의약품 품목허가 보고서

접수일자		2021.03.31.	접수번호	20210075315
신청구분		자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)		(주)한국얀센		
제 품 명		레캄비스주사(릴피비린)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		릴피비린(미분화) (DMF 등록번호: 수81-25-ND)		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		현탁액주사제 / 이 약 1 mL 중 릴피비린(미분화) 300 mg		
신청사항	효능효과	바이러스학적으로 억제되어 있고 (HIV-1 RNA < 50 copies/mL), 바이러스학적 실패 이력이 없으며 릴피비린 또는 카보테그라비르에 알려진 또는 의심되는 내성이 없는 성인 환자의 제 1형 인간면역결핍 바이러스 (HIV 1) 감염 치료를 위한 카보테그라비르 주사와의 병용요법		
	용법용량	1. 투여 방법 둔부 근육 (IM) 주사로만 사용한다. 정맥으로 주사하지 않는다. 이 약은 의료 전문가에 의해서 투여되어야 한다. 이 약을 투여할 때, 의료 전문가는 환자의 체질량 지수 (BMI)를 고려하여 바늘의 길이가 둔근에 도달하기에 충분한 것을 확인한다. 이 약과 카보테그라비르 주사는 같은 방문 동안 별도의 둔부 주사 부위에 투여되어야 한다. 2. 경구 도입요법 이 약의 시작 전, 릴피비린에 대한 내약성을 평가하기 위해 바이러스학적으로 억제된 환자에게 릴피비린 정제를 약 1 개월 (최소 28 일)동안 복용하는 것이 권장된다. 릴피비린 25 mg 정제 1정을 1일 1회 식사와 함께, 1일 1회 카보테그라비르 30 mg 정제 1정과 병용 투여한다. 자세한 내용은 릴피비린 정제 및 카보테그라비르 정제의 허가사항을 참고한다. 3. 1 개월 주기 주사요법		

1) 개시 주사 (900 mg/3 mL 용량)

경구 도입요법의 마지막 날에, 성인에게 권장되는 이 약의 초기 투여량은 1회 3 mL (900 mg) 근육 주사이다.

2) 유지 주사 (600 mg/2 mL 용량)

투여 개시 후, 성인에게 권장되는 이 약의 유지 주사 투여량은 1회 2 mL (600 mg) 근육 주사로 1 개월 마다 투여한다. 환자는 매월 2 mL 주사 투여 예정일의 전후 7 일 이내에 주사를 맞을 수 있다.

표1. 성인 환자에게 권장되는 경구 1 개월 주기 주사 요법 일정

	경구 도입요법	개시 주사요법 (1 개월 주기)	유지 주사요법 (1 개월 주기)
약물	제 1개월 동안	제 2개월	제 3 개월부터
릴피비린	25 mg 정제 1일 1회 (식사와 함께)	3 mL (900 mg) 근육 주사	2 mL (600 mg) 근육 주사
카보테그라비르	30 mg 정제 1일 1회	3 mL (600 mg) 근육 주사	2 mL (400 mg) 근육 주사

4. 2 개월 주기 주사요법

1) 개시 주사 (900 mg/3 mL 용량)

경구 도입요법 마지막 날에, 성인에게 권장되는 이 약의 초기 투여량은 1회 3 mL (900 mg) 근육 주사이다. 1 개월 후, 두 번째 3 mL (900 mg)를 근육 주사로 투여해야 한다. 환자는 투여 예정일의 전후 7일 이내에 두번째 3 mL (900 mg) 주사를 맞을 수 있다.

2) 유지 주사 (900 mg/3 mL 용량)

2차 개시 주사 후, 성인에게 권장되는 이 약의 유지 주사 투여량은 1회 3 mL (900 mg) 근육 주사로 제 5 개월부터 2 개월 주기로 투여한다. 환자는 매 2 개월마다 3 mL 주사 투여 예정일의 전후 7 일 이내에 주사를 맞을 수 있다.

표2. 성인 환자에게 권장되는 2 개월 주기 주사 요법 일정

	경구 도입요법	개시 주사요법 (1 개월 주기)	유지 주사요법 (2개월 주기)
약물	제 1개월 동안 (28일 이상)	제 2개월 및 제 3개월	제 5 개월부터
릴피비린	25 mg 정제 1일 1회 (식사와 함께)	3 mL (900 mg) 근육 주사	3 mL (900 mg) 근육 주사
카보테그라비르	30 mg 정제 1일 1회	3 mL (600 mg) 근육 주사	3 mL (600 mg) 근육 주사

5. 투여 빈도 변경

1) 1 개월 주기 주사요법에서 2 개월 주기 주사요법으로 전환 시 권장사항

1 개월 주기 주사요법에서 2 개월 주기 주사요법으로 전환하고자 하는 환자는 마지막 유지주사 2 mL (600 mg) 투여 1 개월 후 이 약 3 mL (900 mg)을 1회 투여하고 이 후 2 개월마다 3 mL (900 mg)를 투여한다.

2) 2 개월 주기 주사요법에서 1 개월 주기 주사요법으로 전환 시 권장사항

2 개월 주기 주사요법에서 1 개월 주기 주사요법으로 전환하고자 하는 환자는 마지막 유지주사 3 mL (900 mg) 투여 2 개월 후 이 약 2 mL (600 mg)을 1회 투여하고 이후 1 개월마다 2 mL (600 mg)를 투여한다.

6. 이 약의 투여를 잊은 경우

투여 일정을 준수할 것을 강력히 권장한다. 투여 방문을 놓친 환자는 치료 재개가 적절한지 임상적으로 재평가되어야 한다. 투여를 놓친 후 용량 권장 사항은 표 3및 4를 참조한다.

1) 1 개월 주기 주사요법을 놓친 경우

환자가 주사 투여 예정일로부터 7일 이상의 지연을 피할 수 없다면, 경구 요법(1 일 1회 릴피비린 정제 25 mg 및 카보테그라비르 정제 30 mg)이 1 개월 주기 주사 방문을 최대 2회 연속 대체하는 데 사용될 수 있다.

경구 요법 첫 투여는 이 약과 카보테그라비르 주사의 마지막 투여로부터 1 개월 (±7 일) 후에 이루어져야 한다. 주사 투여는 표 3에서 권장한 바와 같이 경구 투여 완료일에 재개해야 한다.

표3. 1 개월 주기 주사요법을 받는 환자에서 주사 일정 누락 또는 경구 요법 후 이 약의 투여 권장 사항

마지막 주사 후 시간	권장 사항
≤2 개월	가능한 한 빨리 1개월 마다 2 mL (600 mg) 주사 투여 일정을 지속한다.
>2 개월	환자에게 3 mL (900 mg) 용량으로 주사 재개한 후 1 개월 마다 2 mL (600mg) 주사 투여 일정을 따른다.

2) 2 개월 주기 주사요법을 놓친 경우

환자가 주사 투여 예정일로부터 7일 이상의 지연을 피할 수 없다면, 경구 요법(1일 1회 릴피비린 정제 25 mg 및 카보테그라비르 정제 30 mg)이 "2 개월 주기" 주사 방문 1회를 대체할 수 있다. 경구 요법 첫 투여는 이 약과 카보테그라비르 주사의 마지막 투여로부터 2 개월 (±7일) 후에 이루어져야 한다. 주사 투여는 표4에서 권장한 바와 같이 경구 투여 완료일에 재개해야 한다.

표4. 2 개월 주기 주사요법을 받는 환자에서 주사일정 누락 또는 경구 요법 후 이 약의 투여 권장 사항

누락된 주사 방문	마지막 주사 후 시간	권장 사항 (모든 주사용량은 3 mL)
2번째 주사 투여 (제3개월)	≤2 개월	가능한 한 빨리 3 mL (900 mg)를 투여하고 2 개월 주기 주사 일정을 지속한다.
	>2 개월	환자에게 3mL (900 mg) 용량으로 주사 재개한 후 1 개월 후 두 번째 3 mL (900 mg) 개시 주사를 투여한다. 이후 2 개월 주기 주사 일정을 따른다.
3번째 주사 투여 또는 그 이후 (제5개월부터)	≤2 개월	가능한 한 빨리 3 mL (900 mg)를 투여하고 2 개월 주기 주사 일정을 지속한다.
	>2 개월	환자에게 3mL (900 mg) 용량으로 주사 재개한 후 1 개월 후 두 번째 3 mL (900 mg) 개시 주사를 투여한다. 이후 2 개월 주기 주사 일정을 따른다.

7. 이 약에서 다른 HIV 치료제로의 전환

		이 약을 1개월 주기로 투여해 온 경우에는 이 약 마지막 투여로부터 1개월 이내에, 이 약을 2개월 주기로 투여해 온 경우에는 이 약 마지막 투여로부터 2개월 이내에, 바이러스를 완전히 억제하는 항레트로바이러스 요법을 시작해야 한다. 8. 신장애 환자 신장애 환자에게 이 약의 용량 조절이 필요하지 않다. 9. 간장애 환자 경증 또는 중등증의 간장애 환자(Child-Pugh 점수 A 또는 B)에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약은 중증 간장애 환자(Child-Pugh 점수 C)에 대해서는 연구되지 않았다.
최종 허가 사항	허가일자	2022.2.3.
	효능·효과	붙임 참조
	용법·용량	붙임 참조
	사용상의 주의사항	붙임 참조
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조
	허가조건	붙임 참조
국외 허가현황		미국허가(2021.1.21.), 유럽허가(2020.12.17.) 등 * 미국에서는 카보테그라비르 주사제와 co-packaging 제품(CABENUVA)로 허가됨

허가부서	허가총괄담당관	허가담당자	김남윤, 김지선, 이수정
심사부서	(안유) 종양항생약품과 (기시) 첨단의약품품질심사과 (위해성) 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 서정원, 최경숙, 김영림 (기시) 유지혜, 강진욱, 손경훈 (위해성) 서정원, 최경숙, 김영림, 김보라, 김명미, 오정원
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	이혜민, 박미자, 오정원

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

바이러스학적으로 억제되어 있고 (HIV-1 RNA < 50 copies/mL), 치료 실패 이력이 없으며 릴피비린 또는 카보테그라비르에 알려진 또는 의심되는 내성이 없는 성인 환자에서 HIV-1 감염 치료를 위한 카보테그라비르 주사와의 병용요법

○ 용법·용량

1. 투여 방법 둔부 근육 (IM) 주사로만 사용한다. 정맥으로 주사하지 않는다. 이 약은 의료 전문가에 의해서 투여되어야 한다. 이 약을 투여할 때, 의료 전문가는 환자의 체질량 지수 (BMI)를 고려하여 바늘의 길이가 둔근에 도달하기에 충분한 것을 확인한다. 이 약과 카보테그라비르 주사는 같은 방문 동안 별도의 둔부 주사 부위에 투여되어야 한다. 2. 경구 도입요법 이 약의 시작 전, 릴피비린에 대한 내약성을 평가하기 위해 바이러스학적으로 억제된 환자에게 릴피비린 정제를 약 1 개월 (최소 28 일)동안 복용하는 것이 권장된다. 릴피비린 25 mg 정제 1정을 1일 1회 식사와 함께, 1일 1회 카보테그라비르 30 mg 정제 1정과 병용 투여한다. 자세한 내용은 릴피비린 정제 및 카보테그라비르 정제의 허가사항을 참고한다. 3. 1 개월 주기 주사요법 1) 개시 주사 (900 mg/3 mL 용량) 경구 도입요법의 마지막 날에, 성인에게 권장되는 이 약의 초기 투여량은 1회 3 mL (900 mg) 근육 주사이다. 2) 유지 주사 (600 mg/2 mL 용량)

투여 개시 후, 성인에게 권장되는 이 약의 유지 주사 투여량은 1회 2 mL (600 mg) 근육 주사로 1 개월 마다 투여한다. 환자는 매월 2 mL 주사 투여 예정일의 전후 7 일 이내에 주사를 맞을 수 있다.

표1. 성인 환자에게 권장되는 경구 1 개월 주기 주사 요법 일정

	경구 도입요법	개시 주사요법 (1 개월 주기)	유지 주사요법 (1 개월 주기)
약물	제 1개월 동안	제 2개월	제 3 개월부터
릴피비린	25 mg 정제 1일 1회	3 mL (900 mg) 근육 주사	2 mL (600 mg) 근육 주사
카보테그라비르	30 mg 정제 1일 1회	3 mL (600 mg) 근육 주사	2 mL (400 mg) 근육 주사

4. 2 개월 주기 주사요법

1) 개시 주사 (900 mg/3 mL 용량)

경구 도입요법 마지막 날에, 성인에게 권장되는 이 약의 초기 투여량은 1회 3 mL (900 mg) 근육 주사이다. 1 개월 후, 두 번째 3 mL (900 mg)를 근육 주사로 투여해야 한다. 환자는 투여 예정일의 전후 7일 이내에 두번째 3 mL (900 mg) 주사를 맞을 수 있다.

2) 유지 주사 (900 mg/3 mL 용량)

2차 개시 주사 후, 성인에게 권장되는 이 약의 유지 주사 투여량은 1회 3 mL (900 mg) 근육 주사로 제 5 개월부터 2 개월 주기로 투여한다. 환자는 매 2 개월마다 3 mL 주사 투여 예정일의 전후 7 일 이내에 주사를 맞을 수 있다.

표2. 성인 환자에게 권장되는 2 개월 주기 주사 요법 일정

	경구 도입요법	개시 주사요법 (1 개월 주기)	유지 주사요법 (2개월 주기)
약물	제 1개월 동안 (28일 이상)	제 2개월 및 제 3개월	제 5 개월부터
릴피비린	25 mg 정제 1일 1회	3 mL (900 mg) 근육 주사	3 mL (900 mg) 근육 주사
카보테그라비르	30 mg 정제 1일 1회	3 mL (600 mg) 근육 주사	3 mL (600 mg) 근육 주사

5. 투여 빈도 변경

1) 1 개월 주기 주사요법에서 2 개월 주기 주사요법으로 전환 시 권장사항

1 개월 주기 주사요법에서 2 개월 주기 주사요법으로 전환하고자 하는 환자는 마지막 유지주사 2 mL (600 mg) 투여 1 개월 후 이 약 3 mL (900 mg)을 1회 투여하고 이 후 2 개월마다 3 mL (900 mg)를 투여한다.

2) 2 개월 주기 주사요법에서 1 개월 주기 주사요법으로 전환 시 권장사항

2 개월 주기 주사요법에서 1 개월 주기 주사요법으로 전환하고자 하는 환자는 마지막 유지주사 3 mL (900 mg) 투여 2 개월 후 이 약 2 mL (600 mg)을 1회 투여하고 이후 1 개월마다 2 mL (600 mg)를 투여한다.

6. 이 약의 투여를 잊은 경우

투여 일정을 준수할 것을 강력히 권장한다. 투여 방문을 놓친 환자는 치료 재개가 적절한지 임상적으로 재평가되어야 한다. 투여를 놓친 후 용량 권장 사항은 표 3및 4를 참조한다.

1) 1 개월 주기 주사요법을 놓친 경우

환자가 주사 투여 예정일로부터 7일 이상의 지연을 피할 수 없다면, 경구 요법(1 일 1회 릴피비린 정제 25 mg 및 카보테그라비르 정제 30 mg)이 1 개월 주기 주사 방문을 최대 2회 연속 대체하는 데 사용될 수 있다.

경구 요법 첫 투여는 이 약과 카보테그라비르 주사의 마지막 투여로부터 1 개월 (±7 일) 후에 이루어져야 한다. 주사 투여는 표 3에서 권장한 바와 같이 경구 투여 완료일에 재개해야 한다.

표3. 1 개월 주기 주사요법을 받는 환자에서 주사 일정 누락 또는 경구요법 후 이 약의 투여 권장 사항

마지막 주사 후 시간	권장 사항
≤2 개월	가능한 한 빨리 1개월 마다 2 mL (600 mg) 주사 투여 일정을 지속한다.
>2 개월	환자에게 3 mL (900 mg) 용량으로 주사 재개한 후 1 개월 마다 2 mL (600mg) 주사 투여 일정을 따른다.

2) 2 개월 주기 주사요법을 놓친 경우

환자가 주사 투여 예정일로부터 7일 이상의 지연을 피할 수 없다면, 경구 요법(1일 1회 릴피

비린 정제 25 mg 및 카보테그라비르 정제 30 mg)이 "2 개월 주기" 주사 방문 1회를 대체할 수 있다. 경구 요법 첫 투여는 이 약과 카보테그라비르 주사의 마지막 투여로부터 2 개월 (±7 일) 후에 이루어져야 한다. 주사 투여는 표4에서 권장한 바와 같이 경구 투여 완료일에 재개해야 한다.

표4. 2 개월 주기 주사요법을 받는 환자에서 주사일정 누락 또는 경구요법 후 이 약의 투여 권장 사항

누락된 주사 방문	마지막 주사 후 시간	권장 사항 (모든 주사용량은 3 mL)
2번째 주사 투여 (제3개월)	≤2 개월	가능한 한 빨리 3 mL (900 mg)를 투여하고 2 개월 주기 주사 일정을 지속한다.
	>2 개월	환자에게 3mL (900 mg) 용량으로 주사 재개한 후 1 개월 후 두 번째 3 mL (900 mg) 개시 주사를 투여한다. 이후 2 개월 주기 주사 일정을 따른다.
3번째 주사 투여 또는 그 이후 (제5개월부터)	≤2 개월	가능한 한 빨리 3 mL (900 mg)를 투여하고 2 개월 주기 주사 일정을 지속한다.
	>2 개월	환자에게 3mL (900 mg) 용량으로 주사 재개한 후 1 개월 후 두 번째 3 mL (900 mg) 개시 주사를 투여한다. 이후 2 개월 주기 주사 일정을 따른다.

7. 이 약에서 다른 HIV 치료제로의 전환

이 약을 1개월 주기로 투여해 온 경우에는 이 약 마지막 투여로부터 1개월 이내에, 이 약을 2개월 주기로 투여해 온 경우에는 이 약 마지막 투여로부터 2개월 이내에, 바이러스를 완전히 억제하는 항레트로바이러스 요법을 시작해야 한다.

8. 신장애 환자

신장애 환자에게 이 약의 용량 조절이 필요하지 않다.

9. 간장애 환자

경증 또는 중등증의 간장애 환자(Child-Pugh 점수 A 또는 B)에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약은 중증 간장애 환자(Child-Pugh 점수 C)에 대해서는 연구되지 않았다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 이 약 또는 이 약에 함유된 다른 성분에 과민증이 있는 환자
2) (CYP3A 효소 유도로 인하여) 릴피비린 혈중 농도가 유의하게 감소하여 이 약의 치료 효과가 감소할 수 있으므로 (5. 상호작용 참조) 이 약을 다음과 같은 약물과 함께 투여해서는 안

된다.

- 항경련제 : 카르바마제핀, 옥스카르바제핀, 페노바르비탈, 페니토인
- 항결핵제 : 리파부틴, 리팜피신, 리파펜틴
- 글루코코르티코이드 전신성 덱사메타손, 1회 투여는 제외
- 세인트 존스 워트 (Hypericum perforatum)

3) 경구 릴피비린을 사용할 때에는 프로톤 펌프 억제제를 병용 투여하지 않는다.

2. 이상반응

1) 임상시험에서 보고된 이상반응

이 약 및 카보테그라비르 투여에 대한 이상반응 (Adverse reactions, ARs)은 임상 3/3b 연구인 FLAIR(201584) 및 ATLAS(201585) (통합분석, N=591), ATLAS-2M(207966, N=1045) 임상시험에서 48주차에 확인되었으며, 표 5와 같다. 추가 이상반응은 경구 릴피비린의 이전 시험에서 확인되었다. 이 약과 카보테그라비르 주사제는 병용요법 (1 개월 주기 또는 2 개월 주기)으로 투여했다. 임상 3/3b 연구들 사이에서 빈도가 다른 경우, 가장 높은 빈도로 표 5에 인용되었다.

1 개월 주기 투여 연구에서 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 주사부위 반응 (최대 84 %), 두통 (최대 12 %), 발열 (10 %)이었다.

2 개월 주기로 투여한 ATLAS-2M연구에서 가장 많이 보고된 이상반응은 주사부위 반응(76 %), 두통 (7 %), 발열 (7 %)이었다.

이상반응은 기관계 대분류 및 빈도에 따라 열거하였다. 빈도는 매우 흔하게 (≥ 1/10), 흔하게 (≥ 1/100, <1/10), 흔하지 않게 (≥1/1000, <1/100)으로 정의된다.

표5. 카보테그라비르[1]와 병용하여 릴피비린을 투여한 성인 환자에서 보고된 이상반응

MedDRA 신체 기관계 분류 (SOC)	빈도	카보테그라비르와 릴피비린 병용 시 이상반응
각종 정신 장애	흔하게	우울증, 불안, 이상한 꿈, 불면
각종 신경계 장애	매우 흔하게	두통
	흔하게	어지러움
	흔하지 않게	졸림, 혈관 미주 신경 반응 (주사에 반응하여)
각종 위장관 장애	흔하게	오심, 구토, 복통[2], 고창, 설사
간담도 장애	흔하지 않게	간 독성
피부 및 피하 조직 장애	흔하게	발진[3]
근골격 및 결합 조직 장애	흔하게	근육통
전신 장애 및 투여 부위 병태	매우 흔하게	주사 부위 반응[4] (통증 및 불편감, 부위 결절, 경화), 발열[5]
	흔하게	주사 부위 반응[4] (종창, 홍반, 소양증, 멍, 온기, 혈종), 피로, 무력증, 병감(권태)
	흔하지 않게	주사 부위 반응[4] (연조직염, 농양, 마취, 출혈, 변색)
임상 검사	흔하게	체중 증가
	흔하지 않게	아미노전이효소 증가

[1] 확인된 이상반응의 빈도는 보고된 모든 사건 발생을 기반으로 하며 연구자가 약물과 조금이라도 관련이 있을 수 있다고 간주한 사건에 국한되지 않는다.

[2] 복통은 다음의 MedDRA 대표 용어 그룹을 포함한다: 복통, 상복부 통증

[3] 발진은 다음의 MedDRA 대표 용어 그룹을 포함한다: 발진, 홍반성 발진, 전신 발진, 반상 발진, 홍역양 발진, 구진발진, 소양성 발진

[4]표에 열거된 주사 부위 반응은 2 명의 시험대상자 또는 그 이상에서 보고되었다.

[5] 발열은 다음의 MedDRA 대표 용어 그룹을 포함한다: 열감, 체온 증가, 발열. 대부분의 발열은 주사 후 1주 이내에 발생하였다.

① 국소 주사 부위 반응 (ISRs)

각각의 임상 3/3b상 연구에서, 시험대상자 중 약 1% 이하가 주사 부위 반응으로 릴피비린과 카보테그라비르 주사 치료를 중단하였다.

1 개월 주기로 투여했을 때, 30393 회의 주사 투여 중 6815건의 주사 부위 반응(ISR)이 보고되었다. 2 개월 주기로 투여했을 때에는 8470 회의 주사 투여 중 2507건의 ISR이 보고되었다.

주사 부위 반응은 일반적으로 경증 (1등급, 시험대상자의 70%~75%) 이거나 중등도 (2등급, 시험대상자의 27%~36%)이었다. 시험대상자의 3~4%가 중증(3등급)의 주사 부위 반응을 경험하였고, 4등급 주사 부위 반응을 경험한 시험대상자는 없었다. 전체 주사 부위 반응의 지속 기간의 중앙값은 3 일이었다. 주사 부위 반응을 보고하는 시험대상자의 백분율은 시간이 지남에 따라 감소하였다.

② 체중 증가

FLAIR과 ATLAS 임상 3상시험에서 제 48주 시점에 릴피비린과 카보테그라비르를 투여 받은 시험대상자들은 체중이 1.5 kg (중앙값) 증가했고 기존 항레트로바이러스요법(CAR)을 유지한 대상자에서 1.0kg (중앙값) 증가했다 (통합 분석). FLAIR 및 ATLAS 개별 임상 3상 시험에서 릴비피린과 카보테그비르 병용 군의 체중 증가(중앙값)는 각각 1.3 kg과 1.8 kg이었고, CAR 군에서는 각각 1.5 kg과 0.3 kg이었다. ATLAS-2M 임상시험에서 제48주 시점에 1개월 주기 및 2개월 주기 릴피비린과 카보테그라비르 투여군 모두에서 체중 증가(중앙값)는 1.0 kg이었다.

③ 실험실 화학검사치의 변화

이 약과 카보테그라비르 병용 투여 시 리파아제 증가가 관찰되었다. 3, 4등급 리파아제 증가는 기존 항레트로바이러스요법(CAR)과 비교하였을 때 이 약과 카보테그라비르 병용군에서 더 높은 발생률로 발생하였다. 이러한 증가는 일반적으로 무증상이었고 이 약 중단으로 이어지지 않았다. 주로 운동과 연관 있는 무증상 크레아틴 인산화효소(creatine phosphokinase, CPK) 증가가 이 약과 카보테그라비르 병용 투여 시 보고되었다.

임상시험 중 이 약과 카보테그라비르를 병용 투여한 시험대상자에서 아미노전이효소(ALT/AST) 증가가 관찰되었다. 이러한 증가는 주로 급성 바이러스성 간염에서 기인한 것이었다. 경구 릴피비린과 경구 카보테그라비르 치료에 대한 몇몇 시험대상자는 약물 관련 간독성이 의심되는 아미노전이효소 증가를 보였다. 이 변화는 치료 중단에 따라 가역적이었다.

이 약과 카보테그라비르 병용치료 시 약간의 비진행성 총 빌리루빈 증가(임상적 황달 없이)가 관찰되었다. 이러한 변화는 카보테그라비르와 비결합 빌리루빈의 공통 소실경로(UGT1A1)에 대한 경쟁이 반영되었을 가능성이 있기 때문에 임상적으로 관련 있는 것으로

간주되지 않는다.

3. 일반적 주의

1) 의약품과의 상호작용

릴피비린의 노출을 감소시킬 수 있는 의약품과 함께 이 약을 처방 시 주의해야 한다.

의약품과의 상호 작용에 대한 정보는 4. 상호 작용을 참고한다.

2) 치료 중단 후 잔류 농도 및 내성 발생 위험

릴피비린의 잔류 농도는 장기간 (12 개월 이상) 환자의 전신 순환에 남아 있을 수 있으며 이 약의 중단 시 고려되어야 한다. (4. 상호작용, 5. 임부 및 수유부에 대한 투여 참조)

바이러스 내성의 발현 위험을 최소화하려면, 이 약을 1 개월 주기로 투여시에는 마지막 투여 후 1 개월 이내에, 2 개월 주기로 투여시에는 마지막 투여 후 2 개월 이내에, 억제기능이 완전한 대체 항레트로바이러스 요법을 채택하는 것이 필수적이다. 만약 바이러스학적 실패가 의심된다면, 가능한 한 빨리 대체 요법을 시작해야한다.

3) 주사 후 반응

임상시험에서, 릴피비린 주사 후 몇 분 이내에 호흡 곤란, 초조, 복부 경련, 홍조, 발한, 구강의 무감각, 그리고 혈압의 변화 등 중증의 주사 후 반응이 보고되었다.

이러한 반응은 투여 후 몇 분 이내에 해결되기 시작했으며 의도치 않은 (부분적) 정맥 투여와 관련되었을 수 있다.

실수로 정맥 투여를 하지 않도록 이 약을 준비하고 투여할 때는 사용 지침서를 주의 깊게 따른다. 환자가 주사 후 반응을 보일 경우 임상적으로 알려져 있는 대로 모니터링하고 치료한다.

4) B형 또는 C형 간염 바이러스에 동시 감염된 환자

B형 간염에 동시 감염된 환자는 이 약의 연구에서 제외되었다. B형 간염에 동시 감염된 환자에게는 이 약을 시작하지 않는 것이 권장된다. 경구 릴피비린을 복용하는 B형 간염에 동시 감염된 환자의 경우, 경구 릴피비린을 복용하는 B형 간염에 동시 감염되지 않은 환자에 비해 간 효소 상승 발생률이 높았다. 의료진은 B형 간염 바이러스에 동시 감염된 환자의 HIV 감염 관리에 대한 최신 치료 가이드라인을 참조해야 한다.

C형 간염에 동시 감염된 환자에 대한 데이터는 제한적이다. 경구 릴피비린을 복용하는 C형 간염에 동시 감염된 환자는 경구 릴피비린을 복용하는 C형 간염에 동시 감염되지 않은 환자에 비해 간효소 상승 발생률이 높았다. 동시 감염 환자에서 경구 및 주사 릴피비린의 약동학적 노출은 C형 간염에 동시 감염되지 않은 환자와 유사했다. C형 간염에 동시 감염된 환자에 대해서는 간 기능 모니터링이 권장된다.

5) HIV 전파

항레트로바이러스 요법에 의한 효과적인 바이러스 억제가 성적 접촉을 통한 전파 위험성을 상당히 감소시키는 것으로 나타났으나 잔여 위험성을 배제할 수 없다. 국내 지침에 따라 전파를 예방하도록 주의해야 한다.

4. 상호작용

1) 릴피비린의 노출에 영향을 미치는 약물

릴피비린은 주로 사이토크롬 P450 (CYP)3A에 의해 대사되며, CYP3A를 유도 또는 저해하는 약물은 릴피비린의 청소율에 영향을 미칠 수 있다. (10. 2) 약동학 특성 참조). 이 약과 CYP3A를 유도하는 약물의 병용은 릴피비린의 혈장 농도를 감소시킬 수 있으며, 이는 잠재적으로 이 약의 치료효과를 감소시킬 수 있다. 이 약과 CYP3A를 억제하는 약물의 병용은 릴피비린의 혈장 농도 증가를 초래할 수 있다.

2) 릴피비린의 사용에 의해 영향을 받는 약물

릴피비린은 CYP효소군에 의해 대사되는 약물 노출에 임상적으로 관련된 영향을 미치지 않을 가능성이 높다.

표6. 다른 약물과의 상호작용 및 용량 권장사항

치료 부위별 약물	**상호작용** **기하평균변화(%)**♀	**병용 투여에 관한 권장 사항**
항바이러스제		
카보테그라비르	카보테그라비르 AUC ↔ 카보테그라비르 C_{min} ↔ 카보테그라비르 C_{max} ↔ 릴피비린 AUC ↔ 릴피비린 C_{min} ↓ 8 % 릴피비린 C_{max} ↔	용량 조절은 필요하지 않다.
리바비린	연구되지 않음. 임상적으로 관련 있는 약물-약물 상호작용이 예상되지 않는다.	용량 조절은 필요하지 않다.
항경련제		
카르바마제핀 옥스카르바제핀 페노바르비탈 페니토인	연구되지 않음. 릴피비린 혈장 농도의 상당한 감소가 예상됨. (CYP3A 효소 유도)	병용 투여시 릴피비린의 치료효과를 잃을 수 있으므로 이 약과 이 항경련제는 병용해서는 안된다. ('2. 다음 환자에는 투여하지 말 것' 참조)
아졸계 항진균제		
케토코나졸 1 일 1 회 400 mg	케토코나졸 AUC ↓ 24 % 케토코나졸 C_{min} ↓ 66 % 케토코나졸 C_{max} ↔ (임상연구에서 고용량의 릴피비린에 인한 CYP3A 유도) 릴피비린 AUC ↑ 49 % 릴피비린 C_{min} ↑ 76 % 릴피비린 C_{max} ↑ 30 % (CYP3A 효소 저해)	용량 조절은 필요하지 않다.
플루코나졸 이트라코나졸 포사코나졸	연구되지 않음. 이 약은 아졸계 항진균제와 병용 투여하면 릴피비린 혈장 농도를 증가시킬 수 있음 (CYP3A 효소 저해)	용량 조절은 필요하지 않다.

보리코나졸		
항마이코박테리아제		
리팜부틴*# 1 일 1 회 300 mg 1 일 1 회 300 mg (+ 릴피비린 1 일 1 회 25 mg) 1 일 1 회 300 mg (+ 릴피비린 1 일 1 회 50 mg)	리팜부틴 AUC ↔ 리팜부틴 C_{min} ↔ 리팜부틴 C_{max} ↔ 25-O-데사세틸-리팜부틴 AUC ↔ 25-O-데사세틸-리팜부틴 C_{min} ↔ 25-O-데사세틸-리팜부틴 C_{max} ↔ 릴피비린 AUC ↓ 42 % 릴피비린 C_{min} ↓ 48 % 릴피비린 C_{max} ↓ 31 % 릴피비린 AUC ↑ 16 %£ 릴피비린 C_{min} ↔£ 릴피비린 C_{max} ↑ 43 %£ £1일 1회 릴피비린 25 mg 단독과 비교 (CYP3A 효소 유도)	구체적인 복용 권장사항이 확립되지 않았기 때문에 이 약은 리팜부틴과 병용해서는 안 된다. 병용 투여시 릴피비린의 치료 효과를 잃을 가능성이 높다. ('2. 다음 환자에는 투여하지 말 것' 참조)
리팜피신 1 일 1 회 600 mg	리팜피신 AUC ↔ 리팜피신 C_{min} NA 리팜피신 C_{max} ↔ 25-O-데사세틸-리팜피신 AUC ↓ 9 % 25-O-데사세틸-리팜부틴 C_{min} NA 25-O-데사세틸-리팜부틴 C_{max} ↔ 릴피비린 AUC ↓ 80 % 릴피비린 C_{min} ↓ 89 % 릴피비린 C_{max} ↓ 69 % (CYP3A 효소 유도)	릴피비린의 치료 효과를 잃을 수 있으므로 이 약은 리팜피신과 병용해서는 안 된다. ('2. 다음 환자에는 투여하지 말 것' 참조)
리파펜틴	연구되지 않음. 릴피비린의 혈장농도가 현저히 감소될 것으로 예상됨. (CYP3A 효소 유도)	릴피비린의 치료 효과를 잃을 수 있으므로 이 약은 리팜피신과 병용해서는 안 된다. ('2. 다음 환자에는 투여하지 말 것' 참조)
마크로라이드계항생제		
클래리트로마이신 에리트로마이신	연구되지 않음. 릴피비린 노출 증가가 예상됨 (CYP3A 효소 저해)	가능한 경우, 아지트로마이신과 같은 대체 약물을 고려한다.
글루코코르티코이드 또는 코르티코스테로이드		
덱사메타손	연구되지 않음. 용량 의존적인	릴피비린의 치료 효과를 잃을 수

(전신성, 1 회 투여는 제외)	릴피비린의 혈장 농도 감소가 예상된다. (CYP3A 효소 유도)	있으므로 이 약은 전신성 덱사메타손 (1 회 투여는 제외)과 병용해서는 안 된다. ('2. 다음 환자에는 투여하지 말 것' 참조) 특히 장기간 투여 시, 대체약물을 고려해야 한다.
마약성 진통제		
메타돈 1 일 1 회 60-100 mg, 개별 용량	R(-) 메타돈 AUC ↓ 16 % R(-) 메타돈 C_{min} ↓ 22 % R(-) 메타돈 C_{max} ↓ 14 % S(+) 메타돈 AUC ↓ 16 % S(+) 메타돈 C_{min} ↓ 21 % S(+) 메타돈 C_{max} ↓ 13 % 릴피비린 AUC ↔[£] 릴피비린 C_{min} ↔[£] 릴피비린 C_{max} ↔[£] [£]과거 대조군	이 약과 메타돈을 병용하기 시작할 때 용량 조절은 필요하지 않다. 그러나 메타돈 유지요법은 특정 환자에서 용량 조절이 필요할 수 있으므로 임상적 모니터링이 권장된다.
항부정맥제		
디곡신*	디곡신 AUC ↔ 디곡신 C_{min} NA 디곡신 C_{max} ↔	용량 조절은 필요하지 않다.
당뇨병 치료제		
메트포르민	메트포르민 AUC ↔ 메트포르민 C_{min} NA 메트포르민 C_{max} ↔	용량 조절은 필요하지 않다.
생약제제		
세인트존스워트 (제절초) (*Hypericum perforatum*)	연구되지 않음. 릴피비린의 혈장농도가 현저히 감소될 것으로 예상됨. (CYP3A 효소 유도)	릴피비린의 치료효과를 잃을 수 있으므로 이 약은 세인트존스워트를 함유한 약물과 병용해서는 안 된다. ('2. 다음 환자에는 투여하지 말 것' 참조)
진통제		
아세트아미노펜 500 mg 단회투여	아세트아미노펜 AUC ↔ 아세트아미노펜 C_{min} NA 아세트아미노펜 C_{max} ↔ 릴피비린 AUC ↔ 릴피비린 C_{min} ↑ 26 % 릴피비린 C_{max} ↔	용량 조절은 필요하지 않다.
경구피임제		
에티닐에스트라디올* 1 일 1 회 0.035 mg	에티닐에스트라디올 AUC ↔ 에티닐에스트라디올 C_{min} ↔ 에티닐에스트라디올 C_{max} ↑ 17 % 노르에틴드론 AUC ↔	용량 조절은 필요하지 않다.

노르에틴드론 1 일 1 회 1 mg	노르에틴드론 C_{min} ↔ 노르에틴드론 C_{max} ↔ 릴피비린 AUC ↔[£] 릴피비린 C_{min} ↔[£] 릴피비린 C_{max} ↔[£] [£]과거 대조군	
HMG CO-A 환원효소 저해제		
아트로바스타틴 1 일 1 회 40 mg	아트로바스타틴 AUC ↔ 아트로바스타틴 C_{min} ↓ 15 % 아트로바스타틴 C_{max} ↑ 35 % 릴피비린 AUC ↔ 릴피비린 C_{min} ↔ 릴피비린 C_{max} ↓ 9 %	용량 조절은 필요하지 않다
플루바스타틴 로바스타틴 피타바스타틴 프라바스타틴 로수바스타틴 심바스타틴	연구되지 않음.	용량 조절은 필요하지 않다
포스포디에스터라아제 5 형 (Phosphodiesterase type 5 (PDE-5) 저해제		
실데나필*[#] 50 mg 단회투여	실데나필 AUC ↔ 실데나필 C_{min} NA 실데나필 C_{max} ↔ 릴피비린 AUC ↔ 릴피비린 C_{min} ↔ 릴피비린 C_{max} ↔	용량 조절은 필요하지 않다
바데나필 타다라필	연구되지 않음	용량 조절은 필요하지 않다

[Ω] 경구 릴피비린과 약물-약물 상호작용 연구에 기반한 % 증가/감소

* 릴피비린과 해당 약물의 상호작용은 임상연구에서 평가되었다. 기재된 다른 모든 약물-약물 상호작용은 예측된 것이다.

[#] 약물상호작용에 관한 연구는 병용 약물에 미치는 영향을 최대로 평가하기 위하여 릴피비린의 권장용량보다 높은 용량으로 평가하였다. 권장 투여방법은 이 약의 권장 투여요법에 적용된다.

3) QT 연장 약물

릴피비린과 심전도의 QTc 간격을 연장하는 약물 간 약력학적 상호작용 가능성에 대해 이용 가능한 정보는 제한적이다. 건강한 시험대상자를 대상으로 한 연구에서 치료용량 이상으로 경구 릴피비린 (75 mg 1일 1회, 300 mg 1일 1회)을 투여하는 경우 심전도의 QTc 간격을 연장되는 것으로 나타난 바 있다. 이 약 투여 후 혈중 릴피비린 농도는 릴피비린정 25 mg 1일 1회의 용

량으로 달성한 것과 대등하다. (10. 1) 약력학적 특성 참조). 염전성 심실 빈맥 (Torsade de Pointes)의 위험이 알려진 약물과 병용하는 경우 이 약은 신중하게 사용되어야 한다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부 또는 임신 가능성이 있는 여성

임부를 대상으로 한 이 약의 영향은 알려지지 않았다. 이 약은 기대되는 유익성이 잠재적 위험성을 상회하는 경우에만 임신 중에 사용할 수 있다. 임신 중에 경구 릴피비린의 낮은 노출이 관찰되었으므로 바이러스 양을 면밀히 모니터링해야 한다. 이 약 중단 후 12 개월 이상 전신순환에서 릴피비린이 검출되므로 임신 중 태아 노출 가능성을 고려해야 한다.

2) 수유부

사람에게서는 확인되지 않았지만 동물 데이터를 바탕으로 릴피비린이 모유로 분비될 것으로 예상된다. 이 약의 중단 후 12 개월 이상 릴피비린이 전신순환에서 검출되었던 것으로 보아, 이 기간동안 릴피비린이 모유에도 존재할 수 있다.

수유하는 영유아들에게 HIV전파 가능성과 부작용의 가능성 때문에, 이 약 투여 시 수유를 하지 않도록 지도해야 한다.

3) 수태능

사람에서 릴피비린이 수태능에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 랫트를 대상으로 한 연구에서는 모성 독성을 보인 경구 릴피비린의 용량인 1일 최대 400 mg/kg에서 교미나 번식에는 아무런 영향이 없었다.

6. 소아에 대한 투여

소아 및 18세 미만 청소년 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.
이 집단에는 이 약으로 치료하는 것이 권장되지 않는다.

7. 고령자에 대한 투여

노인에게 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 65세 이상 환자에서 이 약의 사용에 대한 자료는 제한적이다.

8. 과량투여시의 처치

이 약의 과량투여에 대한 별도의 치료법은 없다. 이 약의 과량투여에 대한 사람에서의 경험은 제한적이다. 과량투여 시, 활력 징후 및 심전도(QT간격)를 모니터링하면서 임상적 필요에 따라 지지 요법을 실시한다 (4. 상호작용 3) QT 연장 약물 참조). 릴피비린은 혈장 단백질과 잘 결합하기 때문에 투석으로 활성 물질이 유의하게 제거될 가능성이 적다.

9. 보관 및 취급상의 주의사항

이 약의 사용이 필요할 때까지 원래 용기로 2℃에서 8℃의 냉장고에 보관해야 한다. 얼리지 않는다.

투여하기 전에 바이알을 실온 (25℃를 초과해서는 안 됨)으로 가져와야 한다. 바이알은 상온에서 6시간까지 보관할 수 있다. 6시간 후에도 사용하지 않으면 폐기해야 한다.

주사기에 이 약을 취한 후 가능한 한 빨리 주사하여야 하나, 최대 2시간까지 보관할 수 있다. 2시간을 초과할 경우 약물과 주사기 및 바늘은 폐기해야 한다.

10. 전문가를 위한 정보

1) 약력학적 특성

(1) 작용기전
릴피비린은 HIV-1의 디아릴피리미딘(diarylpyrimidine) 비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제(NNRTI)이다. 릴피비린의 활성은 HIV-1 역전사효소(reverse transcriptase; RT)의 비-경쟁적 억제에 의한다. 릴피비린은 사람 세포의 DNA 중합효소 α, β, γ는 억제하지 않는다.

(2) 약력학적 효과
미생물학
① 내성
이전에 치료받지 않은 환자에서 경구용 릴피비린으로 생성된 이용 가능한 모든 in vitro 및 in vivo 자료를 고려할 때, 베이스라인에서 다음의 아미노산 돌연변이가 존재할 때 릴피비린의 활성에 영향을 미칠 것으로 보인다: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L, 그리고 L100I와 K103N의 복합 치환.
② 교차 저항
• Site-directed NNRTI 돌연변이 바이러스
가장 흔하게 발견되는 K103N과 Y181C를 포함하여, NNRTI 내성과 관련 있는 RT 위치에 하나의 아미노산이 돌연변이된 67개의 HIV-1 재조합 실험실주 패널에서, 릴피비린은 이 중 64개 바이러스주 (96 %)에 대해 항바이러스 활성을 보였다. 릴피비린에 대한 감수성 상실과 관련된 단일 아미노산 돌연변이는 K101P, Y181I 및 Y181V였다. K103N 돌연변이는 그 자체가 릴피비린에 대한 감수성을 감소시키지 않았으나, K103N과 L101I의 복합 돌연변이는 릴피비린에 대한 감수성을 7배 감소시켰다.
• 재조합 임상 분리주
에파비렌즈 및/또는 네비라핀 내성인 4,768개 HIV-1 재조합 임상 분리주의 62 %에 대하여 릴피비린의 감수성 (FC≤BOC)은 유지되었다.

2) 약동학적 특성
이 약의 약물학적 특성은 건강한 성인과 HIV-1 감염된 성인에서 평가되었다.
(1) 흡수
이 약은 flip-flop 약물동태로 알려진 흡수속도 제한적인 동태학으로 인해 둔근에서 전신순환으로 천천히 흡수되고 그 결과 릴피비린 혈중 농도가 지속적으로 유지된다.
단회 근육내 투여 후 첫날 혈장 중 릴피비린이 검출되며, 점차 증가하여 중앙값 3~4 일이 지나면 최고 혈중 농도에 도달한다. 릴피비린은 이 약 단회투여 후 52 주 또는 그 이후까지

혈장에서 검출되었다. 1 개월 주기 또는 2 개월 주기 주사 투여 1년 뒤, 릴피비린의 약동학적 정상상태 노출의 약 80%에 도달한다.
혈장 릴피비린 노출은 300 ~ 1200 mg 용량으로 단회 및 반복 근육 주사 시 용량에 비례하거나 약간 낮은 비율로 증가하였다.

(2) 분포
릴피비린은 in vitro에서 혈장 단백질, 주로 알부민에 약 99.7% 결합한다. 집단 약동학 분석에 근거하여, 근육 주사 후 릴피비린에 대한 일반적인 겉보기 중심 구획 용적 (Vc/F)은 말초 조직으로의 중등도 분포를 반영하여 132 L로 추정되었다.

(3) 생체 내 변화
In vitro 실험에서 릴피비린은 주로 사이토크롬 P450(CYP) 3A계에 의한 산화 대사를 거치는 것으로 나타났다.

(4) 소실
이 약 투여 후 릴피비린의 평균 겉보기 반감기는 흡수속도 제한적이며 13~28주로 추정되었다. 이 약 투여 후 릴피비린의 겉보기 청소율(CL/F)는 5.08 L/h로 추정되었다. ^{14}C-릴피비린의 단회 경구 투여 후 대변 및 소변에서 방사능이 각각 평균 85 % 및 6.1 % 회수되었다. 투여 용량의 평균 25%에 해당하는 릴피비린이 미변화체로서 대변으로 배설되었다. 미변화체로서 극소량(투여 용량의 1 % 미만)의 릴피비린이 소변에서 검출되었다.

3) 임상시험
(1) 1 개월 주기 주사요법
바이러스학적으로 억제된 HIV-1 감염자
릴피비린과 카보테그라비르 주사의 유효성은 2건의 제3상 무작위 배정, 다기관, 활성대조군, 평행군, 공개, 비열등 임상시험인 FLAIR(201584) 연구와 ATLAS(201585) 연구에서 평가되었다. 1차 분석은 모든 시험대상자가 48주차 방문을 완료하였거나 조기에 연구를 중단한 후 수행되었다.
FLAIR 연구에서 HIV-1에 감염된, 항레트로바이러스 치료(ART)를 경험하지 않은 629명의 시험대상자는 20주 동안 INI로서 돌루테그라비르가 포함된 요법(돌루테그라비르/아바카비르/라미부딘, 또는 시험대상자가 HLA-B*5701 양성인 경우 돌루테그라비르와 2개의 다른 뉴클레오사이드 역전사효소 저해제)을 투여 받았다. 이후에 바이러스학적으로 억제된 시험대상자(HIV-1 RNA < 50 copies/mL, n=566)들은 1:1로 무작위 배정되어 릴피비린과 카보테그라비르 치료를 받거나 기존 항레트로바이러스 요법(CAR)을 유지하였다. 릴피비린과 카보테그라비르 요법에 무작위 배정된 시험대상자는 최소 4주 동안 릴피비린 1정 (25 mg)과 카보테그라비르 1정 (30 mg)으로 구성된 경구 유도 요법(도입기)을 매일 투여받았고, 이후 추가로 릴피비린 주사 (제1개월: 900 mg, 제2개월부터: 600 mg 투여)와 카보테그라비르 주사 (제1개월: 600 mg, 제2개월부터: 400 mg 투여)로 1개월 주기로 44주 동안, 최대 96주까지 치료를 받았다.

ATLAS연구에서, HIV-1에 감염된, 항레트로바이러스 치료(ART)를 경험하였고, 바이러스학적으로 억제된 (최소 6 개월동안, HIV-1 RNA <50 copies/mL) 616명의 시험대상자가 1:1로 무작위 배정되어 릴피비린과 카보테그라비르 치료를 받거나 기존 항레트로바이러스 요법(CAR)을 유지하였다. 릴피비린과 카보테그라비르 요법을 받는 것으로 무작위배정된 시험대상자는 최소 4주 동안 릴피비린 1정 (25 mg)와 카보테그라비르 1정 (30 mg)으로 구성된 경구 유도 요법을 투여받고 릴피비린 주사 (제1 개월: 900 mg, 제2 개월부터: 600 mg 투여)와 카보테그라비르 주사 (제1 개월: 600 mg, 제2 개월부터: 400 mg 투여)로 1 개월 주기로 추가 44주 동안 치료를 받았다. ATLAS연구 베이스라인에서, 50%, 17%, 33%의 시험대상자가 무작위배정 전 세 번째 치료제로 각각 NNRTI, PI, INI를 투여 받았고, 이는 치료군 간에 유사하였다.

통합 분석의 베이스라인에서, 릴피비린과 카보테그라비르 군 대상자의 연령 중앙값은 38세, 27%는 여성, 27%는 백인이 아닌 인종이었고, 7%는 CD4+ 세포수가 350 cells/mm^3보다 적었다; 이러한 특성들은 치료군 간 유사하였다.

두 연구의 1차 유효성 평가 변수는 제48주에서 혈장 HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL인 시험대상자의 비율이었다. (ITT-E 모집단에 대한 스냅샷 알고리즘)

FLAIR 연구와 ATLAS 연구 통합 분석에서, 48 주차에 릴피비린과 카보테그라비르 병용요법은 기존 항레트로바이러스 요법(CAR) 대비 혈장 HIV-RNA ≥ 50 c/mL 이상을 가진 시험대상자의 수의 비율에서 비열등성을 입증하였다 (각각 1.9 %와 1.7 %). 릴피비린과 카보테그라비르 병용요법과 CAR군 간의 보정된 치료력 차이(0.2; 95 % CI: -1.4, 1.7)는 비열등성 기준을 충족하였다(95 % CI의 상한값이 4% 미만). 또한 통합분석 결과, 48주차에 릴피비린과 카보테그라비르는 CAR군 대비 혈장 HIV-1 RNA <50 c/mL를 가진 시험대상자의 비율에서 비열등성을 입증하였다 (각 93.1 %, 94.4 %). 릴피비린과 카보테그라비르 병용요법과 기존 항레트로바이러스 요법 간의 보정된 치료력 차이 (-1.4; 95 % CI: -4.1, 1.4)는 비열등성 기준(95% CI의 하한값이 -10 % 이상)을 충족하였다 [표 7 참조].

FLAIR연구와 ATLAS연구에서 수립된 비열등성 결과는 릴피비린과 카보테그라비르 투여 개시 전 HIV-1 RNA 바이러스학적 억제 기간(6개월 미만 또는 6개월 이상)이 전체 반응률에 영향을 주지 않는다는 것을 의미한다.

FLAIR 연구, ATLAS연구의 주요 베이스라인 인자별 결과를 포함한 1차 유효성 변수 및 기타 48 주차의 결과 및 통합분석 결과는 표 7및 표 8과 같다.

표 7: FLAIR연구, ATLAS연구, 통합분석에서 무작위 배정 투여군의 제48주차 바이러스학적 결과(스냅샷 분석)

	FLAIR		ATLAS		통합 데이터	
	RPV + CAB N=283	CAR N=283	RPV + CAB N=308	CAR N=308	RPV + CAB N=591	CAR N=591
HIV-1 RNA ≥50 copies/mL† , (n%)	6 (2.1)	7 (2.5)	5 (1.6)	3 (1.0)	11 (1.9)	10 (1.7)
치료력 차이 % (95 % CI)*	-0.4 (-2.8, 2.1)		0.7 (-1.2, 2.5)		0.2 (-1.4, 1.7)	
HIV-1 RNA <50	265	264	285	294	550	558

copies/mL , (n%)	(93.6)	(93.3)	(92.5)	(95.5)	(93.1)	(94.4)
치료력 차이 % (95 % CI)*	0.4 (-3.7, 4.5)		-3.0 (-6.7, 0.7)		-1.4 (-4.1, 1.4)	
제 48 주에 바이러스 결과 없음 , (n%)	12 (4.2)	12 (4.2)	18 (5.8)	11 (3.6)	30 (5.1)	23 (3.9)
사유:						
이상반응 또는 사망으로 인해 임상시험/시험약 중단, (n%)	8 (2.8)	2 (0.7)	11 (3.6)	5 (1.6)	19 (3.2)	7 (1.2)
기타 사유로 임상시험/시험약 중단, (n%)	4 (1.4)	10 (3.5)	7 (2.3)	6 (1.9)	11 (1.9)	16 (2.7)
임상시험에는 참여하였으나 기간(window) 중 자료 소실, (n%)	0	0	0	0	0	0

* 베이스라인 층화 인자에 대해 보정됨

† 효능이 없어 중단, 바이러스가 억제되지 않은 상태에서 중단한 시험대상자를 포함한다.

N = 각 투여군의 시험대상자 수, CI = 신뢰 구간, CAR = 기존 항바이러스 요법

표8: 주요 베이스라인 인자별 48주차에서 혈장 HIV-1 RNA ≥50 copies/mL 시험대상자의 비율 (스냅샷 결과)

베이스라인 인자		**FLAIR와 ATLAS 통합 데이터**	
		RPV+CAB N=591 n/N (%)	CAR N=591 n/N (%)
베이스라인 CD4+ (cells/ mm^3)	<350	0/42	2/54 (3.7)
	350 ~ <500	5/120 (4.2)	0/117
	≥500	6/429 (1.4)	8/420 (1.9)
성별	남성	6/429 (1.4)	9/423 (2.1)
	여성	5/162 (3.1)	1/168 (0.6)
인종	백인	9/430 (2.1)	7/408 (1.7)
	흑인/아프리카계-미국인	2/109 (1.8)	3/133 (2.3)
	아시안/기타	0/52	0/48
BMI	<30 kg/m^2	6/491 (1.2)	8/488 (1.6)
	≥30 kg/m^2	5/100 (5.0)	2/103 (1.9)
연령 (년)	<50	9/492 (1.8)	8/466 (1.7)
	≥50	2/99 (2.0)	2/125 (1.6)
무작위배정 당시 베이스라인 항바이러스요법	PI	1/51 (2.0)	0/54
	INI	6/385 (1.6)	9/382 (2.4)
	NNRTI	4/155 (2.6)	1/155 (0.6)

BMI= 체질량 지수

PI= 프로테아제 억제제

INI= 인테그레이스 억제제

NNRTI= 비-뉴클레오사이드 역전사효소 억제제

FLAIR와 ATLAS 연구에서 베이스라인 특성 (CD4+ 수치, 성별, 연령, 인종, BMI, 베이스라인에서의 3번째 치료약물군)에 따른 치료력 차이는 투여군 간 유사하였다.
FLAIR와 ATLAS 시험대상자는 각각 첫째 날 또는 연구에 참여하기 전에 바이러스학적으로 억제된 상태였으며, CD4+ 세포 수에서 베이스라인 대비 임상적으로 관련된 변화는 관찰되지 않았다.
96주차
FLAIR 연구 96주차에서의 유효성 결과는 48주차의 결과와 일관성을 유지했다. 혈장 HIV-1 RNA ≥ 50 c/mL를 가진 시험대상자의 비율은 릴피비린과 카보테그라비르 군 (n=283)과 기존 항레트로바이러스 요법군 (n=283)에서 각각 3.2%, 3.2%이었고, 이 때, 보정된 치료력 차이는 [0.0, 95 % CI: -2.9, 2.9] 이었다. 릴피비린과 카보테그라비르 군과 기존 항레트로바이러스 요법군에서 혈장 HIV-1 RNA <50 c/mL를 가진 시험대상자의 비율은 각각 87%, 89%이었으며, 이 때, 보정된 치료력 차이는 [-2.8, 95 % CI: -8.2, 2.5]이었다.
(2) 2 개월 주기 주사요법
바이러스학적으로 억제된 HIV-1 감염자
2 개월 주기로 투여되는 릴피비린 주사와 카보테그라비르 주사의 유효성 및 안전성은 1건의 제3b상 무작위 배정, 다기관, 평행군, 공개, 비열등성 임상시험인 ATLAS-2M 연구(207966)에서 평가되었다. 1차 분석은 모든 대상자들이 48 주차 방문을 완료하거나 연구를 조기에 중단한 후 수행되었다.
ATLAS-2M연구에서, HIV-1에 감염 환자 중 항레트로바이러스 요법(ART)을 경험한 적이 있고, 바이러스학적으로 억제된 시험대상자 1045명을 1:1로 무작위 배정하여 릴피비린과 카보테그라비르 주사요법을 2 개월 주기로 또는 1 개월 주기로 투여하였다. 처음에 릴피비린/ 카보테그라비르 치료를 받고 있지 않았던 시험대상자들은 최소 4주 동안 매일 릴피비린 정제 1정 (25 mg)과 카보테그라비르 정제 1정 (30 mg)으로 구성된 경구 유도 요법을 받았다. 1 개월 주기요법으로 배정된 시험대상자들은 1 개월마다 릴피비린 주사 (제1개월: 900 mg, 제2개월부터: 600 mg 투여)와 카보테그라비르 주사 (제1개월: 600 mg, 제2개월부터: 400 mg 투여)를 추가 44주 동안 투여받았다. 2개월 주기요법으로 배정된 시험대상자들은 릴피비린 주사 (제1, 2, 4 개월, 그리고 이후 2 개월 주기로 900 mg 투여)와 카보테그라비르 주사 (제 1, 2, 4 개월, 그리고 이후 2 개월 주기로 600 mg 투여)를 추가 44주간 투여받았다. 무작위배정 전에 63%, 13%, 24%의 시험대상자가 각각 0주, 1～24주, >24주 동안 릴피비린과 카보테그라비르를 투여받았다.
베이스라인의 연령 중앙값은 42세, 27%는 여성, 27%는 백인이 아닌 인종이었고, 4%는 65세 이상, 6%는 CD4+ 세포수가 350 cells/mm^3 미만이었다. 이러한 특성들은 투여군 간 유사하였다.
ATLAS-2M연구의 1차 유효성 평가 변수는 48주차에서 혈장 HIV-1 RNA ≥ 50 c/mL이상을 가진 시험대상자의 비율이었다(ITT-E 모집단에 대한 스냅샷 알고리즘). ATLAS-2M 연구에 대한 주요 베이스라인 인자별 결과를 포함한 1차 유효성 평가 변수와 기타 48주차 결과는 표9 및 표10과 같다.
ATLAS-2M연구에서, 48 주차에 혈장 HIV-RNA ≥ 50 c/mL 인 시험대상자의 비율에 대해 릴피비린과 카보테그라비르 2 개월 주기 요법은 릴피비린과 카보테그라비르 1 개월 주기 요

법 대비 비열등성을 입증하였다(각각 1.7%와 1.0%). 릴피비린과 카보테그라비르 2 개월 주기 요법과 1 개월 주기 요법의 보정된 치료력 차이(0.8; 95% CI: -0.6, 2.2)는 비열등성 기준을 충족하였다 (95% CI의 상한값이 4% 미만). 또한 릴피비린과 카보테그라비르 2 개월 주기 요법은 1개월 주기 요법 대비 48주차에 혈장 HIV-1 RNA <50c/mL인 시험대상자의 비율(각 94%, 93%)에 있어 비열등하였다. 릴피비린과 카보테그라비르 2 개월 주기 요법과 1 개월 주기 요법의 보정된 치료력 차이 (0.8; 95% CI: -2.1, 3.7)는 비열등성 기준 (95% CI의 하한값이 -10% 초과)을 충족하였다. [표 9 참조].

표 9: ATLAS-2M연구에서 무작위 배정 투여군의 48주차 바이러스 결과(스냅샷 분석)

	2 개월 주기 투여 (Q8W)	**1 개월 주기 투여 (Q4W)**
	N=522	**N=523**
HIV-1 RNA ≥50 copies/mL†, (n%)	9 (1.7)	5 (1.0)
치료력 차이 % (95 % CI)*	0.8 (-0.6, 2.2)	
HIV-1 RNA <50 copies/mL, (n%)	492 (94.3)	489 (93.5)
치료력 차이 % (95 % CI)*	0.8 (-2.1, 3.7)	
제 48 주에 바이러스 결과 없음	21 (4.0)	29 (5.5)
사유:		
이상반응 또는 사망으로 인해 임상시험/시험약 중단, (n%)	9 (1.7)	13 (2.5)
기타 사유로 임상시험/시험약 중단, (n%)	12 (2.3)	16 (3.1)
임상시험에는 참여하였으나 기간(window) 중 자료 소실, (n%)	0	0

* 베이스라인 층화 인자에 대해 보정됨

† 효능이 없어 중단, 바이러스가 억제되지 않은 상태에서 중단한 시험대상자를 포함한다.

N = 각 투여군의 시험대상자 수, CI = 신뢰 구간

표 10: 주요 베이스라인 인자별 48주차에서 혈장 HIV-1 RNA ≥50 copies/mL 시험대상자의 비율 (스냅샷 결과)

		HIV-1 RNA 수치≥50 c/mL인 시험대상자 수 / 총 평가된 숫자(%)	
		2 개월 주기 투여 (Q8W)	**1 개월 주기 투여 (Q4W)**
베이스라인 CD4+ (cells/mm^3)	<350	1/35 (2.9)	1/27 (3.7)
	350 ~ <500	1/96 (1.0)	0/ 89
	≥500	7/391 (1.8)	4/407 (1.0)
성별	남성	4/385 (1.0)	5/380 (1.3)
	여성	5/137 (3.5)	0/143
인종	백인	5/370 (1.4)	5/393 (1.3)
	백인이 아닌 인종	4/152 (2.6)	0/130
	흑인/아프리카계-미국인	4/101 (4.0)	0/ 90
	흑인이 아닌 인종/ 아프리카계-미국인	5/421 (1.2)	5/421 (1.2)
BMI	<30 kg/m^2	3/409 (0.7)	3/425 (0.7)

	≥30 kg/m^2	6/113 (5.3)	2/98 (2.0)
연령 (년)	<35	4/137 (2.9)	1/145 (0.7)
	35 ~ <50	3/242 (1.2)	2/239 (0.8)
	>50	2/143 (1.4)	2/139 (1.4)
RPV/CAB 기존 노출경험	없음	5/327 (1.5)	5/327 (1.5)
	1-24 주	3/69 (4.3)	0/68
	>24 주	1/126 (0.8)	0/128
BMI=체질량지수, RPV=릴피비린, CAB=카보테그라비르			

ATLAS-2M 연구에서 베이스라인 특성(CD4+ 림프구 수치, 성별, 인종, BMI, 연령, 릴피비린/카보테그라비르 기존 노출 경험)에 따른 일차평가항목에서 치료력 차이는 임상적으로 의미 있지 않았다.

바이러스학적 실패와 관련된 베이스라인 인자

릴피비린과 카보테그라비르에 기존에 노출되지 않은 1039명의 HIV 감염된 성인의 데이터를 포함하는 3상 연구(ATLAS, FLAIR, ALAS-2M) 통합분석에서 공변량 선택과정을 포함하는 회귀 모델링을 사용하여 베이스라인 바이러스 및 참여자 특성, 투여 요법 (4주 요법 또는 8주 요법) 및 바이러스학적 실패 확정 (Confirmed Virologic Failure, CVF)시 베이스라인 이후 혈장 약물 농도와 같은 공변량의 영향을 조사했다. 이들 연구에서 48주까지 1039명 중 13명 (1.25%)의 참여자들은 릴피비린과 카보테그라비르를 투여 받는 동안 CVF를 보였다.

4개의 공변량은 CVF의 위험 증가와 함께 유의하게 연관되었다 (각 보정된 오즈비에 대해 P < 0.05) : 프로바이러스 DNA 유전체 분석에 의해 확인된 릴피비린 저항 연관 변이 (resistance associated mutations), HIV-1 하위 유형 A6/A1(인테그라제 L74I 다형성과 관련), 초기 투여 4주 후 릴피비린 최저 농도, BMI 30 kg/m^2 이상 (카보테그라비르 약동학 관련). 4주 주기 또는 8주 주기 투여, 여성 성별 또는 기타 바이러스 하위 유형 (non-A6/A1)을 포함한 다른 공변량은 CVF와 유의한 연관성이 없었다. 각각의 베이스라인 인자는 바이러스학적 실패를 예측할 수 있는 공변량은 아니었다. 그러나 다음 베이스라인 인자 중 적어도 2개의 조합은 CVF의 위험 증가와 관련이 있었다: 릴피비린 저항 연관 변이, HIV-1 하위 유형 A6/A1 또는 BMI ≥ 30 kg/m^2 [표 11 참고].

표11. 릴피비린 저항 연관 변이, HIV-1 하위 유형 A6/A1[1] 그리고 BMI ≥ 30 kg/m^{2}의 주요 베이스라인 인자별 48주차에서의 결과

베이스라인 인자 (수)	**바이러스학적 성공(n/N%)[2]**	**확정된 바이러스학적 실패 (n/N%)[3]**
0	694/732 (94.8)	3/732 (0.41)
1	261/272 (96.0)	1/272 (0.37)[4]
≥2	25/35 (71.4)	9/35 (25.7)[5]
전체 (95% 신뢰 구간)	980/1039 (94.3) (92.74%, 95.65%)	13/1039 (1.25)[6] (0.67%, 2.13%)

[1]HIV Sequence 데이터베이스(2020년 6월)로부터 추출한, 로스 알라모스 국립 라이브러리 패널에 기반한 HIV-1 하위 유형 A1 또는 A6 분류

[2] RNA< 50 copies/mL.의 FDA 스냅샷 알고리즘에 기반한다.

[3] HIV RNA ≥ 200 copies/mL의 두번의 연속 측정으로 정의된다.

[4] 양의 예측 값(PPV, Positive Predictive Value) <1%, 음의 예측 값(NPV) 98%, 민감도 8%, 특이도 74%

[5] PPV 26%, NPV 99.6%, 민감도 69%, 특이도 97.5%

[6] "바이러스학적 성공" 또는 "확정된 바이러스학적 실패" 범주에 분류될 수 없는 피험자가 있으므로 (예. 48주차에 바이러스학적 데이터가 없음), 각 행의 백분율 합은 100%가 되지 않는다.

11. 기타 (비임상 안전성 자료)

레캄비스 주사에 대한 국소 내성에 대한 연구를 제외하고 모든 연구는 경구용 릴피비린으로 수행되었다.

1) 반복투여 독성시험

설치류에서 간 효소 유도와 관련된 간독성이 관찰되었다. 개에서는 담즙정체 유사 효과가 보고되었다.

2) 생식독성시험

동물시험에서 배아 또는 태아 독성 및 생식기능에 미치는 영향과 관련된 증거는 나타나지 않았다. 랫트와 토끼에 경구 투여 시 최기형성은 나타나지 않았다. 랫트와 토끼의 배태자시험의 NOAEL에서의 노출은 경구용 정제의 권장용량인 1일 1회 25mg 경구투여 및 장기 지속형 주사용 현탁액으로서 600mg 또는 900mg 근육주사 투여시 HIV 감염환자에서의 노출보다 약 12배 및 약 57배 이상이었다.

3) 발암성 및 돌연변이원성

경구 릴피비린은 최대 104주까지 마우스와 랫트에서 경구 위관 영양 투여하여 발암 가능성을 평가하였다. 발암성시험의 가장 낮은 투여용량에서 AUC에 기반한 릴피비린의 전신 노출은 최대 권장용량인 1일 1회 25mg 경구투여 또는 장기 지속형 주사용 현탁액으로서 600mg 또는 900mg 근육주사 투여 시 HIV-1 감염환자에서의 노출의 17배(마우스) 및 2배(랫트) 이상이었다. 랫트에서 약물과 관련된 신생물은 관찰되지 않았다. 마우스에서 릴피비린은 수컷과 암컷 모두에서 간세포 신생물에 양성이었다. 마우스에서 관찰된 간세포 소견은 설치류 특이적일 수 있다.
릴피비린은 대사 활성시스템의 존재 및 부재 시 시험된 생체 외 Ames 복귀돌연변이 시험, 생체 외 사람 림프구에서 염색체이상 시험, 그리고 생체 외 마우스 림프종 구조이상 검사에서 음성으로 나타났다. 릴피비린은 마우스를 대상으로 한 생체 내 소핵시험에서 염색체 손상을 유발하지 않았다.

4) 장기 지속형 주사제의 국소 내약성

개와 미니피그에서 이 약을 장기간 반복적으로 근육주사(IM)로 투여한 후, 경미하고 짧은 기간동안(미니피그의 경우 1~4일) 홍반이 관찰되었으며, 부검 시 주사부위에 흰색 침전물이 관

찰되었고, 접종부위와 가장 가까운 림프절(draining lymph nod, dLN)에 부종과 변색이 동반되었다. 현미경 검사에서 주사 부위에 대식세포 침윤과 호산구성 침착이 나타났다. 대식세포 침윤 반응은 주사부위 주변 림프절에서도 관찰되었다. 이러한 결과는 국소 자극의 징후라기보다는 침착된 물질에 대한 반응으로 간주되었다.

○ 저장방법 및 사용기간

밀봉용기, 냉장보관 (2°~8°C), 제조일로부터 36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명, 등록번호, 제조소 명칭 및 소재지

- 주성분명 : 릴피비린(미분화)
  등록번호 : 수81-25-ND
  제조소 명칭 및 소재지 : Janssen Pharmaceutica NV/Janssen Pharmaceuticalaan 3, Geel, 2440, Belgium

  (방사능 처리 제조원): Synergy Health Ede B.V./Soevereinstraat 2, Etten-Leur 4879NN, Netherlands

1.4 허가조건

○ **(재심사)** 약사법 제32조 및 의약품 등의 안전에 관한 규칙 제22조제1항제1호다목에 의한 재심사대상

○ **(위해성 관리계획)** 의약품의 품목허가 신고 심사 규정 제7조의2 제1항제5호

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2021.3.31.	2021.3.31.	2021.3.31.	2021.3.31.	-
보완요청 일자	2021.06.29. 2021.11.29.	2021.06.29.	2021.06.29. 2021.11.29.	-	-
보완접수 일자	2021.10.21. 2021.12.09.	2021.10.21.	2021.10.21. 2021.12.09.	-	-
최종처리 일자	2022.2.3.	2021.11.24.	2022.1.21.	2021.05.11.	-

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제5조제2항 [별표1] 에 따른 구분

II. 자료제출의약품 4. 새로운 투여경로 의약품(기타) 및 5. 새로운 용법·용량의약품

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																						
	1	2																		3				4						5				6		7	8	비고
		가								나								가		나																			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)		1)	2)	1)	2)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
4. 제출자료	○	△	△	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△		×	×	○	×	△	△	×	△	×	△	○	×	○	×	○	×	○	○	
5. 제출자료	○	△	△	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△		×	×	△	×	×	×	×	×	×	×	△	×	△	×	○	×	○	○	
제출여부	○																					×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	○	○	○	
면제사유	면제여부 : 제28조제2항에 따라 국외 허가사항 근거로 제4호 및 제5호 면제 사유서 제출 · 비임상시험성적에 관한 자료: 릴피비린(에듀란트정)에 대해서는 기허가사항에서 정보 제공되므로 추가로 실시한 비임상시험은 없으며, nonclinical overview를 제출함.																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료) : 첨품 작성

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 구조결정에 관한 자료
2) 물리화학적 성질에 관한 자료
3) 제조방법에 관한 자료
4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
6) 시험성적에 관한 자료
7) 표준품 및 시약·시액에 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 시험방법이 기재된 자료
4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
5) 시험성적에 관한 자료
6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
2) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료 : 면제(근거: 제28조제2항)

5. 약리작용에 관한 자료 : 면제(근거: 제28조제2항)

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서

2) 유효성과 안전성 시험 보고서

3) 시판후 사용경험에 대한 보고서

4) 증례기록서와 개별 환자 목록

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 해당 품목은 HIV-1 감염 치료를 위하여 카보테그라비르와 동시 투여하기 위하여 개발된 장기 지속형 주사제로 주성분은 기허가된 릴피비린(rilpivirin, diarylpyrimdine derivative)이며, 경구 투여를 근육주사로 1개월간 유지요법으로 신청한 품목임. 주성분의 작용기전은 NNRTI(non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor)임.
- 독성 및 약리작용에 관한 자료는 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」제28조제2항에 적합한 제출자료를 근거로 하여 면제 인정가능함
- 임상시험자료에서는 1상에서 건강한 사람 대상으로 단회, 반복 투여하여 이를 통해 설정한 600mg 및 900mg 함량으로 3상 임상시험을 실시하여 그 유효성을 입증함
- 2건의 핵심 3상 임상시험 통합분석 결과 1차 유효성으로 CAB + RPV의 매월 단위 용법이 제48주에 혈장 HIV-1 RNA ≥50 c/mL를 나타낸 시험대상자의 비율 면에서 CAR에 비해 열등하지 않은 것으로 나타났고(스냅샷, ITT-E), 1건의 3b상 임상시험 결과에서 4주 또는 8주 단위 용법을 비교하였을 때, 매월단위 용법에 비해 열등하지 않은 것을 입증하였음.
- 가장 흔하게 보고된 이상반응은 주사 부위 반응(ISR)으로, 이로 인해 시험을 중단한 경우는 거의 없었고, 각 방문 시 ISR을 보고한 시험대상자 비율은 점점 감소하였음. 201584 및 201585 통합분석 시 ISR 외의 가장 흔하게 보고된 이상반응은 비인두염과 상기도감염(군당 10% 이상)이었으며, CAB+RPV Q4W 군에서 CAR군(대조군)에 비해 더 흔하게 보고된(차이 5% 이상) 비-ISR AE는 두통과 발열이었음. AESI는 주사부위반응, 발진, QT 간격 연장과 신경정신병 사건(자살충동/행위, 우울증, 불안, 기분장애, 양극성장애, 정신병, 수면장애)이 포함되어 있었으며, 수면장애(특히 불면증)은 CAR 치료군에 비하여 CAB+RPV 치료군에서 더 높았으나, 그 외 HIV 감염 집단의 관찰결과는 건강한 사람과 경구용 릴피비린 및 돌루테그라비르(CAB 관련 INSTI 화합물)의 알려진 프로파일과 비교하여 예상 가능한 수준이었음.
- 위해성관리계획 중 시판 후 조사 예수는 600례로, 규정에 적합함.

[약어 및 정의]

확정된 바이러스학적 실패 (Confirmed virologic failure)	과거에 200 c/mL 미만으로 억제되었던 2개의 연속적인 혈중 HIV-1 RNA 수치가 200 c/mL 이상으로 나타난 경우로 정의됨.
지속적인 주사 (Continuation injection)	주사 개시(initiation injection) 이후에 환자가 투여 받는 주사를 지칭한다. CAB + RPV 관련 임상시험들의 임상문서에서는 "지속적인 주사" 대신 "유지 용량 (maintenance dose)"으로 지칭하고 있다.
주사 개시 (Initiation injection)	경구 도입기 이후에 환자가 투여 받는 최초의 주사를 지칭한다. CAB + RPV 관련 임상시험들의 임상문서에서는 "주사 개시" 대신 "부하 용량(loading dose)"으로 지칭하고 있다.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 레캄비스주사(릴피비린(미분화, 방사능처리))
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class)
  : 분류번호 629 (기타의 화학요법제) 비뉴클레오사이드역전사효소저해제(NNRTI)
- 신청 효능효과: 바이러스학적으로 억제되어 있고 (HIV-1 RNA < 50 copies/mL), 릴피비린 또는 카보테그라비르에 알려진 또는 의심되는 내성이 없는 성인 환자의 제 1형 인간면역결핍 바이러스 (HIV 1) 감염 치료를

위한 카보테그라비르 주사와의 병용요법

1.2. 기원 및 개발경위

- 신청사는 근육주사용 릴피비린(RPV, JNJ- 16150108-AAA, R278474, TMC278 유리 염기) 서방성 현탁액(이하, RPV LA)과 카보테그라비르 서방성 현탁액 (이하, CAB LA (지속성))으로 구성된, HIV 치료를 위한 2제요법을 글락소스미스클라인(ViiV Healthcare)과 공동 개발하였음.
- 약리작용 기전 : 디아릴피리미딘(diarylpyrimidine) 유도체이며, 자연형 HIV-1와 특이적인 비뉴클레오사 (타)이드 역전사효소 억제제(non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor NNRTI) 내성 돌연변이체에 대해 체외 활성을 나타내는, HIV-1 감염 치료용으로 개발된 강력한 NNRTI이다.
- 디아릴피리미딘 유도체인 릴피비린(RPV, 이전에 TMC278, JNJ-16150108 또는 R278474로 알려짐)은 정상형 인간면역결핍바이러스 1형(HIV-1) 및 NNRTI-내성 돌연변이에 대한 시험관내 활성을 가진 강력한 비뉴클레오사이드역전사효소저해제(NNRTI)다. 릴피비린은 25mg 경구형 정제로 사용할 수 있으며, EDURANT®(에듀란트정)으로서 유럽, 미국, 캐나다 및 일본을 비롯한 여러 국가에서 항레트로바이러스 치료 경험이 없는 성인 환자의 HIV-1 감염 치료에 사용하도록 승인되었다. (국내허가 2012.1.31.)
- Janssen Sciences Ireland UC(얀센 사이언스)는 ViiV Healthcare Company(비브 헬스케어)와 파트너십을 맺고 HIV-1 감염 치료를 위한 RPV 지속형(LA) + 카보테그라비르(CAB) LA 주입형 요법을 개발하고 있다. CAB + RPV 임상 프로그램의 전반적인 목적은 HIV-1 감염 치료를 위한 새롭고, 매우 효과적이며, 내약성이 뛰어난 2약제 근육내(IM) 주사가능한 LA 요법 투여를 개발하는 것이다. 본 시판 허가 신청(MAA)은 이 2약제 요법 중 RPV LA 에 관한 것으로 카보테그라비르는 글락소스미스클라인(ViiV Healthcare)가 제출한 별도의 병행 허가 신청에서 다루어진다. Janssen은 RPV LA 개발 및 제조 프로그램의 의뢰자이며, ViiV Healthcare는 CAB + RPV 임상 프로그램의 의뢰자이다.
- 미국허가(2021.1.21.), 유럽허가(2020.12.21.)

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- HIV-1 감염

2018년에, 전세계적으로 약 3,790만명이 HIV/AIDS에 감염되었고, 170만명이 HIV에 새롭게 감염되었다[UNAIDS, 2019]. 이 해에, 770,000명이 AIDS 관련 질환으로 사망하였다. 2018년에 HIV에 감염된 사람들 가운데, 2,330만명이 ART로 치료중이었다[UNAIDS, 2019]. 치료법에 대한 접근의 증가는 성인 및 소아의 AIDS 관련 사망 감소에 기여하고 있으며, HIV 예방을 강화하고자 하는 노력과 치료 프로그램이 HIV 감염율을 감소시키고 있다. 최근의 시험 결과는 검출 불가능한 바이러스 부하에 감염된 사람들이 비감염자와의 접촉 시에 바이러스를 감염시키지 않는다는 점을 증명하였다[Cohen, 2016].

- 현재의 치료법과 미충족 의료수요

현재의 HIV 감염 치료법은 가장 흔하게 N(t)RTI, NNRTI, PI, PK 부스터(booster), INSTI 또는 융합 억제제(fusion inhibitor) 등 3가지 또는 4가지 약물을 이용하는 평생 동안의 일일 경구요법과 관련되어 있다. 지난 30년간, 모든 ARV 계열의 지속성, 안전성, 내약성 및 편의성이 크게 향상되었다. FDC는 투여 간편화와 복용부담(pill burden) 감소를 가능하게 하여, HIV 치료법을 크게 발전시켰다. 하지만, 처방된 치료법에 대한 철저한 순응이 바이러스 억제를 달성, 유지하고 바이러스 내성 돌연변이의 발생을 방지하는데 필수적이다[Orrell, 2017].

ART 병용요법이 AIDS와 관련된 이환율 및 사망률을 크게 감소시켰지만, 바이러스학적 치료실패와 약물 내성이 HIV 감염으로 치료받는 환자들에게 지속적으로 영향을 미치고 있다. 이러한 덜 최적화된 결과에 기여하는 요인은 평생 동안의 일일 치료법에 대한 부적절한 순응, 기존 또는 후천적 약물 내성, ARV 약물 치료 농도를

초과하는 농도를 유발하는 DDI와 단기적 및 장기적 약물 독성을 포함한다. 의사와 ART를 투여 받는 HIV 감염 환자들은 유효성이 유사한 치료법들을 대상으로 총 복용부담, 투여 빈도 및 완전한 순응의 달성에 큰 장애물이 되는 안전성 문제를 평가하고 있다.

또한, 청소년기 환자와 정신질환 환자, 노숙 상태인 환자, 약물 남용 환자 또는 주요 생활사건을 경험한 환자는 상당한 순응문제에 직면하고 있다. 경구용 단일 정제 요법이 편리함에도 불구하고, 환자들은 각자의 HIV 감염을 매일 상기해야 한다는 점에 여전히 부담을 느끼고 있다. 또한, 일부 환자의 경우, 환자의 집 안에 있는 정제 포장과 개인적 환경이 낙인과 관련될 수도 있다. 좀 더 신중한 치료법이 일일 경구 치료법과 관련된 낙인을 방지할 수 있을 것이다. 결국, 치료순응도 향상을 위한 신규 ARV 약물 및 새로운 치료법의 개발에 대한 의료수요가 지속적으로 존재하고 있다.

HIV-1 치료용 지속형 2제 주사요법은 HIV 감염 환자들이 현재 직면하고 있는 치료 문제 중 일부를 해결하고 있다. CAB + RPV 주사요법을 이용한 1개월 간격 또는 2개월 간격 투여용법은 순응도와 치료만족도를 향상시킬 것으로 예상되는 지속적인 치료를 제공한다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당사항 없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 국내 승인된 임상시험

승인번호	승인일자	제목
31090	2016.11.17.	HIV-1에 감염된 바이러스 억제 상태의 성인에서, 현재의INI, NNRTI, 또는 PI를 기반으로 하는 항레트로바이러스 요법에서 장시간 작용형 카보테그라비르 + 장시간 작용형 릴피비린으로 전환시 유효성, 안전성, 및 내약성을 평가하는 제 3상, 무작위배정, 다기관, 평행군, 비-열등성, 공개 임상시험(Protocol No. 1)
31090	2017.11.14.	HIV-1에 감염된 바이러스 억제 상태의 성인에서, 8주 또는 4주마다 투여되는 장시간 작용형 카보테그라비르(Cabotegravir) + 장시간 작용형 릴피비린(Rilpivirine)의 유효성, 안전성 및 내약성을 평가하는 제 3b상, 무작위 배정, 다기관, 평행군, 비-열등성, 공개 임상시험

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭: 릴피비린(rilpivirine)
- 일반명: 4-[[4-[[4-[(E)-2-cyanoethenyl]-2,6-dimethylphenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitrile
- 분자식: $C_{22}H_{18}N_6$ (366.43 g/mol)
- 구조식

2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 ■ 중금속 □ 기타) ■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분 □ 특수시험 ■ 기타시험(무균, 엔도톡신, 입자도) ■ 정량법 □ 표준품/시약・시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 폴록사머338, 포도당일수화물, 인산이수소나트륨일수화물, 시트르산수화물, 수산화나트륨, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (■ pH □ 비중 □ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) □ 건조감량/수분 □ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
제제시험 ■ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 ■ 입도시험/입자도시험 □ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험 ■ 무균시험 □ 미생물한도시험 ■ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험 □ 알코올수시험 ■ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 ■ 기타시험(재현탁도, 주입도, 실용량) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5℃	이중 LDPE bag → Al bag	적합
장기보존시험	25℃/60%RH		적합
장기보존시험	30℃/75%RH		적합
가속시험	40℃/75%RH		적합

- 가혹시험: 제출(온도, 습도, 광)(수용액 상태에서의 시험조건-온도, pH 포함)

3.2. 완제의약품의 안정성

- 안정성시험에 사용된 배치가 신청품목과 원료약품 및 그분량이 동일한 지를 기재한다. 안정성시험이 안정성배치와 시판배치를 구분하여 실시한 경우 이를 기재한다.

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5 ℃	유리바이알, 고무마개, 알루미늄캡	적합
가속시험	25℃/60%RH		적합

- 가혹시험: 제출(온도, 습도, 광)

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 밀봉용기, 냉장보관(2~8℃), 제조일로부터 36개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간(제조일로부터 36개월)은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

- 자료 면제인 경우 해당 사유, 관련 규정 및 조항을 기재한다.

4.1. 독성시험자료 개요

- EMA 자료제출증명 제출(20201.3.25.)

  * 동 규정 제28조제2항에 따라 비임상 면제 신청 사유서 제출

☞ 보완자료로 개발국 이외의 사용국이 있는 품목으로 당해연도를 포함하여 3년 이내에 발간된 외국의약품집(프랑스 의약품집)에 수재된 품목임을 입증할 수 있는 자료 제출함

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 타당함

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- EMA 자료제출증명 제출(20201.3.25.)

  * 동 규정 제28조제2항에 따라 비임상 면제 신청 사유서 제출

☞ 보완자료로 개발국 이외의 사용국이 있는 품목으로 당해연도를 포함하여 3년 이내에 발간된 외국의약품집(프랑스 의약품집)에 수재된 품목임을 입증할 수 있는 자료 제출함

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 타당함

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- EMA 자료제출증명 제출(2021.3.25.), FDA 미제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료(총 10건)
  - 1상 5건, 2b상 2건, 3상/3b상 3건
  - 1상시험으로 건강인에서 단회투여 및 반복투여
  - 약물상호작용시험 1건
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험 3상은 FLAIR study(201584), ATLAS study(201585), 3b상은 ATLAS-2M study(207966)임.

단계	시험번호	시험목적	대상자	명수 (enrolled/completed)
생물약제학 - BA (5.3.1)				
1상	TMC278LA HTX1001	근육내 주사 후 릴피비린의 단회투여 혈장 약물동태에 대한 지속형 나노현탁액(nanosuspension)의 다른 보관 조건의 영향을 조사	건강	61
1상	TMC278LA HTX1002	지속형 나노현탁액 근육내 주사 후 릴피비린의 단회투여 약물동태에 대한 다른 입자 크기의 영향을 조사	건강	110
1상	TMC278-C158	RPV LA 안전성 및 단회투여/다회투여 PK	건강	17
임상약리학 - PK 및 PD (5.3.3, 5.3.4)				
1상	LAI115428	릴피비린 LA 근육주사와 병용투여 시 CAB LA 근육주사(IM) 및 피하주사(SC) 비교 Lead-in 용량(모든 cohorts): CAB 30 mg; 21일 경구투여 Cohort 1: CAB 800 mg IM, 이후 매월 200 mg SC x 3 doses **Cohort 2: CAB 800 mg IM, 이후 매월 200 mg IM x 3 doses; 3개월째 RPV 1200 mg IM과 4개월째 900 mg IM** **Cohort 3: CAB 800 mg IM, 이후 매월 400 mg IM x 3 doses; 3개월째 RPV 1200 mg IM과 4개월째 600 mg IM** Cohort 4: 매 3개월마다 CAB 800 IM x 2 doses	건강	47/40 40/37 31/30 for long term safety
외인성 요인 PK				
1상	LAI116181 (DDI)	Phase I RPV DDI PK 릴피비린과 상호작용 가능성 CAB 30 mg QD 12일; 경구, 정제 RPV 25 mg QD 12일; 경구, 정제	건강	Cohort 1: 16/16 Cohort 2: 12/11

단계	시험번호	시험목적	대상자	명수 (enrolled/completed)
		CAB 30 mg QD + RPV 25 mg QD 12일		
PD				
2b상	LAI116482 (LATTE) **Global Study**	일차: 향후 CAB+RPV 병용투여 평가를 위한 CAB의 용량 선택 이차: - NRTIs(RPV)와 병용투여 시 EFV와 비교하여 1일 1회 10, 30, 60mg의 CAB 투여의 안전성, 효과성 및 내약성 평가 - 96주 이상 CAB 10, 30, 60mg 투여시 선택된 바이러스학적 및 면역학적 마커 평가 **도입기** Treatment A -CAB 10 mg + 2 NRTIs Treatment B -CAB 30 mg + 2 NRTIs Treatment C -CAB 60 mg + 2 NRTIs Treatment D -EFV 600 mg + 2 NRTIs **유지기** Treatment A, B, C -CAB + RPV 25 mg Treatment D -EFV 600 mg + 2 NRTIs **확장기 및 그 이후**: Open-label Phase CAB 30mg + RPV 25 mg전환	HIV positive, antiretroviral naive	244 Treatment A: 60 Treatment B: 60 Treatment C: 62 Treatment D: 62
2b상	200056 (LATTE-2) **Global Study**	- ART-naive 성인 피험자에서 아바카비르/라미부딘과 병용한 CAB 경구요법에 대한 바이러스 억제 유도 후 유지에 대해 CAB LA+RPV LA의 평가 **도입기 (20주):** 경구용 CAB 30 mg + ABC/3TC 1일 1회 투여. 이와 함께 마지막 4주간은 경구용 RPV 25 mg 1일 1회 투여. **유지기 (96주):** CAB + RPV Q4W군: CAB LA 800 mg + RPV LA 600 mg 시작용량, CAB LA 400 mg + RPV LA 600 mg 매 4주마다 투여. CAB + RPV Q8W군: CAB LA 800 mg + RPV LA 900 mg 시작용량, CAB LA 600 mg 두 번째 용량, CAB LA 600 mg + RPV LA 900 mg 매 8주마다 투여. **대조군:** 경구용 CAB 30 mg + ABC/3TC 1일 1회 - 경구용 CAB 및 CAB LA의 UGT1A1 유전형의 PK영향 평가 - 혈중 및 뇌척수액CSF에서 CAB 및 RPV의 PK	HIV-1 infected, antiretroviral therapy-naïve adult subjects	Ongoing - 도입요법: 경구 30mg 310 모집, 309 투여, 292 완료 - 유지요법: 292 * UGT1A1 유전형 평가 215명 포함 * CSF PK substudy: 18/18
안전성 유효성 - HIV-1 감염 (5.3.5)				
3상	201584 (FLAIR) **Global Study**	인테그레이즈 저해제 단일 정제 요법에서 CAB LA+RPV LA로 전환 * 도입기: 경구 ABC/DTG/3TC FDC 매일 20주간, HLAB*5701 양성 피험자의 경우 DTG + 2 NRTIs 매일 투여 * 유지기: - Arm 1: 경구 CAB 30mg+RPV 25mg 매일 4주간 투약 후 4주째 IM CAB LA 600mg+RPV LA 900 mg, 8주째 IM CAB LA	HIV-1 감염, 초치료	도입기: 631/629 유지기: 566 무작위배정 Ongoing

단계	시험번호	시험목적	대상자	명수 (enrolled/completed)
		400mg+RPV LA 600mg 이후 매 4주마다 최소 96주까지 지속 - Arm 2: 매일 경구 ABC/DTG/3TC FDC(또는 DTG + 2 NRTIs 대체요법) 최소 100주간 지속 * 연장기: Arm 1: CAB LA + RPV LA 지속 Arm 2: 100주 시점에서 CAB LA + RPV LA로 전환(4주 경구도입요법 시행 또는 미시행), 경구도입기 없이 100주 또는 104주에 로딩용량 IM CAB LA 600 mg+RPV LA 900 mg로 전환하거나, 이어서 104주째 또는 108주에 IM 유지용량 CAB LA 400 mg+RPV LA 600 mg, 이후 4주마다 지속		
3상	201585 (ATLAS) **Global Study**	* 유지기: - Arm 1: 경구 CAB 30mg+RPV 25mg 매일 4주간 투약 후 48주동안 4주마다 IM CAB LA+RPV LA로 전환 - Arm 2: 최소 52주동안 ART요법 지속. 52주차 방문 후 적격 피험자들은 연구 207966 (CAB+RPV Q4W를 Q8W로 비교)로 전환하거나 연구 201585 연장단계로 계속 참여 * 연장기: Arm 1: Q4W IM 용법 최소 96주까지 유지 Arm 2: 연구완료 또는 CAB+RPV 경구요법 4주 후 최소 96주까지 CAB+RPV Q4W로 전환	바이러스학적으로 억제된 HIV-1 감염 성인	Arm 1: 310 Arm 2: 308 Ongoing
3b상	207966 (ATLAS-2M) **Global Study**	* 유지기 - Arm 1: CAB LA+RPV LA Q4W ■ Cohort 1: SOC에서 매일 CAB+RPV 경구요법 후 4주째 IM CAB LA 600mg+RPV LA 900mg, 이후 IM CAB LA 400mg+RPV LA 600mg Q4W 투여 ■ Cohort 2: ATLAS연구에서 전환 후 CAB LA 400mg+RPV LA 600mg Q4W 투여 - Arm 2: CAB LA+RPV LA Q8W ■ Cohort 1: SOC에서 매일 CAB+RPV 경구요법 후 4주 및 8주째 IM CAB LA 600mg+RPV LA 900mg, 이후 Q8W 투여 ■ Cohort 2: ATLAS 연구에서 IM LA 400mg+RPV LA 600mg Q4W에서 IM CAB LA 600mg+RPV LA 900mg Q8W 투여로 전환 * 연장기: 96주 이후 지속	바이러스학적으로 억제된 HIV-1 감염 성인	1049 무작위배정 1:1 in Q4W: Q8W Ongoing

6.3. 생물약제학시험

Appendix Table 4 Tabular Listing of all Biopharmaceutic Studies for Rilpivirine

Protocol No.	Type of Study	Study Objective(s)	Study Design	Key Inclusion Criteria of Subjects	No. of Subjects: Gender M/F: Mean	Treatment Details (Drug/Dose/Form/ Route/Frequency/ Duration)	Study Status; Type of Report	Location of Study Report

					Age (Range)			
TMC278LAHTX1001	Relative bioavailability	Evaluate effect of non-cold storage	OL, R, PRL	Healthy Subjects	61: 18/43 37.9(20-55)	RPV tablet 25 mg, single dose oral, followed by one of two RPV LA suspensions for injection, 600 mg (2 mL) single dose, IM	Complete; Full CSR	Mod5.3.1.2/TMC278LAHTX1001 CSR
TMC278LAHTX1002	Relative bioavailability	Compare formulations with different particle size distribution	OL, R, PRL	Healthy Subjects	110: 52/58 36.4(19-55)	RPV solution 25 mg, single dose oral, followed by one of five RPV LA suspensions for injection, 600 mg (2 mL) single dose, IM	Complete; Full CSR	Mod5.3.1.2/TMC278LAHTX1002 CSR

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 번호</th><th>시험목적</th><th>대상자</th><th>명수</th><th>결과</th></tr>
<tr><td colspan="6">BA study</td></tr>
<tr><td colspan="6">[TMC278LAHTX1001] 근육내 주사 후 릴피비린의 단회투여 혈장 약물동태에 대한 지속형 나노현탁액(nanosuspension)의 다른 보관 조건의 영향을 조사한 건강한 시험대상자에 대한 제1상 공개, 무작위배정, 병행군 시험</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>TMC278LAHTX1001</td><td>단회투여 PK RPV LA G001 (냉장 보관의 영향)</td><td>건강</td><td>61</td><td>RPV tablet 25 mg, single dose oral, followed by one of two RPV LA suspensions for injection, 600 mg (2 mL) single dose, IM
Table 1 PK Parameters of RPV After Single IM Injection of 600 mg RPV LA (Treatment A) or 'Aged' RPV LA (Treatment B) (Session 2) (PK Parameter Population)
<table>
<tr><th>PK Parameter</th><th>Treatment A Reference N=29[a]</th><th>Treatment B Test N=29[b]</th><th>LSM Ratio (90% CI) Test vs. Reference N=29[c]</th></tr>
<tr><td>Cmax[d], ng/mL</td><td>73.2 ± 23.6</td><td>32.0 ± 20.5</td><td>39.42 (32.10 - 48.42)</td></tr>
<tr><td>tmax[e], h</td><td>48.31 (24.00 - 528.00)</td><td>96.00 (24.00 - 672.48)</td><td>NA</td></tr>
<tr><td>AUC28d[d], ng•h/mL</td><td>26,561 ± 9,623</td><td>12,412 ± 7,701</td><td>43.14 (35.50 - 52.43)</td></tr>
<tr><td>AUClast[d], ng•h/mL</td><td>77,156 ± 25,383</td><td>46,756 ± 20,984</td><td>57.41 (47.97 - 68.72)</td></tr>
</table>
실온 보관은 RPV LA G001 제제의 입자 크기에 영향을 주며, 이는 IM 주사 후 RPV 생체이용률을 감소시킨다.(43~61%, m2.7.1 Table 1) 따라서, RPV LA G001 제제는 냉장온도에 보관해야 한다(2~8℃).</td></tr>
<tr><td colspan="6">[TMC278LAHTX1002] 지속형 나노현탁액 근육내 주사 후 릴피비린의 단회투여 약물동태에 대한 다른 입자 크기의 영향을 조사한 건강한 시험대상자에 대한 제1상 공개, 무작위배정, 병행군 시험</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>TMC278LAHTX1002</td><td>단회투여 PK RPV LA G001 (입자 크기 분포의 영향)</td><td>건강</td><td>110</td><td>RPV LA 제제의 입자 크기 분포는 IM 주사 후 PK 프로파일(즉, 방출속도)에 영향을 주었다. 비슷한 순위가 생체외 및 생체내에서 관찰되었다.
RPV LA는 제거를 제한하는 흡수 속도를 특징(flip-flop PK)으로 하기 때문에 긴 겉보기 반감기는 약 90일이다.</td></tr>
</table>

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수	결과
					Table 2 Summary of the Statistical Analysis of the PK Parameters of RPV After Administration of a Single IM Injection of 600 mg RPV LA Nanosuspension With Different PSD in Healthy Adult Subjects (PK Parameter Population)

PK Parameter of RPV	Geometric Mean: A Single IM Injection of RPV-LA 600 mg — Reference	Test	Geometric Mean Ratio (%)	90% CI (%)
	Treatment C Target	Treatment A High		
n	23[a]	20[b]		
Cmax (ng/mL)	64.3	93.8	145.71	119.90 - 177.09
AUC28d (ng•h/mL)	24,905	34,714	139.39	113.57 - 171.08
AUClast (ng•h/mL)	81,611	96,246	117.93	99.32 - 140.03
AUCinf (ng•h/mL)	94,909	113,825	119.93	103.09 - 139.53
	Treatment C Target	Treatment B Phase III Batch		
n	23[a]	22[c]		
Cmax (ng/mL)	64.3	77.5	120.43	99.57 - 145.66
AUC28d (ng•h/mL)	24,905	27,567	110.69	90.64 - 135.17
AUClast (ng•h/mL)	81,611	85,645	104.94	89.18 - 123.49
AUCinf (ng•h/mL)	94,909	104,696	110.31	94.82 - 128.34
	Treatment C Target	Treatment D Intermediate		
n	23[a]	21[d]		
Cmax (ng/mL)	64.3	73.4	114.14	94.15 - 138.36
AUC28d (ng•h/mL)	24,905	28,496	114.42	93.47 - 140.07
AUClast (ng•h/mL)	81,611	86,484	105.97	89.69 - 125.21
AUCinf (ng•h/mL)	94,909	106,818	112.55	95.78 - 132.26
	Treatment C Target	Treatment E Low		
n	23[a]	21[e]		
Cmax (ng/mL)	64.3	45.2	70.22	57.93 - 85.13
AUC28d (ng•h/mL)	24,905	18,738	75.24	61.46 - 92.10
AUClast (ng•h/mL)	81,611	74,806	91.66	77.74 - 108.07
AUCinf (ng•h/mL)	94,909	87,995	92.72	77.65 - 110.70

6.4. 임상약리시험

Table 3 List of Clinical Pharmacology Studies in Module 2.7.2, by Regimen

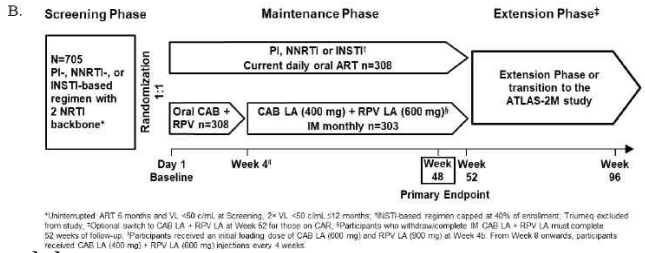
Study	Study Design	Phase	Population	Regimen		
				CAB LA + RPV LA	RPV LA	CAB Oral + RPV Oral
LAI115428	Phase I repeat dose escalation	I	Healthy	2.1.1.1 (PK)		
201585 (ATLAS)	Efficacy, safety, and tolerability of switching to CAB + RPV Q4W from current INI- NNRTI-, or PI-based ARV regimen	III	HIV-infected	2.1.2.1 (PK) 2.1.3.1 (PK/PD)		
201584 (FLAIR)	Efficacy, safety, and tolerability of CAB + RPV Q4W for maintenance of virologic suppression following switch from an INI single tablet regimen	III	HIV-infected	2.1.2.2 (PK) 2.1.3.2 (PK/PD)		
207966 (ATLAS-2M)	Efficacy, safety, and tolerability of CAB LA + RPV LA administered Q8W or Q4W	IIIb	HIV-infected	2.1.2.3 (PK) 2.1.3.3 (PK/PD)		
200056 (LATTE-2)	Maintenance of viral suppression following switch from current ART vs. CAB + RPV Q4W or Q8W	IIb	HIV-infected	2.1.2.4 (PK) 2.1.3.4 (PK/PD)		2.4.2.1(OLI, PK)

200056 (LATTE-2 CSF substudy)	Distribution into CSF	IIb	HIV-infected	2.1.2.5 (PK)		
TMC278-C158	Single dose and repeat dose PK	I	Healthy		2.2.1.1 (PK)	
TMC278LAHTX1001	Single dose PK	I	Healthy		2.2.1.2 (PK) Mod2.7.1/ 2.1.1	
TMC278LAHTX1002	Single dose PK	I	Healthy		2.2.1.3 (PK) Mod2.7.1/ 2.1.2	
LAI116482 (LATTE)	Phase IIb maintenance of virologic suppression following induction	IIb	HIV-infected			2.4.2.2 (PK, PK/PD)
LAI116181 (DDI)	Phase I RPV DDI PK	I	Healthy			2.5.3.1 (PK)

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

■ CAB LA + RPV LA

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 번호</th><th>시험목적</th><th>대상자</th><th>명수</th><th>결과</th></tr>
<tr><td colspan="6">약동학(PK)</td></tr>
<tr><td colspan="6">[LAI115428] 건강한 성인 시험대상자를 대상으로 한 지속형 GSK1265744 (CAB) 및 지속형 TMC278 (RPV)의 근육내 및 피하(CAB만) 주사 반복투여의 안전성, 내약성 및 약동학을 조사한 무작위배정, 공개 시험.
A randomized, open label study to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of repeat dose administration of long acting GSK1265744 and longacting TMC278 intramuscular and subcutaneous injections in healthy adult subjects</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>LAI115428</td><td>CAB과 RPV 반복투여 PK
Repeat Dose PK of CAB and RPV
(Cohorts 2 and 3)</td><td>건강</td><td>20
(코호트 2 및 3)</td><td><결과>
CAB PK Parameters
Table 6 Summary of Select Plasma CAB PK Parameters Following Q4W IM Dose Administration
<table>
<tr><th>Treatment</th><th>n</th><th>AUC(0-tau) [a] (μg.h/mL)</th><th>Cmax [a] (μg/mL)</th><th>Ctau [a] μg/mL)</th><th>tmax [b] (Day)</th></tr>
<tr><td>CAB LA 800mg IM Initial Injection Overall Cohorts 1-3</td><td>30</td><td>1178 (63)</td><td>2.50 (80)</td><td>1.76 (47)</td><td>13.00 (6.0-28.0)</td></tr>
<tr><td>Cohort 2</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>CAB LA 200mg IM (Month 2)</td><td>9</td><td>1348 (39)</td><td>2.68 (45)</td><td>1.71 (25)</td><td>6.00 [c] (2.0-28.0)</td></tr>
<tr><td>CAB LA 200mg IM + RPV LA 1200mg IM Initial Injection (Month 3)</td><td>9</td><td>1365 (17)</td><td>2.53 (20)</td><td>1.64 (36)</td><td>6.00 (2.0-28.0)</td></tr>
<tr><td>CAB LA 200mg IM + RPV LA 900mg IM (Month 4)</td><td>9</td><td>1242 (39)</td><td>2.15 (31)</td><td>1.61 (64)</td><td>6.00 (2.0-27.0)</td></tr>
<tr><td>Cohort 3</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>CAB LA 400mg (Month 2)</td><td>10</td><td>2010 (31)</td><td>3.79 (40)</td><td>2.60 (24)</td><td>6.01 (2.0-28.0)</td></tr>
<tr><td>CAB LA 400mg IM + RPV LA 1200mg IM Initial Injection (Month 3)</td><td>10</td><td>2182 (28)</td><td>4.03 (40)</td><td>2.69 (28)</td><td>6.00 (2.0-28.0)</td></tr>
<tr><td>CAB LA 400mg IM + RPV LA 600mg IM (Month 4)</td><td>10</td><td>2473 (26)</td><td>4.41 (31)</td><td>3.27 (27)</td><td>6.00 (2.0-13.1)</td></tr>
</table>
RPV PK Parameters
Table 7 Summary of Plasma RPV PK Parameters Following Q4W IM Dose Administration
<table>
<tr><th>Treatment</th><th>n</th><th>AUC(0-tau) [a] (ng.h/mL)</th><th>Cmax [a] (ng/mL)</th><th>Ctau [a] (ng/mL)</th><th>tmax [b] (day)</th></tr>
<tr><td>Cohort 2</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>CAB LA 200mg IM + RPV LA 1200mg IM Initial Injection (Month 3)</td><td>9</td><td>52,762 (51)</td><td>109 (53)</td><td>61.6 (64)</td><td>6.00 (1.8-20.0)</td></tr>
<tr><td>CAB LA 200mg IM + RPV LA 900mg IM (Month 4)</td><td>9</td><td>74,420 (35)</td><td>168 (37)</td><td>79.1 (44)</td><td>6.00 (2.0-13.0)</td></tr>
<tr><td>Cohort 3</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>CAB LA 400mg IM + RPV LA 1200mg IM Initial Injection (Month 3)</td><td>10</td><td>52,703 (29)</td><td>108 (30)</td><td>64.0 (34)</td><td>6.00 (2.0-28.0)</td></tr>
<tr><td>CAB LA 400mg IM + RPV LA 600mg IM (Month 4)</td><td>10</td><td>63,656 (34)</td><td>126 (32)</td><td>78.9 (39)</td><td>9.50 (2.0-27.0)</td></tr>
</table>
<결론></td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 번호</th><th>시험목적</th><th>대상자</th><th>명수</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>• RPV와 CAB 간 약물 상호작용의 징후는 없었다.
• RPV LA의 경우, 평균 Cmax 및 AUC는 두번째 주사된 600 mg IM에 비해 RPV LA 900 mg에 의해 각각 1.3배 및 1.2배 더 높았다. RPV LA 두 용량 모두 두번째 투여 종료 시점의 평균 혈장 농도와 비슷하였고 경구용 RPV 25 mg 1일 1회 투여에 의해 얻어진 것과 비슷한 노출량을 제공하였다.
• 본 시험에서 RPV LA 투여 후 RPV PK에 대한 변동성은 중간 정도였다.</td></tr>
<tr><td colspan="6">[201585 (ATLAS)] 바이러스학적으로 억제된 HIV-1에 감염된 성인을 대상으로 기존 INI, NNRTI 또는 단백질분해효소 저해제를 기반으로 한 항레트로바이러스 치료에서 지속형 카보테그라비르 + 지속형 릴피비린으로 전환의 유효성, 안전성 및 내약성을 평가한 제3상, 무작위배정, 다기관, 병행군, 비-열등성, 공개 시험
A Phase III, randomized, multicenter, parallel-group, non-inferiority, openlabel study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of switching to long-acting cabotegravir plus long-acting rilpivirine from current INI-NNRTI-, or protease inhibitorbased antiretroviral regimen in HIV-1-infected adults who are virologically suppressed</td></tr>
<tr><td>3상</td><td>201585 (ATLAS)</td><td>HIV 감염된 ART 경험자에서 48주동안 현재의 1차 ARV 요법을 계속하는 것과 비교하여 4주마다 IM CAB+RPV로 전환하는 치료법의 항바이러스 활성 입증
Switching to CAB + RPV from Current ART in Treatment Experienced Subjects (Phase III)</td><td>바이러스학적으로 억제된 HIV-1 감염 성인</td><td>618</td><td><시험방법>


<결과>
4주 OLI 완료 후, 4b주차 시점의 RPV 농도는 RPV 25 mg 1일 1회 경구투여에 대한 자료 기록과 일치하였다.
96주차 기하평균(95% CI) RPV 투여 전 농도 111 ng/mL(94.4, 130)는 48주차 RPV 투여 전 농도인 90.3 ng/mL(84.9, 96.0)보다 23% 더 높았으며, 이는 48주차까지 항정상태를 달성하지 못한 RPV와 일치하였지만 96주차까지는 항정상태에 근접하였다. 항정상태 도달 시간은 RPV LA에 대한 집단 PK 모형을 통해 평가되었다(Section 2.3).
확장 전환 집단에 대한 96주차(주사 40주 후) RPV 투여 전 농도의 기하평균은 60주차(첫 주사 후 4주)보다 1.6배 더 높았으며, CAB + RPV 치료군(92주 동안 주사를 투여 받은 후)의 시험대상자에 대한 96주차 시점 농도보다 33%까지 더 낮은 것으로 주사 2년차에 진행 중인 RPV 축적과 다시 일치하였다.
Table 6 Summary of Evaluable Plasma RPV Concentrations During the Maintenance Phase of Study 201585
<table>
<tr><th>Visit [a]</th><th>n</th><th>Plasma RPV Concentration (ng/mL) [b]</th><th>n</th><th>Plasma RPV Concentration (ng/mL) [b]</th></tr>
<tr><td></td><td colspan="2">CAB + RPV (n=258)</td><td colspan="2">Extension Switch to CAB + RPV (n=167)</td></tr>
<tr><td>Week 4b (predose) (following last oral dose)</td><td>258</td><td>75.4 [70.8, 80.2] (54)</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td>Week 8 (predose) (4weeks after initiation injection) [c]</td><td>251</td><td>38.6 [36.0, 41.4] (61)</td><td>-</td><td>-</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수	결과

Week 24 (predose)	231	61.3 [57.8, 64.9] (47)	-	-
Week 41 (1-week postdose)	251	110 [103, 118] (57)	-	-
Week 48 (predose)	211	90.3 [84.9, 96.0] (48)	-	-
Week 56 (predose) (Following last oral dose in Extension Switch)	-	NA	167	83.0 [76.0, 90.7] (63)
Week 56 (2 hours post-dose)	-	NA	166	123 [114, 133] (53)
Week 60 (predose) (4 weeks after initiation injection in Extension Switch)	-	NA	155	45.0 [41.2, 49.2] (60)
Week 96 (predose)	23	111 [94.4, 130] (38)	28	73.5 [63.5, 85.0] (39)
Week 96 (2 hours post-dose)	22	113 [98.9, 128] (30)	26	75.2 [63.7, 88.8] (43)

유지 치료 중단 후 장기 추적관찰(Long-Term Follow-Up, LTFU) 동안 약동학

시험의 유지 단계 동안 CAB LA + RPV LA를 중단한 시험 대상자들은 최종 주사 방문 후 1, 3, 6, 9, 12개월 시점에 PK 검체 채취가 수반된 LTFU 단계에 참여하였다. 혈장 RPV 농도는 LTFU 단계에 참여한 시험대상자 24명에서 확인 가능하였다. 이들 시험대상자 24명 중 LTFU에 경구용 RPV를 투여 받은 시험대상자 5명에서 입수된 RPV 농도는 요약에서 제외되었다(Mod5.3.5.1/Study 201585 CSR Week 96/Table 10). 최종 주사 방문은 첫 LA 투여 후 8주부터 52주까지 달랐다. 분석 시점에 시험대상자 13명이 예정된 12개월의 LTFU 단계를 완료하였다. 12개월 추적관찰 방문에 나타난 시험대상자 13명 중 12명은 LTFU 동안 경구용 RPV를 투여 받지 않았으며, 모두 4.2 ng/mL ~ 63.8 ng/mL(LLOQ=1 ng/mL) 범위의 측정 가능한 RPV 농도를 나타냈다. 시험대상자 12명 중 6명은 PA-IC90 이상인 12 ng/mL의 농도를 나타냈다.

시험대상자 1명은 32주차에 CAB LA + RPV LA 최종 주사 후 1개월 뒤인 36주차에 임신으로 인해 중단하였다. 이 시험대상자에 대한 RPV 농도는 LTFU 1, 3, 6, 9개월 시점에 각각 89.5ng/mL, 19.9ng/mL, 6.30ng/mL, 4.36ng/mL였다. 임신 결과는 건강한 만삭분만이었다.

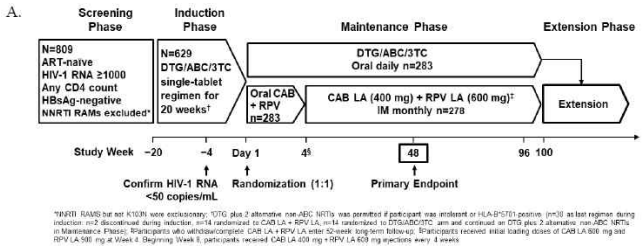
베이스라인에서 C형 간염 항체 양성 상태인 시험대상자에 대한 RPV 약동학 (CAB+RPV 유지 기간)

처음에 CAB + RPV에 무작위배정된 시험대상자 23명은 베이스라인에서 HCV 항체 양성이었다. 이들 베이스라인에서 HCV 항체 양성인 시험대상자들을 대상으로 관찰된 RPV PK는 모든 시험대상자에 대해 관찰된 범위 이내였다.

<결론>

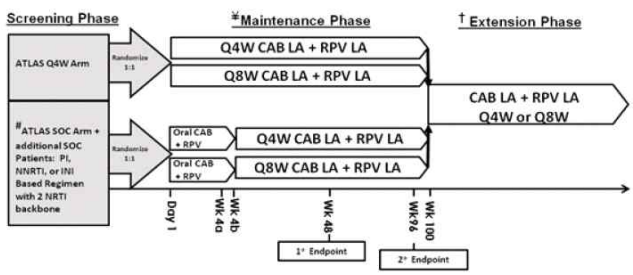
• RPV 혈장 농도는 Q4W로 투여한 CAB+RPV 시험(201584, 207966, 200056)에서 관찰된 것과 일치하였으며, 유효한 경구투여 후 노출량 범위 이내였다.

• 96주차 방문시 RPV 농도는 확장 전환 단계의 CAB+RPV 치료 48주에 비해 유지 단계의 CAB+RPV 치료 96주 후에 더 높았으며, 이는 이후 항정상태까지 축적과 일

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 번호</th><th>시험목적</th><th>대상자</th><th>명수</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>치한다.
• CAB LA + RPV LA 주사 중단 후, RPV는 12개월 LTFU 방문을 완료한 모든 시험대상자에서 검출 가능하였다.
• 베이스라인에서 C형 간염 항체 양성인 시험대상자에 대한 RPV 혈장 농도는 전체 집단에 대한 것과 비슷하였으며, 이들 시험대상자 중 48주차에 CVF 기준을 충족한 시험대상자는 없었다.</td></tr>
<tr><td colspan="6">[201584 (FLAIR)] 항레트로바이러스 치료 경험이 없는 HIV-1에 감염된 성인 참여자를 대상으로 한 인테그라제 억제제 단회 정제 요법에서 전환 후 바이러스 억제 유지를 위한 지속형 근육내 카보테그라비르와 릴피비린의 유효성, 안전성 및 내약성을 평가한 제3상, 무작위배정, 다기관, 병행군, 공개 시험
A Phase III, randomized, multicenter, parallel-group, open- label study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of long-acting intramuscular cabotegravir and rilpivirine for maintenance of virologic suppression following switch from an integrase inhibitor single tablet regimen in HIV-1-infected antiretroviral therapy naive adult participants</td></tr>
<tr><td>3상</td><td>201584 (FLAIR):</td><td>치료 경험이 없는 대치료 경험이 없는 시험대상자에 대한 바이러스학적 억제 유도 후 CAB + RPV로 전환</td><td>HIV 감염, 초치료</td><td>631</td><td><시험방법>


<결과>
<u>RPV 혈장 농도</u>
선택된 방문 시점의 RPV 혈장 농도 자료는 Table 7에 나타나 있으며, 시간 경과에 따른 RPV 혈장 농도는 Figure 1에 나타나 있다. 4주 OLI 완료 후, 4b주차의 RPV 혈장 농도는 RPV 25 mg 1일 1회 경구투여에 대한 자료 이력과 일치하였다.
Table 7 Summary of Evaluable Plasma RPV Concentrations Following Oral RPV 25 mg and RPV LA Q4W at Select Visits (overall population)
<table>
<tr><th>Visit [a]</th><th>n (n=278)</th><th>Plasma RPV Concentration (ng/mL) [b]</th></tr>
<tr><td>Week 4b (predose) (following last oral dose)</td><td>243</td><td>79.1 [74.1, 84.3] (54)</td></tr>
<tr><td>Week 8 (predose) (4 weeks after initiation injectionc)</td><td>251</td><td>41.2 [38.7, 43.9] (53)</td></tr>
<tr><td>Week 24 (predose)</td><td>228</td><td>55.6 [52.5, 58.8] (46)</td></tr>
<tr><td>Week 41 (1-week postdose)</td><td>236</td><td>106.0 [101.0, 111.3] (39)</td></tr>
<tr><td>Week 48 (predose)</td><td>197</td><td>82.4 [77.8, 87.2] (42)</td></tr>
<tr><td>Week 52 (predose)</td><td>194</td><td>85.1 [80.6, 89.9] (40)</td></tr>
<tr><td>Week 56 (predose)</td><td>204</td><td>86.9 [82.5, 91.5] (39)</td></tr>
<tr><td>Week 60 (predose)</td><td>207</td><td>89.4 [84.7, 94.4] (42)</td></tr>
<tr><td>Week 80 (predose)</td><td>192</td><td>99.5 [94.3, 105] (39)</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수	결과
					<table><tr><td>Week 88 (predose)</td><td>194</td><td>106 [101, 112] (38)</td></tr><tr><td>Week 96 (predose)</td><td>195</td><td>112 [106, 118] (40)</td></tr><tr><td>Week 96 (2 hr post-dose)</td><td>240</td><td>119 [112, 127] (52)</td></tr></table> 96주차 RPV 투여 전 농도 기하평균(95% CI)인 112 ng/mL(106, 118)는 48주차 투여 전 농도 기하평균인 82.4 ng/mL(77.8, 87.2)보다 36% 더 높았으며, 이는 48주차까지 항정상태에 도달하지 못한 RPV와 일치하는 것이다. 48주차 후 축적은 제한적이었으며, 최저농도 기하평균은 매월 2 ~ 3% 증가하였다. 항정상태 도달 시간은 RPV LA에 대한 집단 PK 모형을 통해 평가되었다(Section 2.3). **유지 치료 중단 후 장기 추적관찰(LTFU, Long-Term Follow-Up) 동안 약동학** 시험의 유지 단계 동안 CAB LA + RPV LA를 중단한 시험대상자 36명이 LTFU 단계에 참여하였으며 최종 주사 방문 후 1, 3, 6, 9, 12개월 시점에 PK 검체가 채취되었다. 혈장 RPV 농도는 이들 시험대상자 중 32명에 대해 확인 가능하였다. 이들 시험대상자 32명 중 경구용 RPV를 투여 받은 시험대상자 3명에서 입수된 RPV 농도는 요약에서 제외되었다. LTFU 단계에서 개별적 최종 주사 방문은 4b주차 첫 주사부터 확장 108주차까지 주사에 걸쳐 다양하였다. 시험대상자 11명이 12개월 LTFU 방문을 완료하였다. 12개월 LTFU 방문을 완료한 이들 시험대상자 11명 중 1명이 LTFU 동안 경구용 RPV를 투여 받아 요약에서 제외되었다. 12개월 LTFU 방문을 완료한 나머지 시험대상자 10명은 6.32 ng/mL ~ 30 ng/mL(LLOQ=1 ng/mL) 범위의 측정 가능한 RPV 농도를 나타냈으며, 시험대상자 7명은 생체외 PA-IC90인 12 ng/mL 이상의 RPV 농도를 나타냈다(Mod5.3.5.1/Study 201584 CSR Week 96/Table 46). 시험대상자 3명은 임신으로 인해 시험을 중단하였고, LTFU 단계에서 추적관찰을 받았다. 시험대상자 1명은 유지 단계 동안 임신을 하였고, 72주차에 마지막 LA 투여를 받았으며, 임신 첫 3분기 동안 선택유산으로 끝났다. 이 시험대상자에 대한 RPV 농도는 9개월 LTFU 시점에 12.1 ng/mL였다. 또 다른 시험대상자는 확장 단계의 108주차 동안 마지막 LA 투여를 받았다. 시험대상자는 2019년 9월 5일에 자연유산을 하였으며, 2019년 9월 2일에 1개월 LTFU RPV 농도는 107 ng/mL였다. 세번째 시험대상자는 2019년 7월 2일 확장 단계 112주차에 마지막 LA 투여를 받았다. 시험대상자는 2019년 7월 2일에 임신 양성 검사결과를 나타냈다. 시험대상자의 투여 전 혈장 RPV 농도는 중단 1개월 전인 2019년 6월 4일의 108주차 방문 시점에 116 ng/mL였으며, 2019년 7월 2일에는 입수되지 않았다. 2019년 8월 1일에 이 시험대상자의 1개월 LTFU RPV 농도는 149 ng/mL였고, 3개월 LTFU 시점(2019년 11월 4일)에는 30.7 ng/mL 및 6개월 LTFU 시점(2020년 2월 6일)에는 41.7 ng/mL였다. 시험대상자는 정상의 생존 남아를 출산하였다(후속 세부사항은 Module 2.7.4에 고찰됨). **베이스라인에서 C형 간염 바이러스 항체 양성 상태인 시험대상자에 대한 약동학**

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 번호</th><th>시험목적</th><th>대상자</th><th>명수</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>처음에 CAB + RPV Q4W로 무작위배정된 시험대상자 19명은 베이스라인에서 HCV 항체 양성(HCV 반응성)이었다. 시험대상자 1명은 첫 CAB + RPV 주사 전 중단하였고, 어떠한 PK 농도 자료도 제공하지 않았다. 베이스라인에서 HCV 반응성인 시험대상자 18명에서 관찰된 RPV PK 농도는 모든 시험대상자에 대해 관찰된 범위 이내였다(Mod5.3.5.1/Study 201584 CSR Week 96/Table 47). 이들 시험대상자 중 48주차 또는 96주차에 CVF 기준을 충족한 시험대상자는 없었다.
<결론>
• RPV 혈장 농도는 Q4W 투여를 사용한 다른 CAB + RPV 시험(201585, 207966, 200056)에서 관찰된 것과 일치하였으며, 유효한 경구투여 후 노출량 범위 이내였다.
• RPV LA 반감기와 일관되게 48주차와 96주차 사이에 RPV의 축적이 약간 더 있었으나, RPV 투여 전 농도는 60주차와 96주차 사이에 거의 고점으로 나타났다.
• CAB LA + RPV LA 주사 중단 후, RPV는 12개월 LTFU 방문을 완료한(그리고 경구용 RPV를 투여받지 않은) 모든 시험대상자에서 검출 가능하였다.
• 베이스라인에서 C형 간염 항체 양성인 시험대상자의 RPV 혈장 농도는 48주차 또는 96주차 시점에 전체 집단에 대한 농도와 비슷하였으며, 이들 시험대상자 중 CVF 기준을 충족한 시험대상자는 없었다.
• 일본인 시험대상자에서 평균 RPV 혈장 농도는 전체 시험 집단에 대해 관찰된 평균보다 더 높은 경향을 나타냈으나, 전체 집단 결과의 범위 이내였다. 이로 이해, 더 높은 평균 노출량은 임상 우려로 간주되지 않는다.</td></tr>
<tr><td colspan="6">[207966 (ATLAS-2M)] 바이러스학적으로 억제된 HIV-1에 감염된 성인을 대상으로 8주마다 또는 4주마다 투여한 지속형 카보테그라비르 + 지속형 릴피비린의 유효성, 안전성 및 내약성을 평가한 제3b상, 무작위배정, 다기관, 병행군, 비-열등성, 공개 시험</td></tr>
<tr><td>3b상</td><td>207966 (ATLAS-2M)</td><td>치료 경험이 있는 시험대상자에 대한 CAB + RPV Q8W 또는 CAB + RPV Q4W에 의한 바이러스 억제 유지</td><td>바이러스학적으로 억제된 HIV-1 감염 성인</td><td>1049</td><td><시험방법>
Figure 2: Study 207966 Study Design Schematic


<결과>
<u>48주차 시점에 전체적인 RPV 투여 전 혈장 농도</u>: 과거에 노출된 층화(strata)와 관계없이 요법별로 요약
Table 9 Summary of Overall (Irrespective of Prior Exposure) Evaluable Week 48 Plasma RPV Predose Concentrations following CAB LA + RPV LA Q8W and Q4W (PK Population)
<table><tr><th rowspan="2">Visit</th><th colspan="2">Plasma RPV (ng/mL)[a]</th></tr><tr><th>Q8W (n=353)</th><th>Q4W (n=386)</th></tr><tr><td>Week 48 predose</td><td>73.1
[69.7, 76.6]
(48)</td><td>97.5
[93.3, 102]
(46)</td></tr></table></td></tr>
</table>

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수	결과

Study 201585에서 Q4W로부터 Q8W로 무작위배정된 시험대상자의 경우, 1일차 RPV 농도 기하평균(Q8W 요법으로 전환 전)은 CAB + RPV에 과거 1 ~ 24주 노출된 시험대상자에서 50.4 ng/mL로 Q4W 요법에 대한 첫 주사 후 최저농도와 일치하는 것이며, CAB + RPV에 과거 24주 이상 노출된 시험대상자에서는 92.7 ng/mL로 Q4W 투여 동안 과거에 축적된 것을 반영한다. 첫 Q8W 주사 전 경구용 SOC(과거 노출량 0)에서 Study 207966에 참여한 시험대상자에서 관찰된 4b주차 최저농도 기하평균인 77.2 ng/mL는 OLI 4주 후 경구투여와 일치하였다. Q8W 치료군의 경우, RPV 투여 전 농도는 CAB + RPV에 과거 노출량이 0인 시험대상자에 대해 8주차(첫 주사 후 4주)의 47.6 ng/mL에서 48주차의 65.4 ng/mL까지 증가하였고, 과거 1 ~ 24주 노출된 시험대상자에 대해서는 8주차의 51.3 ng/mL에서 48주차의 77.6 ng/mL까지 증가했으며, 과거 24주 이상 노출된 Q8W 시험대상자에 대해서는 8주차의 83.9 ng/mL에서 48주차의 93.0 ng/mL까지 증가하였다 (Table 10).

Table 10 Summary of Evaluable Plasma RPV Concentrations at Select Visits for Subjects Randomized to CAB LA + RPV LA Q8W, Stratified by Prior Exposure (PK Population)

Visit (Week)	Strata of Prior Exposure to CAB + RPV					
	0 Weeks (n=326)		1 to 24 Weeks (n=69)		>24 Weeks (n=126)	
	n	Plasma RPV (ng/mL)	n	Plasma RPV (ng/mL)	n	Plasma RPV (ng/mL)
Day 1		ND	61	50.4 [44.4, 57.2] (52)	112	92.7 [84.7,101.5] (51)
Week 4b[b]	283	77.2 [72.8 ,81.9] (54)	1	122[d]	0	ND
Week 8[d]	272	47.6 [44.9, 50.6] (53)	62	51.3 [46.3, 56.9] (42)	105	83.9 [75.9, 92.7] (55)
Week 16	260	45.6 [43.5, 47.7] (40)	54	58.1 [51.9, 65.0] (43)	92	84.6 [76.8, 93.1] (49)
Week 24	220	49.1 [46.5, 51.9] (43)	46	57.1 [50.0, 65.3] (47)	96	85.8 [78.0, 94.4] (50)
Week 41	267	121 [116, 127] (39)	62	124 [112, 138] (43)	110	143 [132, 155] (45)
Week 48	217	65.4 [61.9, 69.1] (43)	51	77.6 [68.0, 88.6] (50)	87	93.0 [84.4, 102] (48)

Q4W 요법에 무작위배정된 시험대상자의 경우, 4b주차 RPV 최저농도 기하평균은 CAB + RPV에 대한 과거 노출량이 0인 시험대상자에서 78.3 ng/mL로 OLI 4주 후 경구투여와 일치하였고, 과거 1 ~ 24주 노출된 시험대상자의 53.6 ng/mL는 Q4W 요법에 대한 첫 주사 후 최저농도와 일치하였으며, 과거 24주 이상 노출된 시험대상자의 94.2 ng/mL는 Q4W 투여로 인한 과거 축적을 반영하였다. Q4W 치료군의 경우, RPV 투여 전 농도는 과거 노출량이

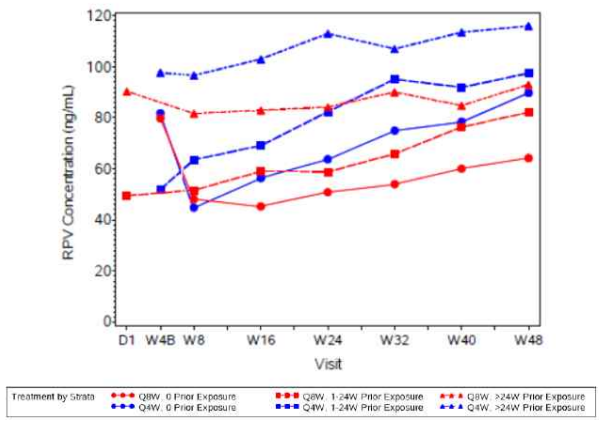
단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수	결과
					0인 시험대상자에 대해 8주차의 45.0 ng/mL에서 48주차의 89.3 ng/mL까지, 과거 1 ~ 24주 노출된 시험대상자에서는 8주차의 60.7 ng/mL에서 48주차의 101 ng/mL까지, 과거 CAB + RPV에 24주 이상 노출된 Q8W 시험대상자에서는 8주차의 97.7 ng/mL에서 48주차의 118 ng/mL까지 증가하였으며, 이는 Q4W 치료 2년차에 진행 중인 RPV 축적과 일치하였다(Table 11).

Table 11 Summary of Plasma RPV Predose Concentrations at Select Visits for Subjects Randomized to CAB LA + RPV LA Q4W, Stratified by Prior Exposure (PK Population)

Visit (Week)	Strata of Prior Exposure to CAB + RPV[a]					
	0 Weeks (n=326)		1 to 24 Weeks (n=67)		>24 Weeks (n=128)	
	n	Plasma RPV (ng/mL)	n	Plasma RPV (ng/mL)	n	Plasma RPV (ng/mL)
Week 4b	292	78.3 [73.6, 83.3] (58)[b]	55	53.6 [47.6, 60.5] (47)	109	94.2 [86.7, 102] (46)
Week 8[c]	267	45.0 [42.3, 47.9] (56)	57	60.7 [54.8, 67.2] (40)	101	97.7 [89.9, 106] (44)
Week 16	252	56.4 [53.4, 59.6] (46)	59	72.9 [65.7, 81.0] (42)	105	100 [92.3, 109] (44)
Week 24	228	63.7 [60.4, 67.3] (43)	40	89.4 [77.5, 103]] (47)	92	109 [99.0, 121] (51)
Week 48	235	89.3 [84.5, 94.2] (44)	55	101 [91.6, 112] (38)	97	118 [108, 129] (47)

중앙값 RPV 농도-시간 프로파일(요법 및 과거 노출량 층화별)

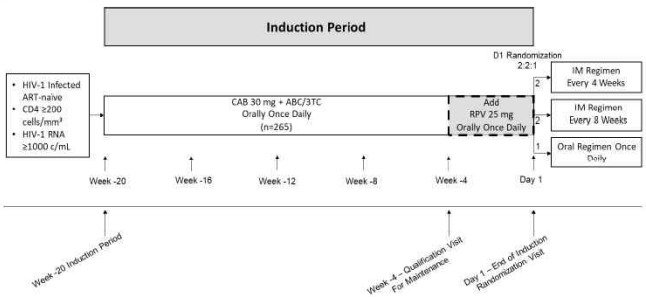
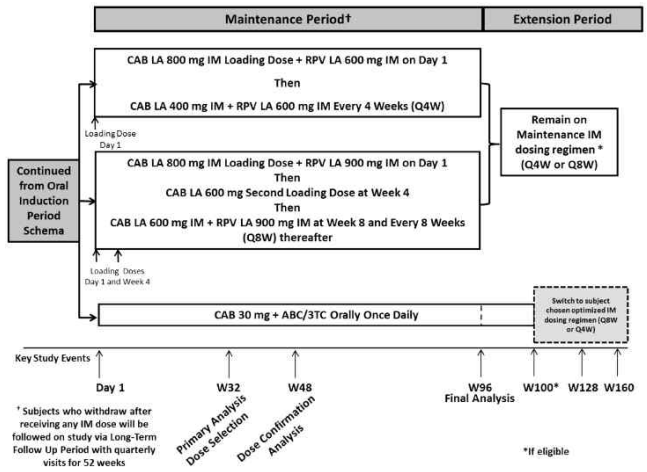
Figure 2 Median Plasma RPV Predose Concentrations by Regimen and Strata of Prior Exposure (PK Population)



항정상태 달성

Q4W 요법 후 항정상태 달성은 Study 201584 및 201585에서 평가되었으며, Study 207966에서 반복되지 않았다. 항정상태 달성은 기울기를 결정함으로써 각 층화(stratum)의 Q8W 요법에 대해 평가되었고, 투여 전 연속 농도에 대한 선형 회귀분석의 90% CI와 연관성이 있었다(Table 12). 항정상태(207966의 48주차 시점)는 과거 CAB + RPV에 24주 이상 노출된 시험대상자에서 RPV에 대해 달성되었다.

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수	결과
					로지스틱 회귀분석이 RPV 항정상태가 과거 1 ~ 24주 노출된 시험대상자에 대해서도 관찰되었음에도, 이 층화(stratum)에 대한 분석은 2개 자료 지점만을 포함하여 항정상태 달성으로 결론 내리기에 충분하지 않았음에 주의해야 한다. 실제로, Figure 2는 이 치료군에서 진행 중인 축적을 나타낸다. 이는 RPV LA에 대한 겉보기 흡수 반감기인 28주 및 RPV LA에 대한 48주까지 항정상태의 80%를 달성한 진행 중인 축적과 일치한다. 항정상태 도달 시간은 RPV LA에 대한 집단 PK 모형을 통해 더 정밀하게 평가되었다(Section 2.3). **유지 치료 중단 후 장기 추적관찰(Long-Term Follow-Up, LTFU) 동안 약동학** LTFU PK 농도 자료는 시험 207966에서 CAB LA + RPV LA 치료 중단 후 시험대상자 46명(Q4W 24명, Q8W 22명)에 대해 확인 가능하며(Mod5.3.5.3/Study 207966 CSR Week 48/Listing 63), 여기에는 과거 요법에 노출되지 않은 시험대상자 32명(Q4W 18명, Q8W 14명), 과거 1 ~ 24주 노출된 시험대상자 5명(Q4W 2명, Q8W 3명) 및 과거 24주 이상 노출된 시험대상자 9명(Q4W 4명, Q8W 5명)이 포함된다(Mod5.3.5.3/Study 207966 CSR Week 48/Figure 4.15). 12개월 LTFU 방문 시점의 PK 농도는 207966 48주차 보고 시점에 시험대상자 6명에서 확인 가능하였다. 12개월 추적관찰 방문 시점의 RPV 농도 범위는 시험에서 최종 RPV LA 주사 범위가 1일차부터 16주차인 이들 시험대상자 6명에 대해 2.8 ng/mL ~ 57.4 ng/mL였다. <결론> • Q8W 투여 후, RPV 투여 전 농도는 과거 노출량이 0인 시험대상자에 대해 8주차부터 48주차까지 증가하였고, Q4W에 대한 과거 노출이 24주 이상인 시험대상자에서도 증가하였으며, 이는 RPV LA의 겉보기 반감기인 28주와 일관성이 있다. • RPV concentrations on the Q4W 또는 Q8W 요법에 대한 RPV 농도는 Q4W 요법을 사용한 제3b/3상 시험에서 관찰된 것 또는 Q8W 요법을 사용한 제2b상 시험에서 관찰된 것과 비슷하였으며, 요법에 대해 비슷한 노출 기간을 나타낸 시험대상자에 대해 비슷하였다.
[200056 (LATTE-2)] 치료 경험이 없는 시험대상자를 대상으로 바이러스 억제 도입 후 CAB + RPV Q8W 또는 Q4W로 전환(제2b상)					
2b상	200056 (LATTE-2)	치료 경험이 없는 시험대상자를 대상으로 바이러스 억제 도입 후 CAB + RPV Q8W 또는 Q4W로 전환	HIV-1 infected, antiretroviral therapy-na	309	<시험방법>

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수	결과
			ïe adult subjects		**Figure 4: Study 200056 Study Design Schematic** **Induction Period**  **Maintenance and Extension Period**  도입 기간 동안 시험대상자들은 20주 동안 CAB 30 mg 1일 1회 + ABC/3TC 600/300 mg 1일 1회를 투여 받았으며, -4주차에 시작한 4주 동안 추가된 경구용 RPV 25 mg 1일 1회를 투여 받았다. 유지 기간(1일차 ~ 96주차) 동안 -4주차에 50 c/mL 미만의 HIV-1 RNA를 나타낸 시험대상자들은 CAB LA + RPV LA Q4W 또는 Q8W를 투여 받거나 경구용 CAB 30 mg + ABC/3TC 1일 1회를 지속하도록 2:2:1로 무작위배정 되었다. PK 분석은 32주차와 48주차에 비구획 방법을 사용하여 실시되었다. 개인별 평균 C0는 요약 전 각 개인에 대한 하나의 대표 수치를 제공하기 위해 여러 개의 최저농도(투여 전)로 계산되었다. 96주 치료를 완료하였고 50 c/mL 미만의 HIV-1 RNA를 나타낸 모든 경구용 대조약 시험대상자들이 확장 기간에 최적화된 IM 용법용량(Q8W 또는 Q4W 중 하나; Table 13 주석 참조)의 CAB LA + RPV LA로 전환할 선택권을 가졌다. 부하 용량 전략은 유지 기간 시작 시점에 사용된 것으로부터 최적화되었다. CAB 및 RPV에 대한 혈장 농도는 LA 주사 투여 전 1일차와 1일차, 32주차 및 48주차의 투여 후 2시간 뒤, 1, 25, 41주차 주사 후 1주 뒤 및 유지 기간 48주차에 걸쳐 4주 간격 시점에 평가되었다(Q4W IM 치료군의 최저농도 및 Q8W IM 치료군의 최저 또는 중간 주기의 농도). 추가 PK 검체는 1일차에 LA 치료로 첫 무작위배정된 시험대상자들을 대상으로 56주차와 96주차 사이 8주 간격 시점에 분석되었다. 모든 RPV 혈장 농도 자료는 개별 집단 PK 분석에도 포함되었다(Section 2.3). <결과>

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수	결과
					유지기간(96주차동안) **Table 14 Summary of RPV PK Parameters Following Repeat Dose Administration of CAB LA + RPV LA Q4W or Q8W (LATTE-2 Maintenance Period)**

RPV LA Regimen	Dosing Interval (from 1st RPV IM dose)	Plasma RPV PK Parameter [a]			
		AUCtau (ng•h/mL)	Cmax (ng/mL)	individual average C0 (ng/mL)	tmax [b] (day)
600 mg IM Q4W (n=115)	Week 32 (n=96)	61,309 [c] [56,724, 66,264] (37)	111 [103, 120] (40)	77.2 [d] [72, 83] (35)	6.9 (0 – 29)
	Week 48 (n=94)	71,106 [e] [65,354, 77,366] (39)]	127 [118, 136] (36)	92.1 [f] [87, 98] (32)	6.0 (0 – 28)
900 mg IM Q8W (n=115)	Week 32 (n=97)	96,196 [g] [87,286, 106,015] (48)	104 [95, 114] (47)	49.3 [h] [46, 53] (41)	7.0 (0 – 57)
	Week 48 (n=104)	116,160 [i] [108,189, 124,719] (35)	121 [111, 131] (42)	63.2 [j] [59, 68] (35)	6.0 (0 – 59)

48주차에 걸친 자료를 사용한 결과 RPV에 대한 항정상태는 Q4W 치료군에 대해 36주차에 달성된 것으로 나타났고, Q8W 치료군에 대해서는 단 2개 시간 지점(40주차 및 48주차)만 평가에 포함되었음에도 40주차에 달성된 것으로 나타났다(자료 출처: Mod5.3.4.2/200056 Week 48 CSR/Table 10.1009). 항정상태 도달 시간은 RPV LA에 대한 집단 PK 모형을 통해 더 정밀하게 평가되었다(Section 2.3). 항정상태 달성까지 시간은 최초 IM 주사 후 달성된 유효한 농도를 나타낸 RPV LA에 의해 연장된다.

1일차에 CAB LA + RPV LA에 무작위배정된 시험대상자들은 48주차 후 지속형 요법을 계속 받았으며, 56주차부터 96주차까지 8주에 한번 PK 검체가 채취되었다.

혈장 RPV 농도는 모든 시험대상자 및 사전에 명시된 범위(Q4W에 대해 주사 전 최소 26 ~ 30일 및 Q8W에 대해 주사 전 52 ~ 60일)이내의 평가 가능한 혈장 농도를 나타낸 시험대상자에 대해 요약되었다. 72주차 및 96주차에 입수된 RPV 최저농도는 Table 15에 나타나 있다.

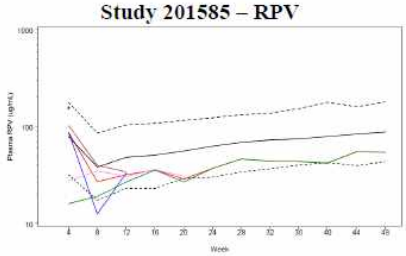
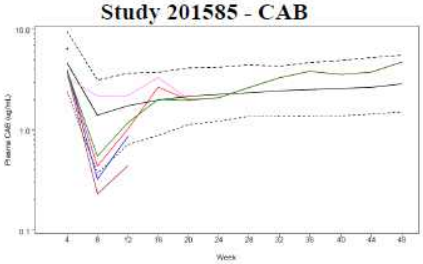
유지 치료 중단 후 장기 추적관찰

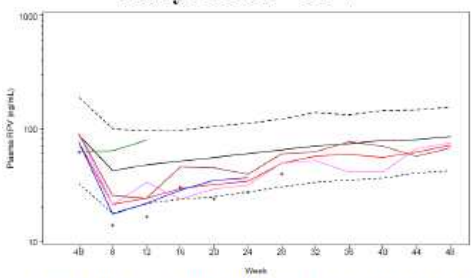
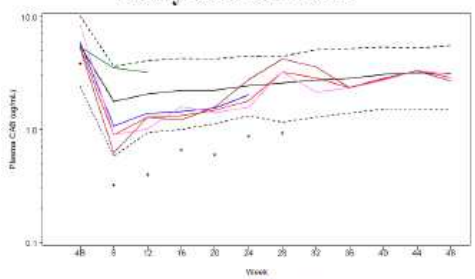
혈장 RPV 농도는 시험의 유지 단계 동안 CAB LA + RPV LA를 중단한 후 LTFU 단계에 참여한 시험대상자 14명(Q4W 9명 및 Q8W 5명)에서 확인 가능하였다. PK 검체 채취는 최종 주사 방문 후 1, 3, 6, 9, 12개월 후 추적관찰 방문시 실시되었다. LTFU 동안 시험대상자 14명에 대한 최종 주사 방문은 1일차/4주차 ~ 72주차까지 다양했으며, 시험대상자 14명 중 12명은 마지막 주사 후 48 ~ 60주 범위로 12개월 추적관찰 방문 PK 검체 채취를 받았다.

12개월 추적관찰 방문에 나타난 시험대상자 12명 모두 1.99 ng/mL ~ 108 ng/mL 범위의 측정 가능한 RPV 농도를 나타냈으며, 시험대상자 6명은 12 ng/mL인 PA-IC90을 상회하는 RPV 농도를 나타냈다. LTFU 동안 다른 2명의 시험대상자들은 12개월 추적관찰 방문에 아직 도달하지 않았다. 56주차 최종 주사 방문 후 중단한 시험대상자 1명(Q4W)은 RPV 혈장 농도가 31.9 ng/mL였던 시점인 마지

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 번호</th><th>시험목적</th><th>대상자</th><th>명수</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>막 주사 후 9개월에 걸쳐 추적관찰을 받았다. 72주차에 최종 주사 방문 후 중단한 시험대상자 1명(Q4W)은 RPV 혈장 농도가 137 ng/mL였던 시점인 마지막 주사 후 6개월에 걸쳐 추적관찰을 받았다.
시험대상자 1명(Q4W)은 16주차 마지막 주사 방문 후 임신으로 인해 중단하였으며, 마지막 주사 방문 후 42주 뒤인 추적관찰 방문 6개월과 9개월 사이에 건강한 아기를 분만하였고 당시 RPV 혈장 농도는 21.7 ng/mL였다.
중단한 시험대상자의 세부사항은 200056 Week 160 CSR에 기술되어 있다.
<결론>
• 48주차 분석에서 RPV 최저 수치는 정상형 HIV-1에 대한 생체내 PA-IC90보다 각각 8배 및 5배 더 높았으며, LATTE에서 관찰된 경구용 RPV 25 mg 1일 1회와 비슷하였다.
• 항정상태 달성 시간은 최초 IM 주사 후 달성된 유효한 농도를 나타낸 RPV LA에 의해 연장된다.
• 96주차 분석에서 RPV 최저 수치는 정상형 HIV-1에 대한 생체내 PA-IC90보다 각각 9배 및 6배 더 높았으며, Q8W 최저 수치는 LATTE에서 관찰된 경구용 RPV 25 mg 1일 1회와 비슷하였다. 96주차의 Q4W RPV 최저 수치는 LAI116482(LATTE)에서 관찰된 것보다 더 높았다(96주차 104 ng/mL 대 60.5 ~ 78 ng/mL).
• 12개월 추적관찰 방문에 나타나 시험대상자 12명 모두 1.99 ng/mL ~ 108 ng/mL 범위의 측정 가능한 RPV 농도를 나타냈으며, 시험대상자 6명은 12 ng/mL인 PA-IC90을 상회하는 RPV 농도를 나타냈다.
<u>확장 기간 결과(128주차)</u>
RPV LA 주사 900 mg IM 최초 투여 후 4주 뒤인 104주차의 RPV 최저농도 기하평균은 900 mg IM 첫 주사 후 4주 뒤인 4주차 농도 49.4 ng/mL(Q8W)와 비슷하였고, 600 mg IM 첫 투여 후 4주 뒤에 관찰된 4주차 농도 31.8 ng/mL(Q4W)보다 더 높았다(Table 16). 128주차 RPV Ctau는 48주차 주요 시간지점에서 관찰된 최저농도인 64.5 ng/mL(Q8W) 및 94.6 ng/mL(Q4W)보다 약간 더 낮았으며, 이는 RPV LA에 대해 28주 후 항정상태에 도달한 것과 일치한다.
Table 16: Summary of Select Plasma RPV Trough Concentrations Following the Optimized Q8W and Q4W Regimens in Oral Switch Subjects in LATTE-2 (Extension Period)
<table>
<tr><th rowspan="2">Plasma RPV Ctau (ng/mL)</th><th colspan="4">Plasma RPV Ctau [a] (ng/mL)</th></tr>
<tr><th colspan="2">Optimized 900 mg IM Q8W</th><th colspan="2">Optimized 600 mg IM Q4W</th></tr>
<tr><th>All Data (n=34)</th><th>Evaluable [b] (n=29)</th><th>All Data (n=10)</th><th>Evaluable [b] (n=7)</th></tr>
<tr><td>Week 104 (4 weeks after initiation injection),[c]</td><td>50.4 [43.3, 58.7] (46)</td><td>49.9[d] [41.5, 60.1] (51)</td><td>41.0 [29.6, 56.8] (48)</td><td>40.3 [28.4 ,57.2] (39)</td></tr>
<tr><td>Week 128</td><td>57.5 [50.2, 65.9] (40)</td><td>56.7 [48.8, 65.8] (41)</td><td>78.6 [61.7, 100] (35)</td><td>73.0[e] [40.4, 132] (39)</td></tr>
</table>
<결론>
• 104주차(첫 주사 후 4주)에 더 높은 RPV 혈장 농도를 반</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 번호</th><th>시험목적</th><th>대상자</th><th>명수</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>영한 최적화된 Q4W IM 투여 전략은 제3상 시험에서도 실시된 RPV LA 첫 주사의 600 mg IM부터 900 mg IM까지 증가와 일관성이 있다.
• 확장 단계의 100주차(즉, LA 치료에 대해 28주)에 경구용 대조약에서 CAB LA + RPV LA Q8W 또는 Q4W로 전환한 시험대상자의 128주차 RPV 혈장 농도는 첫 유지 단계 동안 Q8W 및 Q4W 치료군에 참여한 시험대상자에 대해 비슷한 RPV LA 치료 지속기간 후 관찰된 것과 일치하였다.</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>LA 근육내 투여 후 혈장과 뇌척수액(CSF, cerebrospinal fluid)에서 카보테그라비르와 릴피비린의 약동학 평가
CSF PK Sub-study</td><td>HIV-1 infected, antiretroviral therapy-naïe adult subjects</td><td>18</td><td>Table 17 Summary of RPV Concentrations in Plasma and CSF Following Repeat Dose Administration of CAB LA + RPV LA Q4W and Q8W (LATTE-2 CSF Substudy)
<table>
<tr><th></th><th>Q8W (n=15)
Median (Min, Max)</th><th>Q4W (n=3)
Median (Min, Max)</th></tr>
<tr><td>Plasma (ng/mL)</td><td>192 (91.7, 378)</td><td>134 (83.0, 187)</td></tr>
<tr><td>CSF (ng/mL)</td><td>1.84 (0.0, 2.90) [a, b]</td><td>1.67 (1.40, 2.47)</td></tr>
<tr><td>Ratio CSF:Plasma</td><td>0.01 (0.0, 0.01)</td><td>0.01 (0.01, 0.02)</td></tr>
</table>
Table 18 Summary of Percentage of Subjects with CSF HIV-1 RNA levels <50 c/mL and <2 c/mL Following Repeat Dose Administration of CAB LA + RPV LA Q4W and Q8W (LATTE-2 CSF Efficacy Population)
<table>
<tr><th rowspan="2">Visit</th><th colspan="2">Q8W IM
(n=13), n/N (%)</th><th colspan="2">Q4W IM
(n=3), n/N (%)</th></tr>
<tr><th><50 c/mL</th><th>< 2 c/mL</th><th><50 c/mL</th><th><2 c/mL</th></tr>
<tr><td>Substudy Day 8</td><td>13 / 13 (100)</td><td>12 / 13 (92)</td><td>3 / 3 (100)</td><td>3 / 3 (100)</td></tr>
</table>
<결론>
• 중앙값 RPV CSF: 혈장 농도 비율은 0.01로 Q4W 및 Q8W 투여에 대해 비슷했음.
• RPV LA Q4W IM 치료군의 중앙값 RPV CSF 농도는 정상형 HIV-1 바이러스에 대한 최대 IC50의 21배를 상회하였음 (0.081 ng/mL).
• CSF HIV-1 RNA 농도는 CSF 하위시험 시험대상자의 100%에서 50 c/mL 미만이었고 16명 중 15명(94%)에서 2 c/mL 미만이었음.</td></tr>
<tr><td colspan="6">약동약력학(PK/PD)</td></tr>
<tr><td colspan="6">[201585 (ATLAS)] 바이러스학적으로 억제된 HIV-1에 감염된 성인을 대상으로 기존 INI, NNRTI 또는 단백질분해효소 저해제를 기반으로 한 항레트로바이러스 치료에서 지속형 카보테그라비르 + 지속형 릴피비린으로 전환의 유효성, 안전성 및 내약성을 평가한 제3상, 무작위배정, 다기관, 병행군, 비-열등성, 공개 시험</td></tr>
<tr><td>3상</td><td>201585 (ATLAS)</td><td>치료 경험이 있는 시험대상자에 대한 기존 ART에서 CAB + RPV로 전환</td><td>바이러스학적으로 억제된 HIV-1 감염 성인</td><td>618</td><td>PK/유효성 인과관계의 완건한 평가능력을 제한하는 스냅샷(Snapshot) 알고리즘에 근거한 48주차 분석에서 CAB + RPV 치료군에서 ITT-E 집단에 포함된 시험대상자 308명 중 단 5명(1.6%)만이 50 c/mL 이상의(오기) HIV-1 RNA를 나타낸 것으로 확인되었다. 최대 96주차까지 48주차 이후 방문에서 CVF를 나타낸 추가 시험대상자는 없었다.</td></tr>
</table>

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수	결과
					Study 201585 – RPV  Snapshot HIV-1 ≥50 c/mL (Virologic Failure) at Week 48 (Study 201585 n=5) — Median Failure * * * Individual Subject Data Note: 1 subject in Study 201584 did not have PK samples and is not included in figure Subjects identified in blue, pink, and brown were confirmed virologic failures. **Study 201585 - CAB**  All Other Subjects (Study 201585 n=303) — Median Success - - - P5 and P95 Success Note: Success is comprised of subjects with HIV<50 c/mL or 'No virologic Data' per Snapshot algorithm at Week 48 CVF를 나타낸 시험대상자 3명에 대한 RPV 및 CAB 혈장 농도는 방문마다 전체 집단에 대한 기하평균(최소, 최대) 수치와 비교된다(Table 19). CVF를 나타낸 시험대상자 3명에 대한 각 SVF 방문 시점에는 CVF를 나타낸 시험대상자에 대해 관찰된 것보다 더 낮은 RPV 및 CAB 농도를 나타낸 바이러스학적 성공인 시험대상자도 있었다. 단변량 분석에서 마지막 확인 가능한 RPV 최저농도만이 48주차에 나타난 50 c/mL 미만의 HIV RNA에 대한 통계적으로 유의한 예측지표로 유지되었다(교차비[95% CI, p-값] 0.560 [0.315, 0.996, p=0.0486]). RPV 혈장 농도와 관심대상 파라미터(QTc 변화, ALT의 베이스라인 대비 변화 또는 빌리루빈 변화) 간 임상적으로 관련된 인과관계는 없었다: <결론> • CAB + RPV를 투여 받은 시험대상자의 낮은 CVF 발생률을 고려하면, 약물 농도와 CVF 간 인과관계를 입증하는 것은 어렵다. CAB 및 RPV 혈장 농도를 포함하는 여러 요인들은 바이러스학적 실패 발생률과 연관성이 있을 수도 있다. • 약물 농도와 안전성 관심대상 파라미터 간 확인된 인과관계는 없었다.
[201584 (FLAIR)] 항레트로바이러스 치료 경험이 없는 HIV-1에 감염된 성인 참여자를 대상으로 한 인테그라제 억제제 단회 정제 요법에서 전환 후 바이러스 억제 유지를 위한 지속형 근육내 카보테그라비르와 릴피비린의 유효성, 안					

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수	결과
전성 및 내약성을 평가한 제3상, 무작위배정, 다기관, 병행군, 공개 시험					
3상	201584 (FLAIR):	치료 경험이 없는 대치료 경험이 없는 시험대상자에 대한 바이러스학적 억제 유도 후 CAB + RPV로 전환	HIV 감염, 초치료	631	ITT-E 집단에 포함된 시험대상자 283명 중 6명(2.1%)만이 50 c/mL 이상의 HIV-1 RNA를 나타낸 것으로 확인되었다. 이들 시험대상자 6명 중 1명이 OLI 기간 동안 CAB + RPV 치료를 중지한 동안 바이러스학적 반동을 나타냈고 혈장 PK 자료는 없었다. 다른 시험대상자 5명(PK 농도 자료 확인 가능)에 대한 혈장 RPV 및 CAB 개별 농도와 중앙값 농도는 바이러스학적 성공으로 확인된 시험대상자(즉, 48주차의 스냅샷 알고리즘에 따라 50 c/mL 미만의 HIV-1 범주 이내 또는 바이러스학적 자료가 없는 시험대상자)에 대해 도식화되었다(5번째, 95번째 백분위수). 48주차에 50 c/mL 이상의 스냅샷 HIV-1 RNA를 나타낸 LA 치료군의 시험대상자에 대한 CAB와 RPV 혈장 농도-시간 프로파일은 대체로 중앙값 미만이었으나 집단의 나머지 시험대상자에서 관찰된 5번째 및 95번째 백분위수 이내였다(Figure 4). 96주차 분석에서 스냅샷 알고리즘에 따라 50 c/mL 이상의 혈장 HIV-1 RNA를 나타낸 시험대상자 9명/283명은 48주차 시점 결과와 비슷하였다. **Study 201584 – RPV**  Snapshot HIV-1 ≥50 c/mL (Virologic Failure) at Week 48 (Study 201584 n=6) — Median Failure — — — — * * * Individual Subject Data Note: 1 subject in Study 201584 did not have PK samples and is not included in figure Subjects identified in blue, pink, and asteriks were confirmed virologic failures. **Study 201584 - CAB**  All Other Subjects (Study 201584 n=277) — Median Success - - - P5 and P95 Success Note: Success is comprised of subjects with HIV<50 c/mL or 'No virologic Data' per Snapshot algorithm at Week 48 48주차에 50 c/mL 이상의 혈장 HIV-1 RNA를 나타낸 시험대상자 6명 중 4명은 CVF에 대한 기준을 충족하였다(측

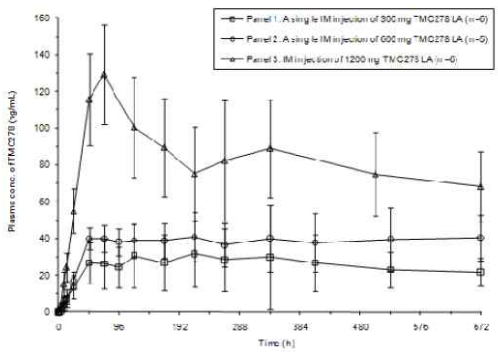
단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수	결과
					정 가능한 혈장 농도를 나타낸 시험대상자 3명 및 OLI 동안 치료를 중지한 이전에 기술된 시험대상자 1명). 최대 96주차까지 48주차 이후 CVF를 나타낸 추가 시험대상자는 없었다. 확장 단계 동안 108주차에 CAB + RPV 치료군에서 추가로 1건의 CVF가 확인되었다. 단변량 분석에서 **HIV-1 아형**(A1 대 기타; 아형 범주의 사후 분석 그룹화), **도입 단계 베이스라인 BMI**(>30 kg/m2), **8주차 RPV 최저농도, 8주차 CAB 최저농도 및 마지막 RPV 최저농도**는 48주차의 50 c/mL 이상 HIV RNA(스냅샷 알고리즘에 근거함)에 대한 통계적으로 유의한(p <0.05) 예측지표로 확인되었다. 다변량 분석에서 다른 것 대비 **HIV-1 아형 A1**(교차비[95% CI; p-값] 114 [9.14, <999; p=<0.001])과 **8주차 RPV 최저농도**(19.5[1.33, 285, p=0.030]; 농도 배가에 따름)만이 50 c/mL 이상의 48주차 HIV-1 RNA에 대한 통계적으로 유의한 예측지표로 유지되었다. RPV 혈장 농도와 관심대상 파라미터(QTc 변화, ALT의 베이스라인 대비 변화 또는 빌리루빈 변화) 간 임상적으로 관련된 인과관계는 없었다. <결론> • CAB + RPV를 투여 받은 시험대상자의 낮은 CVF 발생률을 고려하면, **약물 농도와 CVF 간 인과관계를 입증하는 것은 어렵다**. CAB 및 RPV 혈장 농도를 포함하는 여러 요인들은 바이러스학적 실패 발생률과 연관성이 있을 수도 있다. • 약물 농도와 안전성 관심대상 파라미터 간 확인된 인과관계는 없었다.
[207966 (ATLAS-2M)] 바이러스학적으로 억제된 HIV-1에 감염된 성인을 대상으로 8주마다 또는 4주마다 투여한 지속형 카보테그라비르 + 지속형 릴피비린의 유효성, 안전성 및 내약성을 평가한 제3b상, 무작위배정, 다기관, 병행군, 비-열등성, 공개 시험					
3b상	207966 (ATLAS-2M)	치료 경험이 있는 시험대상자에 대한 CAB + RPV Q8W 또는 CAB + RPV Q4W에 의한 바이러스 억제 유지	바이러스학적으로 억제된 HIV-1 감염성인	1049	CAB + RPV ITT-E 집단에 포함된 시험대상자 1,045명 중 총 14명(1.3%)의 시험대상자(Q8W 9명[1.7%] 및 Q4W 5명[1.0%])가 스냅샷 알고리즘을 근거로 48주차에 50 c/mL 이상의 HIV-1 RNA를 나타낸 것으로 확인되었다. CAB + RPV에 과거 노출되지 않은 사람에서 8주차(첫 주사 후)의 CAB 및/또는 RPV 투여 전 농도와 50 c/mL 이상의 48주차 HIV RNA 결과 간 분명한 인과관계는 없었다. 시험대상자 10명이 CVF에 대한 기준(즉, 2회 연속 200 c/mL 이상의 HIV-1 RNA)을 충족하였으며, Q8W 치료에서 8명(이 중 5명은 베이스라인 NNRTI RAM을 나타냈고, 1명은 베이스라인 NNRTI + INSTI RAM을 나타냄) 및 Q4W 치료에서 2명(이 중 1명은 RPV 내성과 연관된 Q190G를 나타냄)이었다. CVF를 경험한 시험대상자 7명은 과거 CAB + RPV에 노출되지 않았다. CVF를 경험한 시험대상자 3명은 16, 33, 61주의 SVF 방문시 누적 노출에 대해 각각 Study 207966의 1일차 전 Study 201585에서 8, 9, 13주(OLI + 1 ~ 2회 Q4W 주사 방문) 동안 CAB + RPV를 투여 받은 요법에 1 ~ 2주의 과거 노출된 것으로 범주화 되었다. CVF를 나타낸 각 시험대상자에 대한 CAB 및 RPV 혈장

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수	결과
					농도는 동일 방문 당시의 과거 노출량 층화(strata)에 대응하는 전체 집단에 대한 기하평균(최소, 최대) 수치와 비교되었다(Table 22, RAMS를 나타낸 시험대상자의 확인도 포함). 각 방문시 CVF를 나타낸 시험대상자에 대한 SVF 방문에서 관찰된 것보다 더 낮은 CAB 및 RPV 농도를 나타낸 바이러스학적 성공을 나타낸 시험대상자들이 있었다. 전체 집단에 대한 단변량 및 다변량 회귀분석 모두에서 베이스라인 CDC 질병 병기, 베이스라인 BMI 및 첫 주사 후 투여 간격 종료 시점의 8주차 CAB 혈장 농도는 50 c/mL 이상의 48주차 HIV RNA 결과에 대한 통계적으로 유의한 예측지표로 확인되었다. 과거에 노출되지 않은 시험대상자에 대한 단변량 회귀분석에서, 베이스라인 BMI 및 8주차 CAB 혈장 농도(첫 주사 후 투여 간격 종료 시점)는 50 c/mL 이상의 48주차 HIV RNA 결과에 대한 통계적으로 유의한 예측지표로 확인되었다. 과거에 노출되지 않은 시험대상자의 경우, 단변량 분석에서 BMI(>30 kg/m2)만이 50 c/mL 이상의 48주차 HIV RNA 결과에 대한 통계적으로 유의한(교차비[95% CI; (p-값)] 5.626 [1.48, 21.4 (0.011)]) 예측지표로 유지되었고(Mod5.3.5.3/Study 207966 Week 48 CSR/Table 5.2), 다중성에 대한 설명은 없었다. 50 c/mL 이상의 48주차 HIV RNA를 나타낸 시험대상자가 거의 없었고, CAB + RPV에 대한 CVF를 나타낸 시험대상자는 더 적었다는 것과 CVF를 나타냈거나 CAB 및 RPV 농도가 50 c/mL 이상인 HIV RNA를 나타낸 시험대상자에서 관찰된 것과 비슷하면서 바이러스학적 성공인 시험대상자의 비율이 높다는 사실을 고려하면, CAB와 RPV 혈장 농도와 바이러스학적 실패 발생률 간 인과관계를 입증하는 것은 어렵다. 또한, 바이러스 표현형 같은 기타 요인들도 이 분석에 포함되지 않았다. PK 및 바이러스 표현형을 포함하는 여러 요인들이 바이러스학적 실패의 발생률과 연관성이 있을 수도 있다. RPV 혈장 농도와 관심대상 파라미터(베이스라인 대비 QTc 변화, ALT의 베이스라인 대비 최대 변화 또는 베이스라인 대비 총 빌리루빈 변화) 간 임상적으로 확인된 인과관계는 없었다. <결론> • 50 c/mL 이상인 48주차 HIV RNA 결과와 RPV 및/또는 CAB 노출량 간 분명한 인과관계는 없었다. CAB +RPV를 투여 받은 시험대상자에서 낮은 CVF 발생률을 고려하면, 약물 농도와 CVF 간 인과관계를 입증하는 것은 어렵다. PK 및 바이러스 표현형을 포함하는 여러 요인들이 바이러스학적 실패의 발생률과 연관성이 있을 수도 있다. • RPV 농도와 ALT, 총 빌리루빈 및 QTcF 변화를 포함하는 관심대상 안전성 파라미터 간 확인된 분명한 인과관계는 없었다.
[200056 (LATTE-2)] 치료 경험이 없는 시험대상자를 대상으로 바이러스 억제 도입 후 CAB + RPV Q8W 또는 Q4W로 전환(제2b상)					
2b상	200056	치료 경험이 없는 시	HIV-1	309	주사 기간 약동학/약력학 인과관계 **Table 23 Summary of Study Outcomes at Weeks 48 and 96**

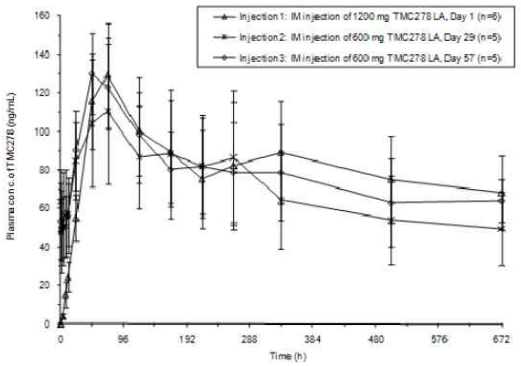
<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 번호</th><th>시험목적</th><th>대상자</th><th>명수</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td>(LATTE-2)</td><td>험대상자를 대상으로 바이러스 억제 도입 후 CAB + RPV Q8W 또는 Q4W로 전환(제2b상)</td><td>infected, antiretroviral therapy-naïe adult subjects</td><td></td><td>
– Snapshot (MSDF) Analysis Following Repeat Dose Administration of CAB LA + RPV LA Q4W and Q8W (LATTE-2, ITT-ME Population)
<table>
<tr><th>Endpoint (Week)</th><th>Outcome</th><th>Q8W IM n=115 n (%)</th><th>Q4W IM n=115 n (%)</th><th>CAB 30 mg + ABC/3TC; n=56 n (%)</th><th>Subtotal IM N=230 n (%)</th></tr>
<tr><td rowspan="2">Week 48</td><td>HIV RNA <50 c/mL, n (%)</td><td>106 (92)</td><td>105 (91)</td><td>50 (89)</td><td>211 (92)</td></tr>
<tr><td>HIV RNA ≥50 c/mL, n (%)</td><td>8 (7)</td><td>1 (<1)</td><td>1 (2)</td><td>9 (4)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Week 96</td><td>HIV RNA <50 c/mL, n (%)</td><td>108 (94)</td><td>100 (87)</td><td>47 (84)</td><td>208 (90)</td></tr>
<tr><td>HIV RNA ≥50 c/mL, n (%)</td><td>5 (4)</td><td>0</td><td>1 (2)</td><td>5 (2)</td></tr>
</table>
Q8W IM 치료군에서는 48주차까지 후속 방문에서 다시 억제된 5명, 주사 불내성으로 중단한 1명, 48주차에 PDVF를 경험한 1명 및 RPV LA의 명백한 오투여(maladministration)로 인한 8주차 유효성 부재로 중단한 1명이 포함하는 시험대상자 8명(7%)이 50 c/mL 이상의 HIV RNA를 나타냈으며, IM 투여 후 1 ~ 4주 뒤 측정 불가능한 RPV 농도, 예상된 범위 이내의 CAB 혈장 농도 동반 및 내성이 없는 바이러스학적 반동을 초래하였다.
Q4W IM 치료군 시험대상자 1명(<1%)은 48주차에 바이러스학적 원인으로 실패하였으나(스냅샷 분석), 후속 시험 방문(56 및 64주차)에서 다시 억제되었다.
경구용 대조약(CAB 30 mg + 2 NRTI) 치료군에서는 시험대상자 1명이 바이러스학적 원인으로 실패하였다(스냅샷 분석).
로지스틱 회귀분석은 50 c/mL 이상의 48주차 스냅샷 HIV RNA와 RPV 및 CAB PK 최저농도 간 연관성을 조사하기 위해 사용되었다. 사후 다변량 분석에서는 공변량 3개(50 c/mL 이상의 1일차 혈장 HIV RNA, ART 도입 4주(16주차 방문 후)보다 더 높은 50 c/mL 미만의 바이러스 억제 달성까지 도달 시간 및48주차 방문 전 마지막 RPV 최저농도)가 50 c/mL 이상인 48주차 HIV RNA 결과에 대한 통계학적 예측지표로 확인되었다:
일부 다른 요인들이 고려되었다. 베이스라인 바이러스 수치(단변량 모형에서 연관성이 있음)는 다변량 모형에서 유지되지 않았다. 마지막 CAB 최저농도, 연령, 성별, 국가 또는 CD4 세포수 범주와 분명한 연관성은 없었다.
PK/PD 평가는 96주차에 반복되지 않았다. 하지만, 160주차 시점에 1일차부터 주사 가능한 투여를 받도록 무작위배정된 시험대상자들의 90%(Q8W IM 치료군) 및 83%(Q4W IM 치료군)는 바이러스학적 억제를 유지하였다(HIV-1 RNA <50 c/mL). 160주차 시점에, 1일차에 경구용 CAB + 2 NRTI를 투여받고 100주차에 선택에 의해 최적화된 주사 가능한 용법용량으로 전환한 시험대상자의 97%(최적화된 투여 일정의 Q8W IM 치료군)와 100%(최적화된 투여 일정의 Q4W IM 치료군)는 바이러스학적 억제를 유지하였다
</td></tr>
</table>

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수	결과
					(HIV-1 RNA <50 c/mL). <결론> • PDVF의 제한된 수로 인해 약물 농도와 PDVF 간 인과관계는 입증하기 어렵다. RPV 및 CAB 혈장 농도와 바이러스 표현형을 포함하는 여러 요인들이 PDVF의 발생률과 연관성이 있을 수도 있다.

■ RPV LA

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 번호</th><th>시험목적</th><th>대상자</th><th>명수</th><th>결과</th></tr>
<tr><td colspan="6">약동학(PK)</td></tr>
<tr><td colspan="6">[TMC278-C158] 안전성 및 단회투여/다회투여 PK
Phase I study in healthy volunteers to examine in an open-label part the safety, tolerability and plasma pharmacokinetics of a single intramuscular injection of a novel TMC278 LA (long acting) formulation at 2 different doses, followed by a double blind, randomized, placebo-controlled part of multiple intramuscular injections of this novel formulation at a selected dose.</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>TMC278-C158</td><td>안전성 및 단회투여/다회투여 PK</td><td>건강</td><td>17</td><td><단회투여 PK>
RPV LA 300, 600 또는 1200 mg의 단회 IM 둔부 근육 주사 후 PK 파라미터는 용량 비례적으로 증가하는 것으로 나타났다.
Table 24 RPV Pharmacokinetic Parameters Following a Single IM Administration of 300, 600, or 1200 mg RPV LA (G001) in the Gluteal Muscle in Healthy Adult Subjects (TMC278-C158)
<table>
<tr><th rowspan="2">PK Parameter (mean ± SD)</th><th>Panel 1</th><th>Panel 2</th><th>Panel 3</th></tr>
<tr><th>RPV LA 300 mg</th><th>RPV LA 600 mg</th><th>RPV LA 1200 mg</th></tr>
<tr><td>n</td><td>6</td><td>5</td><td>6</td></tr>
<tr><td>Cmax (ng/mL)</td><td>38.58 ± 25.16</td><td>47.56 ± 12.98</td><td>139.5 ± 16.10</td></tr>
<tr><td>tmax a (h)</td><td>276 (48.0 – 528)</td><td>216 (120 – 672)</td><td>72.0 (48.0 – 120)</td></tr>
<tr><td>AUC14d (ng•h/mL)</td><td>8867 ± 5097</td><td>12,060 ± 2939</td><td>29,550 ± 6772</td></tr>
<tr><td>AUC28d (ng•h/mL)</td><td>17,090 ± 8907</td><td>25,240 ± 8184</td><td>55,350 ± 13,550</td></tr>
<tr><td>AUClast (ng•h/mL)</td><td>35,710 ± 14,970</td><td>77,840 ± 31,560</td><td>–</td></tr>
<tr><td>AUCinf (ng•h/mL)</td><td>48,680 ± 19,620 b</td><td>106,400 ± 35,570 b</td><td>–</td></tr>
<tr><td>t1/2 (days)</td><td>44.29 ± 23.55</td><td>60.67 ± 19.55</td><td>–</td></tr>
</table>
Figure 10 Mean (SD) RPV Plasma Concentration-Time Profiles Following a Single IM Administration of 300, 600, or 1200 mg RPV LA (G001) in the Gluteal Muscle in Healthy Adult Subjects (TMC278-C158)


<다회투여 PK>
Table 25 RPV Pharmacokinetic Parameters Following Successive Q4W IM Administration of</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 번호</th><th>시험목적</th><th>대상자</th><th>명수</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>
1200/600/600 mg RPV LA (G001) in the Gluteal Muscle in Healthy Adult Subjects (TMC278-C158)
<table>
<tr><th>PK Parameter (mean ± SD)</th><th>Injection 1 RPV LA 1200 mg</th><th>Injection 2 RPV LA 600 mg</th><th>Injection 3 RPV LA 600 mg</th></tr>
<tr><td>n</td><td>6</td><td>5</td><td>5</td></tr>
<tr><td>C0 (ng/mL)</td><td>–</td><td>63.46 ± 16.97</td><td>53.42 ± 19.68</td></tr>
<tr><td>Cmax (ng/mL)</td><td>139.5 ± 16.10</td><td>119.5 ± 40.06</td><td>131.6 ± 19.05</td></tr>
<tr><td>tmax (h) [a]</td><td>72.0 (48 – 120)</td><td>48.0 (24.0 – 72.0)</td><td>48.0 (48.0 – 72.0)</td></tr>
<tr><td>C24d (ng/mL)</td><td>68.12 ± 18.99</td><td>49.40 ± 19.02</td><td>63.98 ± 11.05</td></tr>
<tr><td>AUC14d (ng•h/mL)</td><td>29,550 ± 6772</td><td>28,800 ± 8961</td><td>30,260 ± 6717</td></tr>
<tr><td>AUC28d (ng•h/mL)</td><td>55,350 ± 13,550</td><td>47,420 ± 1583</td><td>52,810 ± 13,070</td></tr>
<tr><td>AUCinf (ng•h/mL)</td><td>–</td><td>–</td><td>266,300 ± 129,400 [b]</td></tr>
<tr><td>t1/2 (days)</td><td>–</td><td>–</td><td>90.79 ± 41.32</td></tr>
</table>
Figure 11 Mean (SD) RPV Plasma Concentration-Time Profiles Following Successive Q4W IM Administration of RPV LA (G001) 1200/600/600 mg in the Gluteal Muscle in Healthy Adult Subjects (TMC278-C158)


RPV LA의 각각 IM 주사 후, RPV 혈장 농도는 첫날 동안 빠르게 증가하였으며, IM 주사 후 2 ~ 3일 뒤 중앙값 tmax를 나타냈다. 이로 인해, 주사 부위로부터 RPV의 더 점진적인 방출이 있었고 안정적 혈장 농도-시간 프로파일로 나타났다. 세번째 주사(600 mg) 후 평균 Cmax는 132 ng/mL였으며, 세번째 주사 후 28일 뒤 혈장 농도는 64 ng/mL였고 평균 t1/2는 91일이었다.
<결론>
• 300 mg, 600 mg 또는 1200 mg 단회 RPV LA IM 주사 후, RPV Cmax, AUC14d 및 AUC28d는 용량에 비례하여 증가한 것으로 나타났다. tmax 범위는 48시간부터 672시간 사이였다.
• RPV LA 1200 mg 투여 후 RPV LA 600 mg을 후속적으로 2회 투여(28일 간격)한 결과 각 투여 후 비슷한 PK 파라미터(Cmax, AUC14d 및 AUC28d)가 나타났다. 최고 혈장 농도 도달까지 시간은 각 투여 후 비슷하였다(범위: 24-120 h).
• 평균 겉보기 최종 t1/2는 91일이었다.
</td></tr>
<tr><td colspan="6">[TMC278LAHTX1001] 단회투여 PK RPV LA G001 (냉장 보관의 영향)
A Phase I open-label, randomized, parallel-group study in healthy subjects to investigate the effect of different storage conditions of a long-acting nanosuspension of rilpivirine on the single-dose plasma pharmacokinetics of rilpivirine after intramuscular injection</td></tr>
</table>

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수	결과
1상	TMC278LAHTX1001	단회투여 PK RPV LA G001 (냉장 보관의 영향)	건강		6.3 참조 <결론> • 실온 보관은 RPV LA G001 제제의 입자 크기에 영향을 주며, 이는 IM 주사 후 RPV 생체이용률을 감소시킨다. 따라서, RPV LA G001 제제는 냉장온도에 보관해야 한다 (2° C ~ 8° C).
[TMC278LAHTX1002] 단회투여 PK RPV LA G001 (입자 크기 분포의 영향) A Phase I, open-label, randomized, parallel-group study in healthy subjects to investigate the effect of different particle sizes on the single-dose pharmacokinetics of rilpivirine after intramuscular injection of a long-acting nanosuspension					
1상	TMC278LAHTX1002	단회투여 PK RPV LA G001 (입자 크기 분포의 영향)	건강		<결론> • RPV LA 제제의 입자 크기 분포는 IM 주사 후 PK 프로파일(즉, 방출속도)에 영향을 주었다. 비슷한 순위가 생체외 및 생체내에서 관찰되었다. • RPV LA는 제거를 제한하는 흡수 속도를 특징(flip-flop PK)으로 하기 때문에 긴 겉보기 반감기는 약 90일이다.

■ 경구용 CAB + 경구용 RPV

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수	결과
[200056 (LATTE-2)] 항바이러스 치료 경험이 없는 HIV-1에 감염된 성인 시험대상자를 대상으로 GSK1265744 + 아바카비르/라미부딘 경구 요법에 대한 바이러스 억제 도입 후 바이러스 억제 유지를 위해 GSK1265744 + TMC278 지속형 근육내 요법을 평가한 제2b상 시험 A Phase IIb study evaluating a long-acting intramuscular regimen of GSK1265744 plus TMC278 for the maintenance of virologic suppression following an induction of virologic suppression on an oral regimen of GSK1265744 plus abacavir/lamivudine in HIV-1-infected, antiretroviral therapy-naive adult subjects					
2b상	200056 (LATTE-2)	치료 경험이 없는 시험대상자를 대상으로 바이러스 억제 도입 후 CAB + RPV Q8W 또는 Q4W로 전환 (도입 기간의 마지막 4주)	HIV 양성, ART naive	도입 요법 309 유지 요법 292	<PK> 기하평균 수치는 경구용 CAB 및 RPV에 대한 과거 자료와 일치하였다. Table 28 Summary of Steady State Plasma RPV Trough Concentrations Following Oral RPV 25 mg Once Daily Administration in HIV-infected Subjects (Predose Day 1 of LA Treatment, PK Summary Population) Regimen (Oral) (N=286) / Geometric Mean [95% CI] (CVb%) (n=246) / Plasma RPV C0 (ng/mL) CAB 30 mg once daily + RPV 25 mg once daily: 65.11 [61.1, 69.4] (54) <결론> • 기하평균 RPV 최저 혈장 농도는 건강한 시험대상자와 HIV-1에 감염된 시험대상자를 대상으로 한 경구용 RPV의 과거 자료와 일치하였다.
[LAI116482 (LATTE)] 항바이러스 치료 경험이 없는 HIV-1에 감염된 성인 시험대상자를 대상으로 HIV-1 바이러스 억제 도입을 위한 경구용 GSK1265744와 뉴클레오사이드 역전사효소 저해제 병용 후 경구용 GSK1265744와 경구용					

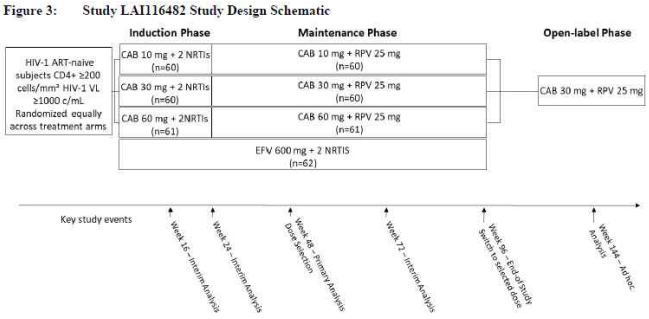
<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 번호</th><th>시험목적</th><th>대상자</th><th>명수</th><th>결과</th></tr>
<tr><td colspan="6">릴피비린이 병용된 경우의 바이러스 억제 유지 평가가 이어진 제2b상 용량 범위 결정 시험
A Phase IIb, dose ranging study of oral GSK1265744 in combination with nucleoside reverse transcriptase inhibitors for induction of HIV-1 virologic suppression followed by an evaluation of maintenance of virologic suppression when oral GSK1265744 is combined with oral rilpivirine in HIV-1-infected, antiretroviral therapy naive adult subjects</td></tr>
<tr><td>2b상</td><td>LAI116482
(LATTE)</td><td>경구용 CAB 용량 범위 결정 시험 (10 – 60mg 1일 1회) – 유지 기간(+ 경구용 RPV)</td><td>HIV 양성, ART naive</td><td>244</td><td>


Table 29 Summary of Steady-State Plasma RPV Trough Concentrations (Combined Week 26 and Week 36) Following Oral RPV 25 mg Once Daily in HIV-infected Subjects (Maintenance Phase, PK Summary Population)
<table>
<tr><th rowspan="2">PK Parameter</th><th colspan="3">CAB Treatment Group</th></tr>
<tr><th>CAB 10 mg</th><th>CAB 30 mg</th><th>CAB 60 mg</th></tr>
<tr><td>RPV</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Individual Average C0 [a, b] (ng/mL)</td><td>60.5 [49.9, 73.3] (77)</td><td>72.0 [64.6, 80.2] (40)</td><td>78.0 [67.6, 89.9] (59)</td></tr>
</table>
CAB 용량 3개 모두 빠르고 지속적인 바이러스 반응을 나타냈고 겉보기 용량-반응 인과관계가 관찰되었다. 일차 평가변수인 24주차에 걸친 50 c/mL 미만의 혈장 HIV-1 RNA을 달성한 시험대상자의 전체 반응률 87%는 CAB + 2 NRTI를 투여 받은 시험대상자에서 관찰되었고 96주차에 걸친 CAB + RPV 치료 동안 지속되었다(72주 동안 CAB +RPV에 의한 전체 반응률은 76%).
시험대상자 3명이 유지 기간(CAB + RPV)의 평가변수인 48주차 시점 바이러스학적 실패를 경험하였다. CAB 30 mg + RPV 25 mg 1일 1회에 무작위배정된 시험대상자 1명은 36주차에 PDVF 기준을 충족하였고 시험 평균과 일치하는 혈장 CAB 및 RPV 농도를 나타냈다. CAB 10 mg + RPV 25 mg 1일 1회에 무작위배정된 시험대상자 1명은 48주차에 PDVF 기준을 충족하였고 시험 평균 미만의 혈장 CAB 및 RPV 농도를 나타냈다. CAB 10 mg + RPV 25 mg 1일 1회에 무작위배정된 시험대상자 1명은 48주차에 50 c/mL 이상의 HIV-1 RNA를 나타냈으나(스냅샷 실패), 바이러스학적 실패 확정 전 추적관찰이 소실되었다. 이 시험대상자는 시험 평균 미만의 혈장 CAB 및 RPV 농도를 나타냈으며, 비순응과 일치하였다.
<결론>
• RPV 개별 평균 C0의 기하평균은 RPV 25 mg 1일 1회와 CAB 10 mg, 30 mg, 60 mg 1일 1회 투여 후 각각 60.5 ng/mL, 72.0 ng/mL, 78.0 ng/mL였다.
• RPV 또는 CAB PK와 바이러스검사 결과 간 확인된 인과</td></tr>
</table>

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수	결과
					관계는 없었다.

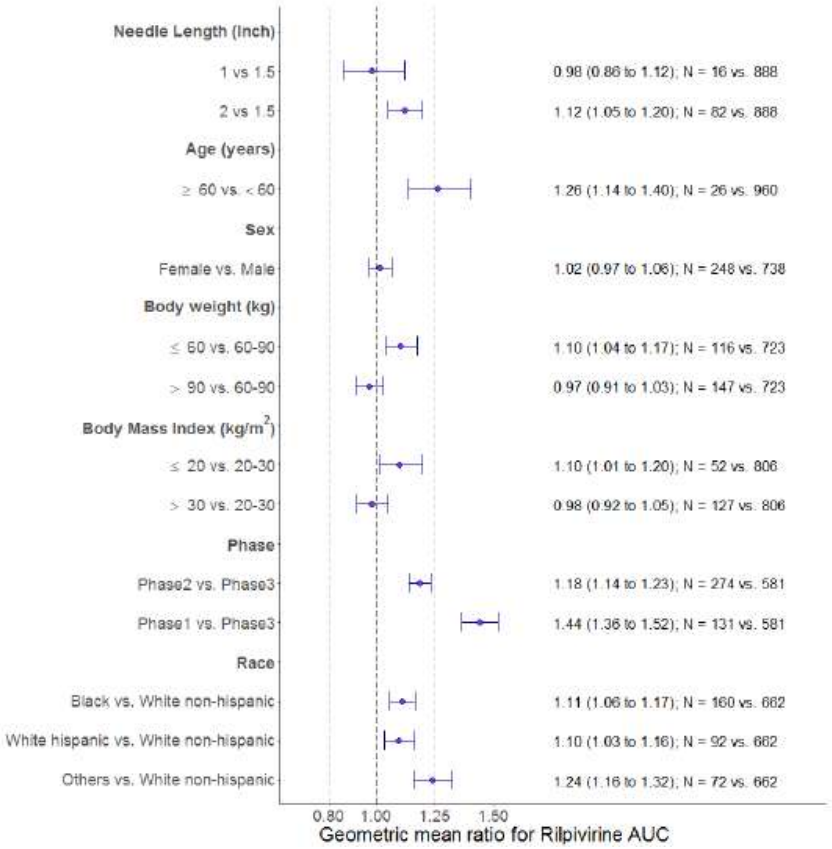
■ 경구용 RPV : 에듀란트정 허가자료 재제출

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 체중, 성별, 연령, 인종: PopPK 분석에서 평가된 공변량(m2.7.2 3.2.7.3.)

- RPV LA의 IM 투여 후 RPV PK에 대한 다른 내적 요인의 영향을 더 평가하기 위한 공변량 분석이 실시되었다. 경구 투여 후 RPV의 동태에 대해 확인된 임상적으로 관련된 공변량은 없었기 때문에, 현재 공변량 분석은 RPV LA의 IM 투여 후 RPV의 흡수 파라미터에 대한 공변량의 영향에 중점을 두었다. 분석에 포함된 공변량은 성별, 연령, 인종, 체중, BMI, 환자 상태 및 바늘 길이였다(Section 2.3).
- Figure 17은 RPV LA의 IM 주사 후 RPV 노출량(AUC)에 대한 다른 공변량들의 영향을 요약한다.

Figure 17 Forest Plot for the Covariate Evaluation for RPV PK after IM Administration of RPV LA



- IM 투여 후 RPV PK에 대한 신체 조성(체중, BMI)의 임상적으로 관련된 영향은 없었다. 신체 조성이 영향의 부재를 근거로 예상된 바와 같이, 다른 바늘 길이가 RPV LA IM 주사에 사용된 경우 RPV 노출량의 임상적으로 관련된 차이도 없었다.
- IM 투여 후 RPV PK에 대한 성별 간 임상적으로 관련된 차이는 없었다.
- 연령은 IM 주사 후 RPV Cmax에 대해 약간의 영향을 나타내며 RPV의 빠른 일차 흡수 속도 PK 파라미터(KA2)와 통계적으로 유의한 연관성이 있었다(Section 2.3). 하지만, 연령의 영향은 RPV AUC에 대한 제한적 영향으로 인해 임상적으로 관련된 것으로 간주되지 않았다.

- IM 투여 후 RPV PK에 대한 인종 간 임상적으로 관련된 차이는 없었다.

• 신장애 환자

[사용상의 주의사항]
8. 신장애 환자
신장애 환자에게 이 약의 용량 조절이 필요하지 않다.

- RPV의 신장 배설이 무시해도 될 정도라는 관점에서 RPV에 대한 신장애의 영향을 조사한 특정 시험은 실시되지 않았다.
- RPV PK에 대한 신장 기능의 어떠한 영향도 투여 경로와 독립적일 수 있다. 경구용 RPV 개발 동안 집단 PK 분석에서는 추정된 사구체 여과율이 RPV의 CL/F에 영향을 주는 유의한 공변량은 아닌 것으로 나타났으며, RPV 노출량은 경증 신장애를 나타낸 시험대상자와 정상 신기능을 나타낸 시험대상자 간 차이가 없었다 (Mod5.3.5.3/TMC278-0016435/Section 5.5).
- 경구용 RPV와 일관되게 RPV LA의 용량 조절은 경증 또는 중등도 신장애 환자에 대해 필요하지 않았다. RPV LA는 중증 신장애 환자 또는 말기 신장질환 환자에서 유해한 효과를 유의하고 모니터링을 늘려 사용되어야 하는데, 이들 환자에서 입수된 정보가 제한적이거나 없으며, RPV 농도는 신장 기능부전에 따른 흡수, 분포 및 대사의 변화로 인해 증가될 수도 있기 때문이다. RPV는 혈장 단백질과 매우 잘 결합하기 때문에 혈액투석 또는 복막투석과 같은 신대체 요법(renal replacement therapy)에 의해 크게 제거될 가능성은 거의 없다.

• 간장애 환자

[사용상의 주의사항]
9. 간장애 환자
경증 또는 중등증의 간장애 환자(Child-Pugh score A 또는 B)에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약은 중증 간장애 환자(Child-Pugh score C)에 대해서는 연구되지 않았다.

- RPV는 주로 간에서 대사되고 제거된다. 간장애의 RPV PK에 대한 영향은 경구용 RPV 개발 동안 평가되었으며, 투여 경로는 독립적이다. 경증 또는 중등도 간장애를 나타낸 시험대상자를 대상으로 RPV 25 mg 1일 1회를 사용한 Study TMC278-C130에서 입수된 결과(Appendix Table 2)는 RPV 용량 조절이 필요하지 않음을 나타냈다. RPV의 다회투여 노출량은 경증 간장애를 나타낸 시험대상자(Child-Pugh Class A, n=8)에서 47% 더 높았고 중등도 간장애를 나타낸 시험대상자(Child-Pugh Class B, n=8)에서 5% 더 높았는데, 임상적으로 관련된 것으로 간주되지 않는다.
- 경구용 RPV와 일관되게 RPV LA의 용량 조절은 경증(Child-Pugh Class A) 또는 중등도(Child-Pugh Class B) 간장애 환자를 대상으로 필요하지 않다. RPV(경구용 또는 LA)는 중증 간장애 환자(Child-Pugh Class C)를 대상으로 시험되지 않았다.
- 베이스라인에서 HCV 항체 양성이었고 RPV LA 치료 중인 시험대상자에 대한 RPV 농도는 전체 시험 집단과 비슷하였다. 또한, 집단 약동학 분석에서는 B형 및/또는 C형 간염 바이러스 동시 감염이 경구용 RPV 투여 후 RPV 노출량에 대해 임상적으로 유의한 영향이 없다고 나타났다.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

• 약물-약물상호작용(DDI)

- 에듀란트정 허가 시 제출자료를 요약하면, 테노포비르 디소프록실 푸마르산염(tenofovir disoproxil fumarate),

디다노신(didanosine), rtv-증강 로피나비르(lopinavir), rtv-증강 다루나비르(darunavir), 케토코나졸(ketoconazole), 실데나필(sildenafil), 아토르바스타틴(atorvastatin), 노르에틴드론(norethindrone)과 에티닐 에스트라디올(ethinyl estradiol)을 함유한 경구 피임제, 메타돈(methadone), 파라세타몰(paracetamol), 클로르족사존(chlorzoxazone), 랄테그라비르(raltegravir), 메트포르민(metformin) 및 디곡신(digoxin)과 RPV 사이에 관찰된 임상적으로 유의한 약물 상호작용은 없었음. RPV LA는 강력한 CYP3A 유도제와는 사용 금기이며, 이는 RPV 혈장 농도의 유의한 감소가 리팜피신(rifampicin) 및 리파부틴(rifabutin)에 의해 관찰되었기 때문임.

- 경구용 RPV와 위산 조절제(양성자 펌프 저해제[예, 오메프라졸], H_2 수용제 길항제[예, 파모티딘])/의 상호작용은 주사제인 신청품목과 연관성 없으므로 신청사항에서 제외함.
- 또한, DDI Study LAI116181은 RPV와 CAB 간 그리고 RPV와 DTG 간 상호작용이 없음을 증명하였음.

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 번호</th><th>시험목적</th><th>대상자</th><th>명수</th><th>결과</th></tr>
<tr><td colspan="6">[LAI116181] 건강한 성인 시험대상자를 대상으로 GSK1265744와 릴피비린 및 돌루테그라비르와 릴피비린의 약동학 및 안전성을 평가한 제1상, 공개, 교차 시험
A Phase I, open-label, crossover study to evaluate the pharmacokinetics and safety of GSK1265744 and rilpivirine and dolutegravir and rilpivirine in healthy adult subjects</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>LAI116181</td><td>카보테그라비르 또는 돌루테그라비르(dolutegravir)와 릴피비린 간 약물 상호작용</td><td>건강</td><td>11</td><td>
Table 30 Summary and Statistical Analysis of Selected Plasma CAB Pharmacokinetic Parameters Following Repeat Dose Administration of CAB with and without RPV for 12 Days (LAI116181, CAB PK Summary Population)
<table>
<tr><th rowspan="2">Plasma CAB PK Parameter</th><th colspan="2">Geometric Mean [95% CI] (CVb%)</th><th>GLS Mean Ratio (90% CI)</th></tr>
<tr><th>CAB (n=11)</th><th>CAB + RPV (n=11)</th><th>CAB + RPV vs. CAB (n=11)</th></tr>
<tr><td>AUC(0-tau) (μg.h/mL)</td><td>142 [118, 171] (28)</td><td>159 [138, 183] (21)</td><td>1.12 (1.05, 1.19)</td></tr>
<tr><td>Cmax (μg/mL)</td><td>8.22 [6.83, 9.89] (28)</td><td>8.65 [7.69, 9.72] (18)</td><td>1.05 (0.963, 1.15)</td></tr>
<tr><td>Ctau (μg/mL)</td><td>4.65 [3.73, 5.78] (33)</td><td>5.29 [4.49, 6.23] (25)</td><td>1.14 (1.04, 1.24)</td></tr>
</table>
Table 31 Summary and Statistical Analysis of Selected Plasma RPV Pharmacokinetic Parameters Following Repeat Dose Administration of RPV with and without CAB for 12 Days (LAI116181, RPV PK Summary Population)
<table>
<tr><th rowspan="2">Plasma RPV PK Parameter</th><th colspan="2">Geometric Mean [95% CI] (CVb%)</th><th>GLS Mean Ratio (90% CI)</th></tr>
<tr><th>RPV (n=11)</th><th>CAB + RPV (n=11)</th><th>CAB + RPV vs. RPV (n=11)</th></tr>
<tr><td>AUC(0-tau) (ng.h/mL)</td><td>2473 [2034, 3008] (30)</td><td>2441 [1916, 3110] (37)</td><td>0.987 (0.890, 1.09)</td></tr>
<tr><td>Cmax (ng/mL)</td><td>171 [137, 213] (34)</td><td>165 [120, 226] (50)</td><td>0.963 (0.849, 1.09)</td></tr>
<tr><td>Ctau (ng/mL)</td><td>87.4 [66.8, 114] (42)</td><td>80.3 [58.6, 110] (50)</td><td>0.919 (0.789, 1.07)</td></tr>
</table>
<결론>
• 약물 각각의 PK 파라미터는 RPV와 CAB 간 상호작용이 없음을 증명한 병용요법으로 투여된 것과 비슷하였다.
</td></tr>
</table>

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- 결과

  성인의 경우 연령, 성별, 인종 및 몸 크기(체중, 체질량지수[BMI]) 등의 공변량이 IM 투여 이후 RPV의 PK에 임상적으로 유의미한 영향을 미치지 않는 것으로 나타났기 때문에, 이러한 공변량과 관계없이 용량을 조정하지 않고 RPV LA를 투여할 수 있다(Mod2.7.2/Sec3.2.7.3). RPV LA의 IM 투여 이후 RPV의 PK는 청소년과 소아(18세 미만)를 대상으로 평가되지 않았다.

  RPV LA의 IM 투여 이후, RPV의 PK에 미치는 여러 내인성 요인의 영향을 평가하기 위해, 공변량 분석을 실시하였다(Mod2.7.2/Sec3.2.7.3). 경구 투여 이후 RPV의 분포와 관련하여 임상적으로 유의미한 공변량이 확인되지 않았기 때문에, 현재의 공변량 분석은 RPV LA의 IM 투여 이후 흡수 모수에 미치는 공변량의 영향에 초점을 맞추고 있다. 분석에 포함된 공변량은 성별, 연령, 인종, 체중, BMI, 환자의 상태 및 주사바늘 길이였다.

- IM 투여 이후 RPV의 PK에 미치는 신체 조성(체중, BMI)의 임상적으로 유의미한 영향은 존재하지 않았다. 예상대로, 신체 조성의 그러한 영향이 존재하지 않았다는 점으로 볼 때, RPV LA의 IM 주사를 위해 다양한 바늘 길이를 사용했을 경우 RPV 노출량 간의 임상적으로 유의미한 차이도 존재하지 않았다.
- IM 투여 이후 RPV의 PK에서 성별 간에 임상적으로 유의미한 차이는 존재하지 않았다.
- 연령은 RPV의 빠른 1차 흡수 PK 파라미터(KA2)와 통계적으로 유의하게 관련되었으며, 일부 연령이 IM 주사 이후 RPV의 Cmax에 영향을 미쳤다. 하지만, RPV의 AUC에 대한 영향이 제한적이었기 때문에, 연령의 영향은 임상적으로 유의한 것으로 보이지 않았다.
- IM 투여 이후 RPV의 PK에서 인종 간에 임상적으로 유의미한 차이는 존재하지 않았다.

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

- 건강한 사람과 환자에서의 PD 및 PK/PD
- QT 시험

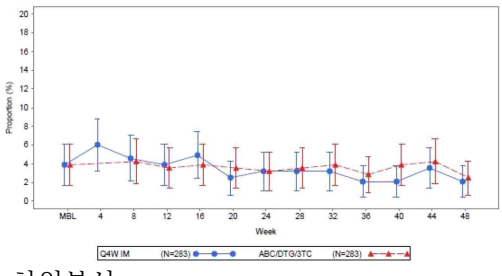
- RPV(경구용 및 LA) 개발에 걸쳐 치료 용량을 초과하는 경구용 RPV 용량에서만 나타난 QT 연장을 제외하면 RPV 혈장 농도와 상관관계가 있는 것으로 밝혀진 안전성 파라미터는 없었다. RPV LA의 권장된 600 mg 월 1회 투여 평균 RPV 항정상태 Cmax는 143 ng/mL였으며, 이는 TQT 시험에서 치료 용량을 초과하는 경구용 RPV 용량인 75 mg 1일 1회와 300 mg 1일 1회의 평균 항정상태 Cmax보다 각각 4.4배 및 11.6배 더 낮은 것이었다. RPV LA에 대해 권장된 900 mg 2개월에 한번 투여의 평균 항정상태 RPV Cmax는 155 ng/mL로 치료 용량을 초과하는 경구용 RPV 용량인 75 mg 1일 1회와 300 mg 1일 1회의 평균 항정상태 Cmax보다 각각 4.1배 및 10.7배 더 낮은 것이다. RPV 25 mg 1일 1회에 대한 평균 항정상태 Cmax는 247 ng/mL였으며, 이는 QTc에 대한 임상적으로 관련된 영향과 연관성이 없다.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

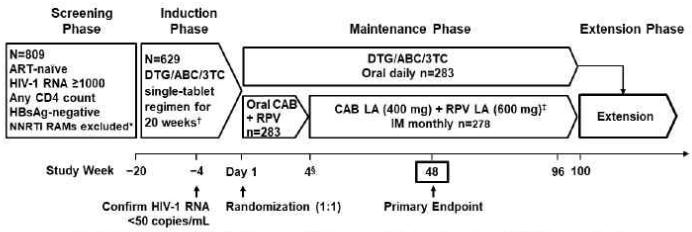
<table>
<tr><th>단계</th><th>대상환자</th><th>투여약물/투여용량/
투여기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td colspan="5">§ pivotal 시험(201584, FLAIR) 2016.10.27.~2018.8.30.(48주차 데이터마감일)</td></tr>
<tr><td colspan="5">항레트로바이러스 치료 경험이 없는 HIV-1에 감염된 성인 참여자를 대상으로 한 인테그라제 억제제 단회 정제 요법에서 전환 후 바이러스 억제 유지를 위한 지속형 근육내 카보테그라비르와 릴피비린의 유효성, 안전성 및 내약성을 평가한 제3상, 무작위배정, 다기관, 병행군, 공개 시험</td></tr>
<tr><td>3상
(11개국 108개 시험기관)</td><td>항레트로바이러스(antiretroviral, ARV) 초치료 HIV-1 감염 성인
돌루테그라비르(DTG)/아바카비르(ABC)/라미부딘(3TC)(또는 DTG+2개의 비ABC 뉴클레오티드 역전사효소 억제제[NRTI])의 20주 경구 유도 후 16주차(제-4주)에 HIV-1 리보핵산(ribonucleic acid, RNA) <50 copies (c)/mL 무작위배정(1:1)</td><td>경구 요법을 지속하거나 최소 4 - 5주의 경구 CAB + 경구 RPV 후 CAB 및 RPV LA 제형의 1개월 1회 주사로 전환</td><td><u>1차 유효성</u>
스냅샷 알고리즘에 따른 48주 혈장 HIV-1 RNA ≥ 50c/mL(바이러스학적 실패) 시험대상자 비율
<u>2차 유효성</u>
48주 혈장 HIV-1 RNA <50 c/mL 시험대상자 비율, 바이러스학적 실패(confirmed virologic failure, CVF; 이전 <200 c/mL 억제 후 2회 연속 혈장 HIV-1 RNA 수치 ≥200 c/mL) 시험대상자 비율, 48주 포함 시간 경과 CD4+ 세포 수의 절대값 및 베이스라인 대비 변화, 치료만족도 조사결과 등

<u>안전성</u>
노출 범위, 특별 관심 범주를 포함한 이상사례(AE), 실험실 시험, 활력 징후, 골생체표지자 및 심전도의 요약 등</td><td><u>1차유효성평가</u>
• ITT-E 모집단에서 제48주 혈장 HIV-1 RNA ≥50 c/mL인 시험대상자는 시험군(CAB+RPV Q4W)에서 2.1%, 대조군(CAR)에서 2.5%로 바이러스억제에 실패함
• 6% 비열등성 한계에 기반하여, 제48주 일차 유효성 분석에서는 -0.4(-2.8, 2.1)의 보정된 치료 차이에 대한 95% CI 상한이 6% 미만이었으며 이에 따라 CAR 대비 CAB + RPV Q4W의 비열등성 입증
• 층화 요인(베이스라인 HIV-1 RNA 및 출생 성별) 및 추가 하위군 분석(연령, 인종, 베이스라인 CD4+ 수 및 베이스라인 CDC 질병 단계) 전반의 치료 차이는 일차 평가변수의 전체 모집단 분석에서 관찰된 비열등성 소견과 일치
Table 16 Summary of Analysis for Proportion of Subjects with Plasma HIV-1 RNA ≥50 c/mL at Week 48 (Maintenance Phase) Snapshot Analysis (ITT-E and PP Populations)</td></tr>
<tr><td colspan="5">
<table>
<tr><th>Treatment</th><th>N</th><th>Number of HIV-1 RNA ≥50 c/mL/ Total Assessed (%)</th><th>Difference in Proportion (95% CI)[a]</th><th>Adjusted Difference in Proportion (95% CI)[b]</th></tr>
<tr><td colspan="5">ITT-E Population</td></tr>
<tr><td>CAB + RPV</td><td>283</td><td>6/283 (2.1)</td><td rowspan="2">-0.4 (-2.8, 2.1)</td><td rowspan="2">-0.4 (-2.8, 2.1)</td></tr>
<tr><td>CAR</td><td>283</td><td>7/283 (2.5)</td></tr>
<tr><td colspan="5">PP Population</td></tr>
<tr><td>CAB + RPV</td><td>278</td><td>6/278 (2.2)</td><td rowspan="2">-0.3 (-2.8, 2.2)</td><td rowspan="2">-0.3 (-2.8, 2.2)</td></tr>
<tr><td>CAR</td><td>282</td><td>7/282 (2.5)</td></tr>
</table>
Data Source: Table 2.1 and Table 2.2
a. Difference: proportion on CAB + RPV - proportion on CAR
b. Based on CMH stratified analysis adjusting for the following Baseline stratification factors: sex at birth (male, female) and Induction Baseline (Week -20) HIV-1 RNA (<100,000, ≥100,000 c/mL)
Note: In the Data Source tables and figures, the CAB + RPV group is listed as Q4W IM and the CAR group as ABC/DTG/3TC.
Figure 3 Proportion (95% CI) of Subjects with HIV-1 RNA ≥50 c/mL by Visit (Maintenance Phase) Snapshot Analysis (ITT-E Population


* 하위분석
Table 18 Treatment by Strata Tests of Homogeneity for Proportion of Subjects with Plasma HIV-1 RNA ≥50 c/mL at Week 48 (Maintenance Phase) - Snapshot Analysis - (ITT-E Population)</td></tr>
<tr><td colspan="5">
<table>
<tr><th>Analysis Strata</th><th></th><th>Treatment</th><th>N</th><th>Number of HIV-1 RNA ≥50 c/mL/ Total Assessed</th><th>Difference in Proportion (95% CI)[a]</th></tr>
<tr><td rowspan="5">Sex at birth</td><td rowspan="2">Female</td><td>CAB + RPV</td><td>63</td><td>3/ 63 (4.8)</td><td rowspan="2">3.2 (-4.3, 12.0)</td></tr>
<tr><td>CAR</td><td>64</td><td>1/ 64 (1.6)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Male</td><td>CAB + RPV</td><td>220</td><td>3/220 (1.4)</td><td rowspan="2">-1.4 (-4.7, 1.6)</td></tr>
<tr><td>CAR</td><td>219</td><td>6/219 (2.7)</td></tr>
<tr><td colspan="4">P-value for test of homogeneity[b]</td><td>0.179</td></tr>
<tr><td rowspan="5">Induction Baseline (Week -20) HIV-1 RNA (c/mL)</td><td rowspan="2"><100,000</td><td>CAB + RPV</td><td>227</td><td>4/227 (1.8)</td><td rowspan="2">-0.4 (-3.6, 2.5)</td></tr>
<tr><td>CAR</td><td>227</td><td>5/227 (2.2)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">≥100,000</td><td>CAB + RPV</td><td>56</td><td>2/ 56 (3.6)</td><td rowspan="2">0.0 (-9.2, 9.2)</td></tr>
<tr><td>CAR</td><td>56</td><td>2/ 56 (3.6)</td></tr>
<tr><td colspan="4">P-value for test of homogeneity[b]</td><td>0.907</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td colspan="4"><시험방법></td></tr>
</table>

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과

A.



*NNRTI RAMS but not K103N were exclusionary; †DTG plus 2 alternative non-ABC NRTIs was permitted if participant was intolerant or HLA-B*5701-positive; (n=3) as last regimen during induction; n=2 discontinued during induction, n=14 randomized to CAB LA + RPV LA, n=14 randomized to DTG/ABC/3TC arm and continued on DTG plus 2 alternative non-ABC NRTIs in Maintenance Phase); ‡Participants who withdraw/complete CAB LA + RPV LA enter 52-week long-term follow-up; §Participants received initial loading doses of CAB LA 600 mg and RPV LA 900 mg at Week 4. Beginning Week 8, participants received CAB LA 400 mg + RPV LA 600 mg injections every 4 weeks

<선정기준>

본 시험에는 ART 치료경험이 없는 (HIV-1 감염 진단 후 어떤 ART로든 과거 치료≤10일) 18세 이상의 HIV-1 감염 (스크리닝 당시 혈장 HIV-1 RNA ≥1000 c/mL) 남성 및 여성 (임신하지 않음, 수유하지 않음, 적절한 피임법 사용)이 모집되었다.

2차유효성평가

Table 17 Summary of Study Outcomes (Plasma HIV-1 RNA of 50 c/mL cut off) at Week 48 (Maintenance Phase) Snapshot Analysis (ITT-E Population)

Outcome	CAB + RPV (N=283) n (%)	CAR (N=283) n (%)
HIV-1 RNA <50 c/mL	265 (93.6)	264 (93.3)
HIV-1 RNA ≥50 c/mL	6 (2.1)	7 (2.5)
Data in window not below threshold	2 (0.7)	2 (0.7)
Discontinued for lack of efficacy	4 (1.4)	3 (1.1)
Discontinued for other reason while not below threshold	0	2 (0.7)[a]
Change in background therapy	0	0
No virologic data	12 (4.2)	12 (4.2)
Discontinued study due to AE or death	8 (2.8)	2 (0.7)
Discontinued study for other reasons	4 (1.4)[b]	10 (3.5)[c]
On study but missing data in window	0	0

Data Source: Table 2.3.
Note: In the Data Source tables and figures, the CAB + RPV group is listed as Q4W IM and the CAR group as ABC/DTG/3TC.
a. 1 relocation, 1 lost to follow-up.
b. 1 tolerability of injections, 1 incarceration, 2 lost to follow-up.
c. 4 frequency of visits (subject decision), 2 noncompliance with study treatment and protocol procedures, 1 relocation, 1 subject decision to stop treatment, 1 late to attend visits, 1 lost to follow-up.

• 48주에 HIV-1 RNA가 <50c/mL 미만인 환자 비율(비열등성 마진 -10%)

Table 19 Summary of Analysis for Proportion of Subjects with Plasma HIV-1 RNA <50 c/mL at Week 48 (Maintenance Phase) – Snapshot Analysis – (ITT-E and PP Populations)

Treatment	N	Number of HIV-1 RNA <50 c/mL/ Total Assessed (%)	Difference in Proportion (95% CI)[a]	Adjusted Difference in Proportion (95% CI)[b]
ITT-E Population				
CAB + RPV	283	265 / 283 (94)	0.4 (-3.7, 4.4)	0.4 (-3.7, 4.5)
CAR	283	264 / 283 (93)		
PP Population				
CAB + RPV	278	260 / 278 (94)	0.3 (-3.9, 4.4)	0.3 (-3.8, 4.4)
CAR	282	263 / 282 (93)		

* 하위분석

Table 20 Treatment by Strata Tests of Homogeneity for Proportion of Subjects with Plasma HIV-1 RNA <50 c/mL at Week 48 (Maintenance Phase) - Snapshot Analysis – (ITT-E Population)

Analysis Strata		Treatment	N	Number of HIV-1 RNA<50 c/mL Total Assessed	Difference in Proportion (95% CI)[a]
Sex at birth	Female	CAB + RPV	63	58/ 63 (92%)	-3.2 (-13.5, 6.4)
		CAR	64	61/ 64 (95%)	
	Male	CAB + RPV	220	207/220 (94%)	1.4 (-3.4, 6.4)
		CAR	219	203/219 (93%)	
	P-value for test of homogeneity[b]				0.348
Induction Baseline (Week -20) HIV-1 RNA (c/mL)	<100,000	CAB + RPV	227	215/227 (95%)	1.8 (-2.8, 6.5)
		CAR	227	211/227 (93%)	
	≥100,000	CAB + RPV	56	50/ 56 (89%)	-5.4 (-17.5, 5.6)
		CAR	56	53/ 56 (95%)	
	P-value for test of homogeneity[b]				0.206

• 시험중단 관련 치료 또는 유효성: 두군간 유사

Table 21 Summary of Kaplan-Meier Estimates of Proportion of Subjects Without CVF at Week 48 - Treatment Related Discontinuation = Failure (Maintenance Phase) (ITT-E Population)

	CAB + RPV (N=283)	CAR (N=283)
Number of subjects, n/N (%)		
CVF or discontinuation due to treatment related reasons at or prior to Week 48[a, b]	9/283 (3.2)	5/283 (1.8)
Proportion of subjects without CVF or not discontinued due to treatment related reasons at or prior to Week 48[b]		
Estimate	96.7	98.2
95% CI	(93.8, 98.3)	(95.7, 99.2)
Difference in proportions[c]		
Estimated Difference	-1.5	
95% CI[d]	(-4.1, 1.2)	

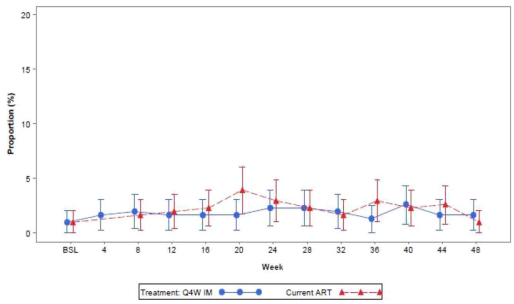
Table 22 Summary of Kaplan-Meier Estimates of Proportion of Subjects Without CVF at Week 48 - Efficacy Related Discontinuation = Failure (Maintenance Phase) (ITT-E Population)

	CAB + RPV (N=283)	CAR (N=283)
Number of subjects, n/N (%)		
CVF or discontinuation due to CVF or lack of efficacy at or prior to Week 48[a]	5/283 (1.8)	3/283 (1.1)
Proportion of subjects without CVF or discontinuation due to lack of efficacy at or prior to Week 48		
Estimate	98.2	98.9
95% CI	(95.7, 99.2)	(96.7, 99.7)
Difference in proportions[b]		
Estimate difference	-0.8	
95% CI[c]	(-2.8, 1.3)	

• 48주의 혈장 HIV-1 RNA가 상한치(200c/mL) 이상: 낮고 유사함

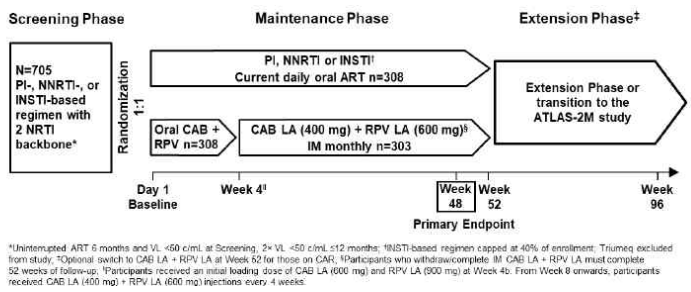
- 48주의 CAB + RPV군에서 94% (95% CI:

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
				91%, 97%), CAR군에서 94% (95% CI: 91%, 97%) 에서 HIV-1 RNA <200 c/mL • 48주동안 바이러스학적 실패(HIV-1 RNA 200c/mL미만으로 억제 후 2 연속 200c/mL 이상 검출) - CAB + RPV군 1.4% (4명), CAR군 1.1% (3명), 치료군간 차이 -0.8% (-2.8%, 1.3%) • 48주째 혈중 HIV-1 RNA(log 10c/mL)의 기저치 대비 변화(절대값) 및 감소율의 임상적 차이는 없었음. 림포사이트 세포 수의 기저치 대비 변화(절대값) 및 감소율을 분석하였을 때 CD4+/CD8+비의 평균 및 중앙값은 유사함. • 48주 이후 질병의 진행: 사망은 없었고, 3단계로 진행한 비율은 두 군에서 유사하였음. CAB+RPV군 9명(3%), CAR군 11명(4%)가 유지기에서 CDC 3단계로 진행함. CAR군에서 HIV 관련 상태(visceral Kaposi Sarcoma)로 인해 1단계에서 3단계로 진행한 대상자 있었음. • 96주까지 1개월 1회 CAB + RPV는 바이러스학적 억제의 유지에서 계속해서 CAR 대비 비열등성을 입증 <u>안전성</u> • 시험에서 철회한 시험대상자의 비율은 각 치료군이 유사했다(CAB + RPV Q4W: 9%; CAR: 8%). 가장 빈번한 주요 철회 사유는 AE였다(CAB + RPV Q4W: 3%; CAR: 1%).
§ pivotal 시험(ATLAS, 201585) 2016.10.26.~2018.5.29.(데이터마감일)				
바이러스학적으로 억제된 HIV-1 감염 성인에서 현행 INI-, NNRTI- 또는 PI 기반의 항레트로바이러스 요법에서 지속성 카보테그라비르 + 지속성 릴피비린 요법으로 전환했을 때의 유효성, 안전성, 내약성을 평가한 제III상 무작위배정 다기관 평행군 비열등성 공개형 시험				
3상(13개국 115개 시험기관)	최소 6개월 동안 중단 없이 CAR(즉, 2개의 NRTI + 인테그라제 억제제[integrase inhibitor, INI], 비뉴클레오시드 역전사효소 억제제[non-nuc	무작위로 배정되어(1:1) CAR을 지속하거나 최소 4 - 5주 동안 경구 CAB + 경구 RPV 후 CAB 및 RPV LA 제형의 1개월 1회 주사로 전환	<u>1차 유효성</u> 스냅샷 알고리즘에 따른 48주 혈장 HIV-1 RNA ≥ 50c/mL(바이러스학적 실패) 시험대상자 비율 <u>2차 유효성</u> 48주 혈장 HIV-1 RNA <50 c/mL 시험대상자 비율, 바이	<u>1차유효성평가</u> • ITT-E 모집단에서 제48주 혈장 HIV-1 RNA ≥50 c/mL인 시험대상자는 **시험군(CAB+RPV Q4W)에서 1.6%, 대조군(CAR)에서 1.0%로** 바이러스억제에 실패함 • **6% 비열등성 한계**에 기반하여, 제48주 일차 유효성 분석에서는 **0.7(-1.2, 2.5)**의 보정된 치료 차이에 대한 95% CI 상한이 6% 미만이었으며 이에 따라 CAR 대비 CAB + RPV Q4W의 비열등성 입증

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
	leoside reverse transcriptase inhibitor, NNRTI] 또는 단백질분해효소 억제제[protease inhibitor, PI])을 투여받고 치료 시작 전 최소 12개월 동안 바이러스학적 억제(즉, 최소 2회의 혈장 HIV-1 RNA 측정치 <50 c/mL) 상태였던 HIV-1 감염 성인 시험대상자		러스학적 실패 (confirmed virologic failure, CVF; 이전 <200 c/mL 억제 후 2회 연속 혈장 HIV-1 RNA 수치 ≥200 c/mL) 시험대상자 비율, 48주 포함 시간 경과 CD4+ 세포 수의 절대값 및 베이스라인 대비 변화, 치료만족도 조사결과 등 안전성 노출 범위, 특별 관심 범주를 포함한 이상사례(AE), 실험실 시험, 활력 징후, 골생체표지자 및 심전도의 요약 등	**Table 14** Summary of Analysis for Proportion of Subjects with Plasma HIV-1 RNA >/=50 c/mL at Week 48 (Maintenance Phase) – Snapshot Analysis – (ITT-E and PP Populations) ITT-E Population CAB + RPV: 308, 5 / 308 (1.6), 0.6 (-1.1, 2.4), 0.6 (-1.2, 2.5) CAR: 308, 3 / 308 (1.0) PP Population CAB + RPV: 294, 4/294 (1.4), 0.3 (-1.4, 2.1), 0.3 (-1.4, 2.1) CAR: 292, 3/292 (1.0) Data Source: Table 2.1 and Table 2.2 a. Difference: Proportion on CAB + RPV - Proportion on CAR. b. Based on Cochran-Mantel Haenszel stratified analysis adjusting for the following Baseline stratification factors: sex at birth (Male, Female) and Baseline third agent class (PI, NNRTI, INI). Note: 95% CIs were calculated using the normal approximation method. Note: In the Data Source tables and figures, the CAB + RPV group is listed as Q4W IM. **Figure 3** Proportion (95% CI) of Subjects with Plasma HIV-1 RNA >/=50 c/mL by Visit (Maintenance Phase) – Snapshot Analysis – (ITT-E Population)  Data Source: Figure 2.13. Note: BSL= Baseline. Note: Q4W IM=CAB + RPV; Current ART=CAR. • 층화 요인(베이스라인 제3제제 계열 및 출생 성별) 및 추가 하위군 분석(연령, 인종, 국가, 베이스라인 바이러스 부하, 베이스라인 CD4+ 수 및 베이스라인 CDC 질병단계) 전반의 치료 차이는 일차 평가변수의 전체 모집단 분석에서 관찰된 비열등성 소견과 일치 **Table 15** Treatment by Strata Tests of Homogeneity for Proportion of Subjects with Plasma HIV-1 RNA >/=50 c/mL at Week 48 (Maintenance Phase) - Snapshot Analysis – (ITT-E Population) Sex at birth: Female: CAB + RPV 99, 2/ 99 (2.0), 2.0 (-1.7, 7.1); CAR 104, 0/104 Male: CAB + RPV 209, 3/209 (1.4), 0.0 (-3.0, 2.9); CAR 204, 3/204 (1.5) p-value for~test of homogeneity[c]: 0.321 Baseline third agent class: PI: CAB + RPV 51, 1/ 51 (2.0), 2.0 (-5.0, 10.6); CAR 54, 0/ 54 INI: CAB + RPV 102, 0/102, -2.0 (-7.1, 1.8); CAR 99, 2/ 99 (2.0) NNRTI: CAB + RPV 155, 4/155 (2.6), 1.9 (-1.3, 5.9); CAR 155, 1/155 (0.6) p-value for~test of homogeneity[c]: 0.177 Data Source: Table 2.39 Note: PI = Protease Inhibitors, INI = Integrase Inhibitors, NNRTI = Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors. a. Difference: Proportion on CAB + RPV - Proportion on CAR. 95% CIs were calculated using an unconditional exact method with two inverted one-sided tests based on the score statistic. b. One-sided p-value from weighted least squares chi-squared statistic. A p-value <0.10 was used to indicate statistically significant evidence of heterogeneity in the difference in proportions across levels of each analysis strata. Note: In the Data Source tables and figures, the CAB + RPV group is listed as Q4W IM.

<시험방법>

B.



*Uninterrupted ART 6 months and VL <50 c/mL at Screening; 2× VL <50 c/mL ≤12 months; †INSTI-based regimen capped at 40% of enrollment; Triumeq excluded from study; ‡Optional switch to CAB LA + RPV LA at Week 52 for those on CAR; §Participants who withdraw/complete IM CAB LA + RPV LA must complete 52 weeks of follow-up; ¶Participants received an initial loading dose of CAB LA (600 mg) and RPV LA (900 mg) at Week 4b. From Week 8 onwards, participants received CAB LA (400 mg) + RPV LA (600 mg) injections every 4 weeks.

<선정기준>

- 시험대상자 동의서에 서명할 당시 18세 이상 (또는 현지 허가당국의 요청에 따라 19세 이상)인 사람
- 스크리닝 전 최소한 6개월간 현행 요법 (최초 또는 두 번째 ARV 요법 중 한 가지)을 중단하지 않고 받은 사람
- 단일 약물에서 동시 다중 약물로 변경하는 경우로 정의된 전환을 과거에 한 적이 있는 경우에는, 그 이유가 내약성/안전성, 약물 접근성, 편의성/간소화 때문이었어야 하고 절대로 치료 실패 (HIV-1 RNA ≥400 c/mL) 때문이어서는 안된다.
- 스크리닝 전에 서용가능한 안정적 (초기 또는 두 번째) ARV 요법은 두 가지 NRTI와 함께 다음 약물을 포함하였다:

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과

- ABC/DTG/3TC를 제외한 INI (최초 또는 두 번째 CAR 요법 중 한 가지)
- NNRTI (최초 또는 두 번째 CAR 요법 중 한 가지)
- 부스터를 병용한 (boosted) PI (또는 아타자나비르 (atazanavir [ATV] 미병용) (초기 CAR 요법이거나 안전성/내약성으로 인해 한 가지의 과거 약물군 내 전환이 허용되는 경우이어야 함)
- 약물의 항레트로바이러스 특성을 근거로 HIV를 치료하는데 사용된 적이 있는 약물을 추가, 삭제 또는 전환하는 것은 변경이 되며 다음의 제한적인 예외사항이 있다:
- 과거에 ART 약물이나 부스터 약물의 제형을 변경한 것은, 자료에서 유사한 노출과 유효성이 뒷받침된다면 ART 요법의 변경으로 여겨지지 않으며, 번경은 반드시 최소한 스크리닝 3개월 전이었어야 한다.
- 과거 주산기에 NRTI를 진행 중인 HAART에 더하여 투여한 경우는 ART 요법의 변경으로 간주되지 않았다.
- 동일한 약물의 투여일정을 1일 2회에서 1일 1회로 변경한 것은, 자료에서 유사한 노출과 유효성이 뒷받침된다면 ART 요법의 변경으로 간주되지 않았다.
- 스크리닝 12개월 전에 적어도 두 번의 HIV-1 RNA 측정값 <50 c/mL을 나타내었다는 증거가 기록된 경우: 한 번은 6~12개월 허용구간 이내, 한 번은 스크리닝 전 6개월 이내.
- 스크리닝 당시 HIV-1 RNA <50 c/mL

Table 16 Summary of Analysis for Proportion of Subjects with Plasma HIV-1 RNA >/=50 c/mL at Week 48 by Select Subgroup (Maintenance Phase) - Snapshot Analysis - (ITT-E Population)

	Analysis Strata	Treatment	N	Number of HIV-1 RNA≥50 c/mL/ Total Assessed (%)	Difference in Proportion (95% CI)[a]
Age (years)	<35	CAB + RPV	80	0/80	-1.3 (-6.9, 3.6)
		CAR	80	1/80 (1.3)	
	35 to <50	CAB + RPV	162	4/162 (2.5)	1.7 (-2.0, 5.6)
		CAR	132	1/132 (0.8)	
	≥50	CAB + RPV	66	1/66 (1.5)	0.5 (-4.6, 7.4)
		CAR	96	1/96 (1.0)	
Race	White	CAB + RPV	214	3/214 (1.4)	0.4 (-2.2, 3.2)
		CAR	207	2/207 (1.0)	
	Non-White	CAB + RPV	94	2/94 (2.1)	1.1 (-3.6, 6.7)
		CAR	101	1/101 (1.0)	
	Black/African American	CAB + RPV	62	2/62 (3.2)	1.9 (-4.3, 10.0)
		CAR	77	1/77 (1.3)	
	Non-Black/African American	CAB + RPV	246	3/246 (1.2)	0.4 (-2.0, 2.8)
		CAR	231	2/231 (0.9)	
Baseline CD4+ cell count (cells/mm^3)	<350	CAB + RPV	23	0/ 23	-3.7 (-19.0, 11.4)
		CAR	27	1/27 (3.7)	
	350 to <500	CAB + RPV	56	2/56 (3.6)	3.6 (-2.9, 12.4)
		CAR	57	0/57	
	≥500	CAB + RPV	229	3/229 (1.3)	0.4 (-2.1, 3.1)
		CAR	224	2/224 (0.9)	

* 48주 분석 이후 시험대상자 대부분 207966 (ATLAS-2M)연구에서 LA 치료 지속하였고, CAB + RPV Q4W군 시험대상자 23명과 CAB + RPV Q4W 연장 전환 시험대상자 28명은 제96주까지 연구 지속, 이 시험에서 제96주 시점에 1개월 1회 CAB + RPV는 바이러스학적 억제를 계속해서 유지함

2차유효성평가

Table 17 Summary of Study Outcomes (Plasma HIV-1 RNA of 50 c/mL as cutoff) at Week 48 (Maintenance Phase) – Snapshot Analysis – (ITT-E Population)

Outcome	CAB + RPV (N=308)	CAR (N=308)
HIV-1 RNA <50 c/mL	285 (92.5)	294 (95.5)
HIV-1 RNA ≥50 c/mL	5 (1.6)	3 (1.0)
Data in window not below threshold	1 (0.3)	1 (0.3)
Discontinued for lack of efficacy	3 (1.0)	2 (0.6)
Discontinued for other reason while not below threshold	1 (0.3)	0
Change in background therapy	0	0
No Virologic Data	18 (5.8)	11 (3.6)
Discontinued study due to AE or Death[a]	11 (3.6)	5 (1.6)
Discontinued study for other reasons[b]	7 (2.3)	6 (1.9)
On study but missing data in window	0	0

Data Source: Table 2.4.
a. One death occurred in the CAR group, which was not study drug related. Details are provided in Section 7.3.
b. Other reasons for discontinuation included pregnancy (n=5), lost to follow up (n=2), non-compliance with treatment (n=1), and withdrawal by subject due to frequency of visits (n=4) and relocation (n=1) (Data Source: Listing 4, Listing 11).
Note: In the Data Source tables and figures, the CAB + RPV group is listed as Q4W IM.

• 48주에 HIV-1 RNA가 <50c/mL 미만인 환자 비율(비열등성 마진 -10%): 비열등성 입증

Table 18 Summary of Analysis for Proportion of Subjects with Plasma HIV-1 RNA <50 c/mL at Week 48 (Maintenance Phase) – Snapshot Analysis – (ITT-E and PP Populations)

Treatment	N	Number of HIV-1 RNA <50 c/mL/ Total Assessed (%)	Difference in Proportion (95% CI)[a]	Adjusted Difference in Proportion (95% CI)[b]
ITT-E Population				
CAB + RPV	308	285/308 (93)	-2.9 (-6.7, 0.8)	-3.0 (-6.7, 0.7)
CAR	308	294/308 (95)		
PP Population				
CAB + RPV	294	276/294 (94)	-2.0 (-5.6, 1.6)	-2.0 (-5.6, 1.5)
CAR	292	280/292 (96)		

* 하위분석

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과

Table 19 Treatment by Strata Tests of Homogeneity for Proportion of Subjects with Plasma HIV-1 RNA <50 c/mL at Week 48 (Maintenance Phase) - Snapshot Analysis – (ITT-E Population)

Analysis Strata		Treatment	N	Number of HIV-1 RNA<50 c/mL/ Total Assessed (%)	Difference in Proportion (95% CI)[a]
Sex at birth	Female	CAB + RPV	99	92/99 (93)	-1.3 (-9.0, 6.1)
		CAR	104	98/104 (94)	
	Male	CAB + RPV	209	193/209 (92)	-3.7 (-8.7, 0.9)
		CAR	204	196/204 (96)	
	p-value for test of homogeneity[b]	0.558			
Baseline third agent class	PI	CAB + RPV	51	47/51 (92)	-2.3 (-13.9, 8.6)
		CAR	54	51/54 (94)	
	INI	CAB + RPV	102	96/102 (94)	-1.8 (-8.9, 4.9)
		CAR	99	95/99 (96)	
	NNRTI	CAB + RPV	155	142/155 (92)	-3.9 (-10.0, 1.8)
		CAR	155	148/155 (95)	
	p-value for test of homogeneity[b]	0.881			

• 시험중단 관련 치료 또는 유효성: Kaplan-Meier 추정값이 높으면서 치료군간 유사함

Table 21 Summary of Kaplan-Meier Estimates of Proportion of Subjects Without Confirmed Virologic Failure at Week 48 - Treatment Related Discontinuation = Failure – Maintenance Phase – (ITT-E Population)

	CAB + RPV (N=308)	CAR (N=308)
Number of Subjects		
Protocol Defined Confirmed Virologic Failure or discontinuation due to treatment related reasons at or prior to Week 48[a]	13/308 (4%)	5/308 (2%)
Censored[b]	295/308 (96%)	303/308 (98%)
Proportion of Subjects Without Protocol Defined Confirmed Virologic Failure or not discontinued due to treatment related reasons at or prior to Week 48		
Estimate	95.7%	98.3%
95% CI	(92.7%, 97.5%)	(96.1%, 99.3%)
Difference in Proportions[c]		
Estimate Difference	-2.7%	
95% CI[d]	(-5.4%, 0.1%)	

Table 22 Summary of Kaplan-Meier Estimates of Proportion of Subjects Without Confirmed Virologic Failure at Week 48 - Efficacy Related Discontinuation = Failure – Maintenance Phase – (ITT-E Population)

	CAB + RPV (N=308)	CAR (N=308)
Number of Subjects		
Protocol Defined Confirmed Virologic Failure or discontinuation due to efficacy related reasons at or prior to Week 48	3/308 (<1%)	4/308 (1%)
Censored[a]	305/308 (>99%)	304/308 (99%)
Proportion of Subjects Without Protocol Defined Confirmed Virologic Failure or not discontinued due to efficacy related reasons at or prior to Week 48		
Estimate	99.0%	98.7%
95% CI	(96.9%, 99.7%)	(96.5%, 99.5%)
Difference in Proportions[b]		
Estimate Difference	0.3%	
95% CI[c]	(-1.4%, 2.0%)	

• 48주의 혈장 HIV-1 RNA가 상한치(200c/mL) 이상: 낮고 유사함

- 48주의 CAB + RPV군에서 93% (95% CI: 90%, 96%), CAR군에서 96% (95% CI: 94%, 98%) 에서 HIV-1 RNA <200 c/mL

• 48주동안 바이러스학적 실패(HIV-1 RNA 200c/mL미만으로 억제 후 2 연속 200c/mL 이상 검출)

- CAB + RPV군 1.0% (3명), CAR군 1.3% (4명), 치료군간 차이 0.3% (-1.4%, 2.0%)

• 48주째 혈중 HIV-1 RNA(log 10c/mL)의 기저치 대비 변화(절대값) 및 감소율의 임상적 차이는 없었음. 림포사이트 세포 수의 기저치 대비 변화(절대값) 및 감소율을 분석하였을 때 CD4+/CD8+비의 평균 및 중앙값은 유사함.

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
				• 48주 이후 질병의 진행: 두 군에서 각 8명(3%)의 대상자가 CDC 3단계로 진행하거나 사망하였음. CAB+RPV군에서 1명은 HIV 관련 상태로 인해 1단계에서 3단계로 진행하였고, CAR군에서 1명은 사망사례(메스암페타민 과량투여)로 CDC 3단계였음. 각 군의 나머지 대상자는 CD4+ cell count <200c/mL로 3단계로 진행됨. <u>약동학 및 약동약력학</u> • 4주간의 경구도입기가 완료된 후, 제4b주 CAB 농도는 CAB 30 mg을 1일 1회 경구투여한 경우와 일치하였다. 마찬가지로 제4b주 RPV 농도는 RPV 25 mg을 1일 1회 경구투여한 경우의 과거 자료와 일치하였다. • CAB 및 RPV 농도의 기하평균은 제II상 시험에서 관찰된 것과 일치하였다. CAB LA의 정상상태는 제48주에 확인되었고, RPV LA의 정상상태는 44주에 확인되었다. • CAB + RPV 치료 시 CVF를 경험한 시험대상자가 거의 없었고, CVF를 나타낸 시험대상자에서 관찰된 것과 유사한 CAB 및 RPV 농도를 나타내면서도 바이러스학적 성공을 나타낸 시험대상자의 비율이 높았다는 사실을 고려할 때, CAB 및 RPV 혈장농도와 바이러스학적 실패 발생 간 연관성을 확립하기는 어렵다. 다른 요인이 바이러스학적 실패의 발생과 연관되었을 수 있다. • CAB 또는 RPV 농도와 관심대상 안전성 소견 간에는 연관성이 확인되지 않았다. <u>안전성</u> • 안전성과 내약성은 **제48주** LSLV까지 평가하였고, 하나 이상의 SAE를 일으킨 시험대상자의 발생률은 낮으면서 치료군 간에 유사하였다 (**CAB + RPV 4%; CAR 5%**). CAB + RPV군에서 각각의 SAE는 한 명의 시험대상자에서 보고되었으므로 대표 용어별 SAE에서 식별가능한 양상은 나타나지 않았고, CAB + RPV과 연관된 것으로 간주된 SAE는 없었다. CAB + RPV군에서 3~4등급의 약물관련 AE를 나타낸 시험대상자 14명 중 **11명이 3등급 ISR**를 나타내었다. CAB + RPV에 대해 보고된 소수의 추가적인 약물관련 3~4등급 사례는 기관계 대분류에 걸쳐 다양하게 나타났고 임상적 우려가 있는 어떤 양

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
				상도 나타내지 않았다. • CAB + RPV군에서 CAR군에 비해 더 높은 비율의 시험대상자가 AE를 나타내었다. 군간 차이는 예측된 것처럼 **주로 CAB + RPV군에서의 ISR에 의한** 것이었다. CAB + RPV에 대해 보고된 약물관련 SAE는 없었다. • 중도탈락을 초래한 AE의 발생률에서 나타난 군 간 차이는 CAB + RPV군에서 나타난 ISR(4명, 1%)과 간염(4명)에 의한 것이었다. • 전체적으로, CAB + RPV에 대한 경구도입기는 우수한 내약성을 나타내었고 임상적 이상반응이나 실험실검사 이상치에서 어떤 양상도 관찰되지 않았으며 중도탈락한 시험대상자가 거의 없었다. • 간독성, 과민반응, 발진, QTc 연장, 신경정신 사례, 발작, 발작 유사사례, 체중증가, 횡문근융해, 췌장염, 크레아티닌에 대한 영향과 관련된 사례를 포함한 특별 관심대상 이상사례와 임신중의 안전성에 있어서는, CAB + RPV가 CAR에 비해 발생, 중증도 또는 임상적 우려를 증가시킨다는 증거가 없었다. • 유지기 동안 NCEP 공복상태 지질에서는 중성지방, 총 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤 또는 총 콜레스테롤/HDL 비율에 있어 베이스라인 범주부터 베이스라인 이후 최대 범주까지의 변화에서 어느 치료군에서도 임상적으로 연관된 양상이 관찰되지 않았다. • CAB + RPV는 우수한 내약성을 나타내었고 이상사례로 인해 중단한 경우가 거의 없었다. CAB + RPV에 대한 이전의 제IIb상 시험인 시험 200056 및 시험 LAI116482에 비해 임상적으로 우려되는 추가적인 안전성 문제는 확인되지 않았다. <기타> <u>생체지표</u> • CAB + RPV는 BSAP, 오스테오칼신, P1NP, CTX를 포함한 골 생체지표에서 베이스라인 대비 감소와 연관되었다. 치료군과 베이스라인 제3약물군 간의 유의한 상호작용과 치료군과 ART 요법에 TDF이 함유되었는지 여부 간 유의한 상호작용도 CAB + RPV로 전환하는 것이 CAR를

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
				지속하는 경우에 비해 골 교체의 감소와 연관되어 있음을 시사한다. 바이러스 유전형분석 및 표현형분석 • CVF는 드물게 나타난 바, CAB + RPV군 시험대상자 3명, CAR군 시험대상자 4명에서 나타났다. CAB + RPV군에서 나타난 3건의 CVF는 모두 바이러스학적 실패 시점에 치료 중 RPV 내성 돌연변이를 나타내었다. • CAB + RPV군에서 나타난 CVF 중 한 건에서는 N155H에서 INI 내성 돌연변이가 있었는데, 이 시험대상자에게는 랄테그라비르 사용 이력이 있었다. 전반적 건강결과 • HIVTSQs에 따를 때, CAB + RPV로 치료한 시험대상자에서 CAR로 치료한 시험대상자에 비해 모든 측정 방문에 걸쳐 HIV 요법에 대해 유의하게 큰 만족도가 보고되었다. • PIN에 따를 때, CAB + RPV로 치료한 시험대상자 대부분에서 자신의 첫 번째 주사 후 ISR 수용도가 높게 나타났고 모든 측정 방문에 걸쳐 시간에 따라 유의하게 개선되었다. • CAB + RPV로 치료한 대부분의 시험대상자가 자신의 첫 번째 주사 후 “전혀” 또는 “약간” 고통스러웠다고 보고하였다. “ISR 수용도”와 마찬가지로 “ISR로 인한 고통”도 모든 측정 방문에 걸쳐 시간에 따라 개선되었다 (PIN을 사용하여 평가). ACCEPT에 따를 때, CAB + RPV로 치료한 시험대상자에서 CAR로 치료한 시험대상자에 비해 모든 측정 방문에 걸쳐 HAT-Qol의 “HIV 약물” 영역에서 유의한 개선이 있었고 전반적 치료수용도가 더 컸다. • 제48주에 반응자 중 97%가 매일 투여하는 경구요법보다 CAB + RPV을 자신이 선호하는 HIV 치료법으로 꼽았다. • “생활만족도”와 일반 건강상태는 두 치료군 모두에서 베이스라인에 높게 나타났고 높은 상태로 유지되었다.
§ pivotal 시험(ATLAS-2M, 207966) 2017.10.27.~2019.6.6.(ongoing)				
바이러스학적으로 억제된 HIV-1 감염 성인에서 지속성 카보테그라비르 + 지속성 릴피비린을 8주 또는 4주 단위로 투여했을 때의 유효성, 안전성, 내약성을 평가한 제IIIb상 무작위배정 다기관 평행군 비열등성 공개형 시험				

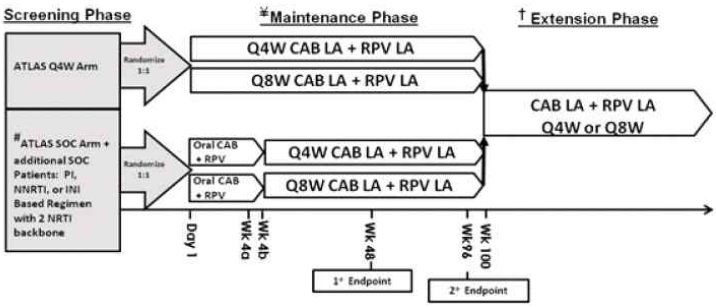
<table>
<tr><th>단계</th><th>대상환자</th><th>투여약물/투여용량/투여기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr>
<td>3 b상 (13개국)</td>
<td>최소한 시험 201586의 제52주를 완료한 시험대상자를 포함하여, 안정적인 ART에 대해 바이러스학적으로 억제된 (HIV-1 RNA <50 c/mL) HIV-1 감염자로 18세 이상의 남성과 여성 (임신하지 않음, 수유하지 않음, 적절한 피임법을 사용하고 있음) (총 1045명) CAB + RPV Q8W(n=522) 또는 CAB + RPV Q4W(n=523)</td>
<td>CAB + RPV Q8W(n=522) 또는 CAB + RPV Q4W(n=523)

<u>제1군:</u> 시험 201585의 CAR 군에 등록된 자를 포함하여, 현행 ART SOC 요법으로부터 무작위배정된 시험대상자 (최소한 제52주 방문을 완료한 후):
- 경구용 CAB 30 mg + RPV 25 mg을 1일 1회 28일간 (±3일) 투여한 다음 CAB + RPV를 IM 주사 (제4b주에 IM CAB 600 mg + RPV LA 900 mg, 제8주에 IM CAB 400 mg + RPV 600 mg, 이후에는 4주마다 투여), 또는
- 경구용 CAB 30 mg + RPV 25 mg을 1일 1회 28일간 (±3일) 투여한 다음 CAB + RPV를 IM 주사 (제4b주에 및 제8주에 IM CAB 600 mg + RPV 900 mg, 이후에는 8주마다 투여). 시험대상자는 CAB + RPV를 최소한 96주간 IM 주사하도록 하였다.
<u>제2군:</u> 시험 201585에서 현재 IM CAB mg + RPV Q4W를 투여 중인</td>
<td><u>1차 유효성</u>
(FDA) 스냅샷 (Snapshot) 알고리즘에 따라 혈장 HIV-1 RNA ≥200 copies/mL (c/mL)을 나타낸 시험대상자의 비율
<u>2차 유효성</u>
제24, 48, 96주에 FDA 스냅샷 알고리즘에 따라 혈장 HIV-1 RNA <50 c/mL을 나타낸 시험대상자의 비율 (ITT-E 모집단), 제24, 48, 96주까지 시험계획서에 정의된 확진된 바이러스학적 실패 (CFV)를 나타낸 시험대상자의 비율, 제24, 48, 96주를 포함하여 시간에 따른 바이러스 부하량 및 CD4+ 세포수의 절대치와 베이스라인 대비 변화, 시간에 따른 AE 및 실험실검사 이상치의 발생률과 중증도, 치료중단 비율, 바이러스학적 실패 환자의 바이러스 내성, 약동학 변동성 결정인자 식별, 치료 선호도 및 삶의질, 치료만족도, 주사내약성, 치료 수용도 평가 등</td>
<td><u>1차유효성평가</u>
• ITT-E 모집단에서 CAB + RPV Q8W군 시험대상자의 1.7%와 CAB + RPV Q4W군 시험대상자의 1.0%가 제48주 혈장 HIV-1 RNA ≥50 c/mL(스냅샷 알고리즘)의 일차 유효성 평가변수인 '바이러스학적 실패'에 부합했다. 4% 비열등성 한계에 기반하여, 제48주 일차 유효성 분석에서는 [0.8(-0.6, 2.2)]의 보정된 치료 차이에 대한 95% CI 상한이 4% 미만이었으며 이에 따라 CAB + RPV Q4W 대비 CAB + RPV Q8W의 비열등성이 입증되었다.
Table 16 Summary of Analysis for Proportion of Subjects with Plasma HIV-1 RNA ≥50 c/mL at Week 48 (Maintenance Phase) Snapshot Algorithm
<table>
<tr><th>Treatment</th><th>N</th><th>Number of HIV-1 RNA ≥50 c/mL/ Total Assessed (%)</th><th>Difference in Proportion (95% CI)[a]</th><th>Adjusted Difference in Proportion (95% CI)[b]</th></tr>
<tr><td colspan="5">ITT-E Population</td></tr>
<tr><td>Q8W</td><td>522</td><td>9 / 522 (1.7)</td><td rowspan="2">0.8 (-0.6, 2.2)</td><td rowspan="2">0.8 (-0.6, 2.2)</td></tr>
<tr><td>Q4W</td><td>523</td><td>5 / 523 (1.0)</td></tr>
<tr><td colspan="5">PP Population</td></tr>
<tr><td>Q8W</td><td>516</td><td>7 / 516 (1.4)</td><td rowspan="2">0.4 (-0.9, 1.7)</td><td rowspan="2">0.4 (-0.9, 1.7)</td></tr>
<tr><td>Q4W</td><td>514</td><td>5 / 514 (1.0)</td></tr>
</table>
• 제48주에 혈장 HIV-1 RNA ≥50 c/mL을 나타낸 Q8W 시험대상자의 비율 (스냅샷 알고리즘)은 과거 CAB + RPV에 노출된 적이 없는 시험대상자 (1.5%)와 노출된 적이 있는 시험대상자 (2.1%) 간에 유사하였다. Q4W 내에서는, 과거에 CAB + RPV로 치료한 시험대상자가 없었고, 과거에 노출된 적 없는 시험대상자의 1.5%가 제48주에 HIV-1 RNA ≥50 c/mL을 나타내었다.
Table 18 Summary of Analysis for Proportion of Subjects with Plasma HIV-1 RNA ≥50 c/mL at Week 48 by Randomization Strata (Maintenance Phase) - Snapshot Algorithm - (ITT-E Population)
<table>
<tr><th>Analysis Strata</th><th>Weeks</th><th>Treatment</th><th>N</th><th>Number of HIV-1 RNA ≥50 c/mL/ Total Assessed (%)</th><th>Difference in Proportion (95% CI)[a]</th></tr>
<tr><td rowspan="6">Prior Exposure to CAB + RPV)</td><td rowspan="2">0</td><td>Q8W</td><td>327</td><td>5/ 327 (1.5)</td><td rowspan="2">0.0 (-2.2, 2.2)</td></tr>
<tr><td>Q4W</td><td>327</td><td>5/ 327 (1.5)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">1-24</td><td>Q8W</td><td>69</td><td>3/ 69 (4.3)</td><td rowspan="2">4.3 (-1.3, 12.3)</td></tr>
<tr><td>Q4W</td><td>68</td><td>0 / 68</td></tr>
<tr><td rowspan="2">>24</td><td>Q8W</td><td>126</td><td>1/ 126 (0.8)</td><td rowspan="2">0.8 (-2.2, 4.4)</td></tr>
<tr><td>Q4W</td><td>128</td><td>0 / 128</td></tr>
<tr><td colspan="5">P-value for Test of Homogeneity[b]</td><td>0.346</td></tr>
</table>
• 다음의 하위군 내에서는 1차 평가변수 (제48주에 혈장 HIV-1 RNA ≥50 c/mL을 나타낸 시험대상자의 비율 [스냅샷 알고리즘])에 대한 치료 차이가 층에 걸쳐 대체로 유사하였다: 인구통계학적 요인 (연령, 성별, 인종, BMI), 베이스라인에서의 질병관리센터 (CDC) 병기, 베이스라인 바이러스 부하량, 베이스라인 CD4+ 림프구수, 참가국.</td>
</tr>
</table>

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
		시험대상자 (최소한 제52주 방문을 완료한 후): - IM CAB 600 mg + RPV 900 mg Q8W을 최소한 100주간 투여, 또는 - IM CAB 400 mg + RPV 600 mg Q4W을 최소한 100주간 투여	안전성 노출 범위, 특별 관심 범주를 포함한 이상사례(AE), 실험실 시험, 활력 징후, 골생체표지자 및 심전도의 요약 등	

<시험방법>

Figure 2: Study 207966 Study Design Schematic



<선정기준>

• 본 시험에는 최소한 시험 201586의 제52주를 완료한 시험대상자를 포함하여, 안정적인 ART에 대해 바이러스학적으로 억제된 (HIV-1 RNA <50 c/mL) HIV-1 감염자가 모집되었다.

• 18세 이상의 남성과 여성 (임신하지 않음, 수유하지 않음, 적절한 피임법을 사용하고 있음)이 적격 대상자였다.

Table 19 Summary of Analysis for Proportion of Subjects with Plasma HIV-1 RNA ≥50 c/mL at Week 48 by Subgroup (Maintenance Phase) Snapshot Algorithm (ITT-E Population)

		Treatment	N	Number of HIV-1 RNA≥50 c/mL/ Total Assessed (%)	Difference in Proportion (95% CI)[a, b]
Age (years)	<35	Q8W	137	4/137 (2.9)	2.2 (-1.3, 6.7)
		Q4W	145	1/145 (0.7)	
	35 to <50	Q8W	242	3/242 (1.2)	0.4 (-1.9, 2.9)
		Q4W	239	2/239 (0.8)	
	≥50	Q8W	143	2/143 (1.4)	0.0 (-3.9, 3.7)
		Q4W	139	2/139 (1.4)	
Race	White	Q8W	370	5/370 (1.4)	0.1 (-1.8, 2.0)
		Q4W	393	5/393 (1.3)	
	Non-White	Q8W	152	4/152 (2.6)	2.6 (-0.4, 6.6)
		Q4W	130	0/130	
	Black/African American	Q8W	101	4/101 (4.0)	4.0 (-0.4, 10.0)
		Q4W	90	0/ 90	
	Non-Black/African American	Q8W	421	5/421 (1.2)	0.0 (-1.6, 1.8)
		Q4W	421	5/421 (1.2)	
Sex at Birth	Female	Q8W	137	5/137 (3.6)	3.6 (0.7, 8.3)
		Q4W	143	0/143	
	Male	Q8W	385	4/385 (1.0)	-0.3 (-2.1, 1.5)
		Q4W	380	5/380 (1.3)	

스냅샷 바이러스학적 실패의 비율은 **여성** (여성에서는 Q8W 5/137명 [3.6%] 및 Q4W 0/143명 [0%], 이에 비해 남성에서는 Q8W 4/385명 [1.0%] 및 Q4W 5/380명 [1.3%])과 **BMI ≥30 kg/㎡**인 시험대상자 (BMI ≥30 kg/㎡인 시험대상자에서는 Q8W 6/113명 [5.3%] 및 Q4W 2/98명 [2.0%]인데 비해 BMI <30 kg/㎡인 시험대상자에서는 Q8W 3/409명 [0.7%], Q4W 3/425명 [0.7%])에서 **Q8W군에서 Q4W군에 비해 수치상으로 높았으나,** 애드혹 이질성 검정 시 유의하지 않았다. 다변수 로지스틱 회귀 분석에서는 CAB+RPV에 대한 사전 노출이 없는 시험대상자의 경우, 스냅샷 HIV-1 RNA ≥50 c/mL와의 **가장 강력한 연관성은 BMI**로 제시되었다.

2차유효성평가

Table 17 Summary of Study Outcomes (Plasma HIV-1 RNA 50 c/mL Threshold) at Week 48 (Maintenance Phase) Snapshot Algorithm (ITT-E Population)

Outcome	Q8W (N=522) n (%)	Q4W (N=523) n (%)
HIV-1 RNA <50 c/mL	492 (94.3)	489 (93.5)
HIV-1 RNA ≥50 c/mL	9 (1.7)	5 (1.0)
Data in window not below threshold	3 (0.6)	2 (0.4)
Discontinued for lack of efficacy	6 (1.1)	2 (0.4)
Discontinued for other reason while not below threshold	0	1 (0.2)
Change in background therapy	0	0
No virologic data	21 (4.0)	29 (5.5)
Discontinued study due to AE or death[a]	9 (1.7)	13 (2.5)
Discontinued study for other reasons[b]	12 (2.3)	16 (3.1)
On study but missing data in window	0	0

Data Source: Table 2.3.

a. 2 deaths were reported: 1 in Maintenance Phase and another during Screening (subject did not receive study drug).

a. Q8W: lost to follow up, 2 subjects; withdrawal by subject, 4 subjects; protocol deviation, 1 subject; Investigator decision, 4 subjects, lack of efficacy, 1 subject. Q4W: protocol specified withdrawal criteria met (pregnancy), 3 subjects; withdrawal by subject, 12 subjects; protocol deviation, 1 subject (Data Source: Listing 4, Listing 11).

• 시험에서 **철회한** 시험대상자의 비율은 각 치료군이 유사했다**(CAB + RPV Q8W: 7%; CAB + RPV Q4W: 8%)**. 전체적으로, 가장 흔한 철회 사유는 시험대상자의 철회였다[27명의 시험대상자: Q8W 시험대상자 6명(1%); Q4W 시험대상자

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
				21명(4%)]. • 2차 유효성 평가변수인 제48주에 혈장 HIV-1 RNA <50 c/mL을 나타낸 시험대상자의 비율 (스냅샷 알고리즘)은 두 치료군 간에 유사하였다. ITT-E 모집단에서는 두 치료군 모두에서 시험대상자 대부분이 억제된 상태를 유지하였다 **(HIV-1 RNA <50 c/mL: Q8W 94%; Q4W 93%).** **Table 20 Proportion of Subjects with Plasma HIV-1 RNA <50 c/mL at Week 48 (Maintenance Phase)-Snapshot Algorithm** Treatment / N / Number of HIV-1 RNA <50 c/mL/ Total Assessed (%) / Difference in Proportion (95% CI)[a] / Adjusted Difference in Proportion (95% CI)[b] ITT-E Population Q8W 522 492 / 522 (94) 0.8 (-2.2, 3.7) 0.8 (-2.1, 3.7) Q4W 523 489 / 523 (93) PP Population Q8W 516 491 / 516 (95) 1.0 (-1.8, 3.7) 1.0 (-1.7, 3.7) Q4W 514 484 / 514 (94) • 제48주에 혈장 HIV-1 RNA <50 c/mL을 나타낸 시험대상자의 비율을 과거 CAR + RPV에 대한 노출별로 층화하거나 인구통계학적 특성 및 베이스라인 특성을 대표하는 하위군별로 층화했을 때는, 하위군 간에서나 치료군 간에 통계적으로 유의한 차이가 일어나지 않았다. 제48주까지 CFV (혈장 HIV-1 RNA가 과거 <200 c/m로 억제된 이후 2회 연속 ≥200 c/mL을 나타낸 경우)를 나타낸 시험대상자 (제48주 이후에도 투약한 시험대상자 포함)의 비율은 **Q8W군에서 1.5% (8명)이고 Q4W군에서는 <1% (2명)**이었다. • 본 시험에서 무작위배정된 시험대상자는 스크리닝 당시 바이러스학적으로 억제되어 있어야 했다. 제48주까지 바이러스 부하량의 절대치 및 베이스라인 대비 변화에서 치료군 간에 임상적으로 연관된 차이는 관찰되지 않았다. • 두 치료군 모두에서 림프구 (CD4+ 및 CD8+) 수의 평균 및 중앙값은 시간에 따라 베이스라인으로부터 안정적으로 유지되었고, 하위군별로 분석했을 때는 치료군 간에 유사하였다. • 제48주에 치료관련 중단 = 실패 (난약)를 나타내지 않은 시험대상자 비율의 Kaplan-Meier 추정값은 Q8W군에서 96.9% (95% CI: 95.0, 98.1)이고, Q4W군에서 97.1% (95% CI: 95.2, 98.2)이었다. 유효성 관련 중단 = 실패 (ERDF)를 나타내지 않은 시험대상자 비율은 Q8W군에서 98.4% (95% CI: 96.9, 99.2)이고 Q4W군에서 99.6% (95% CI: 98.4, 99.9)이었다.

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과

Table 23 Summary of Kaplan-Meier Estimates of Proportion of Subjects Without Confirmed Virologic Failure at Week 48 - Treatment Related Discontinuation = Failure (ITT-E Population)

Outcome	Q8W (N=522) n (%)	Q4W (N=523) n (%)
Number of Subjects		
Confirmed virologic failure or discontinuation due to treatment related reasons (event) at or prior to Week 48[a,b]	16/522 (3.1)	15/523 (2.9)
Censored, without event and follow-up time greater than or equal to Week 48[b]	442/522 (84.7)	480/523 (91.8)
Censored, without event and follow-up time less than Week 48[b]	64/522 (12.3)	28/523 (5.4)
Proportion of subjects without confirmed virologic failure or discontinuation due to treatment related reasons at or prior to Week 48[b]		
Estimate	96.9	97.1
95% CI[c]	(95.0, 98.1)	(95.2, 98.2)
Difference in Proportions[d]		
Estimated Difference	-0.2	
95% CI	(-2.3, 1.9)	

Table 24 Summary of Kaplan-Meier Estimates of Proportion of Subjects Without Confirmed Virologic Failure at Week 48 - Efficacy Related Discontinuation = Failure (ITT-E Population)

Outcome	Q8W (N=522) n (%)	Q4W (N=523) n (%)
Number of Subjects		
Confirmed virologic failure or discontinuation due to lack of efficacy (event) at or prior to Week 48[a]	8/522 (1.5)	2/523 (0.4)
Censored, without event and follow-up time greater than or equal to Week 48[a]	442/522 (84.7)	480/523 (91.8)
Censored, without event and follow-up time less than Week 48[a]	72/522 (13.8)	41/523 (7.8)
Proportion of subjects without confirmed virologic failure or discontinuation due to lack of efficacy at or prior to Week 48[a]		
Estimate	98.4	99.6
95% CI[b]	(96.9, 99.2)	(98.4, 99.9)
Difference in Proportions[c]		
Estimated Difference	-1.2	
95% CI	(-2.4, 0.0)	

약동학 및 약동약력학

• CAB에 대한 정상상태는 과거 노출별 층화에 관계없이 제48주에 확인되었다. Q8W 투여 시, CAB의 투약전 농도는 과거 노출이 없던 시험대상자에서는 제8주부터 제48주까지 증가하였고 과거에 Q4W 요법에서 24주 넘게 노출된 적이 있는 시험대상자에서는 제1일부터 제48주까지 감소하였다.

• Q8W 투여 시, RPV의 투약전 농도는 과거 노출이 없던 시험대상자에서는 제8주부터 제48주까지 증가하였고 과거에 Q4W 요법에서 24주 넘게 노출된 적이 있는 시험대상자에서는 제8주부터 제48주까지 감소하였다.

안전성

• 48주에 걸쳐, Q8W CAB LA + RPV LA 요법으로 전환한 시험대상자에서 실시한 본 무작위배정 공개형 제III상 시험에서 얻은 안전성 자료는 바람직하면서 Q4W 요법과 Q8W 요법을 조사한 과거의 제II상 및 제III상 시험 내용과 일치한다.

• Q8W군 시험대상자는 Q4W군 시험대상자와 유사한 비율로 AE를 나타내었다. Q4W군에서 보고된 흔한 이상사례 (≥5%의 빈도로 발생)의 빈도가 증가된 것은 Q4W 주사와 관련하여 임상방문의 수가 증가된 점 때문이었을 가능성이 가

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
				장 높다. 두 치료군에서 **가장 흔하게 경험한 AE는 주사부위 반응**이었고, 이 중 주사부위 **통증**이 가장 흔하게 보고되었다. • 연관가능성이 있다고 보고된 SAE는 두 군에서 <1%의 빈도로 발생하였고 각각의 SAE 유형은 **한 번씩** 보고되었다. • 시험기간 동안 **2건의 사망**이 발생하였다: 1건의 사망은 스크리닝기 동안 발생하였고 (뇌동맥류로부터의 출혈), 다른 건은 **유지기 동안 Q8W 군** 시험대상자에서 발생하였다. 후자 사망건은 시험대상자의 **시험약물을 마지막 투여 98일 후** 보고되었다. 사망원인은 **급성 췌장염의 합병증으로 인한 패혈증**이었다. 긴 잠복기와 이렇게 가능성있는 교란인자를 근거로 하여 의뢰자는 증거가 시험약물이 본 경우에서의 원인임을 뒷받침한다고 여기지 않았다. • 중도탈락을 초래한 AE의 비율은 낮았고 (2%) 치료군 간에 뚜렷한 AE 양상은 없었다. • 전체적으로 Q8W CAB LA + RPV LA 요법은 우수한 내약성을 나타내었다. **ISR는 대체로 경증이고 단시간 지속**되었으며, **빈도 및 종류 면에서 Q4W 주사와 유사하였고 중도탈락을 거의 초래하지 않았다 (1%).** • **발진 및 근육통** AE에 있어서는, Q8W 주사에서 Q4W 주사 보다 발생률, 중증도 또는 임상적 우려가 증가된다는 증거가 없었다. • QTc 연장, 발작, 발작 유사사례, 횡문근융해, 췌장염, 크레아티닌에 미치는 영향과 관련된 사례와 잠재적으로 연관된 **특별 관심대상 이상반응와 임신 중의 안전성에 대한 고찰에서는 어떠한 안전성 우려사항도 확인되지 않았다.** • CAB LA + RPV LA를 투여한 시험대상자에서 **DILI 증례는 보고되지 않았다.** • 두 치료군의 시험대상자가 시험과정 동안 **체중증가 중앙값 1.0 kg**을 나타내었다. • 신경정신 사례인 **우울증, 불안, 수면장애**는 각 치료군에서 **2~7%**로 발생하였고 중도탈락을 초래한 사례는 거의 없었다. • CAB + RPV에 대한 OLI는 우수한 내약성을 나타내었고, 임상적 이상사례나 실험실검사 이상치에 있어 새로운 양상이 관찰되지 않았으며, 중

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
				도탈락한 시험대상자가 거의 없었다. **OLI 동안 1건의 DILI** 가능증례가 보고되었다. • RPV의 **부분적 IV 투여**가 의심되는 **2건**의 증례가 **시험 중단**을 초래한 SAE와 연관되었다. • 유지기에서는 제48주까지 어느 치료군에서도 임상화학, 혈액학 또는 지질에서의 베이스라인 범주 대비 변화에 있어 임상적으로 연관된 양상이 관찰되지 않았다. <기타> 건강관련 결론 • 두 치료군 모두에서 모든 시험방문에 걸쳐 CAB + RPV 요법에 대해 높은 수준의 치료만족도가 관찰되었다. 과거 CAB + RPV에 노출된 적이 없는 시험대상자에서는 제24주와 제48주에 치료만족도에서 베이스라인 대비 유의한 증가가 보고되었는데, Q4W군에 비해 Q8W군을 유의하게 선호하였다. • 과거 CAB + RPV에 노출된 적이 있는 Q8W군에 무작위배정된 반응자 중에서는, Q8W에 대한 선호도 (94%)가 Q4W (3%) CAB + RPV 경구요법 (2%)에 비해 높았으며, 가장 흔한 사유는 자신의 일상생활에 통합하기 용이하다는 면에서의 투여빈도와 편리성이었다. • 두 치료군 모두에서 제8부터 제48주까지 시간에 따라 개선된 높은 비율의 ISR 수용도가 관찰되었다. 바이러스학 결론 • 시험에서 CVF는 Q8W군 시험대상자 8명 (1.5%)과 Q4W군 시험대상자 2명 (0.4%)의 낮은 빈도로 나타났다. CVF 시험대상자에서 관찰된 바이러스 아형은 A 또는 A1 (n=4), B (n=4), 또는 C (n=2)이었다. • RPV 내성관련 돌연변이는 베이스라인 PBMC에서 CVF 시험대상자 5/10명과 SVF 시점에서의 7/10명에서 나타났다. • SVF 시점에서 RPV에 대한 in vitro 표현형 내성은 CVF 시험대상자 9/10명에서 발생하였다. • INSTI 내성관련 돌연변이는 베이스라인 PBMC에서 CVF 시험대상자 1/10명과 SVF 시점에서의 7/9명에서 존재하였다.

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
				• SVF 시점에서 CAB에 대한 in vitro 표현형 내성은 CVF 시험대상자 4/8명에서 발생하였다. INSTI 치환인 L74I는 베이스라인에서 시험대상자 5명과 SVF 시점에서의 시험대상자 4명에서 존재하였다. • CVF 시험대상자에서 돌루테그라비르나 빅테그라비르 내성은 관찰되지 않았다.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수	결과
[LAI116482 (LATTE)] HIV-1 감염 ART 초치료 성인 시험대상자에서 에파비렌즈(efavirenz, EFV) + 2개 NRTI와 비교하여 경구 RPV 병용 경구 CAB를 평가하는 무작위배정, 부분 눈가림, 제2b상 용량 범위 결정 시험					
2b상	LAI116482 (LATTE)	시험 종료 유효성 결과	HIV 양성, ART naive	244	제96주에 79%(CAB 10 mg군), 85%(CAB 30 mg군), 93%(CAB 60 mg군) 및 83%(EFV 600 mg군)의 시험대상자가 바이러스학적 억제(HIV-1 RNA <50 c/mL)를 유지했다. 마지막 시험대상자가 제96주 방문을 완료한 후, 시험은 눈가림이 해제되었고 모든 시험대상자는 의뢰자가 선택한 요법인 경구 CAB 30 mg + RPV 25 mg 1일 1회로 전환할 기회를 제공받았다. 전환은 제108주와 제120주 사이에 진행되었다. CAB군에서 11건의 PDVF가 있었고 5건은 제96주와 제324주 사이에 발생했다.
[200056(LATTE-2)] HIV-1 감염 ART 초치료 성인 시험대상자에서 바이러스학적 억제의 유지를 위한 2개 NRTI 병용 경구 CAB의 유지와 비교하여 유도 기간 이후 RPV LA Q4W 또는 Q8W 병용 CAB LA를 평가하는 제2b상 용량 범위 결정 시험					
2b상	200056 (LATTE-2)	제160주 유효성 결과	HIV 양성, ART naive	309	제48주에 CAB + RPV Q4W 투여 시험대상자의 91%와 CAB + RPV Q8W 투여 시험대상자의 92%가 바이러스학적 억제(스냅샷 알고리즘에 따른 HIV-1 RNA <50 c/mL)를 유지했다. 치료 48주까지 3명의 시험대상자(CAB+RPV Q8W 투여 시험대상자 2명, 경구 CAB 투여 시험대상자 1명)에서 PDVF가 있었다. CAB + RPV Q4W 투여 시험대상자에서는 PDVF가 없었다. 제96주에, LA 주사용 CAB + RPV Q4W 투여 시험대상자의 87%와 LA 주사용 CAB + RPV Q8W 투여 시험대상자의 94%가 바이러스학적 억제를 유지했다. 제48주와 제96주 분석 시점 사이에는 추가적인 PDVF가 관찰되지 않았다. 제48주 바이러스 부하가 >50 c/mL였던 CAB + RPV Q8W 투여 시험대상자 8명 중에서 3명은 제96주에 바이러스 부하가 <50 c/mL였다. 제160주에 CAB + RPV IM Q4W 투여 시험대상자의 83%와 CAB + RPV Q8W 투여 시험대상자의 90%가 바이러스학적 억제(스냅샷 알고리즘에 따른 HIV-1 RNA <50 c/mL)를 유지했다. 바이러스학적 성공의 차이는 주로 바이러스학 외적 원인 때문이었다. 이 시험의 유지 및 연장 기

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수	결과
					간에 3건의 PDVF가 있었고, 2건은 Q8W군, 1건은 경구 CAB군이었다. 제96주와 제160주 분석 시점 사이에는 추가적인 PDVF가 관찰되지 않았다. Q4W군에서는 전체 시험 동안 PDVF가 관찰되지 않았다. 제100주(연장 단계 시작)에 CAB+ RPV(Q4W 또는 Q8W)로 전환을 선택한 경구 치료군의 시험대상자 44명 중에서, 100%(Q4W)와 97%(Q8W) 시험대상자가 제160주에 바이러스학적 억제(HIV-1 RNA <50 c/mL)를 유지했다.

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 (신약만 해당)

- 노출범위

1) **Study 201584 및 Study 201585**에서 유지 단계 동안 시험약의 **전체 노출 범위는 52주까지** 치료군 전반에서 유사했다. 통합 분석에서, **OLI 단계 동안 경구 CAB + RPV의 평균 노출 기간은 5.6주**였다. 통합 분석의 주사용 CAB + RPV에서, 평균적인 주사 방문 횟수는 12.5였고 유지 단계 동안 노출은 **약 50주**였다. 여기에는 분석 데이터 컷오프 시점에 64주 넘게 치료 중이었던 Study 201584의 시험대상자 36%가 포함되어 있다(예상대로 Study 201584에서 **유지 단계가 제100주까지 계속**되기 때문)

2) **Study 207966**에는 **진행 중 Study 201585(ATLAS)의 시험대상자(Q4W 또는 CAR)와 ART SOC를 투여받는 추가 시험대상자가 포함**되었다. 현행 ART SOC에서 무작위배정되거나 Study 201585의 CAR군에서 이전한 시험대상자들은 CAB + RPV에 대한 사전 노출(경구 또는 주사용)이 없었다. Study 201585의 IM CAB + RPV Q4W군에서 이전한 시험대상자와 Study 201585의 연장 단계 동안 CAR에서 Q4W군으로 이전한 후 Study 207966으로 이전한 시험대상자는 CAB+ RPV에 대한 사전 노출이 있었다. CAB + RPV에 대한 사전 노출은 층화 요인이었으며, 따라서 2개 치료군 간에 유사했다. OLI 단계 동안, 노출 기간은 Q8W 및 Q4W 치료군 간에 유사했다(각 군의 중앙값 39일, 범위 Q8W: 19 – 85일; Q4W: 19 -77일). 일부 시험대상자의 경우 LA 요법 투여 전에 개별적인 안전성 및 내약성을 확실하게 평가할 수 있도록 OLI에서 추가적인 시간이 필요했다. 시험 유지 단계 동안, CAB + RPV LA에 대한 노출 기간은 Q8W군 시험대상자의 85%와 Q4W군 시험대상자의 92%가 ≥52주였다.

Table 5: Prior Exposure to CAB + RPV (ITT-E Population) - Study 207966

Prior Exposure to CAB + RPV (Weeks)	Q8W (N=522) n (%)	Q4W (N=523) n (%)
0 Weeks	327 (63)	327 (63)
1–24 Weeks	69 (13)	68 (13)
>24 – 48 Weeks	0	1 (<1)
>48 Weeks	126 (24)	127 (24)

- 유효성 결과 비교

Study 201585의 시험대상자들은 시험 참여 전 최소 6개월 동안(중앙값 52개월) 그리고 무작위배정 전에 안정적 억제 상태였으나, Study 201584의 시험대상자들은 무작위배정 전에 중앙값 16.10주 기간 동안 안정적 억제 상태였으며, 따라서 일차 분석이 두 시험의 '전환' 모집단에 대해서 이루어졌다. 시험 설계의 유사성과 유지 단계 동안 시험 모집단의 이러한 유사성을 고려했을 때(Section 참조), 두 시험의 유지 단계 유효성 데이터는 통합이 가능하다. 또한, Study 201584 및 201585의 일차 평가변수 관련 결과가 일치했으며(Section 에 설명된 균질성 검정 참조), 두 시험의 데이터 세트 통합과 통합된 데이터 세트에 기반한 하위군 분석이 가능했다. 일차 통합 분석은 스냅샷 데이터세트를 사용한 ITT-E 모집단에 기반했다. Study 207966의 제48주 데이터는 중추적 제3상 Study

201584 및 201585의 제48주 데이터와 통합되어 있지 않으며 별도로 설명된다.

1) 일차 유효성 결과: 제48주 혈장 HIV-1 RNA ≥50 c/mL 시험대상자 비율(스냅샷 분석)

Study 201584 및 201585의 결과는 HIV-1 감염 시험대상자의 바이러스학적 억제를 유지하는 데 있어서 1개월 1회 CAB + RPV가 CAR에 비해 열등하지 않으며, 두 치료군에서 **스냅샷 알고리즘에 따른 제48주 혈장 HIV-1 RNA ≥50 c/ml의 증례는 거의 없었다**는 것을 보여주었다(Table 6). **각각의 개별 Study 201584 및 201585에서, 비열등성은 보정된 치료 차이의 95% CI 상한이 6% 비열등성 한계 미만인 경우 달성**되었다. **통합 분석에서는 보정된 치료 차이의 95% CI 상한이 4% 비열등성 한계 미만이었으며 일차 목적이 달성**되었다. 참고로, 각각의 개별 제3상 중추적 시험에서는 이와 같이 보다 엄격한 4% 비열등성 한계가 달성되었다. PP 모집단의 이러한 결과는 ITT-E(일차) 모집단의 결과와 일치했다(Table 7).

Study 207966 일차 유효성 분석에서는 제48주에 HIV-1-감염 시험대상자의 바이러스학적 억제를 유지하는 데 있어서 2개월 1회 투여된 CAB + RPV가 1개월 1회 CAB + RPV보다 열등하지 않으며, ITT-E 모집단의 두 치료군에서 스냅샷 알고리즘에 따른 제48주 혈장 HIV-1 RNA ≥50 c/mL 시험대상자는 거의 없었던 것으로 나타났다(Table 6). Q8W 및 Q4W군의 보정된 치료 차이는 0.8(95% CI: -0.6, 2.2)이었고, ITT-E 모집단에 대한 일차 평가변수(스냅샷에 따른 혈장 HIV-1 RNA ≥50 c/mL)의 95% CI 상한은 4% 미만이었으며 비열등성 기준에 부합했다. PP 모집단의 결과는 ITT-E 모집단과 유사했다(Table 7).

ITT-E 모집단(Study 201584 및 201585의 통합 데이터)에서, CAB + RPV Q4W 치료 투여 HIV-1 RNA ≥50 c/mL 시험대상자의 비율(11/591[1.9%])은 Study 207966의 CAB + RPV Q8W 치료 투여(9/522[1.7%]) 및 CAB + RPV Q4W 치료 투여(5/523[1%]) HIV-1 RNA ≥50 c/mL 시험대상자 비율과 유사했다.

Table 6: Proportion of Subjects with Plasma HIV-1 RNA ≥50 c/mL at Week 48 – Snapshot Analysis for Study 201584, Study 201585, Studies 201584 and 201585 (Pooled Data), and Study 207966 (ITT-E Population)

Treatment [a]	Number of Virologic Failures/Total Assessed (%)	Difference in Proportion, % (95% CI)[b]	Adjusted Difference in Proportion, % (95% CI)[c]
Study 201584			
CAB + RPV Q4W	6/283 (2.1)	-0.4 (-2.8, 2.1)	-0.4 (-2.8, 2.1)
CAR	7/283 (2.5)		
Study 201585			
CAB + RPV Q4W	5/308 (1.6)	0.7 (-1.1, 2.4)	0.7 (-1.2, 2.5)
CAR	3/308 (1.0)		
Pooled Studies 201584 and 201585			
CAB + RPV Q4W	11/591 (1.9)	0.2 (-1.3, 1.7)	0.2 (-1.4, 1.7)
CAR	10/591 (1.7)		
Study 207966			
CAB + RPV Q8W	9/522 (1.7)	0.8 (-0.6, 2.2)	0.8 (-0.6, 2.2)
CAB + RPV Q4W	5/523 (1.0)		

Table 7: Proportion of Subjects with Plasma HIV-1 RNA ≥50 c/mL at Week 48 – Snapshot Analysis for Study 201584, Study 201585, Studies 201584 and 201585 (Pooled Data), and Study 207966 (PP Population)

Treatment a	Number of Virologic Failures/Total Assessed (%)	Difference in Proportion, % (95% CI)b	Adjusted Difference in Proportion, % (95% CI)c
Study 201584			
CAB + RPV Q4W	6/278 (2.2)	-0.3 (-2.8, 2.2)	-0.3 (-2.8, 2.2)
CAR	7/282 (2.5)		
Study 201585			
CAB + RPV Q4W	4/294 (1.4)	0.3 (-1.4, 2.1)	0.3 (-1.4, 2.1)

CAR	3/292 (1.0)		
Pooled Studies 201584 and 201585			
CAB + RPV Q4W	10/572 (1.7)	0.0 (-1.5, 1.5)	0.0 (-1.5, 1.5)
CAR	10/574 (1.7)		
Study 207966			
CAB + RPV Q8W	7/516 (1.4)	0.4 (-0.9, 1.7)	0.4 (-0.9, 1.7)
CAB + RPV Q4W	5/514 (1.0)		

* 무작위배정 층에 따른 혈장 HIV-1 RNA ≥50 c/mL

일차 유효성 평가변수 결과(HIV-1 RNA ≥50 c/mL 시험대상자 비율)의 일반화 가능성을 평가하기 위해, 무작위배정 층화 요인 전반의 균질성에 대해서 사전 지정된 검정을 수행하여 치료 효과의 일치성이 탐색되었다. 이는 1원 검정이었으며 각 시험의 각 개별 요인 전반에서, 그리고 시험 및 통합 데이터세트의 출생 성별에 따른 공동 분류의 4개 분석 층 전반에서 수행되었다. 각 시험에서 결합된 10개의 무작위배정 요인(Study 201584의 경우 출생 성별에 따른 유도 베이스라인 HIV-1 RNA 범주의 2 x 2 분류에서 4개 무작위배정 층, 그리고 Study 201585의 경우 베이스라인 제3제제 계열 및 출생 성별의 3 x 2 분류에서 6개 무작위배정 층) 전반에서 치료 균질성에 대한 사후 검정도 수행되었다. 무작위배정 층 전반에서 수행된 모든 균질성 검정은 유의하지 않았다(p-값 ≥0.10)

* 2상 연구(LATTE) 유지기의 바이러스학적 억제효과 및 CAB+RPV QD PK 비교

Table 87 Maintenance of Virologic Suppression for Oral CAB + Oral RPV Once Daily Regimens

Virologic Response or PK Parameter	Study LAI116482			
	Oral CAB + Oral RPV 25 mg Once Daily [a]			Comparator [b]
	10 mg Once Daily (n=52)	30 mg Once Daily (n=53)	60 mg Once Daily (n=55)	EFV + 2 NRTIs (n=47)
Primary Endpoint Week 48 (Maintenance Week 24) Plasma HIV-1 RNA <50 c/mL n (%) [c]	48 (92)	48 (91)	53 (96)	44 (94)
Plasma CAB Ctau (μg/mL) geometric mean (min-max) [d]	1.34 (0.2-5.2) [n=50]	3.93 (1.3-9.6) [n=51]	8.22 (3.5-21.7) [n=49]	-
Plasma CAB Ctau/PA-IC90 geometric mean (min-max) [d,e]	8.07 (1.20-31.3)	23.7 (7.83-57.8)	49.5 (21.1-131)	-

* 2상 연구(LATTE-2) 유지기의 바이러스학적 억제효과 및 CAB+RPV Q4W와 CAB+RPV Q8W PK 비교

Table 88 Maintenance of Virologic Suppression for CAB + RPV Q4W and Q8W Regimens in Phase IIb Study 200056

Virologic Response or PK Parameter (Maintenance Phase Week 48)	Study 200056		
	CAB + RPV Regimen [a]		Oral Comparator Regimen [a]
	Q8W [b] (n=115)	Q4W [c] (n=115)	CAB 30 mg Once Daily + ABC/3TC (n=56)
Primary Endpoint Maintenance Phase Week 48 Plasma HIV-1 RNA <50 c/mL n (%) [d]	106 (92)	105 (91)	50 (89)
Plasma CAB Ctau (μg/mL) geometric mean (min-max) [e]	1.49 (0.0-4.3) [n=112]	2.56 (1.5-6.7) [n=98]	4.54 (1.6-8.7) [n=51]
Plasma CAB Ctau/PA-IC90 geometric mean (min-max) [e,f]	8.98 (0-25.9)	15.4 (9.04-40.4)	27.3 (9.64-52.4)
Plasma RPV Ctau (ng/mL) geometric mean (min-max) [e]	63.2 (24.2-196) [n=100]	92.1 (43.0-219) [n=102]	-
Plasma RPV Ctau/PA-IC90 geometric mean (min-max) [e,f]	5.27 (2.02-16.3)	7.68 (3.58-18.3)	-

* 핵심 임상시험의 48주 바이러스학적 결과 및 CAB+RPV Q4W와 CAB+RPV Q8W PK 요약

Table 89 Week 48 Virologic Outcomes and Observed Drug Concentrations for CAB + RPV Q4W & Q8W Regimens in Phase III Studies (Data for Subjects with No Prior Exposure to CAB LA + RPV LA)

Virologic Response or PK Parameter (Maintenance Phase Week 48)	CAB + RPV Q8W [a]	CAB + RPV Q4W [a]			Oral Comparator Regimens	
	207966 [b,c] (n=327)	207966 [b,c] (n=327)	201584 [b] (n=283)	201585 [b] (n=308)	201584 [b] CAR (n=283)	201585 [b] CAR (n=308)
Primary Endpoint Plasma HIV-1 RNA >50 c/mL[d]; n (%)	5 (1.5)	5 (1.5)	6 (2.1)	5 (1.6)	7 (2.5)	3 (1.0)
Secondary Endpoint Plasma HIV-1 RNA <50 c/mL[d]; n (%)	306 (94)	300 (92)	265 (94)	285 (93)	264 (93)	294 (95)
PK Parameter Following Initial Injection [e] geometric mean (min-max)						
Plasma CAB Ctau (μg/mL)	1.57 (0.235-8.22) [n=273]	1.52 (0.292-5.94) [n=267]	1.56 (0.296-4.71) [n=250]	1.23 (0.156-5.88) [n=252]	-	-
Plasma CAB Ctau/PA-IC90	9.46 (1.42-49.5)	9.16 (1.76-35.8)	9.40 (1.78-28.4)	7.41 (0.940-35.4)	-	-
Plasma RPV Ctau (ng/mL)	47.6 (11-168) [n=272]	45.0 (9.8-248) [n=267]	41.2 (8.2-237) [n=251]	38.6 (1.9-180) [n=251]	-	-
Plasma RPV Ctau/PA-IC90	3.97 (0.917-14.0)	3.75 (0.817-20.7)	3.43 (0.683-19.8)	3.22 (0.158-15.0)	-	-
PK Parameter Week 48 geometric mean (min-max)						
Plasma CAB Ctau (μg/mL)	1.58 (0.260-5.49) [n=217]	2.71 (0.874-8.90) [n=236]	3.13 (0.910-74.2) [n=197]	2.84 (0.406-8.53) [n=217]	-	-
Plasma CAB Ctau/PA-IC90 [f]	9.52 (1.57-33.1)	16.3 (5.27-53.6)	18.9 (5.48-447)	17.1 (2.45-51.4)	-	-
Plasma RPV Ctau (ng/mL)	65.4 (11.5-204) [n=217]	89.3 (22.3-417) [n=235]	82.4 (22.3-214) [n=197]	90.3 (8.1-256) [n=216]	-	-
Plasma RPV Ctau/PA-IC90 [f]	5.45 (0.958-17.0)	7.44 (1.86-34.8)	6.87 (1.86-17.8)	7.53 (0.675-21.3)	-	-

2) 이차 유효성 결과

① 제48주 혈장 HIV-1 RNA <50 c/mL 및 <200 c/mL(스냅샷 분석)

- Study 201584, Study 201585 및 통합 분석에서, 1개월 1회 CAB + RPV는 제48주 혈장 HIV-1 RNA <50 c/mL에서 CAR과 비교하여 열등하지 않았다(Table 12). CAB + RPV 및 CAR 간에 보정된 치료 차이의 95% CI 하한은 -10%의 사전 정의된 비열등성 한계보다 컸다. HIV-1 RNA <200 c/mL의 바이러스 부하 컷오프를 사용한 스

냅샷 분석의 결과는 HIV-1 RNA <50 c/mL의 바이러스 부하 컷오프의 결과와 일치했다(Mod5.3.5.3/209522 Output Tables 및 Figures/Tab2.12). 이러한 결과는 HIV-1 감염 시험대상자의 바이러스학적 억제 유지에서 1개월 1회 CAB + RPV가 CAR과 비교하여 열등하지 않다는 일차 유효성 분석에서 도출된 결론과 일치한다(Section 3.2.1).

- ITT-E 모집단(Study 201584 및 201585의 통합 데이터)에서, CAB + RPV Q4W 치료 투여 HIV-1 RNA <50 c/mL 시험대상자의 비율(550/591[93%])은 Study 207966의 CAB + RPV Q8W 치료 투여(492/522[94%]) 및 CAB + RPV Q4W 치료 투여(489/523[93%]) HIV-1 RNA <50 c/mL 시험대상자 비율과 유사했다(Table 12).
- Study 207966 ITT-E 모집단의 두 치료군에서 시험대상자 대부분은 제48주에 억제 상태(혈장 HIV-1 RNA <50 c/mL)를 유지했다(Q8W: 94%; Q4W: 93%[Table 12]). Q8W 및 Q4W의 보정된 치료 차이는 0.8%(95% CI: -2.1%, 3.7%)였으며, ITT-E 모집단에 대한 해당 이차 평가변수의 비열등성 기준에 부합했다. PP 모집단의 결과는 ITT-E 모집단의 결과와 일치했다(Mod5.3.5.3/207966 W48 CSR/Tab2.9).

Table 12: Proportion of Subjects with Plasma HIV-1 RNA <50 c/mL at Week 48 – Snapshot Analysis for Study 201584, Study 201585, Studies 201584 and 201585 (Pooled Data), and Study 207966 (ITT-E Population)

Treatment	Number Responded[a]/ Total Assessed (%)	Difference in Proportion, % (95% CI)[b]	Adjusted Difference in Proportion, % (95% CI)[c]
Study 201584			
CAB + RPV Q4W	265/283 (94)	0.4 (-3.7, 4.4)	0.4 (-3.7, 4.5)
CAR	264/283 (93)		
Study 201585			
CAB + RPV Q4W	285/308 (93)	-2.9 (-6.7, 0.8)	-3.0 (-6.7, 0.7)
CAR	294/308 (95)		
Pooled Studies 201584 and 201585			
CAB + RPV Q4W	550/591 (93)	-1.4 (-4.1, 1.4)	-1.4 (-4.1, 1.4)
CAR	558/591 (94)		
p-value for Test of Homogeneity[d]			0.765
Study 207966			
CAB + RPV Q8W	492/522 (94)	0.8 (-2.2, 3.7)	0.8 (-2.1, 3.7)
CAB + RPV Q4W	489/523 (93)		

* 무작위배정 층에 따른 혈장 HIV-1 RNA <50 c/mL

- Study 201584 및 201585: 무작위배정 층화 요인 전반의 균질성에 대해서 사전 지정된 검정(시험 내 각각의 개별 요인 전체에서 1원 검정)을 수행하여 치료 효과의 일치성이 탐색되었다. 무작위배정 층 전반의 균질성에 대한 유의하지 않은 검정(p-값 ≥0.10)이 일관되게 제시된 것으로 관찰되었으며, 비열등성의 전체적인 결론을 뒷받침했다.
- Study 207966에서 제48주까지 무작위배정 층(CAB + RPV에 대한 사전 노출)에 따른 혈장 HIV-1 RNA <50 c/mL 시험대상자 비율의 결과는 전체 결과와 유사했다

② 제48주 시험 결과: 스냅샷 알고리즘 결과

- Study 201584 및 201585의 CAB + RPV Q4W 요법 투여 시험대상자의 제48주 스냅샷 결과는 Study 207966의 CAB + RPV Q8W 및 Q4W 치료군에서 관찰된 결과와 일치했다.

Table 17 Snapshot outcomes at Week 48 for Study 201584, Study 201585, Studies 201584 and 201585 (Pooled Data), and Study 207966 (ITT-E Population)

Outcome	Study 201584		Study 201585		Studies 201584 and 201585 Pooled		Study 207966	
	CAB + RPV Q4W N=283 n (%)	CAR N=283 n (%)	CAB + RPV Q4W N=308 n (%)	CAR N=308 n (%)	CAB + RPV Q4W N=591 n (%)	CAR N=591 n (%)	CAB + RPV Q8W N=522 n (%)	CAB + RPV Q4W N=523 n(%)
HIV-1 RNA <50 c/mL	265 (93.6)	264 (93.3)	285 (92.5)	294 (95.5)	550 (93.1)	558 (94.4)	492 (94.3)	489 (93.5)
HIV-1 RNA ≥50 c/mL	6 (2.1)	7 (2.5)	5 (1.6)	3 (1.0)	11 (1.9)	10 (1.7)	9 (1.7)	5 (1.0)
Data in window not below threshold	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.5)	3 (0.5)	3 (0.6)	2 (0.4)
Discontinued for lack of efficacy	4 (1.4)	3 (1.1)	3 (1.0)	2 (0.6)	7 (1.2)	5 (0.8)	6 (1.1)	2 (0.4)
Discontinued for other reason while not below threshold	0	2 (0.7)	1 (0.3)	0	1 (0.2)	2 (0.3)	0	1 (0.2)
Change in background therapy	0	0	0	0	0	0	0	0
No Virologic Data	12 (4.2)	12 (4.2)	18 (5.8)	11 (3.6)	30 (5.1)	23 (3.9)	21 (4.0)	29 (5.5)
Discontinued study due to AE or death	8 (2.8)	2 (0.7)	11 (3.6)	5 (1.6)	19 (3.2)	7 (1.2)	9 (1.7)	13 (2.5)
Discontinued study for other reasons	4 (1.4)	10 (3.5)	7 (2.3)	6 (1.9)	11 (1.9)	16 (2.7)	12 (2.3)	16 (3.1)
On study but missing data in window	0	0	0	0	0	0	0	0

③ 확인된 바이러스학적 실패 시험대상자의 비율

- Study 201584, 201585 및 207966에서, CVF는 이전 <200 c/mL 억제 이후 2회 연속 혈장 HIV-1 RNA 수치 ≥ 200 c/mL로 정의되었다.
- **Study 201584 및 201585 시험대상자 중에서 제48주까지 CVF 기준에 부합한 시험대상자는 거의 없었다.** 통합 분석에서 CVF 비율은 CAB + RPV군 및 CAR군이 모두 7/591명(1.2%)이었다.
- **통합 분석에서, 제48주까지 유효성 관련 중단(CVF 또는 유효성 부족으로 인한 중단)이 없었던 시험대상자 비율에 대한 Kaplan-Meier 추정치는 CAB + RPV가 98.6%, CAR이 98.8%**였고, **그 차이와 95% CI는 -0.2%(-1.5%, 1.1%)였으며 군들 간에 통계적 차이가 나타나지 않았다**(.
- Study 201584, Study 201585 및 통합 분석의 CVF 비율은 CAB + RPV Q4W군 및 CAR군에서 제48주까지 <1.5%였다. CAB + RPV Q4W군에서 실제 발생한 CVF는 CAB(INI 내성 관련 돌연변이[resistance associated mutation. RAM]가 있는 6/7건, CAB에 대한 FC 범위는 Study 201584가 5.22-9.36, Study 201585가 0.82-2.7) 및/또는 RPV(RPV RAM이 있는 6/7건, RPV에 대한 FC 범위는 Study 201584가 0.97-7.09, Study 201585가 2.4-6.5)에 대한 약물 감수성을 낮추는 역전사효소(reverse transcriptase, RT) 및/또는 인테그라제(integrase, IN) 돌연변이와 연관되어 있었다.
- Study 201585에서, 3명의 CVF 시험대상자 중 2명은 말초혈관 단핵 세포(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)에 기존 보관된 돌연변이가 있었다. 모든 CVF 시험대상자에서는 완전한 활성 경구 ART 요법이 대안으로 제공되었으며 동의한 시험대상자는 장기간 추적관찰에 들어갔다. CVF 시험대상자에서, HIV는 다수 ARV 계열과 돌루테그라비르에 민감도가 유지되었다. 바이러스 내성에 대한 세부 사항은 Mod2.7.2.4에 제시되어 있다.
- Study 207966에서, CVF 비율은 Q8W군의 CAB + RPV 투여 시험대상자(8/522[1.5.%])가 Q4W군의 시험대상자(2/523[0.4%])보다 더 높았다. 실패 시점에 INI RAM이 있었던 CVF는 7/9명의 시험대상자에서 관찰되었고(1/10명은 IN 영역이 증폭되지 않음), 4/8명의 시험대상자에서 CAB에 대한 민감도 감소가 있었다. RPV RAM은 실패 시점에 7/10명의 시험대상자에서 관찰되었고 NNRTI RAM은 실패 시점에 8/10명의 시험대상자

에서 관찰되었으며 9/10명의 시험대상자에서 RPV에 대한 민감도 감소가 있었다. PBMC DNA 검사를 통해 검출된 기존 보관된 NNRTI RAM 및 RPV RAM은 각각 6/10명 및 5/10명의 시험대상자에서 존재했고, 기존의 INI 돌연변이는 1/10명의 시험대상자에서 확인되었다. IN-코딩 영역의 Q148 위치 돌연변이가 CAB에 대한 내성의 주요 원인이다. Study 207966에서, Q148 위치(n=4)의 돌연변이에 추가로, N155H도 CVF 기준에 부합하는 5명의 시험대상자에서 확인되었으며 이들 시험대상자 중 2명은 N155N/H + Q148Q/R이 모두 존재했다. 기존의 돌연변이 및 바이러스 부하에 관한 전체 정보는 Mod2.7.2.4를 참조한다.

④ 제48주 혈장 HIV-1 RNA 절대값 및 베이스라인 대비 변화

- Study 201584, Study 201585 및 Study 207966에서 시험대상자들은 무작위배정 이전에 바이러스학적으로 억제된 상태였다. 따라서, 제48주 혈장 HIV-1 RNA 절대값 및 베이스라인 대비 변화에서 임상적으로 유의미한 변화는 전체 모집단에서 예상되지 않았다. 시간 경과 혈장 HIV-1 RNA에서 관찰된 안정적인 평균 log10 c/mL에 기반했을 때, 이들 시험의 전체 치료군에서 제48주까지 혈장 HIV-1 RNA 절대값 및 베이스라인 대비 변화에서 임상적으로 관련성 있는 차이는 발생하지 않았다고 추론할 수 있다.

⑤ 제48주 포함 시간 경과 CD4+ 세포 수 절대값 및 베이스라인 대비 변화

- Study 201584의 시험대상자들은 제1일 전에 안정적 억제 상태였고 Study 201585 및 Study 207966의 시험대상자들은 시험 참여 전에 안정적 억제 상태였다. 베이스라인 CD4+ 세포 수의 중앙값(IQR)은 에 제시되어 있다. 임상적으로 관련된 CD4+ 및 CD8+ 세포 수의 베이스라인 대비 변화는 어느 시험에서도 관찰되지 않았다.
- Study 201584에서, 제48주까지 베이스라인 대비 CD4+ 세포 수 증가의 중앙값[범위]은 46(-1228 - 683) cells/mm3(CAB+RPVQ4W)및 80(-450 - 985) cells/mm3(CAR)로 관찰되었다. 제48주 절대 CD4+ 세포 수의 평균은 CAB + RPV Q4W군이 703 cells/mm3,CAR군이 731 cells/mm3였다.
- Study 201585에서, 제48주까지 베이스라인 대비 CD4+ 세포 수 증가의 중앙값[범위]은 CAB + RPV Q4W에서 4(-536 - 801) cells/mm3,CAR에서 14(-1043 - 521) cells/mm3로 관찰되었다(Mod5.3.5.1/201585 W48 CSR/Tab2.25). 제48주 절대 CD4+ 세포 수의 평균은 CAB + RPV Q4W군이 685 cells/mm3,CAR군이 717 cells/mm3였다.
- Study 207966에서, 베이스라인 CD4+ 세포 수의 중앙값은 CAB + RPV Q8W군이 642 cells/mm3, CAB+RPVQ4W군이 688 cells/mm3였다(). CD4+ 세포 수의 평균 및 중앙값은 시간 경과 중에도 두 치료군에서 베이스라인부터 안정적인 상태가 유지되었다. 제48주까지 CD4+ 세포 수의 베이스라인 대비 변화 중앙값[범위]은 CAB + RPV Q8W군이 5[-622, 692] cells/mm3,Q4W군이 -8[-1049 - 1525] cells/mm3로 관찰되었다. 제48주 절대 CD4+ 세포 수의 평균[중앙값]은 CAB + RPV Q8W군이 685.9 cells/mm3[647cells/mm3], CAB+RPVQ4W군이 700 cells/mm3[661cells/mm3]였다.

3) 하위군 분석

1차 평가변수 결과는 시험 201584와 시험 201585간에 일치하여, 두 시험 자료세트를 통합하여 통합 자료세트를 기반으로 하위군 분석을 하는 것이 가능하였다. 치료 차이의 일관성을 하위군 내에서 탐색하고, 하위군 (즉 연령, 인종, 국가, 베이스라인 CD4+군, 베이스라인 CDC 단계)에 걸친 치료 차이 요약내용 평가를 통해 잠재적인 하위군별 치료 상호작용을 평가하였다. 각각의 제III상 시험 (201584 및 201585)과 두 시험의 통합 분석에서는, 하위군별로 분석했을 때 혈장 HIV-1 RNA ≥50 c/mL를 나타낸 시험대상자의 비율에서 투여군 간에 의미있는 차이가 관찰되지 않았고 어느 하위군 분석에서도 치료 차이에 있어 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 무작위배정 층에 걸쳐 동질성에서 유의하지 않은 검정 결과가 (p-값 ≥0.10) 일관되게 나타나, 전체적으로 1차 평가변수인 비열등성 결론을 뒷받침하였다.

Figure 7: Unadjusted Treatment Difference in Proportion (95% CI) of Subjects with HIV-1 RNA ≥50 c/mL at Week 48 by Selected Demographic Subgroups for the Pooled Data (Maintenance Phase) - Snapshot Analysis - Pooled Studies 201584 and 201585

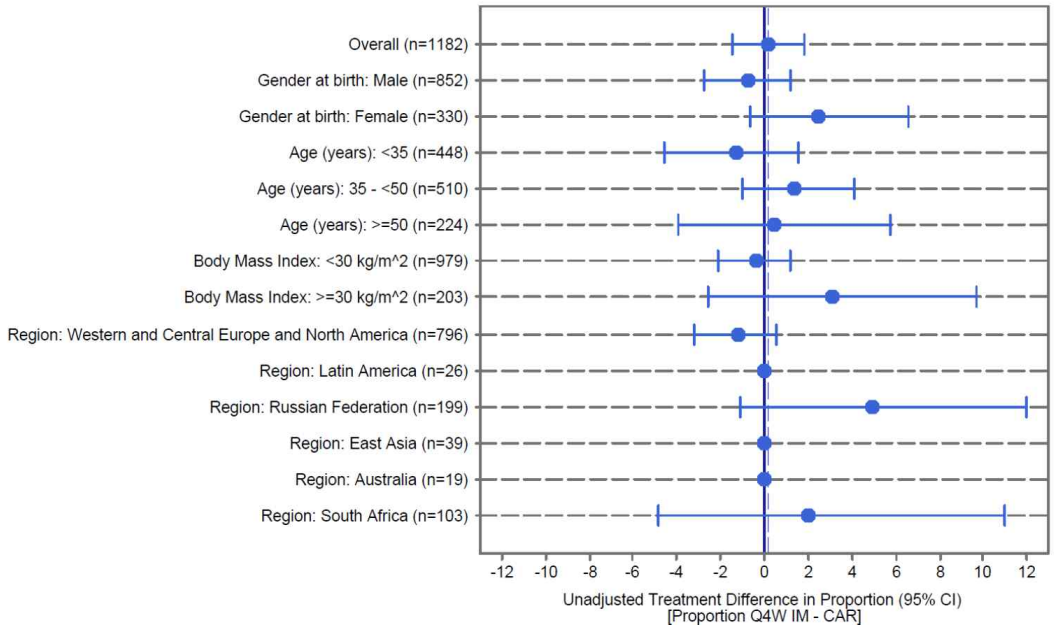


Figure 8: Unadjusted Treatment Difference in Proportion (95% CI) of Subjects with HIV-1 RNA ≥50 c/mL at Week 48 by Selected HIV Disease Characteristics Subgroups in the Pooled Data (Maintenance Phase) - Snapshot Analysis - Pooled Studies 201584 and 201585

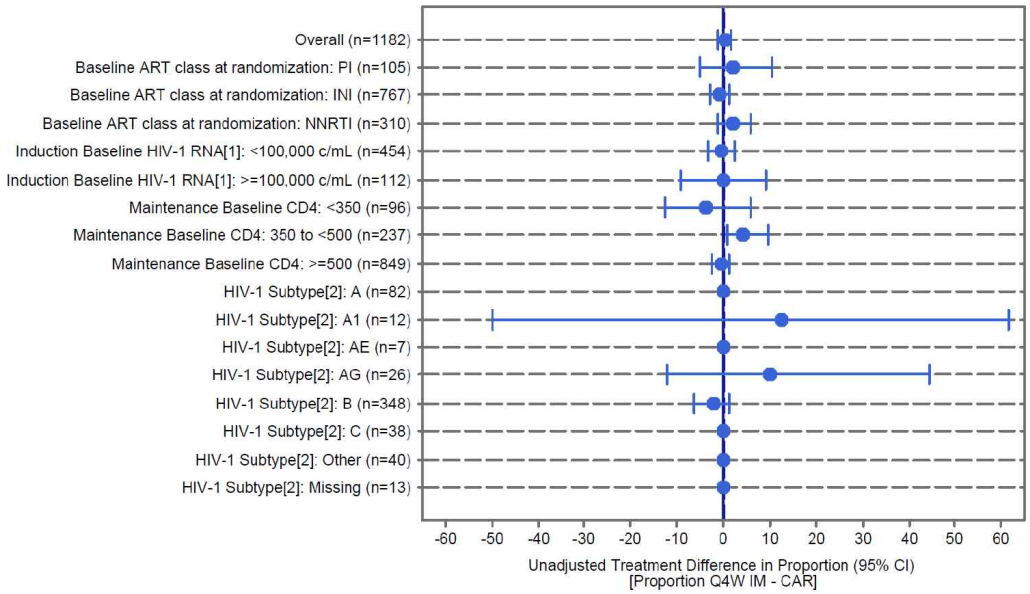
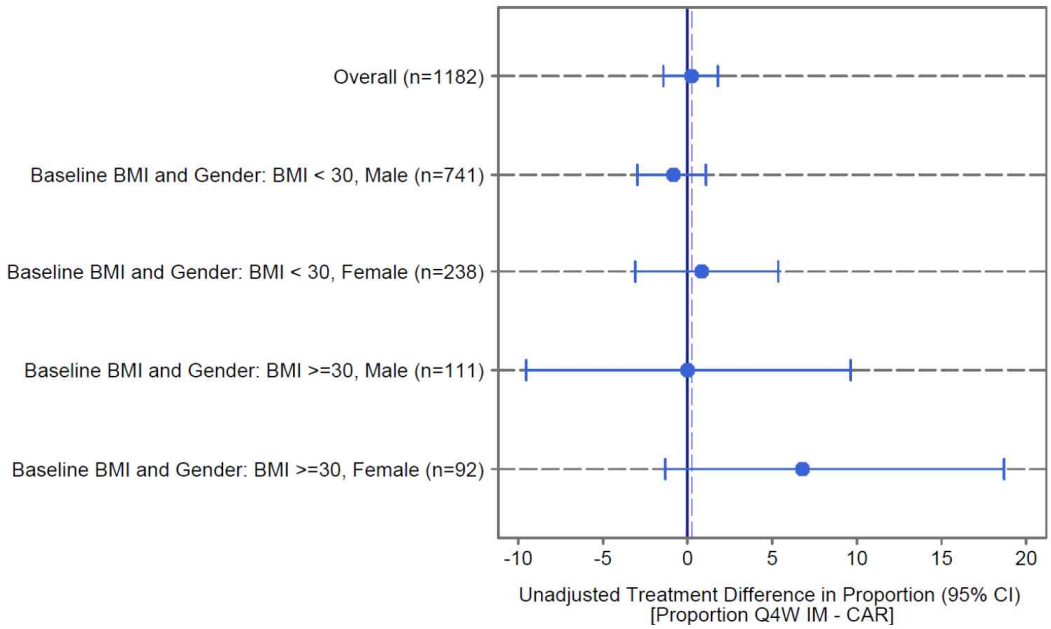


Figure 9: Unadjusted Treatment Difference in Proportion (95% CI) of Subjects with HIV-1 RNA ≥50 c/mL at Week 48 by Subgroup in the Pooled Data - Baseline BMI and Gender (Exploratory) - Snapshot Analysis- Pooled Studies 201584 and 201585



시험 207966에서는 Q8W 시험대상자 9/522명 (1.7%)과 Q4W군 시험대상자 5/523명 (1%)이 제48주에 HIV-1 RNA ≥50 c/mL를 나타내었다. 각 무작위배정 층 내에서는 (과거 CAB + RPV에 노출), 제48주에 혈장 HIV-1 RNA ≥50 c/mL를 나타낸 시험대상자의 비율 (스냅샷 알고리즘)이 치료군 간에 유사하였다 . 제48주에 혈장 HIV-1 RNA ≥50 c/mL를 나타낸 Q8W 시험대상자의 비율 (스냅샷 알고리즘)은 과거 CAB + RPV에 노출되지 않은 시험대상자 (1.5%)와 과거 CAB + RPV에 노출된 시험대상자 (2.1%) 간에 유사하였다. Q4W군 내에서는 과거에 CAB + RPV로 치료한 시험대상자가 없었고, 과거에 CAB + RPV에 노출되지 않은 시험대상자의 1.5%가 제48주에 HIV RNA ≥50 c/mL를 나타내었다.

시험 207966에서는 사례의 수가 상대적으로 적어 하위군 분석에 관해 완건한 결론을 내는 것에 한계가 있다. 1차 평가변수 (제48주에 HIV-1 RNA ≥50 c/mL를 나타낸 시험대상자의 비율 (스냅샷 알고리즘))에 대한 치료 차이는 대체로 다음 하위군 내에서 층에 걸쳐 일관되었다: 인구통계학적 요인 (연령, 성별, 인종, BMI), 베이스라인 CDC 질병단계, 베이스라인 바이러스 부하량, 베이스라인 CD4+ 림프구 수, 참여국. 스냅샷에 의한 바이러스학적 실패 비율은, Q8W군에서 Q4W군에 비해 여성 시험대상자 (여성에서 각각 5/137명 [3.6%] 및 0/143명 [0%]인데 비해 남성에서는 각각 /385 [1.0%] 및 5/380 [1.3%])와 BMI ≥30 kg/m2인 시험대상자에서 (BMI ≥30 kg/m2인 경우에는 Q8W군에서 6/113 명 [5.3%]이고 Q4W군에서 2/98명 [2.0%]인데 비해, BMI <30 kg/m2인 경우에는 Q8W군에서 3/409명 [0.7%]이고 Q4W군에서3/425명 [0.7%]) 수치상 높았다. 비례에서 나타난 이러한 차이가 임상적으로 연관된 것으로 간주되지는 않는다.

4) 전반적인 건강 결과

① HIVTSQs 점수

시험 201585에서, CAB + RPV군은 HIVTSQs를 사용한 총 치료 만족도에서 매 시점에 CAR군에 비해 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미있는 개선을 나타내었다).

HIVTSQs에 대한 베이스라인 값은 시험 201584에서 시험 201585에 비해 높았고 치료군 간의 평균 차이에서 유

의한 증가를 나타낼 가능성을 제약한다. 이러한 천장효과를 감안하기 위해 시험 201584에 대해서는 제48주에 HIVTSQc 변경 버전이 사용되었다. HIVTSQc에서는 시험대상자의 베이스라인 당시 치료법 대비 제48주에서의 치료법 사용 경험이 평가되었다. 시험 201584에서 CAB + RPV군 시험대상자는 도입기와 비교했을 때 치료 만족도에 있어 CAR 군 시험대상자보다 통계적으로 유의한 개선을 보고하였다.

시험 207966에서는 시험대상자가 제48주에 및 Q8W 용법에 대해 매우 높은 수준의 만족도를 보고하였다. 과거 CAB + RPV 노출 경험이 있는 시험대상자에서는 베이스라인 치료 만족도 (즉, Q4W 용법에 대한 만족도)가 높았으며 (HIVTSQs에서 가능한 66정 중 약 62점) 모든 시점에 걸쳐 높은 상태로 유지되었고 Q4W 용법과 Q8W 용법 간에 유의한 차이는 없었다. 과거에 CAB + RPV에 노출된 경험이 없는 시험대상자에서는 제24주 및 제48주에 치료 만족도에서 베이스라인 대비 유의한 증가가 두 치료군 모두에서 관찰되었고, Q8W군에서 Q4W군에 비해 통계적으로 유의하게 우세하였다 (제24주: p=0.036; 제48주: p=0.004). HIVTSQ 변경 평가에서는 과거 CAB + RPV 노출 경험이 있는 시험대상자에서는 제48주에 두 치료군 모두에서 높은 점수를 나타내면서 Q8W군에 우세한 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다). 마찬가지로, 과거에 CAB + RPV에 노출된 경험이 없는 시험대상자에서는 두 군 모두 제48주에 높은 HIVTSQc 점수를 나타내면서 Q8W군에 우세한 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다. 이렇게 치료 만족도 비율이 높은 것은 두 시험군 모두에서 제48주에 중단한 수가 적다는 점 (Q8W, 7%; Q4W, 8%)과 상관성이 있다.

② ACCEPT 점수(일반 수용도 영역)

시험 201585에서, CAB + RPV군은 베이스라인부터 제44주까지의 (3항목 일반 수용도 영역을 기반으로 한) 치료수용도에서 CAR군에 비해 통계적으로 유의한 개선을 나타내었다. 이러한 차이는 시험 201585에서 CAB + RPV로 치료한 시험대상자에서 모든 시점에 유의하였다. 시험 201584에서 높은 베이스라인 값이 관찰된 점은 베이스라인부터 제44주까지의 평균 변화에서 치료군 간에 유의한 증가가 일어날 기회를 제한하여, 본 측정으로는 천장효과가 있음을 시사한다. 시험 201585에서는 시험대상자가 시험에 참가하기 전에 약 5.4년간 ART를 투여해 왔고 시험 201584의 시험대상자는 치료경험이 없었기 때문에, 시험 201585의 시험대상자가 장기간에 걸친 HIV 치료 요구를 더 잘 대표하였다.

시험 207966에서는 일반 수용도 보정 평균 점수가 베이스라인에서 두 치료군 간에 유사하였고 제24주 및 제48주에는 개선되었으며 치료군 간에서와 과거 CAB + RPV 노출 여부에 관계없이 유의한 차이가 없었다.

③ 치료선호도

제III/IIIb상 시험에서 투여한 치료 선호도 평가에서 얻은 결과에서는 시험대상자 대부분이 CAB + RPV 2개월 단위 투여용법을 매월 단위 투여용법이나 경구요법보다 선호한 것으로 나타났다. 가장 흔하게 인용된 사유는 투여빈도와 일상 생활에 통합할 수 있는 용이성 면에서의 편리함이었다.

- **신청 용법용량 관련 근거자료**

[1상연구: LAI115428 결과]

- 900mg IM 주사와 600mg IM 주사의 2회 주사 후 dosing interval의 끝 시점에서 Ctau값은 유사하였음
- 경구용 에듀란트정 25mg 1일 1회 투여 후 Ctau는 80ng/mL이었고, Cavg(24시간동안 평균 혈중농도)는 100ng/mL이었음. 두 용량 모두 dosing interval의 끝 시점에서 comparable한 노출 정도를 제공함.

Table 15 Summary of Plasma TMC278 PK Parameters Following Repeat IM Dose Administration [1]

Treatment	n	AUC(0-τ) (ng.h/mL)	CL/F (L/hr)	Cmax (ng/mL)	Cτ (ng/mL)	λ-z (1/day)	t1/2 (day)	tmax[2] (day)
Cohort 2								
200mg IM + TMC278 1200mg IM LD	9	52762 (51)	25.9[3] (50)	109 (53)	61.6 (64)	0.05[4]	13.9[4] (11)	6.00 (1.8-20.0)
200mg IM + TMC278 900mg IM	9	74420 (35)	12.1 (35)	168 (37)	79.1 (44)	0.02[5]	36.0[5] (21)	6.00 (2.0-13.0)
Cohort 3								
400mg IM + TMC278 1200mg IM LD	10	52703 (29)	22.3[6] (31)	108 (30)	64.0 (34)	ND	ND	6.00 (2.0-28.0)
400mg IM + TMC278 600mg IM	10	63656 (34)	9.43 (34)	126 (32)	78.9 (39)	0.02[6] (29)	41.9[6] (20)	9.50 (2.0-27.0)

Source Data: Table 3.6; ND = none determined
[1] geometric mean (CV%)
[2] median (range)
[3]n=7; [4]n=2; [5]n=5; [6]n=6

[3상연구 시뮬레이션 자료]

1) 핵심임상시험(201584 및 201585) 포함 통합분석 모델링 및 시뮬레이션 보고서

- 1개월요법 dosing senario 분석

① RPV PK 파라미터 요약

Table A2: Summary of RPV PK Parameters following Administration of the Proposed LA Regimen in HIV-infected Subjects

Drug	Dosing Phase	Dose Regimen	Plasma RPV PK Parameter		
			$AUC_{0\text{-}tau}$ (ng•h/mL)	C_{max} (ng/mL)	C_{tau} (ng/mL)
RPV	Oral lead-in	25 mg PO once daily	2,227 (1,872, 2,649)	148 (128, 173)	78.8 (75.5, 82.2)
	Initial injection	900 mg IM initial dose	39,196 (37,893, 40,543)	139 (136, 142)	37.5 (36.3, 38.8)
	Monthly injection	600 mg IM monthly	65,603 (63,756, 67,503)	116 (113, 119)	82.2 (79.9, 84.6)

$AUC_{0\text{-}tau}$, area under the plasma concentration-time curve 4 weeks after IM dosing; C_{max}, maximum concentration; C_{tau}, RPV plasma concentration 4 weeks after IM dosing; HIV, human immunodeficiency virus; IM, intramuscular; PK, pharmacokinetic; PO, per os (oral); RPV, rilpivirine.
Oral lead-in PK parameter values represent steady state, monthly injection PK parameter values represent Week 48, and initial injection $AUC_{0\text{-}tau}$ and C_{max} values reflect a combination of RPV long acting + oral dosing because the initial injection was administered on the same day as the last oral dose.
PK parameter values were based on individual post-hoc estimates from the final population PK model for subjects enrolled in the Phase 3 Studies FLAIR (201584) and ATLAS (201585); data are presented as geometric mean (95% confidence interval)
For oral RPV 25 mg once daily, C_{tau} values are observed data from Phase 3 Studies FLAIR (201584) and ATLAS (201585), and $AUC_{0\text{-}tau}$ and C_{max} values are observed data from drug-drug interaction Study LAI116181.[19]

② 시뮬레이션

dosing window 7일이 허용되는 4주 요법(13 dose/년)과 1개월 요법(12 dose/년) 비교 시 투여 4주 후 릴피비린 Ctau≥17.3 ng/mL(initial IM RPV LA 900mg 투여 후 관찰된 혈중농도의 5th percentile값)임

: 4주요법 vs. 1개월 요법

5.7.2. 특정 방문 시점에서 투여 지연

그림 20, 21, 22: 두 번째, 세 번째 및 네 번째 IM 투여 후 4주, 8주 및 12주 지연의 영향

표12: 두 번째, 세 번째, 네 번째 IM 투여 후 다양한 지연기간(1, 2, 3, 4, 6, 8, 12주)동안 12 및 17.3 ng/mL를 초과하는 Ctau를 보이는 대상자의 백분율

예상대로 RPV Ctau가 17.3 ng/mL 미만인 피험자 비율은 지연시간에 따라 증가하지만, 특성 주사 지연에 대한 비율은 두 번째 주사에 비해 세 번째, 네 번째 주사에서 더 낮았음. (즉, 투여 지연의 영향은 피험자가 이미 LA 치료를 받고 있는 동안 감소함)

투여 지연의 영향을 최소화하기 위해 다음의 권장사항이 제공됨

- 두 번째 Q8W 주사를 놓친 경우(경구요법 사용 여부와 관계없이), 첫 번째 주사 이후 경과 시간이 2개월 이하인 경우 Q8W 3mL(900mg)주사 투여 일정을 계속함. 첫 번째 주사 이후 시간이 2개월을 초과하는 경우 3mL(900mg)로 다시 투여를 시작한 다음, 다시 시작 주사 후 1개월부터 Q8W 3mL(900mg) 주사 투여 일정을 지속함.
- 연속 Q8W 주사를 놓친 경우(3차 주사 이후 경구요법 사용 여부에 관계없이), 마지막 주사 이후 경과 시간이 3개월 이하인 경우 Q8W 3mL(900mg) 주사일정을 지속함. 마지막 주사 이후 시간이 3개월을 초과한 경우, 3 mL로 투여를 다시 시작한 다음 다시 시작한 주사 후 1개월부터 Q8W 3mL(900mg) 주사일정을 지속함.

이 권장사항은 Ctau>17.3ng/mL(즉, 피험자의 >97.5%)를 달성하는 피험자의 백분율을 최대화하고 IM 주사를 다시 시작한 후 이 권장사항이 RPV Ctau에 미치는 영향은 표 13에 나와있음.

5.7.3. 예정된 투여일정 미준수로 인한 경구대체요법

25mg RPV 1일 1회 투여하는 경구대체요법은 최대 8주동안 계획된 RPV LA 치료 중단에 대해 허용됨(주사를 놓친 시점에서 시작됨). RPV LA 투여를 재개하기 위한 권장사항은 다음과 같음.

- 마지막 주사 이후 3개월 이하인 경우, 3mL로 투여를 다시 시작한 다음, 재개시 주사 후 1개월부터 Q8W 3mL 주사투여일정을 지속함
- 마지막 주사 이후 3개월을 초과한 경우, 3mL로 다시 투여를 시작한 다음, 재개시 주사 후 1개월부터 Q8W 3mL 주사투여일정을 지속함

그림 24는 경구 대체요법 및 이후 RPV LA 재개의 영향을 보여줌. 그림 25는 네 번째 IM 투여시 4주 또는 8주의 경구 대체요법 및 주사 사이의 시간에 따라 권장되는 재개시 용량으로 네 번째 IM 투여에서 2주 또는 8주 지연 시 권장요법을 받은 경우 RPV PK 프로파일을 보여줌. 경구 대체요법을 시작하면, 경구 투여 후 정상상태에 도달할 때까지 RPV가 축적되어 RPV 혈중농도가 증가함.

- **안전성 결과**

1) 약리학 시험에서의 안전성

건강한 자원자에서 CAB LA를 사용한 단회 투여 또는 다회 투여 시험에서, HIV 감염자에서 실시한 시험에서 확인된 것과 상이한 안전성 소견은 나타나지 않았다 (m2.7.4, 5.5항).

CAB에 대해 실시한 제I상 안전성 메타분석 내용은 CAB (경구용 및 LA)에 대해 바람직한 유익성-위해성 비를 뒷받침한다 (m2.7.4, 5.5항).

2) 이상사례

안전성 결과는 IM CAB와 관련된 ISR을 제외하고는 임상개발 프로그램에 걸쳐 경구용 CAB, IM 매월 단위 투여용법, IM 2개월 단위 투여용법에 있어 유사하였다. IM 제형에서의 ISR의 발생은 투여방법을 반영하고 있다. 모

든 시험에서 중도탈락을 초래한 ISR는 극히 적었으며 ISR 보고 빈도는 시간이 지남에 따라 감소하였다 (5.4.6.1항). 시험 207966 및 200056에서는 4명의 시험대상자가 주사후 반응이 있다고 보고하였다; 3건은 (PK를 근거로 할 때) 겉보기상으로 RPV 주사와 관련되었는데, HIV-1 치료를 위한 투여용법의 일환으로 CAB와 동일한 방문에서 투여된 것이다. 네 번째 증례는 적절한 시점의 투여후 PK 검체가 수집되지 않았기 때문에 확진되지 않았다 (5.4.8항).

CAB + RPV에서 CAR에 비해 전반적으로 ISR을 포함하여 약물관련 AE의 빈도가 더 큰 경향으로 관찰되었다; 그러나 3~5등급인 약물관련 AE나 SAE는 거의 없었다 (각각 5.4.1.1항 및 5.4.4항 참고). 시험 207966 내에서는 AE 범주 개요에서 시험대상자의 비율이 Q8W군과 Q4W군 간에 유사하였다. 시험 201584, 201585, 207966 (모두 제48주 시점)에 대한 모든 AE 요약 내용은 표 14에 제시되어 있고 비-ISR AE는 표 15에 제시되어 있다. 제II상 및 장기 제III상에서 전체적인 AE는 제III/IIIb상 제48주 결과에서 관찰된 경향과 일치하였다.

Table 14 Overview of All AEs in Studies 201584, 201585, 201584+201585 Pooled, and 207966 – Week 48 Analysis - Maintenance Phase (Safety Population)

	Study 201584		Study 201585		Pooled Studies 201584 and 201585		Study 207966	
	CAB + RPV Q4W (N=283) n (%)	CAR (N=283) n (%)	CAB + RPV Q4W (N=308) n (%)	CAR (N=308) n (%)	CAB + RPV Q4W (N=591) n (%)	CAR (N=591) n (%)	CAB + RPV Q8W (N=522) n (%)	CAB + RPV Q4W (N=523) n (%)
Any AE	**267 (94)**	**225 (80)**	**294 (95)**	**220 (71)**	**561 (95)**	**445 (75)**	**473 (91)**	**482 (92)**
Any Grade 3/4/5 AE	31 (11)	11 (4)	35 (11)	24 (8)	66 (11)	35 (6)	41 (8)	49 (9)
Any drug-related AE	236 (83)	28 (10)	255 (83)	8 (3)	491 (83)	36 (6)	400 (77)	399 (76)
Any Grade 3/4/5 drug-related AE	14 (5)	0	14 (5)	1 (<1)	28 (5)	1 (<1)	16 (3)	26 (5)
Any AEs leading to withdrawal	9 (3)	4 (1)	13 (4)	5 (2)	22 (4)	9 (2)	12 (2)	13 (2)
Any SAE	**18 (6)**	**12 (4)**	**13 (4)**	**14 (5)**	**31 (5)**	**26 (4)**	**27 (5)**	**19 (4)**
SAEs related to study treatment	1 (<1)	0	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	1 (<1)
Fatal SAEs	0	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
Fatal SAEs related to study treatment	0	0	0	0	0	0	0	0

Data Source: ISS/ISE Table 3.05; GSK Doc. # 2019N406358_01 in-text Table 25, Table 3.6, Table 3.13, Table 3.16, Table 3.19, Table 3.22, and Table 3.26.
Note: In the ISS Data Source tables, the CAB + RPV group is listed as Q4W IM. For Study 201584, CAR = ABC/DTG/3TC.
Note: Drug-related is based on investigator assessment.

Table 15 Overall Summary of Non-ISR AEs in Studies 201584, 201585, 201584+201585 Pooled, and 207966 – Week 48 Analysis - Maintenance Phase (Safety Population)

	Study 201584		Study 201585		Pooled Studies 201584 and 201585		Study 207966	
	CAB + RPV Q4W (N=283) n (%)	CAR (N=283) n (%)	CAB + RPV Q4W (N=308) n (%)	CAR (N=308) n (%)	CAB + RPV Q4W (N=591) n (%)	CAR (N=591) n (%)	CAB + RPV Q8W (N=522) n (%)	CAB + RPV Q4W (N=523) n (%)
Any AE	**246 (87)**	**225 (80)**	**264 (86)**	**220 (71)**	**510 (86)**	**445 (75)**	**403 (77)**	**441 (84)**
Any Grade 3/4/5 AE	22 (8)	11 (4)	25 (8)	24 (8)	47 (8)	35 (6)	29 (6)	30 (6)
Any drug related AE	79 (28)	28 (10)	87 (28)	8 (3)	166 (28)	36 (6)	109 (21)	125 (24)
Any Grade 3/4/5 drug related AE	4 (1)	0	4 (1)	1 (<1)	8 (1)	1 (<1)	4 (<1)	5 (<1)
Any AEs leading to withdrawal	8 (3)	4 (1)	9 (3)	5 (2)	17 (3)	9 (2)	7 (1)	10 (2)[a]
Any SAE	**18 (6)**	**12 (4)**	**13 (4)**	**14 (5)**	**31 (5)**	**26 (4)**	**26 (5)**	**19 (4)**
SAEs related to study treatment	1 (<1)	0	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
Fatal SAEs	0	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
Fatal SAEs related to study treatment	0	0	0	0	0	0	0	0

Data Source: ISS/ISE Table 3.07; GSK Doc. # 2019N406358_01 Table 3.7, Table 3.14, Table 3.19, Listing 15, Listing 16, and Listing 17.
Note: In the ISS Data Source tables, the CAB + RPV group is listed as Q4W IM. For Study 201584, CAR = ABC/DTG/3TC.
Note: Drug-related is based on investigator assessment.
a. 2 additional subjects who discontinued due to AE had multiple AEs with an action taken as "drug withdrawn," including ISR AEs and non-ISR AEs.

① 흔하게 (common, ≥5%) 나타난 이상사례

제III상 시험에 걸쳐, SOC에서 CAB + RPV로 전환한 시험대상자에서 더 높은 비율로 하나 이상의 AE가 보고되었다. LA 주사제형에서 경구제형 CAB 및 RPV에 비해 주목할 만하게 관찰된 한 가지 차이는 ISR의 발생으로, 이는 투여방법과 연관된 것이다. ISR은 5.4.6.1항에 고찰되어 있다.

시험 201584 및 201585에서 제48주까지 CAB + RPV군 또는 CAR군 중 어느 쪽에서든 시험대상자의 ≥5%에서 발생한 가장 흔하게 보고된 비-ISR AE는 유사하였고 (비인두염 [18% 대 15%] 및 상기도감염 [12% 대 9%]), 1년 동안의 시험에서 많은 시험대상자에서 확인된 흔한 AE를 반영하였다. 치질, 발열, 어지러움, 피로, 두통, 오심, 등통증에 대해서는 CAB + RPV에서 CAR에 비해 더 높은 비율의 AE가 보고되었다. 보고된 사례 대부분은 1등

급 또는 2등급의 강도를 나타내었다. 두 시험 모두에서 제96주까지 보고된 AE는 전반적으로 일관되었고 제48주 시점에 경향이 관찰되었다.

시험 207966에서는, 하나 이상의 AE를 보고한 시험대상자의 비율 (Q8W: 91%; Q4W: 92%)과 흔하게 나타난 개별 AE (어느 군에서든 ≥5%)의 빈도가 두 치료군 간에 동등하였고 예외로 주사부위 결절은 Q4W군 시험대상자에서 더 높은 비율로 보고되었다 (Q8W: 10%; Q4W: 17%). 어느 치료군에서든 시험대상자의 ≥10%에서 보고된 비-ISR AE는 비인두염 (두 군 모두에서 14%)과 상기도감염 (Q8W: 10%; Q4W: 14%)이었다.

Table 11 Most Common Adverse Events (Reported in ≥5% of Subjects in Any Treatment Group) by Preferred Term during the Maintenance Phase for Study 201584, Study 201585, and Pooled Data (Safety Population) (각 치료군에서 5% 이상이 보고한 이상사례)

	201584		201585		POOLED	
Preferred Term, n (%)	**CAB + RPV (N=283)[a]**	**CAR (N=283) [a]**	**CAB + RPV (N=308) [a]**	**CAR (N=308) [a]**	**CAB + RPV (N=591) [a]**	**CAR (N=591) [a]**
ANY EVENT	267 (94)	225 (80)	294 (95)	220 (71)	561 (95)	445 (75)
Injection site pain	227 (80)	0	231 (75)	0	458 (77)	0
Nasopharyngitis	56 (20)	48 (17)	52 (17)	42 (14)	108 (18)	90 (15)
Upper respiratory tract infection	38 (13)	28 (10)	32 (10)	25 (8)	70 (12)	53 (9)
Headache	39 (14)	21 (7)	34 (11)	17 (6)	73 (12)	38 (6)
Diarrhea	32 (11)	25 (9)	22 (7)	15 (5)	54 (9)	40 (7)
Injection site nodule	44 (16)	0	37 (12)	0	81 (14)	0
Influenza	25 (9)	20 (7)	17 (6)	14 (5)	42 (7)	34 (6)
Injection site induration	38 (13)	0	30 (10)	0	68 (12)	0
Back pain	22 (8)	13 (5)	21 (7)	10 (3)	43 (7)	23 (4)
Pyrexia	22 (8)	4 (1)	21 (7)	9 (3)	43 (7)	13 (2)
Vitamin D deficiency	23 (8)	13 (5)	8 (3)	12 (4)	31 (5)	25 (4)
Respiratory tract infection viral	13 (5)	12 (4)	11 (4)	17 (6)	24 (4)	29 (5)
Cough	10 (4)	12 (4)	16 (5)	14 (5)	26 (4)	26 (4)
Injection site swelling	23 (8)	0	23 (7)	0	46 (8)	0
Nausea	16 (6)	11 (4)	14 (5)	5 (2)	30 (5)	16 (3)
Pharyngitis	15 (5)	9 (3)	8 (3)	12 (4)	23 (4)	21 (4)
Fatigue	7 (2)	8 (3)	22 (7)	6 (2)	29 (5)	14 (2)
Gastroenteritis	15 (5)	11 (4)	5 (2)	10 (3)	20 (3)	21 (4)
Dizziness	15 (5)	3 (1)	9 (3)	5 (2)	24 (4)	8 (1)
Hemorrhoids	16 (6)	3 (1)	4 (1)	2 (<1)	20 (3)	5 (<1)
Injection site pruritus	16 (6)	0	7 (2)	0	23 (4)	0

a. Number and percent of subjects with AE.

Data Source: Mod5.3.5.3/209522/Output Tables & Figures/Tab3.17.

Note: In the Data Source tables, the CAB + RPV group is listed as Q4W IM. For Study 201584, CAR = ABC/DTG/3TC.

제II상 시험에서는 ISR이 가장 흔하게 보고된 AE를 차지하였다. 시험 200056에서 제160주에 가장 흔하게 보고된 비-ISR AE는 두 무작위배정 IM 투여군에 걸쳐서는 비인두염 (38%), 설사 (22%), 두통 (22%)이었고 두 최적화 IM 투여군에 걸쳐서는 비인두염 (14%), 등통증 (11%), 인플루엔자 (11%)였다. 시험 LAI116482에서는, 시험 종료 시점에 시험대상자에서 가장 흔하게 보고된 AE는 상기도감염 (36%), 설사 (29%), 오심 (26%), 두통 (25%)이었다.

* 약물관련 이상사례

제III상 시험 (201584 및 201585)에서, (보고 시험자가 평가한 바로) 약물관련 AE는 CAB + RPV군 (베이스라인 당시 치료법을 전환한 자)에서 CAR를 계속 유지한 시험대상자에 비해 더 흔하게 보고되었다.

모든 제III/IIIb상 시험에 걸쳐 보고된 약물관련 AE 중에서 가장 큰 비율을 차지한 것은 ISR이었다. ISR은 5.4.6.1항에 고찰되어 있다. 시험 201584, 201585, 207966에서 가장 흔하게 나타난 약물관련 비-ISR은 두통, 발열, 오심, 무력증, 피로였다. 전체적으로 제III/IIIb상 시험에 걸쳐 치료를 제한한 약물관련 AE는 거의 없었다.

제III/IIIb상 시험에 걸쳐 약물관련 AE 대부분은 1등급 또는 2등급이었다. 시험 201584 및 201585에서는, 제48주 분석에서 CAB + RPV군에서 수적으로 율의 시험대상자가 3등급 또는 4등급의 비-ISR, 약물관련 AE (1% 대 CAR에서는 <1%)를 나타낸 것으로 보고되었는데, 주로 ISR, 급성 바이러스성 간염, 실험실검사 이상 AE (지질분해효소 증가; CPK 및 AST 증가)에 의한 것이었다. 제96주 분석에서는 새로운 3등급 또는 4등급 비-ISR 약물관련 AE가 보고되지 않았다. 시험 207966에서는 3등급 또는 4등급 AE의 빈도가 Q8W군과 Q4W군 간에 유사하였다 (각각 3% 대 5%). 제III상 시험에서는 5등급의 약물관련 AE가 발생하지 않았다.

제 II상 시험에서는 ISR이 가장 흔하게 보고된 약물관련 AE였다. 시험 200056에서는 제160주에 가장 흔하게 보고된 비-ISR 약물관련 (시험자 의견상) AE로 두 IM 투여군에 걸쳐 발열, 두통, 피로, 인플루엔자 유사질환이 있었다. 최적화된 IM 투여군에서 가장 흔하게 보고된 약물관련 (시험자 의견상) 비-ISR AE로는 무력증, 피로, 근골격 경직, 두근거림이 있었는데, 각각 단독적 사례로만 발생하였다. 시험 LAI116482에서 시험 종료 시점까지 시험대상자의 ≥10%에서 보고된 비-ISR 약물관련 AE는 오심 (17%), 두통 (15%), 설사 (10%)였다.

* 48주 3~5등급 유해반응

Table 23 Summary of AEs That Were Grade 3 to 5 in Maximum Intensity in Studies 201584, 201585 and 201584+201585 Pooled – Week 48 Analysis - Maintenance Phase (Safety Population)

	Study 201584		Study 201585		Pooled Studies 201584 and 201585	
	CAB + RPV Q4W (N=283) n (%)	CAR (N=283) n (%)	CAB + RPV Q4W (N=308) n (%)	CAR (N=308) n (%)	CAB + RPV Q4W (N=591) n (%)	CAR (N=591) n (%)
Any Grade 3-5 AE	**31 (11)**	**11 (4)**	**35 (11)**	**24 (8)**	**66 (11)**	**35 (6)**
Any Grade 3 AE	23 (8)	10 (4)	27 (9)	19 (6)	50 (8)	29 (5)
Any Grade 4 AE	8 (3)	1 (<1)	8 (3)	4 (1)	16 (3)	5 (<1)
Any Grade 5 AE	0	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Any Grade 3-5 non-ISR AE	**19 (7)**	**11 (4)**	**25 (8)**	**24 (8)**	**44 (7)**	**35 (6)**

Table 24 Summary of AEs That Were Grade 3 to 5 in Maximum Intensity in Study 207966 – Week 48 Analysis - Maintenance Phase (Safety Population)

	All AEs		All non-ISR AEs	
	CAB + RPV Q8W (N=522) N (%)	CAB + RPV Q4W (N=523) N (%)	CAB + RPV Q8W (N=522) N (%)	CAB + RPV Q4W (N=523) N (%)
Any Grade 3 AE	38 (7)	43 (8)	26 (5)	24 (5)
Any Grade 4 AE	2 (<1)	6 (1)	2 (<1)	6 (1)
Any Grade 5 AE	1 (<1)[a]	0	1 (<1)[a]	0

* 비-ISR AEs: 최대 3등급, 2명 이상 보고된 48주 분석

Table 25 **Non-ISR AEs With Maximum Grade 3 Reported by At Least 2 Subjects in Either Treatment Group in Studies 201584+201585 Pooled – Week 48 Analysis - Maintenance Phase (Safety Population)**

	Pooled Studies 201584 and 201585	
	CAB + RPV Q4W	CAR
System Organ Class PT Reported by ≥2 Subjects	Grade 3 n (%)	Grade 3 n (%)
Infections and Infestations		
Anal abscess	0	2 (<1)
Gastrointestinal Disorders		
Colitis	1 (<1)	2 (<1)
Nervous System Disorders		
Headache	2 (<1)	0
Investigations		
Blood creatine phosphokinase increased	2 (<1)	0
Lipase increased	4 (<1)	2 (<1)
Blood glucose increased	0	2 (<1)
Metabolism and Nutrition Disorders		
Hypertriglyceridemia	0	2 (<1)

Table 26 **Non-ISR AEs That Were Grade 3 in Maximum Intensity and Reported by At Least 2 Subjects in Either Treatment Group in Study 207966 – Week 48 Analysis - Maintenance Phase (Safety Population)**

PT Reported by ≥2 Subjects	CAB + RPV Q8W N=522 n (%)	CAB + RPV Q4W N=523 n (%)
Appendicitis	2 (<1)	0
Intervertebral disc protrusion	2 (<1)	0
Low density lipoprotein increased	2 (<1)	0
Hyperglycemia	2 (<1)	0
Acute hepatitis C	0	2 (<1)
Myalgia	0	2 (<1)
Aspartate aminotransferase increased	0	2 (<1)

* 4등급 AE: 비-ISR 48주 분석

Table 27 Non-ISR AEs With Maximum Intensity of Grade 4 in Studies 201584+201585 Pooled – Week 48 Analysis - Maintenance Phase (Safety Population)

	Pooled Studies 201584 and 201585	
	CAB + RPV Q4W	CAR
System Organ Class Preferred Term	Grade 4 n (%)	Grade 4 n (%)
Infections and Infestations		
Hepatitis A	2 (<1)	1 (<1)
Acute hepatitis C	1 (<1)	0
Pyelonephritis acute	1 (<1)	0
Gastrointestinal Disorders		
Large intestine perforation	0	1 (<1)
Rectal fissure	0	1 (<1)
Investigations		
Blood creatine phosphokinase increased	3 (<1)	0
Lipase increased	3 (<1)	1 (<1)
Aspartate aminotransferase increased	1 (<1)	0
Transaminases increased	1 (<1)	0
Blood bilirubin increased	1 (<1)	0
Weight decreased	1 (<1)	0
Injury, Poisoning, and Procedural Complications		
Laceration	1 (<1)	0
Road traffic accident	0	1 <1)
Diabetic ketoacidosis	1 (<1)	0
Neoplasms Benign, Malignant, and Unspecified (Including Cysts and Polyps)		
Squamous cell carcinoma	0	1 (<1)
Blood and Lymphatic System Disorders		
Neutropenia	0	1 (<1)
Renal and Urinary Disorders		
Hyperbilirubinemia	1 (<1)	0
Hepatobiliary Disorders		
Hepatocellular injury	1 (<1)	0

Table 28 Non-ISR AEs That Were Grade 4 in Maximum Intensity in Study 207966 – Week 48 Analysis - Maintenance Phase (Safety Population)

Placeholder ID Number	Grade 4 AE(s) Reported for Each Subject
CAB + RPV Q8W	
Subject 1 of 3[a]	pancreatitis acute, cardio-respiratory arrest, urinary tract infection, septic shock, pulmonary embolism, deep vein thrombosis, acute kidney injury, and disseminated intravascular coagulation
Subject 2 of 3	epiglottitis obstructive, overdose[b]
Subject 3 of 3	diffuse large B-cell lymphoma
CAB + RPV Q4W	
Subject 1 of 6	acute hepatitis B
Subject 2 of 6	blood creatinine phosphokinase increased
Subject 3 of 6	blood creatinine phosphokinase increased
Subject 4 of 6	glioblastoma
Subject 5 of 6	arteriosclerosis coronary artery, coronary artery stenosis
Subject 6 of 6	neutropenia

② 사망

시험 201584, 201585, 207966, LAI116482, 200056에서 총 10건의 사망 (안전성 모집단에서 9건)이 보고되었다. 시험자가 시험약물과의 연관 가능성을 배제할 수 없다고 한 한 건의 치명적 심근경색 (시험 200056)을 제외하고, 모든 증례는 시험자에 의해 시험약물과 무관한 것으로 간주되었다. 시험 201584 및 201585에서는 제48주와 제96주 간 분석에서 사망이 보고되지 않았다.

③ 기타 중대한 이상사례

시험 201584 및 201585 (제48주 분석)에서, 유지기에 하나 이상의 SAE를 일으킨 시험대상자의 비율은 치료군 간에 유사하였다 (CAB + RPV 5%; CAR 4%). 가장 빈번하게 보고된 SAE는 A형 간염 (CAB + RPV군 4명과 CAR군 2명에서 보고됨), 결장염 (CAB + RPV 1명과 CAR군 2명에서 보고됨), 항문농양 (CAB + RPV Q4W군 0명과 CAR군 2명에서 보고됨), 항문생식기 사마귀 (CAB + RPV군 1명과 CAR군 2명에서 보고됨)였다. 다른 모든 SAE는 각각 £1명에서 보고되었다.

제96주에는 두 시험 (201584 및 201585) 모두에서 SAE의 빈도가 각 시험에 대한 유지기 동안 관찰된 것과 유사하였다. 어느 시험에서도 제48주와 제96주 간에 보고된 SAE에서 치명적이거나 약물과 관련된 것은 없었다. 각 시험에서 두 치료군 모두에 대해 개별 SAE가 다양한 SOC 및 PT에 걸쳐 보고되었으므로 SAE에 있어 임상적으로 우려되는 양상은 나타나지 않았다.

시험 207966에서는 하나 이상의 SAE를 보고한 시험대상자의 빈도가 두 치료군 간에 유사하였다 (Q8W: 5%; Q4W: 4%). 3건의 SAE가 어느 치료군에서든 1명을 넘는 환자에서 보고되었다: 폐렴 (Q8W: 2명; Q4W: 2 명), 충수돌기염 (Q8W: 2명; Q4W: 0명), 치질 (Q8W: 2명; Q4W: 0명). 그 외에는 한 치료군이나 두 치료군 모두에서 모든 SAE가 한 명의 시험대상자에서 보고되었다 (즉, 전체적으로 £2명). 2명의 시험대상자가 RPV 투여 후 주사후 반응과 연관된 SAE를 나타내었다 (5.4.8항 참고).

제II상 시험에서는 우려할 만한 경향이 관찰되지 않았다. 시험 200056에서는 치료 160주까지 CAB + RPV 시험대상자 38명 (17%)이 SAE를 보고하였다. 시험 LAI116482에서는 시험 종료 시까지 CAB + RPV 시험대상자 36명 (20%)이 SAE를 보고하였다. 두 시험 모두에서 SAE 대부분은 단회 발생하였고 시험군에 따라 나타난 경향은 없었다.

④ 약물 관련 중대한 이상사례

시험 201584 및 201585의 통합 분석 (제48주)에서는, 각 치료군에서 1명의 시험대상자가 유지기 동안 약물관련 SAE를 나타내었다. 시험 201584에서는 CAB + RPV군 시험대상자 1명이 약물관련 SAE로 오른쪽 무릎 단일관절염을 나타내었다. 시험 201585에서는 CAR군 시험대상자 1명이 약물관련 SAE로 자살관념을 나타내었고 이 시험대상자는 시험에서 중도탈락하였다. 제48주와 제96주 사이에는 어느 시험에서도 약물관련 SAE가 보고되지 않았다.

시험 207966에서는 Q8W군 시험대상자 3명과 Q4W군 시험대상자 1명에서 SAE가 시험자에 의해 시험약물과 관련된 것으로 간주되었다.

- 주사부위 농양 (Q8W), 5.4.6.1항 참고.
- 실신 직전 상태 (Q8W), RPV의 부분적 IV 투여로 의심됨, 5.4.8항 참고.
- 급성 췌장염 (Q8W); 이 시험대상자는 패혈증으로 사망함, 5.4.2항 참고.

제II상 시험에서는 약물관련 SAE가 거의 없었다. 시험 200056에서 1건의 치명적 SAE로 심근경색이 보고되었는데, 시험자는 시험약물과의 연관성을 배제할 수 없었다 (5.4.2항 참고). 시험 LAI116482에서는 3건의 약물관련 SAE가 CAB + RPV군 시험대상자 2명에서 보고되었다: 자살관념 및 우울증 (CAB 30 mg; 모두 동일 시험대상자) 및 발작 CAB 60 mg.

⑤ 기타 유의한 이상사례: 중도탈락을 초래한 이상사례

시험 201584 및 201585 (제48주 분석)에서, 유지기 동안 CAB + RPV군 시험대상자 22명 (4%)과 CAR군 시험대상자 9명 (2%)이 중도탈락/시험약물의 영구 중단을 초래한 AE를 경험하였다. 이 외에, CAB + RPV군 시험대상

자 1명 (시험 201585)은 급성 C형 간염을 나타내어 시험계획서에 정의된 간 중단 기준에 부합하여 중단하였는데, 자료마감일 이전에 중도탈락을 초래한 AE로 포착되지는 않았다. 급성 바이러스성 간염 (1.7%, 10/591명)을 제외하고 중도탈락을 초래한 모든 비-ISR AE는 발생률이 <1%이었다.

두 시험 (201584 및 201585) 모두에서, 제48주와 제96주 사이에 중도탈락을 초래한 AE는 유지기 동안 관찰된 것과 일치하였다. 시험 201584에서는 제48주 분석 이후 CAB + RPV 군 시험대상자 5명이 중도탈락하였다; 이 중 3명은 OLI 동안 중도탈락하여 CAB + RPV IM 주사를 투여한 적이 전혀 없다. 나머지 2명은 중단을 초래한 AE를 총 4건 나타내었다: A형 간염, C형 간염, 주사부위 통증, 우울증. 주사부위 통증 및 우울증 AE는 시험약물과 연관된 것으로 평가되었으며, 이들 증례는 시험 201584 제96주 CSR에 기술되어 있다 . 시험 201585에서는 확장기 동안 CAB + RPV군 시험대상자 2명이 시험약물의 중도탈락을 초래한 AE를 나타내었다 (B형 간염 [중대함, 3등급, 시험약물과 연관되지 않음] 및 공포 [중대하지 않음, 1등급, 시험약물과 연관됨] AE). CAB + RPV로의 연장 전환군에서는 1명이 AE (주사부위 통증)를 나타내어 시험약물에서 중도탈락하였다.

시험 207966에서는 유지기 동안 Q8W군에서 총 12명 군에서 총 13명 (2%)의 시험대상자가 중도탈락/시험약물의 영구 중단을 초래한 AE를 나타내었다. 모두 Q4W군에서의 피로, 비정상적 꿈, 탐과다증을 제외하고는, 개별적 비-ISR AE 용어로서 치료군 당 >1명의 시험대상자에서 중도탈락/시험약물의 영구 중단을 일으킨 것은 없었다. 10명이 시험약물의 중도탈락을 초래한 3등급 또는 4등급의 비-ISR을 나타내었고, 13명은 중도탈락을 초래한 것으로 시험약물과 관련된 비-ISR을 나타내었다. 중도탈락을 초래한 ISR AE는 5.4.6.1항에 상세하게 기술되어 있다. 중도탈락을 초래한 것으로서 시험약물과 관련된 3등급 또는 4등급 AE를 나타낸 시험대상자 6명은 아래에 열거되어 있다:

- 발열 (Q8W)- 207966 제48주 CSR의 증례 서술내용 참고 [GSK Document Number. 2019N406358_01].
- 실신 직전 상태 (Q8W)- 주사후 반응일 가능성 있음; 5.4.8항의 간략한 서술내용 참고.
- 급성 췌장염 (Q8W)- 5.4.2항의 간략한 서술내용 참고.
- 과민성 (Q4W)- 주사후 반응일 가능성 있음; 5.4.8항의 간략한 서술내용 참고.
- 전이효소 증가 (Q4W)- 시험 207966 제48주 CSR의 증례 서술내용 참고 [GSK Document Number. 2019N406358_01].
- 우울증 및 피로 (Q4W)- 시험대상자에게 우울증 병력이 있음. AE는 OLI 동안 보고되었고 중도탈락을 초래함. 시험 207966 제48주 CSR의 증례 서술내용 참고 [GSK Document Number. 2019N406358_01].

제II상 시험에서는 중도탈락을 초래한 AE의 빈도가 제III/IIIb상 시험에서 관찰된 것과 일치하였다. 시험 200056에서는 제160주까지 15명 (7%)의 시험대상자가 중도탈락/시험약물의 영구 중단을 초래한 AE를 경험하였다. 시험 LAI116482에서는 시험 종료 시까지 CAB + RPV군 시험대상자 12명 (7%)과 EFV 시험대상자 9명 (15%)이 중도탈락/시험약물의 영구 중단을 초래한 AE를 경험하였다. 두 시험 모두에서 중도탈락을 초래한 모든 AE <1%의 발생률을 나타내었다.

⑥ CAB에 대한 특별 관심대상 이상사례

CAB + RPV를 복용한 시험대상자에서 개별 구성성분과 연관된 효과 이외에 특별 관심대상 AE에 대해 미치는 상가효과나 상승효과가 예측되거나 관찰된 것은 없다.

Table 34 Summary of AEs Leading to Withdrawal/Permanent Discontinuation of Study Drug in Studies 201584, 201585, and 201584+201585 Pooled - Week 48 Analysis - Maintenance Phase (Safety Population)

System Organ Class PT	Study 201584		Study 201585		Pooled Studies 201584 and 201585	
	CAB + RPV Q4W (N=283) N (%)	CAR (N=283) N (%)	CAB + RPV Q4W (N=308) N (%)	CAR (N=308) N (%)	CAB + RPV Q4W (N=591) N (%)	CAR (N=591) N (%)
Any AE leading to withdrawal, including ISRs	9 (3)	4 (1)	13 (4)	5 (2)	22 (4)	9 (2)
Any AE leading to withdrawal, excluding ISRs	8 (3)	4 (1)	9 (3)	5 (2)	17 (3)	9 (2)
General disorders and administration site conditions						
Asthenia	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
Discomfort	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0
Fatigue	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
Infections and infestations[a]						
Hepatitis A	2 (<1)	0	2 (<1)	0	4 (<1)	0
Acute hepatitis B	2 (<1)	0	1 (<1)	0	3 (<1)	0
Acute hepatitis C	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0
Secondary syphilis	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0
Nervous system disorders						
Headache	0	0	2 (<1)	0	2 (<1)	0
Amnesia	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
Disturbance in attention	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
Dizziness	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
Dysarthria	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
Memory impairment	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
Gastrointestinal disorders						
Diarrhea	1 (<1)	0	1 (<1)	0	2 (<1)	0
Nausea	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
Colitis	0	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Vomiting	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0
Psychiatric disorders						
Anxiety	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
Anxiety disorder	0	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Depression	0	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Depression suicidal	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
Suicidal ideation	0	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Suicide attempt	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
Investigations						
Blood creatinine increased	0	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Liver function test abnormal	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
Transaminases increased	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0
Renal and urinary disorders						
Renal failure	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
Renal impairment	0	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Hepatobiliary disorders						
Hepatocellular injury	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
Hyperbilirubinemia	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
Injury, poisoning and procedural complications						
Overdose	0	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders						
Myalgia	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)						
Adenocarcinoma of colon	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0

Table 29 Summary of Non-ISR AEs Leading to Withdrawal/Permanent Discontinuation of Study Drug - Maintenance Phase (Safety Population)

Preferred Term	Q8W (N=522) n (%)	Q4W (N=523) n (%)
Fatigue	1 (<1)	2 (<1)
Hyperhidrosis	0	2 (<1)
Abnormal dreams	0	2 (<1)
Pyrexia	1 (<1)	1 (<1)
Chills	0	1 (<1)
Headache	1 (<1)	1 (<1)
Presyncope	1 (<1)	1 (<1)
Disturbance in attention	0	1 (<1)
Dizziness	0	1 (<1)
Acute hepatitis B	1 (<1)	1 (<1)
Influenza	0	1 (<1)
Depression	0	1 (<1)
Insomnia	0	1 (<1)
Sleep disorder	0	1 (<1)
Nausea	0	1 (<1)
Glioblastoma	0	1 (<1)
Hypersensitivity	0	1 (<1)
Transaminases increased	0	1 (<1)
Myalgia	0	1 (<1)
Asthenia	1 (<1)	0
Rash maculo-papular	1 (<1)	0
Skin lesion	1 (<1)	0
Pancreatitis acute	1 (<1)	0
Diffuse large B-cell lymphoma	1 (<1)	0

국소 주사부위 반응

ISR은 시험약물 (CAB + RPV) 주사에서 유일하게 기록되었고 IM 주사에서 예측되는 것이다. 통합 제III상 시험 201584 및 201585에서 ISR은 매우 흔하게 보고되었다 (CAB + RPV군 시험대상자의 84%). 대부분의 시험대상자가 통증과 관련된 ISR을 나타내었고 (77%), 이보다는 적은 수의 시험대상자가 AE로 결절 (14%), 경화 (12%), 부기 (8%), 홍반 (4%), 가려움증 (4%)을 나타내었다. 다른 ISR은 덜 흔하게 발생하였다 (시험대상자의 £3%에 영향을 미침). ISR의 발생률와 중증도는 시험이 경과됨에 따라 감소하여, 첫 번째 주사 당시에는 시험대상자의 약 70%가 ISR을 보고하였고 제48주에는 시험대상자의 약 16%가 보고하였다. 대부분의 시험대상자가 중증도에서 1등급 (75%) 또는 2등급 (36%)인 ISR을 나타내었으며, ISR로 인해 치료를 중단한 시험대상자는 거의 없었다 (1%). 중단 비율이 낮다는 것은, ISR이 흔하게 일어나기는 하나 대체로 견딜 만하고 대부분의 시험대상자 (88%)에서 7일 이내에 해소되었고 전체적 지속시간 중앙값이 3일인 것으로 나타난다. 시험 201584 또는 시험 201585중 어느 것에서도 중대한 ISR은 없었다.

(PIN 도구를 사용한) 치료수용도 및 내약성 사후 평가에서는 시험 201584와 201585에 걸쳐 일관된 결과가 나타났다. 제5주에 PIN의 ISR 영역 점수 수용도 중앙값은 5점 (1 = "전적으로 수용가능 (totally acceptable), 5 = "전혀 수용불가 (not at all acceptable)") 척도에서 2.0이었고, 주사가 "매우 수용가능 (very acceptable)"한 경우는 2건이 있었다. 제48주에는 점수 중앙값이 1.5로 개선되어, 주사가 "전적으로 수용가능"과 "매우 수용가능" 사이에 잇는 것으로 나타났다. 제5주에서 제48주까지 전반적 ISR 수용도에서의 변화는 통계적으로 유의하게 $p < 0.001$이었고, 누락 자료는 LOCF를 사용하여 귀속시켰다.

제96주에는 시험 201584 및 201585에서 보고된 ISR이 유지기 동안 관찰된 것과 일치하였다. 두 시험 모두에서

SAE로 보고된 ISR은 제48주 LSLV와 제96주 LSLV 사이에 발생하였다. 시험 201584에서는 유지기 종료 당시 총 3명의 시험대상자가 중도탈락을 초래한 ISR AE를 나타내었는데, 2명은 3등급 AE로 주사부위 통증을 나타내어 시험약물 중단으로 이어졌고 1명은 주사 불내성으로 인해 시험 동의를 철회하였다. 시험 201585에서는 확장기 동안 단 1명의 시험대상자 (확장 전환 모집단)가 2건의 AE로 주사부위 통증을 나타내어 시험약물 중도탈락으로 이어졌다. 두 시험 모두에서 ISR의 빈도는 제48주 이후 계속 감소하였는데, 대부분 주사부위 통증 보고에서의 감소로 인한 것이었다.

시험 207966에서는 전체적인 ISR 프로파일이 치료군 간에 유사하였다. 가장 흔하게 보고된 ISR (어느 치료군에서든 시험대상자의 ≥5%)은 주사부위 통증 (Q8W: 371명 [72%]; Q4W 363명 [70%]). 흔하게 나타난 다른 ISR은 주사부위의 결절 (Q8W: 10%; Q4W: 17%), 경화 (Q8W: 8%; Q4W: 7%), 불편감 (Q8W: 7%; Q4W: 8%), 부기 (Q8W: 6%; Q4W: 5%), 가려움증 (두 군 모두 5%)이었다. 흔하게 나타난 ISR (어느 치료군에서든 시험대상자의 ≥5%)의 상대 위험도는 치료군 간에 유사하였고, 예외로 주사부위 결절은 Q8W군에서 덜 빈번하게 보고되었다 (m2.7.4, 그림 8). Q8W군에서는 1건의 ISR SAE가 보고되었다 (3등급 오른쪽 둔부 농양) (m2.7.4, 2.1.6.1항의 간략한 서술내용 참고).

두 치료군은 국소 ISR의 중증도 및 지속시간 면에서 유사하였다. 대부분의 ISR은 1등급 또는 2등급이었고, Q8W군 시험대상자의 3%와 Q4W군 시험대상자의 4%가 3등급 을 나타내었다. 4등급 또는 5등급의 ISR은 없었다. 두 군 모두에서 대부분의 ISR (두 군에서 86%)이 7일 이내에 해소되었고 지속시간 중앙값은 3일이었다. 14일 이상 지속된 ISR은 Q8W군 시험대상자의 10%와 Q4W군 시험대상자의 15%에서 발생하였다.

각 치료군에서 5명 (<1%)의 시험대상자가 중도탈락/시험약물의 영구 중단을 초래한 ISR를 나타내었다. 또한, Q8W군 시험대상자 1명과 Q4W군 시험대상자 6명이 AE가 없는 상태에서 시험 동의를 철회하였으나, 시험대상자가 명시한 사유는 주사 불내성으로 여기에는 주사 불내성 보고 5건, 주사부위 반응 보고 1건, 주사부위 통증 보고 1건이 포함되어 있다. 전체적으로, Q8W군 시험대상자의 1%와 Q4W군 시험대상자의 2%가 주사 불내성으로 인해 시험에서 중도탈락하였다.

두 치료군 모두에서 첫 번째 주사 후 제8주에 높은 ISR (통증 및 국소반응 포함) 수용도가 보고되었다 (제8주에는 제4주에서의 첫 번째 주사 후 기간 동안 ISR의 수용도를 측정함). ISR 수용도는 두 시험 모두에서 첫 번째 주사 시부터 제24주 및 제48주까지 유의하게 개선되었으며, 점수가 유사하여 어느 시점에서도 저Q4W와 Q8W 간에 유의한 차이가 없었다. 이러한 결과는 시작 용량과 지속 용량 사이에서처럼 주사 용량 차이와는 무관하게 (주사 용량이 Q4W군에서는 초기 용량에 비해 감소되나 Q8W군에서는 일정하게 유지됨) 치료 지속시간이 지남에 따라 주사 수용도가 개선된다는 소견을 뒷받침하며, ISR 보고 발생률이 두 군 모두에서 제48주까지 시간에 지남에 따라 현저하게 감소된다는 점과도 일치한다. 다리운동 영역과 수면 영역에서도 두 군 모두에서 제8주부터 제24주 및 제48주까지 수치적 개선이 관찰되었고, 작지만 유의한 차이가 Q8W군에 비해 Q4W군에 대해 우세하게 있었다. ISR 방해 영역과 개별 항목에 있어서는 시간이 지남에 따라서느 모든 시점에 걸쳐 치료군 간에 차이가 관찰되지 않았다.

<u>간독성</u>

CAB에 대한 간 안전성 자료는 HIV 감염환자에 대한 투여를 뒷받침한다. 현재까지 임상 프로그램에서 CAB LA와 관련하여 DILI로 평가된 바 있는 사례는 없었다.

<u>과민반응</u>

과민반응은 CAB 이외의 다른 INSTI에서 '때때로 (uncommon)' 발생한 것으로 보고된 바 있으며, 발진, 체질적 소견, 그리고 때때로 신부전을 포함한 기관 기능장애로 특징지어졌다. 현재까지는 CAB의 사용에 대해 INSTI와 연관된 적이 있는 지연형 과민반응이 보고된 바 없다.

CAB + RPV 개발 프로그램 동안 CAB에 노출되었을 때 HSR 증례는 관찰된 바 없다. OLI 동안 HSR 의심증례 때문에 CAB LA 및 RPV LA 치료에서 제외된 시험대상자는 없었다.

HSR은 CAB LA에 대한 표시기재의 '경고 및 주의사항' 항에 기술되어 있다.

CAB LA로 치료하는 동안 발생한 HSR 증례는, 치료를 중단하더라도 CAB 노출이 계속될 것이므로 지지요법으로 다루어야 한다. 개별 환자 내약성을 평가하는데는 OLI를 사용할 것이 권장된다.

시험 201584 및 201585에서 제48주까지의 유지기 동안, 13명의 시험대상자가 지연형 과민반응과 잠재적으로 연관된 AE를 나타내었다. 다음의 AE가 시험약물과 연관된 것으로 간주되었다: 입술 부기 (CAB + RPV군에서 1명); 무호산구증 (CAB + RPV군에서 1명; CAR군에서 2명). 모든 AE는 중증도에서 1등급 또는 2등급이었고, 3등급 또는 4등급의 AE는 보고되지 않았다. HSR SAE는 보고되지 않았다. 사례 중 시험치료의 중도탈락이나 시험 중도탈락을 초래한 것은 없었다.

시험 201584에서는 제96주까지 과민성을 암시하는 추가 AE 보고건은 없었다. 시험 201585에서는 제96주까지 과민반응 가능성을 암시하는 2건의 AE가 확장기 동안 CAB + RPV군 시험대상자에서 보고되었다. 두 건의 AE 모두 1등급이었다. 중대하거나 시험약물과 연관된 것으로 간주되거나 시험 중도탈락을 초래한 사례는 없었다.

시험 207966에서는 제48주까지 Q8W군 시험대상자 5명과 Q4W군 시험대상자 6명이 HSR과 잠재적으로 연관된 하나 이상의 AE를 나타내었다. 과민성으로 보고된 1건의 3등급 SAE (Q4W군)를 제외하고는 모든 AE가 1등급 또는 2등급이었다. SAE는 시험약물과 연관된 것으로 간주되었고 RPV의 부분적 IV 주사와 연관이 있었다. SAE은 시험약물의 중도탈락으로 이어졌다. 상세한 내용은 5.4.8항을 참고한다; 증례 서술 전문은 GSK Document Number 2019N406358_00, 13항에 기술되어 있다. 다른 한 건의 AE인 잠재적 HSR도 시험약물과 연관된 것으로 간주되었다 (Q8W군). 이 시험대상자는 중대하지 않은 2등급의 AE로 주사부위 과민성을 나타내었다. 이 시험대상자에서 동일한 발생을 나타낸 다른 AE는 주사부위 탈식, 주사부위 부기, 주사부위 온감, 주사 후 고열이었다. 주사부위 과민성 AE는 시험약물의 중도탈락을 초래하였다. 다른 모든 잠재적 HSR AE는 시험약물과 연관되지 않은 것으로 간주되었다.

<u>발진</u>

제III상 시험 201584 및 201585 (Week 96가지)와 제IIIb상 시험 207966 (제48주까지) 동안, 중증의 발진이나 스티븐스-존슨 증후군, 다형홍반 또는 독성 표피 괴사용해 같은 사례가 관여된 보고는 없었다. 1등급 또는 2등급 발진이 치료에서 보고되었다. CAB + RPV에 대해서는 중대한 AE나 3등급 또는 4등급 발진이 보고된 바 없다. 대부분의 사례는 중도탈락으로 이어지지 않았다. 시험 201584 및 201585에서는 CAB + RPV군에서의 발진 발생률이 CAR와 동등하였다.

발진은 CAB + RPV 치료에 있어 ADR로 간주된다.

<u>QT연장</u>

CAB가 QT 연장에 효과를 나타낸다고 관찰된 바는 없다. CAB + RPV 치료는 QT 간격에 임상적으로 연관된 효과를 나타내지 않는다.

<u>신경정신 이상사례</u>

기분장애와 수변장애는 HIV 감염 모집단에서 흔하다. 이러한 것들로는 과민성, 불면증, 비정상적 꿈이 있다. 인테그레이즈 억제제는 기분장애 (불안 및 우울증), 자살관념, 수면장애 (비정상적 꿈 및 불면증) 보고와 연관되어 있다. 따라서, CAB + RPV 개발 프로그램에서 우울증과 자살관념은 특별 관심대상 사례이다.

시험 201584, 201585, 207966의 모든 치료군에서 시험대상자의 >1%에서 발생한 신경정신 AESI는 우울증, 불안 또는 수면장애와 잠재적으로 연관된 것이었다 (표 17). 다른 모든 신경정신 AESI는 모든 치료군에서 시험대상자의 ≤1%에서 발생하였다. 제III/IIIb상 시험기간 동안 양극성장애 및 정신증 AE는 낮은빈도로 보고되었다.

제III상 시험인 201584 및 201585와 제 IIIb상 시험 207966 (제48주까지)에서, 과거 정신질환 병력이 있고 특히 우울증, 불안, 자살관념 범주에 해당한 시험대상자에서는 시험기간 동안 이들 사례가 더 높은 발생률로 보고되었다

발작 및 발작 유사사례

CAB 개발과정 동안 소수의 발작이 보고된 바 있으며, 이로 인해 유사한 사례의 모니터링 강화가 촉구되었다. 유효한 임상, 전임상, 2차 약리학 자료뿐 아니라 개별 증례 상세내용과 HIV 양성 및 음성 총 모집단에서 예측되는 발작 비율을 근거로 할 때, CAB 노출이 발작이나 발작 역치의 감소와 연관되어 있다는 설득력있는 증거는 없다.

제III상 시험인 201584 및 201585에서는 제48주와 제96주 분석에서 발작과 관련된 SAE가 없었고 시험약물의 중도탈락을 초래한 발작 AE도 없었다. 발작 AE 중 시험약물과 연관된 것은 없었다.

시험 207966에서는 제48주까지 Q8W군 시험대상자 1명이 3등급의 간질을 나타내었다. 이 시험대상자는 시험기간 동안 패혈증으로 사망하였다 (5.4.2항 참고). Q4W군 시험대상자 3명은 실신을 일으켰는데, 발작에 대한 추가 증거는 없었고 중대하거나 중도탈락을 초래한 것은 없었다. 잠재적 발작 관련 AE에 관한 추가 상세내용은 m2.7.4, 2.1.6.7항에서 확인할 수 있다.

체중증가

체중 증가는 다른 INSTI인 DTG에서 보고된 바 있다. 체중 증가는 CAB + RPV 치료와 연관되어 있다. 제III상 시험 (201584 및 201585)에서는 제48주에 CAB + RPV군 시험대상자에서 경미한 체중 증가 경향이 관찰되었다 (통합 변화 중앙값 1.5 kg, 이에 비해 CAR군에서는 1.0 kg)

시험대상자 대부분이 자신의 BMI에서 약간의 이동이 나타났는데, 제48주에 BMI가 감소된 경우가 포함되었기는 하나 대부분의 이동은 증가였다. 체중 증가 이동은 현저하게 CAB + RPV군과 CAR군 모두에 영향을 미쳤다. CAB + RPV군에서 나타난 체중 증가 사례 중 한 건은 약물과 관련된 것으로 간주되었다. 시험 201584 및 201585에서는 체중 증가 SAE와 체중 증가 AE로 인한 중도탈락이 보고되지 않았다.

시험 201584에서는 제48주 및 제96주 분석 사이에 CAB + RPV군 시험대상자 8명과 CAR군 시험대상자 3명이 체중 증가 AE를 나타내었다. 시험 201585에서는 제96주 분석에서 1건의 새로운 체중 증가 AE와 2건의 새로운 체중 감소 AE가 보고되었다 어느 시험에서도 SAE와 체중 증가 AE로 인한 중도탈락은 보고되지 않았다.

시험 207966에서는 제48주까지, 베이스라인 대비 체중 증가 중앙값이 두 치료군 모두에서 1.0 kg이었다. Q8W군 시험대상자 9명 (2%)과 Q4W군 시험대상자 4명 (<1%)에서 하나 이상의 체중 증가 암시 가능성이 있는 AE가 보고되었다. SAE이거나 시험약물의 중도 탈락을 초래한 것은 없었다.

횡문근융해

횡문근융해는 다른 INSTI인 RAL에서 보고된 바 있다. 근육통은 CAB + RPV 치료에 대한 ADR이다. CAB + RPV 치료로 인한 횡문근융해와 관련된 안전성 우려 증거는 없었다.

췌장염

췌장염은 다른 INSTI (RAL)와 다른 NNRTI에서 보고된 바 있다. CAB + RPV 치료로 인한 췌장염과 관련된 안전성 우려 증거는 없었다.

시험 201584 및 201585에서는 제48주까지 CAB + RPV군 시험대상자 3명 (<1%)이 췌장염과 잠재적으로 연관된 AE를 나타내었고 (사례 n=4) CAR군에서는 없었다. 시험 201585에서 보고된 증례 중 1건은 급성 췌장염 SAE였는데, 이 사례는 시험약물과 연관된 것으로 간주되지 않았고 5일 이내에 해소되었다. 다른 사례 중 중대하거나 약물과 연관되거나 시험약물 중단을 초래한 것은 없었다.

제II상 시험에서는 제96주에, 시험 201584에서는 새로운 췌장염 증례가 보고되지 않았고 시험 201585에서는 단 1건의 잠재적 췌장염 증례가 보고되었는데 CAB + RPV군으로 확장 전환한 시험대상자였다. 이 AE는 중대하지

않았고 시험약물과 연관되지 않았으며 시험약물의 중도탈락을 초래하지 않았다.

시험 207966에서는 제48주까지 2명의 시험대상자가 췌장염 AE를 보고하였다 (모두 Q8W군). 1건은 1등급이고 중대하지 않았으며 시험약물에 대한 변화가 없었다. 다른 건은 4등급의 SAE로, 의뢰자는 시험약물과 무관하다고 간주하였으나 시험자에 의해 시험약물과 연관된 것으로 간주되었고 시험대상자 중도탈락을 초래하였다. 이 시험대상자는 추가 합병증을 나타내었고 패혈증으로 사망하였다 (상세내용은 5.4.2항 참고).

<u>크레아티닌에 미치는 영향</u>

신기능 악화 증거를 수반하지 않은 크레아티닌 상승이 밀접하게 연관된 INSTI인 DTG와 연관되어 있다. CAB + RPV 치료가 임상적으로 연관된 신기능 악화를 일으켰다는 증거는 없었다.

<u>임신 중의 CAB+RPV 안전성</u>

사람 임신기간 중의 CAB + RPV 안전성은 확립된 바 없다 (5.8항).

임신과 관련된 비임상 결과 요약은 항을 참고한다.

임신한 랫트에게 기관형성기 동안과 출산 시까지 CAB를 투여했을 때 (인체용 최대 권장용량 [MRHD]인 30 mg에서의 전신 노출의 >30배) 진통 및 출산에 미치는 유해 효과로서 출산 시작의 지연과 연관될 수 있고 태아 사망 (사산) 및 출생 직후의 신생아 사망 증가를 초래한 것은 없었다. 랫트 태자를 제왕절개로 분만시켰을 때 태아 사망은 없었다.

임신 중에는 예측되는 유익성이 태아에 대한 잠재적 위해성을 상회하는 경우에만 CAB + RPV을 사용해야 한다. 제III상 시험인 201584 및 201585 동안 제48주까지 CAB에 노출된 시험대상자에서 8건의 임신이 보고되었다 (1건은 경구, 7건은 지속성) (5.8항). 임신과 관련된 AE는 2건이 있었다: 1명 (CAR군)은 자연유산 SAE를 일으켰고 1명 (CAB + RPV)은 계류유산 (무배아임신에 대한 의학적 중절) SAE를 나타내었다. CAB + RPV군에서의 나머지 임신 결과는 건강한 영아 생존 출생 2건, 데이터베이스 고정 당시 임신 진행 1건, 비의학적 사유에 의한 임신 중절 3명이었다. CAR군에서는 1건의 생존 출행과 1건의 인공유산이 추가로 보고되었다.

시험 201584 및 201585에서는 제48주와 제96주 사이에 새로운 임신이 보고되지 않았고 진행 중인 임신과 연관된 SAE가 보고되지 않았다.

시험 207966에서는 제48주까지 4건의 임신이 보고되었다 (5.8항). Q4W군에서의 임신 1건 결과로 시험약물과는 무관하다고 간주된 자연유산 (SAE)이 일어났다. 나머지 임신 결과는 비의학적 사유에 의한 중절 (Q8W, n=1; Q4W, n=1)과 자료 마감 당시 임신 진행 (Q4W, n=1)이었다.

⑦ CAB+RPV에 대한 ADR

CAB + RPV에 대한 ADR은 CAB + RPV의 핵심 제III상 임상시험 (제48주의 시험 201584 및 시험 201585 통합 분석)에서 제48주의 통합 자료와 제48주의 제IIIb상 시험 207966의 분석 내용을 바탕으로 확인되었다.

CAB + RPV은 병용요법으로 투여하였고 (매월 또는 2개월 단위 투여), ADR은 표 21에 열거되어 있다. 열거된 ADR에는 CAB + RPV의 경구용 제형 및 주사제형 모두에서 기인한 것이 포함되어 있다.

매달 투여한 시험에서 가장 흔하게 보고된 ADR은 주사부위 반응 (84%까지), 두통 (12%까지), 발열 (10%)이었다. ATLAS-2M에서 2개월 단위 투여 시 가장 흔하게 보고된 ADR은 주사부위 반응 (76%), 두통 (7%), 발열 (7%)이었다.

이들 시험에서 확인된 ADR은 아래에 MedDRA 기관계 대분류별 및 빈도별로 열거되어 있다. 빈도는 다음과 같이 정의한다: 매우 흔함 (very common) (≥1/10), 흔함 (common) (≥1/100, <1/10), 때때로 (uncommon) (≥1/1,000, <1/100), 드묾 (rare) (≥1/10,000, <1/1,000), 단독적 보고를 포함하여 매우 드묾 (very rare) (<1/10,000).

표 21 CAB + RPV에 대해 제안된 ADR

각종 정신 장애	흔함	우울증

		불안 비정상적 꿈 불면증
각종 신경계 장애	매우 흔함	두통
	흔함	어지러움
	때때로	졸림 (주사에 반응한) 혈관미주신경반응 [d]
각종 위장관 장애	흔함	오심 구토 복통[a] 고창 설사
간담도 장애	때때로	간독성 [b]
피부 및 피하 조직 장애	흔함	발진 [c]
근골격 및 결합 조직 장애	흔함	근육통
전신 장애 및 투여부위 병태	매우 흔함	주사부위 반응 (통증 및 불편감, 결절, 경화)[d] 발열[e]
	흔함	주사부위 반응 (부기, 홍반, 가려움증, 멍듦, 온감, 혈종) 피로 무력증 권태
	때때로	주사부위 반응 (연조직염, 농양, 변색, 무감각, 출혈)
임상 검사	흔함	체중 증가
	때때로	아미노전이효소 증가

a. 복통에는 다음과 같이 그룹화된 MedDRA 대표 용어가 포함되었다: 복통, 상복부통.

b. 발진에는 다음과 같이 그룹화된 MedDRA 대표 용어가 포함되었다: 발진, 홍반성 발진, 전신발진, 반점발진, 반점구진발진, 홍역모양 발진, 구진발진, 가려운 발진.

c. 발열에는 다음과 같이 그룹화된 MedDRA 대표 용어가 포함되었다: 발열, 열감, 체온 증가.

d. 표에 열거된 주사부위 반응은 2명 이상의 시험대상자에서 보고되었다.

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6)

Rilpivirine Long Acting Injection PBRER (18 Mar 2020 – 17 Mar 2021) 제출

현재 보고기간 동안 수집된 누적 정보는 허가받은 적응증에 대한 레캄비스주사의 잘 수립된 긍정적인 유익성-위해성 프로파일을 계속적으로 입증함.

레캄비스주사에 대한 전세계 시판 후 환자 노출 정보는 제한적임. 2020.3.18. 캐나다 시판허가 후 2020년 9월에 판매 승인됨.

2021.5.4. 기준 34개국 허가됨.

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

2건의 핵심 제III상 시험 (시험 201584 및 시험 201585), 제48주의 통합 분석, 제IIIb상 시험 207966에 걸친 비교에서는 다음과 같이 나타나 있다:

· 시험 201584, 시험 201585, 통합 분석에서는, 1차 유효성 분석에서 CAB + RPV의 매월 단위 용법이 제48주에 혈장 HIV-1 RNA ≥50 c/mL를 나타낸 시험대상자의 비율 면에서 CAR에 비해 열등하지 않은 것으로 나타났다 (스냅샷, ITT-E). 두 시험 모두에서와 통합 분석에서 CAB + RPV와 CAR 간 보정 치료 차이는 비열등성 기준 (95% CI 상한이 개별 시험에서는 6% 미만, 통합 분석에서는 4% 미만)을 충족하였다.

· 시험 207966에서는, 1차 유효성 분석에서 CAB + RPV의 2개월 단위 용법이 제48주에 혈장 HIV-1 RNA ≥50 c/mL를 나타낸 시험대상자의 비율 면에서 CAB + RPV의 매월 단위 용법에 비해 열등하지 않은 것으로 나타났

다. Q8W와 Q4W 간 보정 치료 차이는 0.8 (95% CI -0.6, 2.2)로, 1차 평가변수 (스냅샷을 통해 HIV-1 RNA ≥50 c/mL, ITT-E)에 대해 4% 미만으로 설정된 비열등성 기준을 충족하였다.

· ITT-E 모집단 (시험 201584 및 201585 통합 자료)에서는, CAB + RPV군에서 Q4W 치료를 받은 시험대상자 (11/591명, 1.9%)에서 HIV-1 RNA ≥50 c/mL를 나타낸 시험대상자의 비율이 시험 207966에서 Q8W군 (9/522명, 1.7%) 및 Q4W군 (5/523명, 1%)에서 CAB + RPV 치료를 받고 HIV-1 RNA ≥50 c/mL를 나타낸 시험대상자의 비율과 유사하였다.

· 시험 201584, 시험 201585, 통합 분석에서는 2차 유효성 분석에서 CAB + RPV의 매월 단위 용법이 제48주에 혈장 HIV-1 RNA <50 c/mL를 나타낸 시험대상자의 비율 면에서 CAR에 비해 열등하지 않은 것으로 나타났다 (스냅샷, ITT-E). 구체적으로, 두 시험과 통합 분석에서는 비열등성 한도를 -10%으로 하여 비교약물군 (CAR)에 대한 비열등성이 설정되었다. 시험 207966에서는 제48주에 Q8W CAB + RPV 시험대상자의 94%와 Q4W CAB + RPV 시험대상자의 93%가 혈장 HIV-1 RNA <50 c/mL를 나타내었다 (ITT-E). Q8W와 Q4W 간 보정 치료 차이는 0.8% (95% CI, -2.1%, 3.7%)로, 본 2차 평가변수에 대한 비열등성 기준이 충족되었다.

· 시험 201584, 201585 및 207966에서 제 48주까지 CVF는 드물게 발생하는(3개의 제 III/IIIb 연구에서 ~1%) 다인성 사례였다. 3개의 베이스라인요인(보관된 RPV 내성 돌연변이, A6/A1 하위유형 및/또는 높은 BMI[≥30 kg/m2])중 2개 이상이 복합적으로 발견될 때 CVF의 위험 증가가 나타났다. 0개 또는 1개의 베이스라인 요인이 존재할 때, 제 48주의 CVF 비율은 0.5% 미만이었다.

· 시험 201584, 시험 201585, 시험 LAI116482의 결과에서는 CAB 30 mg + RPV 25 mg의 1일 1회 경구요법이 LA 투여를 시작하기 전에 바이러스학적 억제를 유지하는데 있어 효과적인 것으로 나타나 있다. 뿐만 아니라, 이들 시험에서는 CAB 30 mg + RPV 25 mg의 1일 1회 경구요법이 LA 용법을 일시적으로 중지할 필요가 있는 환자에게 성공적으로 사용될 수 있는 것으로 나타난다.

· 시험 201584 및 시험 201585에서 확립된 비열등성 결과에서는 CAB + RPV를 시작하기 전 HIV-1 RNA의 바이러스학적 억제 기간 (즉, <6개월 또는 ≥6개월)이 전체적인 반응률에 영향을 미치지 않은 것으로 나타났다.

201584, 시험 201585, 통합 분석에서는 1차 평가변수에 대한 치료 효과 (CAB + RPV 대CAR)가 무작위배정 층화인자에 걸쳐 일관되게 나타났다.

207966에서는 1차 평가변수에 대한 치료 효과 (Q8W 대 Q4W)가 무작위배정 층화인자인 과거 CAB + RPV 노출 여부(0주, 1~24주, >24주)에 걸쳐 일관되게 나타나, 1차 및 2차 평가변수에서의 전반적인 비열등성 결론을 뒷받침하였다.

· 개별 제III상 시험 201584, 시험 201585, 혼합 분석, 제IIIb상 시험 207966에서는 하위군내 치료 차이가 대체로 전체 분석 결과와 일치하였다.

· 시험 201584 및 시험 201585의 통합 분석에서는, HIVTSQs를 사용했을 때 CAB + RPV군이 CAR군에 비해 치료 만족도에서 베이스라인 대비 개선을 크게 나타내었다. 시험 2076966에서는, HIVTSQs를 사용했을 때 과거 CAB + RPV 노출 경험이 없는 CAB + RPV Q8W이 Q4W군에 비해 치료 만족도에서 베이스라인 대비 개선을 유의하게 크게 나타내었다. 과거 CAB + RPV 노출 경험이 있으면서 Q8W군으로 무작위배정된 응답자 중에서는 Q8W 요법에 대한 선호도가 Q4W 또는 경구 CAB + RPV 요법에 비해 높았으며, 가장 흔한 사유는 투여빈도와 일상 생활에 통합할 수 있는 용이성 면에서의 편리함이었다.

· CAB + RPV LA 요법의 지속성은, 제96주에 혈장 HIV-1 RNA ≥50 c/mL 및 <50 c/mL를 나타낸 시험대상자 비율 면에서 CAB + RPV이 경구용 CAR에 비해 계속하여 열등하지 않은 것으로 제III상 시험 201584에서 제96주에 걸쳐 입증되었다 (스냅샷 분석).

· 제III 상 시험에서 탐색된 CAB + RPV LA 용량인 매월 단위 및 2개월 단위 용법 모두에서는 비교 요법에 대해

통계적으로 열등하지 않은 결과가 생성되어, 전체적으로 낮은 HIV-1 RNA ≥50 c/mL 사례율을 나타내었다. 개별 시험대상자를 평가했을 때 HIV-1 RNA ≥50 c/mL 위해성이 더 높은 것과 연관된 식별가능한 단일 요인이나 요인의 조합은 없었다.

전체적으로 이들 결과는 CAB을 RPV와 병용하여 매월 또는 2개월 단위의 2제 요법으로 사용할 때 혈장 HIV-1 RNA <50 c/mL를 유지하는데 있어 효과적인 것으로 나타나 있다. 매월 투여하는 지속성 주사요법은 바이러스학적 실패 (HIV-1 RNA ≥50 c/mL) 위해성이 증가되지 않으면서 경구용 CAR에 비해 열등하지 않고, 2개월 단위로 투여하는 지속성 요법은 매월 단위 요법에 비해 열등하지 않다. 전체적으로, 매월 및 2개월 단위 투여용법은 매 년 6~12회의 주사 방문이 가능하도록 하며 제48주까지 비교약물군에 비해 바이러스학적 실패 위해성이 증가되지 않는 것으로 나타났다.

※ 특별시험: 바이러스학 자료

시험관내 바이러스학 자료의 결론

RPV는 정상형 HIV-1 Group M 분리주 A, B, C, D, E, F 및 G(0.07 – 1.01 nM 또는 0.03 – 0.37 ng/mL), HIV-1/IIIB(0.73 nM 또는 0.27 ng/mL)에 대한 EC50값이 1나노몰 이하이고 HIV-1 Group O 분리주(2.88 – 8.45 nM 또는 1.06 – 3.10 ng/mL)에 대한 EC50값이 1나노몰 이상인 NNRTI이다. HIV-1/Ba-L 또는 HIV-1/ADA로 감염된 인간 MDM에서 관찰된 RPV EC50값을 이 NNRTI에서 나타난 폭넓고 완전한 범위의 항바이러스 활성을 보여주는 HIV-1 Group M 분리주에 대해 관찰된 값과 비교하였다. RPV는 HIV-2 및 SIV에 대한 마이크로몰 범위의 항바이러스 활성을 가지고 있었지만, 인간 B형 간염 바이러스, 단순 헤르페스 바이러스 2, 인간 코로나 바이러스, 인플루엔자 A 바이러스 및 백시니아 바이러스 같은 여러 비-HIV 관련 바이러스에 대해서는 활성이 관찰되지 않았다. ±8,000의 선택성 지수는 RPV가 HIV-1의 강한 및 특이적 억제제라는 것을 암시했다. 여러 기원의 세포주에서 실시된 시험관내 세포독성 실험은 RPV 선택성 지수가 완건한다는 것을 확인하였다.

HIV-1 RT 복합체에 결합된 RPV의 결정구조에 의하면, RPV가 NNRTI-결합 포켓의 변화에 적응한 것으로 나타났다; 이는 이 화합물에 대한 시험관내 내성 발생의 유전자 장벽을 설명할 수 있다.

RPV는 단일, 이중, 삼중 및 사중 RT 돌연변이가 있는 HIV-1/HXB2 SDM의 63.0% (136/216)에 대해 항바이러스 활성을 유지하였다; 이에 비해 ETR은 57.7%, EFV는 45.8% 및 NVP는 36.2%였다. 이 HIV-1/HXB2 SDM 패널은 EDURANT 제2b상 및 제3상 시험에 등록된 RPV 실패 환자에서 ETR에 대한 내성 및 신종 RT 돌연변이 정보를 바탕으로 만들어졌다. 이 패널의 분석 결과는 다음과 같다:

· RPV는 시험관내에서 분석한 67개 단일 HIV-1/HXB2 SDM 중 64개에 대한 활성을 유지하였고, K101P, Y181I 또는 Y181V의 3개 HIV-1/HXB2 SDM만 RPV에 내성이 있었다. 시험관내 RPV에 내성이 있기 위해서는 1개 이상 및 보통은 2개 이상의 NNRTI RAM이 필요했다. RPV에 대한 내성은 대부분 NNRTI RAM의 총수보다는 특정 NNRTI RAM의 조합에 의해 유도되었다. 분리에서 K103N은 RPV 또는 ETR에 대한 내성과 관련이 없었다. 게다가, RPV에 내성이 있는 SDM에 존재하는 일부 NNRTI RAM은 NNRTI 치료를 경험한 환자에서 흔하지 않았다.

· V90I를 포함하는 조합이 있는 이중 HIV-1/HXB2 SDM의 분석에 따르면, E138Q 또는 Y181I와의 조합만 시험관내 RPV에 대해 내성이 있는 것으로 나타났다. K101E와의 다양한 조합 중에, L100I, E138K 또는 M184V와의 조합만 시험관내 RPV에 민감했다.

· E138K+M184I의 조합은 RPV 및 ETR에 내성이 있었지만, EFV 및 NVP에 대해서는 내성이 없었다. 대조적으로, E138A+M184I, E138G+M184I, E138K+M184V 및 K101E+E138K+M184V의 조합은 RPV에 민감했다

· RT 돌연변이의 어떤 조합에든 M184V 추가는 RPV, EFV, ETR 또는 NVP에 대한 민감도를 변화시키지 않았

다. M184I 및 M184V는 RPV 존재 시 시험관내에서 선택되지 않았다.

· RPV 및 ETR은 NVP 및 EFV에 내성이 있는 대부분의 단일 및 적은 수의 이중 및 삼중 부위 지정 돌연변이체에 대한 활성을 유지하였다. 그러나, 이중, 삼중 및 사중 SDM 사이에서 RPV와 ETR 간의 상당한 교차내성이 관찰되었다.

· RPV뿐만 아니라 EFV, ETR 및 NVP도 오로지 단일 또는 다중 NRTI RAM을 포함하는 HIV-1/SDM에 대한 활성을 유지하였다.

적어도 하나의 1세대 NNRTI (EFV 또는 NVP)에 내성이 있는 4,786개 HIV-1 재조합 임상 분리주 패널의 RPV에 대한 민감도 분석에 따르면, EFV와 NVP 간에 존재하는 시험관내 교차내성이 이러한 새로운 NNRTI에 대한 민감도를 유지하고 있는 대다수의 분리주(62%)와 동일한 정도로 RPV 및 ETR과 공유되지 않은 것으로 나타났다. RPV와 ETR 간에 상당한 시험관내 교차내성이 관찰되었다.

높은 감염다중도에서 실시된 시험관내 선택 실험의 결과에 따르면, RPV는 1세대 NNRTI가 실패한 농도에서 바이러스 복제를 억제할 수 있는 것으로 나타났다. 낮은 감염다중도에서 RPV-내성 균주의 시험관내 선택의 비율은 HIV-1 Group M 아형 사이에서 유사했다. RPV의 선택 압력 하에 HIV-1의 신종 NNRTI RAM에는 V90I, L100I, K101E, V106A/I, V108I, E138G/K/Q/R, V179F/I, Y181C/I, V189I, G190E, H221Y, F227C 및 M230I/L의 조합이 포함되었다; 여기에서 E138R은 새로 동정된 NNRTI RAM을 나타낸다.

인간 혈청 단백질의 존재 시 RPV의 항바이러스 활성은 EFV의 항바이러스 활성과 유사했다. RPV는 다른 항레트로바이러스제와 병용하여 시험했을 때 길항작용을 보이지 않았다.

낮은 수준의 상승작용은 3TC, AZT 및 RAL 존재 시 그리고 RPV와 CAB를 병용 첨가했을 때 관찰되었다.

현재 시험관내 자료에 따르면, HIV RT 억제제 RPV는 전형적으로 EFV- 또는 NVP-포함 투여계획에 실패한 후 발생한 광범위한 정상형 HIV-1 Group M 및 NNRTI-내성 HIV-1 변종에 매우 강한 것으로 입증되었다.

임상 바이러스학 자료의 결론

CAB와 RPV의 병합치료는 4건의 제2b/3상 및 1건의 제3b상 임상시험에서 시험하였다. 경구 CAB와 경구 RPV의 병합치료는 LATTE (LAI116482)에서 시험하였고, CAB + RPV LA는 LATTE-2 (200056), ATLAS (201585), FLAIR (201584) 및 ATLAS-2M (207966)에서 시험하였다. 높은 수준의 결론은 아래에 제시하였다.

Week 48 분석 제3/βb상

통합 Week 48 ATLAS 및 FLAIR 분석에서, CAB + RPV(7/591, 1.2%) 군에 7명의 CVF 시험대상자와 CAR(7/591, 1.2%) 군에 7명의 CVF 시험대상자가 있었다. CAB + RPV 군에 속한 7명의 CVF 시험대상자 중에 4명은 INI RAM을 가지고 있었고 6명은 RPV RAM을 가지고 있었다. CAB 및 RPV에 대해 이중 내성이 생긴 시험대상자는 7명이었다. 7번째 CVF(FLAIR) 시험대상자는 주사를 투여받은 적이 없었다.

제3상 시험 ATLAS 및 FLAIR에 대한 Week 48 분석에서, RPV LA + CAB LA 군에 속한 7명의 CVF 환자 중 6명은 적어도 하나의 RPV RAM을 가지고 있었고 5명은 SVF 시점에 RPV에 대한 표현형 내성이 있었다. 이들 5명의 환자 가운데, EFV(n = 4), ETR(n = 3) 및 NVP(n = 4)에 대한 표현형 교차내성이 관찰되었다.

ATLAS의 CAB + RPV 군에 속한 3명의 CVF(3/308, 1%) 시험대상자 중 2명은 Day 1 PBMC HIV-1 DNA 및 SVF HIV-1 RNA 모두에 A 또는 A1 아형과 IN 돌연변이 L74I가 있었다. 세 번째 CVF 환자는 AG 아형을 가지고 있었고 두 시점 모두에서 L74I는 없었다. CAB + RPV 군에 속한 3명의 CVF 시험대상자는 모두 SVF 시점에 E138 위치에 RPV RAM이 있었다. 이러한 RAM은 3명의 시험대상자 중 2명의 베이스라인 HIV-1 바이러스성 DNA에도 존재했다. CAB + RPV 군에 속한 1명의 시험대상자는 INI RAM N155H를 가지고 있었다; 이 시험대상자는 RAL 사용 과거력이 있었다.

내성 자료가 있는 FLAIR의 CAB + RPV 군에 속한 3명의 CVF 시험대상자는 베이스라인 및 SVF 시점에 검출된 A 또는 A1 아형과 IN 돌연변이 L74I를 가지고 있었다. CAB + RPV 군에 속한 3명의 CVF 시험대상자는 모두 치료 후 발생한 RPV 및 INI RAM이 있었다. 3명 모두 시험관내 CAB 내성이 있었다; 3명 중 2명은 시험관내 RPV 내성이 있었다. 4번째 CVF 시험대상자(4/283, 1%)는 주사를 투여받은 적이 없었고 AG 아형을 가지고 있었다.

통합 Week 48분석에서 RPV + CAB 군에서, 5/591명(0.8%)의 시험대상자가 내성이 생겼다: RPV 및/또는 CAB에 대한 RAM이 있는 시험대상자가 각각 5/591명(0.8%) 및 4/591명(0.7%).

CAB + RPV LA 제3상 시험에서 SVF 시점에 다음의 RT 돌연변이가 존재했다: K101E (n=1, RPV FC=2.6), E138A (n=1, RPV FC=2.4), E138A/K/T (n=1, RPV FC=7.1), E138K (n=2, RPV FC=1.0-6.5), 및 V108I+E138K (n=1, RPV FC=3.7). 새로운 RPV RAM는 확인되지 않았다.

CVF는 ATLAS-2M에서 흔하지 않았다; Q8W 군에서 8/522명(1.5%), Q4W 군에서 2/523명(0.4%) (Week 24 전에 1명, Week 24 후에 1명). CVF 시험대상자에서 관찰된 바이러스 아형은 A 또는 A1(n=4), B(n=4) 또는 C(n=2) 아형이었다. RPV RAM은 CVF 시험대상자 5/10명의 베이스라인 PBMC 및 시험대상자 7/10명의 SVF 시점에 존재했다. INI RAM은 시험대상자 1/10명의 베이스라인 PBMC 및 시험대상자 7/9명의 SVF 시점에 존재했다. 3명의 시험대상자는 NNRTI 사용 과거력이 있었고 2명(각 군에서 1명)은 RAL 사용 과거력이 있었다.

Q8W 군에서 5/522명(1.0%)이 내성이 생겼다: RPV 및/또는 CAB에 대한 RAM이 있는 시험대상자가 각각 4/522명(0.8%) 및 5/522명(1.0%). Q4W 군에서 2/523명(0.4%)이 내성이 생겼다: 1/523명(0.2%) 및 2/523명(0.4%)이 각각 RPV 및/또는 CAB RAM을 가지고 있었다.

Week 96 분석 제3상

ATLAS에서, Week 48 ~ 96에 CVF는 발생하지 않았다.

FLAIR에서, Week 48 ~ 96에 CAB + RPV Q4W 치료군에서 CVF는 발생하지 않았다. Week 64에 FLAIR CAR 군에서 추가 CVF가 발생했다. 연장단계 동안, Week 108에 CAB + RPV Q4W 군에서 1명의 CVF 시험대상자가 확인되었다. 이 시험대상자는 RPV와 CAB 모두에 대해 내성이 생겼다.

제2b상

LATTE-2의 CAB + RPV LA 군에서 PDVF 및 치료 후 발생한 돌연변이가 있는 시험대상자만 INI RAM Q148R (CAB FC=5.1) 및 NNRTI RAMs K103N, E138G, K238T (RPV FC=3.3)가 있었다.

ATLAS 및 ATLAS-2M에서 PBMC 분석

Week 48에 VL <50 c/mL 환자의 비율은 제3/3b상에서 CAB + RPV LA로 치료받은 환자에서 RPV 외에 NNRTI 내성과 관련된 기존 돌연변이가 있는 환자(193/206명, 98.0%)와 비교해 기존 NNRTI RAM(내성 관련 돌연변이)이 없는 환자(1079/1150명, 98.7%) 사이에서 유사하게 높았다. 예상한 대로, 기존 RPV RAM이 있는 상태로 등록한 소수의 환자(59/1636명, 3.6%)에서 반응률이 더 낮았으며(52/59명, 88.1%), 따라서 이전에 확립된 RPV RAM 목록의 타당성이 확인되었다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

제III상 시험 (시험 201584 및 시험 201585)에 걸친 안전성 통합 분석 내용은 제IIIb상 자료 (시험 207966) 및 제II상 자료 (시험 200056 및 시험 LAI116482)와 함께 CAB + RPV 매월 투여용법 또는 2개월 단위 투여용법의 바람직한 안전성 프로파일을 뒷받침한다.

뿐만 아니라, 2개월 단위로 투여한 CAB + RPV에 대한 전체적 안전성 프로파일은 매월 투여한 CAB + RPV에

대한 안전성 프로파일과 ISR 및 비-ISR AE 모두에 있어 유사하였다.

2019년 10월 18일 기준으로 총 2141명의 시험대상자가 제II상 및 제III/IIIb상 시험에서 CAB + RPV에 노출되었다. 장기 치료기간 동안 전체적 안전성 프로파일에서 변화는 일어나지 않았다; 제96주 분석에서의 안전성 결과는 제48주 분석에서의 결과와 일치하였다. 추가 시험대상자가 있더라도 AESI를 나타낸 경우는 거의 없었고, 시험 201584 (제96/100주) 및 201585 (제96주)엥서는 제48주 분석 이후 약물과 연관되었다고 평가된 추가 SAE가 없었다. 따라서, 시험 201584, 201585, 207966에서 얻은 결론은 제48주 분석에서 얻은 자료를 근거로 한 것이다.

흔하게 나타난 AE

- 통합 시험 201584 및 201585에서, ISR는 가장 흔하게 보고된 AE이었으나 대체로 우수한 내약성을 나타내었다. 가장 흔하게 나타난 ISR은 통증이었고 (시험대상자의 77%), ISR은 경증~중등증이었으며 자기제한적이어서 ISR나 주사 불내성으로 인해 중단한 경우는 거의 없었다 (시험대상자의 1%). 각 방문 시 ISR을 보고한 시험대상자의 백분율은 시간이 지남에 따라 감소하였다.
- 시험 207966의 결과는 시험 201584 및 201585에서의 통합 결과와 유사하였다. ISR은 대체로 경증이었고 지속시간이 짧았다; 뿐만 아니라 ISR의 빈도와 종류는 통합 시험 201584 및 201585에서 관찰된 것과 유사하였다. 주사 불내성으로 인한 중도탈락 비율 (Q8W군에서 1%, Q4W군에서 2%)는 통합 시험 201584 밀 201585에서의 비율과 유사하였다.
- 통합 시험 201584 및 201585에서, 가장 흔하게 (어느 군에서든 ≥10%) 보고된 비-ISR은 비인두염과 상기도감염으로, 두 가지 모두 통합 CAB + RPV Q4W군 및 CAR군에서 유사한 시험대상자 비율로 보고되었다. 통합 CAB + RPV Q4W군에서 CAR군에 비해 더 흔하게 보고된 (차이≥5%) 비-ISR AE는 두통과 발열이었다.
- 시험 207966에서, Q8W군 또는 Q4W군 어느 쪽에서든 시험대상자의 ≥10%에서 보고된 비-ISR AE는 비인두염과 상기도감염이었다. 두통 (Q8W: 7%; Q4W: 7%)과 발열 (Q8W: 5%; Q4W: 8%)은 어느 군에서든 유사한 시험대상자 비율로 보고되었다.
- 통합 시험 201584 및 201585에서, 시험자가 식별한 약물관련 AE는 CAB + RPV Q4W군에서 CAR군에 비해 높은 발생률로 보고되었다. 가장 흔하게 나타난 (군 당 >10명) 약물관련 비-ISR AE는 두통, 발열, 오심, 피로, 무력증, 체온 증가, 근육통, 어지러움이었다.
- 시험 207966에서는 결과가 유사하였다. Q8W군 또는 Q4W군 어느 쪽에서든 >10명에서 보고된 약물관련 비-ISR AE는 발열, 무력증, 피로, 오심, 두통이었다.

3등급 및 4등급 AE

- 통합 시험 201584 및 201585에서, 3등급 및 4등급 AE는 CAB + RPV군에서 CAR군에 비해 높은 발생률로 일어났다. 보고된 AE에서 나타난 이러한 차이는 주로 주사부위 반응, 급성 바이러스성 간염 외에더 실험실검사 소견으로서 크레아틴 활성효소 및 지질분해효소 상승에 의한 것이었다.
- 통합 시험과 시험 207966 모두에서 발생한 것으로 ≥2명에서 보고된 3등급의 비-ISR AE는 없었다. 통합 시험 201584 및 201585와 시험 207966 모두에서, 혈중 크레아틴 인산활성효소 증가가 CAB + RPV로 치료한 시험대상자에서 보고된 유일한 4등급 비-ISR AE였다.

치명적이지 않은 SAE 및 사망

시험 201584 및 201585에서 보고된 SAE의 발생률은 CAB + RPV Q4W군과 CAR군 간에 동등하였다. CAB + RPV Q4W군에서 1명을 초과한 시험대상자에서 발생한 것으로서 가장 흔하게 보고된 SAE는 A형 간염이었다 (n=4). 단 2건의 SAE가 시험자에 의해 약물과 연관된 것으로 간주되었다: CAB + RPV Q4W군 시험대상자 1명은 오른쪽 무릎의 단일관절염 SAE을 나타내었고, CAR 치료군 시험대상자 1명은 자살관념 SAE를 나타내었다. 제48주 분석과 제96주 분석 사이에 추가적인 SAE나 사망은 보고되지 않았다.

· 시험 207966에서는 SAE에 대한 경향이 뚜렷하지 않았다는 점에서 결과가 제III상과 유사하였다. 3건의 SAE가 어느 치료군에서든 1명을 초과한 시험대상자에서 보고되었다: 폐렴, 충수돌기염, 치질. 약물과 연관 가능성이 있다고 (possibly related) 보고된 SAE는 두 군 모두에서 <1%의 빈도로 발생하였고, 각 SAE PT는 한 번씩 보고되었다 (Q8W군에서는 급성 췌장염, 주사부위 농양, 실신직전상태, Q4W군에서는 과민성).
· 4명의 시험대상자가 SAE인 주사후 반응을 나타낸 것으로 보고되었다; 3명은 (예기치 않은 RPV 농도 상승을 나타난 PK 자료를 근거로 할 때) 부주의로 RPV를 IV 주사한 것으로 추정되었다. 네 번째 증례는 적절한 시점의 투여후 PK 검체가 채취되지 않았기 때문에 부주의한 IV 투여에 의한 것인지 확인되지 않았다. 시험 200056에서는 1건의 증례가 보고되었다. 시험 207966에서는 3건의 증례가 보고되었다. 예기치 않게 높은 CAB 수치와 연관된 것으로 확인된 특정 AE는 없었다. 주사후 반응 SAE는 본질적으로 일과성이었고 임상적으로 유의한 후유증을 일으키지 않았다.
· 제III/IIIB상 시험 201584, 201585, 207966 동안 CAB + RPV를 투여한 시험대상자 중에서 1건의 사망이 보고되었다. 사망 (시험 207966에서의 Q8W)은 CAB + RPV 첫 번째 투여 522일 후이자 시험대상자의 마지막 시험약물 투여 98일 후에 보고되었다. 사망 원인은 급성 췌장염 (시험자에 의해 시험약물과 연관 가능성이 있다고 (possibly related) 평가된 췌장염)의 합병증으로 인한 패혈증이었다. 잠복기가 길고 가능성있는 교란인자가 있다는 점을 근거로, 의뢰자는 증거가 시험약물이 이 경우에서의 원인임을 뒷받침한다고 여기지 않는다.
· 제III/IIIB상 시험기간 동안 CAR군에서는 2건의 사망이 있었다 (모두 본질적으로 사고성).
· 제II상 시험기간 동안 6건의 치명적 증례가 있었다. 이들 6건의 치명적 증례 중 1건의 사망 (심근경색)은 시험자에 의해 시험약물 (CAB + RPV)과 연관된 것으로 간주되었다. 시험대상자는 약 3년간 치료받아오고 있었고 심혈관질환에 대한 몇 가지 위해성 요인이 있었다.

중도탈락을 초래한 AE

· 중단 비율은 시험 201584 및 201585에 있어 전반적으로 낮았다. 유지기 동안 CAB + RPV군 시험대상자 22명 (4%)과 CAR 시험대상자 9명 (2%)명이 AE를 나타내어 중도탈락/시험약물을 연구 중단하였다. CAB + RPV에 대해 중도탈락을 초래한 것으로서 가장 흔하게 나타난 AE는 급성 바이러스성 간염 (n=9) 및 ISR (n=5)이었다. 중도탈락을 초래한 개별 AE는 <1%의 발생률을 나타내었다.
· 시험 207966에서는 중도탈락을 초래한 AE의 발생률이 낮았으며 (2%) 투여군 간에 뚜렷한 AE 양상은 없었다.

특별 관심대상 AE

· 시험 201584 및 201585에서는 CAB + RPV에 대해 DILI 또는 HSR 같은 중대한 반응 증례가 없었다. 시험 207966에서는 OLI 동안 1건의 DILI 의심증례가 보고되었다. CAB LA + RPV LA으로 치료하는 동안에는 DILI 증례가 보고된 바 없다. 시험 201584 및 201585에서는 3/4등급 ALT와 CAB + RPV 요법에서 CAR 요법에 비해 LSC에 부합한 시험대상자의 발생률이 더 높았는데, 이는 CAB + RPV군 시험대상자에서 급성 바이러스성 간염 발생률이 더 높았기 대문이다. 본 소견은 우연히 발생한 것이며 CAB + RPV 치료와는 연관되지 않은 것으로 간주된다.
· 제I상 및 제II상 시험과정 동안 경구용 CAB을 투여한 시험대상자 5명에서 DILI가 확인되었다 (발생률 <1%).
· 시험 201584 및 201585 동안 CAB + RPV Q4W에서는 신경정신 AE의 발생률이 낮았다 (시험대상자의 6%까지). CAB + RPV Q4W에 대한 불안, 우울증, 수면장애의 발생률은 1%~4%이었다. CAB + RPV Q4W에서는 중대한 신경정신 사례가 없었고 2건의 중도탈락이 있었다 (1명은 자살우울증, 1명은 불안). 시험 207966에서는 신경정신 AESI로 우울증, 불안, 수면장애가 어느 투여군에서든 시험대상자의 2%~7%에서 보고되었고 중도탈락을 초래한 사례는 거의 없었다.
· 시험 201584 및 201585에서는 체중 증가가 관찰되었는데, 통합 체중 증가 중앙값은 CAB + RPV Q4W군에서 1.5

kg 인데 비해 CAR에서는 체중 증가 중앙값이 1.0 kg이었다 (제48주 분석). 이러한 차이는 CAB + RPV Q4W군에서의 체중 증가 중앙값이 1.8 kg이고 CAR군에서의 체중 증가 중앙값이 0.3 kg인 시험 201585에서 더 확연하였다. 본 시험에서는 체성분이 측정되지 않았으므로 이러한 체중 증가가 지방증에 의한 것인지는 명확하지 않다. 시험 207966에서는 Q4W군 및 Q8W군 모두의 시험대상자에서 MP 동안 체중 증가 중앙값 1.0 kg을 나타내었다 (제48주 분석). 제IIB상 시험기간 동안 CAB + RPV 치료에서도 유사한 CAB + RPV 치료에 따라 유사한 경향의 체중 증가가 관찰되었던 바, 체중 증가 중앙값이 200056에서는 160주 (약 3년)에 걸쳐 3.05 kg이었고 시험 LAI116482에서는 EOS (치료 5년에서 6년 사이)에 6.50 kg이었다.

· CAB + RPV의 Q4W 또는 Q8W 요법은 다음의 AESI에 대해 임상적으로 연관된 효과를 나타내지 않는 것으로 보인다: QT 연장, 발작, 횡문근융해, 췌장염 또는 크레아티닌에 대한 영향.

경구 요법

· 시험 201584, 201585, 207966 과정 동안 경구 치료 (OLI)에서 안전성 사례는 거의 관찰되지 않았다.

· 경구용 CAB + RPV에서 관찰된 전체적인 안전성 프로파일은 (ISR을 제외하고는) CAB + RPV 치료요법에서 전반적으로 관찰된 것과 유사하다. 시험 207966에서는 OLI 동안 1건의 DILI 가능증례가 보고되었다.

실험실검사 평가

· 통합 시험 201584 및 201585에서 베이스라인 이후 치료 후 나타난 최대 임상화학 이상치의 대부분 (CAB + RPV군 74.7%, CAR군 80.2%)은 강도 면에서 1등급 또는 2등급이었다. 크레아틴 활성효소와 지질분해효소 (빈도가 CAB + RPV군에서 더 높았음)를 제외한 3/4등급의 임상화학 이상치의 빈도는 치료군 간에 유사하였다. 베이스라인 이후 치료 후 나타난 이상치로서 3등급 또는 4등급인 것에서 전체적으로 CAB + RPV군과 CAR군 간에 임상적으로 연관된 차이는 관찰되지 않았다.

· 시험 207966에서는 제48주까지의 유지기에 화학, 혈액학 또는 지질에 있어 어느 치료군에서도 베이스라인 범주 대비 변화에서 임상적으로 연관된 양상이 관찰되지 않았다.

내인성 인자

· 시험 201584 및 201585의 결과는 연령, 성별 또는 인종이 CAB의 안전성 프로파일에 어떤 영향을 미친다고 시사하지 않는다.

· 시험 에서는 투약 오류와 기구 고장이 낮은 빈도로 발생하였고 이러한 오류가 직접적인 원인이 된 AE는 없었다.

· 간염 동시감염

· 시험 201584 및 201585에서는 CAB + RPV Q4W로 치료한 시험대상자 42/591명과 CAR로 치료한 시험대상자 40/591명이 베이스라인 당시 HCV에 공동감염된 것으로 확인되었다. 시험에 포함된 시험대상자에서 만성 HCV가 진행되지는 않았다. CAB + RPV Q4W군 시험대상자 42명 중 이들의 시험 참가 기간 동안 DILI 의 징후나 증상을 일으킨 사람은 없었으나, 이렇게 작은 하위모집단에 대해서는 제한적인 결론만을 도출할 수 있다. 시험 207966에서는 베이스라인 당시 HCV에 공동감염된 것으로 판정된 시험대상자가 거의 없었고 (11/1044) 결과는 유사하였다.

· HBV 동시감염 증거를 나타낸 HIV 감염자는 CAB + RPV가 HBV에 대해서는 활성을 가지지 않으므로 CAB + RPV 임상 프로그램에서 제외되었다. HBV 공동감염 환자에서는 CAB + RPV의 안전성에 대한 결론을 내릴 수 없다.

· 경증 또는 중등증 간장애 환자에서는 CAB (경구용 또는 LA)의 용량을 조정할 필요가 없다. 중증 간장애에 대해서는 유효한 자료가 없다.

· 경증~중증 신장애 (크레아티닌 청소율 £30 mL/min이면서 투석하고 있지 않은 경우) 환자에서는 CAB (경구용 또는 LA)의 용량을 조정할 필요가 없다. 신대체요법을 받고 있는 말기신장질환 환자에 대한 유효 자료는 없다.

특별 모집단

· 사람의 임신 및 수유 기간 중의 CAB의 안전성은 확립된 바 없다; CAB은 임신 중에는 예측되는 유익성이 태아에 대한 잠재적 위해성을 상회하는 경우에만 사용해야 한다.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

CAB + RPV으로 실시한 2건의 핵심 제III상 시험 (시험 201584 및 시험 201585)에서의 제48주 및 제96주 자료와 CAB + RPV으로 실시한 제IIIb상 시험 (시험 207966)에서의 제48주 자료를 근거로 할 때, CAB은 RPV와 함께 사용할 때 HIV-1 억제를 유지하는데 있어 효과적이면서 우수한 내약성을 나타낸다. CAB + RPV은 HIV-1 감염의 장기 치료를 위한 2제 NRTI 보존 주사요법이다. CAB + RPV 2제 요법의 유익성/위해성 프로파일은 개별 성분의 유효성, 안전성, 내약성 평가를 통해서뿐 아니라 제III/IIIb상 시험을 통한 병용요법을 통해 정의되었다. 제III상 시험에서는 CAB + RPV의 매월 단위 투여용법이 HIV-1 감염자에서 바이러스학적 억제를 유지하는데 있어 경구용 CAR의 매일 투여용법보다 열등하지 않은 것으로 나타났다. 제IIIb상 시험 (207966)에서는 CAB + RPV의 2개월 단위 투여용법이 HIV-1 감염자에서 바이러스학적 억제를 유지하는데 있어 CAB + RPV의 매월 단위 투여용법보다 열등하지 않은 것으로 나타났다. CVF 비율은 CAB + RPV 치료군에서 낮게 나타났다. 전체적인 안전성 프로파일은 두 투여용법에서 유사하였다. 두 치료군 모두에서 가장 빈번하게 보고된 AE는 ISR로, 이는 대체로 경증이고 자기제한적이며 매우 낮은 비율의 치료 중단으로 이어졌다.

1) 치료 환경

HIV-1 감염 치료에 대해 허가된 2제 LA 주사요법이 없다. CAB + RPV을 사용한 2제 병용요법의 IM 주사는 (매월 또는 2개월 단위 주사 옵션이 있으면서) 투여 빈도가 더 적고 직접 관찰되는 치료 투여와 같은 요인 때문에 HIV-1 감염환자에서 개선된 치료 만족도와 치료 준수도에 대한 기회를 제공하는 편리한 치료 옵션이 될 수 있다. 또한 HIV 환자는 잠재적으로 알약 복용과 연관된 오명을 피할 수 있고 매일 경구 치료를 하는 경우보다 질환 상태에 대해 덜 상기할 수도 있다. 본 요법은 경구용 약물을 복용하거나 빨아먹는 것이 불가능한 일부 환자에게는 중요한 옵션이 될 수도 있다.

① HIV-1 감염

2018년에는 세계적으로 3790만명으로 추정되는 사람들이 HIV/AIDS에 감염된 상태였고 170만명이 새로 HIV에 감염되었다 [UNAIDS, 2019]. 2018년에 77만명이 AIDS와 관련된 질환으로 사망하였다. 2018년에 HIV에 감염된 상태인 사람들 중 2330만명이 ART 치료를 받고 있었다 [UNAIDS, 2019]. 치료에 대한 접근성이 증가된다는 점은 성인과 소아에서의 AIDS 관련 사망 감소에 기여하고 있고, HIV 예방 및 치료 프로그램을 강화하려는 노력은 HIV 전파속도를 감소시키고 있다. 최근의 시험 결과에서는 검출되지 않는 수준의 바이러스 부하량을 가지고 있는 사람들은 미감염 접촉자에게 바이러스를 전파하지 않는 것으로 확인되었다 [Cohen, 2016].

② 현행 치료 및 충족되지 않은 의학적 니즈

HIV 치료에 있어 현재의 패러다임은 ARV 조합을 사용하여 평생 매일 투여하는 경구요법이다. 지난 30년에 걸쳐 모든 ARV군의 지속성, 안전성, 내약성, 편리성에서 상당한 개선이 있어왔다. 고정용량 복합제는 투약을 간소화하고 알약복용 부담을 줄이는 것이 가능하게 함으로써 HIV 치료를 상당시 진보시켰다. 그러나, 바이러스 억제를 달성 및 유지하고 바이러스 내성 돌연변이의 출현을 예방하기 위해서는 매일 투여하는 처방 치료법을 면밀하게 준수하는 것이 필수적이다 [Orrell, 2017].

ART 병용요법이 AIDS와 관련된 이환 및 사망을 유의하게 감소시키기는 하였으나, 치료 실패와 약물 내성은 계속하여 치료받는 HIV 감염자에게 영향을 주고 있다. 이렇게 최적이지 못한 결과에 기여하는 요인으로는 평생에 걸친 매일 요법에 대한 부적절한 준수도, 기존 또는 획득 약물 내성, 약물-약물 상호작용으로 초래된 항레트로바

이러스 약제의 치료농도 미만의 농도, 단기 및 장기 약물 독성이 있다. 동등한 유효성을 가진 요법 중에서, 내과의와 ART 치료를 받는 HIV-1 감염 환자는 전적으로 준수하는데 대한 최대 장애물 중에서도 총 알약 수 부담, 투여빈도, 안전성 우려를 꼽는다.

뿐만 아니라, 정신질환, 노숙자, 약물 남용, 주요한 생활 사건 또는 청소년기에 있는 환자는 준수도에 있어 상당한 도전상황에 직면한다. 편리한 경구용 단일 정제 요법에 대해서조차 환자는 자신의 HIV 감염을 매일 상기시켜야 하는 부담을 여전히 안고 있다. 또한, 일부 환자에서는 환자의 집안에 알약 포장을 둔다는 것과 개인적 환경이 오명과 연관될 수도 있다. 보다 신중한 치료 옵션은 매일 투여하는 경구요법과 연관된 오명을 피하게 할 수도 있다. 따라서, 새로운 항레트로바이러스제의 개발과 치료 순응도를 개선하기 위한 새로운 접근법에 대한 의학적 니즈가 여전히 있다.

HIV-1 치료를 위한 주사형의 지속성 2제 요법은 HIV 감염 환자들이 현재 직면하고 있는 치료상의 문제 일부에 대처한다. CAB + RPV 주사요법의 매월 단위 투여 또는 2개월 단위 투여에 대한 옵션은 준수도와 치료 만족도를 개선시킬 것으로 예측되는 지속적인 치료법을 제공한다.

2) HIV-1 감염 치료에서의 CAB + RPV의 유익성

역가, 내약성, 사용편의성을 조합한 새로운 치료 옵션은 HIV 모집단의 모든 분야에서 필요하다. 문헌에는 간소화한 치료법의 유익성을 뒷받침하는 상당한 증거가 있다. 또한, 자료는 환자가 빈도가 더 낮은 투여를 선호한다고 나타나 있으며, HIV가 평생에 걸치고 현재로서는 불치성인 감염이라는 점을 고려할 때 준수도 유익성은 중요하다.

CAB은 2제 NRTI 보존요법에서 RPV와 함께 사용할 때 HIV-1 감염의 장기 치료를 위한 것이다. CAB은 유효성이 입증되고 안전성 프로파일이 잘 확립된 강력한 INSTI이다. 2건의 대규모 핵심 제III상 임상시험 (시험 201584 및 시험 201585)과 제IIIb상 시험 207966에서의 제48주 자료를 근거로 할 때, CAB + RPV은 HIV-1 감염을 치료하는데 있어 효과적인 유지요법이다. CAB + RPV 매월 1회 요법은 HIV-1 감염자에서 바이러스학적 억제를 유지하는데 있어 매일 투여하는 경구용 SOC (CAR) 요법에 비해 열등하지 않다. 제48주 이전에 중단한 경우가 거의 없다는 점은 본 요법의 내약성이 우수함을 나타낸다. 시험 207966 (제48주)에서는 CAB + RPV의 2개월 단위 투여용법이 CAB + RPV 매월 단위 투여용법에 비해 열등하지 않은 것으로 입증되었다. 제III/IIIb상 시험에 걸쳐 바이러스학적 실패가 확진된 증례는 거의 관찰되지 않았고 중단한 경우도 거의 없었다.

CAB는 2제 주사형 치료법으로서 RPV와 병용할 때 바이러스가 억제된 HIV-1 감염환자에 대해 뚜렷한 유익성을 나타낸다:

· 2개월 단위 투여용법으로 치료한 시험대상자에서는 매월 단위 투여용법으로 치료한 시험대상자와 동등한 HIV-1 억제가 유지되었다. 매월 단위 투여용법으로 치료한 시험대상자에서는 자신의 표준요법으로 치료한 시험대상자와 동등한 HIV-1 억제가 유지되었다.

· CAB + RPV는 바이러스 생활주기의 초기 및 후기 단계 모두에서 HIV 복제를 표적으로 하여, 그 결과 바이러스학적 실패 위험은 낮으면서 지속적인 바이러스 억제 유지를 일으킨다.

· CAB + RPV는 낮은 빈도로 (예: 매월 또는 2개월마다) 투여할 수 있고, 치료에 대한 준수도를 개선시킬 수 있으며 치료가 충분하지 못한 환자 모집단에게 치료 중재법에 대한 기회를 확장시킬 수 있다. 투여빈도가 낮아져 환자가 매일 경구용 ART를 투여함으로써 매일 자신의 HIV 감염을 상기해야 한다는 점이 완화된다. 신중한 투여 또한 치료받는 사람이 오명을 피하는 것에 도움이 된다.

· OLI 후에는 매월 단위로 주사함으로써 매일 경구투여할 필요가 없어진다. 따라서, CAB + RPV 요법으로 질환 상태에 대해 상기할 상황이 훨씬 줄어든다; 유지요법은 연간 6회 또는 12회의 투여 방문을 요하는데 비해 경구용 SOC는 매일 투여해야 한다.

· CAB은 DDI 부담이 한정적이라 흔하게 사용되는 많은 약물과 병용투여가 가능하다. 강한 UGT 유도제만이 CAB과의 병용 투여가 금기된다.

· 모든 제III/IIIb상 시험에서 예정된 방문 허용구간 순응도가 높게 나타났다. 투여 융통성은 투여 일정에 내재되어 있으며, 허용구간은 대상 주사날짜로부터 ±7일이다. 예외적 상황에서는 IM 투여 중단이 예정된 경우 (예: 여행) 이를 만회하기 위해 단기간 동안 경구용 CAB + RPV의 1일 1회 요법을 경구요법으로 사용할 수 있다. 경구요법은 1회의 2개월 단위 주사 방문이나 2회의 매월 단위 주사 방문 대신에 사용될 수 있으며, 마지막 투여로부터의 전체적 시간으로 LA 투여를 어떻게 재개해야 할지 결정될 것이고 가능한 한 빨리 그리고 권장된 바에 따라 실시해야 한다.

· CAB + RPV 요법은 직접 관찰되는 치료법으로서 투여되므로, 환자가 치료법에 전적으로 순응할 확률이 높다.

· CAB + RPV은 최근에 바이러스 부하량 억제를 달성한 (시험 201584에서 중앙값으로 16주 억제) 시험대상자에서 바이러스 억제가 훨씬 더 긴 시험대상자 (시험 201585에서 중앙값으로 4.3년 치료)만큼 효과적이다. 스냅샷 알고리즘에 따른 HIV-1 RNA ≥50 c/mL의 비율은 시험 201584와 시험 201585 간에 유사하여, 매월 단위 CAB + RPV IM 요법을 시작하기 전의 SOC ART 요법 지속시간이 바이러스학적 무반응 비율에 전반적으로 영향을 미치지 않음을 시사하였다.

· 시험 201584 및 시험 201585에서 새로운 본 LA 2제 요법을 사용했을 때 CVF 위해성이 낮은 것으로 (n=7) 확인되었다. 표현형 약물 내성은 낮은 비율로 관찰되었다: CVF 중에서 RPV (5/591, 0.8%), CAB (4/591, 0.7%), 2제 내성 (3/591, 0.5%). 시험 207966에서는 제48주까지 시험계획서에서 정의된 CVF가 시험대상자의 <1%에서 발생하였다 (Q8W 치료군에서 8명 [1.5%], Q4W 치료군에서 2명 [0.4%]) (제48주 이후에도 투여한 시험대상자 포함). In vitro 표현형 RPV 내성은 9명에서 나타났고 4명은 CAB 내성을 나타내었다. 이들 시험 결과를 근거로 할 때, ART 내성을 나타내어 실패한 시험대상자에 대해 INI인 DTG를 포함한 다중 약물군 치료 옵션이 존재한다.

· 전체적으로 제III/IIIb상 시험에는 여성 시험대상자가 높은 백분율로 포함되었다 (시험에 걸쳐 시험대상자의 약 27%). 여성과 남성에서의 결과는 일치하여, CAB + RPV 요법이 여성과 남성 모두에 대해 적합한 것으로 나타났다.

· 제III/IIIb상 시험 결과는 >50세의 개인에서 CAB + RPV가 효과적이면서 내약성이 우수한 요법인 것으로 나타나 있다 (즉, 고령 성인에서는 젊은 성인에 비해 내약성이 덜하거나 유효성이 감소된다는 증거가 없다). CAB + RPV는 의학적 동반이환이 있거나 다른 여러 가지 약물을 투여 중일 수 있는 고령의 개인에서 사용이 바람직하다고 간주될 수 있는 NRTI 보존요법으로, 경구용 알약 수 부담과 식이 요건이 줄어들고 DDI가 한정적이며 안전성 프로파일이 바람직하고 ART 투여 순응도가 강화된다.

· 제III/IIIb상 시험에서 CAB + RPV 요법에 대한 치료 만족도와 선호도가 높았다는 점에서, 시험 환경을 넘어서도 치료 준수가 계속되고 바이러스 억제가 지속될 것으로 예상된다. 2개월 단위 투여용법을 받는 시험대상자는 매월 단위 투여용법을 받는 시험대상자에 비해 2개월 단위 투여용법에 대해 높은 비율의 선호도를 나타내었다.

3) HIV-1 감염 치료에 있어 CAB + RPV와 연관된 위해성

임상시험에서는 CAB와 RPV 간에 임상적으로 유의한 상호작용이 없는 것으로 나타났다. CAB와 RPV 간에는 공유하는 대사경로가 없고, 각각의 비임상시험에서 공통된 표적기관은 확인되지 않았다. 따라서, CAB + RPV의 병용에 대해 개별 성분과 연관된 효과 이상의 안전성 위해성 증가를 예측할 만한 약리학 자료는 없다.

전체적으로, 2019년 10월 18일 기준으로 ViiV Healthcare가 의뢰한 HIV 치료 임상시험 과정 동안 2141명의 시험대상자가 제II상 및 제III/IIIb상 (LA116482, 200056, 201584, 201585, 207966)에서 경구용 및/또는 LA CAB + RPV에 노출되었다.

RPV와 병용할 때 CAB 처방 시 고려사항에 대한 주요 위해성은 다음과 같다:

· 약물유발 간손상 (DILI)이 CAB 경구요법을 받는 시험대상자에서 관찰된 바 있다; 이는 경증 또는 중등증이었고 치료를 중단함에 따라 되돌아왔다. CAB LA + RPV LA 사용과 연관된 DILI 증례는 없었다. DILI는 CAB에 대한 ADR이다.

· HSR가 INSTI 군의 다른 일원과 연관되어 왔다. 다른 INSTI의 표시기재에 있는 종류의 HSR 증례가 CAB에서 관찰된 적은 없다.

· 국소 ISR은 IM CAB를 첫 번째 투여함에 따라 매우 흔하게 일어났고 투여가 계속되면서 빈도는 감소하였다. ISR 대부분은 주사부위에 국한된 경증~중등증의 통증/불편감이었고 짧은 시간 지속되었다. 유의한 통증 에피소드는 때때로 일어났고 보통 이후의 주사 시에는 다시 나타나지 않았다. ISR로 인한 중단은 때때로 발생하였다. 아세트아미노펜 (acetaminophen)이나 NSAID의 사용은 주사 후 발생한 증상을 개선하는데 유익할 수 있다. ISR은 CAB에 대한 ADR이다.

· 일부 환자에서는 CAB의 혈장농도가 마지막 IM 투여 후 1년 이상 지속되기도 한다. 어떤 사유로든 CAB을 중단했을 때, 환자는 CAB에 대한 새로운 바이러스 내성 위해성을 최소화하기 위해 활성약물 SOC를 시작해야 한다.

· 시험 207966 및 시험 200056에서 4건의 주사후 반응 증례가 RPV 주사에서 관찰되었다. 다른 임상시험에서는 어느 것에서도 이러한 종류의 사례가 관찰되지 않아, 의뢰자는 이들이 매우 드물게 일어나는 경우일 것으로 예상한다.

· CAB + RPV 치료에서 신경정신 사례 (불안, 우울증, 수면장애, 기분장애, 자살관념 및 행동)가 관찰된 바 있다. 관찰된 사례의 최고 발생률은 우울증, 불안, 수면장애 범주에서 나타났고 이들은 CAB에 대한 ADR로 열거되어 있다.

· 임상개발 프로그램 동안 체중 증가는 CAB + RPV 치료와 연관되어 왔다. 체중 증가는 시험 201584 및 시험 201585에서 관찰되었는데, 통합 체중증가 중앙값은 CAB + RPV에서 1.5 kg인데 비해 CAR에서는 체중 증가 중앙값이 1.0 kg이었다. 시험 207966에서는 두 치료군 모두에서 체중 증가 중앙값 1.0 kg이 관찰되었다. 제II상 시험 동안에는 CAB + RPV 치료에서 유사한 체중 증가 경향이 관찰되었다. 체중 증가는 CAB에 대한 ADR이다.

4) 유익성-위해성 평가

본 신청건에 제시된 CAB에 대한 유효성 및 안전성 자료는 2제의 매월 단위 또는 2개월 단위 투여용법으로서 RPV와 함께 사용했을 때 대상자인 HIV-1 감염 모집단에서 바람직한 위해성-유익성 프로파일을 뒷받침한다.

통합 분석과 각각의 핵심 제III상 시험 (시험 201584 및 시험 201585)에서 CAB + RPV은 제48주까지 HIV-1 억제를 유지하는데 있어 가이드라인에서 권장하는 SOC (CAR)보다 열등하지 않았다. 시험 207966에서는 2개월 단위 투여가 매월 단위 투여에 비해 열등하지 않은 것으로 나타났다.

CAB + RPV은 시험 201584 및 시험 201585에서 CAR에 비해 혈장 HIV-1 RNA ≥50 c/mL의 위해성을 증가시키는 것으로 나타나지 않았다. 2개월 단위 투여는 시험 207966에서 1차 유효성 평가변수인 혈장 HIV-1 RNA ≥ 50 c/mL 면에서 매월 단위 투여와 동등하였다. CAB + RPV로 치료하는 동안 CVF및 내성을 나타낸 시험대상자의 수는 모든 제III/IIIb상 시험에서 적었다.

CAB + RPV의 매월 또는 2개월 단위 투여용법은 HIV-1 감염환자에 대해 허용할 만한 안전성 프로파일을 나타내며 효과적인 치료 옵션을 제공한다. 제III/IIIb상 시험에서 보고된 ADR 대부분은 치료를 제한하지 않았으며, 주사 내약성은 전반적으로 바람직하였고 중단은 거의 없었다.

CAB + RPV의 매월 또는 2개월 단위 투여용법은 투여빈도가 더 적기 때문에 바이러스학적으로 억제된 환자에서 더 나은 치료 만족도와 치료에 대한 준수도 개선을 제공할 것으로 예측된다. 이 요법으로 인해 개선된 전반적 만족도는 특히 매일 경구 투여해야 하는 도전사항에 면한 환자에 있어서와 경구요법에 대해 보다 편리한 대체법으로서 환자 순응도 증가를 일으킬 수 있다. 전체적으로, 예측된 위해성은 관리가 가능한 것으로 간주되고

따라서 긍정적인 유익성/위해성 균형을 뒷받침한다. 본 신청건에 제시된 자료는 대상자인 HIV-1 감염 모집단에서 2제 CAB + RPV의 매월 또는 2개월 단위 투여용법에 대한 바람직한 위해성-유익성 프로파일을 뒷받침한다.

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

근거: 신청품목은 에이즈치료제로 의약품 품목허가신고심사규정 제7조제6호가목 및 [별표6] I. 2호 나목에 해당함

6.7. 임상에 대한 심사자의견

[유효성]

- 제48주에 HIV-1 RNA ≥50 copies/mL에 도달한 시험대상자의 비율 측면에서 CAB+RPV Q4W는 CAR에 비해 비열등하다.
- CAB+RPV LA의 유효성은 연령, 성별, 지역, 인종/민족성, 스크리닝/베이스라인의 HIV-1 RNA 수치(≤100,000 copies/mL 또는 >100,000 copies/mL), 베이스라인 CD4+ T 세포 수, 만성 B형 간염과 만성 C형 간염 상태, 바이러스 아형에 따른 하위집단들을 통틀어 일관적이다.
- CAB+RPV LA의 PDVF 발생률은 대조군에서 관찰된 것과 일맥상통하게 낮고, 치료 후(treatment-emergent) 약물 내성 발생은 드물었다.

	switch							
	201584		201585		201584+201585		207966	
	CAB +RPV Q4W	**CAR**	**CAB +RPV Q4W**	**CAR**	**CAB +RPV Q4W**	**CAR**	**CAB +RPV Q8W**	**CAB +RPV Q4W**
명수	283명	283명	308명	308명	591명	591명	522명	523명
바이러스학적 실패 HIV-1 RNA ≥50 c/mL (48주)	**6 (2.1%)**	**7 (2.5%)**	**5 (1.6%)**	**3 (1.0%)**	**11 (1.9%)**	**10 (1.7%)**	**9 (1.7%)**	**5 (1.0%)**
	-0.4% (-2.8, 2.1)		0.7% (-1.2, 2.5)		0.2% (-1.4, 1.7)		0.8% (-0.6, 2.2)	
바이러스학적 성공 HIV-1 RNA <50 c/mL (48주)	265 (93.6%)	264 (93.3%)	285 (92.5%)	294 (95.5%)	550 (93.1%)	558 (94.4%)	492 (94.3%)	489 (93.5%)
	0.4% (-3.7, 4.5)		-3.0% (-6.7, 0.7)		-1.4% (-4.1, 1.4)		0.8% (-2.1, 3.7)	
데이터없음	12 (4.2%)	12 (4.2%)	18 (5.8%)	11 (3.6%)	30 (5.1%)	23 (3.9%)	12 (2.3%)	16 (3.1%)

[참고]

		빅타비정-switch			
		빅타비정(1844)		빅타비정(1878)	
		BIC/TAF/FTC	DTG/ABC/3TC	BIC/TAF/FTC 전환	SBR 유지
		282명	281명	290명	287명
1차 (비열등성마진 4%)	**HIV-1 RNA ≥50copies/mL (48주)**	**1.1%(3명)**	**0.4%(1명)**	**1.7%(5명)**	**1.7%(5명)**
		0.7% (-1.0~2.8)		**0.0% (-2.5~2.5)**	
2차 (비열등성마진 -10%)	HIV-1 RNA <50copies/mL (48주)	93.6%	95.0%	92.1%	88.9%
		-1.4% (-5.5~2.6)		3.2% (-1.6~8.2)	

[안전성]

- 이전 치료 경험이 없는 HIV-1 감염 환자 591명에게 최소 48주 이상 투여했을 때 CAB+RPV 경구투여 및 LA는 내약성이 대체로 양호하였다.

  - 흔하게 발생한(5% 이상) 이상반응

	CAB+RPV	CAR
Trial 201584 (FLAIR)	48주: 주사부위 통증(80%), 비인두염(20%), 주사부위 결절(16%), 두통(14%), 상기도감염(13%), 주사부위 경화(13%), 설사(11%) CAR 대비 높은 발생: 치질, 발열, 어지러움, 피로, 두통, 오심, 등통증	48주: 비인두염 (17%), 상기도감염(10%), 설사(9%), 두통(7%), 인플루엔자(7%)
Trial 201585 (ATLAS)	48주: 주사부위 통증(75%), 비인두염(17%), 주사부위 결절(12%), 두통(11%), 상기도감염(10%), 주사부위 경화(10%)	48주: 비인두염 (14%), 상기도감염(8%), 바이러스성 호흡기 감염(6%), 두통(6%)
Trial 207966 (ATLAS-2M)	48주: 주사부위 통증(71% Q8W; 69% Q4W), 비인두염(14% Q8W; 14% Q4W), 주사부위 결절(10% Q8W; 17% Q4W), 상기도감염(10% Q8W; 14% Q4W).	-
Trial 200056(LATTE-2)	ISR이 가장 흔하게 나타남 두 무작위배정 IM 투여군에서 비 ISR AE: 비인두염 (38%), 설사(22%), 두통 (22%)	-

  - 시험중단을 유발한 이상반응

  - 간 관련

  201584(FLAIR) 연구에서 96주에 간기능 관련 중단기준에 부합한 대상자 1명이 시험중단하였고 원인은 급성A형 간염 발생

  207966(ATRAS-2M) 연구에서 48주동안 3명의 대상자가 간기능 관련 사례로 시험중단하였음. 2명은 급성B형 간염을 진단받았고, 이는 의약품(CAB+RPV)과 관련성이 없는 것으로 평가되었음. 1명의 대상자는 DILI 의심사례로 보고됨.

  ALT/AST 증가는 에듀란트의 알려진 AR로경구용 CAB 치료법 및 기타 INSTI와 관련해서도 간독성이 관찰되었음. HBV/HCV 동기감염은 에듀란트 치료중의 간 지표 증가와 관련된 위험요인으로 판단됨.

  - 체중증가: 돌루테그라비르와 같은 INSTI 치료법과 관련하여 체중증가가 보고되었으나 RPV나 기타 NNRTI와 관련한 보고는 없음. 3상/3b상 연구에서 체중증가가 관찰됨

  - 임신 관련

  3상연구(201584, 201585)에서 48주차까지 7건의 임신이 보고되었고, 이 중 4건이 CAB+RPV군임. 임신관련 AE로 계류유산(1건/CAB+RPV), 자연유산(1건/CAR)이 보고됨.

  48~96주차에서 201584에서 새로운 임신 5건 보고됨(CAB+RPV Q4W 3건, CAB+RPV연장전환군 1건, CAB+RPV Q4W군 시험탈락 후 임신 1건)

- 3상 pivotal 및 2상 연구에서는 제48주 또는 장기추적기간까지 사전지정된 특별관심이상사례로 주사부위반응, 발진, QT 간격 연장과 신경정신병 사건(자살충동/행위, 우울증, 불안, 기분장애, 양극성장애, 정신병, 수면장애)에

대하여 대상집단에서의 관련성 및 CAB 및 RPV(경구 및 LA)에 대하여 확인하였으며,

- 주사부위반응 결과는 여러 시험간에 일관되게 일반적으로 ISR이 흔하게 보고되었으며, 가장 빈번하게 보고된 ISR AE는 주사부위 통증이었고, 대부분의 ISR은 경도 또는 중등도로 일반적으로 단기간 후 소실되었다.(3/3B상 및 2b상 각 치료군에서 지속시간 중앙값 3일) 주사불내성으로 인한 중단률은 낮았다.(201584 및 201585 통합분석에서 1%, 207966 8주 치료군 1% 및 4주 치료군 2%)
- 모든 치료군에서 1% 이상에서 발생한 신경정신병 AESI는 우울증, 불안 또는 수면장애와 잠재적으로 관련된 사건으로, 자살충동 및 자살시도 AE 발생률은 모든 치료군에서 1% 미만이었고(48주차), 우을증 및 불안의 발생률은 각각 3%, 5% 이었다. 우울증, 불안 및 자살행동의 과거력이 있는 시험대상자의 경우 시험 동안의 발생률이 더 높았으며, 이는 이전의 상태의 재발을 나타낼 수도 있음을 시사한다. 수면장애(특히 불면증)는 CAR 치료군에 비해 CAB+RPV 치료군에서 더 높았으며 중등도는 1~2등급으로 시험중단사례는 없었다. HIV 감염집단에서 관찰결과는 일반 집단과 에듀란트 및 돌루테그라비르(CAB 관련 INSTI 화합물)의 알려진 프로파일과 비교하여 예상가능한 수준이었다.
- 모든 치료군(CAB+RPV와 CAR 치료군)에서 체중증가가 관찰되었다. AE의 중등도는 1~2등급으로 시험중단사례는 없었다.

- 통합 3상시험(201584 및 201585)에서 CAR 치료군과 비교하였을 때, CAB+RPV 치료군에서 더 빈번하게 보고된 ISR을 제외한 흔한 AE는 두통, 요통, 발열, 피로, 어지러움 및 치질이었고, 이는 207966에서도 유사하였다.
- 통합 분석에서는 제48주까지 이상반응 때문에 영구중단한 시험대상자는 통합 CAB+RPV 군에서 4%(22명), 통합 CAR 군에서 2%(9명)으로 철회를 초래한 가장 흔한 AE 는 급성 바이러스성 간염(n=9) 및 ISR(n=5)였다. 철회를 초래한 개별 AE의 발생률은 1% 미만이었다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국허가(2021.1.21.), 유럽허가(2020.12.17.), 캐나다허가(2020.3.18.), 호주허가(2021.2.19.)

* 미국에서 카보테그라비르 LA와 co-packaging 제품(CABENUVA)로 허가됨

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교

구분	기허가품목 1 (트리멕정)	기허가품목 2 (에듀란트정)	신청품목 (레캄비스주)
제품명	**트리멕정** (돌루테그라비르/아바카비르/라미부딘)/ 글락소스미스클라인	**에듀란트정**(릴피비린) / 한국얀센	**레캄비스주사**(릴피비린(미분화, 방사능처리)) / 한국얀센
효능효과	성인 및 12세 이상의 청소년(체중 40kg이상)에서 인체면역결핍 바이러스(HIV) 감염 치료	항레트로바이러스 치료 경험이 없는 성인 환자의 제 1형 인간 면역결핍 바이러스 (HIV-1) 감염 치료을 위한 다른 항레트로바이러스제와의 병용요법	바이러스학적으로 억제되어 있고 (HIV-1 RNA < 50 copies/mL), 치료 실패 이력이 없으며 릴피비린 또는 카보테그라비르에 알려진 또는 의심되는 내성이 없는 성인 환자에서 HIV-1 감염 치료를 위한 카보테그라비르 주사와의 병용요법
용법용량	이 약은 HIV 감염 치료에 경험이 있는 의사에 의해 처방되어야 하며, 경구로 투여한다. 음식물의 섭취와 상관없이 투여할	이 약은 항상 다른 항레트로바이러스제와 병용투여하여야 한다.	1. 투여 방법 둔부 근육 (IM) 주사로만 사용한다. 정맥으로 주사하지 않는

구분	기허가품목 1 (트리멕정)	기허가품목 2 (에듀란트정)	신청품목 (레캄비스주)
	수 있다. 1.성인 및 12세 이상의 청소년 (체중 40kg 이상) 성인 및 12세 이상의 청소년에 대한 이 약의 권장 용량은 1일 1회 1정 투여한다. 이 약은 감량이 불가능한 고정 용량 정제이기 때문에, 체중이 40kg 미만인 청소년 및 성인에게 투여해서는 안된다. 이 약은 구성성분 중 어느 것에라도 내성이 있는 경우 권장하지 않는다. 이 약은 고정용량 정제이며, 용량조절이 필요한 환자에게 처방해서는 안된다. 성분 중 하나의 용량 조절 또는 중단이 필요한 경우, 돌루테그라비르, 아바카비르 또는 라미부딘 개별 처방이 가능하며, 이런 경우 의사는 개별 제품 정보를 참조해야 한다. 인테그레이즈 억제제에 내성이 있는 환자에 대한 돌루테그라비르 권장용량은 1회 50mg, 1일 2회이므로, 이 약은 인테그레이즈 억제제 내성이 있는 환자에게는 권장되지 않는다. 2. 복용을 잊은 경우 환자가 이 약의 복용을 잊은 경우에는, 다음 번 투여가 4시간 이후이면 가능한 빨리 이 약을 복용한다. 만약 다음 번 투여가 4시간 이내이면 잊은 정제를 복용하지 않고 평소대로 복용을 다시 시작한다. 3. 신장애 환자 이 약은 크레아티닌 청소율이 50mL/min 미만인 환자에게는 사용이 권장되지 않는다. 4. 간장애 환자 경증 (Child-Pugh grade A)	성인 이 약의 권장용량은 1일 1회 1정이며 음식과 함께 복용한다. 용량조절 이 약과 리파부틴을 병용투여하는 환자는 이 약의 용량을 1일 1회 2정으로 증량하여 음식과 함께 복용한다. 리파부틴의 병용투여가 중단되면, 이 약의 용량을 1일 1회 1정 으로 감량하여 음식과 함께 복용한다. 복용시간 환자가 이 약의 복용 시간을 잊은 지 12시간 이내인 경우 가능한 신속하게 이 약을 음식과 함께 복용하고, 다음 예정된 복용 시간(정기적)에 이 약을 복용한다. 이 약의 복용을 잊은 지 12시간이 지난 경우라면 복용하지 못한 용량을 복용하지 말고 정기적인 투약 일정을 지켜 다음 번 복용시간에 이 약을 복용하도록 한다. 노인 노인환자에서 이 약의 용량조절은 필요하지 않다.(이 약의 임상시험에서 65세 이상의 노인의 수는 충분하지 않았으므로 주의해야 한다.) 소아 (18세 이하) 청소년 및 소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않으므로 투여를 권장하지 않는다. 간장애 경미하거나 중등도의 간 장애 환자(Child-Pugh 점수 A 또는 B)에서 이 약의 용량 조절은 필요치 않다. 중증 간 장애 환자 (Child-Pugh 점수 C)에서 이 약은 연구된 바 없다.	다. 이 약은 의료 전문가에 의해서 투여되어야 한다. 이 약을 투여할 때, 의료 전문가는 환자의 체질량 지수 (BMI)를 고려하여 바늘의 길이가 둔근에 도달하기에 충분한 것을 확인한다. 이 약과 카보테그라비르 주사는 같은 방문 동안 별도의 둔부 주사 부위에 투여되어야 한다. 2. 경구 도입요법 이 약의 시작 전, 릴피비린에 대한 내약성을 평가하기 위해 바이러스학적으로 억제된 환자에게 릴피비린 정제를 약 1 개월 (최소 28 일)동안 복용하는 것이 권장된다. 릴피비린 25 mg 정제 1정을 1일 1회 식사와 함께, 1일 1회 카보테그라비르 30 mg 정제 1정과 병용 투여한다. 자세한 내용은 릴피비린 정제 및 카보테그라비르 정제의 허가사항을 참고한다. 3. 1 개월 주기 주사요법 1) 개시 주사 (900 mg/3 mL 용량) 경구 도입요법의 마지막 날에, 성인에게 권장되는 이 약의 초기 투여량은 1회 3 mL (900 mg) 근육 주사이다. 2) 유지 주사 (600 mg/2 mL 용량) 투여 개시 후, 성인에게 권장되는 이 약의 유지 주사 투여량은 1회 2 mL (600 mg) 근육 주사로 1 개월 마다 투여한다. 환자는 매월 2 mL 주사 투여 예정일의 전후 7 일 이내에 주사를 맞을 수 있다. 표1. 성인 환자에게 권장되는 경구 1 개월 주기 주사 요법 일

<table>
<tr><th>구분</th><th>기허가품목 1 (트리멕정)</th><th>기허가품목 2 (에듀란트정)</th><th>신청품목 (레캄비스주)</th></tr>
<tr><td></td><td>간장애 환자에게는 아바카비르의 용량 감량이 필요할 수 있다. 이 약으로는 감량이 불가능하기 때문에, 필요하다고 판단될 때는 돌루테그라비르, 아바카비르 또는 라미부딘 개별 제제를 사용해야 한다. 이 약은 중등도 및 중증(Child-Pugh grade B, C) 간장애 환자에게는 권장되지 않는다.</td><td>신장애

신 장애 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.</td><td>정
<table><tr><th></th><th>경구 도입요법</th><th>개시 주사요법 (1 개월 주기)</th><th>유지 주사요법 (1 개월 주기)</th></tr><tr><td>약물</td><td>제 1개월 동안</td><td>제 2개월</td><td>제 3 개월부터</td></tr><tr><td>릴피비린</td><td>25 mg 정제 1일 1회 (식사와 함께)</td><td>3 mL (900 mg) 근육 주사</td><td>2 mL (600 mg) 근육 주사</td></tr><tr><td>카보테그라비르</td><td>30 mg 정제 1일 1회</td><td>3 mL (600 mg) 근육 주사</td><td>2 mL (400 mg) 근육 주사</td></tr></table>
4. 2 개월 주기 주사요법

1) 개시 주사 (900 mg/3 mL 용량)

경구 도입요법 마지막 날에, 성인에게 권장되는 이 약의 초기 투여량은 1회 3 mL (900 mg) 근육 주사이다. 1 개월 후, 두 번째 3 mL (900 mg)를 근육 주사로 투여해야 한다. 환자는 투여 예정일의 전후 7일 이내에 두번째 3 mL (900 mg) 주사를 맞을 수 있다.

2) 유지 주사 (900 mg/3 mL 용량)

2차 개시 주사 후, 성인에게 권장되는 이 약의 유지 주사 투여량은 1회 3 mL (900 mg) 근육 주사로 제 5 개월부터 2 개월 주기로 투여한다. 환자는 매 2 개월마다 3 mL 주사 투여 예정일의 전후 7 일 이내에 주사를 맞을 수 있다.

표2. 성인 환자에게 권장되는 2 개월 주기 주사 요법 일정</td></tr>
</table>

구분	기허가품목 1 (트리멕정)	기허가품목 2 (에듀란트정)	신청품목 (레캄비스주)

	경구 도입요법	개시 주사요법 (1 개월 주기)	유지 주사요법 (2개월 주기)
약물	제 1개월 동안 (28일 이상)	제 2개월 및 제 3개월	제 5 개월부터
릴피비린	25 mg 정제 1일 1회 (식사와 함께)	3 mL (900 mg) 근육 주사	3 mL (900 mg) 근육 주사
카보테그라비르	30 mg 정제 1일 1회	3 mL (600 mg) 근육 주사	3 mL (600 mg) 근육 주사

5. 투여 빈도 변경

1) 1 개월 주기 주사요법에서 2 개월 주기 주사요법으로 전환 시 권장사항

1 개월 주기 주사요법에서 2 개월 주기 주사요법으로 전환하고자 하는 환자는 마지막 유지주사 2 mL (600 mg) 투여 1 개월 후 이 약 3 mL (900 mg)을 1회 투여하고 이 후 2 개월마다 3 mL (900 mg)를 투여한다.

2) 2 개월 주기 주사요법에서 1 개월 주기 주사요법으로 전환 시 권장사항

2 개월 주기 주사요법에서 1 개월 주기 주사요법으로 전환하고자 하는 환자는 마지막 유지주사 3 mL (900 mg) 투여 2 개월 후 이 약 2 mL (600 mg)을 1회 투여하고 이후 1 개월마다 2 mL (600 mg)를 투여한다.

6. 이 약의 투여를 잊은 경우

투여 일정을 준수할 것을 강력히 권장한다. 투여 방문을 놓친 환자는 치료 재개가 적절한지 임상적으로 재평가되어야 한다. 투여를 놓친 후 용량 권장 사항

<table>
<tr><th>구분</th><th>기허가품목 1 (트리멕정)</th><th>기허가품목 2 (에듀란트정)</th><th>신청품목 (레캄비스주)</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>은 표 3및 4를 참조한다.

1) 1 개월 주기 주사요법을 놓친 경우

환자가 주사 투여 예정일로부터 7일 이상의 지연을 피할 수 없다면, 경구 요법(1 일 1회 릴피비린 정제 25 mg 및 카보테그라비르 정제 30 mg)이 1 개월 주기 주사 방문을 최대 2회 연속 대체하는 데 사용될 수 있다.

경구 요법 첫 투여는 이 약과 카보테그라비르 주사의 마지막 투여로부터 1 개월 (±7 일) 후에 이루어져야 한다. 주사 투여는 표 3에서 권장한 바와 같이 경구 투여 완료일에 재개해야 한다.

표3. 1 개월 주기 주사요법을 받는 환자에서 주사 일정 누락 또는 경구요법 후 이 약의 투여 권장 사항
<table>
<tr><th>마지막 주사 후 시간</th><th>권장 사항</th></tr>
<tr><td>≤2 개월</td><td>가능한 한 빨리 1개월 마다 2 mL (600 mg) 주사 투여 일정을 지속한다.</td></tr>
<tr><td>>2 개월</td><td>환자에게 3 mL (900 mg) 용량으로 주사 재개한 후 1 개월 마다 2 mL (600mg) 주사 투여 일정을 따른다.</td></tr>
</table>

2) 2 개월 주기 주사요법을 놓친 경우

환자가 주사 투여 예정일로부터 7일 이상의 지연을 피할 수 없다면, 경구 요법(1일 1회 릴피비린 정제 25 mg 및 카보테그라비르 정제 30 mg)이 "2 개월 주기" 주사 방문 1회를 대체할 수 있다. 경구 요법 첫 투여는 이 약과 카보테그라비르 주사의 마지막 투여로부터 2 개월 (±7 일) 후에 이루어져야 한다. 주사 투여는 표4에서 권장한 바와 같</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>구분</th><th>기허가품목 1 (트리멕정)</th><th>기허가품목 2 (에듀란트정)</th><th>신청품목 (레캄비스주)</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>이 경구 투여 완료일에 재개해야 한다.

표4. 2 개월 주기 주사요법을 받는 환자에서 주사일정 누락 또는 경구요법 후 이 약의 투여 권장 사항
<table>
<tr><th>누락된 주사 방문</th><th>마지막 주사 후 시간</th><th>권장 사항 (모든 주사용량은 3 mL)</th></tr>
<tr><td rowspan="2">2번째 주사 투여 (제3개월)</td><td>≤2 개월</td><td>가능한 한 빨리 3 mL (900 mg)를 투여하고 2 개월 주기 주사 일정을 지속한다.</td></tr>
<tr><td>>2 개월</td><td>환자에게 3mL (900 mg) 용량으로 주사 재개한 후 1 개월 후 두 번째 3 mL (900 mg) 개시 주사를 투여한다. 이후 2 개월 주기 주사 일정을 따른다.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">3번째 주사 투여 또는 그 이후 (제5개월부터)</td><td>≤2 개월</td><td>가능한 한 빨리 3 mL (900 mg)를 투여하고 2 개월 주기 주사 일정을 지속한다.</td></tr>
<tr><td>>2 개월</td><td>환자에게 3mL (900 mg) 용량으로 주사 재개한 후 1 개월 후 두 번째 3 mL (900 mg) 개시 주사를 투여한다. 이후 2 개월 주기 주사 일정을 따른다.</td></tr>
</table>

7. 이 약에서 다른 HIV 치료제로의 전환

이 약을 1개월 주기로 투여해 온 경우에는 이 약 마지막 투여로부터 1개월 이내에, 이 약을 2개월 주기로 투여해 온 경우에는 이 약 마지막 투여로부터 2개월 이내에, 바이러스를 완전히 억제하는 항레트로바이러스 요법을 시작해야 한다.

8. 신장애 환자

신장애 환자에게 이 약의 용량 조절이 필요하지 않다.</td></tr>
</table>

구분	기허가품목 1 (트리멕정)	기허가품목 2 (에듀란트정)	신청품목 (레캄비스주)
			9. 간장애 환자 경증 또는 중등증의 간장애 환자(Child-Pugh 점수 A 또는 B)에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약은 중증 간장애 환자(Child-Pugh 점수 C)에 대해서는 연구되지 않았다.

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)한국얀센	**허가일**	2022.2.3.
제품명	레캄비스주사(릴피비린(미분화)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	ver2.1 (2021.7.22.)
주성분 및 함량	이 약 1 mL 중 릴피비린(미분화) 300 mg		
효능·효과	바이러스학적으로 억제되어 있고 (HIV-1 RNA < 50 copies/mL), 치료 실패 이력이 없으며 릴피비린 또는 카보테그라비르에 알려진 또는 의심되는 내성이 없는 성인 환자에서 HIV-1 감염 치료를 위한 카보테그라비르 주사와의 병용요법		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성: 없음		
2. 중요한 잠재적 위해성		
투약 오류 (즉, 투여 일정 미준수, 잘못된 투여 경로)	· 일반적인 의약품 감시 활동 · 시판 후 조사 · EuroSIDA와 협업을 통해 5년 간의 전향적 관찰 코호트 연구: 약물사용, 순응, 효과 및 내성 관련 약물사용연구(DUS)	· 첨부문서
3. 중요한 부족정보		
임신 중 사용	· 일반적인 의약품 감시 활동 · 항레트로바이러스 임신 레지스트리 (APR) 및 EPPICC 코호트 연구	· 첨부문서

끝.