의약품 품목변경허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2026-04-01</td><td>접수번호</td><td>20260074979</td></tr>
<tr><td colspan="2">변경신청사항</td><td colspan="3">효능·효과 추가 등</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">한국아스트라제네카(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">파센라프리필드시린지주30밀리그램(벤라리주맙)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">벤라리주맙</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">용액주사제(프리필드시린지)
1 프리필드시린지(1mL) 중 벤라리주맙 30 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="3">기
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2019-06-05</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">1. 천식
성인에서 기존 치료에 적절하게 조절되지 않는 중증 호산구성 천식 치료의 추가 유지 요법
2. 다발혈관염을 동반한 호산구육아종증
성인에서 다발혈관염을 동반한 호산구육아종증 (EGPA)의 추가 유지 요법
3. 과다 호산구 증후군
성인에서 과다호산구증후군(HES)의 추가 유지 요법(FIP1L1-PDGFRα 양성 환자 제외)</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">1. 천식
벤라리주맙 30mg을 4주 간격으로 3회 피하주사하고, 이후에는 8주 간격으로 피하주사 하는 것이 권장된다.
2. 다발혈관염을 동반한 호산구육아종증
벤라리주맙 30mg을 4주 간격으로 피하주사 하는 것이 권장된다.
3. 과다 호산구 증후군
벤라리주맙 30mg 을 4주 간격으로 피하주사 하는 것이 권장된다.
(사용상의 주의사항 중 10. 적용상의 주의 참조)</td></tr>
<tr><td rowspan="5">변경
허가
사항</td><td>변경허가일자</td><td colspan="3">2026-09-02</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">- 미국: 천식 적응증(2017.11.14.), EGPA 적응증(2024.09.17.), 과다 호산구 증후군 (2026.05.13.)
- 유럽: 천식 적응증(2018.01.08.), EGPA 적응증(2024.10.24.)</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>바이오의약품허가과</td><td>허가담당자</td><td>윤재연 주무관, 도희정 연구관, 박현정 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>(안유) 유전자재조합의약품과
(위해성 관리계획) 바이오의약품 품질관리과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 민아름 주무관, 김영은 연구관, 김호정 과장
(위해성 관리계획) 김소리 주무관, 최찬웅 연구관, 천세경 과장직무대리</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP 평가부서</td><td>-</td><td>GMP 담당자</td><td>-</td></tr>
</table>

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 변경허가사항

○ 효능·효과

1. 천식 성인에서 기존 치료에 적절하게 조절되지 않는 중증 호산구성 천식 치료의 추가 유지 요법 2. 다발혈관염을 동반한 호산구육아종증 성인에서 다발혈관염을 동반한 호산구육아종증 (EGPA)의 추가 유지 요법 3. 과다 호산구 증후군 성인에서 과다 호산구 증후군(HES)의 추가 유지 요법(FIP1L1-PDGFRα 양성 환자 제외)

○ 용법·용량

1. 천식 벤라리주맙 30mg을 4주 간격으로 3회 피하주사하고, 이후에는 8주 간격으로 피하주사 하는 것이 권장된다. 2. 다발혈관염을 동반한 호산구육아종증 벤라리주맙 30mg을 4주 간격으로 피하주사 하는 것이 권장된다. 3. 과다 호산구 증후군 벤라리주맙 30mg 을 4주 간격으로 피하주사 하는 것이 권장된다. (사용상의 주의사항 중 10. 적용상의 주의 참조)

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 이 약의 주성분 또는 구성 성분에 과민증인 환자 (3. 일반적 주의사항 항 참조) 2. 약물이상반응 1) 임상 시험에서 중증 호산구성 천식 환자에서 가장 흔히 보고된 투약 중 이상사례는 두통 (8%) 및 인두염(5%)이다. EGPA 환자(17%)와 HES 환자(16%)에서 가장 흔하게 보고된 약물이상반응은 두통이었다. 2) 표1은 중증 천식 (N=1,663), EGPA (N=70), 및 HES (N=67) 임상시험에서 관찰된 이상사례를 제시한다.

빈도는 다음과 같이 정의된다: 매우 흔하게 (≥1/10), 흔하게 (≥1/100 ~ <1/10), 때때로 (≥1/1,000 ~ <1/100), 드물게 (≥1/10,000 ~ <1/1,000), 매우 드물게 (<1/10,000), 및 빈도불명 (수집된 자료로부터 추정 불가). 각 빈도 그룹 내에서 이상사례는 중대한 순으로 나열되었다.

표 1. 이상사례 표

기관계	빈도	이상사례
신경계	흔하게	두통[a]
감염성	흔하게	인두염[b*]
전신 및 투여 부위	흔하게	발열, 주사 부위 반응
면역계	흔하게	과민 반응[c**]

[a.]EGPA 및 HES에서 매우 흔하게

[b.]*인두염: 인두염, 세균성 인두염, 바이러스성 인두염, 연쇄상구균성 인두염을 포함한다.

[c.]**과민 반응: 두드러기, 구진성 두드러기, 및 발진을 포함한다.(보고된 관련 소견 및 발현 시 기술된 용어 예시)

3) 주사 부위 반응: 위약 대조 시험 기간 동안 주사 부위 반응(예, 통증, 홍반, 가려움, 구진)의 발생률은 이 약을 투여받은 환자에서 2.2%, 위약 투여 환자에서 1.9% 였다.

4) 중대한 감염 : 천식에서의 완료된 임상시험에서 중대한 감염이 보고되었으며, 주요 임상시험에서 위약군과 대조군에서의 발생 정도는 유사하였다.

5) 시판 후 조사 : 이 약의 시판 후 조사에서 다음의 이상사례가 발견되었다. 이상사례는 자발적으로 보고되었으며, 모집단의 수를 알 수 없으므로 발생빈도를 신뢰성 있게 특정하는 것은 어렵다. 이상사례의 발생빈도를 특정할 수 없으므로, '빈도 불명'으로 분류하였다.

- 면역 체계 : 아나필락시스 (아나필락시스는 다음과 같은 선호 용어를 포함한다 : 아나필락시스 반응, 혈관부종)

6) 장기 안전성 : 주요임상시험에 참가한 천식 환자 3,482 명을 대상으로 한 56주의 이중눈가림, 무작위배정, 평행군, 연장시험 (BORA)에서 이 약 권장 투여 요법이 사용되었다. 전체적인 이상사례 프로파일은 위에서 기술한 천식 임상시험에서의 프로파일과 유사하였다. 또한, 이전 임상 시험에 참여한 천식 환자를 대상으로 한 공개라벨 안전성 연장 시험 (MELTEMI)에서 226명의 환자에게 최대 43개월 동안 이 약 권장 투여 요법이 투여되었다. 이는 이전 시험들의 치료 기간과 결합하여 중앙값 3.4년의 추적에 해당한다 (8.5개월 - 5.3년 범위). 이 추적 기간 동안의 안전성 프로파일은 이 약의 알려진 안전성 프로파일과 일치했다.

7) 재심사에 따른 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 50명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 46.00% (23/50명, 총 33건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 보고되지 않았으며, 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

		예상하지 못한 약물이상반응 4.00% (2/50명, 2건)
흔하게 (1% ~ 10% 미만)	혈액 및 림프계 장애	빈혈
	각종 정신 장애	불면

3. 일반적 주의사항
1) 이 약을 급성 천식 악화의 치료에 사용하지 않는다.
2) 이 약으로 치료 시작 후 천식이 조절되지 않거나 악화되는 경우 의사와 상의하도록 환자에게 알려야 한다.
3) 이 약의 치료 시, 코르티코스테로이드 투여를 갑자기 중단하는 것은 권장되지 않는다. 필요한 경우 코르티코스테로이드 용량은 의사의 감독 하에 서서히 감량해야 한다.
4) 과민 반응: 이 약 투여 후 과민 반응(예, 아나필락시스, 혈관부종, 두드러기, 구진성 두드러기, 발진)이 발생한 바 있다. 이러한 반응은 일반적으로 투여 후 수 시간 이내에 발생할 수 있으며, 일부 경우 발현이 지연되기도 했다(예, 수 일). 과민 반응 발생 시, 이 약 투여를 중단해야 한다.
5) 기생충 (연충) 감염: 호산구는 일부 연충 감염에 대한 면역학적 반응에 관여할 수 있다. 연충 감염 환자는 임상 시험에서 제외되었다. 이 약의 투여가 연충 감염 환자의 반응에 영향을 미치는지에 대한 여부는 확인되지 않았다.
연충 감염 환자는 이 약을 투여하기 전에 연충 감염증을 치료해야 한다. 환자가 이 약으로 치료하는 동안 감염되고 항연충 치료에 반응하지 않을 경우, 감염에서 회복될 때까지 이 약의 투여를 중단한다.
6) 이 약은 운전 또는 기계 조작 능력에 영향을 미치지 않거나, 영향이 거의 없다.

4. 상호 작용
1) 12~21세의 중증 천식 환자 103명에서, 무작위배정, 이중 눈가림, 평행군 시험이 수행되었으며, 계절성 인플루엔자 바이러스 백신 접종에 기인한 체액성 항체 반응은 이 약과 위약에서 유사하였다.
2) CYP P450, 유출 펌프 및 단백 결합 기전은 벤라리주맙 청소율에 관여하지 않는다. 간세포에서 IL-5Rα 발현의 근거는 없다. 호산구 고갈(Eosinophil depletion)은 염증유발성 사이토카인의 만성 전신적 변화를 유발하지 않는다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임부에 대한 투여
① 약물과 관련된 위해성 정보를 제공하기에는 임상 시험에서의 임신 중 노출에 대한 자료가 충분하지 않다.
② 벤라리주맙과 같은 단클론 항체는 임신 경과에 따라 선형적으로 태반을 통해 이행된다. 따라서 임신 제2삼분기 및 제3삼분기 동안에는 태아에 대한 잠재적 노출이 더 높을 가능성이 있다.
③ 사이노몰거스 원숭이에서 수행된 출생 전후 발생 시험에서 벤라리주맙 단회 정맥투여 용량 10 mg/kg 또는 30 mg/kg 을 임신일(GD, gestation day) 20~22부터 투여하기 시작하여 GD 35 및 이후 임신 기간 동안 매 14일 마다, 그리고 생후 1개월까지 투여하였을 때, 모체, 배태자 또는 출생 후 발달에 미치는 영향은 관찰되지 않았다(사용상 주의사항 중 12. 전문가를 위한 정보 5) 비임상시험 항 참조).
④ 임신 기간 동안에 이 약을 투여하는 것은 가급적 피하여야 한다. 모체에 대한 잠재적 유익성이 태아에 대한 잠재적 위해성을 상회하는 경우에 한해, 임부에 대한 이 약의 투여를 고려하여야 한다.
2) 수유부에 대한 투여
① 벤라리주맙 또는 그 대사물이 사람 또는 동물의 모유로 이행되는지는 확인되지 않았으므로, 수유

중인 유아에 대한 위해성을 배제할 수 없다.
② 수유 중지 또는 벤라리주맙 투여 중단은 반드시 유아에 대한 모유 수유의 중요성과 모체에 대한 약물의 유익성을 고려하여 결정해야 한다.

3) 생식능
① 사람을 대상으로 한 생식능 시험은 수행되지 않았다.
② 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 하여 매 2주 마다 최대 25 mg/kg 용량을 정맥투여 또는 최대 30 mg/kg 용량을 피하주사 투여한 9개월 반복 투여 시험에서, 수태능 매개 변수를 평가하였다(AUC를 기준으로 하여 MRHD 의 약 409배 및 275배 용량, Cmax를 기준으로 하여 MRHD의 396배 및 193배 용량). 암컷 또는 수컷 사이노몰거스 원숭이의 생식 매개 변수에서 벤라리주맙과 관련된 이상 변화는 관찰되지 않았다.

6. 소아에 대한 투여
12세 이상 18세 미만의 청소년에 대한 자료는 사용상 주의사항 중 12. 전문가를 위한 정보 항의 3) 약력학적 특성 항에 기술되어 있으며, 천식, EGPA 및 HES에서 청소년에서의 권장 용량은 확립되지 않았다. 5 ~ 11세의 소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

7. 고령자에 대한 투여
고령자에서 용량 조절은 필요하지 않다. (사용상 주의사항 중 12. 전문가를 위한 정보 항의 2) 약동학적 특성 항 참조)

8. 신장애 및 간장애 환자에 대한 투여
신장애 및 간장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. (사용상 주의사항 중 12. 전문가를 위한 정보 항의 2) 약동학적 특성 항 참조)

9. 과량 투여 시의 처치
임상 시험에서 호산구성 질환 환자에게 최대 200 mg 용량을 피하 주사 하였을 때 용량 관련 독성의 증거는 없었다.
벤라리주맙 과량 투여에 대한 특별한 치료법은 없다. 과량 투여 발생 시, 환자를 상황에 따라 적절히 모니터링 하며 지지 요법으로 치료한다.

10. 적용상의 주의
1) 보건의료 전문인이 적합하다고 판단할 경우 자가 투여하거나 환자의 보호자가 이 약을 주사할 수 있다. 이 약의 자가 투여 또는 보호자가 투여할 경우, 보건의료 전문인에게 투여 준비 및 방법('환자용 설명서'에 따른 피하투여 방법)과 투여 후 환자의 관찰에 대한 교육과 설명을 받아야 한다.
2) 이 약은 흔들어서는 안되며, 동결되었을 때도 사용해서는 안된다.
3) 투여 전에 이 약을 상자 포장 채로 약 30분 정도 실온에 둔다.
4) 이 약 투여 전에 이물 및 변색에 대해 확인한다. 이 약은 투명 내지 유백광을 내며 무색 내지 황색이다. 이 약은 반투명 또는 흰색 내지 미색의 미립자를 포함할 수 있다. 그러나 액체가 탁하거나 변색되었거나 큰 입자 또는 이물질이 포함된 경우 이 약을 사용해서는 안된다.

5) 이 약은 허벅지 또는 복부에 투여한다. 타인이 주사하는 경우, 상완도 사용할 수 있다. 통증, 타박상, 홍반 또는 경화된 피부 부위에 투여하지 않는다.
6) 이 약을 투여 후에는 환자를 관찰하는 것이 바람직하다.(사용상의 주의사항 중 3. 일반적 주의사항의 '과민 반응' 참조)
7) 기타 이 약의 준비 및 투여에 대한 추가정보와 설명은 이 약과 함께 제공되는 '환자용 설명서'를 참고한다.

11. 보관 상의 주의 사항
1) 이 약은 냉장(2°C ~ 8°C) 보관 한다.
2) 사용 전 1회에 한하여 상온(25°C 이하)에서 최대 14일까지 보관가능하고, 상온보관 후 다시 냉장보관하지 않는다. 상온보관 시 빛을 피하여 보관하고, 14일이 지나면 폐기한다.
3) 이 약은 차광을 위해 원래 포장상태로 보관한다.
4) 동결하지 않는다. 열에 노출하지 않는다.
5) 적절한 시험이 수행된 바 없으므로, 이 약을 다른 의약품과 절대 혼합하지 않는다.

12. 전문가를 위한 정보
1) 작용 기전
벤라리주맙은 항-호산구, 인간화 탈푸코실화 (humanized afucosylated), 단클론 항체(IgG1, kappa)이다. 벤라리주맙은 인체 인터루킨-5 수용체 (IL-5Rα)의 알파 소단위에 높은 친화도(16 pM) 및 특이성으로 결합한다. 인터루킨-5 수용체는 호산구 및 호염구의 표면에 특이적으로 발현되어 있다. 벤라리주맙은 Fc 도메인에서 푸코실 잔기가 존재하지 않으며, 이에 따라 항체 의존적 세포 매개 세포독성 (ADCC)이 증가를 통해 호산구 및 호염구의 세포자멸사를 유도하는 자연 살해 (NK) 세포와 같은 면역 효과기 세포상의 FcγRIII 수용체에 대한 높은 친화도 (45.5 nM)를 갖는다.
호산구성 염증은 천식, EGPA 및 HES 의 병리에 있어 중요한 요소이다. 호산구는 염증 유발성 매개물질 (예, 에이코사노이드, 류코트리엔, 사이토카인) 및 과립 단백질 (예. 호산구 양이온 단백질, 호산구 과산화효소, 호산구 신경독소, 주 염기성 단백질)의 공급원이다. 벤라리주맙은 강화된 ADCC 를 통해, 호산구성 염증을 감소시킨다.
2) 약동학적 특성
천식 환자에서 2 ~ 200 mg 용량을 피하 주사 투여 시 벤라리주맙의 약동학적 특성은 용량 비례적이다. EGPA 및 HES 환자에서의 결과도 천식 환자에서의 결과와 일반적으로 유사하였다.
① 흡수: 천식 환자에서 피하 주사 투여 후 흡수 반감기는 3.5 일 이다. 집단 약동학 분석에 근거하여 추정된 절대 생체이용률은 약 59% 이고, 복부, 대퇴부, 또는 상완부 투여 부위 간의 상대 생체이용률에서 임상적으로 유의한 차이는 확인되지 않았다.
② 분포: 집단 약동학 분석에 근거하여 70 kg 체중 환자에서의 벤라리주맙 중심 분포 용적 및 말단 분포 용적은 각각 3.1 L 및 2.5 L 이었다.
③ 생체내 변환: 벤라리주맙은 인간화 IgG1 단클론 항체로 간 조직 뿐만 아니라 인체에 널리 분포하는 단백 분해 효소에 의해 분해된다.
④ 배설: 집단 약동학 분석에 근거하여 벤라리주맙은 선형 약동학을 나타냈으며, 표적 수용체 매개성 배설 경로의 근거는 확인되지 않았다. 벤라리주맙의 추정된 전신 청소율 (CL)은 0.29 L/d 이다.

EGPA 및 HES 환자에서 모델-추정된 전신 청소율 (CL)은 약 0.22 L/d 이었다. 피하 주사 투여 후, 소실 반감기는 약 15.5 일 이다.

⑤ 특수 집단:

- 고령 환자 (65 세 이상): 집단 약동학 분석에 근거하여 연령은 벤라리주맙 청소율에 영향을 미치지 않는다.
- 성별, 인종: 집단 약동학 분석 결과 성별 및 인종은 벤라리주맙 청소율에 유의한 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.
- 신장애 환자: 벤라리주맙에 대한 신장애의 영향을 평가하기 위한 임상 시험은 수행되지 않았다. 집단 약동학 분석에서 30 ~ 80 mL/min 의 크레아티닌 청소율을 보이는 시험대상자와 정상 신기능 환자에서 벤라리주맙 청소율은 유사하였다. 30 mL/min 미만의 크레아티닌 청소율을 보이는 시험대상자 대한 자료는 제한적이나, 벤라리주맙은 신장을 통해 제거되지 않는다.
- 간장애 환자: 벤라리주맙에 대한 간장애의 영향을 평가 하기 위한 임상 시험은 수행되지 않았다. 간은 IgG 단클론 항체의 주요 배설 경로가 아니다. 간 기능의 변화가 벤라리주맙의 청소율에 영향을 미칠 것으로 예상되지는 않는다. 집단 약동학 분석에서 베이스라인 간 기능 생체표지자 (ALT, AST 및 빌리루빈)는 벤라리주맙 청소율에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다.
- 소아 환자: 집단 약동학 분석에서 12 ~ 17 세 청소년에서 벤라리주맙의 약동학은 성인에서의 약동학과 일치하였다. 벤라리주맙은 5 ~ 11 세의 소아에서 연구된 바가 없다.
- 약물 상호 작용: 벤라리주맙은 병용 투여된 약물의 약동학에 영향을 미칠 것으로 예상되지 않는다. 집단 약동학 분석에서 천식 환자에서 흔하게 병용 투여되는 약물은 벤라리주맙의 청소율에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.

3) 약력학적 특성

① 약력학

제 2 상 12 주 시험에서 천식 환자에서 피하주사 반복 투여한 후 약력학적 반응 (혈중 호산구 고갈)을 평가하였다. 벤라리주맙 세 용량 [25 mg (n=7), 100 mg (n=6) 또는 200 mg (n=6) 피하 주사] 중 한 가지 용량 또는 위약 (n=6) 을 매 4 주 마다 총 3 회 투여하였다. 베이스라인 혈중 호산구 수치 중간값은 벤라리주맙 25, 100, 200 mg 용량 및 위약 투여군에서 각각 400, 200, 120, 200 cells/μL 이다. 벤라리주맙 피하 주사 투여 후 모든 용량군에서 혈액 중 호산구 고갈이 관찰되었고, 위약 투여군에서는 고갈이 관찰되지 않았다. 투여 후 24 시간 에서 벤라리주맙 모든 용량 투여군에서 완전하거나, 거의 완전한 혈중 호산구 수치 중간값의 고갈이 입증되었다 (각각 0, 0, 및 5 cells/μL). 위약 투여군에서는 혈중 호산구 중간값의 변화가 없었다. 혈액 중 호산구 고갈에 대한 효과는 전체 투여 기간에 걸쳐 유지되었다.

제 1 상 시험에서, 객담 중 2.5% 이상의 호산구를 보인 천식 환자에서 기도 점액 중 호산구에 대한 벤라리주맙의 효과를 평가하였다. 환자들은 8 주 동안 벤라리주맙 100mg 또는 200 mg (전체 벤라리주맙 SC 투여군 n=9) 을, 또는 상응하는 위약 (n=5)을 매 4 주 마다 피하 주사 투여 받았다. 12 주 치료 기간 종료 시점에 기도 점액 중 베이스라인 대비 호산구 감소 중간값은 전체 벤라리주맙 피하 주사 투여군에서 96%, 위약 투여군에서 47% 로, 통계적으로 유의하였다 (p=0.039).

제 1 상 시험에서 벤라리주맙 치료는 혈중 호염구의 감소와도 관련되었고, 제 1 상 및 제 2 상 시험 모두에서 혈청 호산구 유래 신경독소 (EDN) 및 호산구 양이온 단백질 (ECP) 과 같은 호산구 과립 산물의 감소와 관련되었다.

SIROCCO 및 CALIMA 임상시험에서, 벤라리주맙 권장 용량 피하 주사 투여 후 혈중 호산구가 절대 혈중 호산구 수 중간값 0 cells/μL 으로 감소하였고, 이는 중간값 100% 감소에 해당한다 (사용상 주의사항 (전문가) 중 4)임상 시험 항 참조). 최초 관찰 시점 (즉, 치료 4 주째)에 이와 같은 감소가 관찰되었고, 이는 전체 치료 기간에 걸쳐 유지되었다.
56 주 연장시험 (BORA) 전반에서 선행 임상시험에서와 일관되게 호산구 감소가 유지되는 것이 관찰되었다.
천식 임상시험과 일관되게, EGPA 환자에서도 혈중 호산구 감소 효과가 관찰되었다. 혈중 호산구 감소는 최초 관찰 시점인 치료 1 주 째에 관찰되었으며, 이는 52 주의 치료 기간에 걸쳐 유지되었다.
HES 환자에서 혈중 호산구 감소는 천식 및 EGPA 임상시험에서 관찰된 효과와 일관되었다. 혈중 호산구 감소는 최초 관찰 시점인 치료 4주 째에 관찰되었으며, 이는 24주의 치료 기간에 걸쳐 유지되었다.
② 면역원성
권장 투여 요법에 따라 48 ~ 56 주, 임상 3 상, 위약 대조, 치료 기간 동안 이 약을 투여 받은 환자 809 명 중 107 명 (13%) 에서 투여 유발 항약물 항체 반응 (treatment-emergent anti-drug antibody response (ADA))이 발생하였다. 대부분의 ADA 양성 환자에서 시험관 내 중화 항체가 검출되었다. 항체 음성 환자에 비해 높은 ADA 농도를 보인 환자에서 나타난 벤라리주맙 청소율 증가 및 혈중 호산구 수치 증가는 항-벤라리주맙 항체와 관련되었다. 드문 경우, 혈중 호산구 수치가 투여 전 수준으로 돌아가기도 했다. ADA 의 유효성 또는 안전성과의 연관성에 대한 근거는 관찰되지 않았다.
위약 대조 3 상 임상 환자에서 2 년 차 투여 시 510 명 중 18 명 (4%) 에서 투여 유발 항체 (treatment emergent antibodies)가 새롭게 발생하였다. 전체적으로, 선행 시험에서 ADA 양성 반응을 보였던 환자에서 2 년 차 치료 시 역가는 안정하게 유지되거나 감소하였다. 선행 연구와 마찬가지로, 항약물 항체의 유효성 또는 안전성과의 연관성에 대한 근거는 관찰되지 않았다.
EGPA 환자에서, 52 주 간의 제 3 상 활성 대조 시험 기간 동안 벤라리주맙을 투여 받은 환자 67 명 중 6 명 (9%)에서 치료 관련 ADA 반응이 나타났다. ADA 반응이 나타난 환자 중 한 명에게서 중화 항체 활성이 확인되었다.
HES 환자에서, 24주 간의 제3상 위약 대조 시험 기간 동안 벤라리주맙을 투여 받은 환자 66명 중 7명 (11%)에서 치료 관련 ADA 반응이 나타났다. 벤라리주맙 투여 후 치료 관련 ADA 반응이 나타난 환자 중 2명에게서 중화항체가 발생하였다.
이 자료는 특정 분석법을 통해 벤라리주맙에 대한 항체 검사 양성 결과를 나타낸 환자 백분율(%)을 반영한다. 관찰된 치료 관련 ADA 반응은 분석법의 분석 감도, 특이성, 분석 방법, 검체 취급, 검체 수집 시점, 병용 약물, 기저 질환을 포함하는 여러 요인에 매우 의존적이다. 이와 같은 이유로 벤라리주맙에 대한 치료 관련 ADA 반응을 다른 의약품에 대한 치료 관련 ADA 반응과 비교할 경우 오인될 수 있다.
4) 임상시험
<u>천식</u>
12 세 이상 ~ 75 세 이하 환자를 대상으로 한 세 건의 28 ~ 56 주 기간의, 무작위 배정, 이중 눈가림, 평행군, 위약 대조 시험에서 이 약의 유효성을 평가하였다.
두 건의 악화 시험 SIROCCO 및 CALIMA 가 각각 48 주 및 56 주 기간 동안 수행되었고, 여기에는 총 2,510 명의 조절되지 않는 천식 환자 (12 세 이상 성인 및 청소년)가 무작위 배정되었다. 과거

12 개월 이내에 경구 또는 전신 코르티코스테로이드 치료가 요구되는 2 회 이상의 천식 악화 과거력, 스크리닝 시점에 1.5 이상의 ACQ-6 점수, 규칙적인 고용량 ICS (SIROCCO) 또는 중간 용량 또는 고용량 ICS 치료 (CALIMA 시험) 및 LABA 에도 불구하고 베이스라인 시점의 폐 기능 감소 [기관지 확장제 투여 전 FEV1 가 성인의 경우 80% 미만, 청소년의 경우 90% 미만] 를 보인 환자들이 참여하였다. 환자들은 지리적, 연령, 혈중 호산구 수 (≥300 cells/μL 또는 <300 cells/μL)에 따라 층화되었다. 이 약은 처음 3 회는 매 4 주 마다, 그 이후에는 배경 치료 (background treatment)에 대한 추가 요법으로서 매 4 주 또는 8 주 마다 투여되었으며, 위약과 비교 평가하였다.

경구 코르티코스테로이드 감량 시험 ZONDA 에서 천식 조절을 유지하기 위한 추가 조절제를 포함하거나 포함하지 않는 고용량 ICS 및 LABA 의 규칙적인 투여에 더하여 경구 코르티코스테로이드를 매일 투여 (1 일 7.5 ~ 40 mg) 받고 있는 총 220 명의 천식 환자가 등록되었다. 본 시험에는 8 주 간의 도입기가 포함되었고, 이 기간 동안 천식 조절을 유지하는 선에서 경구 코르티코스테로이드를 최소 유효 용량으로 조절하였다. 경구 코르티코스테로이드 용량 베이스라인 중간값은 모든 치료군에서 유사하였다. 150 cells/μL 이상의 혈중 호산구 수와 과거 12 개월 이내 최소 1 회의 악화 과거력을 보인 환자들이 참여하였다. 경구 코르티코스테로이드 용량 베이스라인 중간값은 세 가지 투여군 (매 4 주 투여, 처음 3 회 투여는 매 4 주 마다 그 이후에는 매 8 주 마다 투여, 위약 투여) 모두에서 10 mg (범위: 8 ~ 40 mg) 이었다.

SIROCCO, CALIMA, ZONDA 시험에서는 두 가지 투여 요법이 평가되었으며, 이 약의 권장 투여 요법은 처음 3 회는 매 4 주, 그 이후에는 매 8 주 투여이다. ('용법 용량' 항 참조).

표 2. 위약 대조 천식 시험의 인구통계학 및 베이스라인 특성

	전체 집단			고용량 ICS 및 ≥300 cells/μL[a]	
	SIROCCO (N = 1204)	CALIMA (N = 1306)	ZONDA (N=220)	SIROCCO (n =809)	CALIMA (n = 728)
평균 연령 (세)	49	49	51	49	49
여성 (%)	66	62	61	65	61
백인 (%)	73	84	93	71	86
천식 유병 기간, 중간값(년)	15	16	12	14	16
비흡연자 (Never smoked) (%)	80	78	79	81	77
기관지 확장제 투여 전 평균 베이스라인 FEV_1(L)	1.67	1.76	1.85	1.66	1.78
평균 베이스라인 % 추정 정상치 FEV_1	57	58	60	56	58
전년도 평균 악화 횟수	3	3	3	3	3

[a.] ITT (intent to treat) 집단

① 악화

SIROCCO 및 CALIMA 임상시험의 일차 평가 변수는 베이스라인 혈중 호산구 수치 300 cells/μL 이상이며, 고용량 ICS 및 LABA를 투여 중인 환자에서의 임상적으로 유의한 천식 악화율이다. 임상적으로 유의한 천식 악화는 최소 3일 동안의 경구/전신 코르티코스테로이드 투여, 및/또는 경구/전신 코르티코스테로이드 투여가 요구되는 응급실 내원 및/또는 입원이 요구되는 천식의 악화로 정의되었다. 경구 코르티코스테로이드 유지 요법 중인 환자에서 경구 코르티코스테로이드 투여가 요구되는 임상적으로 유의한 천식 악화는 안정적인 상태에서 최소 3일 동안의 경구/전신 코르티코스테로이드의 일시적 증량 또는 단회 코르티코스테로이드 데포 주사 투여로 정의되었다. SIROCCO 임상시험에서, 이 약을 투여 받은 환자에서 35%, 위약 투여군에서 51%의 환자가 임상적으로 유의한 악화를

경험하였다. CALIMA 임상시험에서, 이 약을 투여 받은 환자에서 40%, 위약 투여군에서 51%의 환자가 임상적으로 유의한 악화를 경험하였다. 위약에 비해 이 약을 투여 받은 환자에서 연간 악화율이 유의하게 감소되었다 (표 3). CALIMA 임상시험에서는 위약 치료군에서는 사건 발생률이 매우 낮아 입원 또는 응급실 내원이 요구되는 악화에 대한 결론을 내리지 못하였다.

표 3. 임상적으로 유의한 악화 발생률, SIROCCO 및 CALIMA 임상시험 (ITT 집단)[a]

임상 시험	투여 군	연간 악화			
		발생률	차	발생률 비(95% CI)	p-값
임상적으로 유의한 악화					
SIROCCO	이 약 (n=267)	0.74	-0.78	0.49 (0.37, 0.64)	<0.001
	위약(n=267)	1.52	--	--	--
CALIMA	이 약(n=239)	0.73	-0.29	0.72 (0.54, 0.95)	0.019
	위약(n=248)	1.01	--	--	--
입원/응급실 내원이 요구되는 악화					
SIROCCO	이 약(n=267)	0.09	-0.16	0.37 (0.20, 0.67)	<0.001
	위약(n=267)	0.25	--	--	--
CALIMA	이 약(n=239)	0.12	0.02	1.23 (0.64, 2.35)	0.538
	위약(n=248)	0.10	--	--	--
입원이 요구되는 악화					
SIROCCO	이 약(n=267)	0.07	-0.07	0.48 (0.22, 1.03)	0.060
	위약(n=267)	0.14	--	--	--
CALIMA'	이 약(n=239)	0.07	0.02	1.48 (0.65, 3.37)	0.356
	위약(n=248)	0.05	--	--	--

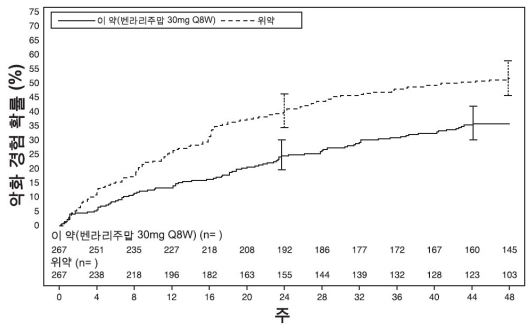
[a.] 베이스라인 혈중 호산구 수가 300 cells/μL 이상이며, 고용량 ICS 투여

베이스라인 혈중 호산구 수가 300 cells/μL 미만이며 고용량 ICS를 투여 중인 환자의 악화 결과를 표 6에 수록하였다.

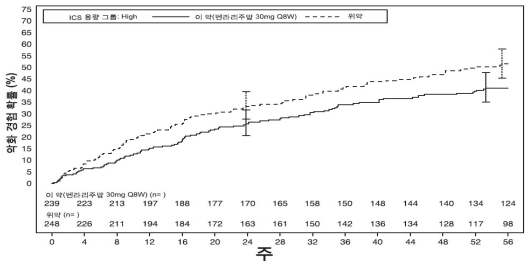
SIROCCO 및 CALIMA 임상시험에서 최초 악화 발생 기간은 이 약을 투여 받은 환자에서 위약에 비해 더 연장된 것으로 나타났다 (그림 1).

그림 1. 최초 악화 발생 기간에 대한 카플란 마이어 (Kaplan-Meier) 누적 발생률 곡선, SIROCCO 및 CALIMA 임상시험

SIROCCO 임상시험



CALIMA 임상시험

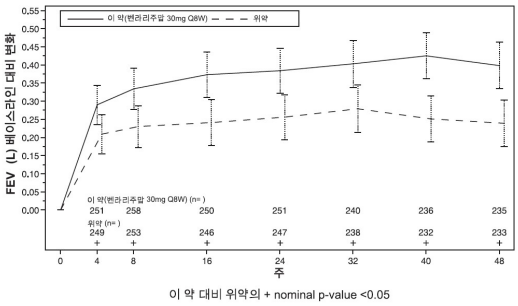


② 폐 기능

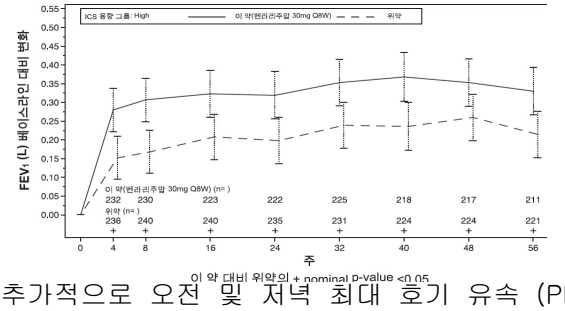
두 임상시험 모두에서 FEV_1 베이스라인 대비 평균 변화가 측정되었으며, 그림 2 와 같다. FEV_1 베이스라인 대비 평균 변화에서 위약에 비해 이 약은 시간 경과에 따른 일관적인 개선을 나타냈다.

그림 2. 기관지 확장제 투여 전 FEV_1 (L)의 베이스라인 대비 평균 변화, SIROCCO 및 CALIMA 시험

SIROCCO 시험



CALIMA 시험



추가적으로 오전 및 저녁 최대 호기 유속 (PEF) 의 베이스라인 대비 평균 변화에서 이 약을 투여받은 환자에서 치료 종료 시점에 위약 대비 개선이 관찰되었다.

SIROCCO 및 CALIMA 임상시험에서 베이스라인 혈중 호산구 수 300 cells/μL 이상이며 고용량 ICS 및 LABA를 투여 중인 환자에 대한 추가 결과는 표 4 와 같다. 베이스라인 혈중 호산구 수 300 cells/μL 미만이며 고용량 ICS를 투여 중인 환자에 대한 결과는 표 6 과 같다.

표 4. 특정 이차 유효성 평가 변수의 평균값, SIROCCO 및 CALIMA 임상시험

	SIROCCO		CALIMA	
	이 약 n[a]=267	위약 n[a]=267	이 약 n[a]=239	위약 n[a]=248
기관지 확장제 투여 전 FEV_1(L)				
평균 베이스라인	1.660	1.654	1.758	1.815
베이스라인 대비 개선	0.398	0.239	0.330	0.215
차이 (95% CI)[b]	0.159 (0.068, 0.249)	--	0.116 (0.028, 0.204)	--

총 천식 증상 점수[c]				
평균 베이스라인	2.68	2.74	2.76	2.71
베이스라인 대비 개선	-1.30	-1.04	-1.40	-1.16
차이 (95% CI)[d]	-0.25 (-0.45, -0.06)	--	-0.23 (-0.43, -0.04)	--
ACQ-6[e]				
평균 베이스라인	2.81	2.90	2.80	2.75
베이스라인 대비 개선	-1.46	-1.17	-1.44	-1.19
차이 (95% CI)	-0.29 (-0.48, -0.10)	--	-0.25 (-0.44, -0.07)	--

[a]환자 수(n)는 각 변수에 대한 자료가 수집된 환자 수에 따라 약간의 차이가 있다. 결과는 각 변수에 대해 최종 수집된 자료에 근거하여 제시되었다.

[b]위약 대비 이 약 비교 SIROCCO (p=0.001) 및 CALIMA (p=0.010).

[c]천식 증상 척도: 총 점수 0 (최소) ~ 6점 (최대); 주간 및 야간 시간 천식 증상 점수 0 (최소) ~ 3 (최대) 증상. 개별 주간 및 야간 시간 점수는 유사하였다.

[d]위약 대비 이 약 비교 SIROCCO (p=0.012) 및 CALIMA (p=0.019).

[e]천식 조절 설문 (ACQ-6): 기관지 확장제 사용 및 증상 점수 0 (완전히 조절됨) ~ 6 (심각하게 조절되지 않음); 총 평균 점수 ≤0.75 (잘 조절됨), 0.75 ~ <1.5 (부분적으로 조절됨), 및 ≥1.5 (잘 조절되지 않음).

SIROCCO 및 CALIMA 임상시험 기간 중 이 약을 투여 받은 환자에서 각각 68일 및 88일의 평균 무증상 일수를, 위약 투여군에서 각각 58일 및 74일의 평균 무증상 일수를 나타냈다. SIROCCO 및 CALIMA 임상시험에서 천식 조절 설문 (Asthma Control Questionnaire-6, ACQ-6) 및 12세 이상 천식 환자에서의 표준 삶의 질 설문 (Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire for 12 Years and Older, (AQLQ(S)+12))을 평가하였다. 두 평가 모두에서 SIROCCO 및 CALIMA 임상시험 종료 시점 (각각 48주 및 56주)에서 반응비율은 임계값 0.5점 이상 개선되었다. SIROCCO 임상시험에서 ACQ-6 반응율은 이 약에서 60%, 위약에서 50% 이다(교차비 1.55, 95% 신뢰구간: 1.09, 2.19). CALIMA 임상시험에서 ACQ-6 반응율은 이 약에서 63%, 위약에서59% 이다(교차비 1.16, 95% 신뢰구간: 0.80, 1.68). SIROCCO 임상시험에서 AQLQ(S)+12 반응율은 이 약에서 57%, 위약에서 49% 이며(교차비 1.42, 95% 신뢰구간: 0.99, 2.02). CALIMA 시험에서 AQLQ(S)+12 반응율은 이 약에서 60%, 위약에서 59% 이다(교차비 1.03, 95% 신뢰구간: 0.70, 1.51).

③ 하위군 분석

SIROCCO 및 CALIMA 임상시험의 하위군 분석 결과, 기존 악화 이력이 있고 베이스라인 혈중 호산구 수가 더 높은 환자가 치료 반응 개선의 잠재적 예측 인자로 확인되었다. 이러한 인자들을 단독 또는 복합적으로 고려하여 벤라리주맙 치료에서 더 높은 반응에 도달할 수 있는 환자를 추가적으로 확인할 수 있을 것이다.

- 기존 악화 이력

두 임상시험 모두에서, 악화 이력 횟수가 더 적은 환자에 비해 이 약의 무작위 배정 이전 12개월 이내에 3회 이상의 악화 이력을 보인 환자에서 수치상 더 높은 악화 반응이 나타났다.

표 5. 전년도 악화 횟수에 따른 악화율, SIROCCO 및 CALIMA 임상시험 (ITT 집단)		
	SIROCCO	CALIMA

	이 약 (N=267)	위약 (N=267)	이 약 (N=239)	위약 (N=248)
2회 악화 베이스라인				
N	164	149	144	151
발생률(차이)	0.57	1.04	0.63	0.62
차이	-0.47	--	0.01	--
발생비(95% CI)	0.55 (0.37, 0.80)	--	1.01 (0.70, 1.46)	--
3회 이상 악화 베이스라인				
N	103	118	95	97
발생률	0.95	2.23	0.82	1.65
차이	-1.28	--	-0.84	--
발생비(95% CI)	0.43 (0.29, 0.63)	--	0.49 (0.33, 0.74)	--

SIROCCO 및 CALIMA 임상시험에서, 3 회 이상의 기존 악화 이력을 갖는 환자는 이 약 치료 종료 시점에 각각 0.235 L (95% 신뢰구간: 0.088, 0.382) 및 0.265 L (95% 신뢰구간: 0.115, 0.415)의 FEV_1 평균 차이를 나타냈다. SIROCCO 및 CALIMA 임상시험에서, 2 회의 기존 악화 이력을 갖는 환자는 각각 0.113 L (95% 신뢰구간: -0.002, 0.228) 및 0.029 L (95% 신뢰구간: -0.079, 0.137)의 FEV_1 평균 차이를 나타냈다.

SIROCCO 및 CALIMA 임상시험에서, 3 회 이상의 기존 악화 이력을 갖는 환자는 이 약 치료 종료 시점에 각각 -0.32 (95% 신뢰구간: -0.62, -0.01) 및-0.41 (95% 신뢰구간: -0.73, -0.09)의 베이스라인 대비 평균 천식 증상 점수 차이를 나타냈다. SIROCCO 및CALIMA 임상시험에서, 2 회의 기존 악화 이력을 갖는 환자는 이 약 치료 종료 시점에 각각 -0.22 (95% 신뢰구간: -0.49, 0.04) 및 -0.12 (95% 신뢰구간: -0.37, 0.13)의 베이스라인 대비 평균 천식 증상 점수 차이를 나타냈다.

- 혈중 호산구 수

악화율 감소는 베이스라인 호산구 수에 상관없이 관찰되었다; 그러나 증가된 베이스라인 호산구 수는 특히 이 약의 FEV_1에 대한 치료 반응 개선의 잠재적 예측 인자인 것으로 확인되었다 (표3 및 4 참조). 베이스라인 혈중 호산구 수가 300 cells/μL 미만이며 고용량 ICS를 투여 중인 환자에서의 결과는 표 6 과 같다.

표 6. 베이스라인 혈중 호산구 수 300 cells/μL 미만 환자에서의 유효성, SIROCCO 및 CALIMA 임상시험

	SIROCCO		CALIMA	
	이 약 n=131	위약 n=140	이 약 n=125	위약 n=122
임상적으로 유의한 악화				
발생률	1.11	1.34	0.83	1.38
발생비 (95% CI)	0.83 (0.59, 1.16)	--	0.60 (0.42, 0.86)	--
기관지 확장제 투여 전 FEV_1(L)				
평균 변화	0.248	0.145	0.140	0.156
차이 (95% CI)	0.102 (-0.003, 0.208)	--	-0.015 (-0.127, 0.096)	--
총 천식 증상 점수				
평균 변화	-1.06	-0.77	-0.95	-0.95
차이 (95% CI)	-0.29 (-0.57, -0.01)	--	0.01 (-0.28, 0.29)	--

환자 수(n)는 각 변수에 대한 자료가 수집된 환자 수에 따라 약간의 차이가 있다. 결과는 각 변수에 대해 최종 수집된 자료에 근거하여 제시되었다.

SIROCCO 및 CALIMA 임상시험에서, 베이스라인 혈중 호산구가 증가함에 따라 수치상 더 높은 악화율 감소가 관찰되었다. 분석 결과에서도 베이스라인 혈중 호산구 수가 증가함에 따라 더 높은 FEV_1 개선이 나타났다.

④ 경구 코르티코스테로이드 용량 감량 시험 (OCS Dose Reduction Trials)

위약 대조 연구인 ZONDA와 공개 연구인PONENTE는 경구 코르티코스테로이드 유지 용량 감소에 대한 이 약의 효과를 평가하였다.

ZONDA 임상시험에서는 일차 평가 변수는 천식 조절이 유지되는 선에서 제 24 ~ 28 주 동안의 최종 경구 코르티코스테로이드 용량의 베이스라인 대비 백분율(%) 감소이다. 위약에 비해 이 약을 투여 받은 환자에서 천식 조절이 유지되는 선에서 경구 코르티코스테로이드 유지 일일 용량 감량이 더 크게 나타났다. 이 약을 투여 받은 48 명 (66%)의 환자 및 위약을 투여 받은 28 명 (37%)의 환자가 50% 이상의 경구 코르티코스테로이드 용량 감량에 도달하였다. 제 24 ~ 28 주의 평균 최종 용량이 5 mg/day 이하인 환자 비율은 이 약에서 59 %, 위약에서 33 % 이다(교차비 2.74, 95% 신뢰구간: 1.41, 5.31). 동시에 이 약으로 치료 받은 환자에서 폐 기능 개선, 증상 감소, 구제 요법의 필요성에 의해 반영되는 천식 조절이 유지되었다. 베이스라인 경구 코르티코스테로이드 용량이 12.5 mg/day 이하인 최적화된 환자에 한하여 시험 기간 중 경구 코르티코스테로이드의 100% 감량 도달하였다. 이들 환자 중, 이 약을 투여 받은 환자의 52.4% (42명 중 22명), 위약을 투여 받은 환자의 19% (42명 중 8명)가 경구 코르테코스테로이드 용량 100% 감량에 도달하였다. ZONDA 임상시험 결과는 표7에 요약되었다. 추가적으로, 이 약을 투여 받은 환자에서의 악화, 입원 및/또는 응급실 내원이 요구되는 악화에 있어 위약 대비 백분율 (%) 감소는 각각 70% (발생률 0.54 vs 1.83, 발생비 0.30, 95% 신뢰구간: 0.17, 0.53), 93% (발생률 0.02 vs 0.32, 발생비 0.07, 95% 신뢰구간: 0.01, 0.63) 이다.

표 7. OCS 용량 감량에 대한 이 약의 효과, ZONDA 임상시험

	이 약 N=73	위약 N=75
윌콕슨 순위합 검정(일차 분석 방법)		
베이스라인 대비경구 코르티코스테로이드일일 용량 감소 중간값 %(95% CI)	75 (60, 88)	25 (0, 33)
윌콕슨 순위합 검정값 (Wilcoxon rank sum test p-value)	<0.001	--
비례 오즈 모델 (민감도 분석)		
28주 에서 베이스라인 대비 경구 코르티코스테로이드감량		
≥90% 감량	27 (37%)	9 (12%)
≥75% 감량	37 (51%)	15 (20%)
≥50% 감량	48 (66%)	28 (37%)
>0% 감량	58 (79%)	40 (53%)
변화 없음 또는 경구 코르티코스테로이드 감량 없음	15 (21%)	35 (47%)
교차비 (95% CI)	4.12 (2.22, 7.63)	--

ZONDA 임상시험에서 폐 기능, 천식 증상 점수, ACQ-6, AQLQ(S)+12 도 평가되었으며, 그 결과는 SIROCCO 및 CALIMA 임상시험의 결과와 유사하였다.

PONENTE는 경구 코르티코스테로이드 의존성 중증 천식 성인 환자(연구 시작 시 혈중 호산구 수치 ≥ 150 cells/μL 또는 연구 시작 시 혈중 호산구 수치가< 150 cells/μL인 경우 지난 12개월 동안≥ 300 cells/μL) 598명을 등록했다. 1차 평가 변수는 천식 조절을 유지하면서 경구 코르티코스테로이드 투여를 중단한 환자의 비율과 천식 조절을 유지하고 부신 기능을 고려하면서 최종 경구 코르티

코스테로이드 투여 용량이 5 mg/day 이하에 도달한 환자의 비율이었다. 경구 코르티코스테로이드 유지 요법을 중단한 환자의 비율은 62.9%였다. (천식 조절을 유지하고 부신 기능에 의해 제한되지 않으면서) 경구 코르티코스테로이드 투여 용량 5 mg/day 이하에 도달한 환자의 비율은 81.9%였다. 경구 코르티코스테로이드 감량에 대한 효과는 연구 시작 시 혈중 호산구 수치(혈중 호산구 수치< 150 cells/μL인 환자 포함)와 관계없이 유사했으며 추가적인 24 ~ 32주 기간 동안 유지되었다. PONENTE에서 연간 천식 악화율은 이전 임상시험들에서 보고된 것과 유사하였다.

⑤ 장기간 연장시험

이 약에서의 장기간 안전성 유효성을 평가하기 위하여 이중눈가림, 무작위배정, 평행군, 3 상, 56주 장기간 연장시험 BORA 가 수행되었다. 이 약의 장기 안전성은 공개라벨 안전성 연장 시험 MELTEMI에서 평가되었다 (2. 약물이상반응 참조). SIROCCO, CALIMA 및 ZONDA 임상시험에 참여한 환자 중, 총 2,123 명의 성인 및 청소년 (12세 이상)이 BORA 임상시험에 참여하였다. BORA 에서는 선행 연구에서 수행된 두 가지 투여 요법에서의 연간 악화율, 폐 기능, ACQ-6, AQLQ(S)+12 및 OCS 감량 유지가 평가되었다.

권장 투여 요법에서, 위약-대조 선행 연구인 SIROCCO 및 CALIMA (고용량 ICS 치료를 받고 있으며, 혈중 호산구 수가 300 cells/μL 또는 그 이상인 환자)에서 관찰된 연간 악화율 감소는 다음 해에도 유지되었다 (표 8 참조). SIROCCO 및 CALIMA 선행연구에서 이 약을 투여 받은 환자 중 BORA 연장연구에 참여한 환자의 73% 에서 BORA 연구 진행 기간 동안에 악화가 관찰되지 않았다.

표8. 투여기간 2년 동안의 악화율 (ITT population)[a]

	위약[b] (N=338)	이 약 (N=318)		
	SIROCCO & CALIMA	SIROCCO & CALIMA	BORA	SIROCCO, CALIMA & BORA
Rate	1.23	0.65	0.48	0.56

[a]선행연구 SIROCCO 및 CALIMA 에서 고용량 ICS 치료를 받고 있으며, 혈중 호산구 수가 300 cells/μL 또는 그 이상인 BORA 연구에 참여한 환자.

[b]SIROCCO 및 CALIMA 의 위약군 환자는 선행연구의 치료 종료 시점 (SIROCCO 48주, CALIMA 56주)까지만 참여하였다

이와 마찬가지로, BORA 시험 전반에 걸쳐서 폐 기능, ACQ-6 및 AQLQ(S)+12 에서의 유지효과가 관찰되었다 (표 9 참조).

표9. 폐기능에서의 베이스라인 변화, ACQ-6 및 AQLQ(S)+12 (ITT population)[a]

	SIROCCO & CALIMA 베이스라인[b]	SIROCCO & CALIMA EOT [c]	BORA EOT [d]
기관지확장제 투여 전 FEV_1(L)			
n	318	305	290
평균 베이스라인 (SD)	1.741 (0.621)	-	-
베이스라인 변화 (SD)[e]	-	0.343 (0.507)	0.404 (0.555)
ACQ-6			
n	318	315	296
평균 베이스라인 (SD)	2.74 (0.90)	-	-
베이스라인 변화 (SD)[e]	-	-1.44 (1.13)	-1.47 (1.05)
AQLQ(S)+12			
n	307	306	287

평균 베이스라인 (SD)	3.90 (0.99)	–	–
베이스라인 변화 (SD)[e]	–	1.58 (1.23)	1.61 (1.21)

n = 해당 시점에서 자료가 있는 환자 수, SD = 표준편차

[a]고용량 ICS 치료를 받고 있으며, 혈중 베이스라인 호산구 수가 300 cells/μL 또는 그 이상 : 이 약 권장 투여 요법 시.

[b]SIROCCO 및 CALIMA 베이스라인 통합 분석은 성인 및 청소년을 포함한다.

[c]SIROCCO (48주) 및 CALIMA (56주) 치료 종료 시점 (EOT) 에서의 통합분석

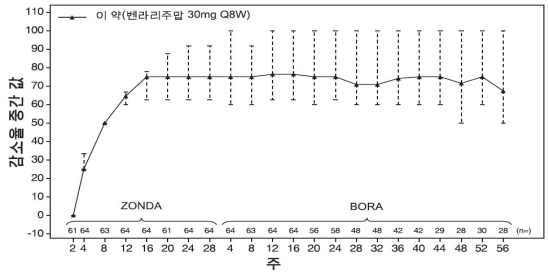
[d]BORA 시험에서의 48주 치료 종료 시점(모든 성인과 청소년 데이터 동시 수집 최종 시점)

[e]SIROCCO 및 CALIMA 에서의 이 약 투여 전 베이스라인

SIROCCO 및 CALIMA 에서와 동일하게 혈중 베이스라인 호산구 수치가 300cells/μl 미만인 환자에서의 유효성이 BORA 시험에서 평가되었다.

ZONDA 시험에 참여한 환자의 연장시험 BORA를 통해 OCS 일일 용량 감소 유지 효과 또한 관찰되었다 (그림 3 참조).

그림3. OCS 일일 용량 감소율 중간 값, ZONDA 및 BORA 시험[a]



[a]선행연구 ZONDA 에 참여한 환자 중 BORA 시험에 참여한 환자. BORA 에서 최소 8주 투여 진행한 환자는 56주 시험 종료 전에 두 번째 연장시험에 등록 가능.

MELTEMI는 BORA에서 최소 16주를 완료한 성인 환자를 등록한 공개라벨 안전성 연장 시험으로 설계되었다 (2. 약물이상반응 참조). 선행 시험에서 연구된 두 가지 투여 요법의 안전성이 이 약을 1회 이상 투여 받은 환자 446명에서 평가되었다. MELTEMI에서 연간 악화율 (0.47)은 SIROCCO, CALIMA (0.65) 및 BORA (0.48)에서 보고된 것과 비슷했다.

⑥ 소아 집단

12~17세 청소년에서 108명의 천식 환자가 제3상 임상시험에 등록되었다(SIROCCO: n=53, CALIMA: n=55). 이 중 46 명은 위약을, 40 명은 이 약을 처음 3회는 매 4주 그 이후에는 매 8주 투여 받았으며, 22 명은 이 약을 매 4주 투여 받았다. 과거 12개월 이내에 경구/전신 코르티코스테로이드 치료가 요구되는 2회 이상의 천식 악화 이력, 경구 코르티코스테로이드 또는 기타 질병 조절제를 포함하거나 포함하지 않은 규칙적인 중간 용량 또는 고용량ICS 및 LABA 치료에도 불구하고 베이스라인 시점의 폐기능 감소 [기관지 확장제 투여 전 FEV_1<90%]를 보인 환자들이 참여하였다. 이 임상시험에서 권장 투여 요법으로 이 약을 투여 받은 청소년 환자에서의 천식 악화율은 0.70 (n=40, 95% 신뢰구간 0.42, 1.18) 이고, 위약에서는 0.41 이다 (n=46, 95% 신뢰구간 0.23, 0.73) [발생비 1.70, 95% 신뢰구간: 0.78, 3.69]. 청소년에서의 이상사례는 제3상 임상시험 전체 집단에서의 이상사례와 대체로 유사하다. SIROCCO 및 CALIMA 선행 시험에서 12 ~ 17세의 청소년 (n=86) 이 BORA 시험에 참여하였으며, 이 약의 투여를 108주까지 지속하였다. 안전성 및 유효성은 선행 시험 에서와 일관되게 나타났다.

<u>다발혈관염을 동반한 호산구육아종증 (EGPA)</u>

18세 이상의 EGPA 환자를 대상으로 한 52 주 기간의 무작위 배정, 이중 눈가림, 활성 대조, 비열등성 시험에서 이 약의 유효성과 안전성을 평가하였다. 면역억제요법 유무와 관계없이 7.5mg/day 이상 50mg/day 이하 용량의 프레드니솔론/ 프레드니손을 경구 투여받는 재발성 또는 불응성 질환의 병력이 있는 총 140명의 환자가 무작위로 배정되었다. 이 약 30mg을 매 4주 마다 피하투여하도록 하여 메폴리주맙 300mg과 비교 평가하였다. 경구 코르티코스테로이드 (OCS)의 용량은 연구자의 재량에 따라 감량 되었다.

해당 임상시험에 참여한 환자의 인구통계학 및 베이스라인 특성은 표 10과 같다.

표10. EGPA 임상시험에서의 인구통계학 및 베이스라인 특성

	전체 환자수(N=140)
평균 나이	52.3
여성 (%)	60
백인 (%)	83
천식 유병 기간 중간값, 년 (표준편차)	5.2 (5.64)
지난 2년간 1회 이상 재발 이력(%)	79
불응성 질환 (%)	60
경구용 코르티코스테로이드 기본요법[a] 용량 중간값, mg (범위)	10 (5-40)
면역억제요법 치료 [b](%)	36
ANCA (항-호중구 세포질 항체) 양성[c](%)	29

[a.]프레드니손 혹은 프레드니솔론 및 이와 동등한 약제.

[b.]아자티오프린, 메토트렉세이트, 마이코페놀산.

[c.]기존에 ANCA (Anti-neutrophil cytoplasmic antibody) 양성으로 확인되었거나 스크리닝 중 확인.

① 관해

1차 평가변수는 36주차와 48주차에 버밍엄 혈관염 활성 점수 (BVAS; Birmingham Vasculitis Activity Score) = 0 (활성 혈관염 없음)이고 프레드니솔론/프레드니손 용량 ≤4 mg/day로 정의되는 관해 상태의 환자 비율이었다. 표 11에 나타난 바와 같이, 이 약은 1차 평가변수에서 메폴리주맙 대비 비열등성을 입증하였다. 관해의 누적 기간 및 구성요건에 대한 결과는 표 11과 같다.

표11. EGPA 관해 및 관해 구성요건에 대한 결과

	관해 (OCS≤4 mg/day +BVAS=0)		OCS≤4 mg/day		BVAS=0	
	이 약[a] N=70	메폴리주맙[b] N=70	이 약[a] N=70	메폴리주맙[b] N=70	이 약[a] N=70	메폴리주맙[b] N=70
36주 및 48주에 관해를 달성한 환자						
환자수, n (%)[c]	40 (58)	40 (57)	42 (61)	41 (58)	58 (83)	59 (84)
관해율 차, (%)[c](95%CI)	1.21 (-14.11, 16.53)	— —	2.64 (-12.67, 17.95)	— —	-1.17 (-13.27, 10.94)	— —
52주 이후의 누적 기간, n (%)						
0 주[d] 0주 초과 ~ 12주 미만 12주 이상 ~ 24주 미만 24주 이상 ~ 36주 미만 36주 이상	9 (13) 13 (19) 8 (11) 20 (29) 20 (29)	15 (21) 10 (14) 8 (11) 19 (27) 18 (26)	9 (13) 11 (16) 9 (13) 19 (27) 22 (31)	12 (17) 12 (17) 8 (11) 18 (26) 20 (29)	0 0 2 (3) 6 (9) 62 (89)	0 2 (3) 2 (3) 7 (10) 59 (84)
교차비[e](95% CI)	1.32 (0.72, 2.40)	— —	1.27 (0.70, 2.31)	— —	1.50 (0.54, 4.15)	— —

N=분석 대상 환자수.

[a.]매 4주마다 이 약 30mg 투여.

[b.]매 4주마다 메폴리주맙 300mg 투여.

[c.]모델에서 조정된 백분율.

[d.]해당 시점에서는 관해를 달성하지 못함.

[e.]교차비 >1일 경우 이 약이 선호됨.

치료 첫 24주 이내에 관해를 달성하고 52주차까지 관해 상태를 유지하는 환자의 비율은 이 약의 경우 42%, 메폴리주맙의 경우 37%였다 (반응자 비율 차: 5.54%, 95% 신뢰구간: -9.30, 20.37).

관해의 정의를 BVAS=0이고 프레드니솔론/프레드니손 용량 ≤7.5mg/day로 대체하였을 때는 해당 평가변수에 대해 각 군간 일관된 효능이 관찰되었다.

환자들은 사전 정의된 인구학적통계 및 베이스라인 특성 하위군 전반에서도 관해와 관련된 1차 평가변수를 만족하였다.

② 재발

첫 번째 재발 (혈관염, 천식, 코르티코스테로이드 용량 증가, 면역억제 요법 또는 입원이 필요한 부비동 증상과 관련된 악화로 정의됨)까지의 시간에 대한 위험비는 0.98 (95% 신뢰구간: 0.53, 1.82)이었다. 재발은 이 약 투여 환자의 30%, 메폴리주맙 투여 환자의 30%에서 관찰되었다. 연간 재발률은 이 약 투여 환자의 경우 0.50, 메폴리주맙 투여 환자의 경우 0.49였다 (발생률 비 1.03, 95% 신뢰구간: 0.56, 1.90). 재발 유형은 이 약 또는 메폴리주맙 투여 환자에서 일관되게 나타났다.

③ 경구용 코르티코스테로이드 감량

48 ~ 52주차에 사용된 일일 평균 경구용 코르티코스테로이드 (OCS) 용량은 표 12에 제시되어 있다. OCS 용량의100% 감소는 이 약 투여 환자의 41%, 메폴리주맙 투여 환자의 26%에서 관찰되었다 (발생률 비 15.69%, 95% 신뢰구간: 0.67, 30.71). 50% 이상의 감소는 이 약 투여 환자의 85%, 메폴리주맙 투여 환자의 74%에서 관찰되었다 (발생률 비 10.79%, 95% 신뢰구간: -2.25, 23.83).

표12. 48주 ~ 52주차에 사용된 일일 평균 경구용 코르티코스테로이드

	환자수 (%)	
	이 약[a] (N=70)	메폴리주맙[b](N=70)
0 mg 0 mg 초과 4.0 mg 이하 4.0 mg 초과 7.5 mg 이하 7.5 mg 초과	29 (41) 19 (27) 15 (21) 7 (10)	19 (27) 30 (43) 13 (19) 8 (11)
교차비[c](95% CI)	1.38 (0.75, 2.54)	--

N= 분석 대상 환자수.

[a.]매 4주마다 이 약 30mg 투여.

[b.]매 4주마다 메폴리주맙 300mg 투여.

[c.]교차비 >1일 경우 이 약이 선호됨.

④ 천식 조절 설문(ACQ-6; Asthma Control Questionnaire-6)

48 ~ 52주 동안 ACQ-6 반응자 (베이스라인과 비교하여 점수가 0.5 이상 감소한 것으로 정의됨)의 비율은 이 약 투여 환자의 경우 42%, 메폴리주맙 투여 환자의 경우 48%였다 (차이 -6.16%, 95% CI: -18.52, 6.21).

과다 호산구 증후군(HES)

이 약의 유효성과 안전성은 확인 가능한 비혈액학적 2차 원인이 없는 12세 이상 HES 환자를 대상으로 24주 동안 진행된 무작위 배정, 이중눈가림, 평행군, 위약 대조 임상시험에서 평가되었다. 총

133명 (성인 129명, 청소년 4명)의 환자가 임상 증상 또는 HES 급성악화 징후가 있거나 최근 12개월 이내에 최소 2회 HES 급성악화를 경험한 이력이 있어 연구에 참여하였으며, 무작위 배정 투여 받았다. 선별 시점에서 환자들은 혈중 호산구 수가 1,000cells/μL 이상이었고, 최소 4주 이상 안정적인 HES 치료 중이었다. HES 치료에는 경구 스테로이드 (OCS), 면역억제/세포독성 치료 또는 기타 증상 완화 치료가 포함되었다.

FIP1L1-PDGFRa 양성 환자는 연구에서 제외하였다. 환자들은 기존의 안정적 HES 치료를 유지하면서 이 약 30mg 또는 위약을 4주 간격으로 피하 투여 받았다.

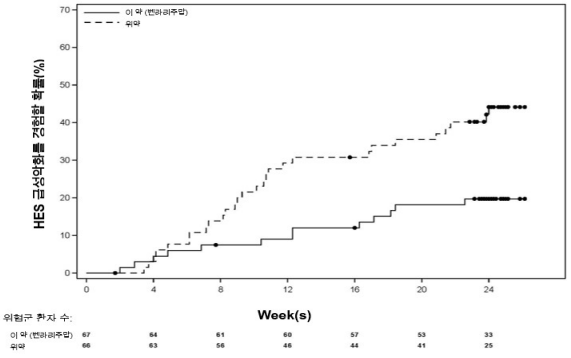
표13. HES 임상시험에서의 인구통계학 및 베이스라인 특성

	전체 환자수 (N=133)
평균 나이(세)	48
여성(%)	62
백인(%)	76
HES 진단 후 기간(년), 평균 (SD)	4.3 (6.0)

1차 평가 변수는 첫 번째 HES 급성악화까지의 시간이었다. 이는 HES의 임상적 증상 또는 검사 이상으로 인해 경구 스테로이드 (OCS)를 최소 2일 이상 10mg/일 이상 증량하거나 추가 투약한 경우, 혹은 새로운 세포독성 또는 면역억제 치료의 증량·추가 또는 입원이 발생한 경우로 정의하였다.

이 약 치료군은 첫 번째 HES 급성악화 발생까지의 시간이 유의하게 지연되었으며 (그림 4 참조), 치료 기간 동안 위약군 대비 첫 급성악화 위험이 65% 감소하였다 (HR: 0.35; 95% CI: 0.18, 0.69; p=0.0024).

그림 4. 첫 번째 HES 급성악화까지의 시간에 대한 Kaplan-Meier 곡선 (위약군 비교)



이 약은 HES 임상시험에서 모든 주요 2차 평가 변수를 유의하게 개선하였다 (표 14 참조).

이 약은 HES 임상시험에서 모든 주요 2차 평가 변수를 유의하게 개선하였다 (표 14 참조).

표 14. HES 임상시험 (ITT 분석군)의 주요 2차 유효성 변수

	이 약[a](N=67)	위약 (N=66)
HES 악화를 경험한 환자 비율		
1회 이상의 HES 악화를 경험했거나 연구에서 중도 탈락한 환자[b],n(%)	15 (22)	30 (45)
오즈비[c](95%CI)	0.31 (0.14, 0.69)	--
CMH p-값	0.003	--
HES 급성악화의 빈도		
0회 경험한 환자, n (%)	54 (81)	38 (58)
1회 경험한 환자, n (%)	13 (19)	20 (30)

2회 경험한 환자, n (%)	0 (0)	8 (12)
3회 이상 경험한 환자, n (%)	0 (0)	0 (0)
비교 (이 약 대 위약) 비율/년 비율비[c](95%CI) p-값	 0.41 0.34 (0.18, 0.63) 0.0008	 1.23 -- --
첫 혈액학적 재발까지의 시간[d]		
혈액학적 재발한 환자, n (%)	5 (7)	39 (59)
위험비[c](95%CI)	0.08 (0.03, 0.20)	--
p-값	<0.0001	--
PROMIS Fatigue 기준 피로 중증도의 기준치 대비 변화[e]		
24주차 기준 표준화 T점수의 기준치 대비 절대치 변화, LS 평균 (95% CI)	-8.6 (-10.6, -6.6)	-3.9 (-6.0, -1.8)
위약 대비 차 (95% CI)	-4.7 (-7.6, -1.8)	--
p-값	0.0017	--

CMH = Cochran-Mantel-Haenszel, ITT = 치료 의도 분석군 (Intention to treat), PROMIS = 환자보고결과 측정 정보시스템 (Patient-Reported Outcomes Measurement Information System)

[a.]이 약 30mg은 4주마다 투여함.

[b.]급성악화 없이 중도 탈락한 모든 환자 (위약군 2명, 이 약 투여군 2명)는 급성악화로 분석에 포함됨.

[c.]OR (odds ratio), RR (rate ratio), HR (hazard ratio)는 1 미만인 경우 이 약이 우위임.

[d.]혈액학적 재발은 호산구 수≥1,000cells/μL로 정의함.

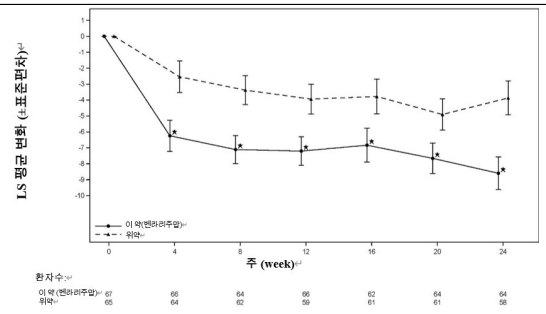
e.PROMIS 피로 척도(단축형 7a): 표준화된 T 점수(범위 29.4 ~ 83.2). 점수 감소는 개선을 의미함.

24주 치료 기간 동안, 이 약을 투여받은 환자의 22%에서 HES 급성악화가 발생한 반면, 위약군에서는 45%에서 악화가 발생하여, 이 약 투여군에서 악화가 상대적으로 52% 감소하였다 (표14). 24주 동안 OCS 증량을 동반한 HES 급성악화는 이 약 투여군에서 12명 (18%), 위약군에서 28명 (42%)이었다. 같은 기간 동안 총 누적 OCS 투여량도 이 약 투여군 (LS평균 876mg)에서 위약군 (LS평균 1,221mg)에 비해 적었다. 이 약의 치료는 연간화된 HES 급성악화 발생률을 위약 대비 통계적으로 유의하게 66% 감소시켰다.

이 약 치료는 첫 혈액학적 재발 (호산구≥1,000cells/μL 기준)까지의 시간을 지연시켰으며, 치료 기간 동안 첫 혈액학적 재발 위험을 위약 대비 92% 유의하게 감소시켰다 (표14).

PROMIS Fatigue Short Form 7a로 평가한 결과, 이 약은 위약 대비 24주차에서 피로감의 점수를 통계적으로 유의하게 감소시키면서 임상적으로도 의미 있는 개선을 보였다 (표14). 환자의 인식 개선을 반영한 앵커 기반 분석에서도 같은 결과가 확인되었다. 피로 증상 개선은 이 약 투여군에서 4주차부터 더 크게 나타났으며, 이 효과는 24주차까지 유지되었다 (그림5).

그림5. PROMIS Fatigue (Short Form 7a) 표준화 총점의 기준치 대비 LS평균 변화



★ (벤라리주맙 - 위약) 차이의 명목상 p 값 <0.05

건강 관련 삶의 질은 단축형 건강 설문 (SF 36v2)으로 평가하였다. 이 약으로 치료받은 환자에서 신체 요약 지수 (PCS; physical component summary)와 정신 요약 지수 (MCS; mentalcomponent summary) 모두에서 개선이 관찰되었다. 24주차에 PCS 3.4, MCS 4.6의 반응자 기준치에 도달한 환자 비율이 이 약 투여군에서 위약군보다 수치상 더 높게 나타났다.

5) 비임상시험

원숭이를 대상으로 한 안전성 약리 시험 또는 반복 투여 독성 시험의 전임상시험 자료에 근거하였을 때 인체에 대한 특별한 유해성은 나타나지 않았다. 사이노몰거스 원숭이에 대한 정맥 내 투여 및 피하 주사 투여는 말초 혈액 및 골수 중 호산구 수의 감소와 관련이 있었으나 독성학적 소견은 나타나지 않았다.

① 발암성 및 변이원성: 벤라리주맙은 단클론 항체로, 유전 독성 시험 또는 발암성 시험은 수행되지 않았다. 동물모델을 사용한 문헌 보고에서는, IL-5 와 호산구가 종양이 발생하는 곳의 초기 염증 반응의 한 부분이며, 이것이 종양 거부 반응을 촉진시킬 수 있음을 제시한 바 있다. 그러나, 다른 문헌에서는 종양 내 호산구의 침윤이 종양 성장을 촉진할 수 있다고 보고하였다. 벤라리주맙과 같이 IL-5Rα에 결합하는 항체에 의한 인간에서의 악성 종양 위험성은 알 수 없다.

② 생식 독성: 임신한 사이노몰거스 원숭이에서의 출생 전후 발생 시험에서 벤라리주맙과 관련된 모체, 배태자 또는 출생 후 영향은 관찰되지 않았다. 사이노몰거스 원숭이에서 수컷 및 암컷 수태능에 대한 영향은 관찰되지 않았다.

③ 중대한 감염: 호산구 감소와 중대한 감염의 상관관계는 확립되지 않았다. 벤라리주맙의 비임상 독성 시험에서, 9개월 또는 그 이상의 기간 동안 호산구 감소를 보인 동물에서 중대한 감염의 임상적 증상은 관찰되지 않았다.

1.3 허가조건

○ **(위해성 관리계획) v5s1**

* 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제4조제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조의2

1.4 개량생물의약품 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토

○ 해당사항 없음

1.7 검토이력

구 분	품목변경허가	안전성·유효성 관련 자료	위해성관리계획 관련 자료
신청일자	'26.04.01.	'26.04.01.	'26.04.01.
최종처리일자	'26.09.02.	'26.08.19.	'26.08.20.

[붙임] 1. 안전성·유효성 심사 결과
2. 위해성 관리 계획 요약. 끝.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

안전성·유효성 검토요약 - 파센라프리필드시린지주30밀리그램(벤라리주맙), 한국아스트라제네카(주)

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전처 고시) 제6조

[별표1] 제2부 Ⅲ. 당해품목 허가변경

제출자료 / 구분	자료번호																				
	1	2		3				4						5				6		7	8	비고
		가	나	가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
				1)	2)	1)	2)															
1. 새로운 효능·효과	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	△	×	○	×	○	○	
제출여부	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○	

약리자료(효력 및 ADME)의 경우, 신청한 적응증의 약리적 기전, 투여방법 및 용법용량이 동일하여 기허가 제출자료로 갈음함.

[심사자 종합의견 및 행정사항]

- 이 약은 성인에서 과다 호산구 증후군(HES) 치료에 대한 효능효과 추가하고자 하며, 이에 따른 효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항 변경을 신청하였음.
- 24주 이중눈가림 기간동안 표준요법을 받고있는 성인 HES 환자에서 벤라리주맙의 추가 요법의 유효성 및 안전성을 입증하는 자료로 하나의 핵심 임상시험(Benralizumab-D3254C0001(NATRON study))이 제출되었으며, 제출 자료의 종합적 평가 결과 신청 효능효과(성인 HES 치료) 추가를 위한 허가 변경은 타당하다고 판단됨.
  - 핵심 임상시험에서의 용법용량은 PPK 모델링 결과 HES 환자에서의 PK 특성이 기허가 적응증과 일관됨을 근거로 30mg을 4주 간격으로 피하투여하는 것으로 설정되었으며 타당함
  - 핵심 임상시험에서의 1차 유효성 평가변수는 HES 첫 번째 악화/급성 발작까지의 시간이었으며, 주요 2차 유효성 평가변수는 악화 연간 발생률, HES 악화/급성 발작을 경험한 환자 비율 등 객관적 질병 악화 지표 및 24주차 피로도와 같은 환자 보고 결과 지표로 타당하게 설정되었음.
  - 벤라리주맙은 1차 평가변수인 이중눈가림 기간(24주) 동안 위약 대비 HES 악화/급성 발작까지의 시간을 통계적으로 유의하게 지연시켰으며, HES 악화/급성 발작의 위험을 위약 대비 65% 통계적으로 유의하게 감소시키는 등 모든 주요 2차 평가변수에서 통계적으로 유의한 개선을 달성하였으며 모든 하위군(베이스라인 EOS 수, HES 악화상태, OCS 용량 등)에서 일관된 유효성을 보였음.
  - HES 환자에 대한 벤라리주맙 투여는 내약성이 좋았으며 새로운 안전성 소견은 없었으며 기허가 효능효과에서 확인된 안전성 프로파일과 일치하였음.
  - 핵심 임상시험에서 수행된 약동학 평가 결과 HES 환자에서 벤라리주맙 30mg Q4W 투여의 혈청 최저 농도는 예상 노출 범위 내에 있었으며, 약력학적 마커인 혈중 호산구 고갈은 4주차부터 관찰되어 24주까지 유지되었음.

- 항약물항체(ADA) 양성 환자 수가 적어 ADA의 영향에 대한 공식적인 평가는 어려웠지만, ADA 유병률 및 발생률 또한 기허가 효능효과에서 보고된 범위 내이며 ADA 발생에 따른 안전성 및 유효성의 차이는 확인되지 않았음.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- **제품명**: 파센라프리필드시린지주30밀리그램(벤라리주맙)
- **제품명**: 기타의 호흡기관용약
- **신청 효능효과**
  - (기존)

    1. 천식

    성인에서 기존 치료에 적절하게 조절되지 않는 중증 호산구성 천식 치료의 추가 유지 요법

    2. 다발혈관염을 동반한 호산구육아종증

    성인에서 다발혈관염을 동반한 호산구육아종증 (EGPA)의 추가 유지 요법
  - (신규 신청)

    3. 과다 호산구 증후군

    성인에서 과다호산구증후군(HES)의 추가 유지 요법(FIP1L1-PDGFRα 양성 환자 제외)
- **작용기전**: 벤라리주맙은 인간화, 탈푸코실화, IL-5R-유도 세포용해 단클론항체(면역글로불린G1[IgG], 카파[IgG1κ])로, 인간 호산구 및 호염구 표면에 있는 IL-5Rα에 높은 친화도로 결합하여, 증가된 ADCC 기능을 통해 NK 세포 존재 하에 호산구 및 호염구의 세포자멸사(apoptosis)를 유도함으로써 호산구와 호염구를 특이적으로 표적삼아 고갈시키는 기전임.

1.2. 기원 및 개발경위

- 파센라프리필드시린지30밀리그램(벤라리주맙)은 호산구 표현형이 있는 중증 천식 환자의 추가 유지 치료를 위해 2019년 6월 5일에 허가를 받았으며, 2025년 3월 27일 다발혈관염을 동반한 호산구육아종증(EGPA)의 추가 유지요법 적응증에 대해 승인받았음.
- 본 민원은 과다 호산구 증후군(HES) 환자에서 위약 대비 벤라리주맙의 유효성 및 안전성을 평가한 제3상 임상시험 NATRON(D3254C00001)을 근거로 ‘과다 호산구 증후군(HES)’ 효능효과를 추가하고자 하며 신청 용법용량은 기허가 적응증에서의 용법용량과 동일한 30mg Q4W 피하투여임.
- 파센라프리필드시린지30밀리그램(벤라리주맙)은 신청 적응증인 HES에 대해 2026년 5월 미국 FDA와 유럽 EMA에 해당 적응증을 추가하는 변경 허가가 신청되어 현재 허가 검토 중임.
- 국내에서는 누칼라오토인젝터주(메폴리주맙)이 2025년 3월 24일에 HES 추가 유지요법에 대해 허가되었음.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- **질환 개요**

- 과다 호산구 증후군(HES)은 호산구 수가 비정상적으로 증가해 장기 손상을 유발하는 희귀 질환으로 다른 잠재적 원인이 배제된 상태에서 혈액 검사(최소 1개월 간격으로 2회 검사)에서 호산구 수(AEC)가 1,500 cells/μL 이상이거나 조직 검사에서 조직 내 호산구 증가가 확인되고, 이로 인해 기관 손상 및/또는 기능 장애가 동반되는 경우 진단되어짐. HES는 임상적, 실험실적, 분자적 특징에 따라 골수 증식성(Myeloproliferative), 림프구성(Lymphocytic), 특발성(Idiopathic)으로 나뉘며 이 중 림프구성 및 특발성 아형이 전체 HES의 90%를 차지함.
- **(발병 원인)** HES의 발병기전은 완전히 확인되지 않았으며, 주로 호산구의 생성과 성숙에 관여하는 IL-5와 같은 조혈 사이토카인의 과잉 생성과 관련이 있는 것으로 알려져 있음. 골수 증식성 HES의 경우, FIP1L1-PDGFRA 돌연변이와 관련이 있다고 알려져 있음.
- **(발생률)** HES는 매우 드문 질환으로, 미국에서는 10만 명당 0.36~6.3명, 영국에서는 10만 명당 0.15~0.89명으로 추정되며, 유럽 및 한국에서의 유병률 자료는 부족하나 한국에서는 희귀질환에 해당함. 주로 성인에서 발병하여 진단 시 환자의 평균 연령은 52.5세로, 65~74세 연령군에서 발생률이 꾸준히 증가하며 소아 환자는 매우 드물게 보고됨. 골수 증식성 HES는 남성에게서 거의 독점적으로 발생하지만, 다른 아형은 성별에 관계없이 발병함.

- **현재 치료법**

- HES 치료의 주요 목표는 혈액 및 조직의 호산구증을 줄이고, 증상을 완화하며 질병 진행 및 장기 손상을 예방하는 것임
- **(코르티코스테로이드)** FIP1L1-PDGFRA 유전자 재배열과 관련된 골수 증식성 HES를 제외한, 활성 증상이 있는 대부분의 HES 환자에게 1차 치료제로 사용되며, 대부분의 환자는 초기치료에 근정적으로 반응하나, 장기 복용시 골다공증, 고혈압, 당뇨명, 감염 위험 증가 등 심각한 부작용이 발생할 수 있으며 환자의 약 40%는 효과 부족으로 20%는 내약성의 문제로 인한 치료 중단으로 이어짐.
- **(스테로이드 보존 면역억제제)** 코르티코스테로이드의 부작용을 줄이기 위한 2차 치료제로 하이드록시우레아(Hydroxyurea), 인터페론-알파(IFN-α), 메토트렉세이트(Methotrexate)가 사용되며 스테로이드의 만성적 사용으로 인한 이환율을 낮출 수 있는 장점이 있으나 내약성이 좋지 않아 부작용의 위험이 있음.
- **(표적치료제)** FIP1L1-PDGFRA 유전자 재배열과 관련된 골수 증식성 HES 환자의 1차 치료제로 글리벡필름코팅정(이매티닙메실산염)이 국내 허가되어 사용 중임.
- **(표적 생물제제)** 인터루킨-5(IL-5) 길항제인 누칼라주/누칼라오토인젝터주(메폴리주맙)가 미국(2021.07.29.)과 유럽(2021.09.16.)에서 HES 치료에 대해 허가를 받아 사용되었으며 국내에서는 누칼라오토인젝터주(메폴리주맙)이 HES가 있는 12세 이상의 시험대상자 108명을 대상으로 위약 대조 메폴리주맙 유효성 및 안전성을 평가한 제3상 임상시험인 시험 200622를 근거로 2025년 3월 24일에 해당 HES의 추가유지 요법에 대해 허가되었음. 시험 200622에서 메폴리주

맙은 HES 환자에서 위약대비 50% 이상 급성 악화 빈도를 감소시키고 위약 대비 높은 피로도 개선 효과를 나타냈으나 여전히 미충족 의료 수요가 남아있음.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 주요 이상사례 : 두통, 인두염, 과민반응(예, 아나필락시스, 혈관부종, 두드러기, 구진성 두드러기, 발진)

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- (202400215903) '과호산구 증후군(HES) 환자들에서 벤라리주맙의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 공개 연장 시험을 포함하는 다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 평행군, 위약 대조, 24 주 제 3 상 임상시험' 승인
- (20250115828) 새로운 효능효과(과다 호산구 증후군) 추가를 위한 사전검토 민원을 신청하였으며, '과다 호산구 증후군 청소년 집단에서의 안전성·유효성을 확인할 수 있는 자료 또는 고찰 ' 보완 사항에 대한 자료 미제출 ⇒ 본 변경 허가 민원에 해당 자료가 제출되었음

4. 독성에 관한 자료

- 신청 적응증 및 용법용량에 대한 새로운 독성시험은 수행되지 않았으며, 최초 허가 시 수행된 독성시험 자료로 새로 제안되는 투여 경로 및 용량을 뒷받침한다고 간주됨.

5. 약리작용에 관한 자료

- 약리기전을 확인하기 위한 IL-5와 결합 및 IL-5의 그 수용체와의 결합 억제 확인, IL-5에 의한 세포 증식 억제, ADCC 활성에 의한 세포 자멸사 등의 효력시험 자료는 기허가 제출 자료로 갈음함
- 기허가 적응증(천식) 모델에서의 파센라프리필드시린지30밀리그램(벤라리주맙)의 효과가 평가되었음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 신청 효능효과인 '과다 호산구 증후군'과 관련하여 2026년 5월 13일에 FDA 승인되었으며 승인 시 제출된 자료제출증명서를 제출하였음.

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 신청 적응증에 대한 임상시험성적자료 : 3상 1건
  - 핵심임상시험 자료 : Benralizumab-D3254C00001(NATRON study)

6.3. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1)

- 신청 적응증을 뒷받침하는 새로운 생물약제학 시험은 수행되지 않았음.
- HES 환자 대상으로 한 제3상 임상시험(NATRON)에서 파생된 벤라리주맙 농도 및 항약물 항

체(ADA) 분석에 대한 밸리데이션 보고서 제출

분석대상	분석방법	보고서 번호	matrix	평가항목	주요결과
벤라리주맙	MSD-ECL	ICD561.1 (NATRON 임상시험 환자)	인간 혈청 (HES)	정밀성, 정확성, 민감도, 재현성, 선택성, 항체 간섭, 희석 직선성, hook effect, 안정성(long-term, benchtop, 냉동/해동)	·analytical range: 7.72-1250ng/mL ·MRD: 1:200 ·passing rate: 87.5%(49/56 runs) ·method reproducibility: 78.95%
		ICSH19-018 (NATRON 시험 중국인 환자군)	인간 혈청 (천식환자/ 중국인)		·analytical range: 3.86-1250ng/mL ·MRD: 1:50 ·passing rate: 100%(2/2 runs) ·method reproducibility: 100%
ADAs	MSD-ECL	ICDIM198 (NATRON 임상시험 환자)	인간 혈청 (HES)	cut point, 정밀성, 정확성, 민감도, 희석 정밀성, 선택성, 약물 내약성, matrix effects(hemolysis, lipidemia), 안정성(long-term, benchtop, total, 냉동/해동 안정성)	· Inhibition cut points: 21.1% · MRD: 1:50 · sensitivity - 염소 다클론항체: 12.5ng/mL - 마우스 단클론항체: 50ng/mL · 약물내성(염소 다클론항체) - ~50.0 μg/mL 존재: 62.5ng/mL - 125 μg/mL 존재: 250ng/mL · 약물내성(마우스 단클론항체) - 25.0 μg/mL 존재: 125ng/mL - 50.0 μg/mL 존재: 250ng/mL - 125 μg/mL 존재: 1000ng/mL · passing rate: 97.4%
		ICSH19-019 (NATRON 시험 중국인 환자군)	인간 혈청 (천식환자/ HES)		· Inhibition cut points: 20.0% · MRD: 1:15 · sensitivity: 2.53ng/mL · 약물내성 - 12.5 μg/mL 존재: 62.5ng/mL - 50.0 μg/mL 존재: 250ng/mL - 125.0 μg/mL 존재: 500ng/mL · passing rate: 100%
NAbs	ECLIA	ICDIM208 (NATRON 임상시험 환자)	인간 혈청 (HES)	정밀성, 정확성, 민감도, 선택성, 약물 내약성, hook effect, matrix effects(hemolysis, lipidemia), 안정성(long-term, benchtop, total, 냉동/해동 안정성)	· cut points: 0.86 S/N · MRD: 1:10 · sensitivity - 염소 다클론항체: 22.5ng/mL - 마우스 단클론항체: 37.5ng/mL · 약물내성(염소 다클론항체) - 100.0ng/mL 존재: 250ng/mL · 약물내성(마우스 단클론항체) - 50-100ng/mL 존재: 250ng/mL · passing rate: 80.0%
		ICSH19-035 (NATRON 시험 중국인 환자군)	인간 혈청 (천식환자/ HES)		· cut points: 16.6% · MRD: 1:3.75 · sensitivity - 염소 다클론항체: 25.3ng/mL · 약물내성(염소 다클론항체) - 125 μg/mL 존재: 50ng/mL - 250 μg/mL 존재: 125ng/mL

6.4. 임상약리시험

- HES 환자를 대상으로 한 하나의 핵심 임상시험의 24주 이중눈가림 기간에 얻은 PK, PD 및 면역원성 데이터를 기반으로 평가하였음.
- 시험대상자 약동학(NATRON 임상시험에 참여한 HES 환자의 PK 분석)

단계	시험번호	디자인	대상환자	투여용량 및 방법	결과
환자에서 PK					
3상	D3254C00001 (NATRON)	무작위배정, 이중눈가림, 위약대조군	문서화된 진단이 있는 FIP1L1-PDGFRA 유전자 전좌 음성인 지난 12개월 이내 HES 악화/급성 악화의 징후 또는 증상이 있는 또는 ≥2건의 급성 악화를 경험한 스크리닝에서 절대 호산구 수 (AEC) ≥1000cells/μl이며 스크리닝 전 4주 이상 안전정직 배경 HES 용법을 투여받은 12세 이상 남성 및 여성	시험약(67명): 벤라리주맙 30mg Q4W 피하주사 (24주간) 대조약(67명): 위약	· 약동학 - 벤라리주맙의 기하평균 최저 혈청 농도는 24주 이중눈가림 기간 동안 30mg Q4W 투여 후 예상되는 노출 범위 이내였음 - 벤라리주맙 혈청 농도 중앙값은 16주~24주에 대체로 유사했음. · PD - 베이스라인 후 호산구 중앙값은 벤라리주맙군에서 계속 감소하여 거의 완전 고갈은 24주동안 유지되었으나, 위약군에서는 호산구 중앙값이 지속적으로 상승하였음.

6.4.4. 집단 약동학시험

- 해당사항 없음

6.4.5. 약력학시험(PD)

- 해당사항 없음

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

- 신청 적응증인 HES에 대해서 단일 제 3상 핵심 임상시험 수행

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 시험명 : 과다 호산구 증후군 환자에서 벤라리주맙의 유효성 및 안전성을 평가하는 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 평행군, 위약대조 공개연장연구를 포함하는 24주 임상연구(A Multicentre, Randomised, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled, 24 Week Phase Ⅲ Study With an Open-label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Benralizumab in Patients With Hypereosinophilic Syndrome (HES)(NATRON))
- 시험 기관

  - 15개국 40기관

- 시험목적

- 24주 이중눈가림 기간 동안의 HES 환자에서 벤라리주맙의 유효성 및 안전성을 비교하고, 공개연장 기간을 통해 장기 유효성, 안전성 및 내약성 평가

• 대상질환 및 시험대상자 수

- 문서화된 진단이 있는 FIP1L1-PDGFRA 유전자 전좌 음성인 지난 12개월 이내 HES 악화/급성 악화의 징후 또는 증상이 있는 또는 ≥2건의 급성 악화를 경험하였으며 스크리닝에서 절대 호산구 수 (AEC) ≥1000cells/㎕이며 스크리닝 전 4주 이상 안정적인 배경 HES 용법을 투여받은 12세 이상 남성 및 여성 시험대상자 134명

- 주요 선정기준

  • 문서화된 HES의 진단 및 병력이 있는 12세 이상의 여성 또는 남성 환자

  • HES로 진단받았으며, 1개월 이상 간격을 두고 2회 이상 호산구 수치 > 1500 cells/㎕를 기록하고, 호산구로 인한 장기 손상 증거가 있는 환자

  • FIP1L1-PDGFRA 융합 유전자 전위 음성

  • 스크리닝 시점에서 HES 배경요법*을 4주 이상 안정적으로 유지하고 있는 환자

  *OCS(프레드니손/프레드니솔론), 면역억제요법/세포독성요법, IFN-α 등 HES 증상 조절제(국소 또는 비강 스테로이드, 흡입용 제제 등)

  • 스크리닝 방문(Visit 1) 시점에 HES 악화/급성 발작 증상 또는 징후가 있거나, 스크리닝 방문 이전 12개월 내에 치료 강화가 필요했던 2회 이상의 HES 악화/급성 발작 이력이 있는 경우

  • 스크리닝 방문 시 호산구 절대 수치(AEC) ≥ 1000 cells/μL

- 주요 제외기준

  • 임상 연구자의 판단에 따라 생명을 위협하는 HES 또는 HES 합병증이 있는 경우

  • FIP1L1-PDGFRA 융합 유전자 전위 또는 이마티닙에 감수성이 있는 기타 알려진 변이 유전자가 있는 경우

  • 호산구성 육아종성 혈관염(EGPA)으로 확정 진단된 경우

  • 최근 2년 내에 약물 또는 알코올 남용 이력이 있는 경우

  • 원인 불명의 호산구 증가증

  • 이전에 벤라리주맙 치료에 실패한 이력이 있는 경우

  • 무작위 배정 전 4주 이내에 주사(피하, 정맥, 근육) 코르티코스테로이드 치료를 받은 경우

  • 스크리닝 전 4주 이내 또는 연구 기간 중 생백신 접종을 받은 경우

  • 면역억제 질환 또는 면역억제 약물 투여로 인해 면역 기능이 손상된 경우

  • 스크리닝 방문 전 5년 이내에 악성 종양 이력이 있는 경우

  • 임신 중이거나 수유 중인 여성

  • 심장기능이 현저히 손상된 경우

  • 만성 신장 질환 또는 활동성 간 질환이 있는 경우

- 시험대상자 수

  • 계획 : 120명

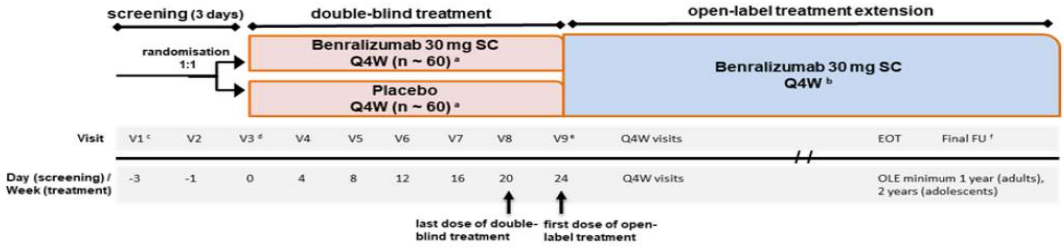
• 무작위 배정 : 134명(벤라리주맙 67명, 위약 67명)

※ 대상자 수 산정 근거

- 목표 : 24주 이중눈가림 기간동안 최소 38건의 최초 HES 악화/급성 발작이 발생하는 것을 목표 환자수를 산정함
- 가정 : 진정한 치료 효과가 HR 0.389로 벤라리주맙 투여군의 30%, 위약군에서 60%가 24주 동안 최초 HES 악화/급성 발작이 발생할 것으로 예상함
- 탈락률: 급성 악화를 경험하지 않고 중도 탈락하는 환자 비율을 5%로 가정함
- 최종 계획: 120명의 환자를 1:1로 무작위배정할 계획이나, 목표 건수(38건)이 달성될 때까지 무작위 배정은 지속함.
- 검정력: 24주 이중눈가림 기간 동안 38건의 목표 이벤트가 발생하면 양측 5% 유의수준에서 약 82% 검정력을 확보할 수 있음.

- 시험내용 (투여군, 투여방법(투여경로), 투여기간, 기타)

Figure 1 **Study Design**



- 시험대상자는 이중눈가림 기간 동안 1:1 무작위배정되어 위약과 벤라리주맙(30mg)을 24주간 투여 후 성인은 최소 1년, 청소년은 최소 2년의 공개연장 연구 기간을 통해 벤라리주맙(30mg)으로 치료받도록 설계

- 시험약물

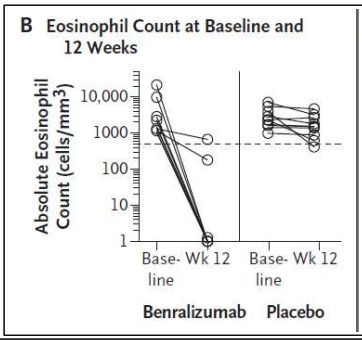
  • 대상약물: 벤라리주맙 30mg/ml(HES 치료약물에 추가요법으로 투여)

Table 2 **Study Interventions**

	Benralizumab	Placebo
Intervention name	Benralizumab.	Matching placebo.
Dosage formulation	Benralizumab 30 mg/mL solution for injection in an APFS, 1-mL fill volume.	Matching placebo solution for injection in an APFS, 1-mL fill volume.
Route of administration	SC injection.	SC injection.
Dosing instructions	Benralizumab active solution will be administered to patients by HCPs, patients, or their caregivers using an APFS. See the CSP (Appendix 16.1.1, Section 6.2).	Placebo solution will be administered to patients by HCPs using an APFS. See the CSP (Appendix 16.1.1, Section 6.2).
Batch numbers	The batch numbers for benralizumab were: 011F22A, 001A20E/L017395, 027M20D/L018563, 013G21A/L019409, 029C19A, 029C19A/L012814, 001A20E/L016959, 032G17B. A listing of patients receiving IP from each batch is provided in Appendix 16.1.6.	The batch numbers for placebo were: 053H21A/L019400, 001M22A, 030C19B, 030C19B/L012813, 017M20A/L016693, 67457.4, 006C23A, 036G17A. A listing of patients receiving IP from each batch is provided in Appendix 16.1.6.
Packaging and labelling	Study treatment will be provided in an APFS and will be labelled in accordance with Good Manufacturing Practice Annex 13 and per country regulatory requirement. • See the CSP (Appendix 16.1.1, Section 6.1.1) for further details.	Study treatment will be provided in an APFS and will be labelled in accordance with Good Manufacturing Practice Annex 13 and per country regulatory requirement. • See the CSP (Appendix 16.1.1, Section 6.1.1) for further details.

※ 용량 선정 근거

- 용량: 벤라리주맙 30mg Q4W SC 투여
- 선정 이유: HES는 천식보다 호산구 부담이 높기 때문에, 천식에서 승인된 투여법(초기 3회 Q4W, 이후 Q8W)보다 더 빈번한 Q4W 투여가 요구되며, 이는 더 높은 혈중 벤라리주맙 농도를 유지하여 혈액 및 조직 호산구를 거의 완벽하게 고갈시키는 것을 목표로 함.
- 선정 근거: 위약 대조 2상 임상시험에서 30mg Q4W 12주 투여에서 호산구 고갈을 충분히 유도하였으며 안전성이 입증되었음. 약동학 분석 결과 벤라리주맙의 PK 및 PD는 HES와 기허가 적응증(EGPA, 천식)에서 차이가 나지 않았으며, 연령(성인/청소년)에서 일관적임이 입증되었음. 따라서 용량 조절이 요구되지 않음.



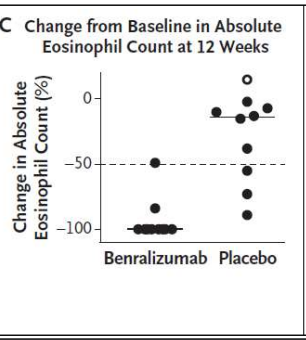


Table 2. Adverse Events during the 12-Week Randomized Phase.*

Event	Benralizumab (N=10)		Placebo (N=10)	
	Episodes	Patients	Episodes	Patients
	no.	no. (%)	no.	no. (%)
Serious adverse event				
Any	0		1	1 (10)
Hypotension	0		1	1 (10)
Adverse event				
Any grade	124	10 (100)	114	10 (100)
Grade 1	79	9 (90)	68	7 (70)
Grade 2	37	10 (100)	34	10 (100)
Grade 3	8	6 (60)	12	5 (50)
Grade 4	0		0	

- 투여방법: 4주 간격으로 시험약(벤라리주맙 30mg) 또는 위약 APFS를 피하주사 함. 28주차 (방문 10) 이후에는 환자 또는 간병인이 투여할 수 있음.

• 평가변수

- 1차 유효성 평가변수

  • HES 첫 번째 악화/급성 발작까지의 시간

*HES 악화/급성 발작 정의: 적어도 2일 동안 OCS(프레드니손/프레드니솔론) ≥10mg/day 증가/폭증(등가용량의 다른 OCS도 허용됨) 또는 새로운 세포독성 및/또는 면역억제요법의 증가나 추가 또는 입원을 초래한 임상증상 또는 실험실 이상

주요목표:	**평가변수**
1차	
벤라리주맙이 HES 최초 악화/급성 발작 발생 시점에 미치는 영향 평가	HES 악화/급성 발작(flare) 최초발생까지의 시간 • 모집단: 전체 분석세트
주요 2차:	
벤라리주맙이 HES 악화/급성 발작을 경험한 환자비율에 미치는 영향 평가	HES 악화/급성 발작을 경험한 환자 비율
벤라리주맙이 HES 악화/급성 발작횟수에 미치는 영향 평가	HES 악화/급성 발작 연간 발생률
벤라리주맙이 혈액학적 재발 최초 발생시점에 미치는 영향 평가	첫번째 혈액학적 재발(AEC ≥ 1000 cells/μL)까지의 시간
벤라리주맙이 환자보고 피로도에 미치는 영향 평가	24주차 피로도(PROMIS-7a)
기타 2차:	
벤라리주맙이 혈액학적 재발이 있는 환자비율에 미치는 영향 평가	혈액학적 재발을 보인 환자 비율
벤라리주맙이 24주 동안 AEC < 500 cells/μL를 유지하는 환자 수에 미치는 영향 평가	24주간 AEC < 500 cells/μL 유지 환자 비율
벤라리주맙이 코르티코스테로이드 사용에 미치는 영향 평가	코르티코스테로이드 용량 증가가 필요한 환자 비율
벤라리주맙이 건강상태/HRQoL(건강 관련 삶의 질)에 미치는 영향 평가	삶의 질 평가([SF-36v2]), 환자 증상평가(PGI-S) 및 환자 변화 평가(PGI-C)
약동학	
벤라리주맙의 PK(약동학) 및 면역원성(HES 환자대상) 평가	• 혈청 내 벤라리주맙 농도 • 항-벤라리주맙 항체(ADA) 및 중화항체(nAb)
안전성	

벤라리주맙의 HES 환자에서의 안전성 및 내약성 평가	안전성과 내약성은 이상반응(AE), 활력징후, 그리고 임상검사실 평가를 통해 평가. 이상반응(AE)과 관련한 평가는 다음을 포함: • 발생여부 및 빈도 • 시험약(IP)과의 연관성(시험자 평가) • 강도 • 중증도 • 사망 • 시험약(IP) 중단을 유발한 이상반응 • 그밖의 중대한 이상반응
탐색적 평가변수	
벤라리주맙이 HES로 인한 건강자원 이용에 미치는 영향 평가	• HES 관련 입원 횟수, 입원기간, 중환자실(ICU) 입원일수, HES 관련 응급실(ER) 방문횟수, HES 관련 외래방문 횟수(방문 유형별), HES 관련 시술/검사 횟수(각 시술/검사별)
벤라리주맙이 HES 관련 입원에 미치는 영향 평가	• HES 악화/급성 발작(flare)으로 인한 입원 비율
벤라리주맙이 환자보고 HES 증상 중증도에 미치는 영향 평가	• HES 증상설문지
환자면담을 통해 벤라리주맙 치료 경험 및 유효성의 환자보고 특성 평가	• 환자 질적 면담을 통한 치료경험 및 유효성 특성화(하위연구)
벤라리주맙이 CRP에 미치는 영향 평가	• CRP 수치
벤라리주맙의 작용기전, 호산구성 염증 및 HES 질환 발생기전, HES 임상 아형 및 벤라리주맙 반응의 기초 예측인자와 관련된 바이오마커에 대한 효과 평가	탐색적바이오마커: - 혈청, 혈장, 소변, 전혈(기전 하위 연구 포함) - 조직생검
림프구 표현형이 벤라리주맙 반응성에 미치는 영향 평가	• 전혈 림프구 표현형 분석

- 분석 대상자군
  - FAS: 무작위 배정되어 최소 1회 이상 투여받은 모든 환자로 유효성 분석 대상자군
  - SAS: 최소 1회 투여를 받은 모든 대상자로 안전성 분석 대상자군
  - PK 분석군: 최소 1회 투여를 받고, 첫 투여 후 정량 가능한 혈청 PK 관찰값을 최소 1개 이상 가진 대상자

Table 9 Analysis sets

	Number of Patients		
	Benra	Placebo	Total
Patients included in All randomised patients Analysis Set [a]	67	67	134
Patients included in Full Analysis Set [b]	67	66	133
Patients excluded from Full Analysis Set	0	1	1
Randomised but not received any dose of treatment	0	1	1
Patients included in Safety Analysis Set [c]	67	66	133
Patients excluded from Safety Analysis Set	0	1	1
Not received any dose of treatment	0	1	1
Patients included in PK Analysis Set [d]	67		
Patients excluded from PK Analysis Set	0		
Not received any dose of treatment	0		
Not have any quantifiable serum PK observation post first dose	0		
Patients included in Open Label Extension Analysis Set [e]	65	61	126
Patients excluded from Open Label Extension Analysis Set	2	6	8

• 통계분석

- 일차 유효성 평가

  • 일차 유효성 분석 대상군은 최소 1회 용량의 임상시험용 의약품을 투여받은 시험대상자를 포함하는 전체 분석 대상자 집합(Full Analysis Set)으로 설정

  *결측치 처리 방법: 치료정책 추정대상 모수 접근법으로 이중눈가림 기간 동안 수집된 모든 자료를 포함함.

  • 일차 유효성 평가변수는 양측 0.05 유의수준에서 검정되었음. 최초 HES 악화/급성 발작까지의 시간은 층화 로그-순위 검정을 통해 벤라리주맙군과 위약군 간의 최초 악화/급성 발작 발생 시간을 비교하며 지역에 대해 보정하기 위해 사용되었으며, 치료군과 지역을 공변량으로 하는 Cox 비례 위험모험 모형은 위험비(HR)와 95% 신뢰구간을 추정하기 위해 사용되었음. 위약군과 벤라리주맙 군 간의 동점인 사건 횟수는 로그-순위 검정의 경우 브레슬로 방법으로, 콕스 베례위험 모델의 경우 에프론 방법을 이용하여 처리하였음. 또한 HES 악화/급성 발작까지의 시간을 시각적으로 비교하기 위해 Kaplan-Meier 곡선을 이용하였음.

- 일차 평가변수 민감도 분석

  • 미보정 분석 : 비층화 로그 순위 검정 및 벤라리주맙 투여군에서만 조정된 콕스-비례위험 모형 수행(눈가림 해제 시 악화/급성 발작이 발생하지 않은 경우 비층화 로그 순위 검정을 수행하며 지역을 공변량으로 포함하지 않음)

  • HES 악화/급성 발작 전 배경요법 변화의 영향을 평가한 민감도 분석(HES 악화/급성 발작 전에 배경 요법을 변경한 경우) : 전신 배경치료가 증가했거나 환자의 악화 가능성에 미칠 가능성이 있는 것으로 간주되는 병용 전신 치료가 증가했으며 이중 눈가림 기간 동안 악화가 발생하지 않은 환자는 약물 복용량 증가일에 중단처리함. 악화 발생 전에 전신 배경 요법이 감소했고 이후 이중눈가림 기간 동안 악화가 발생한 환자는 약물 감소일에 중단처리함.

  • HES 악화/급성 발작까지의 시간 평가변수에 대한 추가 민감도 분석: 악화 없이 이중눈가림 기간 내 중단 한 모든 대상자는 중단 시점에 악화로 간주함.

- 일차 평가변수의 하위군 분석: 각 하위군 내 대상자가 8명 이상이고 사건이 1건 이상인 경우, 치료, 하위군 영향에 대한 하위군 상호작용별 치료를 포함하는 별도의 콕스 비례위험모형을 적용하여 하위군의 각 수준에 대한 HR과 95% 신뢰구간을 추정함.

- 일차 평가변수 및 주요 이차 평가변수의 다중성을 설명하기 위해 0.05 수준에서 전체 제1종 오류율을 제어하기 위한 고정-순차 검정 전략을 사용하였음.

  • 1차 평가변수(HES 악화/급성 발작까지의 시간)에 대해 p-값이 0.05 미만이고 벤라리주맙군이 위약군보다 우월한 경우에만 다음 단계로 진행함. 1차 평가변수에서 유의성이 확인되면 미리 정해진 순서에 따라 주요 이차 평가변수들을 순차적으로 검정함. 어느 한 단계에서든 p-값이 0.05 이상이거나 벤라리주맙군이 위약군보다 열등할 경우 그 이후의 모

든 검정은 중단됨.

- 주요 이차 평가변수에 대한 통계분석방법

평가 변수(모집단)	**분석모델**	**모집단 수준요약(분석)**
이중눈가림 기간(FAS) 동안 HES 악화/발작을 경험한 환자 비율	Cochran-Mantel-Haenszel 검사(베이스라인 HES 악화 상태 및 지역에 따라 층화). 치료군 및 지역을 공변량으로 포함한 로지스틱 회귀 모델. - 연구 중도 탈락 시 악화가 없었던 환자도 악화한 것으로 포함하여 분석함.	합산 환자 비율차이(95% CI 및 양측 p-값) 오즈비(95% 신뢰구간)
이중눈가림 기간(FAS) 동안 HES 악화/발작 횟수(연간 환산율)	24주 동안 각 환자가 경험한 HES 악화/발작 횟수를 반응 변수로 하는 음이항모델. - 추적관찰시간의 로그는 모델에서 off-set 변수로 사용되었으며 공변량으로 치료군 및 지역을 포함함	발생률 비(95% CI 및 양측 p-값)
이중눈가림 기간(FAS) 동안 최초 혈액학적 재발 시점(AEC ≥ 1000 cells/μL)	치료군, 스크리닝 시 HES 악화 상태 및 지역을 공변량으로 포함한 Cox 비례 위험 모델 지역에 따라 보정한 층화 로그-순위검정. - 연구 중도 탈락 시 혈액학적 재발이 없었던 환자도 재발한 것으로 포함하여 분석함.	위험비(95% CI) 양측 p-값
24주차 베이스라인 대비 피로도의 변화(PROMIS-7a) (FAS)	치료군, 베이스라인 점수, 방문, 지역 및 방문별 치료 상호 작용을 공변량으로하는 반복 측정 공분산 분석(ANCOVA)	최소 제곱 평균(LS means) 간 차이(95% CI 및 양측 p-값)

- **결과**

- 인구학적 특성

- 1:1 무작위배정을 진행하였으며, 벤라리주맙군과 위약군 간의 인구통계학적 및 임상적 특성은 치료군 간에 균형을 이루었음.

Table 10 Demographic characteristics (Full analysis set)

Demographic characteristic	Statistics	Benra N=67	Placebo N=66	Total N=133
Age (years)	n	67	66	133
	Mean	47.5	49.2	48.4
	SD	18.62	18.86	18.68
	Min	14	16	14
	Median	49.0	53.5	51.0
	Max	87	83	87
Age group (years) n (%)	>=12 - <18	3 (4.5)	1 (1.5)	4 (3.0)
	>= 18 - <= 21	6 (9.0)	6 (9.1)	12 (9.0)
	> 21 - <= 50	26 (38.8)	23 (34.8)	49 (36.8)
	> 50 - <= 65	19 (28.4)	22 (33.3)	41 (30.8)
	> 65 - <= 75	10 (14.9)	9 (13.6)	19 (14.3)
	> 75	3 (4.5)	5 (7.6)	8 (6.0)
	Total	67 (100)	66 (100)	133 (100)
Sex n (%)	Male	24 (35.8)	27 (40.9)	51 (38.3)
	Female	43 (64.2)	39 (59.1)	82 (61.7)
	Total	67 (100)	66 (100)	133 (100)
Race n (%)	White	42 (72.4)	45 (78.9)	87 (75.7)
	Black or African American	3 (5.2)	1 (1.8)	4 (3.5)
	Asian	10 (17.2)	11 (19.3)	21 (18.3)
	Other [a]	3 (5.2)	0	3 (2.6)
	Total	58 (100)	57 (100)	115 (100)
Ethnic group n (%)	Hispanic or Latino	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
	Not Hispanic or Latino	66 (98.5)	65 (98.5)	131 (98.5)
	Total	67 (100)	66 (100)	133 (100)
Region n (%)	North America	12 (17.9)	9 (13.6)	21 (15.8)
	Europe	45 (67.2)	45 (68.2)	90 (67.7)
	Asia	10 (14.9)	11 (16.7)	21 (15.8)
	Rest of World	0	1 (1.5)	1 (0.8)
	Total	67 (100)	66 (100)	133 (100)
HES flare status at randomisation [b] n (%)	Not actively flaring	5 (7.5)	7 (10.6)	12 (9.0)
	Actively flaring	62 (92.5)	59 (89.4)	121 (91.0)
	Total	67 (100)	66 (100)	133 (100)
Height (cm)	n	67	66	133
	Mean	167.90	168.19	168.04
	SD	10.028	9.458	9.714
	Min	149.0	148.0	148.0
	Median	166.00	166.35	166.00
	Max	193.0	191.0	193.0
Weight (kg)	n	67	66	133
	Mean	70.90	74.77	72.82
	SD	16.952	22.875	20.128
	Min	40.0	46.0	40.0
	Median	70.00	69.00	70.00
	Max	118.3	147.0	147.0
Body Mass Index (kg/m2)	n	67	66	133
	Mean	24.95	26.18	25.56
	SD	4.542	6.432	5.574
	Min	16.6	17.3	16.6
	Median	24.10	24.21	24.10
	Max	38.6	47.4	47.4

• HES 질환력 및 기저 특성도 두 군간에 전반적으로 유사하였음

Table 11 HES disease characteristics at study entry (Full analysis set)

HES characteristics	Benra N = 67	Placebo N = 66	Total N = 133
Time since first appearance of HES symptoms (years)			
n	67	66	133
Mean	8.68	7.15	7.92
SD	8.479	7.386	7.962
Min	0.5	0.5	0.5
Median	6.08	3.76	4.91
Max	39.5	36.7	39.5
Time since HES diagnosis (years)			
n	67	66	133
Mean	4.19	4.49	4.34
SD	6.035	5.997	5.995
Min	0.1	0.1	0.1
Median	1.91	1.99	1.91
Max	32.3	25.4	32.3
Maximum eosinophil count in the previous 12 months (cells/uL)			
n	66	66	132
Mean	4923.84	4843.01	4883.43
SD	6980.891	5291.943	6170.697
Min	1100.0	274.9	274.9
Median	3115.00	2689.32	2915.00
Max	51690.0	27200.0	51690.0
Eosinophil count at screening (local) (cells/uL)			
n	67	62	129
Mean	2122.8	2667.4	2384.5
SD	1470.09	3352.13	2558.13
Min	720	1000	720
Median	1600.0	1610.0	1600.0
Max	10250	25150	25150
Eosinophil count at screening (central) (cells/uL)			
n	66	63	129
Mean	1557.7	2153.3	1848.6
SD	1121.61	2996.32	2253.19
Min	360	60	60
Median	1085.0	1120.0	1100.0
Max	5620	20910	20910
FIP1L1-PDGFRA test results, n (%)			
Negative	66 (98.5)	66 (100)	132 (99.2)
Positive	0	0	0
HES subtypes, n (%)			
LHES	5 (7.5)	11 (16.7)	16 (12.0)
MHES	0	0	0
EGPA	3 (4.5)	0	3 (2.3)
SO-HES	10 (14.9)	3 (4.5)	13 (9.8)
IHES	49 (73.1)	51 (77.3)	100 (75.2)
Unknown	0	1 (1.5)	1 (0.8)
HES primary organ involvement, n (%)			
Pulmonary	27 (40.3)	27 (40.9)	54 (40.6)
Dermatological	16 (23.9)	17 (25.8)	33 (24.8)
Gastrointestinal	16 (23.9)	12 (18.2)	28 (21.1)
Musculoskeletal	3 (4.5)	5 (7.6)	8 (6.0)
Other	2 (3.0)	2 (3.0)	4 (3.0)
Sinus	1 (1.5)	3 (4.5)	4 (3.0)
Cardiac	1 (1.5)	0	1 (0.8)
Neurologic	1 (1.5)	0	1 (0.8)
HES other organs involvement [a], n (%)			
Musculoskeletal	22 (32.8)	19 (28.8)	41 (30.8)
Sinus	24 (35.8)	17 (25.8)	41 (30.8)
Dermatological	17 (25.4)	20 (30.3)	37 (27.8)
Gastrointestinal	17 (25.4)	18 (27.3)	35 (26.3)
Pulmonary	7 (10.4)	15 (22.7)	22 (16.5)
Other	9 (13.4)	8 (12.1)	17 (12.8)
Neurologic	5 (7.5)	9 (13.6)	14 (10.5)
Cardiac	6 (9.0)	6 (9.1)	12 (9.0)
Most bothersome HES symptom at baseline [b], n (%)			
Fatigue	22 (32.8)	30 (45.5)	52 (39.1)
Shortness Of Breath	20 (29.9)	25 (37.9)	45 (33.8)
Cough	17 (25.4)	19 (28.8)	36 (27.1)
General Weakness	17 (25.4)	12 (18.2)	29 (21.8)
Skin Itching	13 (19.4)	15 (22.7)	28 (21.1)
Skin Rash	13 (19.4)	7 (10.6)	20 (15.0)
Abdominal Pain	9 (13.4)	8 (12.1)	17 (12.8)
Sinus Congestion	10 (14.9)	6 (9.1)	16 (12.0)
Joint Pain	7 (10.4)	7 (10.6)	14 (10.5)
Muscle Pain	5 (7.5)	9 (13.6)	14 (10.5)
Malaise	8 (11.9)	5 (7.6)	13 (9.8)
Upper Abdomen Discomfort	6 (9.0)	5 (7.6)	11 (8.3)
Wheeze	4 (6.0)	6 (9.1)	10 (7.5)
Diarrhea	5 (7.5)	3 (4.5)	8 (6.0)
Nausea/Vomiting	3 (4.5)	4 (6.1)	7 (5.3)
Difficulty Swallowing	4 (6.0)	2 (3.0)	6 (4.5)
Runny Nose	2 (3.0)	4 (6.1)	6 (4.5)
Chest Pain	1 (1.5)	4 (6.1)	5 (3.8)
Headache	4 (6.0)	1 (1.5)	5 (3.8)
Memory/Cognitive Difficulties	1 (1.5)	3 (4.5)	4 (3.0)
Dizziness/Light-Headedness	1 (1.5)	2 (3.0)	3 (2.3)
Hair Loss	1 (1.5)	2 (3.0)	3 (2.3)
Weakness In 1 Or More Extremities	1 (1.5)	2 (3.0)	3 (2.3)
Blurry Vision	0	2 (3.0)	2 (1.5)
Chills/Sweats	2 (3.0)	0	2 (1.5)
Constipation	0	2 (3.0)	2 (1.5)
Skin Hives	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
Skin Swelling	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
Ear Pain	0	1 (1.5)	1 (0.8)
Eye Redness/Irritation	0	1 (1.5)	1 (0.8)
Fever	0	1 (1.5)	1 (0.8)
Heart Palpitations	1 (1.5)	0	1 (0.8)
Tingling/Burning/Numbness	0	1 (1.5)	1 (0.8)
Number of HES worsenings/flares in the previous 12 months, n (%)			
0	1 (1.5)	0	1 (0.8)
1	13 (19.4)	13 (19.7)	26 (19.5)
2	28 (41.8)	30 (45.5)	58 (43.6)
>= 3	25 (37.3)	23 (34.8)	48 (36.1)
Median number of HES worsenings/flares in the previous 12 months	2.0	2.0	2.0
Number of HES worsenings/flares associated with hospitalization in the previous 12 months, n (%)			
0	36 (53.7)	42 (63.6)	78 (58.6)
1	17 (25.4)	14 (21.2)	31 (23.3)
2	12 (17.9)	7 (10.6)	19 (14.3)
>= 3	2 (3.0)	3 (4.5)	5 (3.8)
Time since the most recent HES worsening/flares (months)			
n	67	66	133
Mean	1.95	1.27	1.61
SD	2.989	1.536	2.397
Min	0.1	0.1	0.1
Median	0.59	0.56	0.59
Max	13.9	8.0	13.9
Any Previous HES Related Biopsies, n (%)			
Yes	40 (59.7)	36 (54.5)	76 (57.1)
No	27 (40.3)	30 (45.5)	57 (42.9)

• 전체 대상자 중 87.2%(116명)이 기타질환을 보고하였으며 가장 흔한 질환은 고혈압(19.5%, 26명), 갑상선 기능 저하증(11.3%, 15명), 고콜레스테롤혈증(8.3%, 11명) 순이었고 가장 흔한 수술 이력은 충수절제술(11.3%, 15명), 담낭절제술(11.3%, 15명), 비중격 수술(6.0%, 8명)이었음.

• 가장 흔하게 사용된 HES 관련 배경 약물은 프레드니손(33.1%, 44명), 메틸프레드니솔론(23.3%, 31명), 프레드니솔론(18.8%, 25명)이었고 이중눈가림 기간 중 벤라리주맙 투여군

의 34.3%(23명)과 위약군의 51.5%(34명)이 배경 약물을 변경하였으며 위약군(50.0%) 대비 벤라리주맙 투여군(26.9%)에서 배경 약물 용량 증량이 요구된 비율이 낮았음.

- 치료 순응도는 두 투여군 모두에서 매우 높고 유사하였음(벤라리주맙 투여군 100%, 위약군 98.6%)

Table 12 HES background therapy at baseline (Full analysis set)

	Number (%) of subjects		
	Benra N = 67	Placebo N = 66	Total N = 133
Any background HES therapy at baseline	63 (94.0)	63 (95.5)	126 (94.7)
Systemic OCS	47 (70.1)	55 (83.3)	102 (76.7)
Prednisone < = 10 mg/d or equivalent	43 (64.2)	45 (68.2)	88 (66.2)
Prednisone > 10 - < = 20 mg/d or equivalent	4 (6.0)	9 (13.6)	13 (9.8)
Prednisone > 20 mg/d or equivalent	0	1 (1.5)	1 (0.8)
Cytotoxic / immunosuppressive therapy [a]	6 (9.0)	5 (7.6)	11 (8.3)
Other [b]	45 (67.2)	46 (69.7)	91 (68.4)
Not taking systemic OCS or cytotoxic/immunosuppressive therapy	14 (20.9)	7 (10.6)	21 (15.8)
Prednisone equivalent daily dose (mg)			
Patients with a baseline prednisone equivalent daily dose > 0mg			
Mean	7.20	8.61	7.96
Median	5.00	7.50	5.00
Q1, Q3	5.00, 10.00	5.00, 10.00	5.00, 10.00
Min, Max	2.5, 20.0	1.0, 30.0	1.0, 30.0
All patients			
Mean	5.37	7.52	6.44
Median	5.00	5.00	5.00
Q1, Q3	0, 10.00	5.00, 10.00	4.00, 10.00
Min, Max	0, 20.0	0, 30.0	0, 30.0

※ 이중눈가림 기간 동안 치료 순응도(FAS)

치료 순응도 (%)	벤라리주맙 (n=67)	위약 (n=66)	총 (n=133)
n	67	66	133
Mean	100.0	98.6	99.3
SD	0	4.50	3.23
Min	100	83	83
Median	100.0	100.0	100.0
Max	100	100	100

- **유효성 결과**

- 벤라리주맙은 일차 평가변수 및 주요 이차 평가변수에서 위약 대비 통계적으로 유의한 개선을 보였음.

Table 14.2.1
Efficacy variables, overview of key results - DB period (Full analysis set)

			Comparison between groups			
Variable	Benra N=67 Statistics	Placebo N=66 Statistics	Type of estimate	Estimate	95% CI	p-value
Time to first HES worsening/flare	13/67 (19.4)	28/66 (42.4)	Hazard Ratio	0.35	(0.18, 0.69)	0.0024
Proportion of patients who experience a HES worsening/flare	15/67 (22.4)	30/66 (45.5)	Odds Ratio	0.31	(0.14, 0.69)	0.0033
Number of HES worsenings/flares events (rate/year)	13, 0.41	36, 1.23	Rate Ratio	0.34	(0.18, 0.63)	0.0008
Time to first haematologic relapse (AEC>= 1000 cells/uL)	5/67 (7.5)	39/66 (59.1)	Hazard Ratio	0.08	(0.03, 0.20)	<.0001
Change from baseline in fatigue severity (PROMIS fatigue short form 7a) at Week 24	64, -8.6	59, -3.9	Difference in LS means	-4.72	(-7.64, -1.80)	0.0017

- **결과**

① 일차 유효성 평가변수 : 첫번째 HES 악화/급성 발작까지의 시간

- 벤라리주맙은 위약 대비 첫 번째 HES 악화/급성 발작 발생 위험을 65% 유의하게 감소시켰으며(HR: 0.35; 95% CI: 0.18 ~ 0.69; p = 0.0024). Kaplan Meier 곡선은 두 치료군 간의 명확하고 빠른 차이를 보임

Figure 2 Time to first HES worsening/flare, Kaplan Meier plot, DB period (Full analysis set)

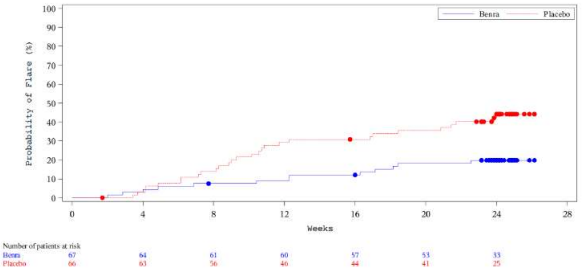


Table 13 Time to first HES worsening/flare, stratified log-rank test and Cox proportional hazards model, DB period (Full analysis set)

	Benra N = 67	Placebo N = 66
Number of Patients with HES worsening/flare		
Event	13 (19.4)	28 (42.4)
Censored	54 (80.6)	38 (57.6)
Hazard Ratio (95% CI) [a]	0.35 (0.18, 0.69)	
P-value (2-sided) [b]	0.0024	

- 배경 요법 변경의 영향 및 중도 탈락 환자 포함 분석 등 모든 민감도 분석 결과 1차 분석 결과와 일관되게 벤라리주맙 투여군에서 위약군 대비 유효성을 보였음.

Time to first HES worsening/flare, unadjusted log-rank test and Cox proportional hazards model, DB period - sensitivity analysis (Full analysis set)

	Benra N=67	Placebo N=66
Number of Patients with HES worsening/flare		
Event	13 (19.4)	28 (42.4)
Censored	54 (80.6)	38 (57.6)
Time to first HES worsening/flare (weeks) (95% CI) [a]		
1st quartile	NR (17.14, NR)	10.7 (8.14, 18.43)
Median	NR (NR, NR)	NR (20.86, NR)
3rd quartile	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
Proportion flaring by week 12 (95% CI) [a]	0.09 (0.04, 0.19)	0.29 (0.20, 0.42)
Proportion flaring by week 24 (95% CI) [a]	0.20 (0.12, 0.32)	0.44 (0.33, 0.57)
Hazard Ratio (95% CI) [b]	0.39 (0.20, 0.76)	
P-value (2-sided) [c]	0.0039	

Time to first HES worsening/flare, stratified log-rank test with alternative intercurrent event approach, DB period - sensitivity analysis (Full analysis set)

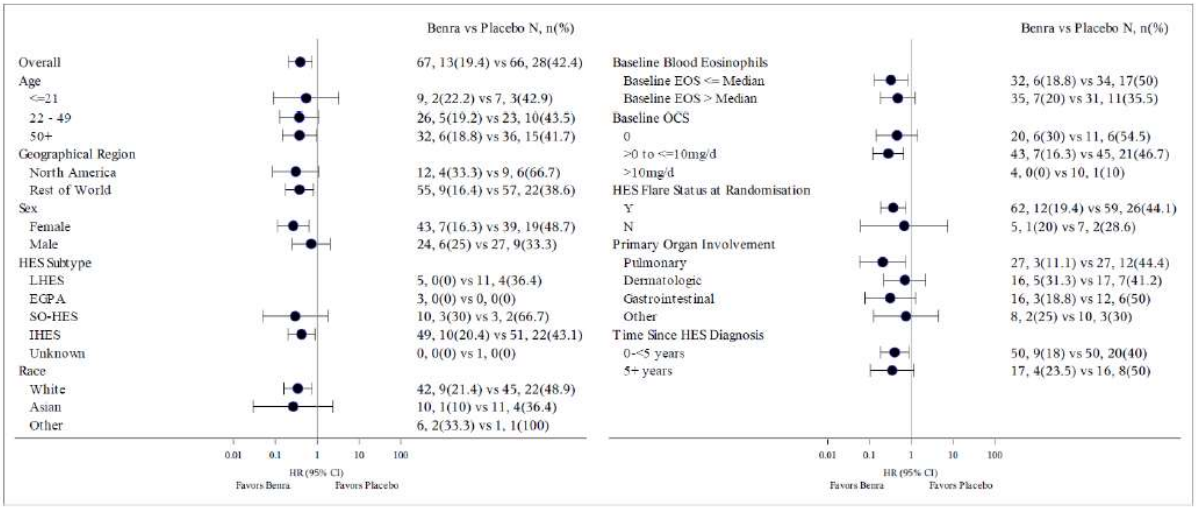
	Benra N=67	Placebo N=66
Number of Patients with HES worsening/flare		
Event	12 (17.9)	28 (42.4)
Censored	55 (82.1)	38 (57.6)
Hazard Ratio (95% CI) [a]	0.32 (0.16, 0.64)	
P-value (2-sided) [b]	0.0015	

Time to first HES worsening/flare, stratified log-rank test and Cox proportional model with withdrawal patients considered as flaring at time of withdraw, DB period - sensitivity analysis (Full analysis set)

	Benra N=67	Placebo N=66
Number of Patients with HES worsening/flare		
Event	15 (22.4)	30 (45.5)
Censored	52 (77.6)	36 (54.5)
Hazard Ratio (95% CI) [a]	0.38 (0.20, 0.72)	
P-value (2-sided) [b]	0.0032	

- 하위분석 결과 연령, 성별, 지역, 베이스라인 시점의 혈액 EOS 수, HES 아형, 무작위배정 시점에서의 HES 악화 상태, 베이스라인 시점의 OCS 용량, HES 진단 후 시간을 포함한 사전 지정 하위군 전체에서 일차 평가 변수에 대해 위약과 비교한 벤라리주맙의 유효성은 일관되게 나타남

Figure 3 **Time to first HES worsening/flare, forest plot evaluating effects in all subgroups, DB period (Full analysis set)**



② **주요 이차 유효성 평가 결과**: 벤라리주맙의 유효성은 HES 악화/급성 발작을 경험한 환자 비율, HES 악화/급성 발작 연간 발생률, 첫 번째 혈액학적 재발까지의 시간 및 베이스라인 대비 피로도가 포함된 주요 이차 평가 변수에서 모두 위약 대비 통계적으로 유의하게 입증되었음

- 벤라리주맙 투여군에서는 22.4%의 대상자가 24주 이중눈가림 투여기간 동안 HES 악화/급성 발작을 경험하였으며, 위약군에서는 45.5%의 대상자가 경험하였음. 이는 위약 대비 HES 악화/급성 발작을 경험한 환자 비율이 52% 상대적으로 감소했음을 시사하며(p=0.003), OCS의 증가를 초래하는 HES 악화/급성 발작을 경험한 대상자 수는 위약군 28명(42.4%)에 비해 벤라리주맙 투여군에서는 12명(17.9%)에 해당하였음. 모든 무작위배정 대상자를 대상으로한 민감도 분석 결과 FAS 군에서의 일차 분석 결과와 일관되게 위약군 46.3% 대비 벤라리주맙 투여군에서 22.4%로 더 적은 대상자가 악화/급성 발작을 경험하였음.

Table 14 **Proportion of patients who experience a HES worsening/flare, Cochran Mantel Haenszel test and logistic regression, DB period (Full analysis set)**

		Comparison with placebo				
		Cochran-Mantel-Haenszel [a]			Logistic regression [b]	
Treatment Group	Number (%) of patients who experienced HES worsening/flare	Relative risk (95% CI)	Pooled Percentage Difference (%) (95% CI)	p-value	Odds Ratio (95% CI)	p-value
Benra		0.48	-24.07		0.31	
(N = 67)	15 (22.4)	(0.29, 0.80)	(-39.49, -8.66)	0.003	(0.14, 0.69)	0.004
Placebo						
(N = 66)	30 (45.5)					

- HES 악화/급성 발작 연간 발생률은 벤라리주맙 투여군에서 0.41회, 위약군에서 1.23회로 벤라리 주맙 투여군에서 위약 대비 66% 유의한 감소가 확인되었으며 24주 동안 악화/급성 발작을 경험하지 않은 대상자는 벤라리주맙 투여군의 80.6%로 위약군의 57.6% 대비 현저히 많았음.

Table 15 **Number of HES worsening/flare events (rate/year), negative binomial model, DB period (Full analysis set)**

					Annualised flare rate	Absolute difference	Rate Ratio	
Treatment Group	N	Number of events	Total follow-up time (years)	Crude annual flare rate	Estimate (95%CI)	Estimate (95%CI)	Estimate (95%CI)	p-value
Benra	67	13	30.74	0.42	0.41 (0.24, 0.71)	-0.82 (-1.28, -0.35)	0.34 (0.18, 0.63)	< .001
Placebo	66	36	29.95	1.20	1.23 (0.88, 1.72)			

Table 16 **Number of HES worsening/flare events, summary statistics, DB period (Full analysis set)**

	Number (%) of patients	
Number of flares by patient	Benra N = 67	Placebo N = 66
0	54 (80.6)	38 (57.6)
1	13 (19.4)	20 (30.3)
2	0	8 (12.1)
3	0	0

- 벤라리주맙 투여는 위약군과 비교하여 첫 혈액학적 재발(AEC ≥1000 cells/μl)까지의 시간을 지연시켰고 첫 혈액학적 재발 위험을 92% 통계적으로 유의하게 감소시켰음.

Figure 4 **Time to first haematologic relapse, Kaplan Meier plot, DB period (Full analysis set)**

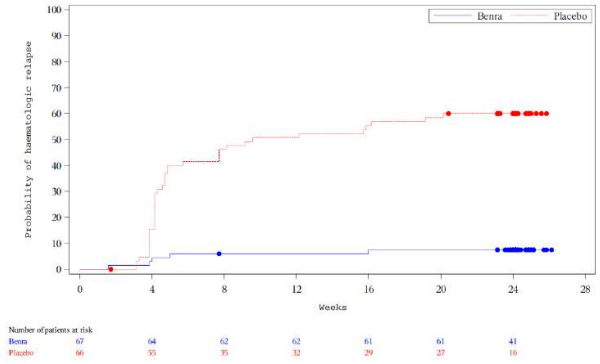


Table 17 **Time to first haematologic relapse, stratified log-rank test and Cox proportional model, DB period (Full analysis set)**

	Benra N = 67	Placebo N = 66
Number of Patients with Haematologic relapse		
Event	5 (7.5)	39 (59.1)
Censored	62 (92.5)	27 (40.9)
Hazard Ratio (95% CI) [a]	0.08 (0.03, 0.20)	
P-value (2-sided) [b]	< .0001	

- 벤라리주맙 투여는 위약과 비교하여 PROMIS 피로 약식-7a 로 측정한 24주 시점의 피로도를 통계적으로 유의하게 감소시켰음. 24주에 벤라리주맙 투여군의 베이스라인 대비 피로도 평균 변화는 -8.6점인데 반해 위약군은 -3.9점으로 군간의 LS 평균 차이는 -8.6(95% CI: -7.6~-1.8, p=0.0017)이었음. 위약과 비교해 벤라리주맙 투여 시 피로의 더 큰 개선이 4주차에 관찰되어 24주까지 유지되었으며 임상적으로 의미있는 6점 이상의 피로도 감소를 달성한 대상자는 위약군의 33.3%인데 반해 벤라리주맙 투여군은 49.3%로 벤라리주맙 투여군에서 현저히 높았고 13점 이상의 개선을 보인 대상자 비율은 위약군에서 10.6%인데 반해 벤라리주맙 투여군에서는 31.3%로 벤라리주맙 투여군에서 현저히 높은 피로도 개선이 관찰되었음.

Figure 5 **LS mean change from baseline in PROMIS fatigue SF 7a standardized total score, line plot, DB period (Full analysis set)**

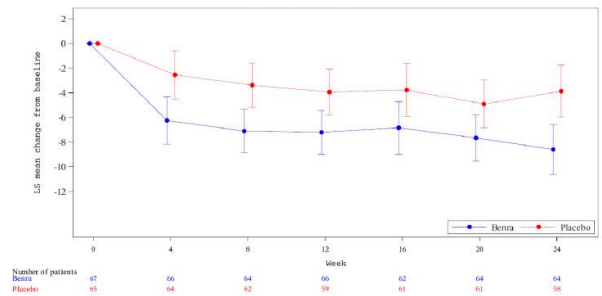
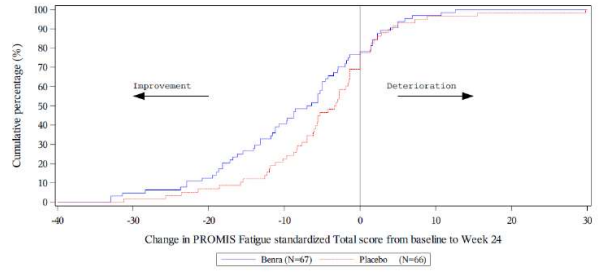


Figure 6 **Change from baseline at week 24 in PROMIS fatigue SF 7a standardized total score– cumulative distribution function plot, DB period (Full analysis set)**



③ 기타 이차 유효성 평가 결과: 벤라리주맙은 HES 환자의 질병 악화 및 급성 발작을 효과적으로 예방하고, 혈액학적 재발을 강력하게 억제하며, 질병 관련 증상(특히 피로) 및 삶의 질을 개선하는 데 유의미한 효과를 입증하였음.

- 혈액학적 재발을 경험한 환자 비율: 벤라리주맙군(9.0%)이 위약군(63.6%)보다 혈액학적 재발 환자 비율이 현저히 낮았음
- 24주간 AEC < 500 cells/μl 유지 환자 비율: 벤라리주맙군 환자의 91.0%(61명)가 이 기준을 달성하여, 위약군 12.1%(8명) 보다 월등히 높은 비율을 보였음
- 코르티코스테로이드 증량 요구 환자 비율: 벤라리주맙군 환자의 25.4%(17명)만이 코르티코스테로이드 증량이 필요했던 반면, 위약군은 48.5%(32명)였으며, 전신 코르티코스테로이드 증가가 필요한 평균 횟수는 위약군의 0.6보다 벤라리주맙 투여군에서는 0.3

으로 더 낮았음. 총 누적 OCS 용량은 위약군에서 1221.2mg인데 반해 벤라리주맙 투여군에서는 876.3mg으로 더 낮았음.

- 위약과 비교해 벤라리주맙 투여 시 SF-36v2로 평가한 건강 관련 삶의 질 개선이 확인되었음. 벤라리주맙 투여군에서 베이스라인 대비 24주차의 신체적 기능(PCS)에 대해 위약군 대비 4.54의 개선을 보였고, 정신적 기능(MCS)에 대해서는 2.60으로 개선을 보였음. 벤라리주맙 투여군에서 PCS와 MCS의 개선은 12주차에 관찰되어 24주까지 유지되었음.
- 24주차에 벤라리주맙 투여군의 42.2%가 위약군 24.1% 보다 환자 증상 평가(PGI-S) 및 환자 변화 평가(PGI-C)에서 "훨씬 더 좋음"을 응답하였음.

Table 18 Proportion of patients who have haematologic relapse, Cochran Mantel Haenszel test and logistic regression, DB period (Full analysis set)

		Comparison with placebo				
		Cochran-Mantel-Haenszel [a]			Logistic regression [b]	
Treatment Group	Number (%) of patients who experienced Haematologic relapse	Relative risk (95% CI)	Pooled Percentage Difference (%) (95% CI)	p-value	Odds Ratio (95% CI)	p-value
Benra		0.14	-54.82		0.05	
(N = 67)	6 (9.0)	(0.07, 0.31)	(-68.17, -41.46)	< .0001	(0.02, 0.13)	< .0001
Placebo						
(N = 66)	42 (63.6)					

Table 19 Proportion of patients who maintain AEC < 500 cells/uL for 24 Weeks, Cochran Mantel Haenszel test and logistic regression, DB period (Full analysis set)

		Comparison with placebo				
		Cochran–Mantel–Haenszel [a]			Logistic regression [b]	
Treatment Group	Number (%) of patients who maintain AEC < 500 cells/ul	Relative risk (95% CI)	Pooled Percentage Difference (%) (95% CI)	p-value	Odds Ratio (95% CI)	p-value
Benra		7.61	78.93		87.87	
(N = 67)	61 (91.0)	(3.93, 14.74)	(68.54, 89.31)	< .0001	(26.09, 295.97)	< .0001
Placebo						
(N = 66)	8 (12.1)					

Table 20 Proportion of patients who require an increase in systemic corticosteroids from baseline, Cochran Mantel Haenszel test and logistic regression, DB period (Full analysis set)

		Comparison with placebo				
		Cochran Mantel Haenszel [a]			Logistic regression [b]	
Treatment Group	Number (%) of patients who require an increase in SCS from baseline	Relative risk (95% CI)	Pooled Percentage Difference (95% CI)	p-value	Odds Ratio (95% CI)	p-value
Benra		0.51	-23.78		0.35	
(N = 67)	17 (25.4)	(0.32, 0.83)	(-39.59, -7.97)	0.005	(0.16, 0.73)	0.005
Placebo						
(N = 66)	32 (48.5)					

Table 14.2.7.2
Number of times a patient required a systemic corticosteroid increase/burst over the DB period, summary statistics (Full analysis set)

Summary statistics	Benra N=67	Placebo N=66
n	67	66
Mean	0.3	0.6
SD	0.58	0.76
Min	0	0
Median	0	0
Max	3	3
Number (%) of patients with number of systemic corticosteroid increase/bursts:		
0	50 (74.6)	34 (51.5)
1	15 (22.4)	23 (34.8)
2	1 (1.5)	8 (12.1)
3	1 (1.5)	1 (1.5)
4	0	0
5	0	0
6	0	0
7	0	0
8	0	0
9	0	0
10	0	0
11	0	0

Total oral systemic corticosteroid use over the DB period, ANCOVA analysis (Full analysis set)

					Treatment effect		
Variable (unit)	Treatment group	n	LS mean	95% CI for LS mean	Difference in LS means	95% CI for LS means difference	p-value
Cumulative OCS use (mg)	Benra (N=67)	67	876.3	645.0,1107.5	-344.93	-637.6, -52.3	0.0213
	Placebo (N=66)	66	1221.2	986.7,1455.7			

Figure 14.2.9.3
LS mean change from baseline in SF-36v2 scales and component scores, line plot, DB period (Full analysis set)

Parameter : PCS

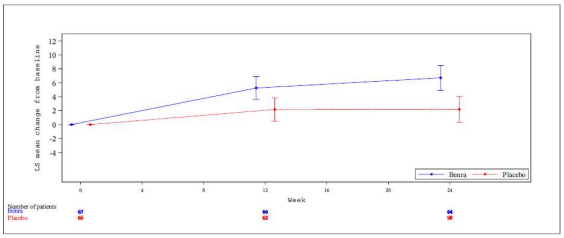
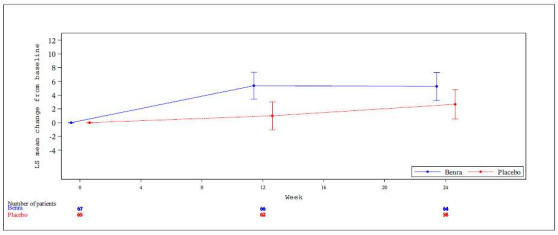


Figure 14.2.9.3
LS mean change from baseline in SF-36v2 scales and component scores, line plot, DB period (Full analysis set)

Parameter : MCS



- **안전성 결과**
  - **안전성 분석 대상**: 최소 1회 투여를 받은 모든 대상자
  - **약물의 노출도**

- 무작위배정된 134명의 대상자 중 133명의 대상자가 최소 1회 용량의 임상시험용 의약품을

투여받았으며, 공개연장연구(OLE) 기간 중 최소 1회 용량의 임상시험용 의약품을 투여받은 126의 환자가 OLE 분석에 포함되었음

- 이중눈가림 기간 동안 벤라리주맙 투여군과 위약군의 평균 투여 기간은 유사하였으며, OLE 기간에서 가장 먼저 무작위 배정된 대상자는 최대 4.3년동안 벤라리주맙에 노출되었으며 OLE 기간동안 벤라리주맙의 노출도는 이전에 벤라리주맙으로 무작위배정된 대상자와 위약에 재정된 대상자 간에 유사하였음.

Table 24 Duration of exposure, summary statistics, DB period (Safety analysis set)

	Statistics	Benra N = 67	Placebo N = 66
Duration of exposure (days)	n	67	66
	Mean	140.4	138.1
	SD	16.72	20.32
	Min	22	1
	Median	141.0	141.0
	Max	155	166
	Total duration of exposure	9404	9116

Table 25 Duration of exposure, summary statistics, OLE period (OLE analysis set)

	Statistics	Benra N = 65	Placebo switched to Benra N = 61
Duration of exposure (days)	n	65	61
	Mean	674.1	647.9
	SD	459.00	460.08
	Min	1	1
	Median	595.0	586.0
	Max	1513	1568
	Total duration of exposure	43818	39522

- **이상사례(AE)**: HES 시험대상자에서 벤라리주맙 투여는 기허가 천식 및 EGPA 적응증에서 벤라리주맙에 대해 알려진 안전성 프로파일과 일치하였으며 추가 약물 이상반응은 식별되지 않고 우수한 내약성을 보였음

Table 26 Number of patients with adverse events and event rate in any category, on-study DB period (Safety analysis set)

	Benra N = 67 (Exp [a] = 30.59)		Placebo N = 66 (Exp [a] = 29.86)	
AE category	Number (%) of patients [b]	Event rate (per 100 pt years) [c]	Number (%) of patients [b]	Event rate (per 100 pt years) [c]
Any AE	43 (64.2)	140.58	44 (66.7)	147.35
Any AE with outcome = death	1 (1.5)	3.27	0	0
Any possibly related AE	11 (16.4)	35.96	5 (7.6)	16.74
Any SAE (including events with outcome = death)	5 (7.5)	16.35	5 (7.6)	16.74
Any AE leading to discontinuation of IP	1 (1.5)	3.27	0	0

Table 27 Number of patients with adverse events and event rate in any category, on-study OLE period (OLE analysis set)

	Benra N = 65 (Exp [a] = 122.87)		Placebo switched to Benra N = 61 (Exp [a] = 111.56)	
AE category	Number (%) of patients [b]	Event rate (per 100 pt years) [c]	Number (%) of patients [b]	Event rate (per 100 pt years) [c]
Any AE	53 (81.5)	43.14	53 (86.9)	47.51
Any AE with outcome = death	0	0	0	0
Any possibly related AE	9 (13.8)	7.33	9 (14.8)	8.07
Any SAE (including events with outcome = death)	11 (16.9)	8.95	10 (16.4)	8.96
Any AE leading to discontinuation of IP	1 (1.5)	0.81	1 (1.6)	0.90

- 벤라리주맙 투여군(64.2%)과 위약군(66.7%) 간에 이상사례 발생률에는 차이가 없었으며, 약물이상반응의 경우 벤라리주맙 투여군이 16.4%로 위약군 7.6% 보다 높았음.
- 가장 흔하게 보고된 이상사례는 두통으로 벤라리주맙 투여군에서 16.4% 보고되었으며 위약군에서는 7.6% 보고되어 벤라리주맙 투여군에서 더 높은 비율로 보고되었음. 두통은 벤라리주맙의 알려진 이상반응이며 이를 제외하고 특이적인 양상은 확인되지 않았음

Table 28 Number of patients with adverse events, most common (frequency of ≥3%), by preferred term, on-study DB period (Safety analysis set)

Preferred term	Benra (N = 67) Number (%) of patients [a]	Placebo (N = 66) Number (%) of patients [a]
Patients with any most common AE	37 (55.2)	35 (53.0)
Headache	11 (16.4)	5 (7.6)
Upper respiratory tract infection	5 (7.5)	5 (7.6)
COVID-19	4 (6.0)	4 (6.1)
Influenza like illness	4 (6.0)	0
Arthralgia	3 (4.5)	5 (7.6)
Back pain	3 (4.5)	0
Cough	3 (4.5)	3 (4.5)
Nasopharyngitis	3 (4.5)	4 (6.1)
Nausea	3 (4.5)	0
Rash	3 (4.5)	0
Rhinitis allergic	3 (4.5)	1 (1.5)
Abdominal pain	2 (3.0)	1 (1.5)
Abdominal pain upper	2 (3.0)	0
Alopecia	2 (3.0)	2 (3.0)
Blood creatine phosphokinase increased	2 (3.0)	0
Diverticulitis	2 (3.0)	0
Dysphagia	2 (3.0)	0
Influenza	2 (3.0)	2 (3.0)
Insomnia	2 (3.0)	0
Malaise	2 (3.0)	0
Myalgia	2 (3.0)	2 (3.0)
Pyrexia	2 (3.0)	2 (3.0)
Rhinitis	2 (3.0)	0
Sinusitis	2 (3.0)	1 (1.5)
Urticaria	2 (3.0)	0
Gastroenteritis	1 (1.5)	2 (3.0)
Oedema peripheral	1 (1.5)	2 (3.0)
Viral upper respiratory tract infection	1 (1.5)	2 (3.0)
Anaemia	0	3 (4.5)
Cystitis	0	3 (4.5)
Fatigue	0	3 (4.5)
Hypertension	0	2 (3.0)
Night sweats	0	2 (3.0)
Peripheral swelling	0	2 (3.0)
Rhinorrhoea	0	3 (4.5)
Spinal stenosis	0	2 (3.0)

Table 29 Possibly related adverse events by system organ class and preferred term, on-study DB period (Safety analysis set)

System organ class Preferred term (MedDRA version 28.0)	Benra N = 67 Number (%) of patients [b]	Placebo N = 66 Number (%) of patients [b]
Any possibly related AE [a]	11 (16.4)	5 (7.6)
General disorders and administration site conditions	7 (10.4)	1 (1.5)
Influenza like illness	3 (4.5)	0
Pyrexia	2 (3.0)	0
Injection site oedema	1 (1.5)	0
Injection site pain	1 (1.5)	0
Injection site reaction	1 (1.5)	0
Oedema peripheral	0	1 (1.5)
Nervous system disorders	3 (4.5)	3 (4.5)
Headache	3 (4.5)	2 (3.0)
Burning sensation	0	1 (1.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2 (3.0)	2 (3.0)
Arthralgia	1 (1.5)	1 (1.5)
Myalgia	1 (1.5)	1 (1.5)
Blood and lymphatic system disorders	1 (1.5)	0
Leukopenia	1 (1.5)	0
Gastrointestinal disorders	1 (1.5)	0
Abdominal pain	1 (1.5)	0
Immune system disorders	1 (1.5)	0
Drug hypersensitivity	1 (1.5)	0
Investigations	1 (1.5)	0
Neutrophil count decreased	1 (1.5)	0

- 대부분 이상사례는 일시적이며 경증 또는 증등증이었음.

- **사망**: 이중눈가림 기간 동안 벤라리주맙 투여군의 1명(패혈증)에서 사망이 발생하였으나 시험약과의 인과성은 확인되지 않았음.
- **중대한 이상사례(SAE)**: 이중눈가림 기간동안 벤라리주맙 투여군에서 7.5%, 위약군에서 7.6% 보고되었으며 SAE 중 약물과의 관련성이 확인된 사례는 없었으며 벤라리주맙 투여군의 패혈증 1건의 SAE만이 시험약 중단으로 이어졌음. OLE 기간의 SAEs 발생률은 이중눈가림 기간보다 낮았음

Table 31 Number of patients with serious adverse events, by system organ class and preferred term, on-study DB period (Safety analysis set)

System organ class Preferred term	Benra N = 67 Number (%) of patients [a]	Benra N = 67 Event rate (per 100 pt years) [b]	Placebo N = 66 Number (%) of patients [a]	Placebo N = 66 Event rate (per 100 pt years) [b]
Patients with serious AE	5 (7.5)	16.35	5 (7.6)	16.74
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	1 (1.5)	3.27	1 (1.5)	3.35
Hypereosinophilic syndrome	1 (1.5)	3.27	1 (1.5)	3.35
GASTROINTESTINAL DISORDERS	1 (1.5)	3.27	1 (1.5)	3.35
Incarcerated inguinal hernia	1 (1.5)	3.27	0	0
Dyspepsia	0	0	1 (1.5)	3.35
IMMUNE SYSTEM DISORDERS	1 (1.5)	3.27	0	0
Hypersensitivity	1 (1.5)	3.27	0	0
INFECTIONS AND INFESTATIONS	1 (1.5)	3.27	2 (3.0)	6.70
Sepsis	1 (1.5)	3.27	0	0
Gastrointestinal infection	0	0	1 (1.5)	3.35
Pneumonia bacterial	0	0	1 (1.5)	3.35
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	1 (1.5)	3.27	0	0
Chronic eosinophilic leukaemia	1 (1.5)	3.27	0	0
PREGNANCY, PUERPERIUM AND PERINATAL CONDITIONS	0	0	1 (1.5)	3.35
Foetal death	0	0	1 (1.5)	3.35
RENAL AND URINARY DISORDERS	0	0	1 (1.5)	3.35
Tubulointerstitial nephritis	0	0	1 (1.5)	3.35

- **투여 중단으로 이어진 이상사례**: 이중눈가림 기간동안 사망한 벤라리주맙 투여군의 1명을 제외하고 투여 중단 또는 연구 중단을 초래한 이상사례는 없었음. OLE 기간 동안 악성 종양 및 후천성 혈우병으로 인해 각각 1명의 대상자가 투여를 중단하였음. 청소년 대상자에서 연구기간동안 투여중단으로 이어진 이상사례는 보고되지 않았음.
- **특별관심 이상사례**

① 악성종양: 이중눈가림 기간 중 벤라리주맙 투여군의 1명에서 악성종양(만성 호산구성 백혈

병)이 보고되었으나 약물과의 관련성이 없다고 판단되어 투여 중단으로 이어지지 않았음. OLE 기간 동안 벤라리주맙 투여군의 3.1%에서 비중대한 악성종양인 미확인 T 세포 림프종과 전립선암이 보고되었고, 위약에서 벤라리주맙 전환군의 1명에서 중대한 악성종양인 췌장암 한 건이 보고되었음. 보고된 모든 악성종양은 시험약과의 인과성이 확인되지 않았음.

② 기생충 감염: 이중눈가림 기간 중 기생충 감염은 보고되지 않았으며 OLE 기간 동안 벤라리주맙 투여군의 1명에서 3건의 요충증이 보고되었고 이 중 1건은 중대한 이상반응이었음. 보고된 3건은 모두 시험약과의 인과성이 확인되었음.

③ 과민반응: 이중눈가림 기간 중 과민반응을 보고한 대상자는 벤라리주맙 투여군이 14.9%로 위약군 6.1%보다 많았으나 아나필락시스 또는 아나필락시스 반응 사례는 보고되지 않았음. 이중눈가림 기간 중 보고된 1건의 과민반응은 중대한 이상사례였으나 시험약과의 인과성은 없었고, 시험약 중단으로 이어진 이상사례는 과민반응은 없었음. 가장 빈번하게 보고된 과민반응은 발진(벤라리주맙 투여군 4.5%(3명), 위약군 0%), 알레르기성 비염(벤라리주맙 투여군 4.5%, 위약군 1.5%), 두드러기(벤라리주맙 투여군 3.0%, 위약군 0%)였음. OLE 기간 중에는 총 25명의 대상자에서 과민반응이 보고되었고 그 중 2건은 중대한 이상사례였음.

④ 주사부위 반응: 이중눈가림 기간 중 벤라리주맙 투여군의 4.5%(3명)에서 주사부위반응이 보고되었으며 위약군에서는 한건도 보고되지 않았음. 모든 주사부위 반응은 경증이었고 모두 회복되었으며 시험약과의 인과성이 있다고 판단되었으며, 주사부위 위치에 따른 차이는 확인되지 않았음.

Table 30 **Adverse events of injection site reactions by preferred term and injection site, on-study DB period (Safety analysis set)**

		Benra N = 67		Placebo N = 66	
Injection site	Preferred term	Number (%) of Patients [a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of Patients [a]	Event rate (per 100 pt years)[b]
All sites	Patients with any injection site reaction	3 (4.5)	9.81	0	0
	Injection site oedema	1 (1.5)	3.27	0	0
	Injection site pain	1 (1.5)	3.27	0	0

Table 30 **Adverse events of injection site reactions by preferred term and injection site, on-study DB period (Safety analysis set)**

		Benra N = 67		Placebo N = 66	
Injection site	Preferred term	Number (%) of Patients [a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of Patients [a]	Event rate (per 100 pt years)[b]
	Injection site reaction	1 (1.5)	3.27	0	0
ARM/LEFT	Patients with any injection site reaction	1 (1.5)	3.27	0	0
	Injection site oedema	1 (1.5)	3.27	0	0
THIGH/LEFT	Patients with any injection site reaction	1 (1.5)	3.27	0	0
	Injection site reaction	1 (1.5)	3.27	0	0
THIGH/RIGHT	Patients with any injection site reaction	2 (3.0)	6.54	0	0
	Injection site pain	1 (1.5)	3.27	0	0
	Injection site reaction	1 (1.5)	3.27	0	0

• 임상검사 및 활력징후: 벤라리주맙의 호산구 고갈 효과를 제외하고 혈액학적 및 임상화학적 검사 수치에서 투여군 간의 임상적으로 유의미한 변화는 관찰되지 않았으며, 활력징후 및 심전도에서도 투여군 간의 차이는 확인되지 않았음. 또한 새로운 안전성 문제는 확인되지 않았음.

- 약동학 결과

• 벤라리주맙 혈중 최저 농도 중앙값은 16주차와 24주차 사이에 전반적으로 유사하게 유지되었음.

Table 21 **Summary of serum concentrations (ng/mL) of Benralizumab, Quant, Pre-Dose, DB period (PK Analysis Set)**

		Timepoints				
Treatment	Summary Statistics	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Benra	n	65	66	64	66	58
	Geometric mean [a]	3.699	748.176	1384.403	1467.213	1764.068
	CV (%) [a]	16.906	238.842	133.177	184.478	130.601
	Arithmetic Mean	3.741	1090.338	1757.630	2104.218	2458.936
	SD	0.4674	574.2035	960.2582	1303.4321	1774.3735
	Min	1.93	3.86	3.86	8.22	28.84
	Median	3.860	1057.775	1549.815	2014.215	2026.285
	Max	3.86	3013.48	4655.33	6509.56	7707.25

- 약력학 결과

• HES 시험대상자에서 벤라리주맙의 약력학적 효과(말초 혈액 내 호산구 수 변화)는 베이스라인 후 호산구 수의 지속적 감소를 유도하여 거의 완전한 호산구 고갈을 24주까지 유지하였음.

- 스크리닝과 무작위배정 사이에 혈액 내 호산구 수에 대한 코르티코스테로이드 영향을 평가하였으며, 벤라리주맙군과 위약군 모두에서 호산구 수의 감소가 관찰되었음(스크리닝 AEC 중앙값: 각각 1085 cells/㎕ 및 1120 cells/㎕; 무작위배정/베이스라인 AEC 중앙값: 각각 140 cells/㎕ 및 100 cells/㎕).
- 무작위배정 후, 호산구 수의 중앙값은 베이스라인 후 벤라리주맙군에서 계속 감소하여 4주차에 30 cells/㎕에 도달하여 24주차동안 유지되었음(24주차 AEC 중앙값: 25 cells/㎕). 반면 위약군에서는 4주차에 AEC 중앙값이 580 cells/㎕로 베이스라인 후 지속적으로 증가하여 24주차에는 510 cells/㎕였음.
- 24주 동안 AEC <500 cells/㎕를 유지한 대상자의 비율은 위약군에서 12.1%인데 반해 벤라리주맙 투여군에서 91.0%로 현저히 높았음.

- 면역원성 결과

• 벤라리주맙 투여군에서 ADA 유병률은 11.9%였고 ADA 발생률은 10.6%였으며 중화항체 발생률은 3.0%으로 위약군 대비 유사하거나 낮은 비율의 면역원성을 보였음.

- ADA 양성 대상자 비율은 베이스라인(4.5%)에서 16주차에 10.4%로 증가하여 24주차까지 안정적으로 유지되었으며 ADA 역가의 중앙값은 4주차에 가장 높게 확인되었다.

Table 4 Anti-Drug Antibody Response to Benralizumab (Safety Analysis Set)

Category	Statistics	Benra N = 67	Placebo N = 66
ADA negative (negative at all visits, baseline and post-baseline)	n/N (%) [a][b]	59/67 (88.1)	57/66 (86.4)
ADA positive at baseline and/or post-baseline (prevalence)	n/N (%) [a][b]	8/67 (11.9)	9/66 (13.6)
ADA positive only at baseline	n/N (%) [a][c]	0	0
ADA positive at both baseline and > = one post-baseline	n/N (%) [a][d]	3/66 (4.5)	5/65 (7.7)
Treatment-emergent ADA positive/ADA incidence [e]	n/N (%) [a][d]	7/66 (10.6)	8/65 (12.3)
Treatment-induced ADA positive [f]	n/N (%) [a][d]	5/66 (7.6)	4/65 (6.2)
Treatment-boosted ADA positive [g]	n/N (%) [a][d]	2/66 (3.0)	4/65 (6.2)
Non-treatment-emergent ADA positive [h]	n/N (%) [a][d]	1/66 (1.5)	1/65 (1.5)
Persistently positive ADA [i]	n/N (%) [a][d]	3/66 (4.5)	1/65 (1.5)
Transiently positive ADA [j]	n/N (%) [a][d]	2/66 (3.0)	3/65 (4.6)
TE-ADA positive with maximum post-baseline titre > median of maximum post-baseline titre [k]	n/N (%) [a][d]	4/66 (6.1)	3/65 (4.6)
nAb prevalence [l]	n/N (%) [a][b]	3/67 (4.5)	5/66 (7.6)
nAb incidence [m]	n/N (%) [a][d]	2/66 (3.0)	3/65 (4.6)

Table 23 Anti-drug antibody response to Benralizumab and titre over time, DB period (Safety Analysis Set), ADA Positive

	Benra N = 67					
Visit	n/Nobs (%)	Min	Q1	Median	Q3	Max
Baseline	3/66 (4.5)	50	50.0	400.0	1600.0	1600
Week 4	3/67 (4.5)	400	400.0	1600.0	1600.0	1600
Week 8	3/65 (4.6)	50	50.0	50.0	800.0	800
Week 16	6/66 (9.1)	50	50.0	100.0	200.0	400
Week 24	5/59 (8.5)	50	100.0	400.0	800.0	12800

- NATRON 시험에서 ADA 양성 대상자 수는 ADA가 PK에 미치는 영향에 대한 평가를 하기에 제한적이었으나 높은 역가 및 중화항체 양성을 보인 ADA 양성 대상자에서 기하평균 최저 혈청 농도가 더 낮은 추세가 있었으며, ADA 양성 대상자에서 기하평균 최저 혈청 농도의 더 큰 변동성이 확인되었음. 또한 중화항체 양성 대상자에서 일시적으로 더 낮은 호산구 수의 고갈이 관찰되었음.
- NATRON 시험에서 ADA가 유효성 및 안전성에 미치는 영향은 관찰되지 않았음.
  - ADA 양성 대상자와 음성 대상자 간에 AE 또는 SAE 비율의 임상적으로 유의미한 차이는 없었음. 벤라리주맙 투여군에서 24주 동안 AE 보고는 ADA 양성 대상자의 71.4%와 ADA 음성 대상자 64.4%에서 보고되었으며 ADA 양성 대상자에서 보고된 AE 중 중대한 AE는 없었음. ADA 양성 대상자에서 아나필락시스 반응은 없었으며, 과민반응은 벤라리주맙 투여군에서 ADA 양성 대상자의 14.3% 및 ADA 음성 대상자의 15.3%에서 보고되었음.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당사항 없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 해당사항 없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서 (CTD 5.3.6)

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 벤라리주맙은 사전에 정의된 계층적 검정 전략($p<0.05$)에 따라 일차 평가변수 및 모든 주요 이차 평가변수에서 유의성이 입증되었음.

- 벤라리주맙 치료는 일차 평가변수인 24주차까지 위약 대비 첫 번째 HES 악화/급성 발작까지의 시간을 유의하게 지연시켰으며, HES 악화/급성 발작의 위험을 위약 대비 65% 통계적으로 유의하게 감소시켰음. 벤라리주맙의 유효성은 사전 정의된 하위 그룹에서 일관되게 나타났음.
- 24주차까지 HES 악화/급성 발작을 경험한 환자 비율, 연간 악화/급성 발작 횟수, 그리고 첫 번째 혈액학적 재발까지의 시간 등 주요 2차 평가변수 결과가 1차 결과의 유효성을 뒷받침하였음. 또한 피로도 중증도에 대한 주요 2차 평가변수 결과와 환자가 느끼는 의미 있는 개선도를 평가한 분석 결과는 벤라리주맙의 피로 개선 효과과 입증되었으며, 기타 이차 평가변수인 코르티코스테로이드 사용량 및 삶의 질 지표 등 다른 2차 평가변수에서도 위약 대비 현저한 개선이 확인되었음.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- HES 환자에 대한 벤라리주맙 투여는 내약성이 좋았으며 새로운 안전성 소견은 없었으며 기허가시 안전성 프로파일과 일치하였음.
- 이중눈가림 기간동안 벤라리주맙 투여군과 위약군 간에 이상사례 발생률, 중대한 이상사례 발생률, 특별관심이상사례 발생률, 임상 검사 수치, 활력 징후, 심전도에서 임상적으로 의미있는 차이가 확인되지 않았음
- 진행 중인 OLE 기간 동안의 벤라리주맙 안전성 프로파일은 이중눈가림 기간의 안전성 프로파일과 전반적으로 일치했으며, 분석 시점(2025년 5월 7일)까지 새로운 안전성 문제는 발견되지 않았음.
- 항약물항체(ADA) 양성 여부가 전반적인 이상반응 발생률에 의미 있는 영향을 미치지 않았으며, 과민반응과 ADA 간에 명확한 상관관계는 없었음

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 24주 이중눈가림 기간동안 표준요법을 받고있는 성인 HES 환자에서 벤라리주맙의 추가 요법의 유효성 및 안전성을 입증하는 자료로 하나의 핵심 임상시험(Benralizumab-D3254C0001(NATRON study))을 제출하였음.
- 핵심 임상시험은 HES 정의 및 치료 지침에 따라 대상자가 적절히 설정되었고, PPK 모델링 결과 HES 환자에서의 PK 특성이 기허가 적응증과 일관됨을 근거로 30mg 용량을 설정하였으며, HES 환자의 질병 중증도를 고려하여 투여 간격을 설정하였음. 설정된 용법용량은 HES 환자 대상 2상 임상시험에서 안전성 및 유효성이 입증되었으므로 타당함.
- 핵심 임상시험에서의 1차 유효성 평가변수는 HES 첫 번째 악화/급성 발작까지의 시간으로 24주 동안 벤라리주맙은 위약 대비 HES 악화/급성 발작까지의 시간을 통계적으로 유의하게 지연시켰

음. 주요 2차 유효성 평가변수는 악화 연간 발생률, HES 악화/급성 발작을 경험한 환자 비율 등 객관적 질병 악화 지표 및 24주차 피로도와 같은 환자 보고 결과 지표로 타당하게 설정되었으며, HES 악화/급성 발작의 위험을 위약 대비 65% 통계적으로 유의하게 감소시키는 등 모든 주요 2차 평가변수에서 통계적으로 유의한 개선을 달성하였음. 베이스라인 EOS 수, HES 악화상태, OCS 용량 등에 따라 사전에 설정된 하위군에서도 모두 일관된 유효성을 보였음.

- HES 환자에 대한 벤라리주맙 투여는 내약성이 좋았으며 새로운 안전성 소견은 없었으며 기허가 시 안전성 프로파일과 일치하였음.
- 핵심 임상시험에서 수행된 약동학 평가 결과 HES 환자에서 벤라리주맙 30mg Q4W 투여의 혈청 최저 농도는 예상 노출 범위 내에 있었으며, 약력학적 마커인 혈중 호산구 고갈은 4주차부터 관찰되어 24주까지 유지되었음.
- 항약물항체(ADA) 양성 환자 수가 적어 ADA의 영향에 대한 공식적인 평가는 어려웠지만, ADA 유병률 및 발생률 또한 기허가 시 보고된 범위 내이며 ADA 발생에 따른 안전성 및 유효성의 차이는 확인되지 않았음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 벤라리주맙은 HES 효능효과에 대해 2026년 5월 13일에 FDA에서 승인되었음.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- HES 효능효과는 2025년 3월 24일에 누칼라오토인젝터주에 한해 국내 허가되어있으며, 누칼라오토인젝터주와 비교 제출하였음.

[붙임 2] 위해성관리계획 요약

□ 감시 계획 및 위해성 완화 조치 방법

중요한 규명된 위해성	의약품 감시 계획	위해성 완화조치
없음	• 해당 사항 없음	
중요한 잠재적 위해성	**의약품 감시 계획**	**위해성 완화조치**
중대한 감염	• 일반적인 약물감시 활동	• 첨부문서 • 환자용 사용설명서
중요한 부족 정보	**의약품 감시 계획**	**위해성 완화조치**
임부 및 수유부에서의 사용	• 일반적인 약물감시 활동	• 첨부문서 • 환자용 사용설명서

※ 경고 항 : 없음