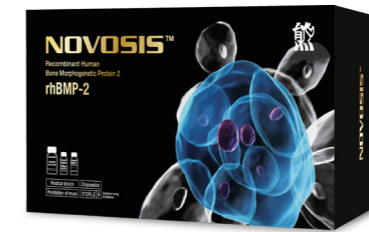


Earlier and Higher Fusion Rate

NOVOSIS

rhBMP-2 Recombinant Human
Bone Morphogenetic Protein 2



0.5mg | 1.0mg | 3.0mg

NOVOSIS | Novo (new) + Oss (bone) + Sis (genesis)
새롭다 뼈 형성하다

Earlier and Higher Fusion Rate

NOVOSIS

rhBMP-2 Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein 2

01. 국내 최초 출시 Spine / Trauma용 rhBMP-2

2013.02월 치과 영역으로 허가받은 이후,¹
2017년 상반기 국내 최초 Spine/Trauma 영역에서 허가 받은 고순도 rhBMP-2 제품²

02. 빠르고 높은 유합율

PLF 수술에서 12주, 24주 후, 자가골 이식 대비 빠르고 높은 골유합율을 나타내었습니다.³

03. 우수한 안전성

PLF 수술에서 rhBMP-2와 관련된 심각한 부작용은 발견되지 않았습니다.³

Ref.

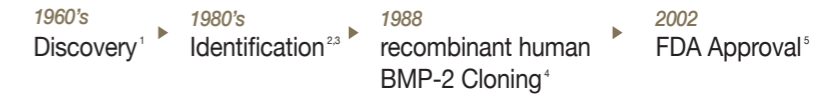
1. 의료기기 제조허가증(제허 13-471호)
2. NOVOSIS 허가증
3. 임상시험 결과보고서(BioALPHA, BA06-CP01)

BMP-2 란?

Bone Morphogenetic Protein-2

“BMP(Bone Morphogenetic Protein)-2”는 TGF(Transforming Growth Factor) Superfamily로 골과 연골조직의 성장과 수복에 관여하는 “골형성 촉진 단백질”입니다.

◆ rhBMP-2의 개발 역사

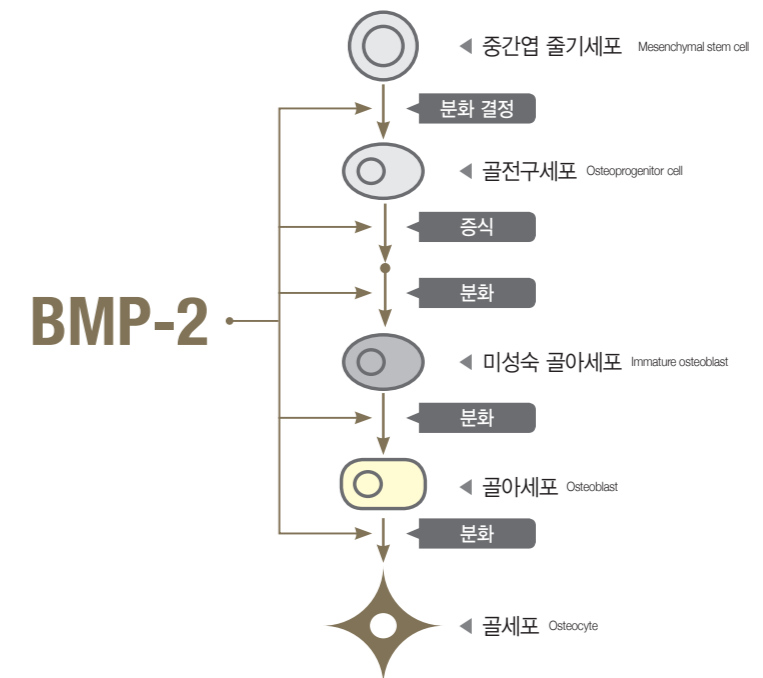


◆ 대응 rhBMP-2

- **The First** - 세계 최초 WHO에 등록된 E.coli 유래 rhBMP-2⁶
- **The Only** - 국내 유일 Spine/Trauma에 적응증을 획득한 제품⁷
- **The Original** - 네보테르민(Nebotermin)이란 '국제 일반명'을 가지는 “오리지널 국제 표준 성분”⁶

rhBMP-2 작용기전⁸

노보시스는 주성분인 rhBMP-2의 골유도 작용(Osteoinduction)을 통해 뼈 형성을 촉진합니다.



Osteoinduction

골유도를 의미하며 미분화된 줄기세포가 뼈를 생성하는 능력을 지닌 골 전구세포로 분열하도록 유도함으로써 골세포로 분화하여 뼈를 생성하는 과정

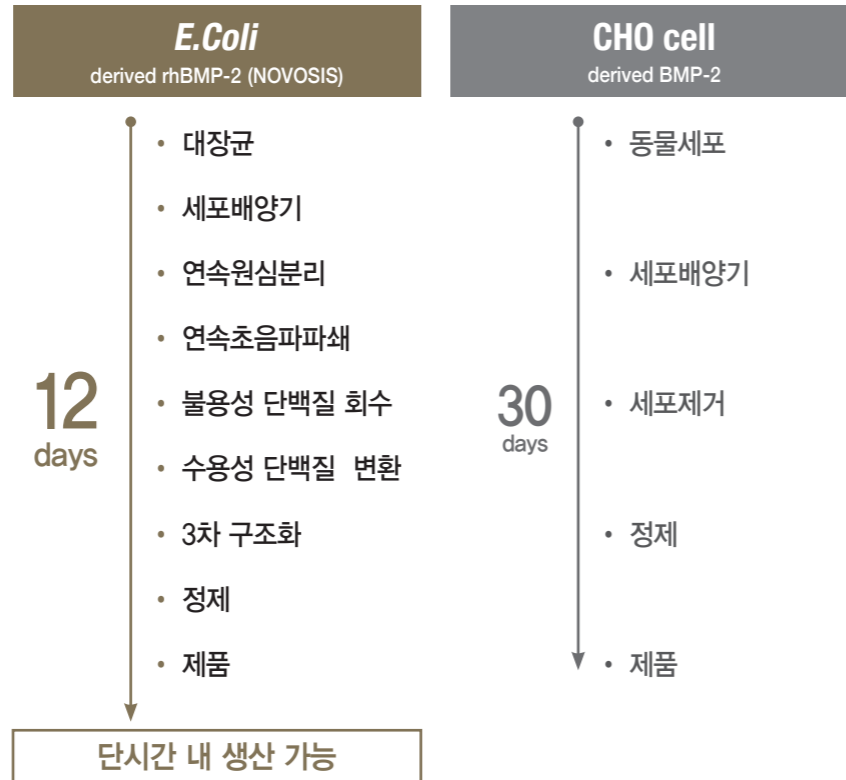
Ref.

1. MR Urist and BS Strates, Bone morphogenetic protein. *J Dent Res*, 1971. 50(6): p. 1392-406.
2. TK Sampath and AH Reddi, Dissociative extraction and reconstitution of extracellular matrix components involved in local bone differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1981. 78(12): p. 7599-603.
3. TK Sampath and N Muthukumar, et. al., Isolation of osteogenin, an extracellular matrix-associated, bone-inductive protein, by heparin affinity chromatography. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1987. 84(20): p. 7109-13.
4. JM Wozney and V Rosen, et. al., Novel regulators of bone formation: molecular clones and activities. *Science*, 1988. 242(4885): p. 1528-34.
5. KL Ong and ML Villarraga, et. al., Off-label use of bone morphogenetic proteins in the United States using administrative data. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2010. 35(19): p. 1794-800.
6. WHO Drug Information, Vol. 28, No 1, 2014, List 71
7. NOVOSIS 허가증
8. M Wu and G Chen, et. al., TGF-beta and BMP signaling in osteoblast, skeletal development, and bone formation, homeostasis and disease. *Bone Res*, 2016. 4: p. 16009.

E. coli vs CHO cell derived BMP-2

제조 공정 비교

- E. coli : Escherichia coli
- CHO : Chinese Hamster Ovary



특징 비교

	E.Coli derived rhBMP-2 (NOVOSIS)	CHO cell derived rhBMP-2
세포증식	매우 빠름 (30min)	느림 (24h)
발현율	높음 (1~5%)	낮음 (<1%)
대량 생산율	높음	매우 낮음
배양배지 조성	최소 (단순)	복잡
생산성	매우 높음	낮음
배양배지 가격	매우 낮음	매우 높음
생산단가	매우 낮음	매우 높음

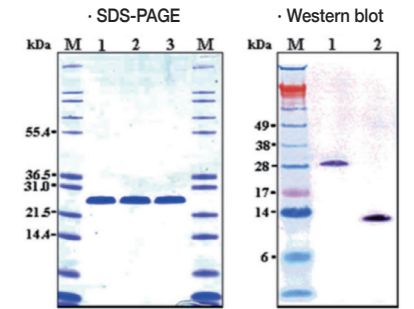
rhBMP-2의 정제와 약물 동태 및 급성 독성에 관한 보고

E.Coli derived rhBMP-2 단백질의 분리/정제¹

- *SDS-PAGE
폴리 아크릴 아미드 겔 전기 영동법을 이용해 단백질의 크기(분자량)를 알아낼 수 있는 방법.
- *Western blot
항원-항체 반응을 이용해 특정 단백질을 검출하는 방법
- *이량체(Homodimer)
두 개의 동일한 단백질이 쌍을 이루어 결합된 상태. 단량체 (Monomer) 단백질의 2배 크기(분자량)에서 검출 됨.

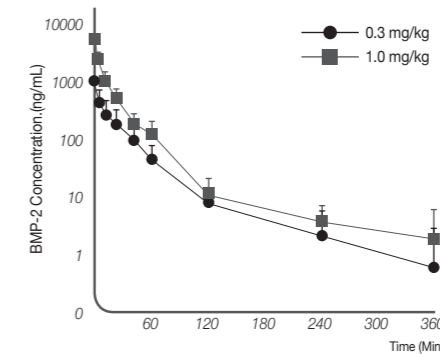
SDS-PAGE* 결과, 정제된 rhBMP-2는 고순도, CHO cell-derived BMP-2와 동일한 분자량 이량체*(26kDa)로 분리/정제하였습니다.

Western blot* 결과, 26kDa의 정제된 rhBMP-2(lane 1)는 13kDa 단량체(lane 2)로 검출되었습니다.



Rat에서 E. coli derived rhBMP-2 단백질의 약물동태학 결과²

rhBMP-2는 혈중 내 반감기가 약 20분 내외로 매우 짧았으며, 혈관을 통해 간으로 이동하고 대사되어 신속하게 체외로 배출되었습니다



PK	rhBMP-2	
	0.3 mg/kg	1 mg/kg
t _{1/2} (min)	22.3 ± 6.5	19.6 ± 2.1
C ₀ (ng/mL)	1415.1 ± 193.7	5185.5 ± 1658.0
AUG _{last} (ng·min/mL)	15535.6 ± 6001.3	44793.4 ± 7110.3
Vz _{obs} (mL/kg)	640.0 ± 132.9	647.0 ± 157.5
Cl _{obs} (mL/min/kg)	21.4 ± 7.9	22.8 ± 4.0

E.Coli derived rhBMP-2 단백질의 SD rat에서 급성 독성 결과^{3,4}

- * MTD : Maximum Tolerated Dosage
- * NOAEL : No-observed-adverse-effect level

쥐 모델에서 rhBMP-2 단백질의 정맥 단회투여결과, 7mg/kg까지 독성이 발생하지 않았습니다.

쥐 모델에서 rhBMP-2 단백질의 2주 간 정맥 반복투여결과, 0.5mg/kg까지 독성이 발생하지 않았습니다.

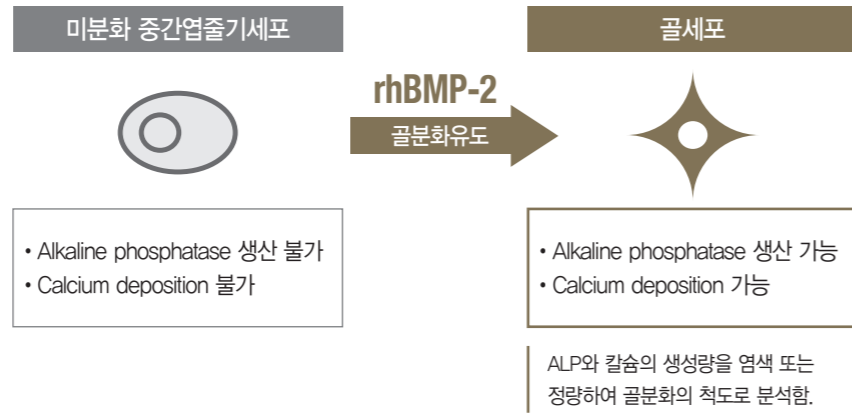
Study type	Species/Strain	Route	Duration	Dose (mg/kg)	Relevant Findings
Single Dose Toxicity	Rat/Sprague-Dawley (male)	IV	single	0, 0.7, 1.8, 7	• MTD > 7 mg/kg
Repeated Dose toxicity	Rat/Sprague-Dawley (male & female)	IV	2 weeks	0, 0.05, 0.18, 0.5	• No observation of DWP431 related toxicity • NOAEL > 0.5 mg/kg

Ref.

1. JH Lee and SJ Jang et. al., Expression, Purification and Osteogenic Bioactivity of Recombinant Human BMP-2 Derived by Escherichia Coli. *Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 2011. 8(1): p. 8-15.
2. Data on file.
3. JH Lee and EN Lee, et. al., Acute Intravenous Injection Toxicity Study of Escherichia coli-Derived Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2 in Rat. *Asian Spine J*, 2014. 8(2): p. 113-8.
4. JH Lee and EN Lee, et. al., The short-term effects of repetitive E. coli-derived rhBMP-2 administration through intravenous injection in rats. *Drug Chem Toxicol*, 2014. 37(1): p. 40-7.

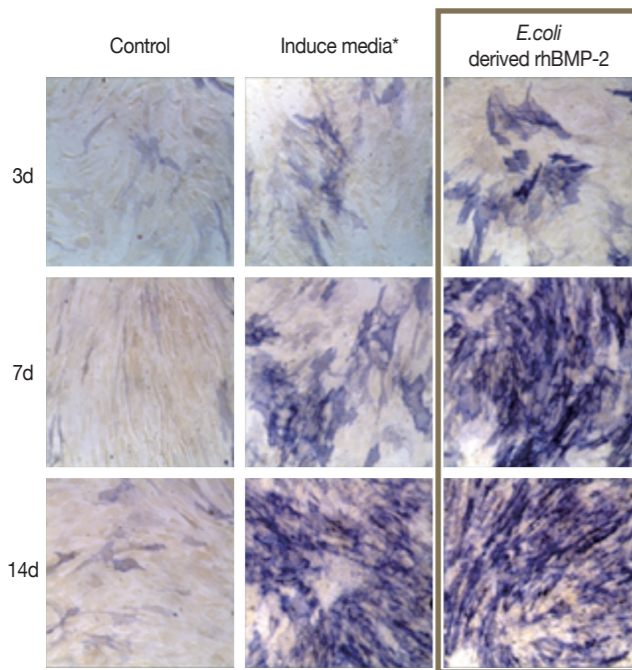
rhBMP-2의 In Vitro Osteoinductive Activity 보고

In vitro 골분화 분석의 기본 원리

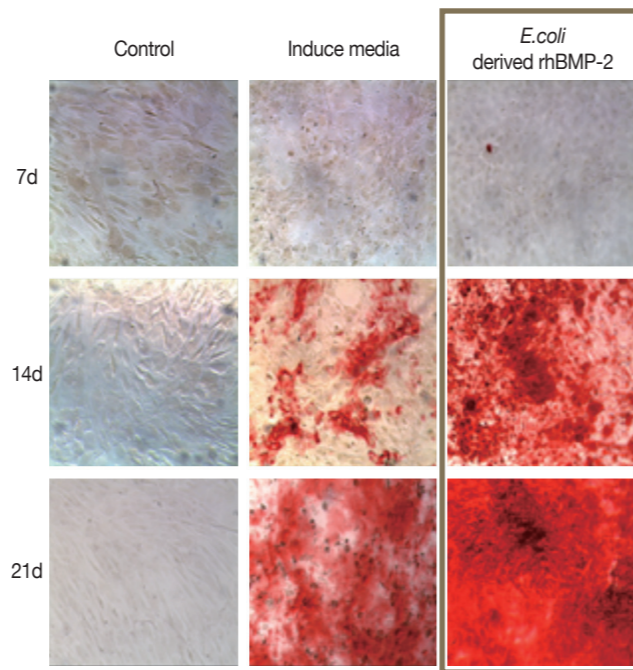


* Alkaline phosphate (ALP, 알칼라인 인산분해효소) 세포 내에 존재하는 인산(phosphate) 가닥을 인산기로 만들어주어 칼슘이온과 만나 인산 칼슘 (calcium phosphate)으로 축적할 수 있게 해 주는 효소. 골분화 과정에서 급격하게 증가.

ALP 염색 결과 (보라색)¹



칼슘 염색 결과 (빨간색)¹



*Induce media : 중간엽 줄기세포의 골분화를 유도하기 위한 성분으로 구성된 배지로 dexamethason, beta-glycerophosphate, ascorbic acid가 함유되어 있습니다.

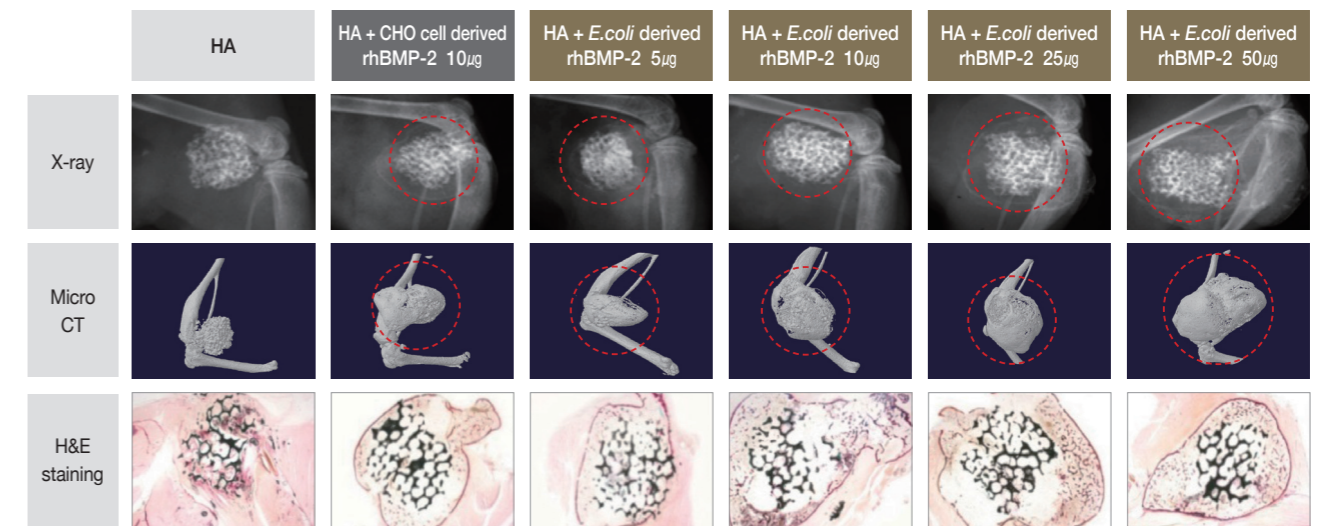
rhBMP-2 처리 후 인간중간엽줄기세포 (human mesenchymal stem cell)가 골분화되어 ALP와 칼슘의 생성이 크게 증가하였고, 이는 rhBMP-2가 중간엽줄기세포의 골분화를 유도한다는 결과입니다.

Ref. 1. JH Lee and SJ Jang et. al., Expression, Purification and Osteogenic Bioactivity of Recombinant Human BMP-2 Derived by Escherichia Coli. *Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 2011. 8(1): p. 8-15.

rhBMP-2의 In Vivo Ectopic Bone Formation 효과

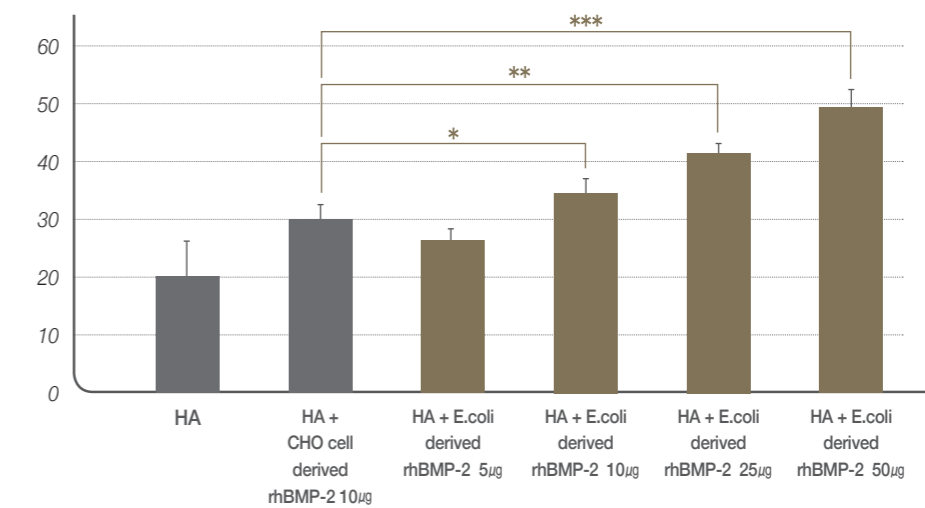
Balb/c Mouse 대퇴부 근육 이식 실험¹

rhBMP-2는 Mouse Model에서 기존 CHO cell derived rhBMP-2와 동등 이상의 Ectopic Bone Formation을 유도하였으며 그 효과는 농도에 비례하여 증가하였습니다.



*H&E staining : Haematoxylin and eosin staining

Bone Volume(mm³)



Ref. 1. Data on file.

NOVOSIS Carrier 탐색 1 Hydroxyapatite(HA)

Hydroxyapatite(HA)의 다공구조 결정¹

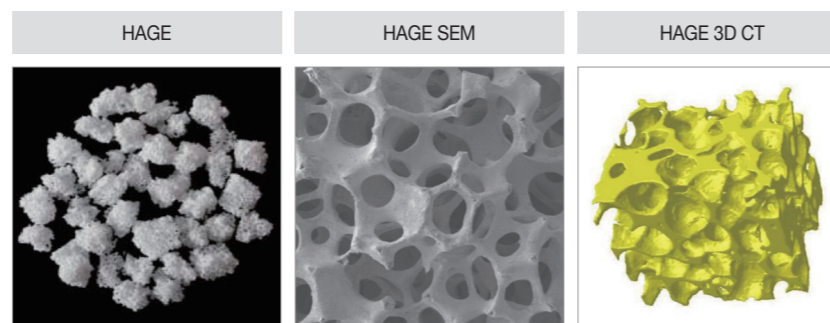
다양한 다공구조의 HA 중 300 μ m pore size를 가지는 HA가 Rabbit Lumbar Fusion Model에서 Implantation 8주 후에도 가장 좋은 물리적 강도(Compressive Strength)를 보였습니다.

Implant type (μ m)	Pre-implant ^a	Post-implant 8 week ^a (n)	Increment ^a	Increment / macroporosity
Cylinder, 50	12.7 \pm 1.36(3)	14.5 \pm 7.33(3)	1.8	0.14
Cylinder, 100	6.12 \pm 2.02(5)	8.65 \pm 4.87(3)	2.5	0.12
Cylinder, 300	7.98 \pm 1.66(4)	15.8 \pm 5.73(3)	7.8 ^b	0.33
Cylinder, 500	10.3 \pm 3.58(4)	11.5 \pm 4.52(4)	1.2	0.04
Sponge	0.24 \pm 0.05(6)	4.53 \pm 2.14(5)	4.3 ^b	-
Cross	0.19 \pm 0.07(3)	7.83 \pm 3.26(5)	7.6 ^b	0.31

^aUnit : MPa
^bStatistical significance, P<0.05.

결정된 Hydroxyapatite(HA)의 표면 구조 및 특성²

HA는 70% Macro Porosity, 10% Micro Porosity, 80% Total Porosity를 가지는 개방형 다공구조(interconnective porous structure) Granule로 제작되었습니다.



*HAGE: Hydroxyapatite Granule Extralarge

Sample #	Macro porosity (%)	Interconnectivity (%)
1	71.6	99.9
2	70.2	99.5
3	65.9	99.6
Mean \pm SD	69.2 \pm 3.00	99.7 \pm 0.23

Hydroxyapatite(HA)의 rhBMP-2 Soaking

HA Granule 3g(8cc)은 rhBMP-2 3mg(1mg/mL 농도)을 완전히 흡수하여 조작 시 흘러내리거나 용기에 남지 않습니다.



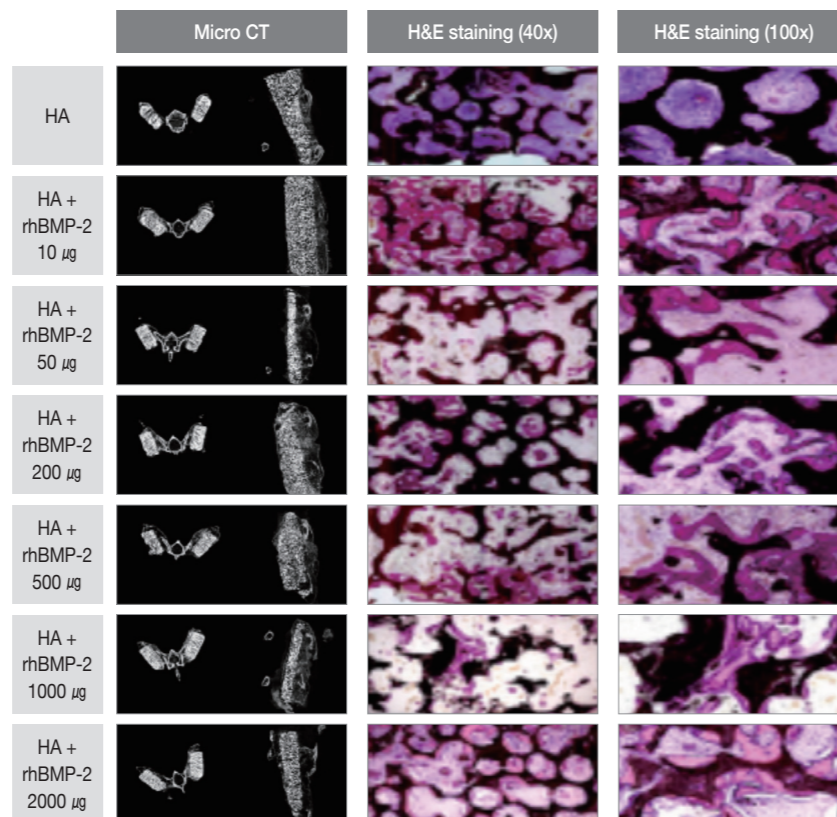
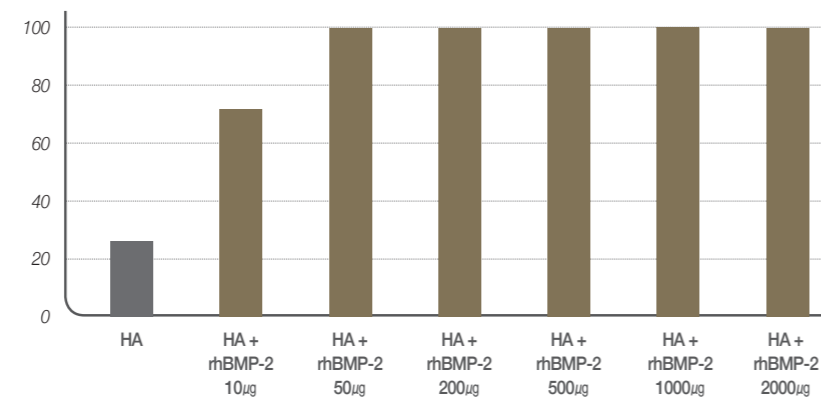
Ref. 1. JH Lee and SJ Jang et. al., Expression, Purification and Osteogenic Bioactivity of Recombinant Human BMP-2 Derived by Escherichia Coli. *Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 2011. 8(1): p. 8-15.
2. Data on file, BA06-DQ-REP-004, 합성재료이식용뼈 가공용 및 기공 연결성에 관한 보고서

HA Carrier와 rhBMP-2의 소동물 수준 골형성 효과

토끼 후외방 척추 유합 모델¹
(Rabbit Posterolateral fusion Model)
- 6 weeks

rhBMP-2는 척추 유합 모델에서 HA Carrier 대비(25% 유합) 농도에 비례하여 유합율을 증가시켰고, 50 μ g 이상의 농도에서 충분한 골유합 효과를 나타내었습니다.

• Union rate(%)

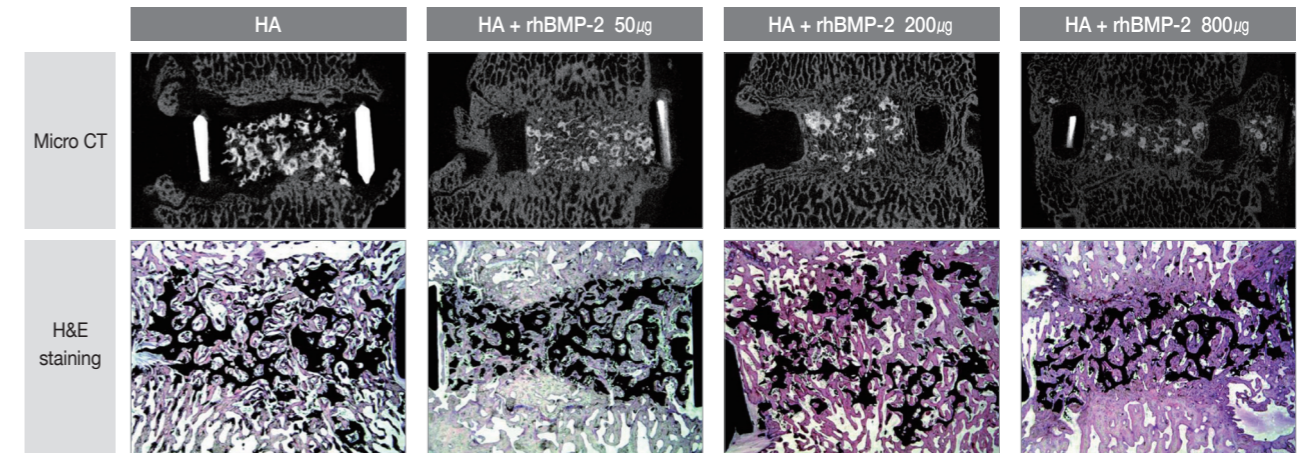


Ref. 1. JH Lee, et al., Comparative study of fusion rate induced by different dosages of Escherichia coli-derived recombinant human bone morphogenetic protein-2 using hydroxyapatite carrier. *The Spine Journal*, 2012 Mar; 12(3):239-248.

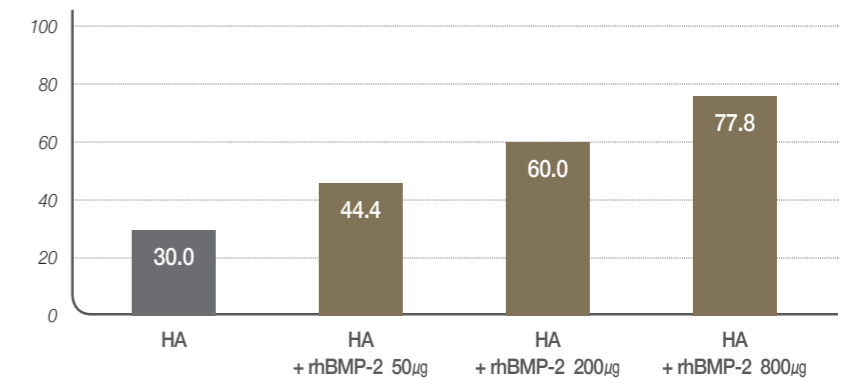
HA Carrier와 rhBMP-2의 중동물 수준 골형성 효과¹

미니피그 전방 척추 유합 모델
(Mini-pig Spinal Anterior Interbody Fusion Model) - 8 weeks

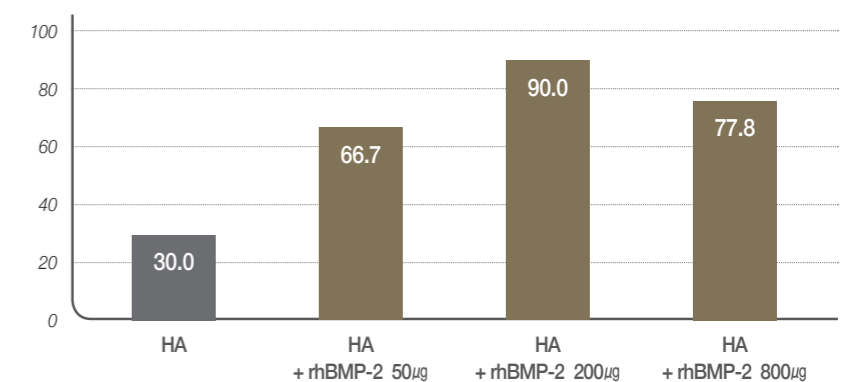
rhBMP-2는 전방 척추 유합 모델에서 HA Carrier 대비(30% 유합) 농도에 비례하여 유합율을 증가시켰습니다.



• Union rate within cages(%)



• Overall union rate(%)

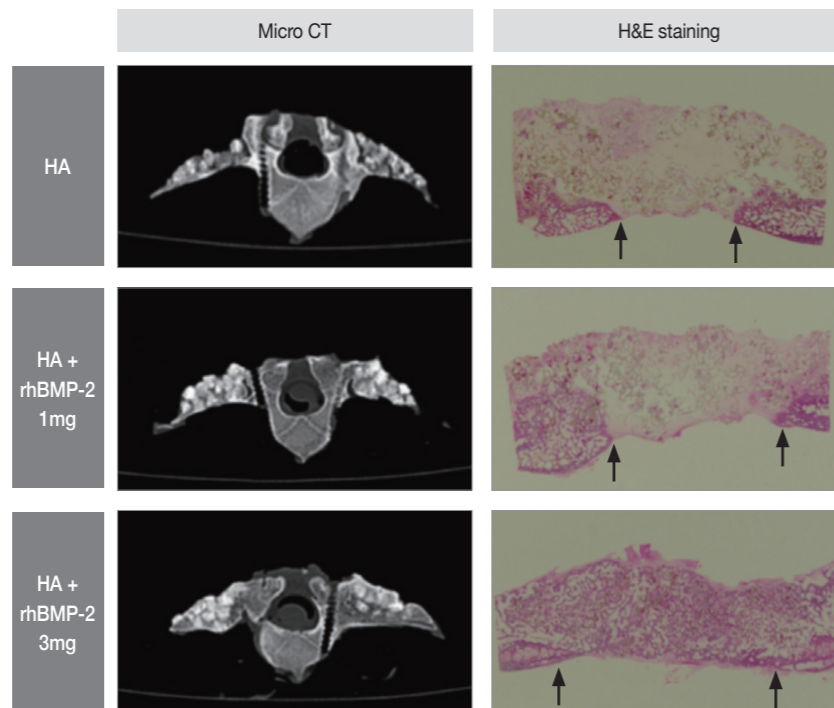


Ref. 1. CJ Hwang and JH Lee, et. al., Evaluation of the efficacy of Escherichia coli-derived recombinant human bone morphogenetic protein-2 in a mini-pig spinal anterior interbody fusion model. *Bone Joint J*, 2013. 95-B(2); p. 217-23.

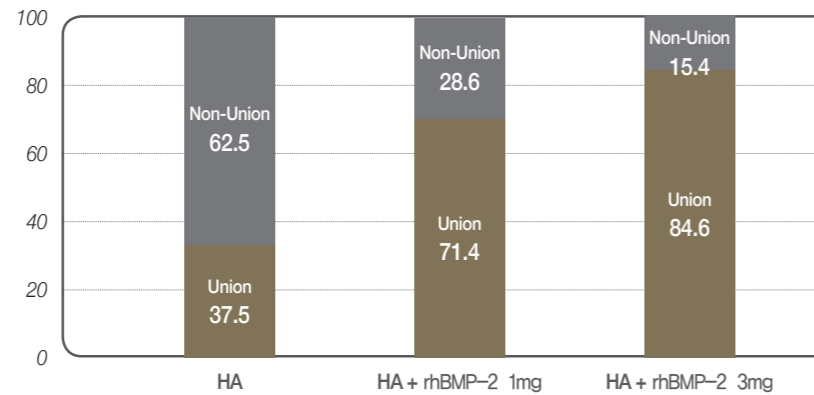
HA Carrier와 rhBMP-2의 중동물 수준 골형성 효과

미니피그 후외방 척추 유합 모델¹
(Mini-pig Spinal Posterolateral Lumbar Fusion Model) – 8 weeks

rhBMP-2는 후외방 척추 유합 모델에서 HA Carrier 대비(37.5% 유합) 농도에 비례하여 유합율을 증가시켰습니다.



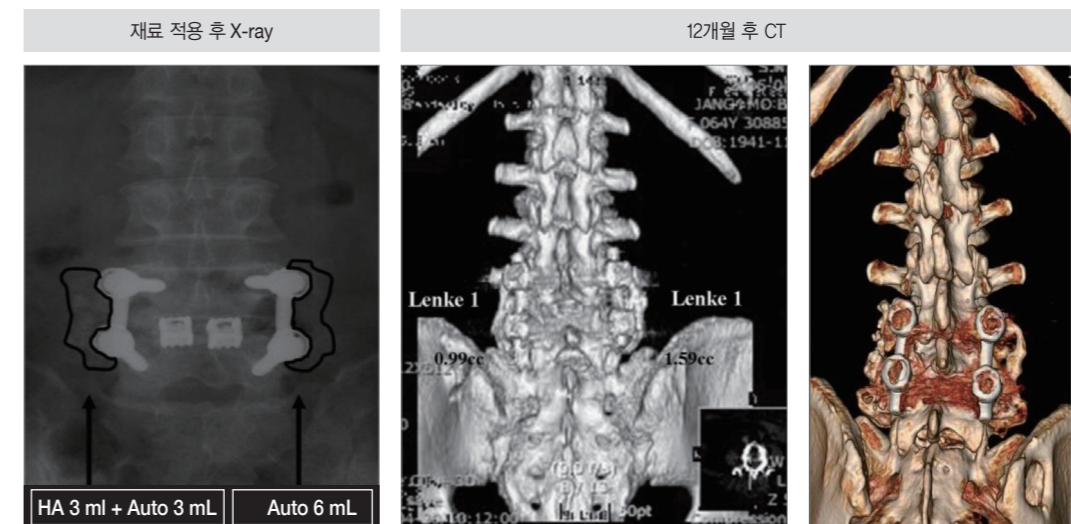
• Union rate(%)



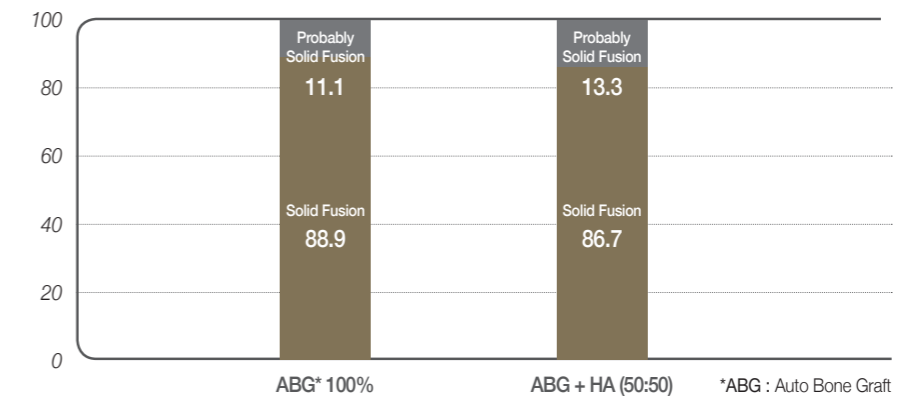
Hydroxyapatite 재료의 임상적 효과

- 연구목적: 단분절 척추 후외방 유합술(Short-segmental Posterolateral Spinal Fusion) 시 HA bone chip + 자가골 이식군과 자가골 단독 이식군의 동등성 평가
- 연구 대상: 퇴행성 척추질환인 척추관 협착증 또는 Grade 1 또는 2 척추 전방전위증 중 하나의 원인으로 척추경 나사못 고정술을 요하는 자 중 1, 2 Level PLIF 또는 PLF가 필요한 총 33명 피험자
- 연구 방법: 척추후궁절제된 bone chip이 담긴 cage로 PLIF 또는 척추경 나사못으로 PLF가 필요한 피험자에게 한쪽에는 HA 3mL + 자가골 3mL를, 다른 쪽에는 자가골 6mL(대조군)를 이식
- 평가 방법: 3, 6, 12개월째 방사선 사진과 3D-CT 사진 평가에 의한 골 유합, 유합 부피, 골 흡수율

HA 적용 시(자가골과 50:50) PLF에서 자가골 이식군 대비 동등 수준의 골유합율을 나타내었습니다.



• Union rate(%, 12 months)



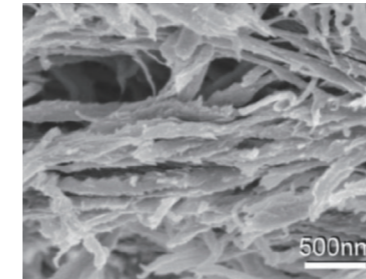
Ref.

1. CB Kong and JH Lee, et. al., Posterolateral lumbar fusion using Escherichia coli-derived rhBMP-2/hydroxyapatite in the mini pig. *Spine J*, 2014. 14(12): p. 2959-67.

인산칼슘(CaP) 계열 골이식재의 장점

특징분류	콜라겐 스폰지	인산칼슘계열 골이식재
생체적합성 (Biocompatibility)	있음 ¹	있음 ¹
골 전도성 (Osteoinductivity)	없음 ²	있음 ¹
물리적 강도 (Mechanical strength)	약함 ²	강함 ¹
체내분해속도	짧음(2주 이내) ²	깊(수 개월 이상) ³
BMP-2 loading efficiency	0.135mg rhBMP-2/ml Collagen ²	1.68mg rhBMP-2/ml BCP (콜라겐 대비 약 12.5 배) ⁴
이식 후 반감기 (T _{1/2})	3.76일 BCP/Collagen Composite ⁵	7.51일 BCP only (더 오래 방출됨) ⁴
BMP-2 잔류량 (retained BMP-2)	10일 후 : 10% 미만 보유 17일 이후 : 완전히 방출되어 미검출 ⁶	21일 후 : 27±5% 보유 (더 오래 방출됨) 28일 후 : 기저치 대비 25% 이상 보유 ^{7,8}
BMP-2 전달 mechanism (확산)	다공구조에 물리적 흡수 (스폰지효과) 초반 Burst release 발생 압력이 가해지면 쉽게 흘러나옴 ⁹	다공구조에 물리적 흡수 (스폰지효과) 초반 Burst release 발생 ⁸
BMP-2 전달 mechanism (정전기력)	없음 ¹⁰	BMP-2 단백질의 양전하 성질과 CaP 재료의 음전하 성질에 의한 상호작용. ^{11,12}
BMP-2 전달 mechanism (수소결합)	없음 ¹⁰	-OH, -NH ₂ 작용기가 관여하여 서서히 방출되게 함. ¹¹
BMP-2 방출 패턴	Initial burst release 지지체나 표면부착 단백질과 상호작용 없이 빠르게 확산 ¹⁰	Sustained release 수 분 이내에 80% 이상 BMP-2 단백질이 binding하며 천천히 방출 ¹³

Mineralized collagen fiber at bone tissue



골조직은 콜라겐 섬유와 인산칼슘(수산화아파타이트)으로 구성되어 있기 때문에 골 조직 재생을 위한 골 이식재의 주요 성분으로 사용됩니다.

BMP-2 단백질의 초반 대량방출 (Initial burst release)은 이식부 염증이나 국소적 골파괴 등과 같은 부작용을 일으킬 수 있습니다. (효과를 나타내기 위하여 고농도의 단백질 투여를 필요하기 때문입니다.)^{14,15}

BMP-2 단백질의 서방출 (Sustained release)은 골재생이 필요한 부위로 줄기세포를 끌어오는데 중요한 역할을 하며, 동일용량의 BMP-2 단백질을 사용하더라도 서방형 지지체를 사용하였을 때 더 좋은 골 형성능을 보였습니다.¹⁶

Ref.

1. WJ King and PH Krebsbach, Growth factor delivery: how surface interactions modulate release in vitro and in vivo. *Adv Drug Deliv Rev*, 2012. 64(12): p. 1239-56.
2. W Friess and H Uludag, et. al., Characterization of absorbable collagen sponges as rhBMP-2 carriers. *Int J Pharm*, 1999. 187(1): p. 91-9.
3. S Schaefer and R Detsch, et. al., How Degradation of Calcium Phosphate Bone Substitute Materials is influenced by Phase Composition and Porosity. *Advanced Engineering Materials*, 2011. 13(4): p. 342-350.
4. J Louis-Ugbo and HS Kim, et. al., Retention of 125I-labeled recombinant human bone morphogenetic protein-2 by biphasic calcium phosphate or a composite sponge in a rabbit posterolateral spine arthrodesis model. *J Orthop Res*, 2002. 20(5): p. 1050-9.
5. ML Bouxsein and TJ Turek, et. al., Recombinant human bone morphogenetic protein-2 accelerates healing in a rabbit ulnar osteotomy model. *J Bone Joint Surg Am*, 2001. 83-A(8): p. 1219-30.
6. W Friess and H Uludag, et. al., Characterization of absorbable collagen sponges as rhBMP-2 carriers. *Int J Pharm*, 1999. 187(1): p. 91-9.
7. PQ Ruhe and OC Boerman, et. al., In vivo release of rhBMP-2 loaded porous calcium phosphate cement pretreated with albumin. *J Mater Sci Mater Med*, 2006. 17(10): p. 919-27.
8. J Tazaki and M Murata, et. al., BMP-2 release and dose-response studies in hydroxyapatite and beta-tricalcium phosphate. *Biomed Mater Eng*, 2009. 19(2-3): p. 141-6.
9. EJ Carragee and EL Hurwitz, et. al., A critical review of recombinant human bone morphogenetic protein-2 trials in spinal surgery: emerging safety concerns and lessons learned. *Spine J*, 2011. 11(6): p. 471-91.
10. X Huang and CS Brazel, On the importance and mechanisms of burst release in matrix-controlled drug delivery systems. *J Control Release*, 2001. 73(2-3): p. 121-36.
11. X Dong and Q Wang, et. al., Understanding adsorption-desorption dynamics of BMP-2 on hydroxyapatite (001) surface. *Biophys J*, 2007. 93(3): p. 750-9.
12. J Patterson and R Siew, et. al., Hyaluronic acid hydrogels with controlled degradation properties for oriented bone regeneration. *Biomaterials*, 2010. 31(26): p. 6772-81.
13. T Boix and J Gomez-Morales, et. al., Adsorption of recombinant human bone morphogenetic protein rhBMP-2m onto hydroxyapatite. *J Inorg Biochem*, 2005. 99(5): p. 1043-50.
14. EJ Carragee and EL Hurwitz, et. al., A critical review of recombinant human bone morphogenetic protein-2 trials in spinal surgery: emerging safety concerns and lessons learned. *Spine J*, 2011. 11(6): p. 471-91.
15. JM Toth and SD Boden, et. al., Short-term osteoclastic activity induced by locally high concentrations of recombinant human bone morphogenetic protein-2 in a cancellous bone environment. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2009. 34(6): p. 539-50.
16. JD Boerckel and YM Kolambkar, et. al., Effects of protein dose and delivery system on BMP-mediated bone regeneration. *Biomaterials*, 2011. 32(22): p. 5241-51.

The Clinical Trial for Evaluation of Efficacy and Safety of Novosis in Posterolateral Spinal Fusion¹

- 연구 목적: 척추 후외방 유합술(Posterolateral Lumbar Fusion) 후 노보시스를 사용한 척추체 유합의 유효성 및 안전성 측면에 대해서 자가골을 사용한 시술과 비교하여 평가
- 연구 대상:
 - ① 광범위 압박술을 요하는 척추관 협착증
 - ② 광범위한 후궁절제술이 필요한 정도의 심한 추간판 탈출증
 - ③ Grade 1 척추 전방전위증 또는 척추분리증 중 하나의 원인으로 후외방 유합술을 요하는 자 중 L1~S1 사이의 단분절 유합술이 필요한 총 100명의 피험자
- 연구 방법: L1~S1 사이의 단분절 이식이 필요한 피험자에게 노보시스(시험군) 또는 자가골(대조군)을 이식
- 유효성 평가방법: 12, 24주째 방사선 사진 평가에 의한 골유합도, 12, 24주째 CT 사진 평가에 의한 골유합도, ODI, VAS, SF-36 기저치 대비 변화율 (PP군 총 87명: 노보시스 40명, 자가골 이식 47명)
- 안전성 평가방법: 임상적 이상사례 유무 및 양상평가, BMP-2 항체 생성 여부 (ITT군 총 94명: 노보시스 43명, 자가골 이식 51명)

01. 골유합율 / 골유합도 - 국내 최초 임상으로 입증된 빠르고 높은 유합율

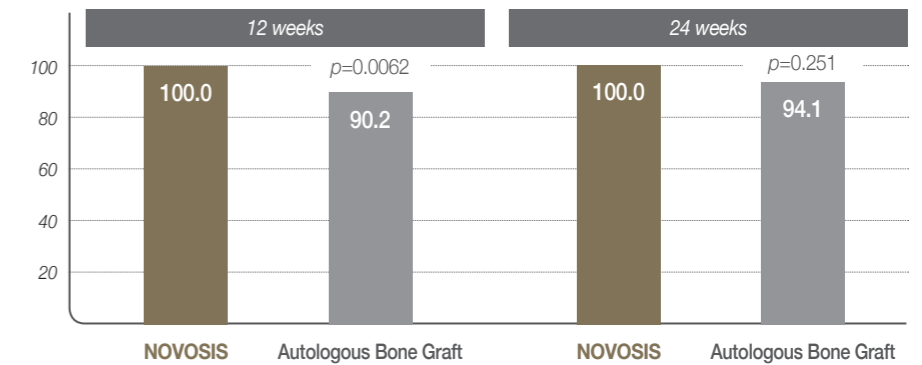
02. ODI 변화 / SF-36 변화 / VAS 변화 - 우수한 QOL 개선 효과

03. 우수한 안전성

국내 최초 임상으로 입증된 빠르고 높은 유합율¹

골유합율(%)

노보시스 적용 시 척추 후외방 유합술(PLF)에서 자가골 이식 대비 12주차에 빠른 골유합을 보였고, 24주차 골유합율은 자가골 이식과 동등 이상의 수준을 보였습니다.

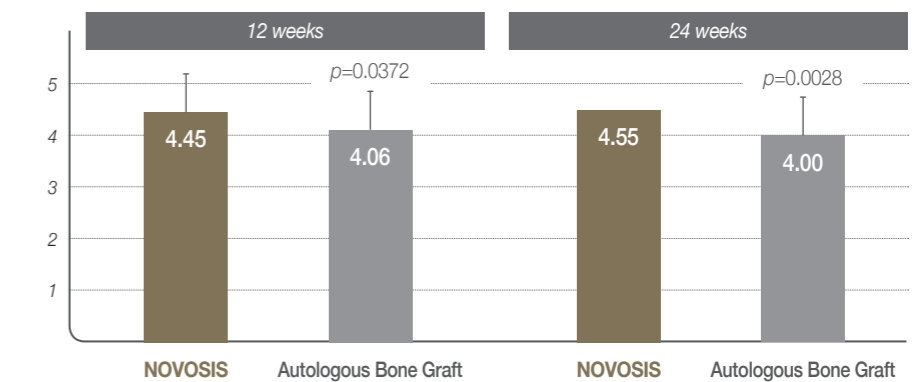


골유합도(Grade)

노보시스 적용 시 골유합도는 자가골 이식 대비 12주차와 24주차 모두에서 높게 나타났습니다.

〈골유합도 평가 기준〉

Fusion	Grade	Fusion
Non Fusion	1	No
	2	Partial or Limited unilateral
	3	Partial or Limited bilateral
Fusion	4	Solid unilateral
	5	Solid bilateral

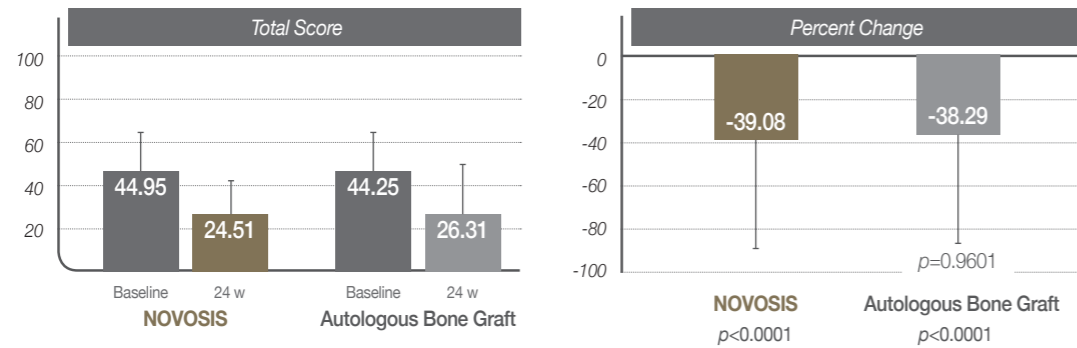


우수한 QOL 개선 효과¹

ODI 변화

*ODI 란? Oswestry 장애지수.
상해에 따른 일상생활의 불편함을 조사하는 설문으로 점수가 높을수록 삶의 질이 떨어진

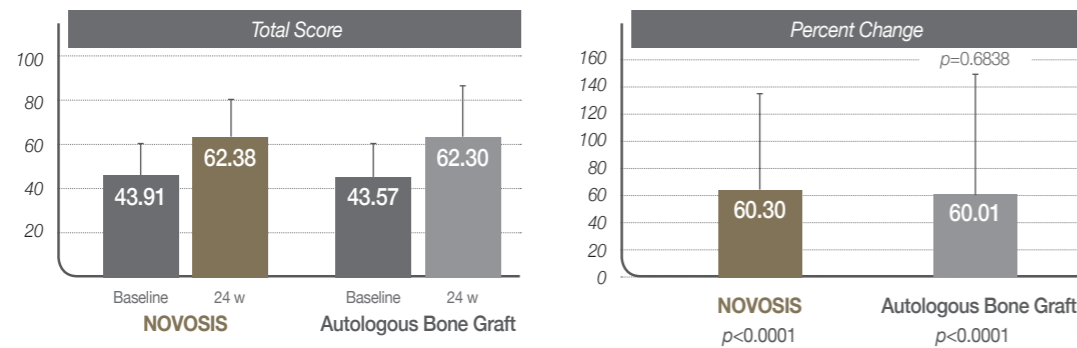
두 군 모두 장애지수가 감소하여 일상생활에서의 불편함이 개선되었습니다.



SF-36 변화

**SF-36이란? 36-Item Short Form Survey.
질병이 신체적, 정신적 건강 등 삶의 질에 미치는 영향을 조사하기 위한 설문으로 수치가 높을수록 건강상태가 향상됨.

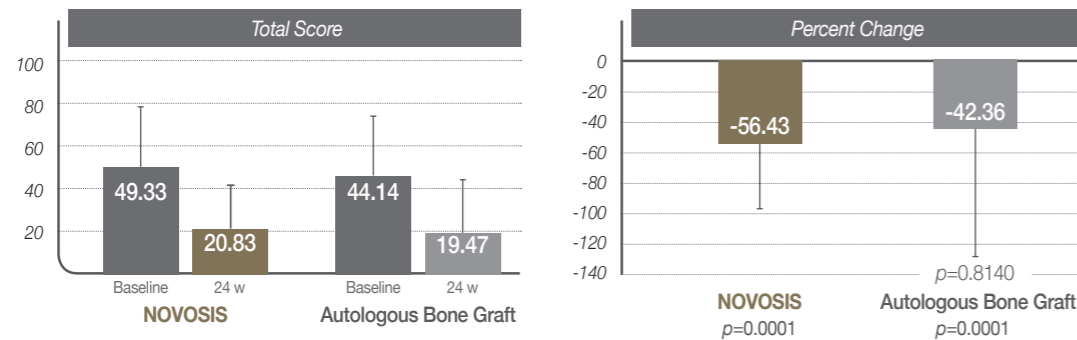
두 군 모두 전반적인 건강상태가 개선되었습니다.



VAS 변화 - 허리통증

*VAS 란? Visual Analogue Scale.
환자에게 통증 없음을 0, 참을 수 없는 통증을 10으로 조사하는 방법, 점수가 낮을수록 통증이 없음.

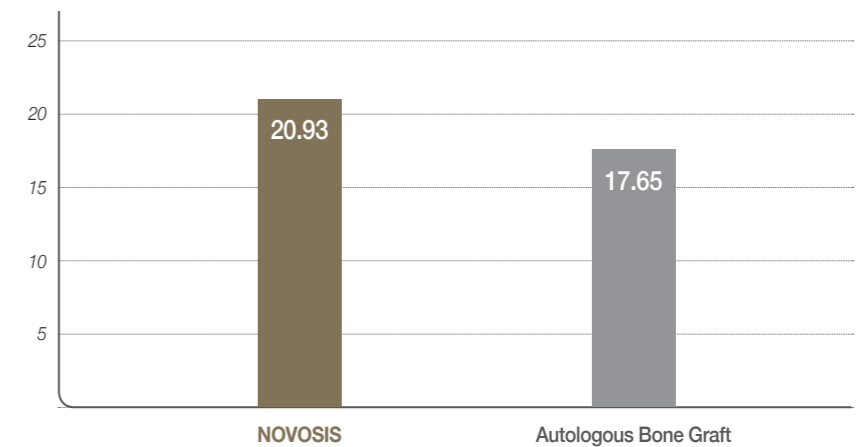
두 군 모두 통증 정도가 개선되었고, 노보시스군에서 더 많은 감소율을 보였습니다.



우수한 안전성¹

의료기기 이상반응(%)

노보시스 적용 시 의료기기 이상반응(Adverse Device Effect)은 자가골 이식과 통계적으로 차이가 없었습니다. (p=0.6869)
타 논문 등에서 기 보고 된 Osteolysis, Ectopic Bone Formation, Wound Complication 등의 부작용은 발생하지 않았습니다.
또한, BMP-2 항체 검사 결과 항체가 상승한 임상시험 피험자는 없었습니다.



NOVOSIS (N=43)	Autogenous Bone Graft (N=51)
9 patients / 14 cases	9 patients / 18 cases

1. 임상시험 결과보고서(BioALPHA, BA06-CP01)

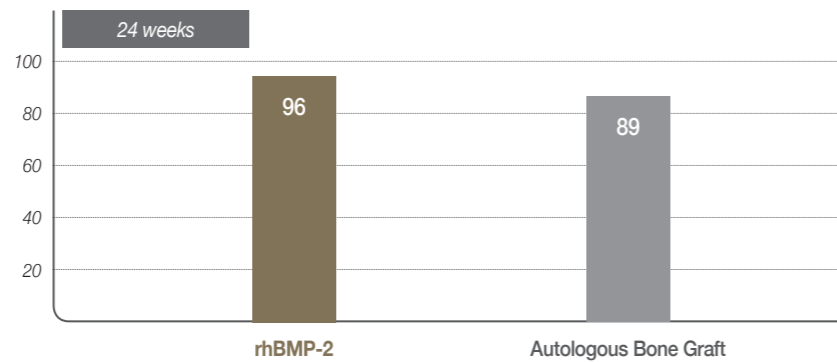
1. 임상시험 결과보고서(BioALPHA, BA06-CP01)
2. NB Chutkan, The effect of recombinant human bone morphogenetic protein-2 in single-level posterior lumbar interbody arthrodesis. *Orthopedics*, 2013. 36(9): p. 712-3.
3. L Yan and Z Chang, et. al., Efficacy of rhBMP-2 versus iliac crest bone graft for posterior C1-C2 fusion in patients older than 60 years. *Orthopedics*, 2014. 37(1): p. e51-7.

<PLF> 자가골 대비 높은 유합율

- 연구목적 단일 레벨 척추 후외방 유합술(PLF) 대상 환자에서 자가골 이식군 대비 콜라겐 / β -TCP/HA carrier와 rhBMP-2 효과 비교 연구
- 연구대상 463명의 요추부 단일레벨 퇴행성 질환을 가지는 환자 중 단일레벨 PLF를 통하여 치료될 수 있는 Grade 1 이하의 척추전방전위증 환자
- 연구방법 모든 환자를 대상으로 Open Midline Approach를 통해 단일 레벨 Instrumented PLF 시행 자가골 이식군(224명, 대조군)과 rhBMP-2 군(239명, 시험군)을 비교, 24개월 간 추시
- 유효성 평가 방사선 사진 촬영 및 컴퓨터 단층 촬영 이미지 상 골유합율, 수술 실패율, 재수술율
- 안전성 평가 Oswestry Disability Index(ODI), Short Form(SF)-36, 등 및 다리 통증 점수(VAS)

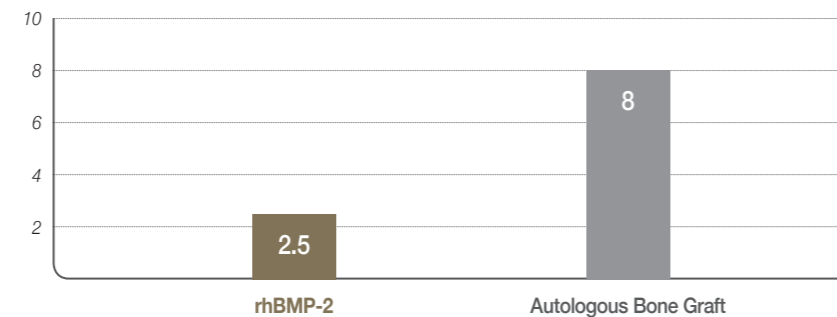
골유합율(%)

rhBMP-2 적용 시 척추 후외방 유합술(PLF)에서 자가골 이식 대비 24주차에 유합율이 7% 증가하였습니다. (p=0.014)



수술 실패율(%)

rhBMP-2 적용 시 척추 후외방 유합술(PLF)에서 자가골 이식 대비 수술 실패율이 3배 이상 감소하였습니다. (p=0.011)

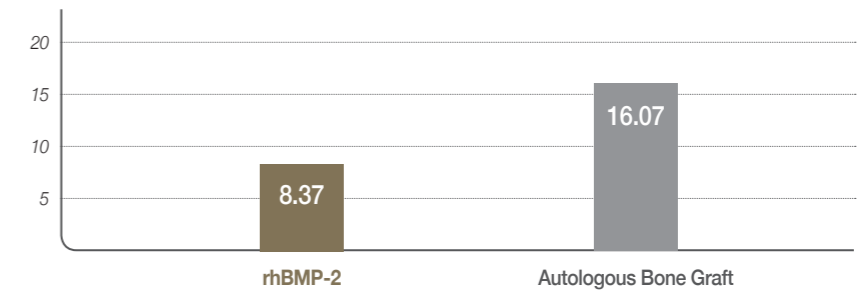


Ref. 1. JR Dimar, 2nd and SD Glassman, et. al., Clinical and radiographic analysis of an optimized rhBMP-2 formulation as an autograft replacement in posterolateral lumbar spine arthrodesis. *J Bone Joint Surg Am*, 2009. 91(6): p. 1377-86.

<PLF> 자가골 대비 높은 유합율

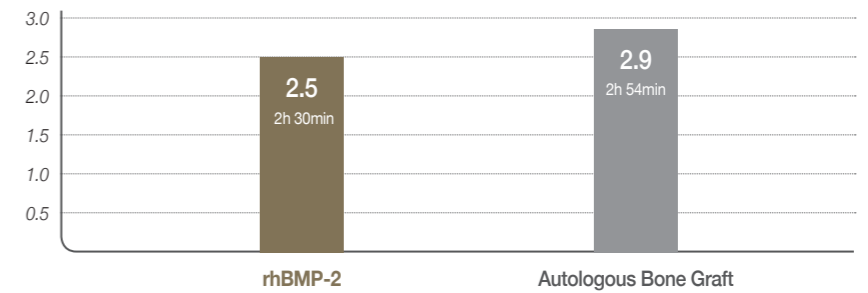
골유합율(%)

rhBMP-2 적용 시 척추 후외방 유합술(PLF)에서 자가골 이식 대비 재수술율이 약 2배 감소하였습니다. (p=0.015)



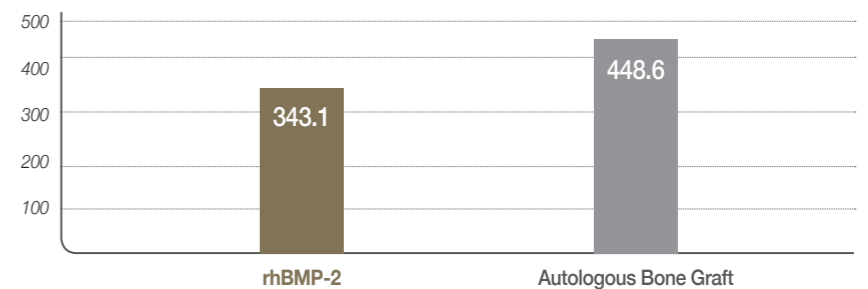
평균 수술 시간(h)

rhBMP-2 적용 시 척추 후외방 유합술(PLF)에서 자가골 이식 대비 재수술율이 약 2배 감소하였습니다. (p=0.015)



평균 출혈량(mL)

rhBMP-2 적용 시 척추 후외방 유합술(PLF)에서 자가골 이식 대비 평균 출혈량이 23.5% 감소하였습니다.



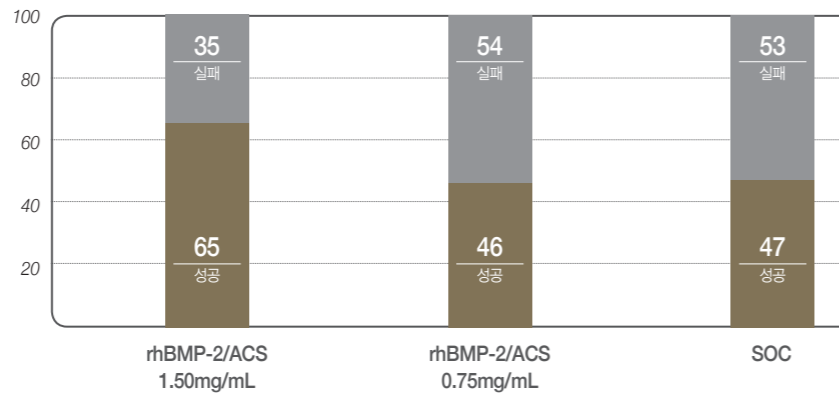
Ref. 1. JR Dimar, 2nd and SD Glassman, et. al., Clinical and radiographic analysis of an optimized rhBMP-2 formulation as an autograft replacement in posterolateral lumbar spine arthrodesis. *J Bone Joint Surg Am*, 2009. 91(6): p. 1377-86.

<골절> 표준치료 대비 빠르고 높은 유합율

- 연구목적 rhBMP-2의 개방성 경골골절의 치유 촉진과 추가적 중재수술 감소에 대한 유효성 및 안전성 평가
- 연구대상 450명의 개방성 경골 골절환자(Open Tibial Fracture)
- 연구방법 Intramedullary Nail Fixation과 연조직 치료를 동반하는 표준치료(Standard of Care, SOC) 대조군 대비 0.75mg/mL, 1.50mg/mL 농도의 rhBMP-2를 흡수성 콜라겐스폰지 (Absorbable Collagen Sponge, ACS)와 함께 적용한 시험군을 비교, 12개월 간 추시
- 유효성 평가 골절 유합율, 유합 성공율
- 안전성 평가 수술 실패율, 침습적 중재수술 시행율, 재골절율, 감염율

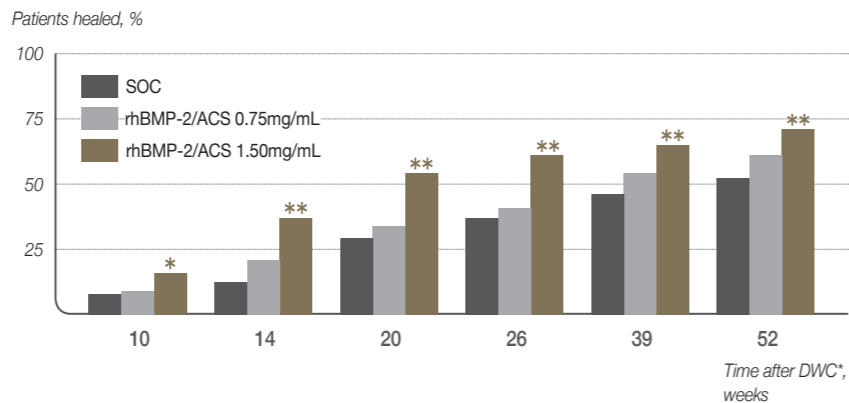
방사선 사진상 유합 성공율(%)

rhBMP-2 적용 시 개방성 경골 골절에서 대조군 대비 방사선 사진상 높은 유합 성공율을 보였습니다. (p=0.0028)



52주간 유합율(%)

rhBMP-2 적용 시 개방성 경골 골절에서 대조군 대비 52주간 높은 유합율을 보였습니다. (** = SOC 대비 p < 0.01, * = SOC 대비 p < 0.05)



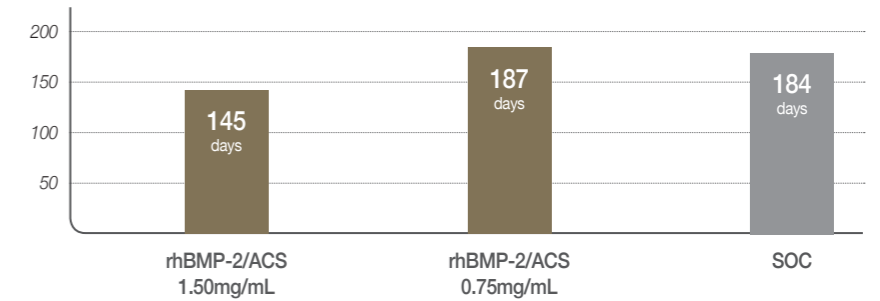
*DWC : Definitive Wound Closure

Ref. 1. S Govender and C Csimma, et. al., Recombinant human bone morphogenetic protein-2 for treatment of open tibial fractures: a prospective, controlled, randomized study of four hundred and fifty patients. J Bone Joint Surg Am, 2002. 84-A(12): p. 2123-34.

<골절> 표준치료 대비 빠르고 높은 유합율

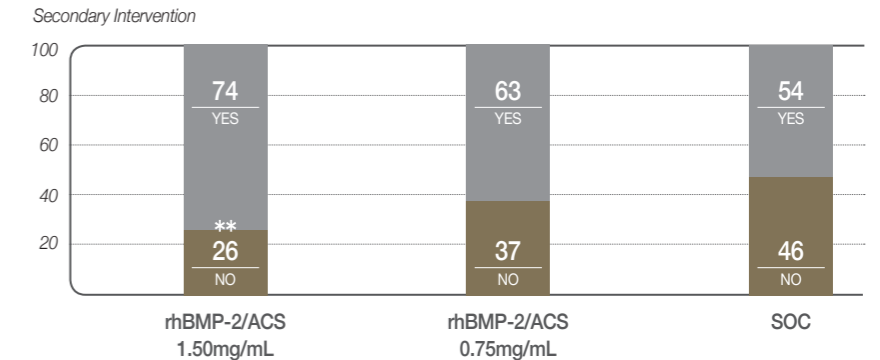
골절 치유 속도(일)

rhBMP-2 적용 시 개방성 경골 골절에서 대조군 대비 빠른 골절 치유 속도를 보였습니다.



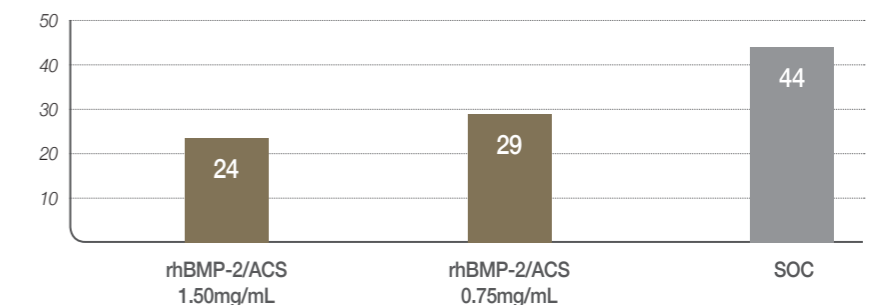
추가적 중재수술 발생율(%)

rhBMP-2 적용 시 개방성 경골 골절에서 대조군 대비 추가적으로 중재수술 발생이 적었습니다. (** SOC 대비 p = 0.0005)

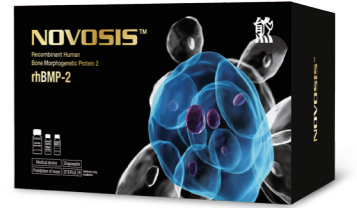


감염율(GA IIIA and III B)

rhBMP-2 적용 시 심각한 개방성 경골 골절에서 대조군 대비 감염율이 낮았습니다. (p = 0.047)



Ref. 1. S Govender and C Csimma, et. al., Recombinant human bone morphogenetic protein-2 for treatment of open tibial fractures: a prospective, controlled, randomized study of four hundred and fifty patients. J Bone Joint Surg Am, 2002. 84-A(12): p. 2123-34.



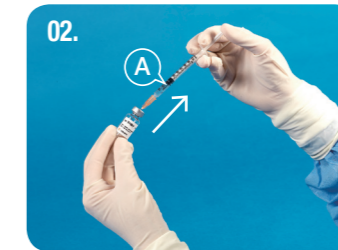
Product Information

품목명	Novosis [복합재료이식용뼈]			
식약처 분류번호	B04420.03 [4등급]			
심평원 코드	(비급여) 재조합 골형성 촉진 단백질(rhBMP-2) 함유 골이식재			
사용목적	(1) 후방기기고정술 및 L1~S1의 요추 후외방유합술 (2) 외상성 상하지 급성골절로 인한 골결손			
성능	노보시스는 100% Hydroxyapatite Ceramic으로 이루어진 합성골이식재와 별도 포장된 Bone Morphogenetic Protein-2 (rhBMP-2) 및 멸균주사용수로 구성되어, 생체친화성이 높고, 골전도성 및 골유도성이 있습니다.			
제품 구성	BMP		Carrier	
	BMP 함량	주사용수	HA 용량	HA 부피
	0.5 mg	0.5 ml	0.5 g	HAGL 1.0 cc
				HAGE 1.3 cc
	1.0 mg	1.0 ml	1.0 g	HAGL 2.0 cc
			HAGE 2.7 cc	
3.0 mg	3.0 ml	3.0 g	HAGL 6.0 cc	
			HAGE 8.0 cc	
구성품 사진	· Granule Type (17년 상반기)		· Putty Type (18년 상반기)	
	주사용수	rhBMP-2	Carrier : Hydroxyapatite	
	주사용수	rhBMP-2	Carrier : β -Tricalcium Phosphate	
저장방법	차광된 장소에서 냉장보관 (2°C~8°C)			
사용기한	제조일로부터 36개월			

INSTRUCTION



01. 포장된 골이식재를 멸균된 트레이에 담는다.



02. ㉠주사기를 사용하여 주사용수를 모두 뽑아낸다.
* 0.5mg BMP-2는 0.5ml를 취하여 녹이며, 1.0mg BMP-2는 1.0ml를 취하여 녹인다.



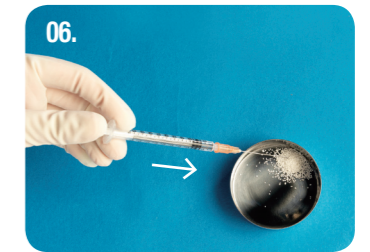
03. 뽑아낸 주사용수를 BMP-2 단백질부에 주입한다.



04. BMP-2가 용해되도록 조심스럽게 흔든다.



05. 완전히 용해된 BMP-2 용액을 ㉠주사기를 사용하여 완전히 뽑아낸다.



06. 뽑아낸 BMP-2를 모두 골이식재에 고르게 뿌려준다.
10분간 soaking 후 골 이식한다.