의약품 허가보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2016.05.02</td><td>접수번호</td><td>20160099260</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">신약 (■ 최초, □ 변경)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">암젠코리아유한회사</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">레파타주 프리필드시린지(에볼로쿠맙)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록번호)</td><td colspan="3">에볼로쿠맙</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td colspan="3">수입</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">제형 : 용액주사
함량 : 1 프리필드시린지 (1.0mL) 중 에볼로쿠맙 140 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="6">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2017.04.13</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 1 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 1 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 1 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">저장방법 : 밀봉용기, 차광, 냉장 (2~8℃)
사용기간 : 제조일로부터 24개월</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 1 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">EMA(2015.7.17.), FDA(2015.8.27), HC, TGA, MHLW 등 45개국 허가
HoFH-LDL-C 저하요법에 대하여 미국, 타이완에서 희귀지정 받음</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>바이오심사조정과</td><td>허가담당자</td><td>한승훈, 남경탁, 박윤주</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과
구강소화기기과
바이오의약품품질관리과</td><td>심사담당자</td><td>(안유)김진아, 김세은, 서수경
(주사침)채인희, 백성인, 이승용,
박인숙
(RMP)윤지상, 정재호, 김기만</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>바이오의약품품질관리과</td><td>GMP
담당자</td><td>김진수, 정재호, 김기만</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

<붙임 1> 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 : 붙임 2 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

12세 이상의 소아 및 성인의 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 환자에서 다른 지질저하제(스타틴, 에제티미브, 지질분리반출법 등)와 병용.

이 약의 심혈관계 이환율과 사망률에 대한 효과는 아직 확인되지 않았다

○ 용법·용량

용량

권장 용량은 월 1회 420 mg이다.

신장애 환자

경증내지 중등도의 신장애 환자에서 용량을 조절할 필요가 없다.

간장애 환자

경증 간장애 환자에서 용량을 조절할 필요가 없다.

고령자(65세 이상)

65세 이상의 고령자에서 용량을 조절할 필요가 없다.

소아

동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증에 대해 12세 미만의 소아에서 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다. 활용 가능한 자료는 없다.

투여방법

이 약은 피하로 주사한다. 복부, 허벅지 또는 상완에 투여하며 주사 부위는 번갈아 주사하며 피부가 무르거나, 멍들거나 또는 빨갛거나 딱딱한 부위에는 주사하지 않는다. 이 약은 정맥 또는 근육 주사하지 않는다.

월 1회 420 mg의 용량을 3개의 프리필드시린지(펜)를 사용하여 30분이내에 연속하여 투여해야 한다.

주사 전에 프리필드시린지(펜)를 최소 30분 간 실온에 둔다. 뜨거운 물 또는 전자레인지와 같은 가열기구를 사용하여 이 약을 데워서는 안 된다.

이 약은 적절한 교육을 실시한 후에 환자가 자가투여하도록 한다. 또한 이 약 투여는 이 약 투여에 대한 교육을 받은 자에 의해 실시되어야 한다.
각 프리필드시린지(펜)는 1회용이다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

주성분 또는 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자.

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

신장애 환자
중증의 신장애 환자 (eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2)에 대해서는 연구된 바 없다. 중증의 신장애 환자에게 이 약을 투여하는 경우 주의해야 한다.

간장애 환자
중등도의 간장애 환자에서 에볼로쿠맙의 총 노출 감소가 관찰되어 LDL-C 저하효과를 감소시킬 수 있다. 따라서 이러한 환자군에서는 면밀한 모니터링이 필요하다.
중증의 간장애 환자(Child-Pugh C)에 대해 연구된 바 없다. 중증의 간장애 환자에게 이 약을 투여하는 경우 주의해야 한다.

건조 천연고무
유리 프리필드시린지의 주사침 커버는 건조 천연 고무(라텍스 유도체)로 만들어져 알러지 반응을 일으킬 수 있다.

나트륨 함량
이 약은 용량 별 1 mmol 나트륨(23 mg) 미만을 함유하고 있다. 이는 '나트륨-프리'에 해당된다.

3. 이상반응

<u>안전성 프로파일 요약</u>
49 명의 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 환자를 대상으로 한 12 주, 이중-맹검, 무작위 배정, 위약-대조 임상시험에서 33 명의 환자가 이 약 420 mg 을 1 달에 1 회 피하로 투여 받았다. 평균 나이는 31 세 (범위: 13-57 세), 여성 49%, 백인 88%, 아시아인 3%, 그리고 기타 9% 였다. 이 약을 투여받은 군에서 2 건 이상 (6.1%) 발생하거나, 위약 투여군보다 더 빈번하게 발생한 이상반응은 다음과 같다:

· 상기도 감염 (9.1% vs. 6.3%)
· 인플루엔자 (9.1% vs. 0%)
· 위장염 (6.1% vs. 0%)
· 부비동염 (6.1% vs. 0%)

동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 환자군의 안전성 프로파일은 원발성 고콜레스테롤혈증 및 혼합 이상지질혈증 환자군에서 나타난 것과 일치하였다.

원발성 고콜레스테롤혈증 및 혼합 이상지질혈증에 대한 주요 임상시험에서 가장 흔하게 보고된 이상반응은 비인두염 (4.8%), 상기도 감염 (3.2%), 요통(3.1%), 관절통 (2.2%), 인플루엔자 (2.3%), 오심 (2.1%)이었다.

이상반응 요약표

원발성 고콜레스테롤혈증 및 혼합 이상지질혈증 및 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 환자에 대한 임상시험에서 보고된 이상반응을 표1에 나타내었다: 매우 흔하게(≥ 1/10), 흔하게 (≥ 1/100 ~ < 1/10), 흔하지 않게 (≥ 1/1,000 ~ < 1/100), 드물게 (≥ 1/10,000 ~ < 1/1,000) 및 매우 드물게 (< 1/10,000).

표1. 이상반응 목록

분류	이상반응	빈도
감염	인플루엔자	흔하게
	비인두염	흔하게
	상기도 감염	흔하게
면역계 장애	발진	흔하게
	두드러기	흔하지 않음
위장관계 장애	오심	흔하게
근골격계 및 결합조직 장애	요통	흔하게
	관절통	흔하게
일반적 장애 및 투여부위 이상	주사 부위 반응	흔하게

선별된 이상반응의 설명

주사 부위 반응
가장 흔한 주사 부위 반응은 주사 부위 홍반, 주사 부위 통증 및 주사 부위 멍이었다.

면역원성

임상시험에서 이 약을 최소 1회 용량을 투여 받은 환자의 0.1% (원발성 고콜레스테롤혈증 및 혼합 이상지질혈증 환자4,846명 중 7명, 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 환자 80명 중 0명)에서 항체 결합 형성에 양성을 보였다(이 중 4명은 일시적인 항체를 가짐). 항체 결합에 대해 양성을 보인 환자는 이후 중화항체에 대해 평가되었으며, 중화항체에 대해 양성인 환자는 없었다. 항-에볼로쿠맙 결합 항체의 존재는 이 약의 약동학 양상, 임상반응 또는 안전성에 영향을 주지 않았다.

특정환자군

소아

소아에서 이 약의 사용 경험은 제한적이다. 12세 이상~18세 미만의 14명의 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 환자가 임상시험에 포함되었다. 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 성인 환자와 소아 환자 사이에 안전성 차이는 관찰되지 않았다.
원발성 고콜레스테롤혈증 및 혼합 이상지질혈증 소아 환자에 대한 이 약의 안전성은 확립되지 않았다.

고령자

75세 이상의 환자에서 안전성 문제가 관찰되지 않았더라도 이 연령군에 대한 자료는 제한적이다.
이 약의 임상시험에서 총 6,026명의 환자 중 65세 이상이 1,779명(30%), 75세 이상이 223명(4%)이었다. 이 연령대의 환자군과 이보다 젊은 연령대의 환자군 사이에 안전성 또는 유효성의 전반적 차이는 관찰되지 않았다.

4. 일반적 주의

이 약이 운전 및 기계 사용에 미치는 영향은 알려지지 않았다.

5. 상호작용

이 약에 대해서 공식적인 약물-약물 상호작용 연구는 실시되지 않았다.

에볼로쿠맙과 스타틴 간 약동학 상호작용이 이 약의 주요 임상시험에서 평가되었다. 스타틴 병용 투여 환자에서 에볼로쿠맙의 청소율이 약 20% 증가하는 것으로 관찰되었다. 이러한 청소율의 증가는 스타틴의 전단백질 전환효소 서브틸리신/케신 9형 (PCSK9) 농도증가효과에 따른 것이며, 이는 지질에 대한 에볼로쿠맙의 약력학적 효과에는 영향을 주지 않았다. 이 약과 병용투여 시 스타틴 용량 조절은 필요하지 않다.

이 약과 에제티미브 및 스타틴 이외의 다른 지질저하제 사이에 약동학 및 약력학 상호작용에 대한 연구는 실시되지 않았다.

6. 임부, 수유부 및 가임 여성에 대한 투여

임부

임신 여성에서 이 약 사용에 대한 자료는 없거나 제한적이다.
동물 생식독성 연구는 임신과 신생자 발생에 대한 직간접적 효과를 나타내지 않았다.
환자의 임상적 상태가 이 약의 투여를 요구하는 경우가 아니면 에볼로쿠맙을 임신기간 동안 투여하지 않는다.

수유

에볼로쿠맙이 모유로 이행되는지는 알려지지 않았다.
수유중인 신생아/유아에 미치는 위험을 배제할 수 없다.
이 약 치료의 유익성 및 수유의 유익성을 고려하여 수유 중단 또는 이 약 치료 중단 여부를 결정해야 한다.

수태능

에볼로쿠맙이 인간의 수태능생식에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 동물 연구에서는 월 1회 에볼로쿠맙 420 mg을 투여 받은 환자보다 높은 노출에서 수태능에 대한 어떠한 영향도 나타내지 않았다.

7. 소아에 대한 투여

12세 미만의 소아에 대한 이 약 투여의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

75세 이상의 고령자에 대한 이 약 투여의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

9. 과량투여 시의 처치

월 1회 이 약 420 mg을 투여 받는 환자의 최대 300배 높은 용량 노출로 실시한 동물 연구에서 관찰된 이상반응은 없었다.

이 약의 과량투여에 대한 특별한 처치는 없다. 과량 투여의 경우 환자는 증상에 대한 처치를 하고, 필요 시 지지요법을 실시한다.

10. 적용상의 주의

이 약의 투여를 위해서, 제품설명서의 ‘프리필드시린지(펜) 사용 설명서’를 참고한다.
이 약은 적절한 교육 후에 환자가 자가 투여하도록 한다. 이 약의 투여는 투여에 대한 교육을 받은 자에 의해 실시되어야 한다.
각 프리필드시린지(펜)는 1회용이다.
투여 전에 용액을 검사해야 한다. 입자를 포함하거나 혼탁 또는 변색되었다면 용액을 주사하지 않는다.
호환성 연구가 없으므로 이 약을 다른 제제와 혼합해서는 안 된다.
주사 부위가 불편하지 않도록, 주사 전에 프리필드시린지(펜)를 실온 (최대 25° C)에 둔다. 프리필드시린지(펜)의 모든 용량을 한번에 주사한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

냉장 보관하며 (2° C – 8° C), 얼려서는 안된다.
차광을 위해 이 약을 원래의 포장에 보관하도록 한다.
이 약을 냉장고에서 꺼내면 원래의 포장 그대로 실온(최대 25° C)에 보관하며 30일 이내에 사용해야 한다.

○ 저장방법 및 사용기간

밀봉용기, 차광, 냉장 (2-8℃) / 제조일로부터 24개월

1.3 허가조건

1. (재심사)「약사법」제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조 제1항 제1호 가목에 의한 재심사대상 의약품으로 「신약 등의 재심사기준」(식품의약품안전처고시)을 준수할 것.

- 재심사 기간 : 2017.4.13. ~ 2023.4.12.
- 재심사 신청기간 : 2023.4.13 ~ 2023.7.12.

2. (위해성 관리 계획)「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제4조제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」제7조의2에 따라 제출된 위해성관리계획을 이행할 것. 위해성관리계획의 평가결과를 포함하여 이행실적을 허가 후 2년까지는 매6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것.

3. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음.

1.4 개량생물의약품 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.7 검토이력

구 분	품목(변경) 허가	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	'16.05.02					
보완요청 일자	'16.12.02 '17.03.30	'16.12.02 '17.03.30			'16.12.02	'16.12.02 '17.03.30
보완접수 일자	'17.02.21 '17.04.10	'17.02.21 '17.04.10			'17.02.21	'17.02.21 '17.04.10
최종처리 일자		'17.04.12	'17.01.02		'17.03.08	

<붙임 2> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제등의 품목허가·심사규정(식품의약품안전처고시) 제6조

[별표1] 1. 신약

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																	
	1	2															3						4						5				6		7	8
		가								나							가			나			가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)														
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	x	○	○	○	○	○	○	x	○	x	○	x
면제사유	희귀의약품으로 가교자료 면제(식약처고시 제2016-35호, 2016.05.12.로 희귀지정)																																	

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 구조 또는 구성성분 등에 관한 자료
      2) 물리화학적·생물학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료
      4) 기준 및 시험방법
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 관한 자료
      7) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
      8) 용기 및 포장에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
      2) 제조방법에 관한 자료
      3) 기준 및 시험방법
      4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      5) 시험성적에 관한 자료
      6) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
      7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험
      2) 가속시험자료
      3) 가혹시험자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험
      2) 가속시험자료
      3) 가혹시험자료
4. 독성에 관한 자료
   가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료
라. 생식발생독성시험자료
마. 발암성시험자료
바. 기타독성시험자료
1) 항원성시험
2) 면역독성시험
3) 국소독성시험(국소내성시험 포함)
4) 의존성
5) 기타
5. 약리작용에 관한 자료
가. 효력시험자료
나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료
다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
가. 임상시험자료집
7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료
8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

<종합 의견>

- 전반적으로 독성, 약리, 임상시험을 통하여 신청 의약품의 안전성과 신청 효능효과에 대한 명확한 유효성을 제시하고 있어서 신청 적응증을 허가함에 있어 위험 대비 유익성이 충분하다고 판단됨
  - 제시된 용법용량은 약동/약력학 규명과 신청 적응증의 대상자 집단에 있어서 견고한 유효성 평가를 통하여 잘 입증됨. 또한, 12세 이상 소아 및 청소년 환자에 대한 동일한 용법용량에 대해서도 에볼로쿠맙의 약동/약력학적 특징 및 임상적 안전성·유효성을 근거로 타당함
- 전반적으로 신청사항의 주요한 제한이나 변경 없이 허가사항 설정이 가능함(문구 명확화 및 시정)

<허가조건>

- 신물질 의약품으로 별표. 1. 신약. 1. 유전자재조합의약품 및 세포배양의약품에 해당하는 자료 제출 및 적합(단, 가교자료는 희귀의약품으로서 RMP로 갈음)
  - 신약 지정 및 재심사 부여(6년)
- 신약· 희귀의약품으로 위해성관리계획 대상 품목
  - 사용성적조사계획서 제출
  - 일반적인 위해성완화조치(첨부문서) 외 추가적인 위해성완화조치 불필요

[약어 및 정의]

- API(에볼로쿠맙)
- PCSK9(서브틸리신/켁신 9형)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- API(에볼로쿠맙)
  - 에볼로쿠맙(Evolocumab)은 IgG2 아형의 인간 단클론 항체
  - (작용기전) 에볼로쿠맙은 프로단백질 전환효소 서브틸리신/켁신 9형(PCSK9)에 특이적으로 결합하여 PCSK9와 저밀도 지단백 수용체의 상호작용을 억제한다. PCSK9가 LDLR에 결합하면, LDLR이 세포 표면으로 재순환되는 대신 파괴되어, 혈중 저밀도 지단백 콜레스테롤(LDL-C) 청소를 위해 이용 가능한 LDLR의 수준을 감소시킨다. 에볼로쿠맙에 의한 PCSK9의 억제는 LDLR 분해를 차단하여 LDLR 발현 증가 및 이후 순환 LDL-C (심혈관 질환 위험 감소에 대해 밸리데이션된 대리 평가변수) 농도의 감소를 유발한다

- 완제의약품
  - 피하주사용 프리필드시린지, 프리필드 오토인젝터 2가지 제형
  - 에볼로쿠맙 140 mg/mL

1.2. 기원 및 개발경위

- 에볼로쿠맙은 원발성 고지질혈증 (이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 및 비가족성 고콜레스테롤혈

증 또는 혼합형 이상지질혈증) 환자 및 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 환자의 치료를 목표로 한다. 에볼로쿠맙 완제의약품은 피하주사용, 보존제-불포함 멸균 용액으로 공급된다.

금번 허가신청은 PFS 및 프리필드 AI/Pen 제형에 대한 것으로, 의료 전문인, 간병인, 또는 환자가 고정 용량의 SC 주사를 단회 투여하도록 한다. 투여는 병원 또는 임상 이외의 환경에서 이루어질 수 있다. 두 시판용 제품 형태의 조성은 동일하며 프롤린, 아세트산, 0.01%, 폴리소르베이트 80, 1.0 mL 실용량 (140 mg 에볼로쿠맙)으로 이루어져 있다.

- 에볼로쿠맙은 EMA에서 2015.7.17.에 허가받고, FDA는 2015.8.27.에 허가받고, HC, TGA, MHLW 등 45개국 허가받았으며, 또한 HoFH-LDL-C 저하요법에 대하여 미국, 타이완에서 희귀지정 받았다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 가족성 고콜레스테롤혈증 (FH)은 유전적 질환으로 저밀도지단백 콜레스테롤 (LDL-C)이 심각하게 상승하는 것을 특징으로 한다. 대부분의 돌연변이 원인(약 95%)은 LDL 수용체(LDLR) 유전자에 존재하며, 기타 유전자(아포지단백 B [ApoB], 전단백질 전환효소 서브틸리신/케신 9형 [PCSK 9], 및 LDLRAP1)에서도 소수 돌연변이가 발생한다. 1,000개 이상의 LDLR 돌연변이들이 대부분 2 ~ 25%의 범위에서 LDLR의 기능 손상을 초래하는 것으로 보고되었다. 간에서 LDL-C가 제거되는 주요한 방법은 LDLR에 의해 매개된 세포내 이입이므로, LDLR 기능이 악화되면 빈번하게 순환하는 LDL-C 농도가 증가하게 된다.

- 이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 (1개의 정상 대립유전자를 가짐) 환자들은 스타틴(HMG-CoA 환원효소 억제제)을 적극적으로 사용함에도 불구하고 이 환자군의 연령 대조군 보다 관상동맥 심장 질환과 관련된 사망률이 2배를 초과한다. 이와 비교하여, 동형접합성인 환자들 (HoFH)은 매우 높은 수치의 LDL-C에 평생 노출되므로 심혈관 질환 (CVD)과 흔한 조기 심혈관계 (CV)관련 사망을 동반하고, 이러한 결과가 소아에서도 나타난다

- HoFH는 치료하지 않을 경우 500mg/dL (13 mmol/L) 초과하는 LDL-C의 병력으로 임상적 진단 (clinical diagnosis)을 하게 된다. 이와 같은 사례에서 복합요법으로 기저치 대비 50%의 감소를 보였더라도 여전히 LDL-C 및 관련 심혈관 위험을 적절히 감소시키는데는 불충분할 수 있다. 따라서, 이러한 환자는 심근경색 및 뇌졸중과 같은 중증의 동맥경화성 질환 발생에 극심하게 취약해진다. 현재의 치료법에도 불구하고, 1건의 대규모 연구에서 HoFH 환자는 약 33년의 평균 기대수명을 보여 생존율에 있어 상당한 감소를 나타낸다.

- HoFH는 전세계적으로 유병률이 1,000,000명 당 1명으로 알려진 희귀한 질환이다 (Raal and Santos 2012; Ito et al, 2011; National Institute for Health and Care Excellence Guidelines 2008; National Institutes of Health NCEP III Guidelines 2002; Goldstein et al, 2001). 이러한 유병률 추정치는 역학 연구들에 의해 뒷받침되고 있다. 독일에서 모든 분리반출 및 지질 센터(apheresis and lipid centers)를 조사한 최근 연구에서 95명의 HoFH 환자들이 확인되었고, 독일의 HoFH 유병률은 약 860,000 명 당 1명 이하로 결론지었다 (Walzer et al, 2013). 추정유병률은 남아프리카 30,000명 당 1명 (Seftel et al, 1980), 프랑스계 캐나다인 275,000명 당 1명 (Moorjani et al, 1989), 레바논인 100,000명 당 1명 (Fahed et al, 2011), 일본의 호쿠리쿠 지역에서는 171,167명 당 1명이다 (Mabuchi et al, 2011). 이 지역들에서의 더 많은 인구를 고려하면, HoFH는 여전히 희귀한 질환이

라 할 수 있다. 한국 HoFH의 유병률에 대한 보고된 자료는 없다. 전세계적 추정 유병률인 백만 명 당 1명을 국내 인구에 적용했을 때, 국가통계포털 (KOSIS)에서 발표한 2015년 인구수에 근거하면 국내 HoFH 환자수는 약 50명으로 환산된다. 국내의 유병률에 대해 창시자 개체군(founder population)에 대한 증거는 없지만, 국내에서 HoFH 가 영향을 가장 많이 받는 창시자 개체군 (남아프리카HoFH유병율 30,000명 당 1명)에서와 같이 흔할지라도, 환자수는 약 1,670명으로 추정된다.

- HoFH 환자들은 LDL-C이 현저하게 상승하며, 스타틴과 같은 치료제를 사용할 때 LDL-C 감소 변화율이 적기 때문에, 이 환자군에서 현재 사용 가능한 약리학적 기전의 지질저하제들로는 일반적으로 LDL-C가 충분하게 감소되지 않는다. HoFH의 임상적 진단은, 치료되지 않은 경우에 LDL-C 농도가 500 mg/dL를 초과하는 경우를 포함한다. 이 경우, 병용 요법에 의해 LDL-C를 기저치로부터 50% 감소시킨다 하더라도 LDL-C 및 관련된 심혈관계 위험을 적당한 수준으로 감소시키는 데 불충분할 것이다. 몇몇 치료법들이 LDL-C를 최대 40%까지 감소시키는 것으로 알려져 있으나, 이러한 요법들에 대한 반응이 항상 일정하게 나타나는 것은 아니다. 특정 환자에서는 LDL-C 농도가 증가하기도 하였는데, 이와같은 반응을 유전형으로 예측할 수 없었다. 스타틴과 에제티미브가 HoFH에 대해 유일하게 허가된 약리학적인 치료제였을 때, 약 350 mg/dL의 LDL-C 농도가 HoFH 환자에서 달성 가능한 목표로 고려되었다 (Thompson, 2008). 최근 스타틴에 대한 보조적 요법 (로미타피드, 미포멀슨)의 추가로 일부 HoFH 환자들이 더 낮은 LDL-C 농도를 달성하는 것이 가능해졌지만 이러한 보조적 요법을 사용하더라도 LDL-C 농도를 적절히 적절한 수준으로 조절되지 않는 것으로 나타났으며, 약물에 대한 내약성과 안전성 우려 때문에 그 사용이 제한적일 수 있다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 사용상의 주의사항 참고

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 희귀의약품 지정 신청 (2015.11.20.) 및 지정(2016. 3.30)

- (대상질환) 동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증(HoFH) 환자에서 다른 지질 저하 약물과의 병용 투여

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 에볼로쿠맙
- 일반명 : 에볼로쿠맙
- 항-PCSK9 단클론항체로 IgG2 subtype

2.1.2 원료의약품 시험항목

■pH ■단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가 ■확인 ■기타(성상, 삼투압, 순도, 미생물한도) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

.

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 프롤린, 아세트산무수물, 폴리소르베이트80, 수산화나트륨

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액 □pH □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인 □기타(각 제제별 설정된 시험항목을 기재하고 표시)
완제의약품 ■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) ■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인 □주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성) ■기타(순도, 삼투압)

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 희귀의약품이나 품질심사자료(국제공통기술문서 모듈 3)를 모두 제출하여 심사됨에 따라, 신약(희귀)으로 허가

  ※ 단, 희귀의약품으로 첨단바이오제품과의 완제의약품 기시법 추가 검토는 수행되지 않음.

- 주성분의 작용기전 및 품질 특성, 완제의약품의 제형적 특성, 원료의약품 및 완제의약품의 안정성, 프리필드시린지 및 펜의 주입기의 개발에 대한 자료를 통해 의도된 적응증 및 제형에 적합한 제품의 품질 특성이 잘 규명되었음

- 원료의약품 및 완제의약품의 제조 공정 관리, 품질특성을 고려한 출하·안정성 규격 설정 및 전주기적 품질 관리 전략 등 일관성 있는 품질 유지 및 안전성 확보에 적절한 공정 관리 및 품질 관리 시스템이 확립되어 있는 것으로 판단되었음.

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 보관조건/사용기간 : 품질의 대표성이 인정되는 파일럿 1배치의 36개월 장기보존시험자료 및 상업용 공정 밸리데이션 3배치를 포함하여 상업용 공정으로 제조된 총 6배치의 24~36개월 장기보존시험자료를 토대로, 신청사항인 ‘보관조건 -30±10℃’에서 ‘제조일로부터 24개월’의 사용기간을 인정함.

3.2. 완제의약품의 안정성

- 장기보존시험, 온도 가속시험, 온도 가혹시험, 광안정성, 사용 중 안정성시험 결과 제출됨.
- (PFS 제형)
  - 품질의 대표성이 인정되는 파일럿 3배치의 장기보존시험 24개월 및 상업용 공정 밸리데이션 6배치)의 장기보존시험 18개월 결과를 토대로, 신청사항인 ‘차광하여 2~8℃ 보관’ 조건에서 ‘제조일로부터 24개월’의 사용기간을 인정함.
  - 광안정성 : 파일럿 1배치에 대해 ICH Q1B조건에 따라 수행 시 순도 프로파일의 변화 경향 관찰, 제조조건 및 사용조건을 모두 고려한 광안정성시험 실시 결과 유사한 순도 프로파일의 미약한 변화 경향이 관찰되었으나, 품질에 영향을 미치는 수준은 아니었음.

- 사용중 안정성 : 개발용・파일럿 각 1배치에 대한 16~24개월의 장기보관(5℃) 이후 25 ℃ 2개월 및 30 ℃ 1개월 보관, 상업용 1배치에 대한 24개월의 장기보관(5℃) 이후 25 ℃ 1개월 보관에 따른 장기보존시험 결과에서 품질의 유의한 경향이 관찰되지 않았으므로, 신청사항 '이 약을 냉장고에서 꺼내면, 원래의 포장 그대로 실온(최대 25 ℃)에 보관하며, 30일 이내 사용해야 한다.' 을 인정함.

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3℃	시판용 제품과 동일	1) 파일럿 규모 3배치 24개월 자료 : 안정함. 2) 상업용 규모 6배치 18개월 자료 : 안정함.
가속시험	25±2℃/60±5% RH, 30±2℃/60±5% RH		파일럿 3배치 및 시판용 6배치 6개월 자료 : 동등한 분해 프로파일 관찰됨.
가혹시험	40±2℃/75±% RH		파일럿 3배치 및 시판용 6배치 3개월 자료 : 동등한 분해 프로파일 관찰됨.
광안정성시험	Q1B 조건, 투여 상황 시뮬레이션		파일럿 1배치 자료 : 분해 프로파일 관찰됨.
사용 중 안정성시험	투여 상황 시뮬레이션		개발용,파일럿,상업용 1배치 자료 : 품질 유지됨.

- (펜 제형)
  - 상업용 규모로 제조된 PFS 및 펜 각 1배치의 특성분석 수준의 비교동등성 평가 및 개발용・임상용 펜제형 배치에서 축적된 안정성 결과를 토대로 PFS 제형 및 펜 제형의 품질 및 안정성 프로파일이 동등한 것으로 평가, 이에 따라 아래와 같은 안정성시험 프로토콜 및 신청사항인 '보관조건 2~8℃' 에서 '제조일로부터 24개월' 의 사용기간을 인정함.
  - 주요 안정성시험 10배치의 장기보존시험 결과 (펜의 기능성 시험항목만 평가) : 대표성이 인정되는 파일럿 4배치 12~24개월 결과 및 상업용 공정 밸리데이션 6배치(각 제조시설 AML1 3배치 및 AML14 3배치)의 12개월 결과
  - 상업용 공정에 대한 개발용 배치를 포함한 주요 안정성시험 4배치의 압출 후 순도/역가/불용성 미립자 결과 평가 : 공정 및 품질의 대표성이 인정되는 개발용 1배치・파일럿 1배치 및 상업용 공정 밸리데이션 2배치의 장기보존시험 12~24개월 결과

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- (PFS 제형) 품질의 대표성이 인정되는 파일럿 3배치의 장기보존시험 24개월 및 상업용 공정 밸리데이션 6배치(각 제조시설 AML1 3배치 및 AML14 3배치)의 장기보존시험 18개월 결과를 토대로, 신청사항인 '차광하여 2~8℃ 보관' 조건에서 '제조일로부터 24개월' 의 사용기간을 인정함.
  - 사용중안정성 시험의 결과 및 그에 따라 설정한 신청사항(사용상의 주의사항) '이 약을 냉장고에서 꺼내면, 원래의 포장 그대로 실온(최대 25 ℃)에 보관하며, 30일 이내 사용해야 한다.' 을 인정함.
- (펜 제형) PFS 제형 및 펜 제형의 품질 및 안정성 프로파일의 동등함을 토대로, 파일럿 4배치 및 상업용 공정 밸리데이션 6배치의 펜 기능성 시험 결과를 토대로 신청사항인 '보관조건 2~8℃' 에서 '제조일로부터 24개월' 의 사용기간을 인정함.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 수행 독성시험 요약표

4.2 독성시험자료 개별 요약

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	최대용량 (mg/kg)	노출도 (420 mg QM 대비)	추가 평가	GLP	study #
반복투여 독성시험		햄스터	SC	4주 + 16주	300 mg/kg QW	46배	TK 면역원성		112699
		사이노몰거스 원숭이	SC	6주 + 21주	300 mg/kg QW	300배	TK	Yes	110149
		사이노몰거스 원숭이	SC	6개월 + 25주	300 mg/kg QW	300배	TK 면역원성 면역독성	Yes	110359
		사이노몰거스 원숭이	PO+ SC	3개월 + 16주	로수바스타틴 5 mg/kg [QD + 에볼로쿠맙 100 mg/kg Q2W		TK 면역원성	Yes	112311
생식・발생 독성시험	Seg I	햄스터	SC		최대 100 mg/kg Q2W	15배	TK	Yes	114975
	SegII/ III	Cynomolgus 원숭이	SC	GD20~22 35-출산:	50 mg/kg 1 회 50 mg/kg Q2W	12배		Yes	110370
발암성시험		햄스터	SC	생애주기 약리학 시험 (2년)	100 mg/kg Q2W	15 배	TK	Yes	114976
국소내성		원숭이	SC		1 mL			Yes	115815
		토끼	IV bolus		1 mL			Yes	110151
조직교차반응성		햄스터 조직	*in vitro*	염색시험				Yes	112876
		인간 및 사이노몰거스 원숭이	*in vitro*	염색시험				Yes	110148

4.2.1. 단회투여독성시험

- 직접 수행하지 않음. 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 수행된 단회 투여 (300 mg/kg, IV) 안전성 약리 및 햄스터 및 사이노몰거스 원숭이 반복투여 시험에서 에볼로쿠맙 (최대 300 mg/kg QW, 420 mg QW 대비 46배 노출도 제공) 일차 투여 후 급성 독성에 대한 증거가 없었음

4.2.2.반복투여독성시험

- 햄스터 대상 16주 휴약 기간을 포함한 28일 피하 주사 독성 시험 (112699)
  (전반적 독성결과)사망, 임상 징후, 체중, 사료 섭취, 안과 검사, 장기 중량, 육안 관찰, 또는 조직병리학에 대한 에볼로쿠맙-관련 영향이 없다고 평가되었다. 모든 용량군에서 에볼로쿠맙의 약리학적 활성이 관찰되었다. 모든 치료군에서 혈청 LDL-C, 총 콜리스테롤 및 고밀도 지단백 콜레스테롤(HDL-C)이 감소되었으며 총 콜레스테롤 감소(수컷과 암컷에서 각각 최대 41% 및 53%)보다 LDL-C 감소(수컷과 암컷에서 각각 최대 59% 및 69%)가 더 현저하였다. 관찰된 LDL-C 및 HDL-C 감소는 햄스터에서 에볼로쿠맙의 약리학적 활성과 일관된다. 콜레스테롤(LDL-C 및 HDL-C) 효과는 모든 치료군에서 회복 기간에 3주 동안 지속되었고 LDL-C 효과는 100 mg/kg 이상을 투여 받

은 동물에서 회복 기간에 7주 동안 지속되었다. 이러한 콜레스테롤 분획의 약력학적 변화는 혈청에서 에볼로쿠맙의 소멸과 햄스터에서 규명된 관찰 약동학-약력학(PKPD) 관계와 일관되는 방식으로 역전되었다

- 사이노몰거스 원숭이 대상 21주 휴약 기간을 포함한 6주 피하주사 독성 시험(110149)

(전반적 결과) 사망, 임상 징후, 체중, 사료 섭취, 심전도(ECG) 평가, 안과, 장기 중량, 육안 관찰 소견, 또는 조직병리학에 대한 에볼로쿠맙 관련 영향은 관찰되지 않았고 에볼로쿠맙-관련 소견은 예상된 약리로 제한되었다. 혈청 LDL-C가 모든 용량군에서 감소되었다(제1일 투여 전 수준의 최대 82%). 혈청 총 콜레스테롤의 중등도 감소(제1일 투여 전 수준의 최대 38%)는 에볼로쿠맙-매개성 LDL-C 저하에 기여하였다. 회복 기간 동안, 이러한 콜레스테롤 분획의 약력학적 변화는 혈청에서 에볼로쿠맙의 소멸과 햄스터에서 규명된 관찰 약동학-약력학(PKPD) 관계와 일치한 방식으로 역전되었다. 이 시험에서, 혈청 PSCK9 수준도 측정되었다. 혈청 PCSK9 수준 감소의 발생, 기간, 및 베이스라인으로 회복이 에볼로쿠맙 노출과 비슷한 과정으로 발생했고, 이는 LDL-C 변화와 강력한 상관관계가 있었다.

- 사이노몰거스 원숭이 대상 25주 휴약 기간을 포함한 6개월 피하 주사 독성 시험(110359) (전반적 결과) 사망, 임상 징후, 체중 혹은 사료 섭취, 활력 징후, 혈액학, 안과 검사, ECG 평가, 장기중량, 육안적 또는 현미경 관찰결과에 대한 에볼로쿠맙-관련 효과는 없었다. 사이노몰거스 원숭이 대상 6주 시험과 비슷하게, 에볼로쿠맙 관련 효과는 예상된 약리학에 국한되었으며 암수 모두에서 용량 군에 걸쳐 효과가 유사하였다.(수컷에서 최대 42% 및 암컷에서 최대 44%의 혈청 콜레스테롤 감소와 동시에, 혈청 LDL-C가 수컷에서 최대 81% 및 암컷에서 최대 85% 감소되었다. 혈청 중성지방 감소도 관찰되었으나(수컷 및 암컷에서 각각 최대 29% 및 30%) 이러한 변화가 모든 시점에 일관되게 관찰되지는 않았다. 혈청 HDL-C의 미미한 감소가 산발적으로 관찰되었으며, 이는 에볼로쿠맙과는 무관한 것으로 간주되었다. 혈청 LDL-C, 총 콜레스테롤 및 중성지방에 대한 영향은 투여 중단 후 가역적이었다.

  - 6개월 시험기간 동안 수태능이 평가되었다. 성적으로 성숙한 성체(수컷, 5-6세 및 암컷, 4-6세)이므로, ICH S6(R1)에 따라, 수컷과 암컷 수태능에 대한 에볼로쿠맙의 영향을 평가할 수 있었다. 구체적인 평가는 생식 기관 중량과 조직병리학, 월경 주기(암컷) 및 정자 운동성, 밀도 및 형태(수컷)를 포함하였다. 수태능 파라미터에 대한 영향은 관찰되지 않았다.

- 사이노몰거스 원숭이를 대상 4개월 회복 기간을 포함하는 로수바스타틴 병용 3개월 독성 시험(112311

- 임상 관찰결과, 사료 섭취, 체중, 안과 검사, 활력 징후, 혈액학, 기관 중량, 또는 육안적 관찰 결과에 대한 에볼로쿠맙 또는 로수바스타틴 관련 효과가 없었다. 에볼로쿠맙 또는 로수바스타틴-관련 광학 현미경 변화도 없었다. 로수바스타틴과 에볼로쿠맙 병용 또는 로수바스타틴 단독 투여로 인해 이 시험에 포함된 특정 면역독성 평가에 대한 영향은 없었다; 말초 혈액 면역표현형, TDAR 분석 또는 NKC 기능에서 항-KLH 항체(IgM 및 IgG) 반응. 면역계-관련 혈액학적 및 광학 현미경 평가변수 (예를 들어, 각각 백혈구 및 림프 조직)에 대한 영향이 관찰되지 관찰되지 않았다.
- 투여기간 동안, 에볼로쿠맙/로수바스타틴 병용 효과는 혈청 지질 프로파일에 대해 예상된 약력학적 효과로 제한되었다. 두 개의 에볼로쿠맙/로수바스타틴 병용 투여군 모두에서 LDL-C가 동등하게 감소되는데(최대 89%) (용량 반응 관련성 없음). 이러한 변화는 총 콜레스테롤 감소(최대 53%)에서도 동일하였다. 암컷에서, 100 mg/kg 에볼로쿠맙/로수바스타틴 병용은 혈청 중성지방 감소(최대 44%)도 초래하였다. 이러한 LDL-C, 총 콜레스테롤, 및 중성지방의 감소는 회복기간 동안 가역성을 보였다.

- 결론적으로, 사이노몰거스 원숭이에 3개월 동안 로수바스타틴(5 mg/kg 경구 QD)과 에볼로쿠맙 (10 또는 100 mg/kg SC Q2W)의 병용 투여는 모든 용량 수준에서 예상된 약력학적 반응(혈청 LDL-C 저하) 및 연관된 총 콜레스테롤 감소와 관련되었다. 이러한 약력학적 효과는 회복 기간 동안 완전히 회복되었다.
- 에볼로쿠맙을 로수바스타틴과 병용 투여 시 에볼로쿠맙 단독으로 투여 시 보다 LDL-C 및 총 콜레스테롤 감소효과가 현저하였으며 두 물질 간에 약력학적 상호작용을 나타내지 않는다고 볼 수 있다.

4.2.3. 유전독성시험

- 미수행[ICH S6(R1)].

4.2.4. 생식・발생독성시험

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험

- 햄스터 대상 수태능 및 초기 배 발생 시험(시험 114975)

- (일반적 결과) 암수 어디에서도 사망, 임상 징후 또는 체중에 대한 영향이 없었다. 수컷에서는, 어느 용량 수준에서도 교미 및 수태능 파라미터, 수컷 생식기관 중량 또는 정자 파라미터에 영향이 없었다. 암컷에서는, 어느 용량 수준에서도 육안적 관찰 결과, 발정 주기, 교미 및 수태능, 또는 난소 및 자궁 파라미터에 영향이 없었다. 0, 10, 30, 및 100 mg/kg 투여 시 각각 22 (88.0%), 24 (96.0%), 23 (92.0%), 및 24 (96.0%)마리 햄스터가 수태를 하였다. 생체시료 분석은 에볼로쿠맙 노출이 다른 햄스터 시험과 일치했음을 나타냈다.
- (평가) 10, 30 또는 100 mg/kg (SC, Q2W) 에볼로쿠맙 투여는 사망, 임상 징후, 체중 효과 또는 육안적 관찰 결과를 발생시키지 않았으며 교미, 수태능, 발정 주기, 수컷 생식 평가(기관 중량 또는 정자 파라미터), 또는 배태자 생존에 영향이 없었다.
- 햄스터 수태능 및 초기 배 발생 시험에서, 생식 및 발생 무작용량 (no observed effect level, NOEL)은 최고 시험 용량 (100 mg/kg Q2W)으로, 이는 420 mg QM 임상 요법 대비 15배의 노출 안전역을 제공하는 것으로 추정된다.

* (참고) 성적으로 성숙한 사이노몰거스 원숭이에서, 420 mg QM 임상 요법 대비 300배 높은 노출 수준으로 6개월 동안 에볼로쿠맙을 투여했을 때 생식기관 중량 또는 조직병리학, 월경 주기, 또는 정자 파라미터에 대한 영향이 관찰되지 않았다.

4.2.4.2. 배・태자발생시험

- 미수행

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험

- 사이노몰거스 원숭이 대상 6개월 생후 평가를 포함한 개선된 출생 전후 발생 시험(시험 110370)

-(결과) 수태한 사이노몰거스 원숭이에 50 mg/kg Q2W 에볼로쿠맙의 SC 투여는 우수한 내약성을 보였다. 총 태자 손실은 대조군에서 17건의 수태 중 3건(17.6%) 및 50 mg/kg 에볼로쿠맙군에서 18건의 수태 중 5건(27.8%)이었다. 이러한 숫자상 차이는 에볼로쿠맙과 관련되지 않은 것으로 결론지었는데, 이는 에볼로쿠맙군의 태자 손실이 과거 대조군 발생률에 근접하며(2008년부터 2012년까지 검사 기관에서 수행된 12건의 ePPND 시험에 대해 23.9%) 과거 대조군 범위(6.7% - 38.9%)내에 잘

포함되었기 때문이다. 대조군에서 낙태는 수태 제3삼분기로 제한되었다. 에볼로쿠맙군에서, 수태 제1삼분기 기관발생기 및 수태 제2삼분기 중 각각 2건의 낙태가 발생했고, 수태 제3삼분기에 1건의 낙태가 발생했다. 각 수태기에 에볼로쿠맙군의 손실률은 과거 대조군 범위 미만이거나 비교적 동등했다.

- 총 신생자 손실 발생률(대조군에서 14건 중 2건[14.3%] 및 에볼로쿠맙군에서 13건 중 2건[15.4%])은 과거 대조 범위 이내였다(범위 0% - 20%; 평균 11.2%). 분만 후 신생자에서 측정된 평가변수 또는 신생자 생존에 대한 모체 에볼로쿠맙 투여의 영향은 없었다. 에볼로쿠맙군에서 수컷 및 암컷 신생자의 체중 증가는 비교적 동등하였다. 이에 더하여, 배태자/신생자 발생에 대해 에볼로쿠맙-관련 효과가 없었다(생후 기간 중 신경행동 평가 및 골격 평가 그리고 생후 6개월 관찰기간 종료 시점에 최종 부검 시 모든 새끼의 체외/내장 검사로 평가).
- 50 mg/kg 에볼로쿠맙 Q2W 투여는 대조군 암컷과 비교하여 투여 기간 동안 수태한 암컷에서 혈청 LDL-C 및 총 콜레스테롤 농도의 지속적인 감소를 유발하였다(평균 LDL-C는 대조군 수준과 비교하여 65% - 70% 더 낮았다). 생후 기간에, 에볼로쿠맙 치료군에서 모체 혈청 LDL-C 및 총 콜레스테롤 수준은 PPD91을 통해 베이스라인으로 회복되었고, 이는 에볼로쿠맙 수준 감소와 상관관계가 있다. 에볼로쿠맙은 모체 또는 신생자 혈청 HDL-C 또는 중성지방 농도에 영향을 미치지 않았다.
- 사이노몰거스 원숭이에서는, 재태일(GD) 20-22일부터 분만까지 수태 암컷에 50 mg/kg Q2W 에볼로쿠맙을 투여 시 배태자 또는 출생 후 발생(생후 최대 6개월; 골격, 신경행동 및 체외/내장 평가)에 대한 영향이 관찰되지 않았다. 발생 NOEL은 최고 시험 용량 (50 mg/kg Q2W)으로, 420 mg QM 임상 요법 대비 12배의 노출안전역을 제공하였다. 에볼로쿠맙의 태반 통과에 대한 증거가 제시되었으나, 평균 LDL-C 수준은 대조 신생자에 비해 단지 미미하게 낮았다.

4.2.5. 발암성시험

- 햄스터 대상 피하 일생 약리학 시험(시험 114976)과

- 시험기간 동안 에볼로쿠맙-관련 효과는 예상한 PD 효과(혈청 LDL-C 저하)로 제한되었다. 사망, 신생물 또는 비-신생물 변화를 포함한 모든 다른 시험 파라미터에서 에볼로쿠맙-관련 효과는 관찰되지 않았다.
- 모든 현미경적 신생물 변화는 햄스터 대상의 발암성 시험에서 앞서 관찰된 것이었으며대다수가 암수 모두에서 발생하였고 대조를 비롯한 모든 용량 군에 걸쳐 유사한 발생률로 관찰되었다. 개별 또는 전체 종양 발생률이 대조에 비해 에볼로쿠맙 투여 군에서 높았던 몇몇 경우에는 (피질 세포 부신 피질 암종, 소포 세포 갑상선 선종, 하더선 선종, 및 자궁 상피 세포 종양) 빈도가 매우 낮았고, 이는 햄스터 발암성 시험에서 발표된 대조 발생률 이내였다. 이에 더하여, 종양 발생률은 전체 용량군에서 관찰된 AMG 145 약동학 노출 프로파일 및 약력학적 효과와 상관관계가 없었다.

- 전체 시험기간 중 사망, 신생물 또는 비-신생물 변화를 포함한 모든 기타 종양과 관련한 파라미터에 대해 에볼로쿠맙-관련 영향이 없었고 모든 에볼로쿠맙 용량군에서 예상한 PD 효과(혈청 LDL-C 저하)가 관찰되었다.

4.2.6. 면역원성

- 면역원성을 평가하기 위해 특별히 고안된 시험은 수행되지 않았고 일반 독성 프로그램의 일부로 면역원성이 평가되었다. 에볼로쿠맙은 햄스터 또는 사이노몰거스 원숭이에서 높은 면역원성을 나

타내지 않았다. 실제로, 에볼로쿠맙에 노출된 햄스터에서 항- 에볼로쿠맙 항체가 검출되지 않았다. 사이노몰거스 원숭이에서는, 4건의 비임상 시험(시험 110149, 110359, 112311 및 110370)에서 항-에볼로쿠맙 항체의 존재를 평가했다. 이들 시험에서 10%(100마리 중 10마리)의 에볼로쿠맙-투여 원숭이가 결합 항-에볼로쿠맙 항체의 존재를 나타냈고 그러한 동물 중 절반에서만 중화 항체를 가지고 있었다. 더욱이, 항- 에볼로쿠맙 항체를 나타내는 동물에서, 일부 약리학적 활성의 증거를 확인할 수 있었다. 따라서, 비임상시험에서 낮은 ADA 발생률은 에볼로쿠맙의 안전성 평가에 대한 영향이 없음을 확증하였다.

- 임상시험에서는, 1회 이상 에볼로쿠맙으로 치료 받은 환자 중 0.1%만이 결합 항체 발생에 대해 양성이었고 이들 중 중화 항체에 대해 양성인 환자는 없었음. 항-에볼로쿠맙 결합 항체로 인한 약동학적 프로파일, 임상 반응 또는 안전성에 영향을 미치지 않는 것으로 파악되는 것과 일치된 결과이다.

4.2.7. 기타 독성시험

- 5마리 수컷 골든 시리아 햄스터의 왼쪽 허리 부분에 1 mL SC 단회 투여 시 에볼로쿠맙 (140 mg/mL; 공정 2,)의 국소 내성을 평가하였다.

- 시험 제4일에 예정된 부검까지 모든 동물이 생존하였다. 임상 관찰 결과, 체중, 또는 사료 섭취에 대한 영향이 관찰되지 않았다. 국소 변화는 투여 후 48시간 이내에 완전히 사라진 경미한/매우 경미한 일시적인 부종에 국한되었고, 이는 SC 주사 절차와 부합하였다.. 육안적 변화는 없었고 피하 주사 부위에 최소 현미경 변화 발생률은 낮았으며 비치료 피부 부위는 SC 주사 및/또는 피부 준비(제모) 절차의 예상 범위 내에 포함되었고, 이는 에볼로쿠맙과 무관했다.

- 일시 정맥 투여 후 토끼의 국소 내성 검사(시험 110151)

  3마리 수컷 뉴질랜드 백색 토끼에 대조 물질 혹은 에볼로쿠맙을 IV 단회투여하였다(1 mL/부위; 에볼로쿠맙 70mg/mL, 공정 1L). 각각의 동물은 좌측 변연 귀 정맥에 부형제 대조를 단회 IV 볼루스 투여 받았고, 우측 변연 귀 정맥에는 에볼로쿠맙을 투여 받았다. 사망, 임상 징후, 또는 체중, 혹은 다음주사 부위 육안적 및 현미경 감소에 대해 에볼로쿠맙의 영향이 관찰되지 않았다. 따라서, 에볼로쿠맙은 IV 주사로 투여 시 국소 자극을 유발하지 않았다.

- 시험관 내 골든 시리아 햄스터 조직을 이용한 Alexa Fluor 488-AMG 145의 조직 교차-반응성(시험 112876) 및 정상 인간 및 사이노몰거스 원숭이 조직을 이용한 Alexa Fluor 488-AMG 145의 교차-반응성 시험(시험 110148)

  다음 정상 조직에서 세포 외 표면 요소에 대한 에볼로쿠맙의 시험관 내 결합이 관찰되었다

- 인간: 횡문 골격근, 심근세포 및 피부의 평활근 근육세포
- 사이노몰거스 원숭이: 횡문 골격근, 심근세포, 그리고 눈 (홍채) 및 피부의 평활근 근육세포
- 햄스터: 횡문 골격근, 심근세포 및 피부의 평활근 근육세포

4.3. 독성에 대한 심사자 종합의견

- 에볼로쿠맙의 임상적 사용 및 허가를 뒷받침하는 종합적 독성 시험이 수행되었으며 에볼로쿠맙의 종 특이성에 근거하여, 사이노몰거스 원숭이와 햄스터가 독성 시험에 사용되었다.

- 반복 투여 독성 시험(최대 6개월 및 면역독성 평가변수와 심혈관 기능 평가를 포함), 스타틴과 병용된 에볼로쿠맙의 안전성 프로파일을 평가하는 3개월 병용 독성 시험(면역독성 평가 포함), 발암 가능성을 시험하는 일생 약리학 시험 및 수태능과 배태자/출생후 발생 등이며 전반적으로 일관성

결과를 끌어내었다.

- 독성 평가에는 햄스터 및 사이노몰거스 원숭이에서 최대 300 mg/kg 에볼로쿠맙 용량 수준으로 수행된 반복 투여 시험 (각각 최대 3개월 및 6개월), 사이노몰거스 원숭이에서 에볼로쿠맙 (최대 100 mg/kg) 및 로수바스타틴 (5 mg/kg)을 병용 투여한 3개월 반복 투여 시험, 햄스터 발암성 시험 (최대 100 mg/kg), 햄스터 수태능 시험 (최대 100 mg/kg), 그리고 사이노몰거스 원숭이의 개선된 출생 전후 발생 시험 (50 mg/kg)이 포함되었다. 어느 시험에서도 에볼로쿠맙 관련 독성이 관찰되지 않았다.

<독성시험 최대 용량의 임상관련 노출도 비교>

		Exposure Multiple (Based on $AUC_{0\text{-}tau}$ at NOAEL)			
Human Dose (mg)	Human $AUC_{0\text{-}tau}$ (mg·hr/mL)	Monkey 6 month	Hamster 3 month	Monkey ePPND	Hamster Carcinogenicity
140 Q2W	4.6	745x	115x	29x	37x
420 QM	23.1	300x	46x	12x	15x
420 Q2W	25.9	133x	21x	5x	7x

- 전체적으로, 에볼로쿠맙-매개성 효과는 의도한 약리학으로 제한되었다. 420 mg QM 에볼로쿠맙 투여 환자에서 도달한 것보다, 각각 최대 46배 및 300배 더 높은 노출 수준의 햄스터 또는 사이노몰거스 원숭이 반복 투여 시험에서 독성이 관찰되지 않았다(표 3). 이 임상 투여 용법보다 최대 15배 더 높은 노출에서, 햄스터의 수태능이나 사이노몰거스 원숭이의 배태자 혹은 출생후 발생에 대한 영향이 없었으며 일생 햄스터 시험에서 에볼로쿠맙-관련 암 징후도 없었다. 결론적으로, 이들 비임상 자료는 인체 위험에 대한 안전성 우려가 없음을 나타낸다.
- 항-에볼로쿠맙 항체의 낮은 (≤10%) 발생률은 이들 시험에서 의도한 기간 동안 독성 평가를 보장하였다. 이들 자료는 원발성 고지질혈증 및 혼합형 이상지질혈증 환자 (140 mg Q2W 및 420 mg QM) 및 HoFH 환자 (420 mg QM 또는 Q2W)에서 에볼로쿠맙의 임상 연구를 뒷받침하는 적절한 노출 안전역을 제공하였다. 결론적으로, 이들 비임상 자료는 인체 위험에 대한 안전성 우려를 특별히 제시하지 않음.
- 면역독성 평가변수가 반복 투여 독성 시험의 일부로, 스타틴이 존재하거나(시험 112311) 존재하지 않는(시험 110359) 상태에서 평가되었다. 포함된 특정 평가변수는 TDARassay에서 말초 혈액 면역표현형 및 NKC 기능이었으며 에볼로쿠맙은 이에 대한 영향을 나타내지 않았다.
- 햄스터를 이용한 최대 105주 생애시험에서 에볼로쿠맙 관련 신생물의 생성은 없었다. 에볼로쿠맙-관련 암 징후의 부재는 인간에서 PCSK9 기능 상실(LOF) 돌연변이(집단의 약3%에 존재하는 것으로 추산)이나 콜레스테롤이 낮은 사람에 대해 총 암 발생률 감소에서도 설명된다고 할 수 있다
- 에볼로쿠맙이 12세 이상 환자를 대상으로 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증(HoFH)의 치료에 대해 임상시험을 실시하였지만 전문적인 유년기 동물 시험은 별도 수행되지 않았다.

- 반복 투여 독성 시험에서 평가된 발생기 동물은 적어도 사람의 유아기 후기/청소년기 초기부터 성적 성숙까지 포괄한다. 예를 들어, 6주 사이노몰거스 원숭이 시험은 2.5세 이상의 동물을 포함하는데, 이는 대체로 사람에서 약 10세 이상에 상응. 그러나 일부 출생후 사건 (예, 면역계 발달)은 더 어린 사람 연령으로 외삽도 가능하다고 함
- 소아 안전성에 대한 추가적인 비임상 자료는 모체 노출을 통한 에볼로쿠맙이 발생 중인 사이노몰거스 원숭이 (0-2세 사람에 상응하는 연령)에게 미치는 잠재적 영향을 평가하기 위하여 수행된 출생 전후 발생 시험 (Weinbauer et al, 2012)에서 제공된다. 발생독성 NOEL은 50 mg/kg Q2W 였으

며 에볼로쿠맙-관련 효과는 어미에서 예상된 약리학(혈청 LDL-C 및 총 콜레스테롤 저하)에 국한되었다.

- 이들 유년기 단계에서 에볼로쿠맙의 비임상 안전성 프로파일은 성체 동물에서 관찰된 것과 동일하였다. 이들 시험에 사용된 동물의 연령을 통해, HoFH 적응증에 대하여 평가되고 있는 소아 연령 범위 (≥12세)의 평가를 뒷받침할 수 있는 비임상 안전성 근거가 제공된다.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 제출한 시험자료

  In vitro 약력학 시험: 4종

  In vivo 약력학 시험: 2종

  2차 약력학 시험 : not reviewed

  안전성약리 1종

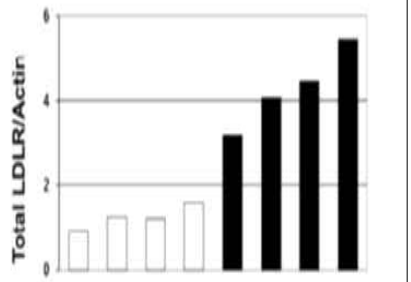
- PCSK9은 LDLR의 재순환 및 조절에 중요한 역할을 하는 것으로 제시되었다. PCSK9는 간에서 발현되며 분비된 후 세포 표면 LDLR에 직접 결합, 내재화 및 리소좀으로 이동을 포함하는 기전을 통해 간세포 표면 LDLR의 하향 조절을 유발한다. 간 LDLR의 하향 조절은 순환 LDL-C 수준을 증가시킨다
- 에볼로쿠맙은 PCSK9에 선택적으로 결합하여 간세포 표면에서 PCSK9의 LDLR 결합을 감소시켜 PCSK9 매개성 LDLR 분해를 억제한다. 따라서 에볼로쿠맙에 의한 PCSK9 억제는 LDLR 재순환 증가를 통해 순환 LDL-C의 하향조절을 유발한다.
- 임상 프로그램을 뒷받침하는 약리학 및 약동학 시험은 햄스터 및 사이노몰거스 원숭이를 사용하여 이루어졌다.

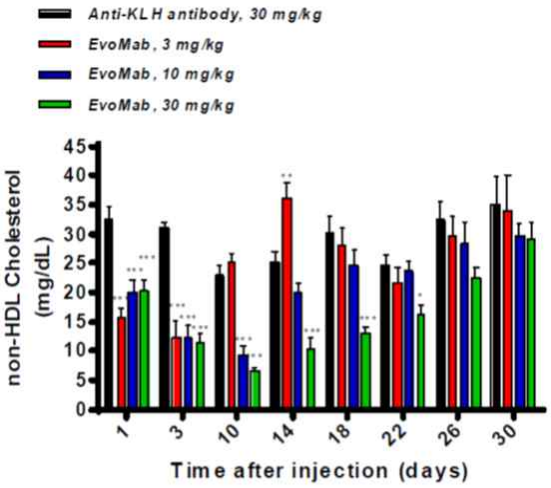
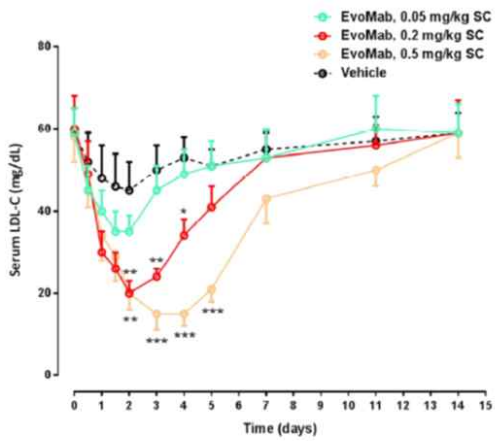
- 에볼로쿠맙이 인간, 사이노몰거스 원숭이 및 햄스터 PCSK9에 유사한 높은 친화력 (각각 KD=16,8, 및 14 pM)으로 결합하고 두 동물 종 모두에서 약리학적 활성을 띤다.

5.2. 효력시험

구분	제목	시험방법	결과요약	시험번호
In vitro	여러 종(species)의 PCSK9와 에볼로쿠맙의 결합 친화력 시험	인간, 사이노몰거스 원숭이, 햄스터, 마우스 PCSK9에 대한 에볼로쿠맙의 결합친화력 시험 시험법 KinExA, BIAcore® 평형 결합분석	PCSK9의 결합친화도 인간 K_D=16pM 사이노몰거스 원숭이 8 pM, 햄스터14 pM, >>> 마우스 17000 pM	R20080178
	LDLR・PCSK9 결합에 대한 에볼로쿠맙과 31H4.2의 억제효과	WT 인간 PCSK9, D374Y PCSK9(기능 획득 돌연변이)의 인간 LDLR 결합을 억제하는 에볼로쿠맙의 효능시험법 시험법: ELISA	에볼로쿠맙은 인간 LDLR 단백질에 자연형 및 GOF 돌연변이(D374Y) PCSK9이 결합하는 것을 강력하게 차단 에볼로쿠맙 IC_{50} WT PCSK9에 대해 1.94 ± 0.32 nM D374Y PCSK9에 대해 0.25 ±	R20080177

			0.16 nM	
	세포 내 LDL uptake에 대한 에볼로쿠맙의 영향	에볼로쿠맙의 WT PCSK9, D374Y PCSK9의 LDL 조절에 대한 효과 측정 시험방법 HepG2 형광 표지 LDL의 흡수 측정	고수준의 LDLR 을 발현하는 인간 간세포 암종 세포주(HepG2)를 이용한 세포 기반 생물학적 검정법에서 인간 자연형 및 기능획득 돌연변이 PCSK9는 모두 LDL-C가 세포에 흡수되는 것을 농도 의존적으로 억제하고 알릴로맙은 이를 효과적으로 억제하여 LDL uptake를 증가시킴 에볼로쿠맙의 LDL uptake 증가 EC_{50} PCSK9에 대해 129.6 ± 22.3 nM D374Y PCSK9에 대해 12.7 ± 4.0 nM	R20080176
	에볼로쿠맙의 LDLR 단백질 조절에 대한 스타틴 병용효과	HepG2 세포를 여러 농도의 에볼로쿠맙과 배양하여 총 세포내 LDLR을 측정 시험법 항-LDLR 항체를 사용하는 Western hybridization	W/O 스타틴 에볼로쿠맙의 LDLR 단백질 수준을 1,3,10, ug/mL에서 농도의존적으로 1.2 - 1.6배 상승 W/ 스타틴 메비놀린 1 μg/mL은 단백질 수준 3.3배 증가, PCSK9 분비 1.39 ± 0.20배 증가 1, 3,10 μg/mL 에볼로쿠맙 + 1 μg/mL 메비놀린의 병용 시 LDLR 단백질 수준는 각각 약 4.1배, 4.4배, 및 5.5배 증가 → 간 LDLR 단백질 수준 증가에 대한 에볼로쿠맙과 스타틴 병용의 상가적 효과 입증됨.	R20080222

			 HepG2 cells were incubated with varying concentrations of evolocumab, and/or mevinolin (a statin) for 48 hours. Total LDLR protein levels were measured by Western hybridization and normalized to the levels of β-actin. The LDLR/actin ratio was set to 1 for untreated cells. *Source Report R20080222*	
In vivo	골든시리아햄스터에서 에볼로쿠맙 투여의 용량-반응 평가	투여방법 에볼로쿠맙 (3, 10, 또는 30 mg/kg)을 햄스터에 SC 주사로 1회 투여 측정 시간 경과별 혈액과 간검체에서 FPLC로 지단백 계열 물질 측정(TC, HDL, non-HDL) LDLR protein 측정	비-HDL-C 수치 에볼로쿠맙 3, 10, 30 mg/kg 투여 시 제3일에 비-HDL-C가 60% - 70% 감소되었고 각각 제10, 14 및 26일에 비-HDL-C 수준이 대조군 수준으로 회복됨 → 최대 효과는 모든 용량에 대해 비슷하였으나, 효과 유지 기간은 용량에 비례하였음 * 햄스터에서는 HDL-C가 LDLR의 리간드이고 혈청 HDL-C 저하로 이어짐 간LDLR 단백질 수준 에볼로쿠맙 투여군의 LDLR 수준은 2.9배 증가 3,10 mg/kg 에볼로쿠맙 투여군에서 LDLR 단백질 수준이 10일 및 10 이후에 베이스라인/대조 수준으로 회복되었고, 동시에 혈청 지질 수준도 기저치로 회복되었음.	R20080179
	사이노몰거스원숭이에서 에볼로쿠맙 투여 평가	에볼로쿠맙 SC 단회투여 후 PK/PD 평가 용량: 3,10, 30 mg/kg 2차: 0.05, 0.2, 0.5 mg/kg 혈액시료 중 LDL_C, HDL-C, TC, TG 측정	0.2 - 30 mg/kg 용량 범위에서 LDL-C 및 총 콜레스테롤 저하효과. 3 mg/kg 이상 투여 시 모든 용량에서 유의한 혈청 LDL-C 평균 감소(즉 치료 후 첫 7-14일 내에 80%)가 발생하였다. 이후 LDL-C는 베이스라인 수준으로 회복되었고, 회복 시간(즉, 효과 유지 기간)은 용량에 따라 달랐다.	R20090025

햄스터 혈청 중 non-HDL에 대한 에볼로쿠맙의 영향	사이노몰거스 원숭이 LDL-C에 대한 에볼로쿠맙의 영향
 Evolocumab (3, 10, or 30 mg/kg) or anti-KLH antibody (control) (30 mg/kg) were administered once to hamsters by SC injection at t = 0, and groups were sacrificed 1, 3, 10, 14, 18, 22, 26 and 30 days later. Results are expressed as the mean ± SEM for n = 4 to 6 hamsters per timepoint per group. (*) indicates $p < 0.05$, (**) indicates $p < 0.01$, and (***) indicates $p < 0.001$ for evolocumab-treated mice versus anti-KLH antibody-treated mice at the same timepoint. *Source Report R20080179*	 Evolocumab (0.05, 0.2, or 0.5 mg/kg) or vehicle were administered once to cynomolgus monkeys by SC injection. Results are expressed as the mean and standard error of the mean (SEM) for n = 5 monkeys per timepoint per group. (*) indicates $p < 0.05$, (**) indicates $p < 0.01$ and (***) indicates $p < 0.001$ for evolocumab-treated monkeys versus control/vehicle monkeys at the same timepoint. The p value of 0.05, determined by a linear mixed effect model followed by post-test pair-wise comparisons, was used as the threshold for statistically significant differences between any 2 groups.

5.3. 안전성약리시험(또는 일반약리시험)

- 에볼로쿠맙 (300 mg/kg) 단회 정맥내 (intravenous, IV) 투여후 심혈관 파라미터, 호흡수, 및 신경행동 기능에 미치는 영향이 원격측정되는 의식이 있는 사이노몰거스 원숭이에서 최소 24시간 동안 평가(110150)

- 모든 심전도는 정성적 및 정량적으로 정상 한계에 포함되었다. 심박수, 수축기, 이완기, 평균 동맥혈압, 동맥압, 또는 복강내 체온에 있어 에볼로쿠맙 관련 변화가 관찰되지 않았다.
- 호흡수 또는 신경행동에 있어 에볼로쿠맙 관련 변화가 없었다.

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험 (CTD 4.2.2)

5.4.1. 분석방법과 밸리데이션 보고서 (CTD 4.2.2.1)

- 밸리데이션 보고서

- 사이노몰거스 원숭이 및 햄스터 혈청 내 비결합 에볼로쿠맙 분석법 보고서 5건(암젠, 코반스, PPD)
- 사이노몰거스 원숭이 혈청 중 비결합 PCSK9 분석법 보고서 2건 (암젠, PPD)

Species	Analyte	시험법	메트릭스	기관	assay range (ng/mL)	CV criteria (QC/STD) (%)	Stability (Maximum Storage Conditions Tested)	Validation Report No.
사이노몰거스 원숭이	free PCSK9	ELISA	serum	암젠	10-1000	≤20	3 cycle	110599
사이노몰거스 원숭이	freel alirocumab	ELISA	serum	암젠	400-5000	≤20	-70℃ 175 일	111318
햄스터	free alirocumab	ECL	serum	암젠	500-28,000 (LLOQ~ULOQ)	≤ 15	-	112922

사이노몰거스 원숭이	free alirocumab	ELISA	serum	코반스	400-5,000 (LLOQ~ULOQ)	≤ 15	-	113479/Covance 8225-516
사이노몰거스 원숭이	free alirocumab	ECL	serum, milk	PPD	400-2,800	≤ 15	5 cycle	115226/PPD QMX2
햄스터	free alirocumab	ECL	serum	PPD	500-28,000	≤ 15	5 cycle	115227/PPD PMX2
사이노몰거스 원숭이	PCSK9	ELISA	serum	PPD	15.0-1,200	≤20	-	116170/PPD POY2

5.4.2. 흡수 (CTD 4.2.2.2)

- 개요

- 원숭이 대상 5건의 PK/PD 시험 수행
- 독성학 시험에서 용량 별 독성동태 평가

구분(목적)	시험제목	시험방법	결과 요약	시험번호
PK/PD	치료 경험이 없는 수컷 사이노몰거스 원숭이에서 AMG145에 대한 약동학/약력학 시험	군당 4마리, 6군 투여방법 IV 3.0 mg/kg SC 0, 3,10,30mg/kg	약동학 지표: 표 LDL-C 추이: 그림 →비결합 AMG 145와 LDL-C 관련반응 특징 규명됨	111322
	인간에서 AMG 145의 약동학 및 약력학 예측	사이노몰거스 원숭이에서 파라미터와 예측 반응모델을 근거로 인간에서의 에볼로쿠맙 농도 프로파일 산출과 LDL_C 감소효과 예측	독성 시험 NOAEL, 인간 PK 예측을 근거로 420 mg IV에서, 노출 한계는 Cmax에 근거하여 41 및 AUC에 근거하여 17로 예상됨.	11721
병용효과	사이노몰거스 원숭이 혈장 검체 내 로수바스타틴의 LC/MS/MS를 사용한 정량적 측정(시험 번호 115757)	-	-	115757
생물약제학	수컷 사이노몰거스 원숭이에서 교차 설계로 단회 피하 투여 후 두 가지 AMG 145 제형의 약동학 및 약력학 분석	군당 3마리, 2군 x 2 period 시험물질 AMG 145 70 mg/mL (대조군) AMG 145 120 mg/mL (시험군) 투여방법 단회 SC 투여, 3.5 mg/kg,	시험군과 대조군의 Cmax 및 AUC_{0-t}비 점추정값은 각각 0.79 (90% CI 0.71-0.89) 및 0.73 (90% CI 0.63-0.85) → PCSK(억제정도는 두 군간에 유사하여 PK 차이가 PCSK9 시간-농도프로파일에 큰 차이를 나타내지는 않았음	111611

	수컷 사이노몰거스 원숭이에서 단회 피하 투여 후 3가지 AMG 145 제형의 약동학 및 약력학 분석	군당 3마리, 3군, 평행군 시험물질 대조 물질(AMG 145 70 mg/mL), 시험 물질 (AMG 145 120 mg/mL 및 140 mg/mL) 투여방법 단회 SC 투여, 17.5 mg/kg	70 mg/mL (대조군) Cmax, AUC_{0-} 219 mg/mL, 2670 mg*hr/mL 120 mg/mL 치료(시험군) 207mg/mL, 1990 mg*hr/mL 140 mg/mL 치료(시험군) 209mg/mL, 2130 mg*hr/mL → PCSK(억제정도는 세 군간에 유사하여 PK 차이가 PCSK9 시간-농도프로파일에 큰 차이를 나타내지는 않았음	116654

5.4.2.1 단회투여 약동학 시험

- 일반적 특징

- SC 단회, 0.05-30mg/kg 투여 시 용량 증가에 따라 비결합 CL/F, Vss/F의 감소 및 용량 비례보다 더 큰 Cmax 증가가 관찰되었다. 최대 농도까지 시간 (Tmax) 중앙값은 3.0일이었다
- 0.05-30mg/kg SC 단회 투여 시 약동학은 비선형 약동학으로 확인되었으며, 이는 겉보기 청소율 (CL/F) 감소 및 용량 증가 시 0.2-30 mg/kg에서 용량 비례를 상회하여 증가하였다 (용량이 약 150 배 증가할 때 약 3000배 증가). Tmax 중앙값은 모든 군에서 ~3일이었다. 절대 생체이용률 점 추정값은 0.82 SC 투여 후 전신 흡수 정도가 높음을 시사한다.
- 베이스라인 혈청 LDL-C 측정값은 안정적이었다. 단회 투여를 통해 치료 후 첫 7-14일 이내에 모든 치료군에서 평균 LDL-C가 유의하게 감소되었다(80%, $p < 0.001$). 평균 혈청 LDL-C가 베이스라인 수준으로 회복되는 시간은 6-30 mg/kg 에서 용량의존적이었다.(최대 63일)

5.4.2.2. 다회투여 독성동태

- 골든 시리아 햄스터를 대상으로 4주 동안 30, 100 또는 300 mg/kg의 주1회(시험 112699), 3개월 동안 100 또는 300 mg/kg의 주1회(QW) (시험 114375), 및 104주 동안 10, 30 또는 100 mg/kg의 2주 마다 1회(Q2W)의 에볼로쿠맙 반복 피하 투여 후, TK 특징을 확인하였다.
- 제시된 용량 범위에서, Cmax 및 AUC0-last값에 근거한 노출은 대략적으로 용량에 비례하여 증가되었고 이러한 장기 시험에서 Q1W 또는 Q2W 투여 시 뚜렷한 (>2배) 에볼로쿠맙 축적은 관찰되지 않았다. 에볼로쿠맙 TK 파라미터에서 성별 차이는 확인되지 않았다. 골든 시리아 햄스터에 104주간 반복 투여 시 최저 혈청 에볼로쿠맙 농도의 뚜렷한 시간 의존적 TK 변화는 없었다.
- 사이노몰거스 원숭이에 6주(시험 110149) 또는 6개월(시험 110359) 동안 3-300 mg/kg의 주1회 투여 후 에볼로쿠맙의 TK 특징을 확인하였다.
  - 제시된 용량 범위에서, Cmax 및 AUC0-t 값에 근거한 노출은 대체로 용량에 비례하여 예상한 정도로 증가되었고 예상한 정도(2-4배)의 에볼로쿠맙 축적이 주 단위 투여 시 관찰되었다. 에볼로쿠맙 TK 파라미터에서 성별 차이는 확인되지 않았다. 비결합 에볼로쿠맙 농도-시간 프로파일은 시험 용량에서 주로 선형 동태를 나타냈다. 사이노몰거스 원숭이에 6개월간 반복 투여 시 최저 혈청 에볼로쿠맙 농도의 뚜렷한 시간 의존적 변화는 없었다.
- 사이노몰거스 원숭이에 50 mg/kg의 Q2W SC 투여 후 수태 제133일(GD133)에 관찰된 평균 혈청 에볼로쿠맙 Cmax 및 AUC0-τ값은 각각 598 μg/mL 및 5600 day•μg/mL (134400 hr•μg/mL)였다.

이러한 결과는 원숭이를 대상으로 한 이전 에볼로쿠맙 독성 시험에서 30 mg/kg/week SC 투여 후 관찰된 것과 비슷하였다. 분만 후 14일에 새끼 대 어미의 평균 에볼로쿠맙 농도비가 3.7배 더 높았다. 분만 후 91일에, 어미의 에볼로쿠맙 혈청 농도는 검출할 수 없었고 새끼의 혈청 에볼로쿠맙 농도는 검출 한계 미만이거나 검출 한계 근처였다.

5.4.3. 분포

- 미수행

5.4.4. 대사

- 미수행

5.4.5. 배설

- 미수행

5.4.6. 약동학적 약물상호작용

- 사이노몰거스에게 로수바스타틴을 단독으로 또는 에볼로쿠맙과 함께 투여한 병용 투여 독성 시험에서 비결합 에볼로쿠맙 혈청 및 총 로수바스타틴 혈장 농도가 병용 투여 독성 시험에서 측정되었다(독성학 요약서). 그 결과 사이노몰거스 원숭이에서 에볼로쿠맙이 로수바스타틴 농도에 영향을 미치지 않은 것과 로수바스타틴이 비결합 에볼로쿠맙 혈청 농도를 변화시키지 않았음을 입증하였다.

5.5. 약리에 대한 종합 의견

- 에볼로쿠맙은 인간 PCSK9에 높은 친화력 (KD=16pM)으로 결합하여 PCSK9 및 LDLR의 상호작용을 저해하여 간 LDLR 단백질 수준을 증가시키고 LDL-C를 감소시킴이 예측된다.
  - 에볼로쿠맙은 햄스터 및 사이노몰거스 원숭이 PCSK9에도 높은 친화력 (각각 KD=14pM 및 8 pM)으로 결합하며 두 종 모두에서 생체 내에서 약리학적 활성을 띄고 PCSK9-매개성 LDL 흡수 감소를 완전히 가역시킨다.
  - 에볼로쿠맙은 스타틴 존재 하에서 LDLR 단백질 수준을 감소시키고 LDL-C을 추가 감소시킨다.
- 골든 시리아 햄스터와 사이노몰거스 원숭이에서 에볼로쿠맙의 동태를 특징짓기 위해 일련의 약동학 및 약력학 시험이 수행되었고, 그 결과 인간에서 에볼로쿠맙 PK 파라미터를 예측하고 임상에서의 용량선정의 근거를 제시하였다.
  - 원숭이에서, PK 시험을 통해 관찰된 에볼로쿠맙 분포 용적은 광범위한 혈관 외 분포 부재를 나타내며 검출이 불가능한 수준으로 비결합 PCSK9 혈청 농도 감소를 동반한다, 원숭이의 용량 의존적 비선형 PK는 에볼로쿠맙 소실이 PCSK9 결합을 포함하며, 이것이 관찰된 비선형성의 원인일 가능성이 높음을 시사하고 있음.
  - 햄스터 및 사이노몰거스 원숭이 TK 시험에서 관찰된 용량 비례 노출 증가는 에볼로쿠맙 청소의 포화 요소가 고용량에서 도달할 수 있음을 시사하였다. 이는 인간에서 동일한 기전이 관찰된 용량-의존적 포화가능 비선형 PK를 설명할 수 있을 것이다.
- 반복 투여, 생식, 및 일생(lifetime) 약리학 시험에서 인간 노출에 대한 수용 가능한 비임상 배수가 관찰되었다. 햄스터 및 원숭이 시험에서 관찰된 낮은 항-에볼로쿠맙 항체 발생률은 에볼로쿠맙

PK/TK 파라미터 추정값이 이 기전에 의한 청소 변화를 통해 영향을 받지 않았음을 보증하였다.

- 에볼로쿠맙은 표적-매개성 소실과 부합하는 비선형 PK, 그리고 제한적인 조직 분포를 시사하는 낮은 분포 용적을 보였다
- 혈청 비결합 에볼로쿠맙 및 LDL-C 사이에 농도-반응 관계가 관찰되었다.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성

- EMA 제출 및 허가 공증서 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적 자료: 총 12건
- 단계별
  - 1상 10건
  - 3상 임상시험 : 2개(적응증 관련)
    * 1차성 고콜레스테롤혈증 환자 대상 안전성유효성 임상시험 : 11건, 추가 2건
- 신청 적응증에 대한 안전성・유효성 임상 : 2개
  - 위약대조시험(233): 3상 핵심 임상 1개
  - 연장시험(271): 1개, 2/3상, 중대한 가족형(동형 및 이형) 고콜레스테롤형증, 분리반출법 대상자 포함

< 에볼로쿠맙 임상시험 자료 개요>

6.3. 생물약제학시험

- 생물약제학 시험: 2건
- PK: 항원 특이적 결합 항체 사용하여 PCSK9 비결합 에볼로쿠맙 측정
- LDL-C: calcurated LDL-C(Friedewal 공식), UC-LDL-C(UC 후 VLDL 제거후 측정)
- 에볼루쿠맙 비결합 PCSK9 농도
- ADA 및 중화항체 비교시험: 전기화학발광 가교분석법

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
	생물약제학 시험							
1상	20110168	3.5 mL 개인용 주사기 1개 대비 프리필드 AI/펜 3개를 통해 SC로 투여 시 AMG145의 약동학 비교	공개, 무작위배정, 평행시험	건강한 성인 (18세-55세) 292명	AI/펜 140 mg 3개 및 AMD 420 mg 1개로 총 420 mg 에볼로쿠맙 투여	단회	**<약동학>** C_{max}, AUC_{last} **<약력학>** UC LDL-C, 비결합 PCSK9 농도 **전달 장치 평가** **안전성** 이상반응, 임상실험실적 검사, 활력징후, ECG	- AMD 및 AI/펜 기기는 약동학/약력학적으로 동등함.
1상	20120133	프리필드주사기와 프리필드 AI펜을 통해 SC로 투여 시 AMG145의 약동학 비교	공개, 무작위배정, 교차시험	건강한 남성 및 여성 96명	시퀀스 1: AI/펜 이후 PFS 시퀀스 2: PFS 이후 AI/펜 에볼로쿠맙 140 mg 투여	단회	**<약동학>** C_{max}, T_{max}, AUC_{inf} **<약력학>** UC LDL-C, 비결합 PCSK9 농도 **<안전성>** 이상반응, 임상실험실적 검사, 활력징후, ECG	- PFS 및 AI/펜 기기는 약동학/약력학적으로 동등함.

< 심사자 의견>

- 제조방법 변경에 따른 별도의 약동학 비교임상 미실시함
  - 제조방법의 변경 수준이 중대하지 않아 품질 비교동등성을 확보. 제 2상 및 제 3상 임상시험에서, 공정 1 또는 공정 2를 이용하여 제조된 에볼로쿠맙은 일관된 약동학 및 약력학 프로파일 보인다고 판단 가능함
- 시판용 원료 의약품을 함유한 AMD 및 PFS 및 AI 제형에 대한 2건의 시험에서 모두 제형 간에 약동학적 동등성이 관찰되었고 시간 경과에 따른 UC LDL-C 및 비결합 PCSK9 혈청 농도의 감소 양상이 동등함을 보여 임상 및 시판용 제형간의 가교를 뒷받침하고 있음

6.4. 임상약리시험

- (개요) 총 26건의 임상시험에서 약동/약리학 자료 확보
  - 1상 안전성내약성 및 약동/약리시험 8개: 건강인 약동학6건, 환자 약동학1건, 내인성인자시험1건
  - 생물약제학 2건
  - 안전성 및 유효성 시험: 16건
- 임상약리시험을 통해 얻어진 주요 정보
  - 투여 용량과 노출도 및 약리학적 반응의 관계
  - 간장해 환자에 대한 에볼로쿠맙의 PK, PD 영향
  - 기타 인구학적 요송, 환자군별, 신장애,정도에 따른 PK/PD에 영향을 미치는 요소
  - 항에볼로쿠맙 항체 생성과 약리학적 효과에 미치는 영향

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
	임상약리시험							
1상	20120136	에볼로쿠맙 140 mg SC 투여 후 개체 내 약동학 프로파일 변동성 분석; 에볼로쿠맙의 안전성, 내약성 및 면역원성 평가	개방 표지, 교차	건강한 남성 및 여성	에볼로쿠맙 140 mg SC (56일 간격으로 2회 투여)	112일	개체 내 약동학 및 약리학(LDL-C 감소)적 변동성, 안전성	각 투여 주기에서 약동학 파라미터는 유사했다. 에볼로쿠맙 약동학의 변동성은 개체 내보다 개체 간에서 컸다. 에볼로쿠맙의 내약성은 좋았다.
1상	20120101	1.1% CMC, 0.7% CMC, 또는 양성 대조(시트르산나트륨) 용액의 위약을 SC bolus 투여 시 통증 점수 및 이상반응 비교	무작위배정, 교차	건강한 남성 및 여성	위약	2일	통증 평가 지표(visual analogue scale), 안전성	에볼로쿠맙 120 mg/mL, 140mg/mL에 상응하는 위약 제형은 통증 측면에서 내약성이 좋았다. 두 개 제형 모두 양성 대조군 대비 낮은 통증 점수를 보였다.
1상	20120341	경도 또는 중등도 간장애 환자에서 에볼로쿠맙 단회 SC 투여 시 안전성, 내약성, 약동학, 약력학 및 면역원성 프로파일 평가	개방 표지 (간장애)	경도-중등도 성인 간장애 환자 또는 건강한 성인	에볼로쿠맙 140 mg 단회투여	57일	일차: PK(C_{max}, AUC_{last}) 파라미터 이차: 안전성, $AUEC_{day1-57}$, 혈청 중 PCSK9 농도	경도 또는 중등도 간장애 환자에게 에볼로쿠맙을 투여했을 때 약리학적 프로파일은 건강한 사람과 유사했다. 간장애 중증도가 증가하면 에볼로쿠맙의 노출은 감소했다.
1상	20080397	에볼로쿠맙 SC 투여 (5 ascending)와 IV 투여 시 약동학, 약력학 및 면역원성 프로파일 분석	이중맹검, 무작위배정, 위약대조(단회, 증량 투여)	건강한 남성 및 여성	에볼로쿠맙 (7, 21, 70, 210 또는 420 mg SC; 21 또는 420 mg IV), 위약	85 - 113일	안전성, PK/PD(LDL-C) 프로파일	에볼로쿠맙 최대 420 mg 단회투여 시 내약성이 좋았다. 단회 투여 시 용량 의존적인 평균 LDL-C, TC, ApoB 감소를 보였다. 에볼로쿠맙은 SC 및 IV 단회 투여 후 비선형적 약동학을 나타냈다. 약물 노출은 용량 비례보다 크게 증가하였다.
1상	20110121	일본인에서 에볼로쿠맙 SC 투여 후 약동학, 약력학 및	이중맹검, 무작위배정, 위	건강한 남성 및 여성 (일본인 과	일본인: 에볼로쿠맙 70, 210 또는 420 mg SC 또는 위약,	85일	안전성, 내약성, 면역원성 프로파일, PK/PD (LDL-C) 프로파	일본인에서 에볼로쿠맙 70-140 mg SC 투여 후 내약성은 좋았고, 비선형 약

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
		면역원성 프로파일 평가; 일본인과 백인 간 약동학, 약력학, 내약성 및 안전성 프로파일 비교	약대조	백인)	백인 에볼로쿠맙 210 mg SC 또는 위약		일	동학을 보였다. 일본인과 백인의 약동학 및 약력학 프로파일은 유사했다.
1상	20080398	에볼로쿠맙 SC 다회 투여 후 안전성, 내약성, 약동학, 약력학 및 면역원성 프로파일 평가	이중맹검, 무작위배정, 위약 대조 (다 회 증 량 투여)	스타틴 투여중인 성인 고지혈증 환자 또는 성인 HeFH 환자	에볼로쿠맙 14 또는 35 mg SC QWx6; 140 또는 280 mg SC Q2Wx3; 420 mg SC QMx2 또는 위약	85일	안전성, 내약성 및 면역원성(항-AMG145 항체), 약력학(지질 프로파일, ApoA1, ApoB, CRP, PCSK9), 약동학	에볼로쿠맙을 최대 420 mg까지 다회 투여했을 때 내약성은 좋았다. 다회투여 시 비선형약동학을 보였으나 140 mg SC 초과하는 용량의 범위에서는 선형 약동학을 나타냈다. QM과 Q2W 용량에서 축적량이 더 적었다.

- 에볼로쿠맙 약물동태(건강인 단회 투여) 특징
  - SC 투여의 절대생체이용률: 55 %
  - tmax 3~4 일,
  - 용량 별 PK는 비선형적이나 선형이탈도는 그리 높지 않음, 소실은 포화가능 표적매개 청소율에 의존적(작용기전의 특징)
  - 유효반감기 약 11-17 일 추정
- 에볼로쿠맙 단독 (Study 20101154) 또는 스타틴과 병용 투여 받은 (Study 20101155) 원발성 고지질혈증 (이형접합 가족성 및 비가족성) 및 혼합형 이상지질혈증 환자에서, 제 2 주 및 12 주의 혈중 최저 농도 비교는 420 mg QM용법으로 투여 시, 제 4 주 및 12 주에 최저치의 약 2-3 배 축적을 입증했고, 140 mg SC Q2W 용법으로 투여 시 평균 미결합 에볼로쿠맙 혈청 농도에 있어 약 3 배의 축적을 보여 주었다.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

1상	20120341	경도 또는 중등도 간장애 환자에서 에볼로쿠맙 단회 SC 투여 시 안전성, 내약성, 약동학, 약력학 및 면역원성 프로파일 평가	공 개 (간장애)	경도-중등도 성인 간장애 환자 또는 건강한 성인	에볼로쿠맙 140 mg 단회투여	57일	일차: PK(C_{max}, AUC_{last}) 파라미터 이차: 안전성, $AUCEC_{day1-57}$, 혈청 중 PCSK9 농도	경도 또는 중등도 간장애 환자에게 에볼로쿠맙을 투여했을 때 약리학적 프로파일은 건강한 사람과 유사했다. 간장애 중증도가 증가하면 에볼로쿠맙의 노출은 감소했다.

- 약동학

  에볼로쿠맙 140 mg SC 단회 투여 시 노출은 간장애가 증가할수록 감소하였다. 간장애가 없는 건강한 시험대상자와 비교했을 때, 경증(Chil-Pugh A)환자는 AUClast수치가 39%, Cmax수치가 21% 낮았다 중등도 간장애(Child-Pugh B) 시험대상자의 경우 AUClast 는 47% 낮았고 Cmax 는 34% 낮았다.

- 약력학

  LDL-C 농도의 AUEC(day1-57)는 건강, 경증 간장애, 및 중등증 간장애 군에 걸쳐 유사하였다 (각각 104 mg/dL, 105 mg/dL, 및 106 mg/dL; p = 0.12).

- 베이스라인 PCSK9 농도는 건강, 경증 간장애, 및 중등증 간장애 군에 걸쳐 유사하였다 (각각 343 ng/mL, 339 ng/mL, 및 343 ng/mL; p = 0.43). 에볼로쿠맙 투여에 따른 PCSK9 농도-시간 프로파일도 유사하였다.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

- 원발성 및 혼합형 고지혈증 환자 대상 에볼로쿠맙 단독, 각기 다른 용량 및 강도의 스타틴 병용하에서 시험 시 스타틴 요법은 에볼로쿠맙 노출에 유의한 영향을 주는 주요 공변량임이 확인되엇다. 단일요법에 비교하여 에볼로쿠맘 + 스타틴 단일요법은 환자에서 제 12주에 평균 비결합 에볼로쿠맙 혈청 농도는 32% (140 mg SC Q2W) 또는 26% (420 mg SC QM) 더 낮음

- 그러나 스타틴 병용이 PCSK9 및 LDL-C에 대한 약략학적인 효과에는 영향을 미치지 않음

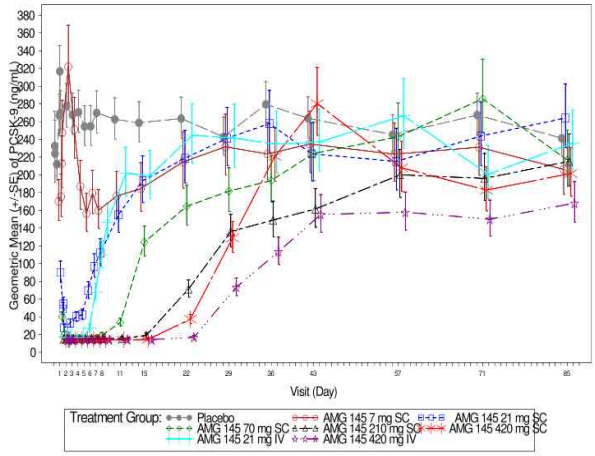
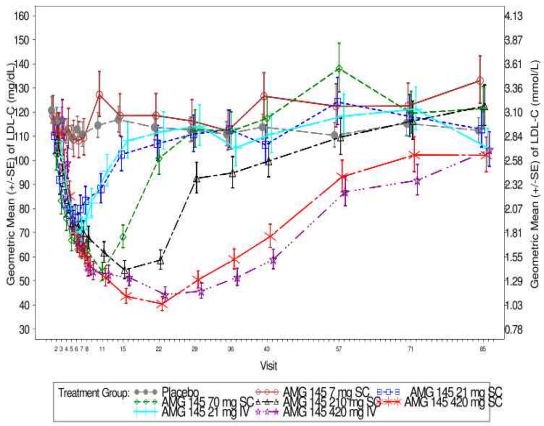
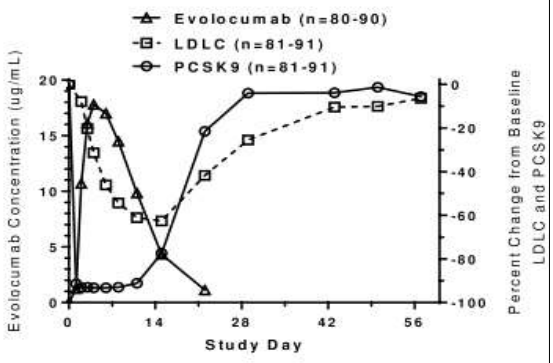
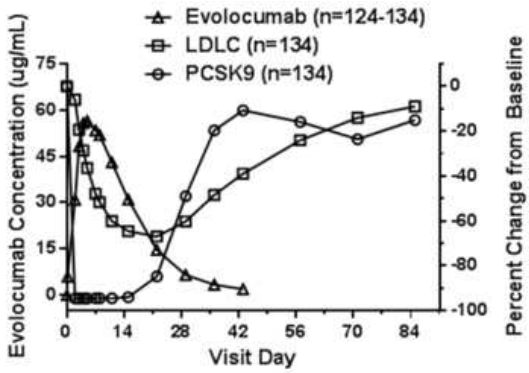
6.4.4. 집단 약동학시험

- 11 건의 제 1, 2, 및 3 상 시험에 참여한 > 5400 명 환자의 통합 자료와 (시험 20080397, 20080398, 20090158, 20090159, 20101154, 20101155, 20110114, 20110115, 20110116, 20110117, 및 20110109) PK/PD 모델링을 통하여 분석되었다.
- 미결합 에볼로쿠맙 약동학은 원발성 고지질혈증 (이형접합 가족성 및 비가족성) 및 혼합형 이상지질혈증, HeFH 단독, 그리고 HoFH 단독 환자 간에 상이하지 않았다
- 신기능 감소에 따른 항체의약품의 약동학이 변화하지 않을 것으로 예상하여 별도 시험은 미수행, 집단 약동학 모델 이용하여 분석 시 경증 내지 중등도 신기능 장애자는 정상인에 비하여 약동학 및 약력학 프로파일의 차이를 나타내지 않았음이 제시되었음.
- 체중은 에볼로쿠맙 Ctorugh 의 중요한 공변량임이 확인되엇다. 그러나 LDL-C의 감소효과에는 양상에는 영향을 주지 않았다. 기타 성, 연령, 인종 등의 인구학적 요인은 관찰되지 않았다.

6.4.5. 약력학시험(PD) :

- 에볼루쿠맙 투여 용량과 PCSK9 농도 및 LDL-C 감소 관계

- 에볼로쿠맙 농도별 SC 또는 IV 단회 투여 시험(Study 20080397)에서, 에볼로쿠맙에 의한 비결합 PCSK9 감소 정도 및 기간은 용량의존적이었다. 평균 비결합 PCSK9는 몇 시간 이내에 LLOQ (15 ng/mL) 미만의 농도로 감소하였고, 일정 기간 유지되었으며 이어서 이는 베이스라인으로 또는 베이스라인 쪽으로 돌아왔다. 에볼로쿠맙에 의한 비결합 PCSK9 감소 정도 및 기간은 LDL-C의 변화와 높은 상관관계가 있었다.

에볼로쿠맙 단회투여에 따른 PCSK9 농도 변화	에볼로쿠맙 단회 투여에 따른 LDL-C 농도 변화
	
PK/PD: 140mg SC	PK/PD 280 mg SC
	

- 투여 횟수와 용량과 PK/PD 관계

- 다회 투여 시험에서, 비결합 PCSK9 혈청 농도의 시간적 변화가 Q2W 및 QM 요법 모두에서 관찰되었고, 이는 투여 기간 종료 시 베이스라인 쪽으로 돌아오는 특징이 있었다. Q2W 요법은 최대 PCSK9 감소가 덜하였으나, 투여 기간 종료 시 베이스라인 쪽으로의 복귀 또한 덜하였다. . 예를 들어, 시험 20101154에서 140 mg SC Q2W 요법은 투여 후 1주에 평균 비결합 PCSK9 최대 감소가 <50 ng/mL였고, 투여 기간 종료 시 평균 비결합 PCSK9 약 100 ng/mL를 유지하였다. 반면, QM 요법은 최대 효과가 나타난 투여 후 1주에 거의 완전한 억제를 보였으나, 투여 기간 종료 시 비결합 PCSK9 농도는 약 150 ng/mL로 돌아왔다. 비결합 PCSK9 혈청 농도가 베이스라인으로 돌아온 것은 투여 기간에 걸쳐 비결합 에볼로쿠맙 혈청 농도가 감소한 것과 부합하였다.

6.4.6. 면역원성

- FoFH 환자 80명 중 0명, 전체적으로, 임상시험에 포함된 에볼로쿠맙 투여 시험대상자에서 1% 미만의 항체 양성을 나타내었으며 모두 중화 항체 미검출되었음.

- 항-에볼로쿠맙 항체 양성결과와 혈중 PK 및 PCSK9 농도에 미치는 영향은 거의 없음

<임상약리에 대한 심사자 의견>

- 에볼로쿠맙 약력학은 내적 요인, 외적 요인, 및 주요 인구학적 공변인에 의해 의미있게 영향을 받지 않는 특징이 있음

⇒ 모든 환자 집단에 대해 다음과 같은 용량 선정 근거가 적용된다.

- 주요 약동학 및 특히 약력학 특성은 HoFH 환자에 대해 140 mg SC Q2W 대신 420 mg SC QM 투여 용법의 적절성을 뒷받침한다.
- 전체적으로 낮은 면역원성과 결합 항체 형성이 약동학 및 안전성에 대한 영향이 미미함

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

- 신청 효능효과:

12세 이상의 소아 및 성인 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증환자에서 다른 지질저하제와의 병용. 심혈관계 이환율과 사망률에 대한 이 약의 효과는 아직 확인되지 않았다

- 유효성안전성 임상시험

- HoFH 대상 임상시험 2편(2/3상 1편, OLE 1편)

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여방법/기간	기본요법	평가항목	결과
2/3상	20110233	Part A: 2상, 공개-라벨, 단일군, 파일럿 Part B: 3상, 이중 맹검, 무작위배정, 위약대조	HoFH 환자 PartA: 8명 PartB: 49명	Part A: 에볼로쿠맙 420 mg SC QM 12주 Part B: 에볼로쿠맙 또는 위약 420 mg SC QM 12주	저지방 식이, 다른 지질 저하 약물을 적어도 4주간 안정적으로 투여	유효성 :LDL-C 및 다른 지질 파라미터 안전성 내약성 PK	• LDL-C 변화 평균 (%): -23.1% • 투여군 간 차이 (vs. 위약군): -30.9% • 12세 이상 청소년 피험자(%): -26.0%
2/3상	20110271	다기관, 공개, 장기 연장시험	Study 20110233을 완료한 HoFH 대상자 또는 비 모시험 (치료받은 적 없는) 가족성 고콜레스테롤혈증 환자 (지질분리반출 실시환자 포함) N>96	지질분리반출 미실시 환자: 420 mg QM 지질분리반출 실시 환자: 420 mg Q2W 장기 연장시험	기존의 지질 저하 약물 (예: 스타틴, 콜레스테롤 흡수 저해제, 담즙 제거제, 또는 상기 약물의 병용) 및 저지방 식이를 적어도 4주 이상 안정적으로 유지	장기안전성 이차 유효성 평가변수 :지질파라미터 변화율	• 기저치로부터 LDL-C 변화 평균 (%): -12주: -19.0% -24주 : -23.1% -36주: -26.2%

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

<동형접합성 고콜레스테롤혈증 환자에 대한 에볼로쿠맙의 안전성유효성 시험 (3상, 이중맹검, 무작위배정, 위약대조), TELSA 20110233, part B>

- 목적: HoFH 환자에서 에볼로쿠맙 420mg 매달 피하주사 요법이 12주간 LDL-C 저하에 대한 효과 측정
- 설계 : 2 파트 구성

- 파트 A (제 2 상, 공개 파일럿 시험) 및 파트 B (제 3 상, 무작위배정-대조 이중-눈가림, 위약-대조)
- 대상자
  · 진단기준 : 유전적 확증(동형접합 또는 복합이형접합 돌연변이 동반) 또는 10세 이전 황색종의 증상이 나타타거나 양친에서 이력이 있는 경우로 미치료 시 LDL-C > 500 mg/dL인 자
  · 선정기준 : 최소 4주간 안정적인 저지방식이와 기존 지질저하요법을 받는 한자
  LDL-C ≥130mg/dL
  · 기본치료: 스타틴 ±에제티미브 등 안정적인 지질강하 요법 단, 지질분리반출요법은 제외
- 대조군: 위약대조
- 투여기간 및 평가: 에볼로쿠맙 420mg 또는 위약, SC, QM, 12주
- 1차 유효성 평가변수 : 12주째의 LDL-C의 기저치 대비 저하율(%)

- 환자의 인구통계학 및 기저치 특성
- 49명, 위약군 16명, 시험군 33명
- 연령: 13-57세, 12세~18세 10명 포함(20.4%)
- 유전형: 동형접합형 49.0%, 복합이형접합형 49.0, 이형접합형 2.0%
- 기저상태 지질저하 요법: 스타틴(아토르바스타틴 또는 로슈바스타틴) 100%, 에제티미브 병용>90%, 지질분리반출법 미시행 100%
- LDL-C 기저치 : 평균 349.4 mg/dL(~330-350 mg/mL)

- 유효성 평가변수
- (1차) 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증(HoFH) 환자에서 에볼로쿠맙 투여 12주 후 저밀도 지단백 콜레스테롤(LDL-C)의 베이스라인으로부터의 변화 백분율(%)
- 12주후 ApoB, TC, non-HDL, TC/HDL-C ratio, ApoB/ApoA ratio
- 6주와 12주의 평균 LDL-C, Apo B, TC, non-HDL-C, TC/HDL-C ratio, ApoB/ApoA1 ratio 등 변화 %
- 12주간 LDL-C의 감소가 15% 이상인 환자의 비율
- 12주째 PCSK9의 변화%

* 1차 유효성 평가변수는 UC-LDL-C 및 calc. LDL-C(Friedewald 식)로 제시되었으며 에볼로쿠맙 개발과정에서 주로 UC-LDL-C 수치가 일차적으로 사용되었으며 두 측정법 간의 연관성을 제시하였음.

- 유효성 평가결과
- 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증(HoFH) 환자에서 에볼로쿠맙 투여 12주 후 저밀도 지단백 콜레스테롤(LDL-C)의 베이스라인으로부터의 변화 백분율(%)은 -23.1%, 위약의 경우 7.9%로 위약 대비 약 31%의 감소를 일으켰다($p<0.001$)
- 기타 다른 지질 파라미터도 위약 대비 통계적 또는 임상적으로 유의한 개선을 보였다.

- 특히, LDLR 결함이 있는 하위 환자군에서의 효과가 LDLR 의 기능적 결함이 확인되지 않은 환자군에서보다 더 큰 효과가 관찰되었다(-41% vs -16%)
- 12~18세 청소년에서의 LDL-C 저하 효과는 위약 대비 약 27%로 전체 집단에서의 효과와 유사하였다.

12주 후 기저치 대비 지질 변화 (%)	전체집단(FAS)			청소년(n=8)
	레파타군(n=33)	위약군(n=16)	효과 크기	
LDL-C(%)	**-23.1**	**7.9**	**-31 (p<0.001)**	**-26.7**
non-HDL(%)	8	-20	-30 **(p<0.001)**	
총콜레스테롤(%)	8	-17	-27 **(p<0.001)**	
ApoB(%)	4	-17	-23.1 (p<0.001)	-16.3
Lp(a)			-11.3 (p=0.08)	-17.3

- 이상반응
- 에볼로쿠맙 및 위약 그룹에서 각각 대상자의 36.4 % 및 62.5 %에서 이상반응이 보고되었다. 에볼로쿠맙 그룹에서 가장 빈번하게 보고된 3 가지 이상반응은 다음과 같았다 (에볼로쿠맙 ; 위약) : 상기도 감염 (9.1 % ; 6.3 %), 인플루엔자 (9.1 % ; 0 %), 및 위장염 (6.1 % ; 0 %). 중대한 이상반응, 사망, 및 이상반응에 기인한 시험 치료 중단은 없었다.
- 에볼로쿠맙 그룹에서 1명의 항체 양성반응이 나타났으며 중화항체 양성반응 없었다

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

<중증의 가족성 고콜레스테롤혈증 대상자에서 에볼로쿠캅의 장기 안전성, 내약성 및 유효성 평가시험 (다기관, 공개, 연장 임상) TAUSSIG 20110271>

- 설계: 장기 공개시험
- 목적: 중증 FH환자에서 장기 안전성 및 내약성 규명 및 2차적으로 LDL-C 및 다른 지질 파라미터에 대한 장기적 효과 측정
- 대상자 : 20110233 완료한 HoFH 또는 중증 FH 환자
  - 선정기준 : 관상동맥 심장질환이 있는 환자에서 ≥ 100 mg/dL [2.6 mmol/L]
    관상동맥 심장질환이나 동등한 위험이 없는 환자에서 ≥ 130 mg/dL [3.4 mmol/L]).
    분리반출법을 받은 대상자는 LDL-C 최소 기준의 요건 없음
    스크리닝 시 공복상태에서 중성지방이 ≤ 400 mg/dL (4.5 mmol/L)
  - 기본치료: 스타틴 등 안정적인 지질강하 요법 받음, 지질분리반출요법 허용
- 투여방법:
  - 에볼로쿠맙 420 mg Q2M
    지질분리반출술 환자 : (초기용량) 420mg QW→ 12주 후 두 용량 간 용량상향 및 하향 전환 가능
    * Non-responder : 탈락
- 평가변수

(1차) 장기 안전성 및 내약성

(2차)LDL-C 및 지질 수치 변화

• HoFH 환자의 인구통계학적 분포 및 기저상태

- 총 96명
- 연령: 평균 33.7세, 12세~18세 미만 13명 포함
- 기본치료: 스타틴±에제티미브 등 안정적인 지질강하 요법 받음, 지질분리반출요법 환자 31명
- 기저치 LDL-C : 320.6 mg/dL

• 유효성 결과

- 제 12 주에 19 %, 24주에 23%의 LDL-C 감소가 일어났다.
- 전체 HoFH 집단과 비교하여, 지질분리반출 실시, 지질분리반출 비실시, 및 청소년 그룹의 대상자는 장기 사용 시 전체집단과 유사한 정도한 LDL-C 감소를 보였다.
- HoFH 환자에서 420 mg QM에서 에서 420 mg Q2W로의 투여 빈도 증가는 약 6 % 더 큰 LDL-C 감소와 다른 지질 파라미터에서 추가적인 개선을 야기하였다
- 모든 대상자에서 이차 지질 평가변수도 임상적으로 유의하게 개선시켰다.
- 에볼로쿠맙의 장기사용 시 LDL-C 저하효과는 유지되었다(24 및 36 주에 각각 23 % 및 26 %의 감소). 지질분리반출법을 시행하는 환자의 효과는 그렇지 않은 환자에 비하여 효과가 낮았다

HoFH 환자의 에볼로쿠맙의 기저치 대비 지질 파라미터의 변화(24 주 중간분석)

24 주 후 지질 변화 %	전체(n=46)	지발반출법 시행 유무		비반출법 환자의 용량적정		청소년 (n=8)
		지발반출법(n=13)	비반출법(n=33)	QM(n=25)	Q2W(n=8)	
LDL-C(%)	-23	-20	-25	-16	-22	-22
반응자(>15%)	64	69	61	52	64	63
non-HDL-C	-21	-18	-23	-15	-21	-19
ApoB	-19	-15	-21	-11	-19	-16
Lp(a)	-13	-11	-13	15	-10	-10

• 이상반응

- HoFH 대상자의 55.2 %에서 보고되었다. 가장 흔하게 보고된 3 가지 이상반응은 비인두염 (6.3 %), 두통 (5.2 %), 및 인플루엔자 (5.2 %)였다. 중대한 이상반응은 7 명 (7.3 %)의 대상자에서 보고되었다.
- 1 명의 대상자가 모시험의 베이스라인 (에볼로쿠맙 치료 이전) 및 OLE 제 12 주에 모두 항-에볼로쿠맙 결합 항체에 양성 반응을 보였으나, OLE 제 24 주 및 제 36 주에는 음성이었다. 모든 방문에서 항-에볼로쿠맙 중화 항체에 양성 반응을 보인 대상자는 없었다.

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

<원발성 고지질혈증 (가족성 및 비가족성) 및 혼합형 이상지질혈증에서 스타틴 및 다른지질저하제와 병용, 스타틴 불내성환자 대상 유효성과 안전성 시험

⇨ 상세사항 비검토

- 에볼로쿠맙 140mg SC Q2W 또는 420 mg QM 투여 시 기저치 대비 55~75%의 LDL-C 감소가 일어났으며 장기투여 시 그 효과는 유지되었다. 최대 투여 효과는 일반적으로 투여 후 1~2 주에 얻어졌다.
- 치료군 별 효과

- 스타틴 및 스타틴과 다른 지질저하제와의 병용 시

(LAPLACE-2) 에볼로쿠맙은 로슈바스타닌 , 심사스타틴, 에제티미브와 병용 시 위약 대비 또는 아토르바스타틴 병용 시 에제티미브 대비 현저한 LDL-C 저하효과를 나타내었다($p < 0.001$).

(RUTHERFORD-2) 에볼로쿠맙은 위약 대비 현저한 LDL-C 저하효과를 나타내었다($p < 0.001$).

- 스타틴 불내성 환자

(GAUSS-2) 에볼로쿠맙은 에제티미브 대비 현저한 LDL-C 저하 효과를 나타내었다 ($p < 0.001$).

- 에볼로쿠맙 단독요법

(MENDEL-2) 레파타는 위약 및 에제티미브 대비 현저한 LDL-C 저하 효과를 나타내었다 ($p < 0.001$).

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 원발성 고콜레스테롤혈증 환자 대상 임상시험은 전반적인 대상자 분포, 베이스라인 특징 등에서 유사하였고 에볼로쿠맙의 결과 해석에 있어서도 일관된 결과를 보여주었다.

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서

- 해당 사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 에볼로쿠맙 420 mg QM은 HoFH 대상자에서 LDL-C 감소 (약 31 %)에 있어 위약보다 우월하였다. 추가적으로, 에볼로쿠맙 420 mg QM은 위약에 비해 ApoB, 총 콜레스테롤/HDL-C 비율, 총 콜레스테롤, 비-HDL-C, ApoB/ApoA1 비율, 및 Lp(a)를 감소시켰다
- HoFH 및 중증 HeFH 환자 대상 에볼로쿠맙의 장기안전성시험(20110271) 결과 전체 HoFH 분석군에서 LDL-C를 제 12 주에 19 %, 제 24 주에 23 %, 그리고 제 36 주에 26 %까지 감소시켜 효과가 유지됨을 보여주었다.
- 지질분리반출 비실시 HoFH 환자에서 환자에서 약 22 - 26 % 그리고 지질분리반출 실시 HoFH 환자에서 15 - 20 %의 LDL-C 감소가 관찰되었다
- 지질분리반출을 받지 않고 에볼로쿠맙 420 mg SC QM을 투여 받은 12세 이상 18세 미만인 청소년의 효과는 전체 환자군과 비교하여 유사하였다.
- 2 건의 HoFH 시험 결과는 HoFH 환자에서 12 주의 최대 48 주의 노출에 대한 자료에서 HoFH 집단 대상 에볼로쿠맙 장기 사용은 LDL-C 감소가 HoFH 환자 (전체, 지질분리반출 비실시, 지질분리반출 실시)에서 유지됨을 보여 주었다.
- 전반적으로 HoFH 환자에서 에볼로쿠맙의 LDL-C 저하 및 다른 지질 파라미터의 개선효과는 일관된 결과를 보여준다
- 원발성 고콜레스테롤혈증 및 혼합 지질혈증 환자를 대상으로 한 에볼로쿠맙의 안전성유효성 시험은 HoFH 환자에 대한 제한된 피험자 수로 인한 시험결과에 대하여 에볼로쿠맙의 LDL-C 저하 효과 및 다른 지질파라미터의 개선 효과를 완건하게 뒷받침할 수 있다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- HoFH환자의 안전성 분석군

- (20110233 시험) 전체 분석군으로 IP를 1회 용량 이상 투여받은 모든 시험대상자를 포함하여 분석
- (20110271 시험) HoFH 중간 분석군은 HoFH의 임상 기준을 충족하거나 보조적인 유전 정보를 가지고 있는 중간 분석군의 모든 시험대상자를 포함하였다.
- 주요 하위군으로 소아(12~18세 미만) 시험대상자를 대상으로 하였다.

- 주요 이상반응 요약

Preferred Term	Placebo QM (N = 16) n (%)	EvoMab 420 mg QM (N = 33) n (%)
Number of subjects reporting treatment emergent adverse events	10 (62.5)	12 (36.4)
Upper Respiratory Tract Infection	1 (6.3)	3 (9.1)
Influenza	0 (0.0)	3 (9.1)
Gastroenteritis	0 (0.0)	2 (6.1)
Nasopharyngitis	0 (0.0)	2 (6.1)
Nausea	2 (12.5)	0 (0.0)

Page 1 of 1

N = number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); QM = monthly
Coded using MedDRA version 16.1.

Source: Modified from Table 14-6.2.2 Part B of Study 20110233

- 사망 보고되지 않음
- 기타 중대한 이상반응: 시험 20110233의 part A 또는 part B에서 중대한 이상반응은 없었다 시험 20110271의 HoFH 중간 분석군 시험대상자의 7명 (7.3%)이 중대한 이상반응을 보고하였다. 1명 (2.4%)이 임상시험용 의약품을 중단하였다.
- 항에볼로쿠맙 항체는 전체 환자군에서 1명이 양성을 나타냈으며 중화항체는 없었다
- HCV 감염성이 증가할 가능성 때문에 잠재적인 C형 간염 사건에 대한 협의의 검색에서, 시험대상자에게 확인된 사건은 없었다
- 스타틴계 이용 시 당뇨병 관련 사건이 관찰되었기 때문에 이루어진 잠재적인 당뇨병 사건에 대한 협의의 검색에서 시험대상자에게 확인된 유일한 잠재적인 당뇨병 사건은 고혈압증증 1명이었다.
- 근골격 및 결합조직에 대한 이상반응은 20110233 PartB 임상시험에서 에볼로쿠맙군 1명 (3.0%)에서 근골격 통증 및 건염이 보고되었고; 위약군의 1명 (6.3%)에서 요통이 보고되었다. 중대한 이상반응이 보고되지 않았다. 시험 20110271에서는, HoFH 시험대상자 6명 (6.3%) (이 중 3명이 20110233 모시험에 참여)이 이 기관계 분류 내 이상반응을 보고하였다.. 중대한 이상반응은 보고되지 않았다 스타틴과 관련된 근육관련 이상반응의 안전성을 평가하기 위한 검색에서 어떠한 잠재적인 근육 사건도 확인되지 않았다
- 신경계 질환 및 정신과 질환에서 20110233의 partB에서 3명 (18.8%) (모두 위약군)이 이상반응을 보고하였다 (어지러움, 두통, 실신 전 상태). 20110271에서는, HoFH 시험대상자 13명 (13.5%) (이 중 6명이 20110233 모시험에 참여)이 신경계 질환 기관계 분류 내 이상반응을 보고하였다. HoFH 시험대상자 총 3명 (3.1%) (이 중 3명이 20110233 모시험에 참여)이 정신과 질환 기관계 분류 내

이상반응을 보고하였다. 중대한 이상반응은 보고되지 않았다.

- HoFH 대상자가 상당히 높은 베이스라인 LDL-C를 나타내므로 단지 소수의 시험대상자만 ≤ 40 mg/dL (1.0 mmol/L)의 LDL-C 수준에 도달하였고, 의미 있는 분석을 하기엔 수가 너무 적었다.

• HoFH 소아환자의 이상반응 평가

- 총 14명의 청소년 시험대상자 (12세 이상 18세 미만)가 20110233 및 20110271에 등록되었다. Part B의 청소년 시험대상자 1명을 제외하고 20110233의 모든 청소년 시험대상자가 20110271 연장 시험에서 지속하였다.
- 제한된 시험대상자 수로 인해 자세한 분석이 방해되지만, HoFH 청소년에서 이상반응의 전반적인 양상은 HoFH 성인 시험대상자 및 원발성 고지질혈증과 혼합형 이상지질혈증 시험대상자에서 관찰된 것과 일관된다. 청소년 시험대상자 하위군에서, 에볼로쿠맙 군의 3명 (42.9%) 및 위약 군의 2명 (66.7%)에서 이상반응이 보고되었다.

<참고 : 원발성 고콜레스테롤 및 혼합지질증 환자 대상 에볼로쿠맙의 통합 안전성 자료 >

* EMA 발췌 자료

• 안전성 분석군

- 2상 및 3상 시험 16 개 임상시험
  - 12 주간의 2상 및 3상시험 20101154, 20101155, 20090158, 20090159, 20110114, 20110115, 20110116, 20110117, 20120348, 20120356, and 20110231 및 20110109
  - 1년간의 공개연장 대조시험: 20110110, 20120138
  - 2년 이상의 공개연장시험 : 20110110, 20120138.

• 전체 노출도(1,2,3상)

	Control		EvoMab		
	Any Placebo	Any Control[a]	EvoMab 140 mg Q2W or 420 mg QM or 420mg Q2W[b]	Any EvoMab	All Unique Subjects
Overall					
Number of Subjects	1578	3079	5456	5710	6801
Total pt-year exposure	617	1750	4437	4638	6388
Number of Subjects					
< 3 months	25	39	287	294	280
≥ 3 months	1553	3040	5169	5416	6521
≥ 6 months	294	1444	3340	3350	4638
≥ 12 months	287	718	1787	1824	2462
≥ 18 months	1	55	854	892	1416
≥ 24 months	0	1	601	614	923
≥ 30 months	0	0	61	165	328
≥ 36 months	0	0	0	0	0

• 이상반응 프로파일

- 모든 에볼로쿠맙 군의 시험대상자 중 보고된 모든 이상반응은 50% 내외로 위약 또는 대조군과 유사하였다. 이상반응을 보고한 환자 중에서, 대다수 (> 70 %)는 중증도가 Grade 1인 치료를 필요로 하는 이상반응을 보였다. 치료 그룹 전반에 걸쳐 Grade 2, 3, 또는 4인 이상반응의 발생률에서 경향은 관찰된 바 없다
- 가장 흔한 이상반응 (각각, 에볼로쿠맙 및 대조군)은 비인두염 (5.9% 및 4.8%), 상기도 감염 (3.2% 및 2.7%), 두통 (3.0% 및 3.2%), 요통 (3.0% 및 2.7%), 근육통 (2.5% 및 2.6%)이었다
- 에볼로쿠맙 군 중 시험대상자의 > 2%에서 및 대조군에서 초과하여 보고된 이상반응은 비인두염, 상기도 감염, 요통, 관절통, 인플루엔자, 오심이었다
- 비인두염은 에볼로쿠맙 140 mg Q2W 또는 420 mg QM 군 하나 중 시험대상자의 ≥ 5%에서 발생한 유일한 이상반응이었다. 비인두염의 발생률은 140 mg Q2W 군에서 3.2% (상응하는 위약에서 3.9%) 및 420 mg QM 군에서 5.8% (상응하는 위약에서 5.7%)였다

통합된 대조 및 공개 시험의 환자 이상반응 발생률 요약

	Integrated Parent Studies			
	Any Placebo (N=1526) n(%)	Any Control (N=2080) n(%)	EvoMab 140 mg Q2W or420mgQM (N=3201) n(%)	Any EvoMab (N=3946) n(%)
Mean study exposure (months)	4.75	4.28	4.60	4.29
Median study exposure (months)	3.22	3.19	3.15	3.06
All adverse events	**753 (49.3)**	**1031 (49.6)**	**1599 (50.0)**	**2016 (51.1)**
Grade ³2	367 (24.0)	487 (23.4)	713 (22.3)	878 (22.3)
Grade ³3	54 (3.5)	66 (3.2)	125 (3.9)	147 (3.7)
Grade ³4	6 (0.4)	6 (0.3)	20 (0.6)	24 (0.6)
Serious adverse events	36 (2.4)	43 (2.1)	95 (3.0)	110 (2.8)
Leading to discontinuation of investigational product	24 (1.6)	48 (2.3)	71 (2.2)	75 (1.9)
Serious	4 (0.3)	4 (0.2)	16 (0.5)	16 (0.4)
Non-serious	21 (1.4)	45 (2.2)	59 (1.8)	63 (1.6)
Fatal adverse events	1 (0.1)	1 (0.0)	3 (0.1)	3 (0.1)

• 주요 하위그룹 안전성

- 실험실 파라미터 평가 및 알려진 에볼로쿠맙의 대사에 근거하여, 경증 내지 중등증 신 장애 환자 또는 경증 내지 중등증 간 장애 (Child-Pugh A 또는 B) 환자에서 용량 조정은 필요치 않다. 중증 신 장애 환자 (eGFR < 30 mL/min/1.73 m2)를 대상으로 안전성이 연구되었다. 4 명의 환자만이 eGFR < 30 mL/min/1.73 m2를 보였다. 중증 간 장애 환자 (Child-Pugh C)는 연구된 바 없다.
- 에볼로쿠맙의 안전성 및 유효성은 원발성 고지질혈증 (이형접합 가족성 및 비가족성) 및 혼합형 이상지질혈증 소아 환자에서 확립된 바 없다. HoFH 임상시험에 포함된 18세 이상 환자와 비교하

여 제한된 수의 청소년 환자 (12세 이상 18세 미만)에 대한 이상반응의 발생률 및 유형은 유사하였다

- 에볼로쿠맙 임상시험 내 총 6026 명의 환자 가운데, 1779 명 (29.5 %)이 65 세였던 한편, 223 명 (3.7 %)은 75 세였다. 이들 환자와 연령이 < 65 세인 환자 간에 전반적인 안전성의 차이는 관찰되지 않았다.
- 에볼로쿠맙 시험은 임신한 여성을 대상으로 수행된 바 없다. 에볼로쿠맙이 모유로 이행되는지 여부와 모유-수유 영아에서 에볼로쿠맙의 영향은 평가되지 않았다. . 동물 시험에서, 420 mg QM으로 에볼로쿠맙을 투여 받은 환자에서 도달된 경우보다 15-배 더 높은 수준으로 임신 기간 전반에 걸쳐 에볼로쿠맙이 사이노몰거스 원숭이에게 투여되었을 때 배태자 또는 출생 후 성장 및 발달 (분만-후 6 개월까지)에 대한 영향은 존재하지 않았다. 모체에서 에볼로쿠맙-관련 효과는 예상된 약리학에 국한되었다 (혈청 LDL-C 및 총 콜레스테롤 저하). 에볼로쿠맙 임상 프로그램 전반에서, 에볼로쿠맙 임상시험에 등록된 약 6800 명의 환자로부터 7 건의 모체 에볼로쿠맙 노출 이후 임신 그리고 9 건의 부계 에볼로쿠맙 노출 이후 임신이 보고되었다. 모체 노출 임신의 결과는 알려져 있지 않거나 (3 건의 진행 중인 임신), 상세불명의 자연 유산, 자궁 외 임신, 개인적 이유로 인한 임신 중절, 그리고 추적관찰 실패를 포함한다. 임상 프로그램에서 수유에 대한 보고는 존재하지 않았다

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음(희귀의약품)

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 에볼로쿠맙은 건강인 또는 환자 대상 단회 피하 및 반복투여 시 내약성이 좋았으며 PK/PD 시험을 통하여 PCSK9 억제와 이에 따른 LDL-C 저하효과를 충분히 입증하였다
  - PCSK9 및 LDL-C 저하 효과는 기저 요법인 스타틴 요법의 종류나 고지혈증의 상태에 크게 달라지지 않았다.
  - LDL-C 저하 이외에도 TG, ApoB, HDL-C 등을 개선시켰으나 TG에는 큰 영향을 주지 않았다.
  - 에볼로쿠맙의 항체 생성률은 낮고 PK 및 PD에 영향을 주지 않았다.
  - 에볼로쿠맙의 PK/PD 결과는 140 mg SC Q2W와 420mg QW 요법을 잘 지지해주고 있다.
- 에볼로쿠맙은 HoFH 환자 대상 임상시험에서 스타틴, 스타틴과 다른 지질저하제 병용 및 지질분리반출술 환자에서 모두 LDL-C 저하 및 다른 지질 파라미터의 개선을 보여주었으며 장기 투여 시 그 효과가 잘 유지됨을 보여주었다.
  - 에볼로쿠맙의 소아 HoFH 환자에 대한 임상시험결과는 제한된 결과에도 불구하고 성인에서의 유효성 및 안전성과 유사한 양상을 나타내었다.
- 에볼로쿠맙은 HoFH 환자에서 위약 대비 수용가능한 안전성 프로파일을 나타내었다
  - 원발성 고콜레스테롤혈증 및 혼합 지질혈증 환자를 대상으로 한 광범위한 임상시험 결과가 제시되었고 위약 또는 대조약 대비 추가의 우려할 만한 이상반응은 적어 높은 안전성 프로파일을 나타내었다.
- 에볼로쿠맙의 약리학, 독성학 및 임상시험 결과는 동협접합성 고콜레스테롤혈증에 대한 신청 효능효과의 근거로 가능하며 신청한 허가사항에 대하여 주요한 변경사항 없이 허가가 가능하다.

	신청사항	시정사항	시정근거
효능효과	12세 이상의 소아 및 성인 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증환자에서 다른 지질저하제와의 병용. 이 약의 심혈관계 이환율과 사망률에 대한 효과는 아직 확인되지 않았다	12세 이상의 소아 및 성인 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 환자에서 다른 지질저하 치료제(스타틴 단독 또는 스타틴과 다른 지질저하제의 병용요법, 지질분리반출법 등)의 보조요법 이 약의 심혈관계 이환율과 사망률에 대한 효과는 아직 확인되지 않았다	효능효과를 확정한 임상시험 대상자
용법용량	420 mg 월 1회	-	-

6.8 유익성-위해성 평가

6.8.1. 의학적 필요

- HoFH는 출생 시 시작되어 아동기에 심각하게 상승된 LDL-C, 조기 심혈관질환 및 잦은 사망을 야기하는 드물고 강력한 유전 질환이다. 95 %가 넘는 HoFH 환자가 LDLR 기능의 상당한 감소를 야기하는 LDLR내 유전자 돌연변이를 보인다고 알려졌다. 출생 시 시작되어 이환된 사람은 중증 죽상동맥경화 질환에 극도로 취약하며 이들 각 사람에서 일생 동안 축적된 LDL-C의 농도는 20대에 이미 CHD에 대한 역치를 초과한다 스타틴과 에제티미브가 HoFH에 대해 승인된 유일한 약리학적 치료였을 때에는, 약 350 mg/dL의 LDL-C 농도가 HoFH에서 달성 가능한 목표로 간주되었다 최근의 보조 치료 (로미타피드 및 미포멀슨) 추가를 통해, 일부 HoFH 환자가 더 낮은 LDL-C 농도를 달성할 수 있게 되었다. 그러나, HoFH 환자에서 극도로 상승된 LDL-C를 감안하면, 이들 보조치료의 사용이 충분한 정도의 LDL-C 감소를 가져올 것이라고 여겨지지 않는다. 게다가, 미포멀슨과 로미타피드 모두 아미노전이효소 상승 및 간 지방증과 관련되어 있다. 로미타피드가 지용성 비타민 흡수 감소와 위장관 이상약물반응의 위험과도 관련되어 있는 한편, 미포멀슨은 주사-부위 반응 및 독감-유사 증상과 관련되어 있다. 두 약물 모두, 소아 환자에서의 안전성과 유효성이 확립되지 않았다
- HoFH 환자에서 돌연변이의 대부분이 2-25 % 사이의 잔여 LDLR 기능 (즉, 결손된 LDLR 기능)을 보이기 때문에 LDLR-매개 세포 내 이입을 통해 LDL-C 제거를 추가로 지원하는 치료 (PCSK9 억제제와 같은)는 기존 약리학적 치료에서 관찰된 경우보다 더 LDL-C 수준을 감소시킬 수 있다. 유럽 동맥경화학회의 가족성 고콜레스테롤혈증에 대한 합의 패널 (Consensus Panel)의 최신 성명서는 에볼로쿠맙을 HoFH에 대한 향후의 잠재적 선택 사항으로 언급하였으며, 현저하게 상승된 PCSK9 수준이 HoFH와 관련되어 있음을 감안하면 스타틴으로 치료를 받았든 그렇지 않든 LDLR 결함 돌연변이 또는 PCSK9 기능-획득 (gain-of-function) 돌연변이를 보이는 환자에서 보조 치료로 PCSK9 억제제를 사용하는 것은 최적의 LDL-C 감소에 대한 추가적인 치료 접근을 제공한다고 명시하고있다

6.8.2. 유익성

- 에볼로쿠맙 임상시험의 결과는 에볼로쿠맙에 의한 PCSK9 경로 억제가 혈청 LDL-C 감소와 다른 지질 파라미터 개선으로 이어진다는 증거를 제공한다

- 에볼로쿠맙은 HoFH 환자에서 LDL-C, 총 콜레스테롤, ApoB, 및 비-HDL-C 감소에 효과적 이었다.

- 에볼로쿠맙 420 QM 장기 치료는 지질분리반출을 실시하지 않은 HoFH 환자에서 LDL-C를 약 20 - 27 % 감소시키고, 지질분리반출을 실시한 HoFH 환자에서 약 16 - 20 % 감소시키는 것으로 입증된 바와 같이, 지속적인 치료 효과를 입증하였다.
- 청소년 및 성인 HoFH 환자 간에 에볼로쿠맙의 전반적인 안전성 또는 유효성 차이는 유사성을 나타냈으며 성인과 동일 용법용량으로 투여하여 HoFH 소아 환자에서 LDL-C 조기 노출축적을 줄여 줄 수 있을 것으로 기대된다.

6.8.3 위해성

- 2 건의 HoFH 환자 대상 임상시험을 통하여 평가된 안전성프로파일은 아직까지는 원발성 고지질혈증 (이형접합 가족성 및 비가족성) 및 혼합형 이상지질혈증 시험과 비교하여 HoFH 시험에서 새로운 또는 추가의 안전성 정보는 확인된 바 없다. 에볼로쿠맙에 대해 HoFH와 원발성 고지질혈증 (이형접합 가족성 및 비가족성) 및 혼합형 이상지질혈증의 통합된 안전성 분석군을 대상으로 수행된 분석 결과는 다음과 같은 핵심 안전성 결론을 뒷받침한다:

- 이상반응은 집단 및 치료 상황 전반에서서 그룹 간에 특이적 사항없이 전체적으로 균형이 잘 맞았다.
- 대부분의 이상반응은 Grade 1 및 Grade 2였고, 중대한 이상반응 및 임상시험용 의약품의 중단을 야기한 이상반응은 드물게 보고되었다.
- 2% 이상 발생한 이상약물반응으로 대조군에서보다 더 많이 보고된 이상약물반응은 비인두염, 상기도 감염, 등 통증, 관절통, 인플루엔자, 및 오심이었다. 의학적 검토에 근거하여 확인된 그 밖의 이상약물반응은 발진, 두드러기, 및 주사 부위 반응 (홍반, 통증, 멍)을 포함했고, 대부분은 Grade 1 또는 Grade 2였다.
- 항-에볼로쿠맙 항체의 존재는 드물고, 비-중화였으며, 임상적으로 관련된 이상반응과 관련되어 있지 않았다.

6.8.4 유익성-위해성 결론

- HoFH을 적응증으로 하는 스타틴계 약물(리피토정, 크로스토정, 조코정) 및 에제티미브(이지트롤정)는 1차 약물요법제이나 질환의 특성상 추가의 LDL-C 저하가 요구된다
- 임상 자료를 통한 뚜렷한 유효성과 안전성은 신청 적응증에서 사용하기 위한 새로운 지질저하 치료요법으로 에볼로쿠맙의 승인을 뒷받침한다

- 성인 및 12세 이상 청소년 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 (HoFH) 환자에서 다른 지질 저하치료제(스타틴, 스타틴과 다른 지질저하제의 병용요법, 지질분리반출술 등)의 보조요법

7. 국내외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

- 국내외 허가사항 비교

국가	적응증	
신청 효능 효과	12세 이상의 소아 및 성인 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증환자에서 다른 지질저하제와의 병용. 심혈관계 이환율과 사망률에 대한 이 약의 효과는 아직 확인되지 않았다	희귀의약품 신청 신약 해당
유럽	1) 일차 고콜레스테롤혈증 (이형접합 가족성 및 비가족성) 또는	

(2015.7.23.)	혼합성 이상지질혈증 환자들에게 식이요법에 대한 보조 및 스타틴 또는 다른 지질저하제의 최대 내약 용량과 병용하여 투여 2) 12세 이상의 소아 및 성인 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증환자에서 다른 지질저하제와의 병용. 심혈관계 이환율과 사망률에 대한 이 약의 효과는 아직 확인되지 않았다	
미국 (2015.7)	1) 추가적인 LDL-C 저하가 요구되는 이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 (HeFH) 또는 임상적 죽상동맥경화성 심혈관계 질환 (CVD)을 가진 성인 환자들에게 식이요법에 대한 보조요법 및 스타틴의 최대 내약 용량과 병용하여 투여 2) 추가의 LDL-C 저하가 필요한 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 환자의 치료를 위하여 식이요법과 다른 지질저하제(스타틴, 에제티미브, 지질분리반출술 등)의 보조요법	

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 동일한 적응증의 희귀의약품 카이남로주(미포멀슨나트륨) 비교자료

항목/제품명	1)카이남로주 (미포멀슨나트륨) (주)젠자임코리아	레파타 프리필드시린지/ 레파타 프리필드 오토인젝터(에볼로쿠맙) (유) 암젠코리아
효능 효과	동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자에서 저밀도지단백 콜레스테롤(LDL-C), 아포지단백 B(Apo B), 총콜레스테롤(total-C), 비-고밀도지단백 콜레스테롤 (non-HDL-C) 수치를 감소시키기 위한 지질저하제 및 식이요법에 대한 보조제	12세 이상의 소아 및 성인 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증환자에서 다른 지질저하제와의 병용 심혈관계 이환율과 사망률에 대한 이 약의 효과는 아직 확인되지 않았다.

- 유효성 비교
  - ApoB 합성 억제제로서 LDL-C 감소에 있어서 상당한 가변성이 있는 것으로 알려짐(2% ~ 82%)
- 안전성 비교
  - 간독성 위험에 대한 경고 문구 포함됨
  - 미국에서 각각의 의약품은 아미노 전이효소 농도를 모니터링 하도록 요구되며, 의약품을 처방 및 조제하기 전에 의사와 약사의 인증(Certification)이 요구되는 제한적인 위해성관리계획 (REMS) 프로그램을 통해서만 사용 가능함

<심사자의견>

- 미포멀슨의 경우 HoFH 환자들에서 효과적으로 LDL-C 수준을 낮출지라도 아미노전이효소의 상승, 지방간 유발 및 간경변 진행에 대한 위험으로 인해 제한된 프로그램을 통해서만 사용이 가능하도록 되어 있어 LDL-C 저하를 위한 안전하고 효과적인 추가적인 옵션이 필요함이 인정됨

<붙임3> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	암젠코리아유한회사	**허가일**	2017.4.
제품명	레파타주 프리필드시린지 레파타주 프리필드오토인젝터(에볼로쿠맙)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	v.3.0(2017.1.10)
주성분 및 함량	1 프리필드시린지 (1mL) 중 에볼로쿠맙 140 밀리그램 1 프리필드시린지오토인젝터(1mL) 중 에볼로쿠맙 140 밀리그램1		
효능·효과	12세 이상의 소아 및 성인 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증에 다른 지질저하제(스타틴, 스타틴과 다른 지질저하제의 병용요법, 지질분리반출법 등)의 보조요법 심혈관계 이환률과 사망률에 미치는 이 약의 영향은 아직 확인되지 않았다		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성 : 없음		
2. 중요한 잠재적 위해성		
과민증	· 일반적인 의약품 감시활동 · 추가적인 의약품 감시활동 - 레파타 사용성적 조사(한국)	· 허가사항: 사용상의 주의사항 - 금기 : 주성분 및 첨가제에 대한 과민증 - 이상반응: 발진, 두드러기 · 레파타 사용성적 조사(한국)
면역원성	· 일반적인 의약품 감시활동 · 추가적인 의약품 감시활동 - 레파타 사용성적 조사(한국)	· 허가사항: 사용상의 주의사항 - 이상반응 : 항체 양성 0.1%, 중화 항체 0% · 레파타 사용성적 조사(한국)
3. 중요한 부족정보		
소아환자(12세 이상의 청소년 포함) 및 청소년 사용	· 일반적인 의약품감시활동 · 추가적인 의약품감시활동 - 레파타 사용성적조사 (한국)	· 허가사항: 사용상의 주의사항 - 소아에서의 경험 제한적 - 12세 미만 동형접합성 가족성고콜레스테롤혈증 소아에서의 안전성 유효성 미확립 레파타 사용성적 조사(한국)
임부 또는 수유부	· 일반적인 의약품감시활동	· 허가사항: 사용상의 주의사항

	· 추가적인 의약품 감시: - 임상시험 20150162: 임신에 대한 레파타® 주의 안전성을 평가하기 위한 다국가 관찰 연구(한국 미실시) - 임상시험 20150338: 레파타® (에볼로쿠맙) 임신 노출 레지스트리 연구: Organization of Teratology Information Specialists (OTIS) 임신 감시 연구(한국 미실시)	- 임부: 정보부족, 임신기간 투여 금지 필요 - 수유부 : 정보부족, 유익성-위해성 기반 사용 필요 - 가임여성 : 자료 부족, · 레파타 사용성적 조사(한국)
중증 간장애 환자 (Child-Puch C)	· 일반적인 의약품감시활동 · 추가적인 의약품감시활동 - 레파타 사용성적조사 (한국)	· 허가사항: 용법용량 - 경증간장애 환자: 용량조절 불필요 · 허가사항: 사용상의 주의사항 - 신중투여: 중증 간장애환자 - 중등도 간장애 환자 : 모니너링 필요 · 레파타 사용성적 조사(한국)
C형 간염환자	· 일반적인 의약품감시활동 · 추가적인 의약품감시활동 - 레파타 사용성적조사 (한국)	· 레파타 사용성적 조사(한국)