에서의 모집단 PK 및 PK/PD 모델링에 정보를 제공할 것이다.
- [0679] 기존의 알로메트릭 스케일링(allometric scaling) 접근법, 즉, 성인 PK 데이터를 소아 모집단에 외삽하기 위해 빈번하게 적용되는 모델(문헌[Malik et al. (2021) J Clin Pharmacol 61 Suppl 1:S193-S206])을 사용하는 것보다는, 모노클로날 항체에 대하여 이전에 관찰된 제거율에 대한 대상체의 성숙의 효과를 설명하도록 모델을 수정할 것이다(문헌[Robbie et al. (2012) Antimicrob Agents Chemother 56(9):4927-36]).
- [0680] 시험의 목적은 고, 중등 및 저 용량의 아피테그로맷의 혈청 노출과 효능 판독치, 예를 들어, 해머스미스 영아 신경학적 검사 운동 지표(HINE) 간의 관계를 평가하는 것이다.
- [0681] 시험의 목적은 제1형 SMA를 갖는 증상성 대상체에서 아피테그로맷의 안전성 및 내약성을 평가하는 것이다. 이 목적은 치료 후 발생 유해 사례(TEAE) 및 심각한 유해 사례(SAE)의 발생률을 측정함으로써 평가될 것이다. 대상체를 안전성에 대하여 시험 내내 모니터링할 것이다.
- [0682] 시험의 목적은 저 용량에 비하여 고 용량에서 아피테그로맷의 효능을 평가하는 것이다. 이 목적은 HINE의 기준선으로부터의 변화를 측정함으로써 평가될 것이다. 일 실시형태에서, 52주를 포함하지만 이에 한정되지 않는 지정된 시점에 고 용량 점수와 저 용량 점수 간에 HINE, HINE-1 또는 HINE-2 점수의 기준선으로부터의 변화를 비교할 것이다. 일 실시형태에서, 52주를 포함하지만 이에 한정되지 않는 지정된 시점에 고 용량 점수와 저 용량 점수 간에 CHOP-INTEND 점수의 기준선으로부터의 변화를 비교할 것이다. 일 실시형태에서, 52주를 포함하지만 이에 한정되지 않는 지정된 시점에 고 용량 점수와 저 용량 점수 간에 BSID-IV 점수의 기준선으로부터의 변화를 비교할 것이다.
- [0683] 일 실시형태에서, 저 용량에 비한 고 용량에서의 아피테그로맷의 효능은 52주를 포함하지만 이에 한정되지 않는 지정된 시점에 CHOP-INTEND 점수의 기준선으로부터의 적어도 4점 개선을 달성하는 대상체의 비를 비교함으로써 평가될 것이다. 일 실시형태에서, 저 용량에 비한 고 용량에서의 아피테그로맷의 효능은 52주를 포함하지만 이에 한정되지 않는 지정된 시점에 BSID-IV 운동 하위척도의 적어도 70의 점수를 달성하는 대상체의 비를 비교함으로써 평가될 것이다. 일 실시형태에서, 저 용량에 비한 고 용량에서의 아피테그로맷의 효능은 52주를 포함하

지만 이에 한정되지 않는 지정된 시점에 30초 동안 지지 없이 앉을 수 있는 대상체의 비를 비교함으로써 평가될 것이다.

[0684] 이 시험의 목적은 동시 SMN 요법, 예를 들어, 누시너센, 리스디플람 또는 오나셈노진 아베파르보백-자이오이로 달성되는 반응에 관하여 상기 제시된 운동 및 QoL 중점을 평가하는 것이다.

[0685] 이 시험의 목적은 아피테그로맵의 면역원성을 추가로 평가하는 것이다. 이 목적은 대상체의 혈액 샘플로부터의 혈청 중 아피테그로맵에 대한 중화 항약물 항체의 존재 또는 부재를 측정함으로써 평가될 것이다.

[0686] 이 시험의 목적은 환자/간병인-보고 장애, 피로도 및 생존에 대한 저 용량, 중등 용량 및 고 용량 아피테그로맵의 효과를 평가하는 것이다. 이 목적은 환자/간병인 전반적 변화 인상을 실행하고, 무사례 생존을 갖는 환자의 비를 결정함으로써 평가될 것이다. 일 실시형태에서, 무사례 생존을 갖는 환자는 살아 있으며, 급성 가역적 사례 또는 기관절개술의 부재 하에 21일 초과 시간 동안 지속적으로 하루에 적어도 16시간의 환기를 필요로 하지 않는다.

[0687] 이 시험의 목적은 대근육 운동 기능에 대한 고-용량 아피테그로맵 및 저-용량 아피테그로맵의 효과를 평가하는 것이다. 이 목적은 대근육 운동 결과(GMO) 검사를 실행하고, 52주를 포함하지만 이에 한정되지 않는 지정된 시점에 저 용량을 받고 있는 대상체에 대하여 고 용량을 받고 있는 대상체에서 GMO 점수를 비교함으로써 평가될 것이다.

[0688] 일 실시형태에서, 대상체는 SMN 요법으로 치료받았거나, 이로 치료 중일 것이며, 가변적인 기준선 기능 및 SMN 요법에 대한 가변적인 반응을 가질 수 있다.

[0689] 일 실시형태에서, SMN 요법으로 치료받았거나, 이로 치료 중인 대상체는 하나 이상의 기능적 결과에 관하여 안정화되며, 이는 추가로 아피테그로맵의 효과의 평가를 가능하게 한다.

[0690] 일 실시형태에서, 이 중증으로 이환된 모집단에서의 중점은 앓는 능력의 반응자 비, 감소된 환기 필요 또는 생존을 포함할 것이다.

[0691] 일 실시형태에서, 대상체는 SMN 요법으로 치료받았거나, 이로 치료 중이며, 연수 기능 장애를 나타낸다. 일 실시형태에서, 대상체의 경구 섭취는 p-FIOS 척도로 평가될 것이다.

[0692] 일 실시형태에서, 대상체는 40 이하의 CHOP-INTEND 기준선 점수를 가질 것이며, SMN 요법으로부터 초기 기능 획득 후에 SMN 요법에 대한 반응으로 안정기에 도달하였다.

[0693] 실시예 6. 혈청 크레아티닌에 대한 아피테그로맵의 영향

[0694] 근육 부피에 대한 아피테그로맵의 영향을 비-인간 영장류에서 시험하였으며, 결과는 도 10a에 나타나 있다. 동물에게 8주 동안 3 mg/kg, 10 mg/kg 또는 30 mg/kg의 아피테그로맵, 또는 3 mg/kg 또는 10 mg/kg의 대조군 항체(C1)를 주 1회 정맥내 주사한 다음, 4주 휴약 기간으로 이어졌다. 근육 부피를 외측광근의 자기 공명 영상화(MRI)에 의해 측정하였으며, 혈청 크레아티닌을 기존의 임상 실험실 분석에서 수행된 효소 반응에 의해 측정하였다. 도 10a에 나타난 바와 같이, 근육 부피의 변화 퍼센트는 혈청 크레아티닌의 변화 퍼센트와 선형 상관관계가 있었다($p < 0.0001$).

[0695] 혈청 크레아티닌에 대한 아피테그로맵의 영향도 또한 건강한 인간 자원자에서 시험하였다. 대상체는 3주 동안 아피테그로맵($n=6$) 또는 위약($n=6$)을 주 1회 받은 후, 약물 휴약 기간으로 이어졌다. 혈청 크레아티닌의 기준선으로부터의 변화를 결정하였으며, 시간이 지남에 따른 평균 변화 퍼센트를 결정하였다. 혈청 크레아티닌 수준은 처음 2주 내지 3주의 투여 동안 용량 의존적 방식으로 증가한 후, 안정기로 이어졌으며, 이는 나머지 연구 내내 관찰되었다(도 10b).

[0696] 혈청 크레아티닌에 대한 아피테그로맵의 영향은 아피테그로맵을 사용하여 관찰되는 약동학과 일치하였으며, 이는 또한, 아피테그로맵이 이의 표적 항원과 결합하는 정도를 나타내는 바이오마커 잠재성 마리오스타틴과 상관관계가 있었다(문헌[Barrett et al. Adv Ther. 221; 38:3203-3222]).

[0697] 실시형태

[0698] 1. 치료 이전의 기준선 점수에 비하여 해머스미스 점수 개정판(RHS) 점수의 감소를 방지하거나 지연시키기에 충분한 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 양으로 적어도 6개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 인간 대상체에서의 SMA의 치료 방법.

- [0699] 2. 인간 대상체에서 SMA를 치료하는 데 사용하기 위한 아피테그로맵을 포함하는 조성물로서, 대상체에게 치료 이전의 기준선 점수에 비하여 RHS 점수의 감소를 방지하거나 지연시키기에 충분한 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 양으로 적어도 6개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맵이 투여되는, 조성물.
- [0700] 3. 인간 대상체에서 SMA를 치료하기 위한 아피테그로맵을 포함하는 조성물의 용도로서, 대상체에게 치료 이전의 기준선 점수에 비하여 RHS 점수의 감소를 방지하거나 지연시키기에 충분한 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 양으로 적어도 6개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맵이 투여되는, 용도.
- [0701] 4. 인간 대상체에서 SMA를 치료하기 위한 조성물의 제조에서의 아피테그로맵의 용도로서, 대상체에게 치료 이전의 기준선 점수에 비하여 RHS 점수의 감소를 방지하거나 지연시키기에 충분한 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 양으로 적어도 6개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맵이 투여되는, 용도.
- [0702] 5. SMA가 후기-발병 SMA인 실시형태 1의 방법, 실시형태 2의 조성물 또는 실시형태 3 또는 4의 용도.
- [0703] 6. 실시형태 1 내지 5 중 어느 한 실시형태에 있어서, SMA가 제2형 SMA 또는 제3형 SMA(예를 들어, 보행 가능 제3형 SMA)인 방법, 조성물 또는 용도.
- [0704] 7. 실시형태 1 내지 6 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체가 2세 내지 12세, 5세 내지 21세, 13세 내지 21세 또는 2세 내지 21세인 방법, 조성물 또는 용도.
- [0705] 8. 실시형태 1 내지 7 중 어느 한 실시형태에 있어서, 충분한 양이 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg, 선택적으로 약 5, 10, 15 또는 20 mg/kg의 용량인 방법, 조성물 또는 용도.
- [0706] 9. 실시형태 1 내지 8 중 어느 한 실시형태에 있어서, 충분한 양이 4주마다 또는 매달 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량인 방법, 조성물 또는 용도.
- [0707] 10. 실시형태 1 내지 9 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 예를 들어, 적어도 11명의 대상체의 코호트에서, 치료 이전의 기준선 점수에 비하여 RHS 점수의 적어도 0.2점 평균 증가, 선택적으로, 기준선에 비하여 RHS 점수의 0.3점, 0.5점, 적어도 0.7점, 적어도 1점, 적어도 2점 또는 적어도 3점 평균 증가를 생성하기 위한 양으로 투여되는 방법, 조성물 또는 용도.
- [0708] 11. 실시형태 1 내지 10 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체가 SMN 요법으로 치료받는 방법, 조성물 또는 용도.
- [0709] 12. 실시형태 11에 있어서, SMN 요법이 누시너센, 리스디플람 또는 오나셈노진 아베파르보백-자이오이인 방법, 조성물 또는 용도.
- [0710] 13. 실시형태 11 또는 12에 있어서, SMN 상향조절제 요법이 누시너센인 방법, 조성물 또는 용도.
- [0711] 14. 실시형태 11 내지 13 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체가 5세에 또는 그 이후에 SMN 요법을 개시하였던 방법, 조성물 또는 용도.
- [0712] 15. 실시형태 11 내지 14 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 예를 들어, 적어도 11명의 대상체의 코호트에서 기준선에 비하여 RHS 점수의 적어도 0.3점 평균 증가를 생성하기 위한 양으로 투여되는 방법, 조성물 또는 용도.
- [0713] 16. 실시형태 11 내지 15 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 8주 후에, 예를 들어, 적어도 11명의 대상체의 코호트에서 기준선에 비하여 RHS 점수의 적어도 0.3점 평균 증가를 생성하기 위한 양으로 투여되는 방법, 조성물 또는 용도.
- [0714] 17. 실시형태 15 또는 16에 있어서, 양이 4주마다 또는 매달 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량인 방법, 조성물 또는 용도.
- [0715] 18. 실시형태 1 내지 10 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체가 SMN 요법으로 치료받지 않는 방법, 조성물 또는 용도.
- [0716] 19. 실시형태 18에 있어서, 아피테그로맵이 예를 들어, 적어도 11명의 대상체의 코호트에서 기준선에 비하여 RHS 점수의 적어도 0.7점 평균 증가를 생성하기 위한 양으로 투여되는 방법, 조성물 또는 용도.
- [0717] 20. 실시형태 18 또는 19에 있어서, 아피테그로맵이 8주 후에, 예를 들어, 적어도 11명의 대상체의 코호트에서 기준선에 비하여 RHS 점수의 적어도 0.7점 평균 증가를 생성하기 위한 양으로 투여되는 방법, 조성물 또는

용도.

- [0718] 21. 실시형태 18 내지 20 중 어느 한 실시형태에 있어서, 양이 4주마다 또는 매달 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량인 방법, 조성물 또는 용도.
- [0719] 22. 실시형태 1 내지 21 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 예를 들어, 적어도 11명의 대상체의 코호트에서 기준선에 비하여 RHS 점수의 적어도 1점 평균 증가를 생성하기 위한 양으로 투여되는 방법, 조성물 또는 용도.
- [0720] 23. 실시형태 1 내지 22 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 예를 들어, 적어도 11명의 대상체의 코호트에서 기준선에 비하여 RHS 점수의 적어도 3점 평균 증가를 생성하기 위한 양으로 투여되는 방법, 조성물 또는 용도.
- [0721] 24. 실시형태 1 내지 23 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 밀리리터당 적어도 600 마이크로그램의 아피테그로맵(예를 들어, 밀리리터당 적어도 600, 700, 800, 900, 1000 마이크로그램 또는 그 이상)의 혈청 농도를 달성하기 위한 양으로 투여되는 방법, 조성물 또는 용도.
- [0722] 25. 실시형태 24에 있어서, 혈청 농도가 밀리리터당 약 600 내지 1000 마이크로그램인 방법, 조성물 또는 용도.
- [0723] 26. 실시형태 24 또는 25에 있어서, 혈청 농도가 정상-상태 혈청 농도인 방법, 조성물 또는 용도.
- [0724] 27. 실시형태 1 내지 26 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 약 112일 후에 정상-상태 혈청 농도를 달성하기 위한 양으로 투여되는 방법, 조성물 또는 용도.
- [0725] 28. 실시형태 1 내지 27 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 밀리리터당 적어도 500 나노그램(예를 들어, 밀리리터당 적어도 500, 550, 600 또는 650 나노그램)의 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도에 의해 측정되는 바와 같은 표적 결합을 달성하기에 충분한 양으로 투여되는 방법, 조성물 또는 용도.
- [0726] 29. 실시형태 28에 있어서, 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도가 밀리리터당 약 550 내지 2400 나노그램인 방법, 조성물 또는 용도.
- [0727] 30. 실시형태 28 또는 29에 있어서, 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도가 최저점에서 측정되는 정상-상태 농도인 방법, 조성물 또는 용도.
- [0728] 31. 실시형태 1 내지 30 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 대상체에서 하기 중 하나 이상을 달성하기 위한 양으로 투여되는 방법, 조성물 또는 용도: 대조군에서의 저하에 비하여 운동 기능의 유지, 질병 진행의 지연, 보행 가능 제3형 SMA 환자가 보행 불가능이 되는 것의 지연 또는 예방, 호흡 보조 또는 개입에 대한 필요성의 지연 또는 예방, 대조군에 비하여 하나 이상의 운동 기능 점수의 저하 속도의 감소 및/또는 기준선에 비하여 하나 이상의 운동 기능 점수의 적어도 넷 제로의 변화 유지.
- [0729] 32. 실시형태 24 내지 31 중 어느 한 실시형태에 있어서, 양이 4주마다 또는 매달 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량인 방법, 조성물 또는 용도.
- [0730] 33. 아피테그로맵을 포함하는 조성물 및 SMN 상향조절제를 포함하는 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 인간 대상체에서의 SMA의 치료 방법으로서, 대상체에게 예를 들어, 적어도 14명의 대상체의 코호트에서, 치료 이전의 기준선 점수에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 1점 평균 증가를 생성하기에 충분한 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 양으로 적어도 6개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맵이 투여되는, 방법.
- [0731] 34. SMN 요법을 받고 있는 인간 대상체에서 SMA를 치료하는 데 사용하기 위한 아피테그로맵을 포함하는 조성물로서, 대상체에게 예를 들어, 적어도 14명의 대상체의 코호트에서, 치료 이전의 기준선 점수에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 1점 평균 증가를 생성하기에 충분한 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 양으로 적어도 6개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맵이 투여되는, 조성물.
- [0732] 35. SMN 요법을 받고 있는 인간 대상체에서 SMA를 치료하기 위한 아피테그로맵을 포함하는 조성물의 용도로서, 대상체에게 예를 들어, 적어도 14명의 대상체의 코호트에서, 치료 이전의 기준선 점수에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 1점 평균 증가를 생성하기에 충분한 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 양으로 적어도 6개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맵이 투여되는, 용도.
- [0733] 36. SMN 상향조절제를 받고 있는 인간 대상체에서 SMA를 치료하기 위한 조성물의 제조에서의 아피테그로맵의 용

도로서, 대상체에게 예를 들어, 적어도 14명의 대상체의 코호트에서, 치료 이전의 기준선 점수에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 1점 평균 증가를 생성하기에 충분한 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 양으로 적어도 6개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맵이 투여되는, 용도.

- [0734] 37. SMA가 후기-발병 SMA인 실시형태 33의 방법, 실시형태 34의 조성물 또는 실시형태 35 또는 36의 용도.
- [0735] 38. 실시형태 33 내지 37 중 어느 한 실시형태에 있어서, SMA가 제2형 SMA인 방법, 조성물 또는 용도.
- [0736] 39. 실시형태 33 내지 37 중 어느 한 실시형태에 있어서, SMA가 보행 불가능 제3형 SMA인 방법, 조성물 또는 용도.
- [0737] 40. 실시형태 33 내지 39 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체가 5세 내지 21세인 방법, 조성물 또는 용도.
- [0738] 41. 실시형태 33 내지 40 중 어느 한 실시형태에 있어서, SMN 요법이 SMN 상향조절제 요법 누시너센 또는 리스디플람이거나, SMN 요법이 오나셈노진 아베파르보백-자이오이인 방법, 조성물 또는 용도.
- [0739] 42. 실시형태 33 내지 41 중 어느 한 실시형태에 있어서, SMN 상향조절제 요법이 누시너센인 방법, 조성물 또는 용도.
- [0740] 43. 실시형태 33 내지 42 중 어느 한 실시형태에 있어서, 충분한 양이 약 5, 10, 15 또는 20 mg/kg의 용량인 방법, 조성물 또는 용도.
- [0741] 44. 실시형태 33 내지 43 중 어느 한 실시형태에 있어서, 충분한 양이 4주마다 또는 매달 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량인 방법, 조성물 또는 용도.
- [0742] 45. 실시형태 33 내지 44 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 16주 후에, 예를 들어, 적어도 14명의 대상체의 코호트에서, 기준선에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 1점 평균 증가를 생성하기 위한 양으로 투여되는 방법, 조성물 또는 용도.
- [0743] 46. 실시형태 45에 있어서, 양이 4주마다 또는 매달 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량인 방법, 조성물 또는 용도.
- [0744] 47. 실시형태 33 내지 46 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 예를 들어, 적어도 14명의 대상체의 코호트에서, 기준선에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 2점, 적어도 3점, 적어도 4점 또는 적어도 5점 평균 증가를 생성하기 위한 양으로 투여되는 방법, 조성물 또는 용도.
- [0745] 48. 실시형태 33 내지 47 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 예를 들어, 적어도 14명의 대상체의 코호트에서 기준선에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 3점 평균 증가를 생성하기 위한 양으로 투여되는 방법, 조성물 또는 용도.
- [0746] 49. 실시형태 33 내지 48 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 예를 들어, 적어도 14명의 대상체의 코호트에서 기준선에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 5점 평균 증가를 생성하기 위한 양으로 투여되는 방법, 조성물 또는 용도.
- [0747] 50. 실시형태 33 내지 49 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 밀리리터당 적어도 600 마이크로그램의 아피테그로맵(예를 들어, 밀리리터당 적어도 600, 700, 800, 900, 1000 마이크로그램 또는 그 이상)의 혈청 농도를 달성하기 위한 양으로 투여되는 방법, 조성물 또는 용도.
- [0748] 51. 실시형태 50에 있어서, 혈청 농도가 밀리리터당 약 600 내지 1000 마이크로그램인 방법, 조성물 또는 용도.
- [0749] 52. 실시형태 50 또는 51에 있어서, 혈청 농도가 정상-상태 혈청 농도인 방법, 조성물 또는 용도.
- [0750] 53. 실시형태 33 내지 52 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 약 112일 후에 정상-상태 혈청 농도를 달성하기 위한 양으로 투여되는 방법, 조성물 또는 용도.
- [0751] 54. 실시형태 33 내지 53 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 밀리리터당 적어도 500 나노그램(예를 들어, 밀리리터당 적어도 500, 550, 600 또는 650 나노그램)의 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도에 의해 측정되는 바와 같은 표적 결합을 달성하기에 충분한 양으로 투여되는 방법, 조성물 또는 용도.
- [0752] 55. 실시형태 54에 있어서, 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도가 밀리리터당 약 550 내지 1650 나노그램인 방법, 조성물 또는 용도.

- [0753] 56. 실시형태 54 또는 55에 있어서, 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도가 최저점에서 측정되는 정상-상태 농도인 방법, 조성물 또는 용도.
- [0754] 57. 실시형태 33 내지 56 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 대상체에서 하기 중 하나 이상을 달성하기 위한 양으로 투여되는 방법, 조성물 또는 용도: 대조군에서의 저하에 비하여 운동 기능의 유지, 질병 진행의 지연, 보행 가능 제3형 SMA 환자가 보행 불가능이 되는 것의 지연 또는 예방, 호흡 보조 또는 개입에 대한 필요성의 지연 또는 예방, 대조군에 비하여 하나 이상의 운동 기능 점수의 저하 속도의 감소 및/또는 기준선에 비하여 하나 이상의 운동 기능 점수의 적어도 넷 제로의 변화 유지.
- [0755] 58. 실시형태 47 내지 57 중 어느 한 실시형태에 있어서, 양이 4주마다 또는 매달 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량인 방법, 조성물 또는 용도.
- [0756] 59. 아피테그로맵을 포함하는 조성물 및 SMN 요법을 포함하는 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 인간 대상체에서의 SMA의 치료 방법으로서, 대상체에게 예를 들어, 적어도 9명의 대상체의 코호트에서, 치료 이전의 기준선 점수에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 2점 평균 증가를 생성하기에 충분한 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 양으로 적어도 6개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맵이 투여되며, 대상체가 5세 이전에 SMN 상향조절제 요법을 개시하였던, 방법.
- [0757] 60. SMN 요법을 받고 있는 인간 대상체에서 SMA를 치료하는 데 사용하기 위한 아피테그로맵을 포함하는 조성물로서, 대상체에게 예를 들어, 적어도 9명의 대상체의 코호트에서, 치료 이전의 기준선 점수에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 2점 평균 증가를 생성하기에 충분한 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 양으로 적어도 6개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맵이 투여되며, 대상체가 5세 이전에 SMN 상향조절제 요법을 개시하였던, 조성물.
- [0758] 61. SMN 요법을 받고 있는 인간 대상체에서 SMA를 치료하기 위한 아피테그로맵을 포함하는 조성물의 용도로서, 대상체에게 예를 들어, 적어도 9명의 대상체의 코호트에서, 치료 이전의 기준선 점수에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 2점 평균 증가를 생성하기에 충분한 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 양으로 적어도 6개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맵이 투여되며, 대상체가 5세 이전에 SMN 상향조절제 요법을 개시하였던, 용도.
- [0759] 62. SMN 요법을 받고 있는 인간 대상체에서 SMA를 치료하기 위한 조성물의 제조에서의 아피테그로맵의 용도로서, 대상체에게 예를 들어, 적어도 9명의 대상체의 코호트에서, 치료 이전의 기준선 점수에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 2점 평균 증가를 생성하기에 충분한 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 양으로 적어도 6개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맵이 투여되며, 대상체가 5세 이전에 SMN 요법을 개시하였던, 용도.
- [0760] 63. SMA가 후기-발병 SMA인 실시형태 59의 방법, 실시형태 60의 조성물 또는 실시형태 61 또는 62의 용도.
- [0761] 64. 실시형태 59 내지 63 중 어느 한 실시형태에 있어서, SMA가 제2형 SMA인 방법, 조성물 또는 용도.
- [0762] 65. 실시형태 59 내지 64 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체가 2세 이상인 방법, 조성물 또는 용도.
- [0763] 66. 실시형태 59 내지 65 중 어느 한 실시형태에 있어서, SMN 상향조절제 요법이 누시너센, 리스디플람 및/또는 오나셈노진 아베파르보벡-자이오이인 방법, 조성물 또는 용도.
- [0764] 67. 실시형태 59 내지 66 중 어느 한 실시형태에 있어서, SMN 요법이 SMN 상향조절제 요법 누시너센인 방법, 조성물 또는 용도.
- [0765] 68. 실시형태 59 내지 67 중 어느 한 실시형태에 있어서, 충분한 양이 약 5, 10, 15 또는 20 mg/kg의 용량인 방법, 조성물 또는 용도.
- [0766] 69. 실시형태 59 내지 68 중 어느 한 실시형태에 있어서, 충분한 양이 4주마다 또는 매달 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량인 방법, 조성물 또는 용도.
- [0767] 70. 실시형태 59 내지 69 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 8주 후에, 예를 들어, 적어도 9명의 대상체의 코호트에서, 기준선에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 2점 평균 증가를 생성하기 위한 양으로 투여되는 방법, 조성물 또는 용도.
- [0768] 71. 실시형태 70에 있어서, 양이 4주마다 또는 매달 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량인 방법, 조

성물 또는 용도.

- [0769] 72. 실시형태 59 내지 71 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 예를 들어, 적어도 9명의 대상체의 코호트에서, 기준선에 비하여 HF MSE 점수의 적어도 3점, 적어도 4점 또는 적어도 5점 평균 증가를 생성하기 위한 양으로 투여되는 방법, 조성물 또는 용도.
- [0770] 73. 실시형태 59 내지 72 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 예를 들어, 적어도 9명의 대상체의 코호트에서 기준선에 비하여 HF MSE 점수의 적어도 3점 평균 증가를 생성하기 위한 양으로 투여되는 방법, 조성물 또는 용도.
- [0771] 74. 실시형태 59 내지 73 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 예를 들어, 적어도 9명의 대상체의 코호트에서 기준선에 비하여 HF MSE 점수의 적어도 5점 평균 증가를 생성하기 위한 양으로 투여되는 방법, 조성물 또는 용도.
- [0772] 75. 실시형태 59 내지 74 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 밀리리터당 적어도 600 마이크로그램의 아피테그로맵(예를 들어, 밀리리터당 적어도 600, 700, 800, 900, 1000 마이크로그램 또는 그 이상)의 혈청 농도를 달성하기 위한 양으로 투여되는 방법, 조성물 또는 용도.
- [0773] 76. 실시형태 75에 있어서, 혈청 농도가 밀리리터당 약 600 내지 1000 마이크로그램인 방법, 조성물 또는 용도.
- [0774] 77. 실시형태 75 또는 76에 있어서, 혈청 농도가 정상-상태 혈청 농도인 방법, 조성물 또는 용도.
- [0775] 78. 실시형태 59 내지 77 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 약 112일 후에 정상-상태 혈청 농도를 달성하기 위한 양으로 투여되는 방법, 조성물 또는 용도.
- [0776] 79. 실시형태 59 내지 78 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 밀리리터당 적어도 500 나노그램(예를 들어, 밀리리터당 적어도 500, 550, 600 또는 650 나노그램)의 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도에 의해 측정되는 바와 같은 표적 결합을 달성하기에 충분한 양으로 투여되는 방법, 조성물 또는 용도.
- [0777] 80. 실시형태 79에 있어서, 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도가 밀리리터당 약 550 내지 1100 또는 600 내지 1000 나노그램인 방법, 조성물 또는 용도.
- [0778] 81. 실시형태 79 또는 80에 있어서, 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도가 최저점에서 측정되는 정상-상태 농도인 방법, 조성물 또는 용도.
- [0779] 82. 실시형태 59 내지 81 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 대상체에서 하기 중 하나 이상을 달성하기 위한 양으로 투여되는 방법, 조성물 또는 용도: 대조군에서의 저하에 비하여 운동 기능의 유지, 질병 진행의 지연, 보행 가능 제3형 SMA 환자가 보행 불가능이 되는 것의 지연 또는 예방, 호흡 보조 또는 개입에 대한 필요성의 지연 또는 예방, 대조군에 비하여 하나 이상의 운동 기능 점수의 저하 속도의 감소 및/또는 기준선에 비하여 하나 이상의 운동 기능 점수의 적어도 넷 제로의 변화 유지.
- [0780] 83. 실시형태 72 내지 82 중 어느 한 실시형태에 있어서, 양이 4주마다 또는 매달 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량인 방법, 조성물 또는 용도.
- [0781] 84. 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 환자 모집단에게 투여하는 단계를 포함하는 SMA의 치료 방법으로서, 환자 모집단에서 임상 반응률(반응자의 비)을 증가시키기에 충분한 양으로 적어도 6개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맵이 환자 모집단에게 투여되며, 임상 반응률이 6분 걷기 검사 및/또는 30초 앉은 자세에서 일어서기 검사에 의해 측정되는, 방법.
- [0782] 85. SMA를 치료하는 데 사용하기 위한 아피테그로맵을 포함하는 조성물로서, 환자 모집단에서 임상 반응률(반응자의 비)을 증가시키기에 충분한 양으로 적어도 6개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맵이 환자 모집단에게 투여되며, 임상 반응률이 6분 걷기 검사 및/또는 30초 앉은 자세에서 일어서기 검사에 의해 측정되는, 조성물.
- [0783] 86. SMA를 치료하기 위한 아피테그로맵을 포함하는 조성물의 용도로서, 환자 모집단에서 임상 반응률(반응자의 비)을 증가시키기에 충분한 양으로 적어도 6개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맵이 환자 모집단에게 투여되며, 임상 반응률이 6분 걷기 검사 및/또는 30초 앉은 자세에서 일어서기 검사에 의해 측정되는, 용도.
- [0784] 87. SMA를 치료하기 위한 조성물의 제조에서의 아피테그로맵의 용도로서, 환자 모집단에서 임상 반응률(반응자

의 비)을 증가시키기에 충분한 양으로 적어도 6개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맵이 환자 모집단에게 투여되며, 임상 반응률이 6분 걷기 검사 및/또는 30초 앉은 자세에서 일어서기 검사에 의해 측정되는, 용도.

- [0785] 88. 환자 모집단이 후기-발병 SMA 모집단인 실시형태 84의 방법, 실시형태 85의 조성물 또는 실시형태 86 또는 87의 용도.
- [0786] 89. 실시형태 84 내지 88 중 어느 한 실시형태에 있어서, 환자 모집단이 보행 가능 제3형 SMA 모집단인 방법, 조성물 또는 용도.
- [0787] 90. 실시형태 84 내지 89 중 어느 한 실시형태에 있어서, 환자 모집단이 2세 내지 12세, 5세 내지 21세, 13세 내지 21세 또는 2세 내지 21세의 인간 대상체를 포함하는 방법, 조성물 또는 용도.
- [0788] 91. 실시형태 84 내지 90 중 어느 한 실시형태에 있어서, 환자 모집단이 SMN 요법으로 치료받는 방법, 조성물 또는 용도.
- [0789] 92. 실시형태 91에 있어서, SMN 요법이 SMN 상향조절제 요법 누시너센 또는 리스디플람이거나, SMN 요법이 오나셉노진 아베파르보백-자이오이인 방법, 조성물 또는 용도.
- [0790] 93. 실시형태 91 또는 92에 있어서, SMN 요법이 누시너센인 방법, 조성물 또는 용도.
- [0791] 94. 실시형태 91 내지 93 중 어느 한 실시형태에 있어서, 환자 모집단이 5세 이후에 SMN 상향조절제 요법을 개시하였던 방법, 조성물 또는 용도.
- [0792] 95. 실시형태 84 내지 94 중 어느 한 실시형태에 있어서, 충분한 양이 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 아피테그로맵, 선택적으로 약 5, 10, 15 또는 20 mg/kg의 용량인 방법, 조성물 또는 용도.
- [0793] 96. 실시형태 84 내지 95 중 어느 한 실시형태에 있어서, 충분한 양이 4주마다 또는 매달 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량인 방법, 조성물 또는 용도.
- [0794] 97. 실시형태 84 내지 96 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 밀리리터당 적어도 600 마이크로그램의 아피테그로맵(예를 들어, 밀리리터당 적어도 600, 700, 800, 900, 1000 마이크로그램 또는 그 이상)의 혈청 농도를 달성하기 위한 양으로 투여되는 방법, 조성물 또는 용도.
- [0795] 98. 실시형태 97에 있어서, 혈청 농도가 밀리리터당 약 600 내지 1000 마이크로그램인 방법, 조성물 또는 용도.
- [0796] 99. 실시형태 97 또는 98에 있어서, 혈청 농도가 정상-상태 혈청 농도인 방법, 조성물 또는 용도.
- [0797] 100. 실시형태 84 내지 99 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 약 112일 후에 정상-상태 혈청 농도를 달성하기 위한 양으로 투여되는 방법, 조성물 또는 용도.
- [0798] 101. 실시형태 84 내지 100 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 밀리리터당 적어도 500 나노그램(예를 들어, 밀리리터당 적어도 500, 550, 600 또는 650 나노그램)의 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도에 의해 측정되는 바와 같은 표적 결합을 달성하기에 충분한 양으로 투여되는 방법, 조성물 또는 용도.
- [0799] 102. 실시형태 101에 있어서, 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도가 밀리리터당 약 550 내지 1100 또는 600 내지 1000 나노그램인 방법, 조성물 또는 용도.
- [0800] 103. 실시형태 101 또는 102에 있어서, 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도가 최저점에서 측정되는 정상-상태 농도인 방법, 조성물 또는 용도.
- [0801] 104. 실시형태 84 내지 103 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이대상체에서 하기 중 하나 이상을 달성하기 위한 양으로 투여되는 방법, 조성물 또는 용도: 대조군에서의 저하에 비하여 운동 기능의 유지, 질병 진행의 지연, 보행 가능 제3형 SMA 환자가 보행 불가능이 되는 것의 지연 또는 예방, 호흡 보조 또는 개입에 대한 필요성의 지연 또는 예방, 대조군에 비하여 하나 이상의 운동 기능 점수의 저하 속도의 감소 및/또는 기준선에 비하여 하나 이상의 운동 기능 점수의 적어도 넷 체로의 변화 유지.
- [0802] 105. 실시형태 97 내지 104 중 어느 한 실시형태에 있어서, 양이 4주마다 또는 매달 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량인 방법, 조성물 또는 용도.
- [0803] 106. 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 환자 모집단에게 투여하는 단계를 포함하는 SMA의 치료 방법으로서, 환자 모집단에서 임상 반응률(반응자의 비)을 증가시키기에 충분한 2 초과 및 최대 20 mg/kg의 양으로 적어도 6개

월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맵이 환자 모집단에게 투여되며, 임상 반응률이 상지 기능평가 개정판(RULM) 및/또는 세계 보건 기구(WHO) 지표에 의해 측정되는, 방법.

- [0804] 107. SMA를 치료하는 데 사용하기 위한 아피테그로맵을 포함하는 조성물로서, 환자 모집단에서 임상 반응률(반응자의 비)을 증가시키기에 충분한 2 초과 및 최대 20 mg/kg의 양으로 적어도 6개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맵이 환자 모집단에게 투여되며, 임상 반응률이 RULM 및/또는 WHO 지표에 의해 측정되는, 조성물.
- [0805] 108. SMA의 치료에서 아피테그로맵을 포함하는 조성물의 용도로서, 환자 모집단에서 임상 반응률(반응자의 비)을 증가시키기에 충분한 2 초과 및 최대 20 mg/kg의 양으로 적어도 6개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맵이 환자 모집단에 투여되며, 임상 반응률이 RULM 및/또는 WHO 지표에 의해 측정되는, 용도.
- [0806] 109. SMA를 치료하기 위한 조성물의 제조에서의 아피테그로맵의 용도로서, 환자 모집단에서 임상 반응률(반응자의 비)을 증가시키기에 충분한 2 초과 및 최대 20 mg/kg의 양으로 적어도 6개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맵이 환자 모집단에게 투여되며, 임상 반응률이 RULM 및/또는 WHO 지표에 의해 측정되는, 용도.
- [0807] 110. 환자 모집단이 후기-발병 SMA 모집단인 실시형태 106의 방법, 실시형태 107의 조성물 또는 실시형태 108 또는 109의 용도.
- [0808] 111. 실시형태 106 내지 110 중 어느 한 실시형태에 있어서, 환자 모집단이 제2형 SMA 모집단인 방법, 조성물 또는 용도.
- [0809] 112. 실시형태 106 내지 110 중 어느 한 실시형태에 있어서, 환자 모집단이 보행 불가능 제3형 SMA 모집단인 방법, 조성물 또는 용도.
- [0810] 113. 실시형태 106 내지 112 중 어느 한 실시형태에 있어서, 환자 모집단이 2세 이상의 인간 대상체를 포함하는 방법, 조성물 또는 용도.
- [0811] 114. 실시형태 106 내지 113 중 어느 한 실시형태에 있어서, 환자 모집단이 5세 내지 21세의 인간 대상체를 포함하는 방법, 조성물 또는 용도.
- [0812] 115. 실시형태 106 내지 114 중 어느 한 실시형태에 있어서, 환자 모집단이 SMN 요법으로 치료받는 방법, 조성물 또는 용도.
- [0813] 116. 실시형태 115에 있어서, SMN 요법이 SMN 상향조절제 요법 누시너센 또는 리스디플람이거나, SMN 요법이 오나센노진 아베파르보백-사이오이인 방법, 조성물 또는 용도.
- [0814] 117. 실시형태 115 또는 116에 있어서, SMN 요법이 누시너센인 방법, 조성물 또는 용도.
- [0815] 118. 실시형태 106 내지 117 중 어느 한 실시형태에 있어서, 충분한 양이 약 5, 10, 15 또는 20 mg/kg의 용량인 방법, 조성물 또는 용도.
- [0816] 119. 실시형태 106 내지 118 중 어느 한 실시형태에 있어서, 충분한 양이 4주마다 또는 매달 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량인 방법, 조성물 또는 용도.
- [0817] 120. 실시형태 106 내지 119 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 밀리리터당 적어도 600 마이크로그램의 아피테그로맵(예를 들어, 밀리리터당 적어도 600, 700, 800, 900, 1000 마이크로그램 또는 그 이상)의 혈청 농도를 달성하기 위한 양으로 투여되는 방법, 조성물 또는 용도.
- [0818] 121. 실시형태 120에 있어서, 혈청 농도가 밀리리터당 약 600 내지 1000 마이크로그램인 방법, 조성물 또는 용도.
- [0819] 122. 실시형태 120 또는 121에 있어서, 혈청 농도가 정상-상태 혈청 농도인 방법, 조성물 또는 용도.
- [0820] 123. 실시형태 106 내지 122 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 약 112일 후에 정상-상태 혈청 농도를 달성하기 위한 양으로 투여되는 방법, 조성물 또는 용도.
- [0821] 124. 실시형태 106 내지 123 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 밀리리터당 적어도 500 나노그램(예를 들어, 밀리리터당 적어도 500, 550, 600 또는 650 나노그램)의 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도에 의해 측

정되는 바와 같은 표적 결합을 달성하기에 충분한 양으로 투여되는 방법, 조성물 또는 용도.

- [0822] 125. 실시형태 124에 있어서, 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도가 밀리리터당 약 550 내지 1100 또는 600 내지 1000 나노그램인 방법, 조성물 또는 용도.
- [0823] 126. 실시형태 124 또는 125에 있어서, 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도가 최저점에서 측정되는 정상-상태 농도인 방법, 조성물 또는 용도.
- [0824] 127. 실시형태 106 내지 126 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이대상체에서 하기 중 하나 이상을 달성하기 위한 양으로 투여되는 방법, 조성물 또는 용도: 대조군에서의 저하에 비하여 운동 기능의 유지, 질병 진행의 지연, 보행 가능 제3형 SMA 환자가 보행 불가능이 되는 것의 지연 또는 예방, 호흡 보조 또는 개입에 대한 필요성의 지연 또는 예방, 대조군에 비하여 하나 이상의 운동 기능 점수의 저하 속도의 감소 및/또는 기준선에 비하여 하나 이상의 운동 기능 점수의 적어도 넷 제로의 변화 유지.
- [0825] 128. 실시형태 120 내지 127 중 어느 한 실시형태에 있어서, 양이 4주마다 또는 매달 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량인 방법, 조성물 또는 용도.
- [0826] 129. 2 초과 및 최대 20 mg/kg의 아피테그로맵을 매달 정맥내 주입에 의해 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 2세 이상인 인간 대상체에서의 후기-발병 SMA의 치료 방법.
- [0827] 130. 2세 이상인 인간 대상체에서 후기-발병 SMA를 치료하는 데 사용하기 위한 아피테그로맵으로서, 2 초과 및 최대 20 mg/kg의 아피테그로맵이 매달 정맥내 주입에 의해 투여되는, 아피테그로맵.
- [0828] 131. 2세 이상인 인간 대상체에서 후기-발병 SMA를 치료하기 위한 아피테그로맵의 용도로서, 2 초과 및 최대 20 mg/kg의 아피테그로맵이 매달 정맥내 주입에 의해 투여되는, 용도.
- [0829] 132. 2세 이상인 인간 대상체에서 후기-발병 SMA를 치료하기 위한 조성물의 제조에서의 아피테그로맵의 용도로서, 2 초과 및 최대 20 mg/kg의 아피테그로맵이 매달 정맥내 주입에 의해 투여되어야 하는, 용도.
- [0830] 133. 아피테그로맵이 매달 또는 4주마다 5, 10, 15 또는 20 mg/kg, 바람직하게는 매달 또는 4주마다 20 mg/kg의 용량으로 투여되는 실시형태 129의 방법, 실시형태 130의 아피테그로맵 또는 실시형태 131 또는 132의 용도.
- [0831] 134. 실시형태 129 내지 133 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 SMN 요법에 대한 보조제로서 투여되고/되거나, 대상체가 제2형 SMA, 보행 가능 제3형 SMA, 보행 불가능 제3형 SMA 또는 제4형 SMA를 갖는 방법, 아피테그로맵 또는 용도.
- [0832] 135. 실시형태 129 내지 134 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 누시너센을 포함하는 SMN 상향조절제 요법에 대한 보조제로서 투여되는 방법, 아피테그로맵 또는 용도.
- [0833] 136. 실시형태 129 내지 135 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 밀리리터당 적어도 600 마이크로그램의 아피테그로맵(예를 들어, 밀리리터당 적어도 600, 700, 800, 900, 1000 마이크로그램 또는 그 이상)의 혈청 농도를 달성하기 위한 양으로 투여되는 방법, 아피테그로맵 또는 용도.
- [0834] 137. 실시형태 136에 있어서, 혈청 농도가 밀리리터당 약 600 내지 1000 마이크로그램인 방법, 아피테그로맵 또는 용도.
- [0835] 138. 실시형태 136 또는 137에 있어서, 혈청 농도가 정상-상태 혈청 농도인 방법, 아피테그로맵 또는 용도.
- [0836] 139. 실시형태 129 내지 138 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 약 112일 후에 정상-상태 혈청 농도를 달성하기 위한 양으로 투여되는 방법, 아피테그로맵 또는 용도.
- [0837] 140. 실시형태 129 내지 139 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 밀리리터당 적어도 500 나노그램(예를 들어, 밀리리터당 적어도 500, 550, 600 또는 650 나노그램)의 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도에 의해 측정되는 바와 같은 표적 결합을 달성하기에 충분한 양으로 투여되는 방법, 아피테그로맵 또는 용도.
- [0838] 141. 실시형태 140에 있어서, 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도가 밀리리터당 약 550 내지 1100 또는 600 내지 1000 나노그램인 방법, 아피테그로맵 또는 용도.
- [0839] 142. 실시형태 140 또는 141에 있어서, 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도가 최저점에서 측정되는 정상-상태 농도인 방법, 아피테그로맵 또는 용도.
- [0840] 143. 실시형태 129 내지 142 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이대상체에서 하기 중 하나 이상을 달

성하기 위한 양으로 투여되는 방법, 아피테그로맵 또는 용도: 대조군에서의 저하에 비하여 운동 기능의 유지, 질병 진행의 지연, 보행 가능 제3형 SMA 환자가 보행 불가능이 되는 것의 지연 또는 예방, 호흡 보조 또는 개입에 대한 필요성의 지연 또는 예방, 대조군에 비하여 하나 이상의 운동 기능 점수의 저하 속도의 감소 및/또는 기준선에 비하여 하나 이상의 운동 기능 점수의 적어도 넷 제로의 변화 유지.

- [0841] 144. 실시형태 136 내지 143 중 어느 한 실시형태에 있어서, 양이 매달 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량인 방법, 아피테그로맵 또는 용도.
- [0842] 145. 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 아피테그로맵을 4주마다 또는 매달 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 인간 대상체에서의 후기-발병 SMA의 치료 방법으로서, 대상체가 5세 이전에 SMA에 대한 운동 뉴런-지향 요법을 개시하였고, 운동 뉴런-지향 요법이 SMN1 또는 SMN2 발현을 증가시키는, 방법.
- [0843] 146. 인간 대상체에서 후기-발병 SMA를 치료하는 데 사용하기 위한 아피테그로맵으로서, 치료가 4주마다 또는 매달 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 아피테그로맵을 대상체에게 투여하는 것을 포함하며, 대상체가 5세 이전에 SMA에 대한 운동 뉴런-지향 요법을 개시하였으며, 운동 뉴런-지향 요법이 SMN1 또는 SMN2 발현을 증가시키며, 선택적으로, 대상체가 임의의 유형의 SMA를 가지며, 최대 2세이며, SMN 요법을 받았거나, 대상체가 최대 3 카피의 SMN2 유전자를 갖는 제1형 SMA를 가지며, SMN 요법을 받았던, 아피테그로맵.
- [0844] 147. 인간 대상체에서 후기-발병 SMA를 치료하기 위한 아피테그로맵의 용도로서, 치료가 4주마다 또는 매달 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 아피테그로맵을 대상체에게 투여하는 것을 포함하며, 대상체가 5세 이전에 SMA에 대한 운동 뉴런-지향 요법을 개시하였으며, 운동 뉴런-지향 요법이 SMN1 또는 SMN2 발현을 증가시키는, 용도.
- [0845] 148. 인간 대상체에서 후기-발병 SMA를 치료하기 위한 조성물의 제조에서의 아피테그로맵의 용도로서, 치료가 4주마다 또는 매달 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 아피테그로맵을 대상체에게 투여하는 것을 포함하며, 대상체가 5세 이전에 SMA에 대한 운동 뉴런-지향 요법을 개시하였으며, 운동 뉴런-지향 요법이 SMN1 또는 SMN2 발현을 증가시키는, 용도.
- [0846] 149. 치료가 6개월 후에, 예를 들어, 적어도 9명의 대상체의 코호트에서, 치료 이전의 기준선 점수에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 2점 평균 증가를 초래하는 실시형태 145의 방법, 실시형태 146의 아피테그로맵 또는 실시형태 147 또는 148의 용도.
- [0847] 150. 실시형태 145 내지 149 중 어느 한 실시형태에 있어서, 운동 뉴런-지향 요법이 누시너센, 리스디플람 및/또는 오나셉노진 아베파르보백-자이오이인 방법, 아피테그로맵 또는 용도.
- [0848] 151. 실시형태 145 내지 150 중 어느 한 실시형태에 있어서, 운동 뉴런-지향 요법이 누시너센인 방법, 아피테그로맵 또는 용도.
- [0849] 152. 실시형태 145 내지 151 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 정맥내 주입에 의해 투여되는 방법, 아피테그로맵 또는 용도.
- [0850] 153. 실시형태 145 내지 152 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 4주마다 또는 매달 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 용량으로 투여되는 방법, 아피테그로맵 또는 용도.
- [0851] 154. 실시형태 145 내지 153 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 4주마다 또는 매달 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 용량으로 투여되는 방법, 아피테그로맵 또는 용도.
- [0852] 155. 실시형태 145 내지 154 중 어느 한 실시형태에 있어서, 후기-발병 SMA가 제2형 SMA, 제3형 SMA 또는 제4형 SMA인 방법, 아피테그로맵 또는 용도.
- [0853] 156. 실시형태 155에 있어서, 제3형 SMA가 보행 가능 또는 보행 불가능인 방법, 아피테그로맵 또는 용도.
- [0854] 157. 4주마다 또는 매달 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 아피테그로맵을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 5세 이전에 SMN 상향조절제 요법을 받지 않았던 인간 대상체에서의 SMA의 치료 방법으로서, 아피테그로맵이 질병 진행을 안정화시켜, 치료의 개시 후 6개월에 측정된 HFMSE 점수 또는 RHS 점수가 기준선 이상이 되게 하며, 기준선이 치료를 개시할 때 또는 그 이전에 수득되는, 방법.
- [0855] 158. 5세 이전에 SMN 상향조절제 요법을 받지 않았던 인간 대상체에서 SMA를 치료하는 데 사용하기 위한 아피테그로맵으로서, 치료가 4주마다 또는 매달 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 아피테그로맵을 대상체에게 투여하

는 것을 포함하며, 아피테그로맵이 질병 진행을 안정화시켜, 치료의 개시 후 6개월에 측정된 HFMSE 점수 또는 RHS 점수가 기준선 이상이 되게 하며, 기준선이 치료를 개시할 때 또는 그 이전에 수득되는, 아피테그로맵.

- [0856] 159. 5세 이전에 SMN 상향조절제 요법을 받지 않았던 인간 대상체에서 SMA를 치료하기 위한 아피테그로맵의 용도로서, 치료가 4주마다 또는 매달 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 아피테그로맵을 대상체에게 투여하는 것을 포함하며, 아피테그로맵이 질병 진행을 안정화시켜, 치료의 개시 후 6개월에 측정된 HFMSE 점수 또는 RHS 점수가 기준선 이상이 되게 하며, 기준선이 치료를 개시할 때 또는 그 이전에 수득되는, 용도.
- [0857] 160. 5세 이전에 SMN 상향조절제 요법을 받지 않았던 인간 대상체에서 SMA를 치료하기 위한 조성물의 제조에서의 아피테그로맵의 용도로서, 치료가 4주마다 또는 매달 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 아피테그로맵을 대상체에게 투여하는 것을 포함하며, 아피테그로맵이 질병 진행을 안정화시켜, 치료의 개시 후 6개월에 측정된 HFMSE 점수 또는 RHS 점수가 기준선 이상이 되게 하며, 기준선이 치료를 개시할 때 또는 그 이전에 수득되는, 용도.
- [0858] 161. 아피테그로맵이 정맥내 주입에 의해 투여되는 실시형태 157의 방법, 실시형태 158의 아피테그로맵 또는 실시형태 159 또는 160의 용도.
- [0859] 162. 실시형태 157 내지 161 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 4주마다 또는 매달 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 용량으로 투여되는 방법, 아피테그로맵 또는 용도.
- [0860] 163. 실시형태 145 내지 162 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 밀리리터당 적어도 600 마이크로그램의 아피테그로맵(예를 들어, 밀리리터당 적어도 600, 700, 800, 900, 1000 마이크로그램 또는 그 이상)의 혈청 농도를 달성하기 위한 양으로 투여되는 방법, 아피테그로맵 또는 용도.
- [0861] 164. 실시형태 163에 있어서, 혈청 농도가 밀리리터당 약 600 내지 1000 마이크로그램인 방법, 아피테그로맵 또는 용도.
- [0862] 165. 실시형태 163 또는 164에 있어서, 혈청 농도가 정상-상태 혈청 농도인 방법, 아피테그로맵 또는 용도.
- [0863] 166. 실시형태 145 내지 165 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 약 112일 후에 정상-상태 혈청 농도를 달성하기 위한 양으로 투여되는 방법, 아피테그로맵 또는 용도.
- [0864] 167. 실시형태 145 내지 166 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 밀리리터당 적어도 500 나노그램(예를 들어, 밀리리터당 적어도 500, 550, 600 또는 650 나노그램)의 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도에 의해 측정되는 바와 같은 표적 결합을 달성하기에 충분한 양으로 투여되는 방법, 아피테그로맵 또는 용도.
- [0865] 168. 실시형태 167에 있어서, 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도가 밀리리터당 약 550 내지 1100 또는 600 내지 1000 나노그램인 방법, 아피테그로맵 또는 용도.
- [0866] 169. 실시형태 167 또는 168에 있어서, 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도가 최저점 농도인 방법, 아피테그로맵 또는 용도.
- [0867] 170. 실시형태 145 내지 169 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 대상체에서 하기 중 하나 이상을 달성하기 위한 양으로 투여되는 방법, 아피테그로맵 또는 용도: 대조군에서의 저하에 비하여 운동 기능의 유지, 질병 진행의 지연, 보행 가능 제3형 SMA 환자가 보행 불가능이 되는 것의 지연 또는 예방, 호흡 보조 또는 개입에 대한 필요성의 지연 또는 예방, 대조군에 비하여 하나 이상의 운동 기능 점수의 저하 속도의 감소 및/또는 기준선에 비하여 하나 이상의 운동 기능 점수의 적어도 넷 제로의 변화 유지.
- [0868] 171. 실시형태 163 내지 170 중 어느 한 실시형태에 있어서, 양이 4주마다 또는 매달 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량인 방법, 아피테그로맵 또는 용도.
- [0869] 172. 인간 대상체에서 후기-발병 SMA의 치료에 사용하기 위한 아피테그로맵으로서, 치료가 밀리리터당 적어도 600 마이크로그램의 아피테그로맵(예를 들어, 밀리리터당 적어도 600, 700, 800, 900, 1000 마이크로그램 또는 그 이상)의 최대 혈청 농도를 달성하기 위한 양으로 아피테그로맵을 투여하는 것을 포함하는, 아피테그로맵.
- [0870] 173. 실시형태 172에 있어서, 최대 혈청 농도가 밀리리터당 적어도 600 마이크로그램인 아피테그로맵.
- [0871] 174. 실시형태 172 또는 173에 있어서, 최대 혈청 농도가 밀리리터당 약 600 내지 1000 마이크로그램인 아피테그로맵.

- [0872] 175. 실시형태 172 내지 174 중 어느 한 실시형태에 있어서, 혈청 농도가 정상-상태 혈청 농도인 아피테그로맵.
- [0873] 176. 인간 대상체에서 후기-발병 SMA의 치료에 사용하기 위한 아피테그로맵으로서, 치료가 밀리리터당 적어도 500 나노그램(예를 들어, 밀리리터당 적어도 500, 550, 600 또는 650 나노그램)의 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도에 의해 측정되는 바와 같은 표적 결합을 달성하기에 충분한 양으로 아피테그로맵을 투여하는 것을 포함하는, 아피테그로맵.
- [0874] 177. 실시형태 176에 있어서, 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도가 밀리리터당 약 550 내지 1100 또는 600 내지 1000 나노그램인 아피테그로맵.
- [0875] 178. 실시형태 176 또는 177에 있어서, 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도가 정상-상태 농도인 아피테그로맵.
- [0876] 179. 실시형태 172 내지 178 중 어느 한 실시형태에 있어서, 양이 2 mg/kg 초과와 아피테그로맵의 용량인 아피테그로맵.
- [0877] 180. 실시형태 172 내지 179 중 어느 한 실시형태에 있어서, 양이 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 투여되는 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 아피테그로맵, 선택적으로 약 5, 10, 15 또는 20 mg/kg의 용량인 아피테그로맵.
- [0878] 181. 실시형태 172 내지 180 중 어느 한 실시형태에 있어서, 양이 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 투여되는 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량인 아피테그로맵.
- [0879] 182. 실시형태 172 내지 181 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 예를 들어, 적어도 9명의 대상체의 코호트에서, 치료 이전의 기준선 점수에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 1점 평균 증가를 생성하기에 충분한 양으로 투여되는 아피테그로맵.
- [0880] 183. 실시형태 172 내지 182 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 예를 들어, 적어도 9명의 대상체의 코호트에서, 치료 이전의 기준선 점수에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 2점 평균 증가를 생성하기에 충분한 양으로 투여되는 아피테그로맵.
- [0881] 184. 실시형태 172 내지 183 중 어느 한 실시형태에 있어서, 후기-발병 SMA가 제2형 또는 제3형 SMA이고, 선택적으로, 대상체는 SMN 상향조절제 요법이 진행 중이고, 선택적으로, 대상체가 5세 이전에 SMN 상향조절제 요법을 개시하였던 아피테그로맵.
- [0882] 185. 인간 대상체에서 SMA의 치료에 사용하기 위한 아피테그로맵으로서, 치료가 하기를 특징으로 하는 임상적 이익을 생성하는 밀리리터당 적어도 600 마이크로그램의 혈청 노출을 달성하기에 충분한 용량으로 아피테그로맵을 투여하는 것을 포함하는 아피테그로맵: 운동 기능 개선, 질병 안정화 또는 질병 진행의 지연.
- [0883] 186. 실시형태 185에 있어서, 용량이 4주마다 또는 매달 투여되는 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg 이하, 선택적으로 약 5, 10, 15 또는 20 mg/kg, 선택적으로 약 10 mg/kg 또는 20 mg/kg인 아피테그로맵.
- [0884] 187. 실시형태 185 또는 186에 있어서, SMA가 제2형 SMA, 제3형 SMA 또는 제4형 SMA이며, 추가로 선택적으로 제3형 SMA가 보행 가능 또는 보행 불가능인 아피테그로맵.
- [0885] 188. 실시형태 185 또는 186에 있어서, SMA가 후기-발병 SMA이며, 선택적으로 후기-발병 SMA가 표현형적으로 6개월령 이후의 증상 발병을 특징으로 하는 아피테그로맵.
- [0886] 189. 실시형태 185 또는 186에 있어서, SMA가 후기-발병 SMA이며, 선택적으로 후기-발병 SMA가 유전자형적으로 2 카피 이상의 SMN2 유전자를 갖는 것을 특징으로 하며, 선택적으로 대상체가 2, 3, 4, 5 또는 6 카피의 SMN2 유전자를 보유하는 아피테그로맵.
- [0887] 190. 실시형태 185 내지 189 중 어느 한 실시형태에 있어서, 인간 대상체가 5세 이전에 SMN 상향조절제 요법을 개시하였으며, 선택적으로 대상체가 아피테그로맵 치료의 개시 이전에 또는 그 때에, 12 내지 44 또는 14 내지 42의 기준선 HFMSE 점수를 갖는 아피테그로맵.
- [0888] 191. 실시형태 185 내지 189 중 어느 한 실시형태에 있어서, 인간 대상체가 5세에 또는 그 이후에 SMN 상향조절제 요법을 개시하였으며, 선택적으로, a) 대상체가 13 내지 39의 기준선 HFMSE 점수를 갖고/갖거나 b) 대상체가 아피테그로맵 치료의 개시 이전에 또는 그 때에, 44 내지 62의 기준선 RHS 점수를 갖는 아피테그로맵.
- [0889] 192. 실시형태 185 내지 189 중 어느 한 실시형태에 있어서, 인간 대상체가 SMN 요법으로 치료받지 않고, 선택

적으로, 대상체가 26 내지 63의 기준선 RHS 점수를 갖는 아피테그로맵.

- [0890] 193. 실시형태 185 내지 192 중 어느 한 실시형태에 있어서, 운동 기능 개선이 아피테그로맵을 사용한 6개월의 치료 후에 기준선에 비하여 운동 기능 평가 점수의 적어도 1점 증가를 포함하는 아피테그로맵.
- [0891] 194. 실시형태 185 내지 193 중 어느 한 실시형태에 있어서, 운동 기능 개선이 아피테그로맵을 사용한 6개월의 치료 후에 기준선에 비하여 운동 기능 평가 점수의 적어도 2점 증가를 포함하는 아피테그로맵.
- [0892] 195. 실시형태 185 내지 194 중 어느 한 실시형태에 있어서, 운동 기능 개선이 아피테그로맵을 사용한 6개월의 치료 후에 기준선에 비하여 운동 기능 평가 점수의 적어도 3점 증가를 포함하는 아피테그로맵.
- [0893] 196. 실시형태 185 내지 195 중 어느 한 실시형태에 있어서, 운동 기능 개선이 아피테그로맵을 사용한 6개월의 치료 후에 기준선에 비하여 운동 기능 평가 점수의 적어도 4점 증가를 포함하는 아피테그로맵.
- [0894] 197. 실시형태 185 내지 196 중 어느 한 실시형태에 있어서, 운동 기능 개선이 아피테그로맵을 사용한 6개월의 치료 후에 기준선에 비하여 운동 기능 평가 점수의 적어도 5점 증가를 포함하는 아피테그로맵.
- [0895] 198. 실시형태 185 내지 197 중 어느 한 실시형태에 있어서, 질병 안정화가 아피테그로맵을 사용한 6개월의 치료 후에 운동 기능 평가 점수의 순 소실을 포함하지 않으며, 선택적으로, 대상체가 통계적으로 12개월 기간에 걸친 운동 기능 평가 점수의 저하를 특징으로 하는 질병 진행을 나타내는 환자 모집단으로 분류되는 아피테그로맵.
- [0896] 199. 실시형태 193 내지 198 중 어느 한 실시형태에 있어서, 운동 기능 평가 점수가 HFMSE 점수 또는 RHS 점수인 아피테그로맵.
- [0897] 200. 아피테그로맵을 사용한 SMA 환자에서의 표적 포화의 달성 방법으로서, 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 적어도 20 mg/kg의 아피테그로맵을 SMA 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0898] 201. 아피테그로맵을 사용한 SMA 환자에서의 표적 포화의 달성 방법으로서, 당해 방법이 아피테그로맵을 밀리리터당 적어도 600 마이크로그램의 혈청 노출을 달성하기에 충분한 용량으로 SMA 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 아피테그로맵이 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 투여되는, 방법.
- [0899] 202. 인간 대상체에서의 보행 가능 SMA의 치료 방법으로서, 당해 방법이 적어도 6개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 대상체가 아피테그로맵 치료의 개시 이전에 또는 그 때에 적어도 26의 기준선 RHS 점수를 가지며, 밀리리터당 적어도 600 마이크로그램의 아피테그로맵의 혈청 노출을 달성하는 아피테그로맵 치료가 질병을 개선시키거나 안정화시키기에 충분한, 방법.
- [0900] 203. 실시형태 202에 있어서, 대상체가 5세에 또는 그 이후에 SMN 상향조절제 요법을 개시하였던 방법.
- [0901] 204. 실시형태 202 또는 203에 있어서, 기준선 RHS 점수가 63 이하인 방법.
- [0902] 205. 인간 대상체에서의 제2형 또는 보행 불가능 제3형 SMA의 치료 방법으로서, 당해 방법이 적어도 6개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 대상체가 5세에 또는 그 이후에 SMN 상향조절제 요법을 개시하였으며, 대상체가 밀리리터당 적어도 600 마이크로그램의 혈청 노출을 달성하는 아피테그로맵 치료의 개시 이전에 또는 그 때에 적어도 13, 39 이하 또는 둘 모두(13 내지 39)의 기준선 HFMSE 점수를 갖는, 방법.
- [0903] 206. 실시형태 205에 있어서, 조성물이 6개월 후에 기준선에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 1점 증가를 달성하는데 충분한 방법.
- [0904] 207. 인간 대상체에서의 제2형 또는 보행 불가능 SMA의 치료 방법으로서, 당해 방법이 적어도 6개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 대상체가 5세 이전에 SMN 상향조절제 요법을 개시하였으며, 대상체가 밀리리터당 적어도 600 마이크로그램의 혈청 노출을 달성하는 아피테그로맵 치료의 개시 이전에 또는 그 때에 적어도 12, 44 이하 또는 둘 모두(12 내지 44)의 기준선 HFMSE 점수를 갖는 방법.
- [0905] 208. 실시형태 207에 있어서, 조성물이 6개월 후에 기준선에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 1점 또는 3점 증가를 달성하는 데 충분한 방법.

- [0906] 209. 실시형태 202 내지 208 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 약 20 mg/kg으로 투여되는 방법.
- [0907] 210. 인간 환자에서 후기-발병 SMA의 치료에 사용하기 위한 선택적 마이오스타틴 저해제로서, 인간 환자가 보행 불가능 형태의 SMA를 가지며, 환자가 12 내지 44 범위의 기준선 HFMSE 점수를 가지며, 선택적으로, 선택적 마이오스타틴 저해제가 4주마다 또는 매달 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 투여량으로 존재하며, 환자가 SMN 요법으로 치료받으며, 선택적으로, 선택적 마이오스타틴 저해제가 잠재성 마이오스타틴 복합체에 선택적으로 결합함으로써, 성숙 마이오스타틴의 방출을 예방하는 항체이며, 선택적으로, 선택적 마이오스타틴 저해제가 아피테그로맵 또는 이의 변이체인 선택적 마이오스타틴 저해제.
- [0908] 211. 인간 환자에서 후기-발병 SMA의 치료에 사용하기 위한 선택적 마이오스타틴 저해제 및 SMN 요법으로서, 환자가 44 이하의 기준선 HFMSE 점수를 가지며, 선택적으로, 선택적 마이오스타틴 저해제가 잠재성 마이오스타틴 복합체에 선택적으로 결합함으로써, 성숙 마이오스타틴의 방출을 예방하는 항체이며, 추가로 선택적으로, SMN 요법이 SMN2 상향조절제 및/또는 SMN1 유전자 요법이거나 이를 포함하며, 선택적으로, 선택적 마이오스타틴 저해제가 4주마다 또는 매달 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 투여량으로 존재하며, 추가로 선택적으로, 항체가 아피테그로맵 또는 이의 변이체인 선택적 마이오스타틴 저해제 및 SMN 상향조절제.
- [0909] 212. 실시형태 1 내지 211 중 어느 한 실시형태에 있어서, SMA 환자가 하기의 기준 중 하나 이상을 만족하는 방법, 아피테그로맵 또는 용도: SMA에 대한 요법을 받기 전에 5q SMA 및 후기-발병(제2형 또는 제3형) SMA의 문서화된 진단을 가짐; 보행 불가능하며, 예를 들어, WHO 운동 지표 정의에 따라 독립적으로 앉을 수 있음; 보행 가능하며, 30초 이내에 10 미터 넘게 보조 없이 독립적으로 보행할 수 있음; 63 이하의 RHS 척도 점수 및/또는 10 이상의 HFMSE 점수를 가짐; 치료 전 2주 이내에 매일 16시간 초과 동안 양압 또는 만성 주간 비침습적 환기 지원과 함께 기관절개술을 사용하지 않음; 치료 전 2주 이내에 환자의 웰빙을 방해하는 어떠한 급성 또는 동시이환 질환도 갖지 않음; 중증 척추측만증 또는 구축을 갖지 않음; 및/또는 SMN 요법을 제외하고, 전신 코르티코스테로이드, 발프로산 또는 잠재적인 근육 또는 신경근 효과를 갖는 요법을 60일 이내에 사용하지 않음.
- [0910] 213. 실시형태 212에 있어서, 잠재적인 근육 또는 신경근 효과를 갖는 요법이 안드로젠, 인슐린-유사 성장 인자, 성장 호르몬, 전신 베타-효능제, 보툴리눔 독소, 근육 이완제, 근육 강화 보조제 또는 아세틸콜린에스테라제 저해제를 포함하는 방법, 아피테그로맵 또는 용도.
- [0911] 214. 실시형태 212 또는 213에 있어서, 환자가 SMA에 대한 요법을 받기 전에 5q SMA 및 후기-발병(제2형 또는 제3형) SMA의 문서화된 진단을 가지며, 하나 이상의 추가의 기준을 만족하는 방법, 아피테그로맵 또는 용도; 보행 불가능하며, 예를 들어, WHO 운동 지표 정의에 따라 독립적으로 앉을 수 있음; 보행 가능하며, 30초 이내에 10 미터 넘게 보조 없이 독립적으로 보행할 수 있음; 63 이하의 RHS 점수 및/또는 10 이상의 HFMSE 점수를 가짐; 치료 전 2주 이내에 매일 16시간 초과 동안 양압 또는 만성 주간 비침습적 환기 지원과 함께 기관절개술을 사용하지 않음; 치료 전 2주 이내에 환자의 웰빙을 방해하는 어떠한 급성 또는 동시이환 질환도 갖지 않음; 중증 척추측만증 또는 구축을 갖지 않음; 및/또는 SMN 상향조절제를 제외하고, 전신 코르티코스테로이드, 발프로산 또는 잠재적인 근육 또는 신경근 효과를 갖는 요법을 60일 이내에 사용하지 않음.
- [0912] 215. 인간 대상체에서 SMA의 치료에 사용하기 위한 아피테그로맵을 포함하는 조성물로서, 치료가 4주마다 또는 매달 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량으로 조성물을 대상체에게 정맥내 투여하는 것을 포함하며, 대상체가 5세 이전에 SMN 상향조절제 요법을 개시하거나, 이를 개시하였던 조성물.
- [0913] 216. 실시형태 215에 있어서, SMA가 후기-발병 SMA인 조성물.
- [0914] 217. 실시형태 215 또는 216에 있어서, 대상체가 2 카피 이상의 SMN2 유전자를 갖는 조성물.
- [0915] 218. 실시형태 215 내지 217 중 어느 한 실시형태에 있어서, SMA가 제2형 SMA이며, 선택적으로, 대상체가 2 내지 4 카피의 SMN2 유전자를 갖는 조성물.
- [0916] 219. 실시형태 215 내지 218 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체가 보행 불가능인 조성물.
- [0917] 220. 실시형태 215 내지 219 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체가 2세 이상인 조성물.
- [0918] 221. 실시형태 215 내지 220 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체가 유전학적으로 SMN1 유전자의 돌연변이의 보유자로 확인되며, 선택적으로, 대상체가 SMA의 증상이 없거나, 이의 증상이 있는 조성물.
- [0919] 222. 실시형태 215 내지 221 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체가 제1 용량의 아피테그로맵을 받기 이전에 또는 그 때에 적어도 12의 기준선 HFMSE 점수를 갖는 조성물.

- [0920] 223. 실시형태 215 내지 222 중 어느 한 실시형태에 있어서, 조성물이 적어도 약 250 ng/mL의 혈청 잠재성 마이오스타틴의 지속적인(정상 상태) 표적 결합을 달성하기에 충분한 양으로 대상체에게 투여되는 조성물.
- [0921] 224. 실시형태 215 내지 223 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵의 용량이 10 mg/kg 또는 20 mg/kg인 조성물.
- [0922] 225. 실시형태 215 내지 224 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체가 제1 용량의 아피테그로맵을 받을 때, 적어도 4회 용량의 SMN 요법을 받았던 조성물.
- [0923] 226. 실시형태 215 내지 225 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체가 제2형 SMA를 갖는 조성물.
- [0924] 227. 실시형태 215 내지 226 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 적어도 12개월의 치료 후에 기준선 점수에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 5점 증가를 생성하기에 충분한 용량으로 투여되는 조성물.
- [0925] 228. 실시형태 215 내지 227 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 적어도 12개월의 치료 후에 기준선 점수에 비하여 HFMSE 점수의 6 내지 20점 이상의 증가, 바람직하게는 적어도 7점 증가를 생성하기에 충분한 용량으로 투여되는 조성물.
- [0926] 229. 실시형태 228에 있어서, 아피테그로맵의 용량이 4주마다 또는 매달 20 mg/kg인 조성물.
- [0927] 230. 실시형태 215 내지 229 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체가 앉을 수 있지만, 걷는 능력을 얻은 적이 없고, 추가로 선택적으로, 대상체가 2세 내지 18세인 조성물.
- [0928] 231. 실시형태 215 내지 229 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체가 2 카피 이상의 SMN2 유전자를 가지며, 대상체가 무증상성(또는 증상 발현 전)이며, 2세 이전에 SMN1 유전자 요법을 받았고, 선택적으로, SMN1 유전자 요법이 오나센노진 아베파르보백-자이오이를 포함하며, 추가로 선택적으로, 대상체가 2 카피의 SMN2 유전자, 3 카피의 SMN2 유전자 또는 4 카피의 SMN2 유전자를 갖는 조성물.
- [0929] 232. 실시형태 215 내지 229 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체가 2 카피의 SMN2 유전자를 가지며, 대상체가 엎드려 누워 있을 때 머리를 들거나 가누는 능력을 얻었던 조성물.
- [0930] 233. 실시형태 215 내지 229 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체가 2 카피의 SMN2 유전자를 가지며, 대상체가 구르는 능력을 얻었던 조성물.
- [0931] 234. 실시형태 215 내지 229 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체가 2 카피의 SMN2 유전자를 가지며, 대상체가 지지 하에 앉는 능력을 얻었던 조성물.
- [0932] 235. 실시형태 215 내지 229 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체가 2 카피의 SMN2 유전자를 가지며, 대상체가 지지 없이 앉는 능력을 얻었던 조성물.
- [0933] 236. 실시형태 215 내지 229 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체가 2 카피의 SMN2 유전자를 가지며, 대상체가 그/그녀 자신이 무언가를 잡아당겨 기립하는 능력을 얻었던 조성물.
- [0934] 237. 실시형태 215 내지 229 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체가 2 카피의 SMN2 유전자를 가지며, 대상체가 기어가는 능력을 얻었던 조성물.
- [0935] 238. 실시형태 215 내지 229 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체가 2 카피의 SMN2 유전자를 가지며, 대상체가 보조 하에 걷는 능력을 얻었던 조성물.
- [0936] 239. 실시형태 215 내지 229 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체가 2 카피의 SMN2 유전자를 가지며, 대상체가 독립적으로 걷는 능력을 얻었던 조성물.
- [0937] 240. 약 20 mg/kg의 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 적어도 12개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 기준선 점수에 비하여 인간 대상체에서의 HFMSE 점수의 적어도 7점 증가의 수득 방법으로서, 대상체가 후기-발병 SMA를 가지며, 5세 이전에 누시너센을 사용한 치료를 개시하였던, 방법.
- [0938] 241. 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 양으로, 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 대상체에게 투여하는 단계; 및 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도를 검출하는 단계를 포함하는 인간 대상체에서의 SMA의 치료의 모니터링 방법으로서, 적어도 약 250 ng/mL의 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도가 치료 효능을 나타내며, 대상체가 후기-발병(선택적으로 제2형) SMA를 가지며, 5세 이전에 누시너센을 사용한 치료

를 개시하였던, 방법.

- [0939] 242. 실시형태 241에 있어서, 대상체가 보행 불가능인 방법.
- [0940] 243. 실시형태 241 또는 242에 있어서, 대상체가 2세 이상인 방법.
- [0941] 244. 실시형태 241 내지 243 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 4주마다 또는 매달 20 mg/kg의 용량으로 투여되는 방법.
- [0942] 245. 실시형태 241 내지 244 중 어느 한 실시형태에 있어서, 추가의 용량의 아피테그로맵을 적어도 약 250 ng/mL의 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도를 갖는 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [0943] 246. 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 인간 대상체에서의 SMA의 치료 방법으로서, 아피테그로맵이 2 mg/kg 초과 및 최대 약 20 mg/kg의 양으로 4주마다 또는 매달 투여되며, 대상체가 적어도 약 250 ng/mL의 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도를 가지면 최대 3회의 연속 용량의 아피테그로맵이 생략될 수 있으며, 대상체가 후기 발병 SMA를 가지며, 5세 이전에 SMN 상향조절제 요법을 개시하였던 방법.
- [0944] 247. 실시형태 246에 있어서, 아피테그로맵이 정맥내 주입에 의해 투여되는 방법.
- [0945] 248. 실시형태 246 또는 247에 있어서, 대상체가 보행 불가능이고/이거나 제2형 SMA를 갖는 방법.
- [0946] 249. 실시형태 246 내지 248 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체가 2세 이상인 방법.
- [0947] 250. 선택적 마이오스타틴 저해제를 포함하는 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 인간 대상체에서의 SMA의 치료 방법으로서, 선택적으로, 선택적 마이오스타틴 저해제가 프로/잠재성 마이오스타틴에 선택적으로 결합하는 항체이며, 선택적 마이오스타틴 저해제가 대상체에서 적어도 약 250 ng/mL의 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도를 획득하기 위한 양으로 투여되며, 대상체가 후기-발병(선택적으로 제2형) SMA를 가지며, 5세 이전에 SMN 상향조절제 요법을 개시하였던 방법.
- [0948] 251. 실시형태 250에 있어서, 혈청 농도가 정상 상태 농도인 방법.
- [0949] 252. 실시형태 250 또는 251에 있어서, 대상체가 보행 불가능인 방법.
- [0950] 253. 실시형태 250 내지 252 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체가 2세 이상인 방법.
- [0951] 254. 실시형태 250 내지 253 중 어느 한 실시형태에 있어서, 선택적 마이오스타틴 저해제가 아피테그로맵인 방법.
- [0952] 255. 실시형태 254에 있어서, 아피테그로맵이 정맥내 주입에 의해 투여되는 방법.
- [0953] 256. 실시형태 254 또는 255에 있어서, 아피테그로맵이 4주마다 또는 매달 20 mg/kg의 용량으로 투여되는 방법.
- [0954] 257. 인간 대상체에서의 SMA의 치료에 사용하기 위한 아피테그로맵을 포함하는 조성물로서, 치료가 4주마다 또는 매달 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량으로 조성물을 대상체에게 정맥내 투여하는 것을 포함하며, 대상체가 SMN 요법으로 치료받으며, 대상체가 5세에 또는 그 이후에 SMN 상향조절제 요법을 개시하거나, 이를 개시하였던, 조성물.
- [0955] 258. 실시형태 257에 있어서, SMA가 제2형 SMA 또는 제3형 SMA이며, 선택적으로, 대상체가 2 내지 4 카피의 SMN2 유전자를 갖는 조성물.
- [0956] 259. 실시형태 257 또는 258에 있어서, 대상체가 보행 불가능 제3형 SMA를 갖는 조성물.
- [0957] 260. 실시형태 257 내지 259 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체가 유전학적으로 SMN1 유전자의 돌연변이의 보유자로 확인되며, 선택적으로, 대상체가 SMA의 증상이 없거나, 이의 증상이 있는 조성물.
- [0958] 261. 실시형태 257 내지 260 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체가 제1 용량의 아피테그로맵을 받기 전에 또는 그 때에 적어도 13의 기준선 HFMSSE 점수를 갖는 조성물.
- [0959] 262. 실시형태 257 내지 261 중 어느 한 실시형태에 있어서, 조성물이 약 250 ng/mL의 혈청 잠재성 마이오스타틴의 지속적인(정상 상태) 표적 결합을 달성하기에 충분한 양으로 대상체에게 투여되는 조성물.
- [0960] 263. 실시형태 257 내지 262 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵의 용량이 10 mg/kg 또는 20 mg/kg인 조성물.

- [0961] 264. 실시형태 257 내지 263 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체가 5세 내지 21세인 조성물.
- [0962] 265. 실시형태 257 내지 264 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 적어도 12개월의 치료 후에 기준선 점수에 비하여 HF MSE 점수의 감소 부재 또는 이의 최소의 감소를 달성하기에 충분한 용량으로 투여되는 조성물.
- [0963] 266. 실시형태 257 내지 264 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 12개월의 치료 후에 기준선 점수에 비하여 HF MSE 점수의 적어도 1점 증가, 바람직하게는 적어도 3점 증가를 생성하기에 충분한 용량으로 투여되는 조성물.
- [0964] 267. 실시형태 257 또는 266에 있어서, 아피테그로맵의 용량이 20 mg/kg인 조성물.
- [0965] 268. 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 적어도 12개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 보행 불가능 SMA를 갖는 인간 대상체에서의 질병 진행의 안정화 방법으로서, 대상체가 5세에 또는 그 이후에 SMN 상향조절제 요법을 개시하거나, 이를 개시하였던, 방법.
- [0966] 269. 실시형태 268에 있어서, 아피테그로맵이 적어도 12개월의 치료 후에 기준선 점수에 비하여 HF MSE 점수의 감소 부재 또는 이의 최소의 감소를 달성하기에 충분한 용량으로 투여되는 방법.
- [0967] 270. 실시형태 268 또는 269에 있어서, 아피테그로맵이 약 20 mg/kg의 용량으로 투여되는 방법.
- [0968] 271. 인간 대상체에서 SMA의 치료에 사용하기 위한 아피테그로맵을 포함하는 조성물로서, 치료가 4주마다 또는 매달 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량으로 조성물을 대상체에게 정맥내 투여하는 것을 포함하며, 대상체가 보행 가능 SMA를 가지며, 선택적으로, 대상체가 SMN 요법을 받지 않았던 조성물.
- [0969] 272. 실시형태 271에 있어서, 대상체가 보행 가능 제3형 SMA를 가지며, 선택적으로, 대상체가 3 카피 이상의 SMN2 유전자를 갖는 조성물.
- [0970] 273. 실시형태 271 또는 272에 있어서, 대상체가 유전학적으로 SMN1 유전자의 돌연변이의 보유자로 확인되며, 선택적으로, 대상체가 SMA의 증상이 없거나, 이의 증상이 있는 조성물.
- [0971] 274. 실시형태 271 내지 273 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체가 제1 용량의 아피테그로맵을 받기 이전에 또는 그 때에 적어도 26의 기준선 RHS 점수를 갖는 조성물.
- [0972] 275. 실시형태 271 내지 274 중 어느 한 실시형태에 있어서, 조성물이 약 250 ng/mL의 혈청 잠재성 마이오스타틴의 지속적인(정상 상태) 표적 결합을 달성하기에 충분한 양으로 대상체에게 투여되는 조성물.
- [0973] 276. 실시형태 271 내지 275 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵의 용량이 10 mg/kg 또는 20 mg/kg인 조성물.
- [0974] 277. 실시형태 271 내지 276 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 적어도 12개월의 치료 이후에 기준선 점수에 비하여 RHS 점수를 안정화시키기에 충분한 용량으로 투여되는 조성물.
- [0975] 278. 실시형태 277에 있어서, RHS 점수의 안정화가 기준선 점수에 비하여 RHS 점수의 1점, 2점 또는 3점 미만의 저하를 포함하는 조성물.
- [0976] 279. 실시형태 277 또는 278에 있어서, 아피테그로맵의 용량이 20 mg/kg인 조성물.
- [0977] 280. 실시형태 271 내지 279 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체가 5세에 또는 그 이후에 SMN 상향조절제 요법을 개시하였던 조성물.
- [0978] 281. 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 적어도 12개월 동안 4주마다 또는 매달 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량으로 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 SMA를 갖는 인간 대상체에서의 보행의 손실의 예방 또는 지연 방법으로서, 대상체가 보행 가능 SMA를 가지며, 선택적으로, 대상체가 SMN 요법을 받지 않았던 방법.
- [0979] 282. 실시형태 281에 있어서, 환자가 보행 가능 제3형 SMA를 갖는 방법.
- [0980] 283. 실시형태 281 또는 282에 있어서, 진행이 보행 가능 SMA 환자 모집단의 자연 경과에 비하여 12개월의 아피테그로맵 치료 후에 보행 가능에서 보행 불가능으로의 전환의 지연에 의해 평가되는 방법.
- [0981] 284. 실시형태 281 내지 283 중 어느 한 실시형태에 있어서, 진행이 보행 가능 SMA 환자 모집단의 자연 경과에 비하여 12개월의 아피테그로맵 치료 후에 기준선에 비한 운동 기능 점수의 더 느린 속도 또는 더 적은 정도의

저하에 의해 평가되는 방법.

- [0982] 285. 실시형태 215 내지 284 중 어느 한 실시형태에 있어서, 조성물이 약 50 mg/mL 아피테그로맵의 농도로 제형화되는 조성물 또는 방법.
- [0983] 286. 실시형태 215 내지 285 중 어느 한 실시형태에 있어서, SMN 요법이 SMN 상향조절제 요법 누시너센 또는 리스디플람을 포함하거나, SMN 요법이 오나셈노진 아베파르보백-자이오이인 조성물 또는 방법.
- [0984] 287. 실시형태 286에 있어서, SMN 상향조절제 요법이 누시너센을 포함하는 조성물 또는 방법.
- [0985] 288. 실시형태 215 내지 287 중 어느 한 실시형태에 있어서, SMN 상향조절제 요법이 척추강내 투여를 포함하는 조성물 또는 방법.
- [0986] 289. 인간 대상체에서 SMA의 치료에 사용하기 위한 SMN 요법 및 근육-지향 요법으로서, 치료가 5세 이전의 SMN 요법의 개시를 포함하며, 근육-지향 요법이 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 용량으로 주마다 또는 매달 아피테그로맵, 오나셈노진 아베파르보백-자이오이를 포함하는 조성물을 정맥내 투여하는 것을 포함하며, 선택적으로, 아피테그로맵의 용량이 약 10 mg/kg인 SMN 요법 및 근육-지향 요법.
- [0987] 290. 실시형태 289에 있어서, 아피테그로맵을 포함하는 조성물이 약 50 mg/mL의 농도로 제형화되는 SMN 요법 및 근육-지향 요법.
- [0988] 291. 실시형태 289 또는 290에 있어서, SMN 요법이 누시너센, 오나셈노진 아베파르보백-자이오이 및/또는 리스디플람을 포함하는 SMN 요법 및 근육-지향 요법.
- [0989] 292. 인간 대상체에서의 후기-발병 SMA의 치료 방법으로서, 당해 방법이 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 4주마다 또는 매달 2 초과 및 최대 20 mg/kg의 치료 용량으로 대상체에게 정맥내 투여하는 단계를 포함하며, 조성물이 약 50 mg/mL의 농도로 제형화되는, 방법.
- [0990] 293. 실시형태 292에 있어서, 치료 용량이 적어도 약 250 ng/mL의 잠재성 마이오스타틴의 정상-상태 혈청 농도를 달성하기에 충분한 용량인 방법.
- [0991] 294. 실시형태 292에 있어서, 대상체가 2 내지 4 카피의 SMN2 유전자를 갖는 방법.
- [0992] 295. 실시형태 292 또는 284에 있어서, 대상체가 제2형 SMA를 갖는 방법.
- [0993] 296. 실시형태 295에 있어서, 대상체가 12개월령에 앉는 능력을 갖거나 가졌고, 18개월령에 걷는 능력을 결여하거나 이를 결여하였던 방법.
- [0994] 297. 실시형태 292 또는 294에 있어서, 대상체가 보행 불가능 제3형 SMA를 갖는 방법.
- [0995] 298. 실시형태 297에 있어서, 대상체가 18개월령까지 걷는 능력을 손실하였던 방법.
- [0996] 299. 실시형태 292에 있어서, 대상체가 3 내지 6 카피의 SMN2 유전자를 갖는 방법.
- [0997] 300. 실시형태 292 또는 299에 있어서, 대상체가 보행 가능 제3형 SMA를 갖는 방법.
- [0998] 301. 실시형태 299 또는 300에 있어서, 대상체가 18개월령에 걷는 능력을 보유하였던 방법.
- [0999] 302. 실시형태 301에 있어서, 대상체가 18개월령 이후에 보행 가능에서 보행 불가능으로의 전환을 겪는 방법.
- [1000] 303. 실시형태 292 내지 302 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체가 SMN-표적화 요법으로 치료받는 방법.
- [1001] 304. 실시형태 303에 있어서, 대상체가 5세 이전에 SMN-표적화 요법을 개시하거나, 이를 개시하였던 방법.
- [1002] 305. 실시형태 303에 있어서, 대상체가 5세에 또는 그 이후에 SMN-표적화 요법을 개시하거나, 이를 개시하였던 방법.
- [1003] 306. 실시형태 303 내지 305 중 어느 한 실시형태에 있어서, SMN-표적화 요법이 SMN1-표적화 요법 및/또는 SMN2-지향 요법인 방법.
- [1004] 307. 실시형태 306에 있어서, SMN1-표적화 요법이 유전자 요법인 방법.
- [1005] 308. 실시형태 306에 있어서, 유전자 요법이 SMN1 유전자 대체물을 포함하는 바이러스 벡터를 포함하는 방법.
- [1006] 309. 실시형태 306에 있어서, SMN2-지향 요법이 스플라이스-변경제이거나, 이를 포함하는 방법.

- [1007] 310. 실시형태 309에 있어서, 스플라이스-변경체가 SMN2 엑손에 결합함으로써, 엑손의 스플라이싱을 변경시키는 핵산을 포함하는 방법.
- [1008] 311. 실시형태 309에 있어서, 스플라이스-변경체가 SMN2 엑손에 결합함으로써 엑손의 스플라이싱을 변경시키는 저분자량 화합물을 포함하는 방법.
- [1009] 312. 실시형태 292 내지 305 중 어느 한 실시형태에 있어서, 치료 용량이 12개월의 아피테그로맵 요법 후에 대상체에서 향상된 운동 기능을 야기하기에 충분하며, 선택적으로, 운동 기능이 HFMSE 또는 RHS에 의해 평가되는 방법.
- [1010] 313. 실시형태 312에 있어서, 향상된 운동 기능이 기준선에 비한 운동 기능 점수의 증가를 포함하며, 선택적으로 증가가 적어도 1점, 3점, 5점 또는 10점인 방법.
- [1011] 314. 실시형태 313에 있어서, 기준선이 SMN-표적화 요법 후에 평가되는 운동 기능 점수를 포함하는 방법.
- [1012] 315. 실시형태 313에 있어서, 기준선이 SMN-표적화 요법을 받지 않았던 대상체에서 평가되는 운동 기능 점수를 포함하는 방법.
- [1013] 316. 실시형태 292 내지 305 중 어느 한 실시형태에 있어서, 치료 용량이 대상체가 범주화되는 SMA 환자 모집단의 자연 경과에 비하여, 질병 진행의 지연을 야기하기에 충분한 방법.
- [1014] 317. 인간 대상체에서의 후기-발병 SMA의 치료에 사용하기 위한 아피테그로맵을 포함하는 조성물로서, 치료가 4 주마다 또는 매달 2 초과 및 최대 20 mg/kg의 치료 용량으로 조성물을 대상체에게 정맥내 투여하는 것을 포함하며, 선택적으로, 조성물이 약 50 mg/mL의 농도로 제형화되며, 추가로 선택적으로, 치료 용량이 적어도 250 ng/mL의 잠재성 마이오스타틴의 정상-상태 혈청 농도를 달성하기에 충분한 조성물.
- [1015] 318. 실시형태 317에 있어서, 대상체가 2 내지 4 카피의 SMN2 유전자를 갖는 조성물.
- [1016] 319. 실시형태 317 또는 318에 있어서, 대상체가 제2형 SMA를 갖는 조성물.
- [1017] 320. 실시형태 319에 있어서, 대상체가 12개월령에 앉는 능력을 갖거나, 이를 가졌고, 18개월령에 걷는 능력을 결여하거나, 이를 결여하였던 조성물.
- [1018] 321. 실시형태 317 내지 320 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체가 보행 불가능 제3형 SMA를 갖는 조성물.
- [1019] 322. 실시형태 317, 318 및 321 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체가 18개월령까지 걷는 능력을 손실하였던 조성물.
- [1020] 323. 실시형태 317에 있어서, 대상체가 3 내지 6 카피의 SMN2 유전자를 갖는 조성물.
- [1021] 324. 실시형태 317 또는 323에 있어서, 대상체가 보행 가능 제3형 SMA를 갖는 조성물.
- [1022] 325. 실시형태 324에 있어서, 대상체가 18개월령에 걷는 능력을 보유하였던 조성물.
- [1023] 326. 실시형태 324 또는 325에 있어서, 대상체가 18개월령 이후에 보행 가능에서 보행 불가능으로의 전환을 겪는 조성물.
- [1024] 327. 실시형태 317 내지 326 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체가 SMN-표적화 요법으로 치료받는 조성물.
- [1025] 328. 실시형태 327에 있어서, 대상체가 5세 이전에 SMN-표적화 요법을 개시하거나, 이를 개시하였던 조성물.
- [1026] 329. 실시형태 327에 있어서, 대상체가 5세에 또는 그 이후에 SMN-표적화 요법을 개시하거나, 이를 개시하였던 조성물.
- [1027] 330. 실시형태 327 내지 329 중 어느 한 실시형태에 있어서, SMN-표적화 요법이 SMN1-표적화 요법 및/또는 SMN2-지향 요법인 조성물.
- [1028] 331. 실시형태 330에 있어서, SMN1-표적화 요법이 유전자 요법인 조성물.
- [1029] 332. 실시형태 331에 있어서, 유전자 요법이 SMN1 유전자 대체물을 포함하는 바이러스 벡터를 포함하는 조성물.
- [1030] 333. 실시형태 330에 있어서, SMN2-지향 요법이 스플라이스-변경제이거나, 이를 포함하는 조성물.
- [1031] 334. 실시형태 333에 있어서, 스플라이스-변경체가 SMN2 엑손에 결합함으로써, 엑손의 스플라이싱을 변경시키는

핵산을 포함하는 조성물.

- [1032] 335. 실시형태 333에 있어서, 스플라이스-변경제가 SMN2 엑손에 결합함으로써 엑손의 스플라이싱을 변경시키는 저분자량 화합물을 포함하는 조성물.
- [1033] 336. 실시형태 317 내지 335 중 어느 한 실시형태에 있어서, 치료 용량이 12개월의 아피테그로맵 요법 후에 대상체에서 향상된 운동 기능을 야기하기에 충분하며, 선택적으로, 운동 기능이 HFMSE 또는 RHS에 의해 평가되는 조성물.
- [1034] 337. 실시형태 336에 있어서, 향상된 운동 기능이 기준선에 비한 운동 기능 점수의 증가를 포함하며, 선택적으로 증가가 적어도 1점, 3점, 5점 또는 10점인 조성물.
- [1035] 338. 실시형태 337에 있어서, 기준선이 SMN-표적화 요법 후에 평가되는 운동 기능 점수를 포함하는 조성물.
- [1036] 339. 실시형태 337에 있어서, 기준선이 SMN-표적화 요법을 받지 않았던 대상체에서 평가되는 운동 기능 점수를 포함하는 조성물.
- [1037] 340. 실시형태 317 내지 339 중 어느 한 실시형태에 있어서, 치료 용량이 대상체가 범주화되는 SMA 환자 모집단의 자연 경과에 비하여, 질병 진행의 지연을 야기하기에 충분한 조성물.
- [1038] 341. 보행 불가능 또는 후기-발병 SMA의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서의 보행 불가능 또는 후기-발병 SMA의 치료 방법으로서, 아피테그로맵을 Q4W(즉, 4주마다) 또는 매달 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 투여량으로 대상체에게 정맥내 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [1039] 342. 보행 불가능 또는 후기-발병 SMA의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서의 보행 불가능 또는 후기-발병 SMA의 치료 방법으로서, 아피테그로맵을 적어도 약 250 ng/mL의 정상-상태 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도를 달성하기에 충분한 양으로 대상체에게 정맥내 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [1040] 343. 보행 가능 SMA를 갖는 인간 대상체에서의 SMA의 진행의 둔화 방법으로서, 아피테그로맵을 Q4W(즉, 4주마다) 또는 매달 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 투여량으로 대상체에게 정맥내 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [1041] 344. 실시형태 343에 있어서, 대상체가 보행 가능 제3형 SMA를 갖는 방법.
- [1042] 345. 실시형태 343 또는 344에 있어서, 진행이 보행 가능 SMA 환자 모집단의 자연 경과에 비하여 12개월의 아피테그로맵 치료 후에 보행 가능에서 보행 불가능으로의 전환의 지연에 의해 평가되는 방법.
- [1043] 346. 실시형태 343 또는 344에 있어서, 진행이 보행 가능 SMA 환자 모집단의 자연 경과에 비하여 12개월의 아피테그로맵 치료 후에 기준선에 비한 운동 기능 점수의 더 느린 속도 또는 더 적은 정도의 저하에 의해 평가되는 방법.
- [1044] 347. 실시형태 1 내지 346 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체가 2세 내지 12세인 방법 또는 조성물.
- [1045] 348. 실시형태 347에 있어서, 대상체가 5세 이전에 SMN 상향조절제/교정제 요법을 개시하였던 방법 또는 조성물.
- [1046] 349. 실시형태 347에 있어서, 대상체가 5세 이후에 SMN 상향조절제/교정제 요법을 개시하였던 방법 또는 조성물.
- [1047] 350. 실시형태 349에 있어서, 대상체가 5세 내지 12세인 방법 또는 조성물.
- [1048] 351. 실시형태 1 내지 346 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체가 13세 내지 21세인 방법 또는 조성물.
- [1049] 352. 실시형태 351에 있어서, 대상체가 5세 이전에 SMN 상향조절제/교정제 요법을 개시하였던 방법 또는 조성물.
- [1050] 353. 실시형태 351에 있어서, 대상체가 5세 이후에 SMN 상향조절제/교정제 요법을 개시하였던 방법 또는 조성물.
- [1051] 354. 실시형태 347 내지 353 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체가 아피테그로맵 치료의 시작 시에 보행 불가능인 방법 또는 조성물.
- [1052] 355. 실시형태 347 내지 354 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체가 아피테그로맵 치료를 시작하기 전에 적어

도 10개월 동안 누시너센 백그라운드 요법이 진행 중이었던 방법 또는 조성물.

- [1053] 356. 실시형태 347 내지 354 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체가 아피테그로맵 치료를 시작하기 전에 적어도 6개월 동안 리스디플람 백그라운드 요법이 진행 중이었던 방법 또는 조성물.
- [1054] 357. 제2형 또는 제3형 보행 불가능 SMA의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서의 제2형 또는 제3형 보행 불가능 SMA의 치료 방법으로서, 당해 방법이 1회 이상의 용량의 아피테그로맵을 10 mg/kg 또는 20 mg/kg으로 4주마다 1회 또는 매달 1회 대상체에게 정맥내 투여하는 단계를 포함하며, 대상체가 2세 내지 12세인 방법.
- [1055] 358. 인간 대상체에서 제2형 또는 제3형 보행 불가능 SMA의 치료에 사용하기 위한 아피테그로맵을 포함하는 조성물로서, 치료가 1회 이상의 10 mg/kg 또는 20 mg/kg 용량의 아피테그로맵을 4주마다 1회 또는 매달 1회 대상체에게 정맥내 투여하는 것을 포함하며, 대상체가 2세 내지 12세인 조성물.
- [1056] 359. 실시형태 357 또는 358에 있어서, 대상체가 아피테그로맵 치료를 시작하기 전에 적어도 10개월 동안 누시너센 백그라운드 요법이 진행 중이었던 방법 또는 조성물.
- [1057] 360. 실시형태 357 또는 358에 있어서, 대상체가 아피테그로맵 치료를 시작하기 전에 적어도 6개월 동안 리스디플람 백그라운드 요법이 진행 중이었던 방법 또는 조성물.
- [1058] 361. 제2형 또는 제3형 보행 불가능 SMA의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서의 제2형 또는 제3형 보행 불가능 SMA의 치료 방법으로서, 당해 방법이 1회 이상의 용량의 아피테그로맵을 20 mg/kg으로 4주마다 1회 또는 매달 1회 대상체에게 정맥내 투여하는 단계를 포함하며, 대상체가 13세 내지 21세인 방법.
- [1059] 362. 인간 대상체에서 제2형 또는 제3형 보행 불가능 SMA의 치료에 사용하기 위한 아피테그로맵을 포함하는 조성물로서, 치료가 1회 이상의 20 mg/kg 용량의 아피테그로맵을 4주마다 1회 또는 매달 1회 대상체에게 정맥내 투여하는 것을 포함하며, 대상체가 13세 내지 21세인 조성물.
- [1060] 363. 실시형태 361 또는 실시형태 362에 있어서, 대상체가 아피테그로맵 치료를 시작하기 전에 적어도 10개월 동안 누시너센 백그라운드 요법이 진행 중이었던 방법 또는 조성물.
- [1061] 364. 실시형태 361 또는 362에 있어서, 대상체가 아피테그로맵 치료를 시작하기 전에 적어도 6개월 동안 리스디플람 백그라운드 요법이 진행 중이었던 방법 또는 조성물.
- [1062] 365. SMA의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서의 SMA의 치료 방법으로서, 당해 방법이 1회 이상의 용량의 아피테그로맵을 4주마다 1회 또는 매달 1회 대상체에게 정맥내 투여하는 단계를 포함하며, 대상체가 5세 이하의 연령인 방법.
- [1063] 366. 인간 대상체에서 SMA의 치료에 사용하기 위한 아피테그로맵을 포함하는 조성물로서, 치료가 1회 이상의 용량의 아피테그로맵을 4주마다 1회 또는 매달 1회 대상체에게 정맥내 투여하는 것을 포함하며, 대상체가 5세 이하인 조성물.
- [1064] 367. 실시형태 365 또는 366에 있어서, 대상체가 아피테그로맵 치료를 시작하기 이전에 SMN 상향조절제/교정제 요법을 받지 않았던 방법 또는 조성물.
- [1065] 368. SMA의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서의 SMA의 치료 방법으로서, 당해 방법이 1회 이상의 용량의 아피테그로맵을 4주마다 1회 또는 매달 1회 대상체에게 정맥내 투여하는 단계를 포함하며, 대상체가 2세 이하의 연령인 방법.
- [1066] 369. 인간 대상체에서 SMA의 치료에 사용하기 위한 아피테그로맵을 포함하는 조성물로서, 치료가 1회 이상의 용량의 아피테그로맵을 4주마다 1회 또는 매달 1회 대상체에게 정맥내 투여하는 것을 포함하며, 대상체가 2세 이하인 조성물.
- [1067] 370. 실시형태 368 또는 369에 있어서, 대상체가 아피테그로맵 치료를 시작하기 이전에 SMN 상향조절제/교정제 요법을 받지 않았던 방법 또는 조성물.
- [1068] 371. 환자에서 증상 발현 전 SMA의 치료에서 조합 요법으로서 사용하기 위한 마이오스타틴-선택적 저해제 및 SMN1 유전자 요법으로서, 치료가 SMA를 치료하는 데 유효한 양의 마이오스타틴-선택적 저해제 및 SMN1 유전자 요법을 증상 발현 전 환자에게 투여하는 것을 포함하며, 선택적으로, 환자가 2 카피의 SMN2 유전자를 가지며, 추가로 선택적으로, 환자가 SMN1 유전자 요법의 투여 시에 6주령 이하인 마이오스타틴-선택적 저해제 및 SMN1 유전자 요법.

- [1069] 372. 2 카피의 SMN2 유전자를 갖는 환자에서 증상 발현 전 SMA의 치료에 사용하기 위한 마이오스타틴-선택적 저해제로서, 치료가 유효량의 마이오스타틴-선택적 저해제를 환자에게 투여하는 것을 포함하며, 환자에게 6주령 이하에 SMN1 유전자 요법이 투여되는, 마이오스타틴-선택적 저해제.
- [1070] 373. 2 카피의 SMN2 유전자를 갖는 환자에서 증상 발현 전 SMA의 치료에 사용하기 위한 SMN1 유전자 요법으로서, 치료가 SMN1 유전자 요법을 6주령 이하의 환자에게 투여하는 것을 포함하며, 환자가 마이오스타틴-선택적 저해제로 추가로 치료받는, SMN1 유전자 요법,
- [1071] 374. 실시형태 371 내지 373 중 어느 한 실시형태에 있어서, 마이오스타틴-선택적 저해제가 아피테그로맵, GYM329 또는 트레보그루맵인 마이오스타틴-선택적 저해제 및/또는 SMN1 유전자 요법.
- [1072] 375. 실시형태 374에 있어서, 마이오스타틴-선택적 저해제가 아피테그로맵, 트레보그루맵 또는 GYM329와 동일한 에피토프에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이며, 선택적으로, 항체 또는 단편이 아피테그로맵, 트레보그루맵 또는 GYM329의 변이체인 마이오스타틴-선택적 저해제 및/또는 SMN1 유전자 요법.
- [1073] 376. 실시형태 374에 있어서, 환자가 요법의 시작 시에 2세 내지 4세 또는 5세 내지 10세인 마이오스타틴-선택적 저해제 및/또는 SMN1 유전자 요법.
- [1074] 377. 실시형태 374에 있어서, 용량이 10 mg/kg 미만의 용량인 마이오스타틴-선택적 저해제. 일부 실시형태에서, 용량은 2 mg/kg, 3 mg/kg, 4 mg/kg 또는 5 mg/kg이다.
- [1075] 378. 실시형태 374에 있어서, 용량이 10 mg/kg 초과와 용량인 마이오스타틴-선택적 저해제. 일부 실시형태에서, 용량은 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg 또는 30 mg/kg이다.
- [1076] 379. 실시형태 361 또는 실시형태 362에 있어서, 대상체가 아피테그로맵, 트레보그루맵 또는 GYM329 치료를 시작하기 전에 적어도 8주 동안 리스디플람 백그라운드 요법이 진행 중이었던 방법 또는 조성물.
- [1077] 380. 실시형태 1 내지 379 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 치료 전의 혈청 크레아티닌 수준에 비하여 치료 후에 혈청 크레아티닌 수준에 의해 측정되는 바와 같은 10% 이상의 표적 결합 및/또는 효능을 달성하기에 충분한 양으로 투여되는 방법, 조성물 또는 용도로써; 선택적으로, 투여가 치료 전에 비하여 치료 후에 적어도 20%의 근육 부피의 증가를 달성하는 방법, 조성물 또는 용도.
- [1078] 381. 대상체에서 SMA의 치료에 사용하기 위한 마이오스타틴-선택적 저해제로서, 마이오스타틴-선택적 저해제가 잠재성 마이오스타틴에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이며, 마이오스타틴-선택적 저해제가 치료 전에 비하여 치료 후에 혈청 크레아티닌 수준의 적어도 10% 증가를 달성하기에 충분한 양으로 투여되며; 선택적으로, 마이오스타틴-선택적 저해제가 아피테그로맵, GYM329(R07204239), 또는 항원 결합을 위해 아피테그로맵 또는 GYM329와 경쟁하는 항체 또는 항원-결합 단편인 마이오스타틴-선택적 저해제.
- [1079] 382. 실시형태 381에 있어서, 투여가 치료 전에 비하여 치료 후에 10% 초과, 예를 들어, 적어도 약 20%, 25%, 30% 또는 그 이상의 혈청 크레아티닌 수준의 증가를 달성하는 마이오스타틴-선택적 저해제.
- [1080] 383. 실시형태 381 또는 실시형태 382에 있어서, 투여가 치료 전에 비하여 치료 후에 10% 초과, 예를 들어, 적어도 약 20%, 25%, 30% 또는 그 이상의 근육 부피의 증가를 달성하는 마이오스타틴-선택적 저해제.
- [1081] 384. 대상체에서 SMA의 치료에 사용하기 위한 마이오스타틴-선택적 저해제로서, 마이오스타틴-선택적 저해제가 잠재성 마이오스타틴에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이며; 치료가 마이오스타틴-선택적 저해제를 대상체에게 투여하는 단계 및 혈청 크레아티닌 수준을 측정하는 단계를 포함하며; 선택적으로, 마이오스타틴-선택적 저해제가 아피테그로맵, GYM329(R07204239), 또는 항원 결합을 위해 아피테그로맵 또는 GYM329와 경쟁하는 항체 또는 항원-결합 단편인 마이오스타틴-선택적 저해제.
- [1082] 385. 실시형태 384에 있어서, 치료 전에 비하여 치료 후에 혈청 크레아티닌 수준의 증가가 검출되는 경우, 투여가 계속되는 선택적 저해제.
- [1083] 386. 대상체에서 SMA의 치료에 사용하기 위한 마이오스타틴 선택적 저해제로서, 대상체가 경피 척수 자극을 받는 마이오스타틴 선택적 저해제.
- [1084] 387. 대상체에서 SMA의 치료에 사용하기 위한 마이오스타틴 선택적 저해제로서, 대상체가 불용성 골다공증을 위한 비스포스포네이트 치료를 받는 마이오스타틴 선택적 저해제,
- [1085] 388. 인간 대상체에서 척수 근위축증(SMA)의 치료에 사용하기 위한 아피테그로맵을 포함하는 조성물로서, 치료

가 하기를 포함하는 조성물:

- [1086] (a) 아피테그로맵을 2 mg/kg으로 4주마다 1회 대상체에게 투여하는 단계; 및
- [1087] (b) 적어도 4개월의 2 mg/kg 용량의 투여 후에 용량을 적어도 10 mg/kg으로 증가시키는 단계.
- [1088] 389. 인간 대상체에서 척수 근위축증(SMA)의 치료에 사용하기 위한 아피테그로맵을 포함하는 조성물로서, 치료 가 하기를 포함하는 조성물:
- [1089] (a) 아피테그로맵을 2 mg/kg으로 4주마다 1회 대상체에게 투여하는 단계; 및
- [1090] (b) 적어도 4개월의 2 mg/kg 용량의 투여 후에 용량을 적어도 10 mg/kg으로 증가시키는 단계로서;
- [1091] 운동 기능의 개선이 필요한 경우, 용량이 2 mg/kg로부터 적어도 10 mg/kg으로 증가되는 단계.
- [1092] 390. 실시형태 388 또는 실시형태 389에 있어서, 단계 (b)가 4개월, 6개월, 12개월 또는 24개월의 2 mg/kg 용량의 투여 후에 용량을 적어도 10 mg/kg으로 증가시키는 것을 포함하는 조성물.
- [1093] 391. 실시형태 388 내지 390 중 어느 한 실시형태에 있어서, 단계 (b)가 용량을 10 mg/kg, 15 mg/kg 또는 20 mg/kg으로 증가시키는 것을 포함하는 조성물.
- [1094] 392. 실시형태 388 내지 391 중 어느 한 실시형태에 있어서, 증가된 용량이 대상체의 HFMSE 점수의 적어도 1점 증가를 달성하기에 충분한 기간 동안 투여되는 조성물.
- [1095] 393. 실시형태 388 내지 391 중 어느 한 실시형태에 있어서, 증가된 용량이 대상체의 RULM 점수의 적어도 1점 증가를 달성하기에 충분한 기간 동안 투여되는 조성물.
- [1096] 394. 실시형태 388 내지 393 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체가 제2형, 보행 불가능 제3형 또는 보행 가능 제3형 SMA를 갖는 조성물.
- [1097] 395. 실시형태 394에 있어서, 대상체가 척추측만증 또는 경축을 갖지 않는 조성물.
- [1098] 396. 아피테그로맵을 2 mg/kg 초과 및 20 mg/kg 이하의 용량으로 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 인간 대상체에서의 척수 근위축증(SMA)의 치료에 사용하기 위한 아피테그로맵을 포함하는 조성물로서, 대상체가 2세 이상이며, 선택적으로, 대상체가 2세 내지 12세, 2세 내지 21세, 5세 내지 21세 또는 13세 내지 21세인 조성물.
- [1099] 397. SMA를 갖는 인간 대상체에서의 운동 기술의 유지 방법으로서, 당해 방법이 적어도 24개월 동안 아피테그로맵을 4주마다 1회 또는 매달 1회 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 아피테그로맵이 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 용량으로 투여되며, 대상체의 운동 기능이 투여의 시작 후 12개월에 비하여 24개월에 감소되지 않는 방법.
- [1100] 398. 실시형태 397에 있어서, 대상체의 운동 기능이 대상체의 HFMSE 점수 또는 RULM 점수에 의해 결정되는 방법.
- [1101] 399. 실시형태 397 또는 실시형태 398에 있어서, 24개월에서의 대상체의 HFMSE 점수가 12개월에서의 HFMSE 점수에 비하여 적어도 0.8점 증가되는 방법.
- [1102] 400. 청구항 실시형태 397 또는 청구항 실시형태 398에 있어서, 24개월에서의 대상체의 RULM 점수가 12개월에서의 대상체의 RULM 점수에 비하여 적어도 1점 증가되는 방법.
- [1103] 401. 실시형태 400에 있어서, 대상체의 RULM 점수가 적어도 2점 또는 적어도 3점 증가되는 방법.
- [1104] 402. 실시형태 397 내지 401 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체가 후기 발병 SMA를 가지며, 선택적으로, 대상체가 제2형 또는 제3형 보행 불가능 SMA를 가지며, 선택적으로, 대상체가 척추측만증 또는 경축을 갖지 않는 방법.
- [1105] 403. 실시형태 397 내지 402 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체에게 SMN-표적화 요법(예를 들어, 누시너센, 리스디플람 및/또는 오나셈노진 아베파르보백-자이오이)이 시행되는 방법.
- [1106] 404. SMA를 갖는 인간 대상체에서의 운동 기술의 개선 방법으로서, 당해 방법이 아피테그로맵을 적어도 24개월 동안 4주마다 1회 또는 매달 1회 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 아피테그로맵이 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 용량으로 투여되며, 운동 기능이 대상체의 HFMSE 점수 또는 RULM 점수에 의해 결정되는 방법.

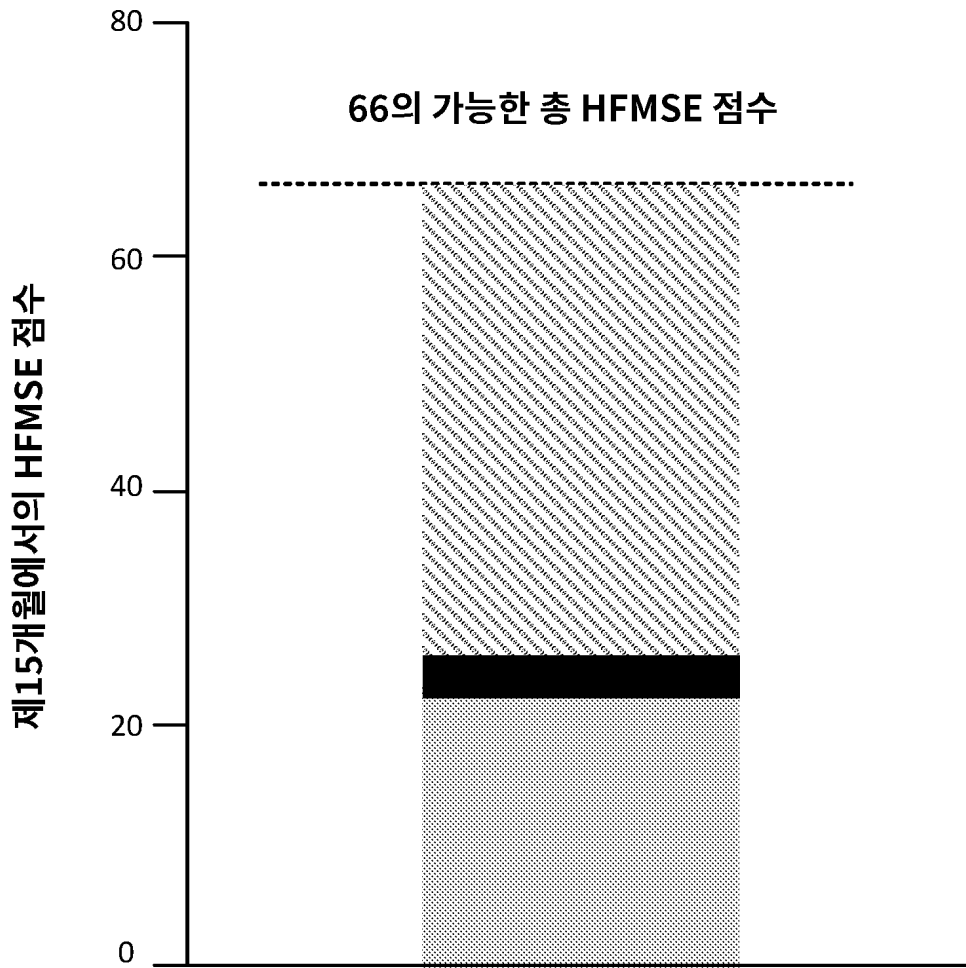
- [1107] 405. SMA를 갖는 대상체에서의 치료적 효능의 예측 방법으로서, 당해 방법이 하기를 포함하는 방법:
- [1108] a) 아피테그로맵을 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 용량으로 4주마다 1회 또는 매달 1회 대상체에게 투여하는 단계; 및
- [1109] b) 기준선 HFMSE 점수에 비하여 치료의 시작 후 12개월에 HFMSE 점수의 변화를 결정하는 단계로서;
- [1110] 기준선에 비한 HFMSE 점수의 증가가 치료의 시작 후 24개월의 치료 효능을 예측하는 단계.
- [1111] 406. 실시형태 405에 있어서, 기준선에 비하여 12개월에서의 HFMSE 점수의 증가가 기준선에 비하여 24개월에서의 RULM 점수의 증가를 예측하는 방법.
- [1112] 407. SMA를 갖는 대상체에서의 치료 효능의 결정 방법으로서, 당해 방법이 하기를 포함하는 방법:
- [1113] a) 아피테그로맵을 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 용량으로 4주마다 1회 또는 매달 1회 대상체에게 투여하는 단계;
- [1114] b) 기준선 HFMSE 점수에 비하여 치료의 시작 후 24개월에 HFMSE 점수의 변화를 결정하는 단계; 및
- [1115] c) 기준선 RULM 점수에 비하여 치료의 시작 후 24개월에 RULM 점수의 변화를 결정하는 단계로서;
- [1116] HFMSE 점수의 증가 및 RULM 점수의 증가가 치료 효능을 나타내는 단계.
- [1117] 408. SMA를 갖는 대상체에서 아피테그로맵 치료를 시작한 지 24개월 후에 RULM 점수를 증가시키는 방법으로서, 대상체가 4주마다 1회 또는 매달 1회 유효량의 아피테그로맵을 사용하여 치료받으며, 유효량이 치료를 시작한 지 12개월 후에 HFMSE 점수를 증가시키기에 충분한 방법.
- [1118] 409. 실시형태 408에 있어서, 아피테그로맵의 유효량이 치료를 시작한 지 12개월 후에 HFMSE 점수를 적어도 2점 증가시키기에 충분한 양인 방법.
- [1119] 410. 실시형태 408 또는 409에 있어서, 아피테그로맵의 유효량이 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg, 예를 들어, 2 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg 또는 15 mg/kg인 방법.
- [1120] 411. SMA를 갖는 대상체에서 아피테그로맵 치료를 시작한 지 24개월 후에 RULM 점수를 예측하는 방법으로서, 당해 방법이 HFMSE 기준선 점수에 비하여 치료를 시작한 지 12개월 후에 대상체의 HFMSE 점수의 변화를 측정하는 단계를 포함하며, 12개월에서의 HFMSE 점수의 적어도 2점의 증가가 RULM 기준선 점수에 비한 24개월에서의 대상체의 RULM 점수의 증가를 예측하는 방법.
- [1121] 412. 실시형태 411에 있어서, 대상체에게 아피테그로맵이 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg, 예를 들어, 2 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg 또는 15 mg/kg의 용량 및 4주마다 1회 또는 매달 1회의 빈도로 투여되는 방법.
- [1122] 413. 실시형태 405 내지 412 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체가 보행 불가능 SMA를 갖는 방법.
- [1123] 414. 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 아피테그로맵을 대상체의 삶의 질을 개선시키기에 충분한 기간 동안 투여하는 단계를 포함하는 인간 대상체에서의 SMA의 치료 방법으로서, 선택적으로, 대상체의 삶의 질이 장애 인벤토리 컴퓨터 적응 검사의 소아 평가(PEDI-CAT) 점수, 환자 보고 결과 측정 정보 시스템(PROMIS) 점수, 지구력 셔틀 블록 및 박스 검사(ESBBT) 점수, 근위축측삭경화증 기능 평가 척도 개정판(ALSFRSR) 점수, 시드니 연하 설문(SSQ) 점수, 소아 기능적 경구 섭취 척도(p-FOIS) 점수, MD 앤더슨 연하곤란 인벤토리(MDADI) 점수 또는 SWAL-QoL 점수에 의해 결정되는 방법.
- [1124] 415. 인간 대상체에서 SMA의 치료에 사용하기 위한 아피테그로맵을 포함하는 조성물로서, 치료가 장애 인벤토리 컴퓨터 적응 검사의 소아 평가(PEDI-CAT) 점수, 환자 보고 결과 측정 정보 시스템(PROMIS) 점수 또는 지구력 셔틀 블록 및 박스 검사(ESBBT) 점수, 근위축측삭경화증 기능 평가 척도 개정판(ALSFRSR) 점수, 시드니 연하 설문(SSQ) 점수, 소아 기능적 경구 섭취 척도(p-FOIS) 점수, MD 앤더슨 연하곤란 인벤토리(MDADI) 점수 또는 SWAL-QoL 점수에 의해 결정되는 바와 같은 대상체의 삶의 질을 개선시키기에 충분한 기간 동안 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 아피테그로맵을 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [1125] 416. 실시형태 414 또는 415에 있어서, 아피테그로맵이 10 mg/kg 또는 20 mg/kg으로 투여되는 방법 또는 조성물.
- [1126] 417. 실시형태 414 내지 416 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체가 2세 내지 21세인 방법 또는 조성물.

- [1127] 418. 실시형태 417에 있어서, 아피테그로맵의 투여가 예를 들어, 적어도 12개월의 치료 후에 대상체의 PEDI-CAT 활동 점수를 적어도 1.5 증가시키고/시키거나, 대상체의 PEDI-CAT 이동성 점수를 적어도 0.4점 증가시키고/시키거나, 대상체의 PROMIS 점수를 적어도 5.5점 감소시키기에 충분한 방법 또는 조성물.
- [1128] 419. 실시형태 417에 있어서, 아피테그로맵의 투여가 예를 들어, 적어도 24개월의 치료 후에 대상체의 PEDI-CAT 활동 점수를 적어도 3.0 증가시키고/시키거나, 대상체의 PEDI-CAT 이동성 점수를 적어도 2.6점 증가시키고/시키거나, 대상체의 PROMIS 점수를 적어도 5.0점 감소시키기에 충분한 방법 또는 조성물.
- [1129] 420. 실시형태 417 내지 419 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체가 보행 불가능 제2형 SMA를 가지며, 선택적으로 대상체가 5세 이전에 SMN-표적화 요법(예를 들어, 누시너센, 리스디플람 또는 오나셈노진 아베파르보백-자이오이)을 처음 받았던 방법 또는 조성물.
- [1130] 421. 실시형태 417 내지 420 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체가 5세 내지 21세인 방법 또는 조성물.
- [1131] 422. 실시형태 421에 있어서, 아피테그로맵의 투여가 12개월에 대상체의 PEDI-CAT 활동 점수를 적어도 0.9 증가시키고/시키거나, 대상체의 PROMIS 점수를 적어도 0.6점 감소시키기에 충분한 방법 또는 조성물.
- [1132] 423. 실시형태 421에 있어서, 아피테그로맵의 투여가 24개월에 대상체의 PEDI-CAT 활동 점수를 적어도 0.7 증가시키고/시키거나, 대상체의 PROMIS 점수를 적어도 1.3점 감소시키기에 충분한 방법 또는 조성물.
- [1133] 424. 실시형태 421에 있어서, 아피테그로맵의 투여가 12개월에 ESB BT 점수를 적어도 109.1점 증가시키기에 충분한 방법 또는 조성물.
- [1134] 425. 실시형태 421에 있어서, 아피테그로맵의 투여가 24개월에 ESB BT 점수를 적어도 147.9점 증가시키기에 충분한 방법 또는 조성물.
- [1135] 426. 실시형태 421 내지 425 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체가 보행 불가능 제2형 SMA를 가지며, 선택적으로 대상체가 5세 이후에 SMN-표적화 요법(예를 들어, 누시너센, 리스디플람 또는 오나셈노진 아베파르보백-자이오이)을 처음 받았던 방법 또는 조성물.
- [1136] 427. 인간 대상체에서 척수 근위축증의 치료에 사용하기 위한 아피테그로맵을 포함하는 조성물로서, 치료가 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 아피테그로맵을 기준선으로부터 대상체의 HFMSE 및/또는 RULM 점수의 변화에 의해 결정되는 바와 같은 운동 기능을 개선시키기에 충분한 기간 동안 4주마다 1회 또는 매달 1회 정맥내 투여하는 단계를 포함하며, 대상체가 2세 내지 21세이며, 대상체가 누시너센을 사용하는 적어도 10개월의 투여 또는 리스디플람을 사용하는 적어도 6개월의 투여를 받았으며, 대상체가 아피테그로맵 또는 오나셈노진 아베파르보백-자이오이를 이전에 받지 않았던 조성물.
- [1137] 428. 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 아피테그로맵을 기준선으로부터 대상체의 HFMSE 및/또는 RULM 점수의 변화에 의해 결정되는 바와 같은 운동 기능을 개선시키기에 충분한 기간 동안 4주마다 1회 또는 매달 1회 정맥내 투여하는 단계를 포함하는 인간 대상체에서의 SMA의 치료 방법으로서, 대상체가 2세 내지 21세이며, 대상체가 누시너센을 사용하는 적어도 10개월의 투여 또는 리스디플람을 사용하는 적어도 6개월의 투여를 받았으며, 대상체가 아피테그로맵 또는 오나셈노진 아베파르보백-자이오이를 이전에 받지 않았던 방법.
- [1138] 429. 실시형태 414 또는 실시형태 415에 있어서, 대상체가 13세 내지 21세인 조성물 또는 방법.
- [1139] 430. 실시형태 414 내지 416 중 어느 한 실시형태에 있어서, 치료 기간이 적어도 52주인 조성물 또는 방법.
- [1140] 431. 환자에서의 SMA의 치료 방법으로서, 당해 방법이 치료적 유효량의 마이오스타틴 저해제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 치료적 유효량이 12개월, 24개월 또는 36개월의 치료 후에 WHO 운동 발달 지표 중 하나 이상을 달성하기에 충분한 양이며, 환자가 기준선에서 하나 이상의 WHO 운동 발달 척도를 수행할 수 없는 방법.
- [1141] 432. 실시형태 431에 있어서, 마이오스타틴 저해제가 액티빈 A를 저해하지 않는 방법.
- [1142] 433. 실시형태 431 또는 실시형태 432에 있어서, 마이오스타틴 저해제가 마이오스타틴-선택적 저해제인 방법.
- [1143] 434. 실시형태 431 내지 433 중 어느 한 실시형태에 있어서, 환자가 보행 불가능 SMA를 갖는 방법.
- [1144] 435. 실시형태 431 내지 434 중 어느 한 실시형태에 있어서, 환자가 SMN 요법으로 치료받는 방법.
- [1145] 436. 실시형태 435에 있어서, SMN 요법이 smn2 스플라이스 변경제를 포함하는 방법.

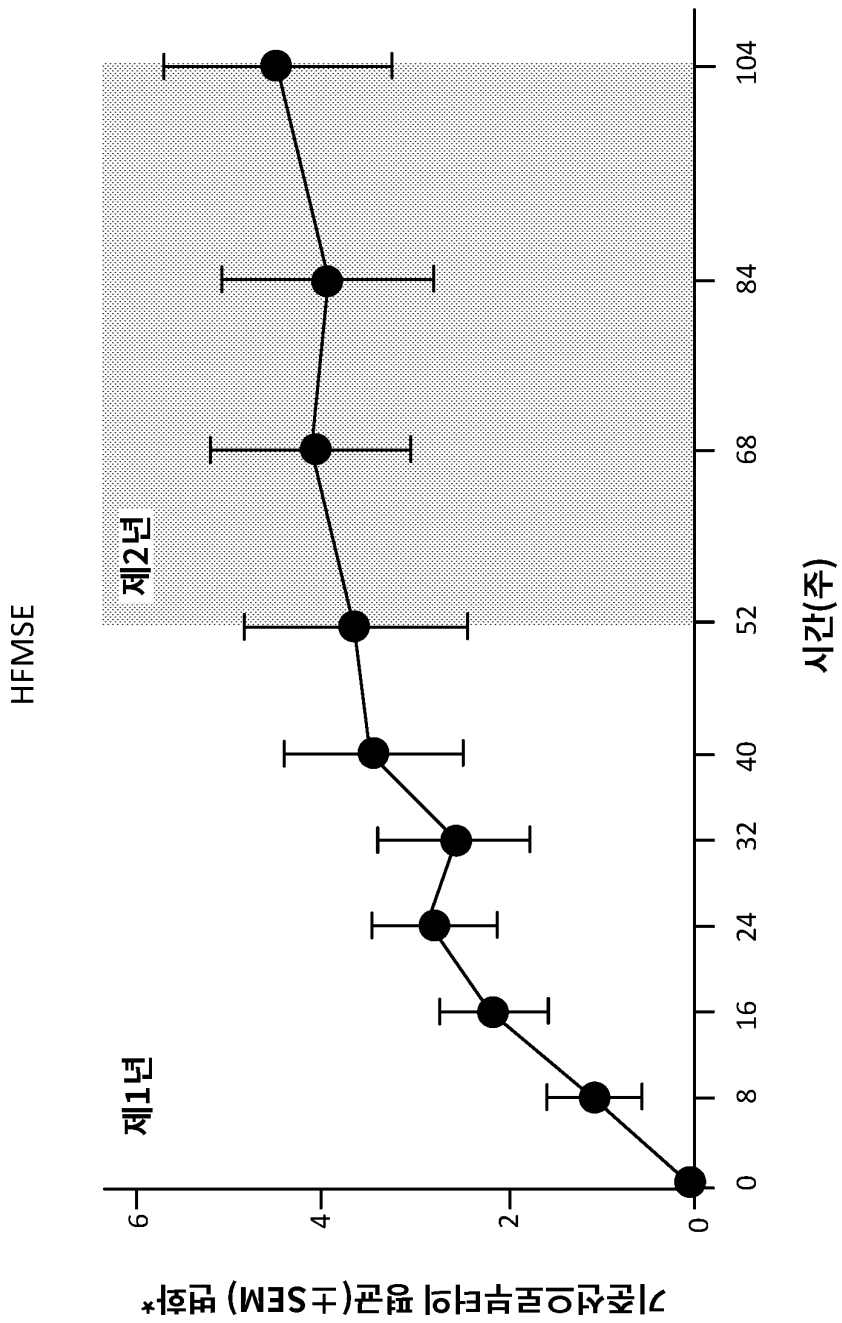
- [1146] 437. 실시형태 435에 있어서, SMN 요법이 smn2 전사 인핸서를 포함하는 방법.
- [1147] 438. 실시형태 435에 있어서, SMN 요법이 smn2 단백질 번역 인핸서를 포함하는 방법.
- [1148] 439. 실시형태 435에 있어서, SMN 요법이 smn2 단백질 안정화제를 포함하는 방법.
- [1149] 440. 실시형태 435에 있어서, SMN 요법이 smn1 유전자 요법을 포함하는 방법.

도면

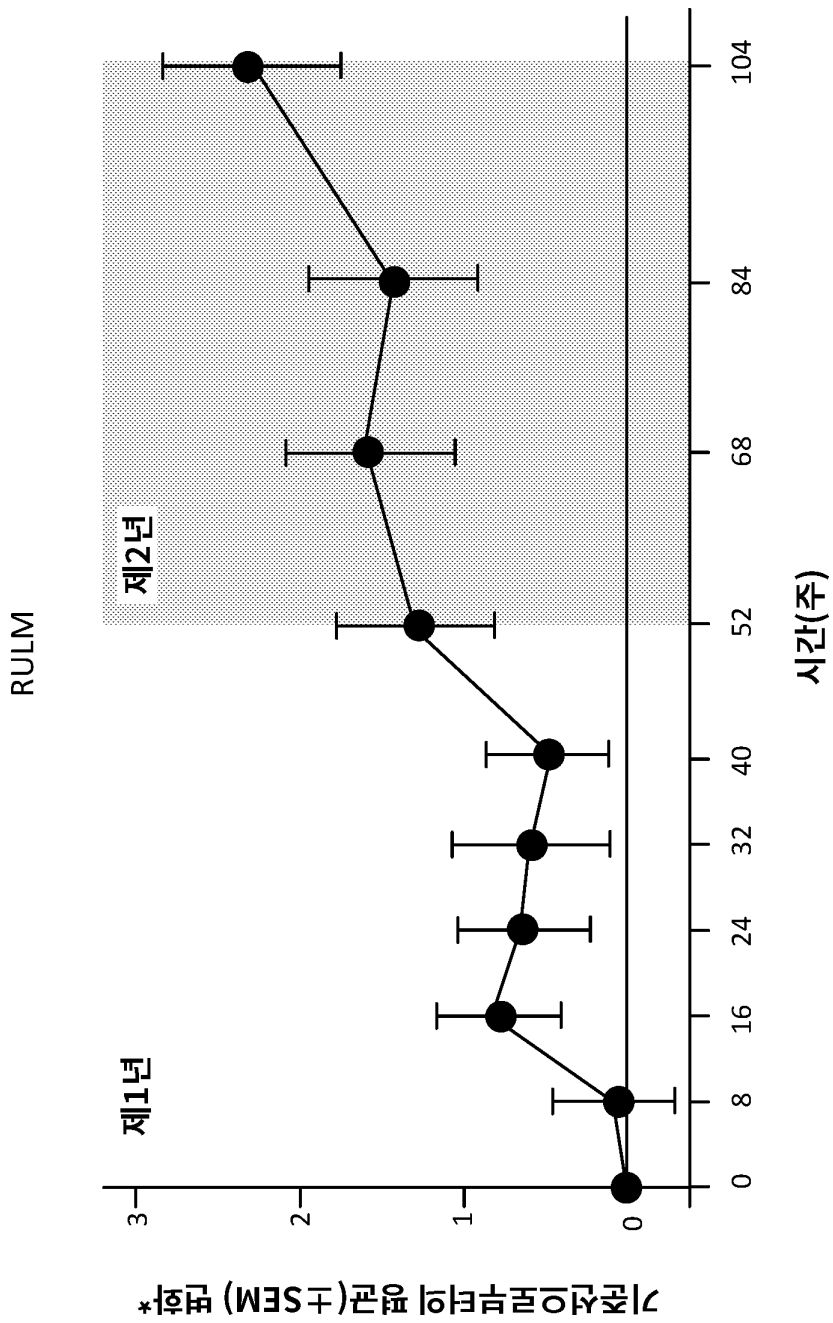
도면1



도면2a



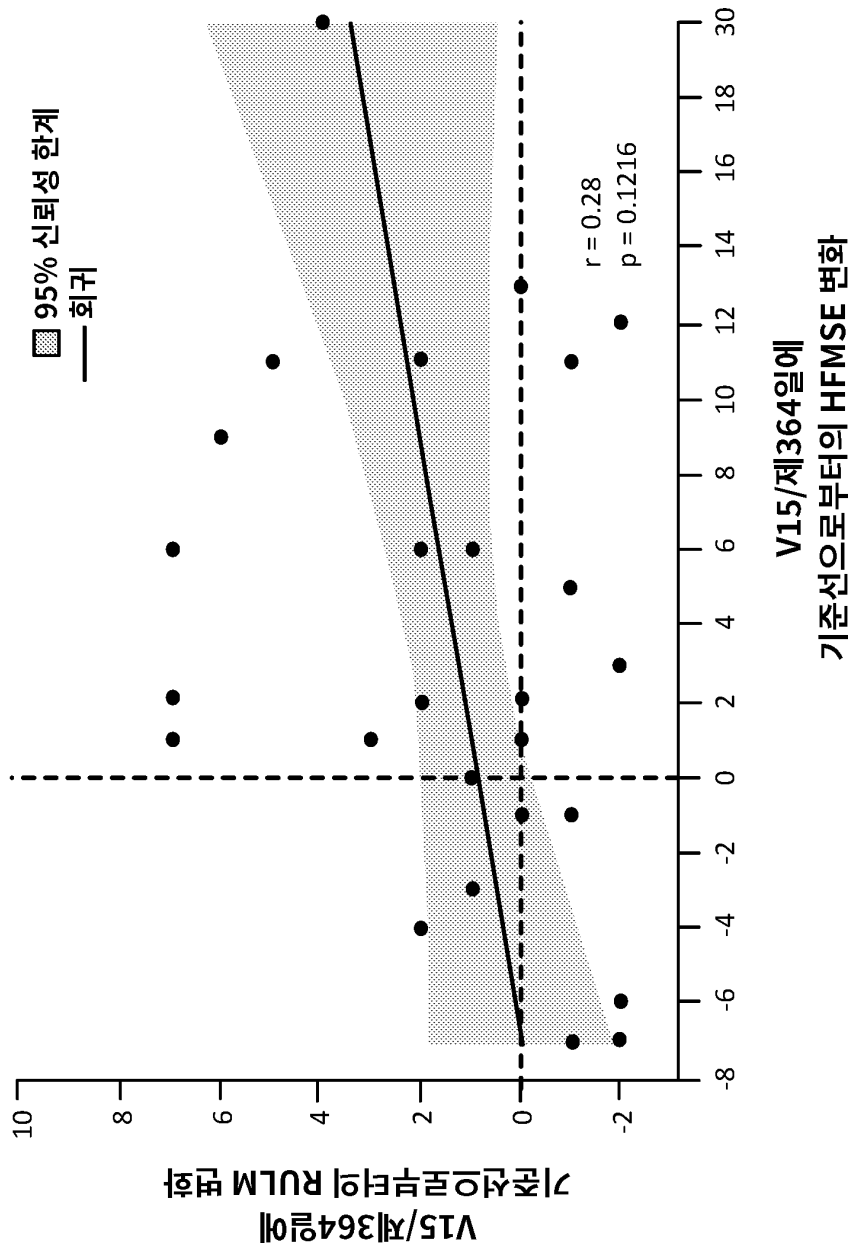
도면2b



도면3a

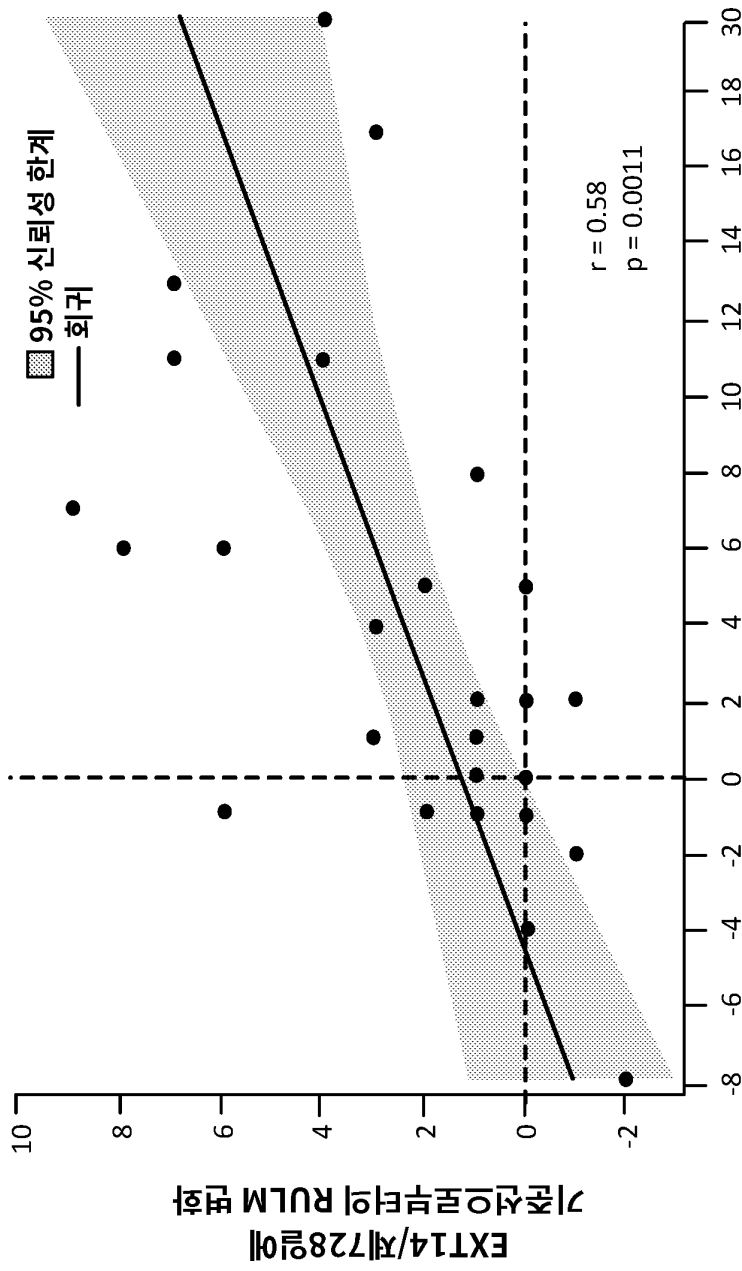
12개월에서의 기준선으로부터의 RULM 및 HFMSE 변화

관찰된 사례



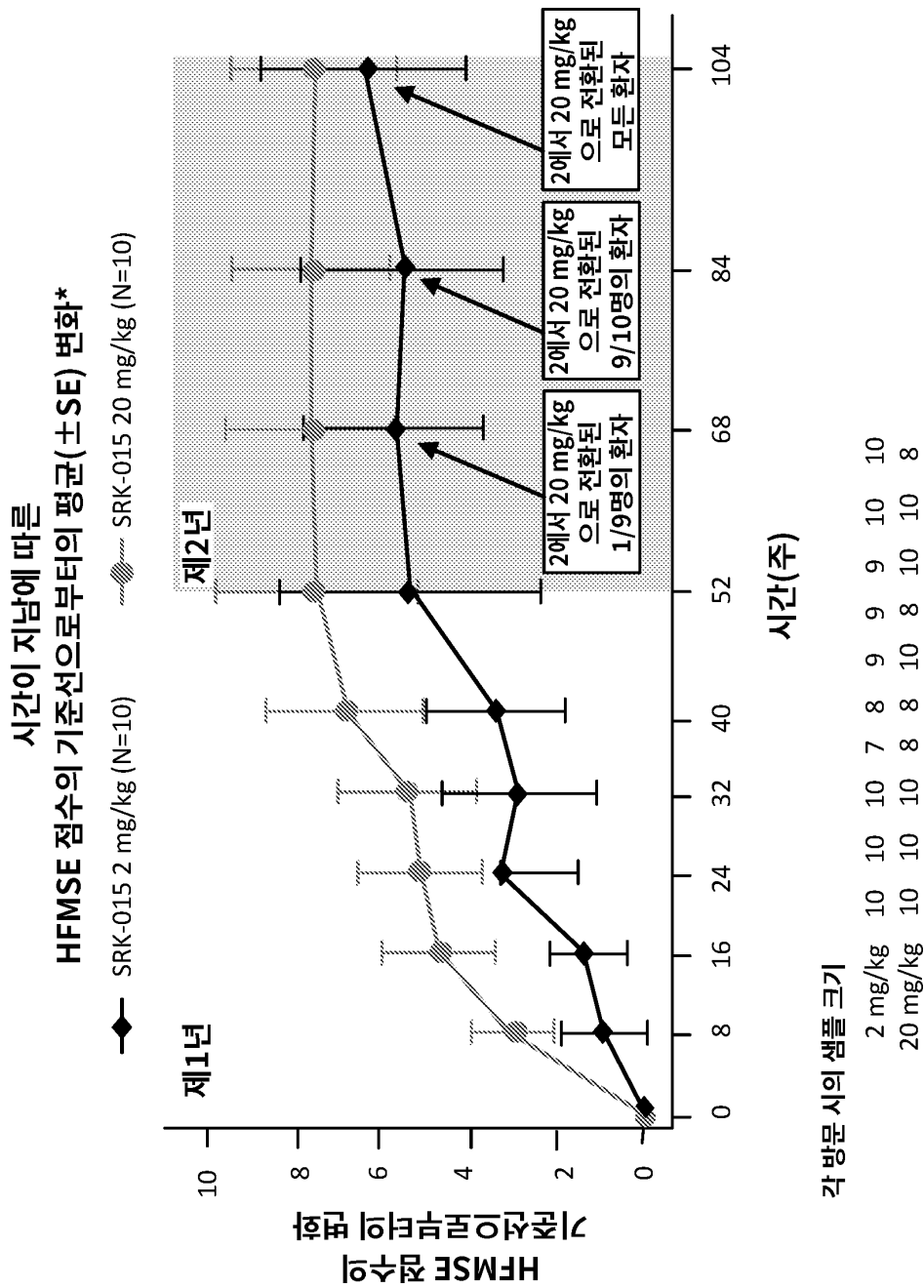
도면3b

24개월에서의 기준선으로부터의 RULM 및 HFMSE 변화
관찰된 사례

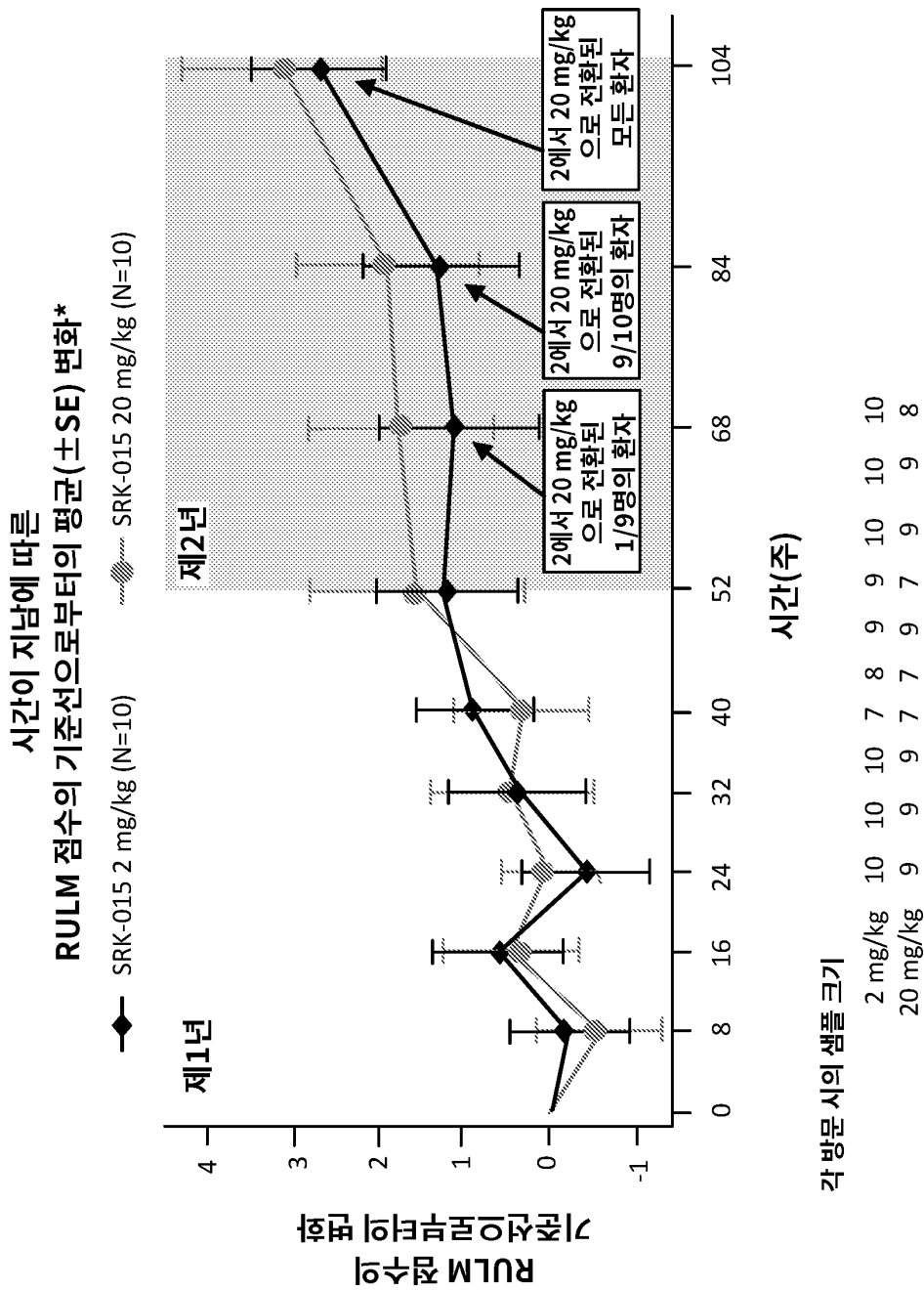


EXT14/제728일에
기준선으로부터의 HFMSE 변화

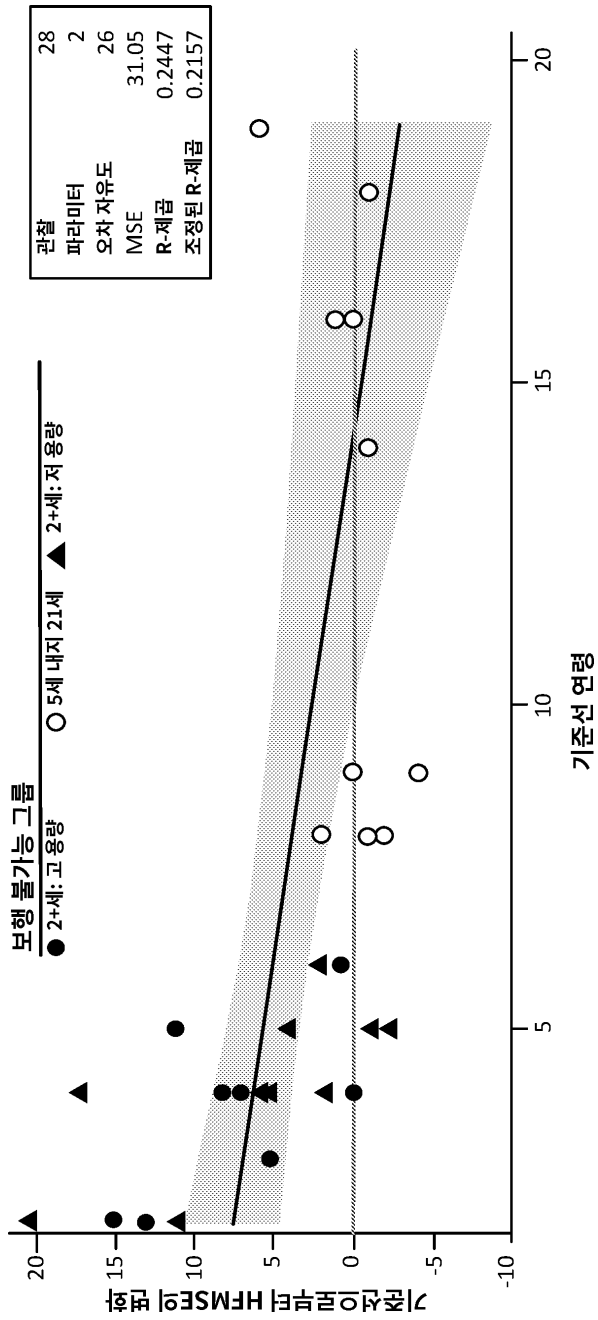
도면4a



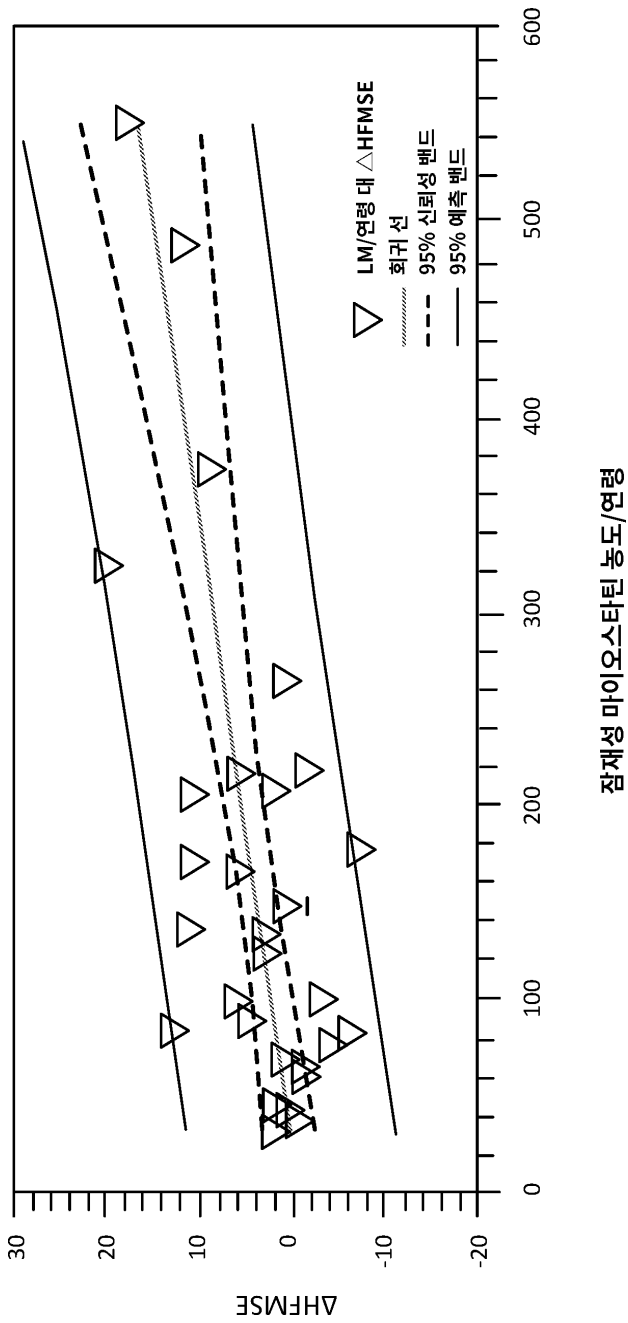
도면4b



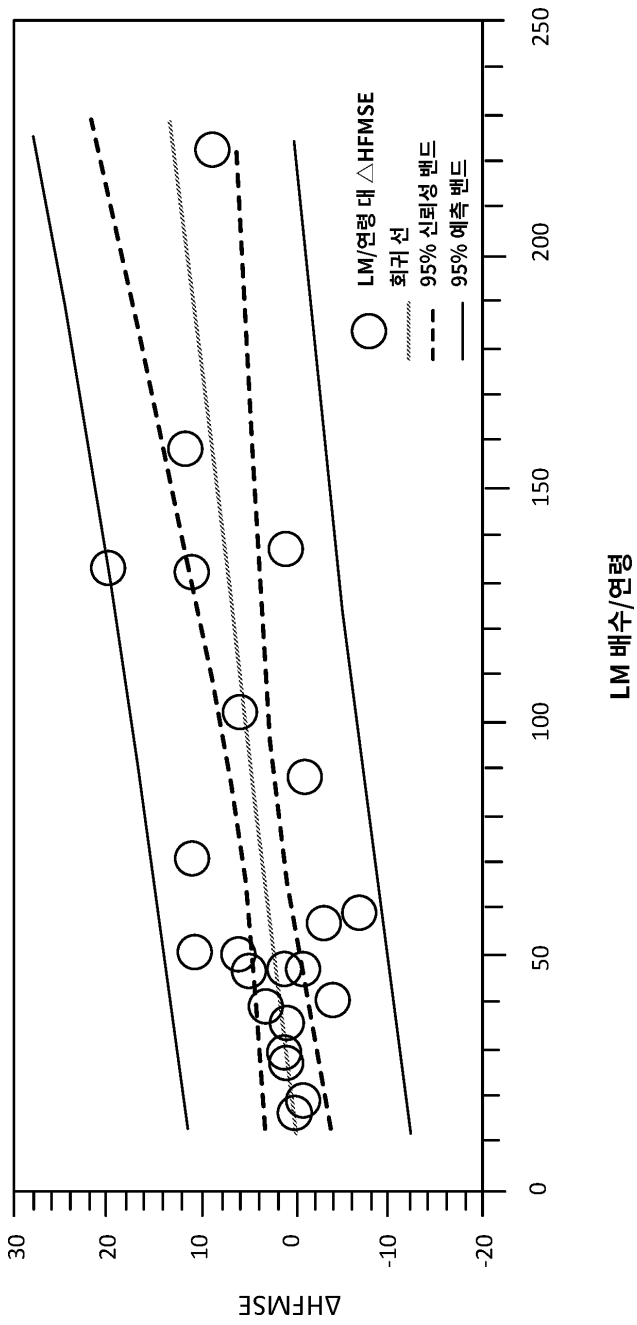
도면5



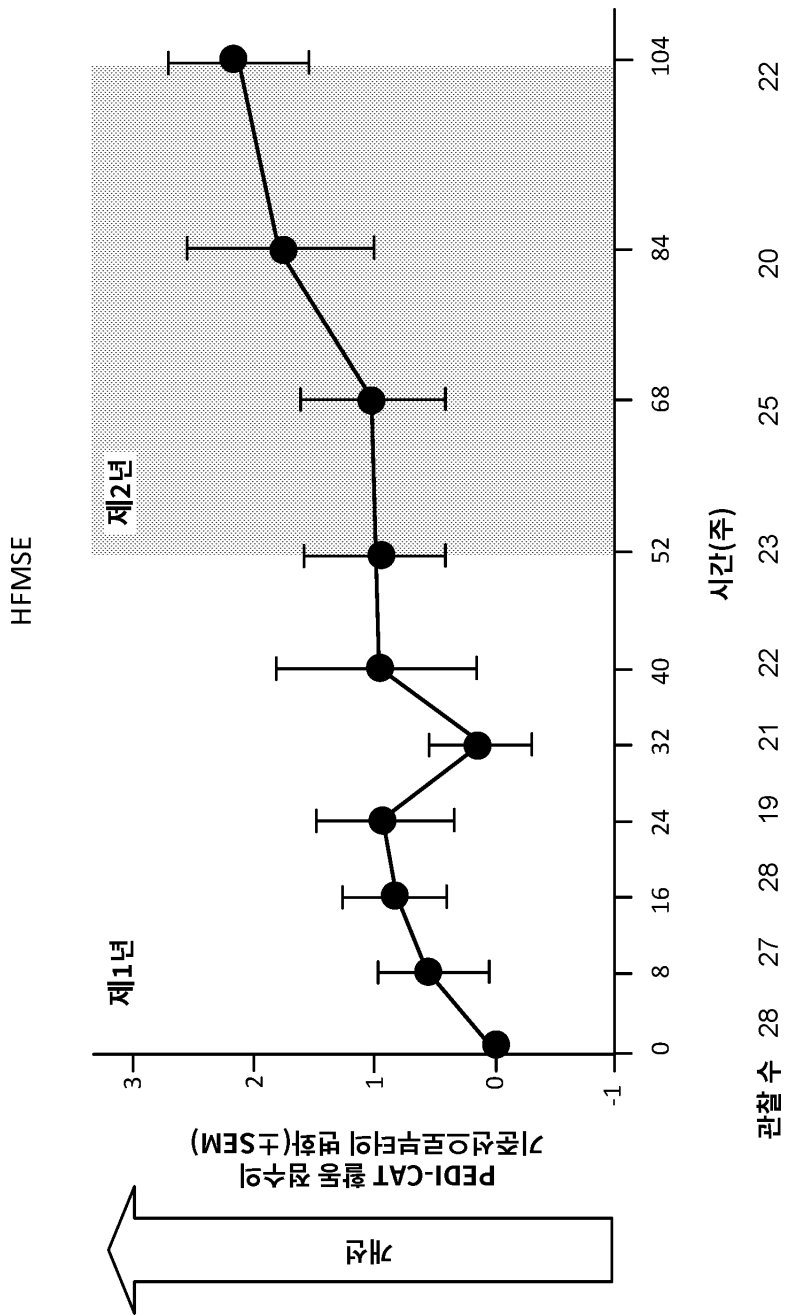
도면6a



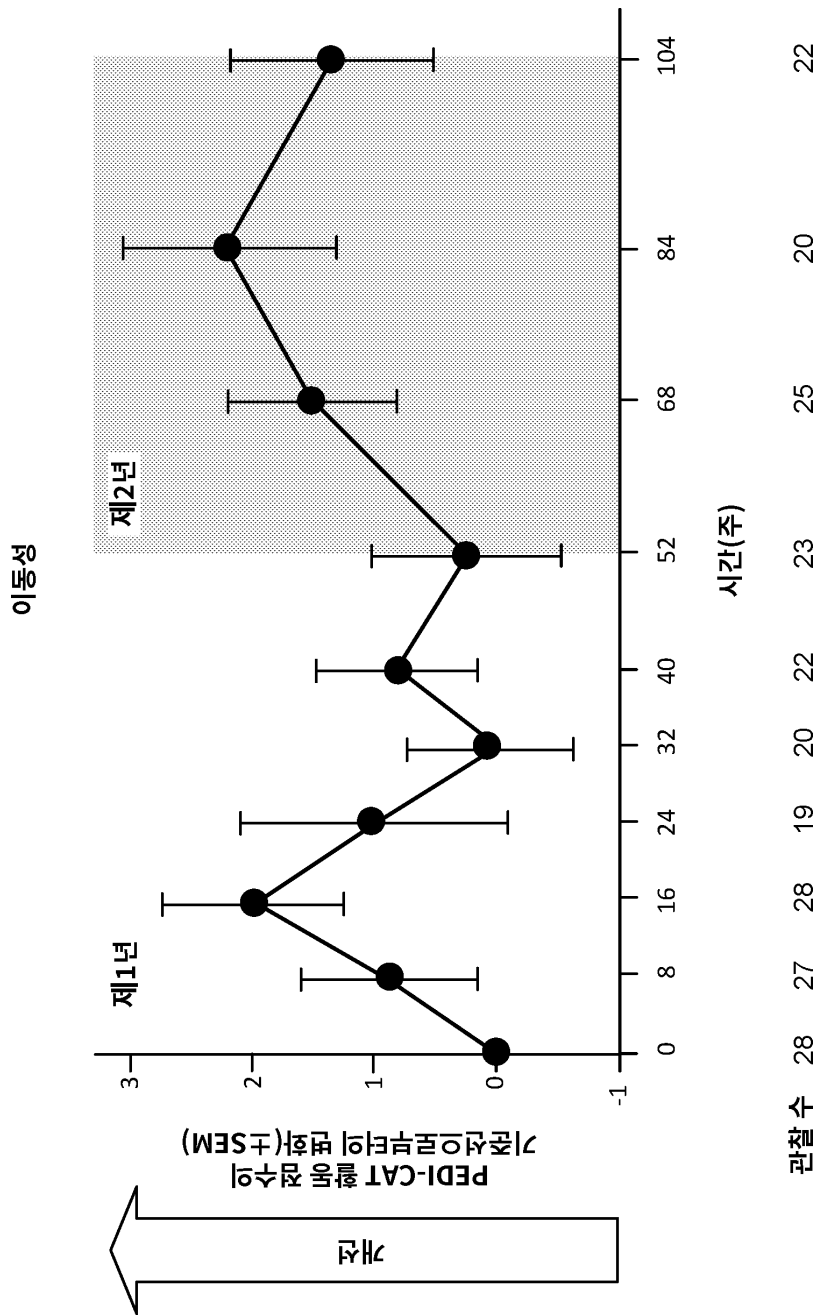
도면6b



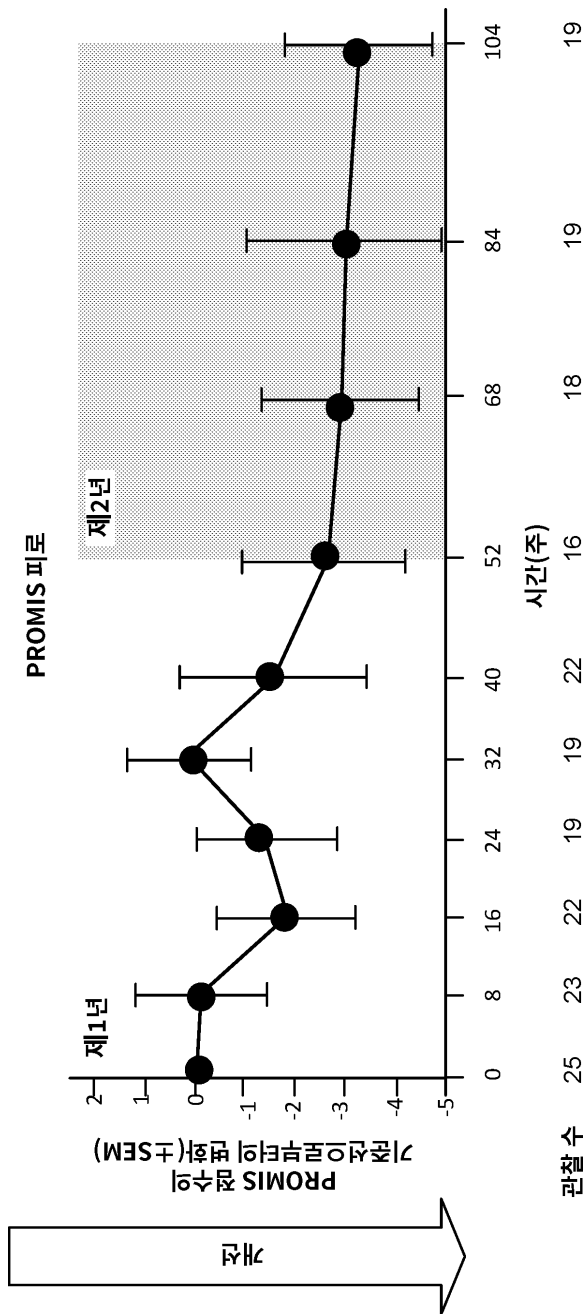
도면7a



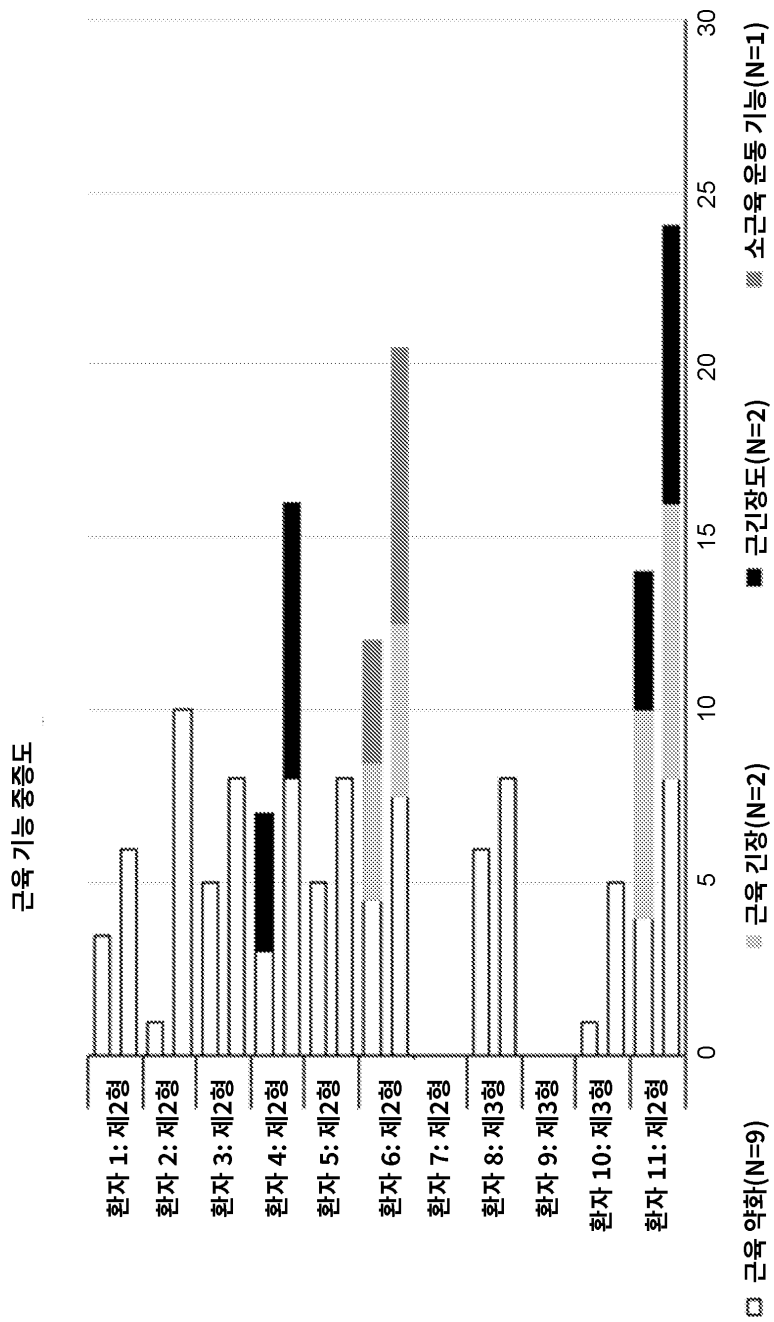
도면7b



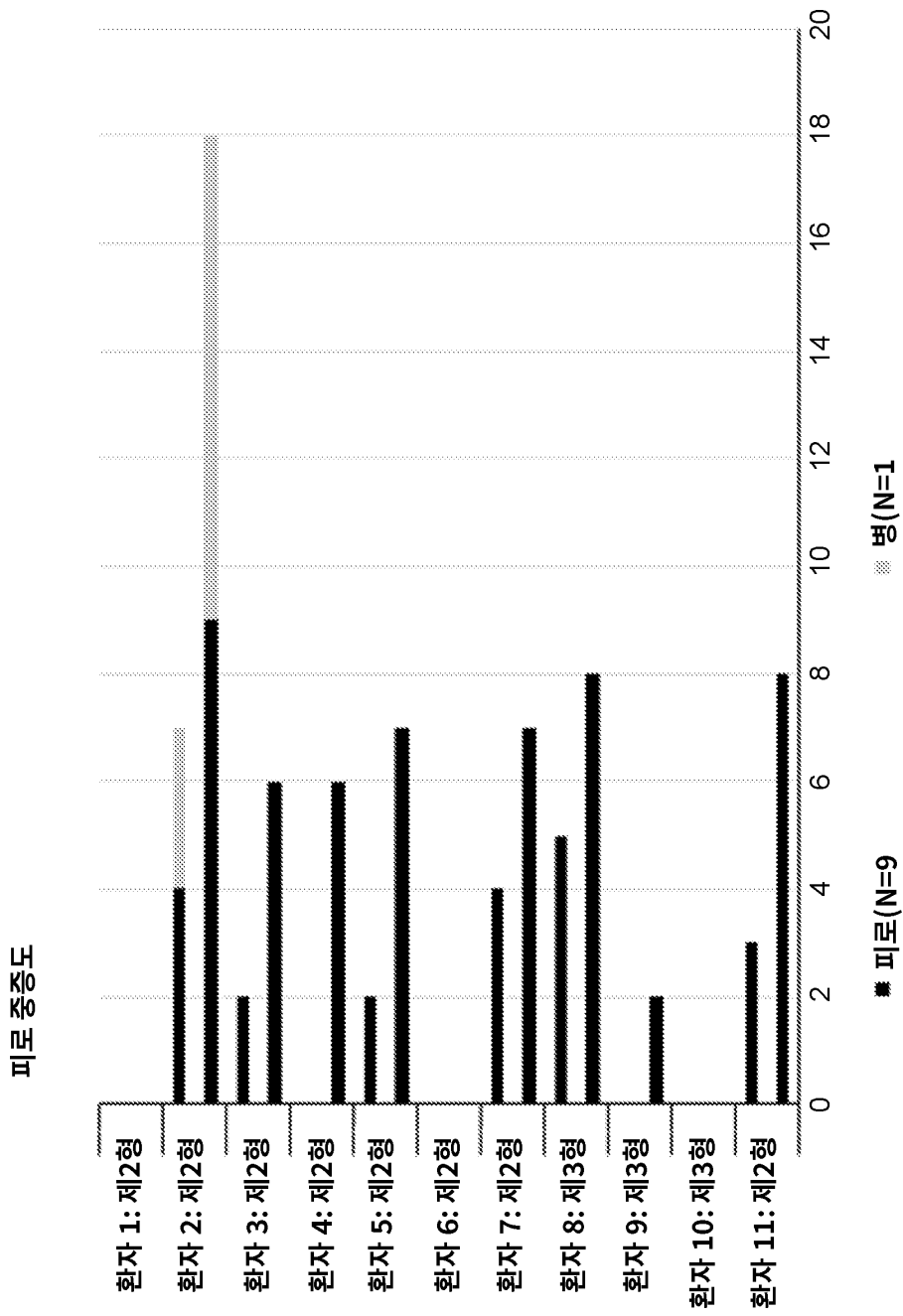
도면8



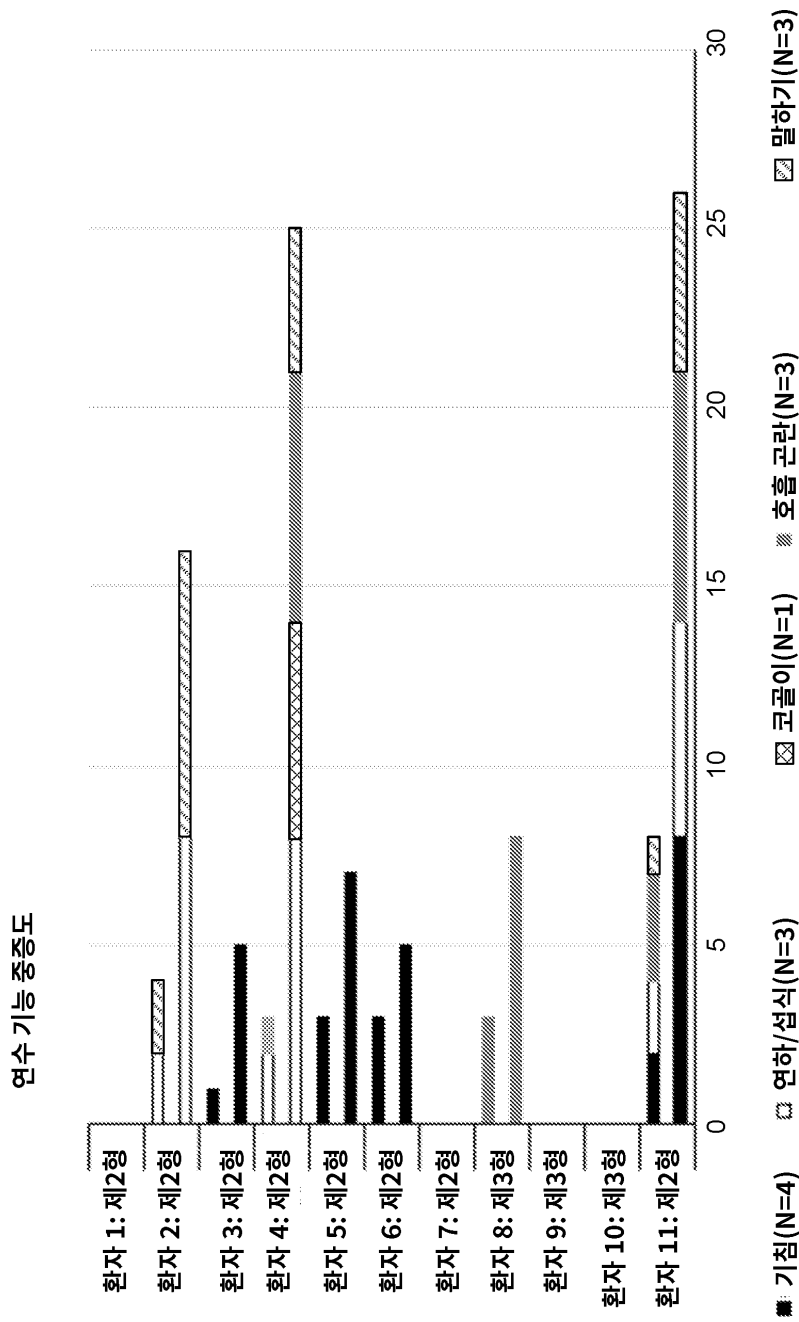
도면9a



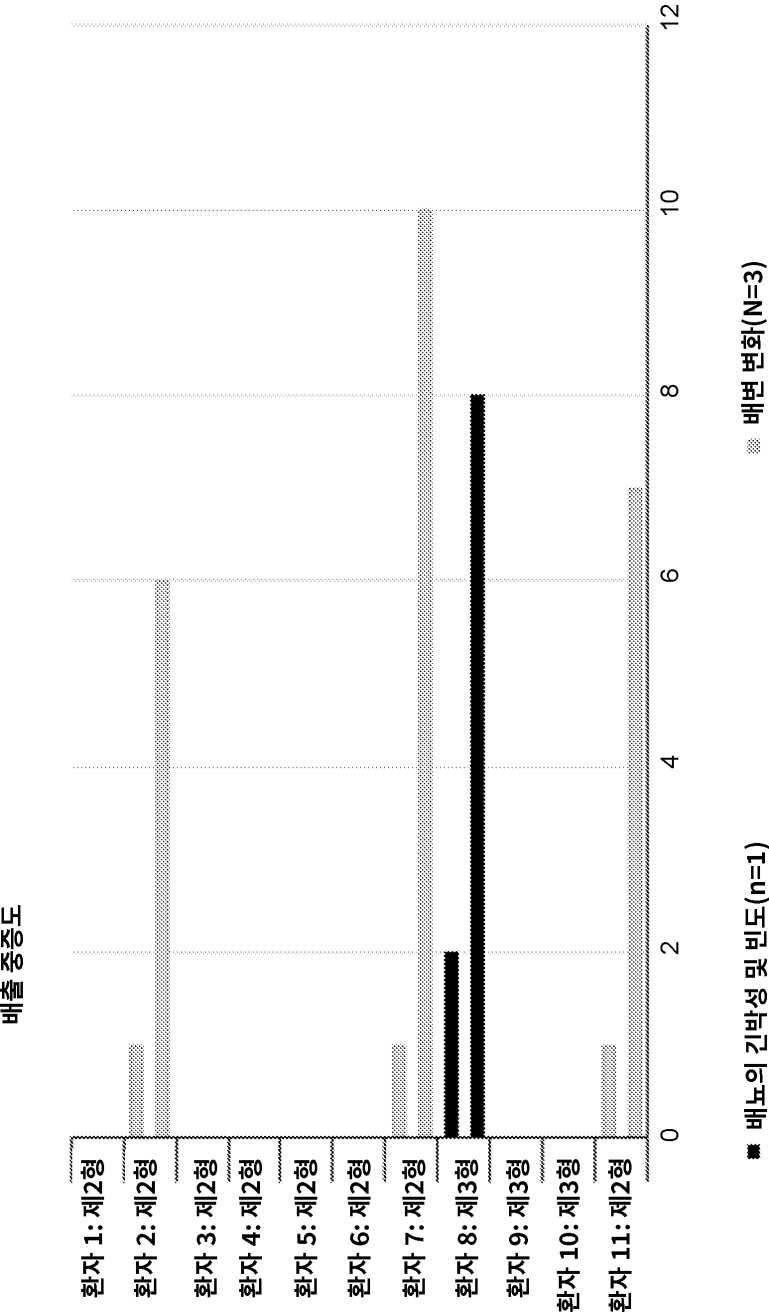
도면9b



도면9c

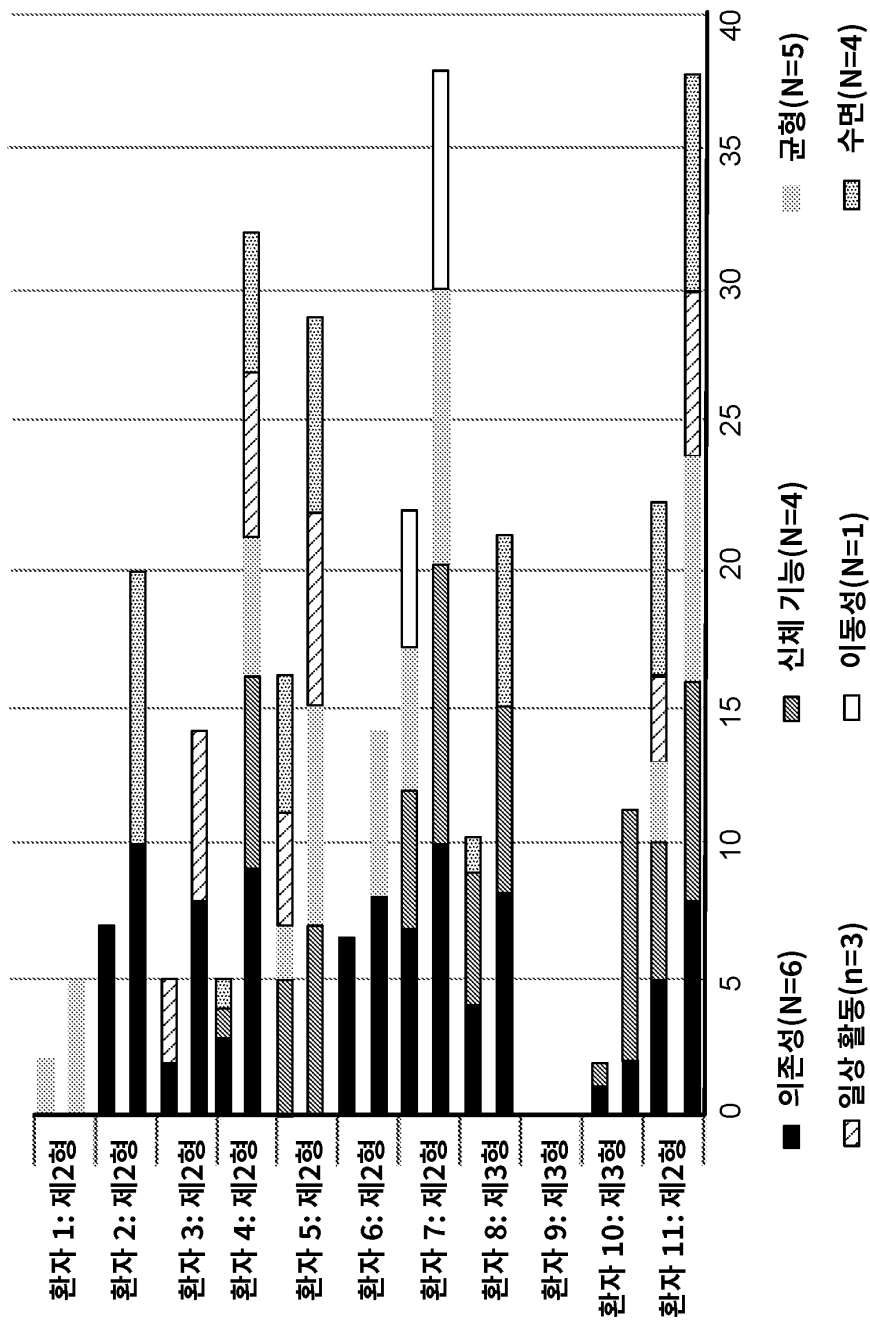


도면9d

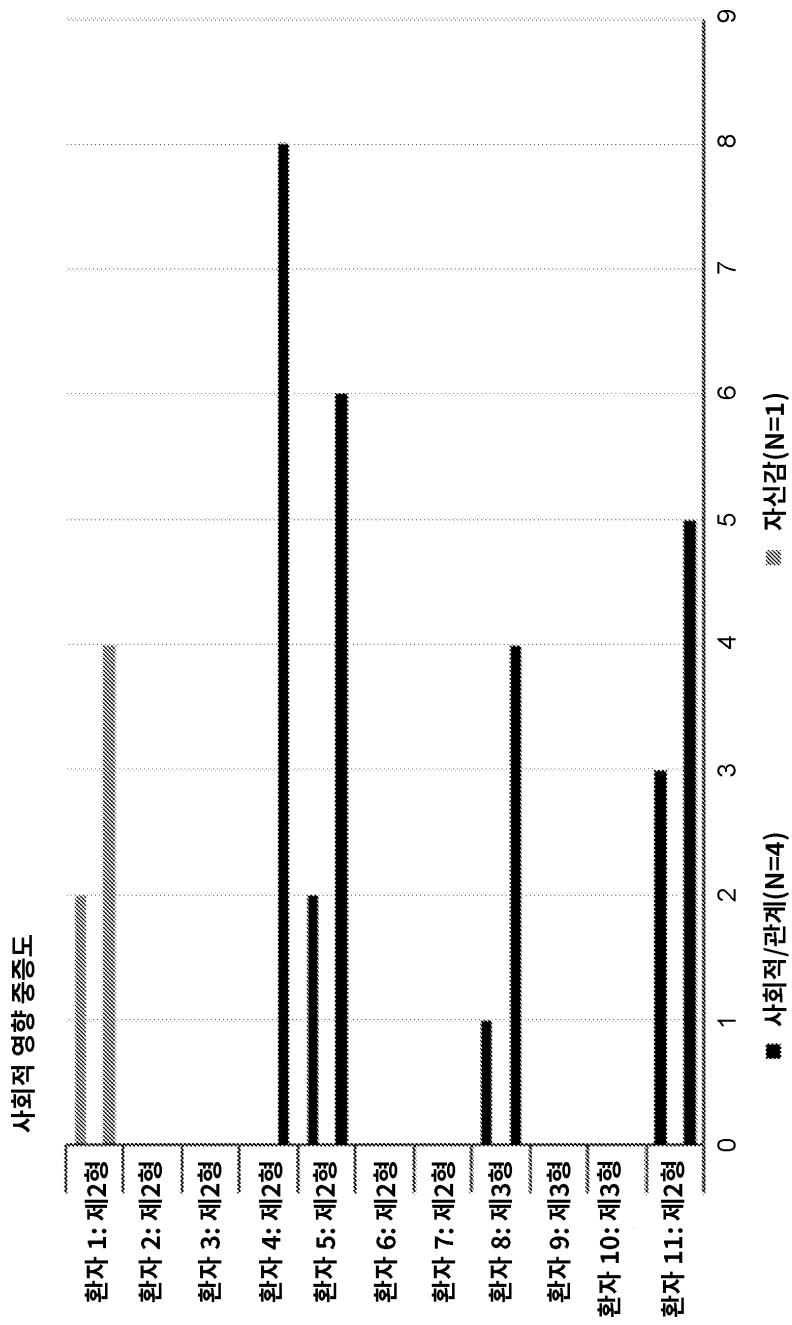


도면9e

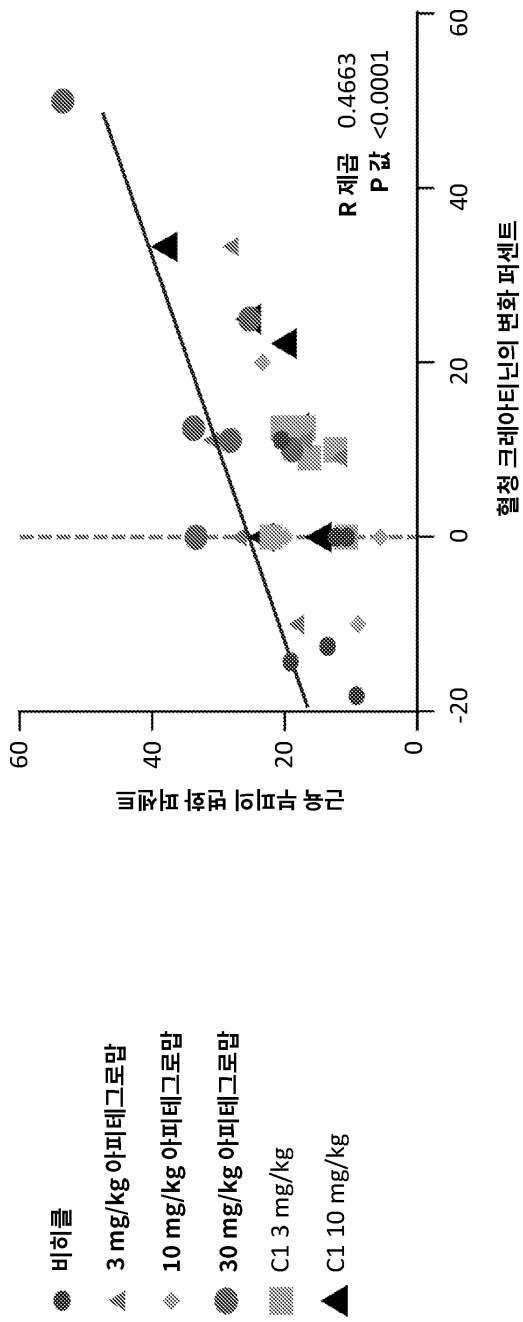
일상 생활 중증도에 대한 영향



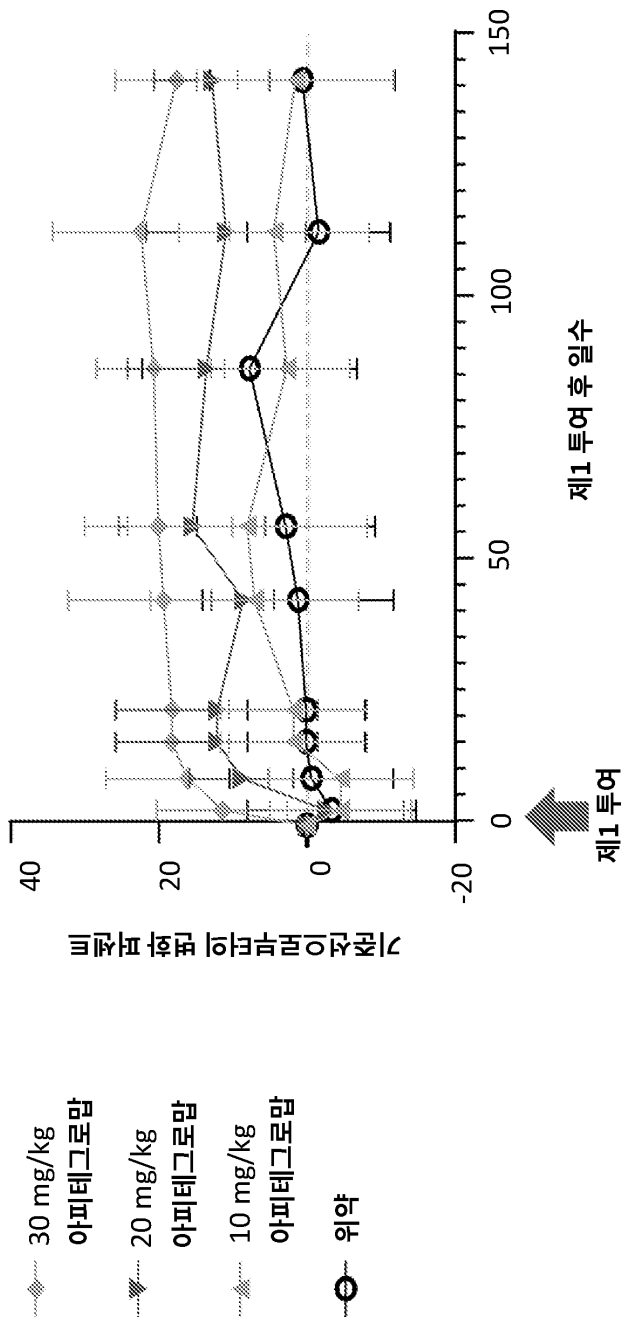
도면9f



도면10a



도면10b



서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.