의약품 품목 허가보고서

접수일자		2024-07-18	접수번호	20240135483
신청구분		자료제출의약품(■ 최초, □ 변경)		
신 청 인 (회사명)		광동제약(주)		
제 품 명		엘파브리오주(페구니갈시다제알파)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		페구니갈시다제 알파		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		1 바이알(10 밀리리터) 중 페구니갈시다제 알파 20.0 밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2026.05.21.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	밀봉용기, 냉장보관(2~8℃), 제조일로부터 48개월		
	제조원	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		EMA('23.05.04.), FDA('23.05.09.)		
허가부서		바이오의약품허가과	허가담당자	조아름, 도희정, 박현정
심사부서		유전자재조합의약품과 바이오의약품연구과 바이오의약품품질관리과	심사담당자	손민지, 김영은, 진미령, 김호정 손상현, 오호경, 류승렬 김소리, 천세경, 안광수
GMP* 평가부서		바이오의약품품질관리과	GMP 담당자	이광배, 문성은, 안광수

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 심사결과 : 붙임1 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

파브리병(α-galactosidase A결핍)으로 확진된 성인 환자의 장기간 효소 대체요법

○ 용법·용량

권장 용량

이 약의 권장 용량은 체중 1kg당 1.0mg을 2주에 1회씩 정맥주입한다. 권장 최소 주입 시간은 1.5시간이다.

전처치

이 약을 주입하기 전에 전처치로써 항히스타민제, 해열제 및/또는 코르티코스테로이드를 투여할 수 있다. 이 약을 4~6회 주입 후 내약성이 양호한 경우 전처치 의약품의 용량을 단계적으로 감량하거나 중단할 수 있다.

투여 방법

1) 이 약은 희석하여 사용한다. 희석 방법은 사용상의 주의사항 '7. 적용상의 주의'항을 참고한다. 투여 시 저단백결합 0.2 ㎛ 인라인 필터를 사용한다.
2) 초기 4~6회의 주입 속도는 아래 표에 따른다(표 1, 표 2 참고). 효소대체요법(Enzyme Replacement Therapy, ERT) 경험이 있는 환자 또는 경험이 없는 환자에서 이 약의 초기 권장 주입 속도는 실제 체중을 기준으로 적용한다. ERT 경험이 있는 환자에서 이전 ERT의 주입 시간이 3시간을 초과한 경우 이 약의 초기 주입 시간은 이전과 동일하다.
3) 초기 4~6회 주입 후 내약성이 양호한 경우 이후에는 매 3회 주입마다 단계적으로 30분씩 주입 시간을 단축할 수 있다.
4) 주입이 끝나면 마지막 주입에 사용한 속도와 같은 주입 속도로 생리식염수 주사액을 주입하여 라인을 관류한다.
5) 같은 정맥주입 라인에 다른 의약품을 혼용해서는 안 된다.

표 1. ERT 경험이 있는 환자에 대한 이 약의 초기 4~6회 권장 정맥주입 속도

실제 체중	총 주입량	주입 속도
< 70kg	150mL	0.83mL/min(50mL/h)
70~100kg	250mL	1.39mL/min(83mL/h)
> 100kg	500mL	2.78mL/min(167mL/h)

표 2. ERT 경험이 없는 환자에 대한 이 약의 초기 4~6회 권장 정맥주입 속도

실제 체중	총 주입량	주입 속도
< 70kg	150mL	0.63mL/min(37.5mL/h)
70～100kg	250mL	1mL/min(60mL/h)
> 100kg	500mL	1.38mL/min(83mL/h)

1회 이상의 투여를 놓친 경우 가능한 한 빨리 투여를 다시 시작하고 이후의 주입 간격은 2주를 유지한다. 누락된 용량을 보상하기 위해 두 배의 용량을 사용하면 안 된다.

이 약으로 치료받은 적이 없거나, 이 약에 중대한 과민반응을 경험한 환자에게 투여할 경우 적절한 의료 지원 조치를 즉시 이용할 수 있도록 한다(사용상의 주의사항 '1. 경고' 및 '3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것'항 참고).

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 아나필락시스를 포함한 과민반응 또는 주입 관련 반응

이 약을 투여하기 전에 항히스타민제, 해열제 및/또는 코르티코스테로이드로 전처치를 고려한다.

중증 과민반응(예, 아나필락시스) 또는 중증 주입 관련 반응이 발생한 경우에는 즉시 투여를 중단하고 적절한 치료를 시작한다. 이 약의 재투여에 대한 위해성과 유익성을 검토한다.

경증에서 중등도 과민반응 또는 경증에서 중등도 주입 관련 반응이 발생한 경우 15분에서 30분 동안 주입을 일시적으로 중단하거나 주입 속도를 현재 주입 속도에서 25%~50%를 줄이고 적절한 치료를 시작한다. 주입을 일시적으로 중단하거나 속도를 줄여도 반응이 지속되면 주입을 중단하고 환자를 모니터링한다.

과민반응 또는 주입 관련 반응이 해소되면 내약성을 고려하여 주입 속도를 줄여 재투여할 수 있다.

2) 면역원성

이전 ERT에 대한 IgG 항 약물 항체(Anti-Drug Antibody, ADA)를 가진 환자 및 이 약에 대한 IgG ADA가 발생한 환자에서 과민반응 또는 주입 관련 반응이 더 자주 관찰되었다. 과민반응 또는 주입 관련 반응이 발생한 환자는 IgG ADA 및 IgE ADA를 모니터링할 것을 고려한다(사용상의 주의사항 '3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것'항 참고).

3) 막증식사구체신염

임상시험에서 신장에 면역 침착을 동반한 막증식사구체신염 사례가 보고되었다. 이 약을 중단하면 신장 기능이 서서히 개선되었지만 임상시험이 끝날 때까지 회복되지 않았다. 혈청 크레아티닌과 UPCR(요단백/크레아티닌 비율)을 모니터링한다. 사구체신염이 의심되면 진단이 완료될 때까지 이 약의 투여를 중단한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약 또는 이 약의 첨가제에 대해 과민증이 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 아나필락시스를 포함한 과민반응

이 약 투여 환자에서 아나필락시스를 포함한 과민반응이 보고되었다. 임상시험에서 이 약 투여 환자 중 20명(14%)이 과민반응을 경험하였다. 환자 4명(3%, ERT 경험이 없는 환자 1명, ERT 경험이 있는 환자 3명)이 1차 주입 중 아나필락시스를 경험했으며, 이 약에 대한 IgE ADA 양성이었다. 이전 ERT의 ADA가 있었던 환자는 과민증의 위험이 증가할 수 있다.

아나필락시스(제1형 과민반응, 과민반응 또는 기관지 경련으로 보고됨)는 1차 주입 시작 후 5~40분 이내에 발생하였다. 징후 또는 증상은 두통, 구역, 구토, 인후 긴장, 안면 및 구강 부종, 몸통 발진, 빈맥, 저혈압, 오한, 두드러기, 심한 소양증, 중등도의 상기도 폐색, 대설증, 경증의 입술 부종 등이었다. 환자들은 에피네프린, 항히스타민제 또는 전신 코르티코스테로이드 등으로 치료를 받았다.

이 약을 투여할 때는 심폐소생술 장비를 포함한 적절한 의료 지원 조치를 즉시 이용할 수 있도록 한다.

2) 주입 관련 반응

이 약 투여 환자에서 주입 관련 반응이 보고되었다. 임상시험에서 이 약 투여 환자 중 41명(29%)이 주입 개시 후와 주입 종료 후 최대 24시간 이내에 하나 이상의 주입 관련 반응을 경험하였다. 이전 ERT의 ADA가 있었던 환자는 주입 관련 반응의 위험이 증가할 수 있다.

주입 관련 반응에는 이 약의 초기 투여 중에 발생한 아나필락시스 반응이 포함되었다. 기타 주입 관련 반응으로는 구역, 오한, 소양증, 발진, 흉통, 어지러움, 구토, 무력증, 통증, 재채기, 호흡 곤란, 비충혈, 인후 자극, 복통, 홍반, 설사, 작열감, 신경통, 두통, 지각 이상, 진전, 초조, 체온 상승, 홍조, 서맥, 근육통, 고혈압, 저혈압 등이 있었다.

최대 40%의 환자가 임상시험 중에 적어도 한 번 디펜히드라민, 프레드니손 또는 아세트아미노펜으로 전처치를 받았다. 임상시험에서 중증 주입 관련 반응이 발생한 환자들은 일반적으로 해열제, 항히스타민제, 코르티코스테로이드, 정맥 수액 또는 산소 투여를 받았다.

파브리병으로 인해 심장 기능이 손상된 환자는 주입 관련 반응으로 인한 중증 합병증의 위험이 더 높을 수 있다. 이러한 환자는 심장 기능을 면밀히 모니터링하여야 한다.

3) 이전 ERT 경험이 있는 환자

다른 ERT에서 이 약으로 전환할 경우 임상 또는 약력학 반응(예, 혈장 lyso-Gb3 수준)을 모니터링하는 것을 고려한다.

이전 ERT 경험이 있는 환자는 이 약에 대한 ADA를 가지고 있을 가능성이 더 높다. ADA는 혈장 중 이 약의 농도를 감소시킬 수 있으며, 이에 따라 유효성을 감소시킬 수 있다. 이전 ERT에서 ADA가 발생한 환자는 과민반응 및 주입 관련 반응의 위험이 증가할 수 있다.

4. 이상사례

1) 이상사례 요약

3상 임상시험(PB-102-F20)에서 이전에 아갈시다제베타로 치료 경험이 있는 52명의 파브리병 성인 환자를 대상으로 안전성을 평가하였다. 환자들은 최소 104주 동안 2주마다 1mg/kg의 이 약을 정맥주입 받았다.

이 약에서 보고된 가장 흔한 이상사례(≥15%)는 주입 관련 반응으로 32%이었고, 비인두염과 두통이 각각 21%, 설사 19%, 피로와 오심이 각각 17%, 등 통증, 사지 통증, 부비동염이 각각 15%이었다.

이 약을 투여받은 1명은 1차 주입에서 중증 과민반응을 경험하였다. 1명은 2차 주입 중 발생한 중등도 과민반응으로 인해 시험을 중단하였다.

이 약 투여 환자에서 5% 이상 보고된 약물이상반응은 표 3과 같다.

표 3. 약물이상반응

약물이상반응	이 약 N=52 n(%)	아갈시다제베타 N=25 n(%)
주입 관련 반응[1,3]	17(32)	8(32)
비인두염	11(21)	4(16)
두통	11(21)	5(20)
설사	10(19)	6(24)
피로	9(17)	4(16)
오심	9(17)	3(12)
등 통증	8(15)	5(20)
사지 통증	8(15)	4(16)
부비동염	8(15)	3(12)
복통	6(12)	0(0)
단백뇨	6(12)	0(0)
과민증[2,3]	5(9)	4(16)
상기도 울혈	4(8)	0(0)
신경통	4(8)	0(0)
말초신경병증	3(6)	0(0)
좌골신경통	3(6)	0(0)
주입 부위 혈관외 유출	3(6)	0(0)
혈뇨	3(6)	0(0)

[1] 주입 관련 반응은 주입 종료 후 24시간 이내에 발생하는 구역, 구토, 복통, 설사, 피로감, 오한, 권태감, 비심장 흉통, 과민증, 체온 상승, 작열감, 신경통, 초조, 목구멍 염증, 소양성 발진 및 홍조가 포함된다.

[2] 과민증은 주입 종료 후 24시간 이내에 발생하는 황반 발진, 소양성 발진 및 얼굴 부기가 포함된다.

[3] 과민증 사례와 소양성 발진은 과민증과 주입 관련 반응 범주 모두에 속한다.

2) 면역원성

임상시험에서 2주마다 이 약 1mg/kg을 투여받은 환자 111명 중 17명(16%)에서 치료로

인한 ADA가 발생하였다.

5. 임부, 수유부, 소아 및 고령자에 대한 투여

1) 임부: 임부에서 이 약의 사용과 관련된 자료는 제한적이다. 동물시험에서 생식 독성과 관련하여 직간접적으로 유해한 영향은 보고되지 않았다('12. 전문가를 위한 정보 6) 비임상 정보'항 참조)

2) 수유부: 이 약의 인간 또는 동물의 모유 이행, 모유 수유를 받은 영아에 미치는 영향 또는 모유 생산에 미치는 영향에 대한 연구는 없다. 이 약 투여에 대한 임상적 필요성 및 모유를 수유하는 영아에 대한 발달 및 건강상의 유익성, 잠재적 영향을 함께 고려해야 한다.

3) 소아: 소아 환자에 대한 안전성과 유효성은 입증되지 않았다.

4) 고령자: 임상시험에는 65세 이상의 고령자가 포함되지 않았다.

6. 보관 및 취급상의 주의사항

2℃~8℃에서 냉장보관한다. 이 약에는 보존제가 포함되어 있지 않기 때문에 용액을 희석한 후 즉시 사용해야 한다.

7. 적용상의 주의

<u>희석 방법</u>

1) 무균기술을 사용하여 이 약을 희석한다.
2) 이 약을 냉장고에서 꺼내어 사용하기 전에 실온 20℃~25℃에서 15분~30분 동안 보관한다. 열로 인해 손상될 수 있으므로 가열하지 않는다.
3) 바이알의 용액을 육안으로 검사한다. 용액은 투명하고 무색이어야 한다. 용액이 변색되었거나 입자가 보이면 폐기한다.
4) 바이알의 용액을 주입 백에 추가하기 전에 동일한 부피의 생리식염수 주사액을 주입 백에서 빼낸다. 투여에 필요한 이 약의 용액을 바이알에서 빼낸다. 바이알에 남아 있는 미사용 용액은 모두 폐기한다.
5) 바이알의 용액을 포트로 생리식염주사액 주입 백에 직접 주입한다. 주입 백 안의 공기층에는 주입하지 않는다. 주입 백을 부드럽게 뒤집어 용액을 섞는다. 심하게 흔들거나 휘젓지 않도록 한다.
6) 수시로 육안으로 검사하여 용액이 변색되었거나 입자가 보이면 폐기한다.

<u>희석한 용액의 보관</u>

1) 희석한 용액은 2℃~8℃에서 최대 24시간 동안 냉장 보관할 수 있다. 냉장고에서 꺼낸 용액은 주입 시간을 포함하여 8시간 이내에 사용하여야 하며 그렇지 않을 경우 폐기한다.
2) 희석한 용액은 20℃~25℃의 상온에서 최대 8시간 보관할 수 있다. 주입 시간을 포함하여 8시간 이내에 용액을 사용하여야 하며 그렇지 않을 경우 폐기한다.
3) 냉동하거나 흔들면 안 된다.

8. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보

작용기전

파브리병은 리소좀 효소인 알파-갈락토시다제 A(alpha-galactosidase A)의 결핍으로 발생한다. 이 약은 알파-갈락토시다제 A의 외인성 공급원으로 작용한다. 이 약은 세포 내로 흡수되어 리소좀으로 이동하여 축적된 글로보트리아오실세라마이드(globotriaosylceramide, Gb3)를 감소시킨다.

약력학적 정보

파브리병 환자는 혈장 글로보트리아오실스핑고신(globotriaosylsphingosine, lyso-Gb3: Gb3의 대사체) 농도가 증가되어 있다. ERT 경험이 없는(ERT 경험이 없거나 26주를 초과하여 ERT를 투여받지 않음) 파브리병 환자를 대상으로 한 1/2상 임상시험에서 혈장 lyso-Gb3는 기저치 대비 12개월 후 49%(n=16명), 60개월 후에는 83%(n=10명) 감소하였다. 아갈시다제베타에서 이 약으로 전환한 파브리병 환자를 대상으로 한 3상 임상시험에서 치료 24개월 후 혈장 lyso-Gb3 수치는 안정적으로 유지되었다(평균값 3.3nM 증가, n=48명).

2) 약동학적 정보

ERT 경험이 없는 파브리병 환자에서 이 약 1mg/kg을 2주마다 정맥주입 후 이 약의 약동학은 표 4와 같다. 최고혈중농도(C_{max}) 및 혈중농도-시간 곡선하면적(AUC)은 치료기간이 길어질수록 증가하였다.

표 4. ERT 경험이 없는 환자[1]에서 이 약 1mg/kg을 2주마다 정맥주입 후 약동학

PK 파라미터	이 약			
	1일차	13주차	26주차	52주차
주입 시간 중앙값(h)	5.5	4.4	3.9	3.3
일반 정보				
C_{max}(pg/mL)	11.1±2.4	11.9±2.4	13.3±3.0	17.3±6.1
AUC_{inf}(pg-h/mL)	391±136	510±174	748±200	1428±875
분포				
V_z(mL/kg)	321±71	271±89	226±116	186±91
제거				
$t_{1/2}$(h)	78.9±10.3	85.7±28.4	96.5±31.4	121±22
CL(mL/h/kg)	2.9±0.7	2.3±0.8	1.6±0.6	1.1±0.7
대사	이화작용 경로에 의해 작은 펩티드로 대사 예상			

C_{max}=최고혈중농도, AUC=혈중농도-시간곡선하면적, V_z=겉보기 분포 용적, $t_{1/2}$=말단 소실 반감기, CL=청소율

[1] ERT 경험이 없거나, 26주를 초과하여 ERT를 투여받지 않은 환자로서, 스크리닝 시점에 이 약에 대한 ADA가 음성이었던 환자를 포함한다.

ERT 경험이 있는 파브리병 환자에서 이 약 1mg/kg을 2주마다 정맥주입 후 이 약의 평균 C_{max}는 21.2~23.3μg/mL, 평균 AUC_{tau}는 958~1,074μg·h/mL 범위였다.

3) 임상시험 정보

① 1/2상 임상시험(PB-102-F01/PB-102-F02)

1/2상 임상시험은 파브리병 성인 환자를 대상으로 한 공개(open-label) 용량 범위 시험이었다. 환자들은 이 약을 0.2mg/kg, 1mg/kg 또는 2mg/kg 용량으로 52주 동안 2주마다 정맥주입 받았다.

이 약에 대한 IgG ADA 음성이었고, ERT 경험이 없는(ERT 경험이 없거나 26주를 초과하여 ERT를 투여받지 않음) 파브리병 성인 환자 18명이 등록되었다.

1mg/kg 치료군에서 환자 2명은 첫 번째 주입 후 시험을 중단했으며, 이 중 1명은 중증 과민반응으로 인해 중단하였다. 시험을 완료한 16명 중 9명(56%)은 남성이었고 7명(44%)은 여성이었으며, 연령은 17～54세(중앙값: 30세)였다. 인종은 백인 12명(75%), 흑인 또는 아프리카계 미국인 3명(19%)이었으며, 민족은 히스패닉/라틴계 3명, 비-히스패닉/라틴계 13명이었다. 남성 9명 중 7명(78%)은 고전형(classic) 표현형이었다.

기저치의 추정 사구체여과율(estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR)과 단백뇨의 중앙값은 각각 115mL/min/1.73m^2 및 0.11g/g이었다. 남성 환자에서 잔존 알파-갈락토시다제 A 활성의 중앙값은 혈장에서 2.4%(범위: 0.0%～9.3%), 백혈구에서 1.3%(범위: 0.0%～3.4%)였다.

신장 생검 검체에서 신장 세뇨관 주위 모세혈관(peritubular capillary, PTC) 당 Gb3 봉입체(inclusion)의 평균 개수는 정량적 BLISS(Barisoni Lipid Inclusion Scoring System)를 사용하여 광학 현미경으로 평가하였다. 신장 생검 검체는 기저치와 26주 시점에 확보되었으며 BLISS 점수는 투여 용량에 상관없이 13명에서 68% 감소하였고, 이 중 11명에서 50% 이상 감소하였다.

② 3상 임상시험(PB-102-F20)

3상 임상시험은 ERT 경험이 있는 파브리병 성인 환자를 대상으로 한 무작위 배정, 이중 눈가림, 활성 대조 시험이었다. 환자들은 시험 등록 전에 최소 1년 동안 아갈시다제 베타로 치료받았으며(등록 전 아갈시다제베타 치료 기간의 평균: 5.7년) 2:1로 무작위 배정되어 104주 동안 2주마다 이 약(1mg/kg 정맥주입) 또는 아갈시다제베타(1mg/kg 정맥주입)를 투여받았다.

총 77명의 환자가 무작위 배정되었고 이 약(52명) 또는 아갈시다제베타(25명)를 최소 1회 이상 투여받았다. 이들 환자 중 47명(61%)은 남성이었고 30명(39%)은 여성이었으며 연령은 18~60세(중앙값: 46세)였다. 인종은 백인 72명(94%), 흑인 또는 아프리카계 미국인 3명(4%)이었으며, 민족은 히스패닉/라틴계 2명, 비-히스패닉/라틴계 75명이었다. 41명(53%)의 환자가 고전형 표현형을 가지고 있었다. 기저치 eGFR과 단백뇨의 중앙값은 각각 75mL/min/1.73m^2 및 0.11g/g이었다.

1차 유효성 평가변수는 104주 동안 평가한 eGFR(eGFR 기울기)의 연간 변화율이었다. 추정 평균 eGFR 기울기는 이 약에서 －2.4mL/min/1.73m^2/년, 아갈시다제베타에서 -2.3mL/min/1.73m^2/년으로 치료군 간 차이의 추정치는 -0.1mL/min/1.73m^2/년(95% CI: -2.3, 2.1)이었다. 가설 검정이 성공할 통계적 기준은 유효성의 95% 신뢰구간 하한이 －3.0mL/min/1.73m^2/년을 초과하는 것으로 아갈시다제베타와의 비열등성을 입증하였다.

4) 비임상 정보

이 약의 발암성 및 유전독성 시험은 수행되지 않았다.
6개월 마우스 반복투여독성시험 결과 40mg/kg(1mg/kg 투여 후 AUC 기준으로 사람 노출량의 3.2배) 고용량 투여군에서 신장의 다발성 신병증 및 간질성 림프구 침윤, 간세포 공포화(vacuolation) 및 간세포 괴사 발생률 및/또는 중증도 증가가 관찰되었다. 원숭이에서는 간 쿠퍼 세포 비대증의 발생률이 증가하였다(1mg/kg 투여 후 AUC 기준으로 사람 노출량의 7.6배). 모든 소견은 회복기간 동안 해소되었다.
비임상시험에서 모체에게 이 약을 반복투여한 결과 태자(모체 전신 노출량의 0.005~0.025%)와 포유자(모체 전신 노출량 대비 최대 0.014%)에서 낮은 전신 노출을 나타냈다. 생식능력 및 배태자 독성시험에서 생식능력 저하, 배아 독성 및 기형 발생의 증거는 관찰되지 않았다. 그러나 출생 전·후 발생독성시험이 수행되지 않아 임신 후기 또는 수유기간 동안 태자 및 신생자에 미치는 영향은 확인되지 않았다.

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
수입(수입자)	광동제약(주)	대한민국	서울특별시 서초구 서초중앙로 85 , 6층(서초동,가산빌딩)(영업소)
일부공정위탁제조(제조의뢰자)	Chiesi Farmaceutici S.p.A.	이탈리아	Via San Leonardo, 96 43122 Parma
일부공정위탁제조(제조자)	Protalix Ltd	이스라엘	2 Snunit St., Science Park, Carmiel 2161401

1.3 허가조건

○ **(위해성 관리계획)** v1.0

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

1.4 개량생물의약품 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토

○ 해당사항 없음

1.7 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준 및 시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리기준 관련 자료	RMP 관련 자료	시험법 관련 자료
신청일자	‘24.07.18.	‘24.07.18.	‘24.07.18.	‘24.07.18.	‘24.07.25.
보완요청일자	‘24.11.11.	‘24.11.08.	‘25.08.06.	‘24.11.11.	‘24.11.01.
보완접수일자	‘26.02.25.	‘26.02.25.	‘26.01.30.	‘26.02.25.	‘26.03.03.
재보완요청일자	‘26.04.06.	‘26.04.03.		‘26.03.25.	‘23.04.02.
재보완접수일자	‘26.04.14.	‘26.04.14.		‘26.04.14.	‘26.04.15.
최종처리일자	‘26.05.21.	‘26.05.15.	‘26.03.03.	‘26.05.15.	‘26.05.07.

<붙임 1> 안전성·유효성, 기준 및 시험방법 심사 결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식약처 고시) 제6조 [별표1/2/3] 에 따른 구분
[별표1] 제2부 Ⅱ. 자료제출의약품 10. 기타 따로 분류되지 않은 품목

제출자료 / 구분	자료번호 주1)																																			
	1	2														3						4						5				6		7	8	
		가								나							가			나																
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
제출범위	제출자료의 범위는 개개 의약품의 특성에 따라 판단한다.																																			
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	○	×	×	○	×	×	○	○	○	○	○	×	○	×	○	○
면제사유	제4호 가목(단회투여독성) : 반복투여 독성시험의 일부로 평가함																																			

○ 제출자료 목록

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

3) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

라. 기타 약리작용에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 엘파브리오주(페구니갈시다제알파)는 '파브리병(α-galactosidase A 결핍)으로 확진된 성인 환자의 장기간 효소 대체요법'을 적응증으로 품목허가 신청하였음
- 페구니갈시다제알파는 페길화된 식물 유래 재조합 인간 알파-갈락토시다제 A(alpha-GAL-A)임. 이 약은 알파-갈락토시다제 A의 외인성 공급원으로 작용하여 축적된 글로보트리아오실세라마이드(globotriaosylceramide, Gb3)를 감소시킴.
- 독성 및 약리에 관한 자료는 신청품목의 허가를 뒷받침하기에 적합함

- 마우스와 원숭이에서 반복투여 독성시험 결과 두 종 모두에서 페구니갈시다제알파에 대한 알레르기 반응을 나타냈으며 마우스에서 더 심각했음. 원숭이 반복투여 독성시험의 NOAEL 400mg/kg(IV)은 임상 용량 투여 시의 약 4.2배에 해당하여 신청 대상군에 대한 안전역을 확보하였음. 랫드와 토끼에서 수행된 생식능력 및 배태자 독성시험에서 생식능력 저하, 배아 독성 및 기형 발생의 증거는 관찰되지 않았음
- ICH S6(R1)에 따라 유전독성시험, 발암성시험을 미실시하였으며 타당함
- 페구니갈시다제알파는 파브리병 마우스 모델에서 다양한 조직에 축적된 글로보트리아오실세라마이드(globotriaosylceramide, Gb3)를 감소시켰으며 말초 감각 신경 손상을 개선하였음

- 신청 용법·용량은 체중 1kg당 1.0mg을 2주에 1회씩 정맥주입하는 것으로 핵심 임상시험(PB-102-F20)을 포함한 3건의 임상시험이 해당 용법용량으로 수행되었음(ERT 경험이 없는 환자 대상 1/2상 임상시험(PB-102-F01/F02) 및 ERT 경험이 있는 환자 대상 3상 임상시험 2건(PB-102-F20, PB-102-F30)).
- ERT 경험이 없는(ERT 경험이 없거나 26주를 초과하여 ERT를 투여받지 않음) 파브리병 환자 대상 1/2상 임상시험(PB-102-F01/F02), 파브라자임(아갈시다제베타)을 투여받고 있는 파브리병 환자 대상 핵심 3상 임상시험(PB-102-F20)의 주요 결과는 다음과 같았음

- (약력학) 1/2상 임상시험(PB-102-F01/F02)에서 혈장 lyso-Gb3가 감소하였으며 및 신장 생검 검체를 BLISS(Barisoni Lipid Inclusion Scoring System)로 평가 결과 Gb3 봉입체가 감소함을 확인함
- (유효성) 핵심 3상 임상시험(PB-102-F20)에서 1차 유효성 평가변수인 104주 동안 평가한 eGFR의 연간 변화율(eGFR 기울기)은 이 약에서 -2.4mL/min/1.73m^2/년, 아갈시다제베타에서 -2.3mL/min/1.73m^2/년이었음. 치료군 간 차이의 추정치는 -0.1mL/min/1.73m^2/년(95% CI: -2.3, 2.1)으로 95% 신뢰구간 하한이 -3.0mL/min/1.73m^2/년을 초과하여 아갈시다제베타와의 비열등성을 입증하였음
- (안전성) PB-102-F20에서 가장 높은 빈도로 보고된 이상사례는 주입 관련 반응, 비인두염, 두통, 설사, 피로, 오심 등이었음. 과민반응과 주입 관련 반응은 이 약 투여군과 아갈시다제베타 투여군에서 유사하였음. 이전 ERT에 대한 IgG 항 약물 항체(ADA)를 가진 환자 및 이 약에 대한 ADA가 발생한 환자에서 과민반응 또는 주입 관련 반응이 더 자주 관찰되었음.

- 기허가된 제품과 비교시 비열등한 치료반응, 관리가능한 안전성 프로파일을 고려 시 파브리병 환자에게 선택가능한 옵션을 제공한다는 측면에서 위험보다 이익이 기대된다고 볼 수 있음

[약어 및 정의]

α-Gal-A	알파-갈락토시다제 A
ADA	항약물 항체
AE	이상 반응
BLISS	Barisoni 지질 포함체 점수 시스템
CI	신뢰구간
CKD	만성 신부전
CSR	임상 연구 보고서
ECG	심전도 검사
eCRF	전자식 사례 보고 양식
EF	박출률
eGFR	추정 사구체 여과율
eGFRCKD-EPI	CKD-EPI 방정식으로 계산한 추정 사구체 여과율
E4W	4주 마다
EOW	격주로
EQ-5D-5L	EuroQol 5차원 5단계 삶의 질 설문지
ERT	효소 대체 요법
FD	파브리병
Gb3	글로보트리아오실세라마이드
IgG	면역글로불린 G
IV	정맥 내
LVMI	좌심실 질량 지수
Lyso-Gb3	글로보트리아오실스핑고신

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 엘파브리오주(페구니갈시다제알파)

- INN: 페구니갈시다제 알파
- PRX-102; CHF6657; prh-α-Gal-A로도 언급된다.

- 약리작용 기전 : 페구니갈시다제알파는 페길화된 식물세포주의 재조합 인간 알파-갈락토시다제 A(alpha-GAL-A)이다. 이 약은 알파-갈락토시다제 A의 외인성 공급원으로 작용하여 축적된 글로보트리아오실세라마이드(globotriaosylceramide, Gb3)를 감소시킨다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 페구니갈시다제 알파는 파브리병 치료를 위한 식물 세포에서 발현된 페길화된 공유 가교 재조합 인간 단백질 알파-갈락토시다제 A(α-Gal-A)이다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 파브리병(α-galactosidase A결핍)

- 파브리병은 효소 α-GAL-A(GLA)를 암호화하는 유전자의 변화로 인해 효소 활성이 부족해지거나 없어져 글리코스핑고리피드가 축적되어 발생하는, 생명을 위협하는 합병증을 동반한 X연관 리소좀 저장 장애이다[Ortiz 2018]. 파브리병은 α-Gal-A 활성이 감소하는 것이 특징이며, 이에 따라 기관, 조직 및 생체액에 글로보트리아오실세라마이드(Gb3) 및 글로보트리아오실스핑고신(lyso-Gb3)과 같은 스핑고지질이 축적된다. 이러한 지질은 순환계 및 다양한 세포 유형에 점진적으로 축적되며, 궁극적으로 특히 신장이 포함되지만 심장 및 뇌혈관도 포함되는 말단 기관 부전을 초래한다. 환자의 기대 수명은 50~70세이다[Germain 2010].
- 신장은 Fabry 질환 환자에서 중요한 영향을 받는 기관 중 하나이므로 연율로 환산한 추정 사구체 여과율(eGFR) 기울기의 변화로 측정한 신장 기능을 페구니갈시다제 알파의 임상 개발 프로그램의 중추 임상 연구에서 주요 효능 변수로 사용하였다. 혈청 크레아티닌 농도를 기준으로 연령, 성별, 인종 등을 고려하는 eGFR은 가장 일반적으로 사용하는 가장 의미 있는 신장 기능 척도이다.
- Gb3는 질병의 진행을 추적하고 치료 효과를 평가하기 위해 사용하는 파브리병 특이 약력학(PD) 생물표지자가 된다[Fogo 2010, Germain 2010]. 신장에서의 Gb3 침착은 신장의 형태 및 기능 변화의 중증도와 상관관계가 있으며[Branton 2002] 평가하고 정량 할 수 있다. Gb3는 신장 내에서 족세포, 내피, 중간막 및 세뇨관 세포를 포함한 다양한 세포 유형에 축적되며 Gb3 부담은 사구체 및 세뇨관 장애의 중증도를 나타내는 핵심 지표로 간주된다.
  * α-Gal-A가 없으면 Gb3가 리소좀에 축적된다. 많은 신체 조직에서 글리코스핑고리피드, 특히 Gb3의 농도가 장기간 상승하면 신부전, 심근병증 및 뇌혈관 사고와 같은 파브리병의 임상증상을 촉진한다.
- Lyso-Gb3는 Gb3의 대사 산물이며, 혈장 내 파브리병 특이 PD 생물표지자로도 평가할 수 있다[Bout 2014]. 혈장 lyso-Gb3는 파브리병의 중증도 또는 기관 병발과 상관관계가 있을 수 있는 민감한 생물표지자로 부상하였다[Rombach 2010, Langers 2016a]. 혈장 lyso-Gb3 농도는 상대적으로 혈장 Gb3 농도가 증가하는 자릿수를 초과하여 증가한다. 높은 lyso-Gb3 농도는 전형적 파브리병 남성 환자의 혈장 검체와 관련이 있다[Sakuraba 2018, van Breemen 2011]. 또한, 증상이 있는 파브리병 여성 환자는 수반된 혈장 Gb3 농도는 정상 범위 내에 있지만, 혈장 lyso-Gb3 농도는 증가한다. 또한, 남성 환자의 경우 혈장 lyso-Gb3와 파브리병 특이 임상 평가 도구인 Mainz 중증도 점수 지수(MMSI) 사이의 강한 상관관계가 기록되었으며, 이는 혈장 lyso-Gb3 농도가 남성 환자의 질병 중

증도 평가에 유용함을 시사한다[Ouyang 2017]. 전형적 파브리병이 있는 치료받지 않은 환자들은 혈장 lyso-Gb3 농도가 매우 높으며 일반적으로 Fabrazyme®(아갈시다제 베타) 또는 Replagal® (아갈시다제 알파)로 치료하면 감소하는 것으로 알려져있다.

- 현재의 치료법

- α-Gal-A의 유전적 결핍은 리소좀에서 분해되지 않은 Gb3의 축적을 초래하고 리소좀 저장 장애인 파브리병이 발병하게 된다.
- 현재 파브리병 환자에게 사용할 수 있는 두 가지의 승인된 치료법이 있다. 아래에서 설명하는 효소대체요법(ERT)와 샤페론 약제이다.

1) 효소대체요법(ERT)

이 치료에 대한 작용 기전은 정제된 재조합 효소의 IV 투여에 의한 것이다. ERT는 질병을 유발하는 돌연변이의 전체 스펙트럼에 걸쳐 나타나는 리소좀 저장 장애에 가장 오랫동안 성공적으로 사용해온 약물 치료제이다. 재조합 인간 α-GAL-A는 환자의 Gb3 축적을 개선하는 능력이 있으며 혈장 lyso-Gb3의 감소를 수반하는 것으로 나타났다[Aerts 2008].

현재 α-GAL-A 효소를 사용한 다음과 같은 효소대체요법제가 시판되고 있다.

- Fabrazyme(아갈시다제 베타 1.0 mg/kg 투여 IV EOW)은 미국 및 기타 지역에서 승인되었다.
- Replagal(아갈시다제 알파 0.2 mg/kg 투여 IV EOW)은 미국 외 지역에서만 승인된다.

두 재조합 효소는 그 성질이 비슷하며 글리칸 조성만 약간 다르다[Blom 2003].

2) 샤페론 약제

GalafoldTM(미갈라스타트)는 유일하게 승인된 분자 샤페론이며 순응 돌연변이가 있는 파브리병 환자에 대해 허가되었다. 파브리병 환자의 약 30%-50%가 순응 변이를 가지고 있다[Lender 2019, Nowak 2020]. Galafold는 신장 Gb3 포함체의 감소에 근거하여 미국 및 기타 지역에서 승인되었다[Galafold USPI 2021].

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 사용상의 주의사항 참조

- 과민반응 및 주입 관련 반응

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당사항 없음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 페구니갈시다제 알파(Pegunigalsidase alfa)

2.1.2 원료의약품 시험항목

■성상 ■pH □무균 ■미생물한도 □발열성물질 ■엔도톡신 ■확인 ■순도 ■역가 ■함량 □기타( )

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 시트르산나트륨수화물, 시트르산, 염화나트륨, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

완제의약품
■ 성상 ■ pH ■ 무균 □ 미생물한도 □ 발열성물질 ■ 엔도톡신 □ 이상독성부정
□ 건조감량 □ 함습도 ■ 확인 ■ 순도 ■ 역가 ■ 함량 □ 보존제(사용 보존제명)
■ 주사제 관련 시험(■ 불용성미립자 □ 불용성이물 ■ 실용량 □ 제제균일성)
■ 기타(삼투압)

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제1항제2호, 제26조, 제29조에 따라 제출한 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- - 70℃, 제조일로부터 60개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-70°C, 60개월	bottle/PC	품질의 대표성이 인정되는 배치의 60개월 장기보존시험 결과 기준 내 적합하였음
가속시험	5°C, 6개월		품질의 대표성이 인정되는 배치의 6개월 가속시험 자료를 제출하였음

3.2. 완제의약품의 안정성

- 밀봉용기, 냉장보관(2-8℃), 제조일로부터 48개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5℃, 48개월	바이알/유리	상업규모를 대표하는 안정성 배치의 48개월 장기보존시험 결과 기준 내 적합하였음
가속시험	25℃, 6개월		상업규모를 대표하는 안정성 배치의 6개월 가속시험 자료를 제출하였음
광안정성	ICH Q1B		상업규모를 대표하는 안정성 배치의 광안정성 자료를 제출하였음

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제1항제3호에 따라 검토 결과 신청한 저장방법 및 사용기간에 적합한 안정성 시험자료를 제출하여 신청사항이 타당함.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 요약표

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	study #	결과
단회투여 독성시험		-						
반복투여 독성시험		CD-1 마우스	IV	15일 (5일마다 투여)	0, 20, 40	×	PRT/037/RIT	탐색적 내약성 확인
		CD-1 마우스	IV	26주 (2주마다 투여)	0, 2, 10, 40	○	PRT/040/RIT	알레르기 반응에 의한 사망 발생하였음. 사망은 디펜히드라민 전처치 후 감소하였으며, 대부분의 페부니갈시다제 알파 투여 개체에서 항약물 항체 확인됨
		사이노몰거스 원숭이	IV	20일 (5일마다 투여)	0, 20, 40	×	1171-010	탐색적 내약성 확인
		사이노몰거스 원숭이	IV	26주 (2주마다 투여)	0, 2, 10, 40	○	1171-011	NOAEL 40mg/kg
		원숭이	피하					
유전독성 시험		-						
생식·발생 독성시험	수태능 DRF	SD랫드	IV	4주(주2회 투여)	0, 2, 20, 40	○	G9423	탐색적 시험
	수태능	SD랫드	IV	약9주(M) 약4주(F)	0, 2, 10, 40	○	G9414	NOAEL 40mg/kg
	EFD(배태자 발율) DRF	SD랫드	IV	GD 6, 9, 12, 15	0, 2, 20, 40	×	N2188	탐색적 시험
	EFD	SD랫드	IV	GD 6, 9, 12, 15	0, 2, 10, 40	○	G9415	NOAEL 40mg/kg
	EFD DRF	NZW토끼	IV	GD 6, 9, 12, 15, 18	0, 2, 10, 20, 40	×	N2189	탐색적 시험
	EFD	NZW토끼	IV	GD 6, 9, 12, 15, 18	0, 2, 10, 20	○	G9416	NOAEL 2mg/kg(모체), 10mg/kg(태자)
기타 독성		CD-1 마우스	IV (90초의 느린 주입)	41일(2주마다 1회)	0, 10	×	PRT/044/BIOHBI	유해한 임상 징후가 있는 동물에서 혈소판 활성화 인자(PAF) 등 사이토카인 수준이 증가하였음

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1)

- 별도로 수행하지 않았으며 반복투여 시험의 일부로 평가하였다,

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2)

- 파일럿 마우스 스터디(Study PRT/037/RIT).

- PRX-102 또는 위약 10 mL/kg의 용량으로 연구일 0, 5, 10, 15일에 ICR 마우스(n = 3/성별/그룹)의 꼬리 정맥에 느린 IV 볼루스 주사(약 1분 이상)로 투여되었다. 어떤 그룹의 동물에서도 부작용이나 임상 징후가 관찰되지 않았다. 따라서, PRX-102 alfa는 마우스에 20 및 40 mg/kg/dose의 용량으로 정맥 주사시 내약성이 있었다.

- 파일럿 원숭이 연구(Study 1171-010).

- 한 마리의 시노몰구스 원숭이/성별로 이루어진 두개의 치료 그룹에는 각각 20 및 40mg/kg 용량(임상 연구를 위한 각각 20X 및 40X 의도된 용량) 및 위약이 투여되었다. PRX-102는 10mL/kg의 용량으로 5일, 10일, 15일 및 20일에 1시간 동안 IV주입을 통해 모든 그룹에 투여되었다. 전체 연구기간 동안 두 그룹 모두에서 사망은 발생하지 않았으며 PRX-102 관련 임상 징후 또는 기타 부작용(AE)도 발생하지 않았다. 20 및 40mg/kg 용량 수준에서 PRX-102의 IV 주입은 시노몰구스 원숭이에 의해 잘 내약되었다.

- 마우스 반복투여 독성시험(PRT/040/RIT)

- 마우스는 약 90초 동안 꼬리 정맥에 느린 볼루스 IV 투여를 통해 PRX-102를 투여 받았다. PRX-102의 세 가지 용량 수준을 평가했다. 각각 최대 의도된 임상 용량의 2X, 10X 및 40X에 해당하는 저용량(2mg/kg/주사), 중간용량(10mg/kg/주사), 고용량(40mg/kg/주사)이었다.

- 26주 반복 투여 마우스 연구의 주요 결과는 주로 세 번째 용량 이후의 예상치 못한 사망률 (디펜히드라민 [베나드릴]을 사전 투여시 크게 감소됨)과 일시적인 임상 징후 (활동 및 호흡 곤란 감소)였다. 신병증은 18마리의 위약 수컷 중 7마리에서 최소, 19마리의 고용량 수컷 중 15마리에서 최소에서 경미함, 20마리의 위약 암컷 중 7마리에서 최소에서 경미함, 20마리의 고용량 암컷 중 14마리에서 최소에서 경미함)이었다. 18마리의 위약 수컷 중 16마리(최소), 19마리의 고용량 수컷 모두(최소에서 경미함), 20마리의 위약 암컷 중 17마리(최소에서 경미함), 20마리의 고용량 암컷 중 19마리(최소에서 경미함)에서 림프구 침윤이 관찰되었다. 저용량 및 중간용량 동물의 신장에서는 효과가 관찰되지 않았다. 고용량에서 관찰된 효과의 가역성을 강조하는 회복 동물에서는 시험 물품 관련 신장 변화가 관찰되지 않았다. 어떤 용량에서도 전신 독성의 증거가 없었다. 어떤 용량에서도 임상 징후나 조직병리학에 기초한 국소 주사 부위 부작용의 징후는 없었다.

- 항체는 13주 중간 및 26주 최종 시점 모두에서 대부분의 위성 동물에서 검출되었다. 중화 항체는 한 샘플에서만 검출되었다. 항체의 존재는 약물의 TK에 영향을 미치지 않았다.

- 시노몰구스 원숭이의 6개월 정맥 반복투여 독성시험(Study 1171-011).

- PRX-102 또는 위약은 26주 동안 시노몰구스 원숭이에게 2주에 한 번 투여되었다. 이 연구에서는 PRX-102의 세 가지 용량 수준이 평가되었다: 각각 최대 임상 의도 용량의 2X, 10X 및 40X에 해당하는 저용량(2mg/kg/주사), 중간용량(10mg/kg/주사), 고용량(40mg/kg/주사). 26주 반복 투여 원숭이 연구의 주요 결과는 경미하고 산발적으로 발생하는 임상 징후(얼굴의 붉은 변색)와 간의 경미한 미세한 변화에 국한되었다. 사망자는 1마리(중간투여 수컷, 원인은 확인되지 않았지만 용량-반응 부족으로 인해 시험 제품과 관련이 있을 가능성이 있음)과 빈사 상태의 희생자는 1마리(시험 제품과 관련이 없음)이었다. 어떤 용량에서도 전신 독성의 증거는 관찰되지 않았다. 최소 내지 경미한 쿠퍼세포 비대는 말기 부검 시 40mg/kg/용량에서 수컷 3마리와 암컷 2마리에서, 중간 부검 시 40mg/kg/용량에서 수컷 1마리에서 발생했다. 이러한 결과는 심각한 부작용으로 해당되지 않았으며 회복 검사 시 성별 간의 차이는 없었다.

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3)

- ICH S6에 따라 수행하지 않음

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5)

- Sprague Dawley Rats 28일간 반복 투여 정맥 독성학 연구 (Study G9423).

- 시험항목인 PRX-102의 독성 가능성을 평가하기 위해 Sprague Dawley rats에게 4주 동안 주 2회 정맥 투여하였을 때와 최종 생식력 및 초기 배아발달 연구를 위한 용량 수준을 선택하기 위해 파일럿 반복 투여 연구가 수행

되었다. PRX-102의 세가지 용량 수준을 평가했습니다: 저용량(2mg/kg/주사), 중간용량(20mg/kg/주사), 고용량(40mg/kg/주사). 이 연구의 결과는 Sprague Dawley rats에게 2, 20, 40mg/kg/용량으로 4주 동안 주 2회 IV 주사에 의한 PRX-102 투여는 일반 건강, 성장 및 사료 섭취, 장기 무게 및 총 병리학에 어떠한 독성학적 영향도 미치지 않는 것으로 나타났다.

- Sprague Dawley Rats에서 정맥 경로에 의한 남녀 불임 연구(Segment-I)(Study G9414).

- 이 GLP 연구에서, Sprague-Dawley rats (n = 25/성/그룹)는 0, 2, 10, 40 mg/kg/dose로 일주일에 두번 IV 주사를 통해 PRX-102를 투여 받았다. PRX102는 교미, 생식력 및 정자 분석을 포함한 어떤 매개변수에도 영향을 미치지 않았다. 총pathology 이상은 관찰되지 않았다.

- Sprague Dawley Rats 정맥 주사를 통한 예비 배아-태아 발달 연구(Study N2188).

- PRX-102는 GD 6, 9, 12, 15에 임신한 쥐(n = 7/그룹)에게 정맥으로 투여되었다. 평가된 매개변수에 는 임상 징후, 사망률 및 이환율, 체중 및 음식 섭취량, 총 병리, 자궁 평가 및 태아 검사(viability, 체중 및 외부 기형)가 포함되었다.

- PRX-102는 산모나 태아에 어떠한 부작용도 일으키지 않았다. 산모의 체중과 자궁의 매개변수는 영향을 받지 않았으며 외부 태아 기형이나 태아 체중에 대한 영향의 증거도 없었다.

- 정맥 주사에 의한 Sprague Dawley Rats에서의 배아 태아 발달 독성학 연구(Study G9415).

- GLP 연구에서 Sprague-Dawley rats (n=24)는 GD 6, 9, 12 및 15에 0, 2, 10 및 40 mg/kg/dose로 PRX-102를 IV 주사되었다. 평가된 매개변수에는 임상 징후, 체중, 음식 섭취량, 총 병리학, 자궁 매개변수 및 태아 매개변수가 포함되었다. 태아 체중 및 기형에 대한 영향을 포함한 어떤 매개변수에도 부작용은 없었다.

- 정맥 주사를 통한 뉴질랜드 흰토끼의 배아-태아 발달 예비 연구(Study N2189).

- 뉴질랜드 흰토끼(n = 5/그룹)는 PRX-102를 GD 6, 9, 12, 15 및 18에 0, 2, 10, 20 및 40 mg/kg/dose로 정맥 투여받았다. 동물은 GD 29에 희생되었다.

  모성 독성은 20 mg/kg/dose (abortion, 후기 재흡수 증가, implant 후 손실) 및 40 mg/kg/dose(adverse 임상 징후, 사망률 및 낙태)에서 관찰되었다. 태아 매개변수는 영향을 받지 않았다.

- 정맥주사를 통한 뉴질랜드 흰토끼의 배아-태아 발달 연구(Study G9416).

- GLP 연구에서 뉴질랜드 흰토끼(n=24/그룹)는 PRX-102를 GD 6, 9, 12, 15 및 18에 0, 2, 10 및 20 mg/kg/dose로 정맥 투여 받았다. 동물은 GD 29에 희생되었다. 모성 독성은 10 및 20 mg/kg/dose에 서 관찰되었다. 사망률은 낙태, 체중 증가 감소 및/또는 음식 섭취와 같이 중간 및 고용량에서 관찰되었다. 20 mg/kg/dose에서 후기 재흡수의 증가가 보고되었다. 다른 자궁 매개변수는 영향을 받지 않았다. 태아에서 체중은 모성 독성에 대한 2차 반응으로 10 및 20 mg/kg/dose에서 감소되었다. 외부, 골격 또는 내장 기형의 증가는 없었다.

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4)

- ICH S6에 따라 수행하지 않았다.

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7)

- 반복투여 독성시험의 일부로 국소 내성을 평가하였다. 두 종 모두 대조군 및 PRX-102군의 주입 부위에서 미시적인 변화가 나타났다. 그러나 위약 대조군과 PRX-102군에서 유사한 발생률과 중증도로 발생하였으므로 주입 절차와 관련이 있고 시험품과는 관련이 없는 것으로 간주되었다.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 독성시험 동물종 선정을 위하여 α-GAL-A에 대한 아미노산 서열 비교 결과 생쥐, 쥐 및 토끼의 경우 인간 서열과 차이가 있었으나, 게잡이원숭이의 경우에는 인간 서열과 높은 상동성이 있어 적절한 동물종으로 타당함. 주요 독성시험 용량은 예비 용량 결정 독성시험을 통해 결정되었으며 임상시험 용량과 비교 시 적절하게 설정되었음.
- 마우스 및 원숭이에서 수행한 6개월 반복투여 독성시험 결과 두 종 모두에서 이 약에 대한 알레르기 반응이 나타났으며 마우스에서 더 심각하였음. 마우스에서 반복투여시 알레르기 반응에 의한 사망이 발생하였으며 이는 디펜히드라민 전처치 후 감소하였음. 마우스 및 원숭이 반복투여 독성시험의 NOAEL은 AUC 기준으로 사람에서 권장되는 최대 용량의 약 1.9배 및 4.2배(AUC 기준)에 해당하여 신청 대상군에 대한 안전역을 확보하였음.
- 랫드와 토끼에서 수행된 생식능력 및 배태자 독성시험에서 생식능력 저하, 배아 독성 및 기형 발생의 증거는 관찰되지 않았음.

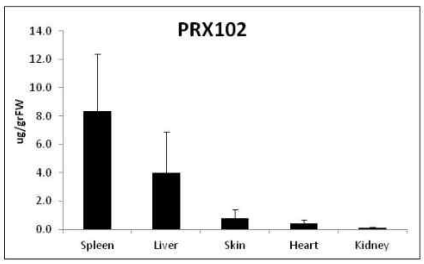
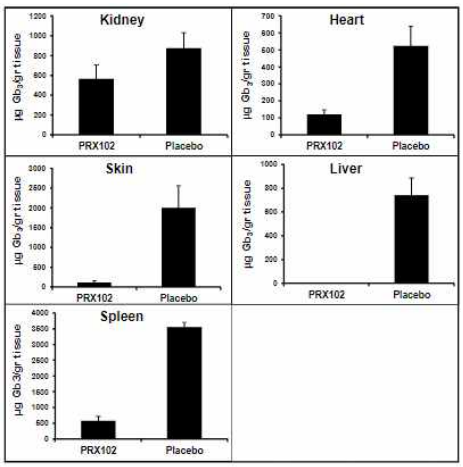
5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 시험관내 연구에서 파브리병 환자의 피부 섬유아세포를 사용하여 시험시 PRX-102는 세포내 리소좀에 내재화되고 국소화되었음. 파브리병 마우스 모델에서 선택된 장기에서 PRX-102를 투여시 작용기전에 따른 다양한 세포내 Gb3 감소 및 감각 신경 손상을 개선을 확인하였음
- 약리시험결과에 대한 종합적 검토 의견을 작성한다. 효력시험, 일반약리시험 또는 안전성약리시험, ADME에 대한 순으로 기재한다.

5.2. 효력시험

시험번호	목표	시험결과
42111	시험관내에서 PRX-102 uptake로 확인한 독성시험에서 동물종 선정의 타당성	- a-Gal 활성으로 평가결과 PRX-102는 비임상에 사용되는 토끼, 생쥐, 쥐, 원숭이의 피부세포에서 흡수(uptake) 되었으며 사람 피부세포의 결과와 유사하였음
42112	PRX-102의 파브리 마우스 모델에서 생체분포와 유효성	- 생체내 분포 · 심장, 신장 및 비장에서 페구니갈시다제 알파는 지속되는 높은 활성을 나타냈음. 반면 간에서 페구니갈시다제 알파의 엠자임 활성은 레프라갈보다 낮았음. - 조직에서의 Gb3 · 약물이 기질 감소에 미치는 영향은 선택된 장기의 Gb3 농도를 시간 경과에 따라 측정하여 평가했다. 표 1은 다양한 장기의 시간 경과에 따른 Gb3 감소 나타냈다. 페구니갈시다제 알파 DS의 경우 투여 14일째에 심장, 신장, 비장 및 간의 나머지 Gb3 수치는 각각 23%, 51%, 14% 및 0%였다(치료군에서 측정한 Gb3 수치와 위약군에서 측정한 수치를 비교하여 계산).
42113	파브리 마우스에서 PRX-102의 small-filber neuropathy에의 치료효과	- PRX-102, 아갈시다제 알파, 아갈시다제 베타를 2주간격으로 6회 투여 후 7일째에 일부는 핫플레이트 시험을 수행하고 나머지는 dorsal root ganglia(DRG) macrophage 분석하였음. - Ibal-IHC 결과는 그림2와 같음. 파브리병 마우스에서 1mg/kg의 PRX-102,투여는 유의하게 Ibal + cells을 감소시켰음($p<0.05$). - 말초 감각 기능과 신경병증은 마우스를 55°C 핫플레이트에 놓은 후 반응하는 데 걸리는 시간을 측정하여 평가했다(Marshall, 2010). 그림 3은 각 약물로 치료한 후 기준선으로부터 반응 시간의 변화(초)를 나타낸다(각 그룹 위에 표시된 통계적 유의성은 치료하지 않은 Fabry 마우스와 비교한 통계적 차이를 나타내며 치료 그룹 간에는 차이가 없

		음). pegnnigalsidase alfa로 치료한 경우 기준선과 비교한 통증 반응 시간에 통계적으로 유의한 개선이 있었음($p<0.01$).\
42114	반복투여 후에 PRX-102의 파브리 마우스 모델에서 생체분포와 유효성	- 파브리 마우스 모델에 PRX-102 또는 위약을 2주 간격으로 4회 2mg/kg IV 투여 하였음. 선택된 장기에서 alpha - Gal A 활성이 관찰되었음(그림1), 위약에서는 활성이 나타나지 않음.  Figure 1 Exogenous alpha-GAL-A Enzyme Activity in Organs of Fabry Mice after four administrations of PRX-102 The results are expressed as µg/grFW which corresponds to the µg of enzyme per gr of tissue, measured as fresh weight (FW). - PRX 102 투여가 모든 검사한 장기에서 Gb3 축적을 감소시킨다는 것을 확인함(그림 2). 내인성 알파 Gal A 활성이 없는 위약 투여 Fabry 마우스에서 높은 수준의 Gb3가 관찰되었음.  Figure 2. Gb_3 clearance in organs of Fabry mice treated with four injections of 2mg/kg with PRX-102 or placebo.
42115	biological matrices에서 pegunigalsidase alfa DS의 안정성	- 페구니갈시다제 알파 DS의 효소 활성: · 페구니갈시다제 알파 DS는 혈장과 리소좀 유사 조건에서 Replagal® 및 BCL에 비해 더 큰 안정성을 보였음. 혈장에서 1시간 배양한 후, BCL은 활성을 보이지 않았고, Replagal®은 초기 활성의 10-40%를 보인 반면, 페구니갈시다제 알파 DS는 초기 활성의 60-90%를 유지했음. · 리소좀과 유사한 조건에서 4일간 배양한 후, BCL과 Replagal®은 초기 활동성의 20% 미만을 보였지만, pegunigalsidase alfa DS는 초기 활동성의 80% 이상을 유지했음.

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 안전성 약리학 시험은 수행되지 않았음. 마우스와 원숭이를 대상으로한 반복투여 독성시험의 일부로서 안전성 약리를 평가되었다. PRX-102는 생쥐와 원숭이의 중추신경계, 심혈관계 또는 호흡기계에 영향을 미치지 않았음

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2)

- 반복투여 독성시험의 독성동태학

- 마우스 반복투여 독성시험에서 0, 2, 10 및 40 mg/kg/dose의 PRX-102를 2주에 한번 90초의 정맥주입으로 투여시 Tmax는 모든 검체 채취일의 첫 검체 채취 시점에 발생하였다. Cmax 및 AUC는 일반적으로 모든 검체 채취일에 암수 모두 용량이 증가함에 따라 증가했으며 그 증가량은 대략적으로 용량에 비례하였다. 일관된 성별 차이는 없었다.
- 원숭이 반복투여 독성시험에서 0, 2, 10 및 40 mg/kg/dose의 PRX-102를 2주에 한번 1시간 정맥주입으로 투여시 Tmax는 대부분의 경우 주입 기간 종료 시에 발생하였다. Cmax 및 AUC 값은 용량이 증가함에 따라 증가하였다. Cmax의 경우 이러한 증가는 1일차 AUC 값과 마찬가지로 용량에 비례하였다. 전체 용량이 20배 증가한 경우 Cmax는 전체적으로 22.2~26.3배 증가하였으며 1일차에 AUC는 27.7배 및 28.1배 증가하였다. 71일차 및 169일차에 AUC는 2와 10 mg/kg/dose에서는 용량에 비례한 양보다 적게 증가하였고, 10과 40 mg/kg/dose에서는 용량에 비례한 양보다 많이 증가하였으나, 용량이 20배 증가한 경우에는 24~38배 증가하였다. Cmax는 반복 투여에도 영향을 받지 않았지만, 1일차부터 169일차까지 AUC0-t는 전체적으로 상당히 감소했으며, 평균 AUC0-t의 변화 범위는 -49%~-80%였다. 성별에 따른 차이는 없었다.

- 배태자 발달시험의 독성동태학

- 임신한 랫드에서 임신일(GD) 6, 9, 12, 15일차에 2, 10 및 40 mg/kg/dose를 정맥주입으로 투여시 Tmax는 모든 검체 채취일의 첫 검체 채취 시점에 발생하였다. Cmax 및 AUC0-t는 두 검체 채취일 모두 용량에 따라 선형적으로 증가하였다. GD 6과 GD 15 사이의 노출에는 뚜렷한 변화가 없었다. 최종적으로 t1/2의 값은 6.33시간에서 16.4시간 사이였으며 용량에 대한 명백한 의존성은 없었다.
- 임신한 토끼에서 임신일(GD) 6, 9, 12, 15, 및 18일차에 2, 10 및 40 mg/kg/dose의 PRX-102를 정맥 주입으로 투여시 Tmax는 모든 검체 채취일의 첫 검체 채취 시점에 발생하였다. Cmax 및 AUC0-t의 평균값은 두 검체 채취일 모두 용량이 증가함에 따라 증가했으며, 증가는 GD 6의 용량에 비례하였다. 그러나 GD 18에서는 노출값이 GD 6보다 상당히 낮았고, 용량에 따른 증가분은 용량에 비례한 증가분보다 더 컸다. GD 18에서는 모든 용량에서 낮은 PRX-102 농도가 측정되었으며 값은 2 mg/kg/dose군과 10 mg/kg/dose군에서 가장 두드러졌다. 2 mg/kg/dose에서 한 동물은 측정 가능한 PRX-102 농도가 없었고, 다른 동물은 측정 가능한 단일 농도, 세 번째 동물은 ≤301 ng/mL의 농도를 보였다. 중간 용량군에서는 3마리 중 2마리가 모두 300ng/mL 미만의 농도를 보였다. 모든 토끼에서 페구니갈시다제 알파 치료 후 유도된 항페구니갈시다제 알파 IgG 항체가 형성되었다.

- 다음 표에는 4가지 비임상 종 모두에 투여한 10 mg/kg/dose의 치료 종료 독성동태학 파라미터의 종간 비교 내용이 제시되어 있다(표 2).

표 2: 10 mg/kg/dose 반복 투여 후의 PRX-102에 대한 독성동태학 파라미터의 종간 비교

종	성별	검체 채취일	파라미터			
			C_{max} (μg/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (μg•hr/mL)	반감기 (hr)
생쥐	수컷	169(14번째 투여)	234	0.083	688	8.69
	암컷	169(14번째 투여)	197	0.083	462	8.08
원숭이	수컷	169(14번째 투여)	139	1 (EOI)	1274	21.1
	암컷	169(14번째 투여)	149	0.917 (EOI)	493	19.8
쥐 (임신중)	암컷	GD 15	164	0.083	1284	8.13
토끼 (임신중)	암컷	GD 18	93	0.389	772[a]	18.6

EOI = 주입 종료, GD = 임신일
a – AUC_{0-t}

- 종간의 빠른 Tmax 및 일반적으로 유사한 Cmax 값을 확인할 수 있다. 노출에 대해서는 다음과 같은 패턴이 나타났다. 수컷 원숭이 ≈ 임신 쥐 > 수컷 생쥐 ≈ 임신 토끼 > 암컷 원숭이 ≈ 암컷 생쥐. 종합적으로, 종간 AUC 값의 차이는 2.8배에 불과하였다. 예상대로 설치류가 아닌 종에 비해 설치류 종의 반감기가 짧았다.
- 조직 분포에 대해서는 PRX-102를 파브리 생쥐에 IV 투여한 후 심장, 신장 및 피부(파브리병의 표적 기관)에서 효소 활성을 측정하여 약물이 질병의 영향을 받는 중요한 조직에 도달하였음을 확인하였다.

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3)

- 알파-갈라토시다제-A(알파-GAL-A), 파브리병으로 유전자가 변형된 생쥐를 사용한 연구에서 PRX-102의 조직 분포를 평가하였다. 페구니갈시다제 알파를 투여한 경우에 심장 및 신장(파브리병 표적 기관)에서 높은 효소 수준이 측정되었다.

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4)

- ICH S6에 따라 수행하지 않았다.

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5)

- PRX-102의 배설은 평가하지 않았으며, 대사 부산물은 내인 펩티드 또는 단백질과 유사/동일한 방식으로 제거될 것으로 예상된다.

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 효력시험

- 파브리 마우스 모델을 이용한 생체내(in vivo) 시험에서 PRX-102는 심장, 간, 신장 및 비장의 Gb3 수준을 감소시킴을 확인함. 파브리 마우스 모델에서 PRX-102는 이 약을 투여하지 않은 군과 비교시 통각 반응에 대한 시간과 염증 세포 감소에 대한 평가에서 개선을 나타냈음.

- 일반약리시험 또는 안전성약리시험

- 안전성 약리시험은 반복투여 독성시험의 일부로 수행하였으며 관찰된 이상 임상징후는 알레르기 반응과 관련이 있었음. 생쥐와 원숭이의 중추신경계, 심혈관계 또는 호흡기계에는 PRX-102의 직접적인 영향이 나타나지 않았음.

- ADME

- PRX-102의 독성동태학을 마우스, 원숭이, 임신한 랫드와 토끼를 대상으로 평가하였으며 마우스와 원숭이에서는 C_{max}와 AUC 값이 대략 용량에 비례하여 증가하였음. 토끼에서는 짧은 임신기간 동안의 높은 노출을 위하여 3일마다 투여하였으며 첫 투여시 용량에 비례한 증가 관찰되었으나 이후 노출이 감소하였으며 이와 관련하여 항약물 항체의 존재가 확인되었음.
- 조직 분포와 관련하여 PRX-102를 파브리 마우스에 IV 투여한 후 심장, 신장 및 피부(파브리병의 표적 기관)에서 효소 활성을 측정하여 약물이 질병의 영향을 받는 중요한 조직에 도달하였음을 확인하였음.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 미국, 유럽의 허가 당시 제출자료 증명서 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 4건(1/2상 1건, 3상 3건) *연장시험 제외
- 핵심 임상시험은 PB-102-F20 이다.

<1.0 mg/kg Q2W 용량>

- 1/2상 임상시험(PB-102-F01/F02) 및 연장시험(PB-102-F03)
- 이전에 ERT 치료를 받은 성인 남녀 파브리병 환자에 대한 2건의 3상 임상시험 및 장기 연장시험(PB-102-F60)
  · Fabrazyme에서 전환된 후의 핵심 3상 임상시험(PB-102-F20)
  · Replagal에서 전환된 후의 보조 3상 임상시험(PB-102-F30)

<2.0 mg/kg Q4W 용량>

- 이전에 ERT 치료(Fabrazyme 또는 Replagal)를 받은 성인 남녀 파브리병 환자를 대상으로 한 3상 임상시험(PB-102-F50) 및 장기 연장시험(PB-102-F51)

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법	투여기간	주요 평가항목	비고
1/2상	PB-102-F01/F02	용량탐색	공개	이전에 치료하지 않은 성인 남녀 파브리병 환자 18명	(0.2 mg/kg: 6명 1.0 mg/kg: 8명 2.0 mg/kg: 4명	F01 12주, F02 9개월	약동학, 약력학	
1/2상(OLE)	PB-102-F03	F01/F02의 연장시험	공개	F01/F02 임상 참여자 15명	1.0 mg/kg Q2W	60개월	장기안전성	
3상 (핵심)	**PB-102-F20**	**유효성 및 안전성**	**이중눈가림, 무작위배정**	**이전에 Fabrazyme으로 치료한 성인 남녀 파브리병 환자 77명 투여**	**엘파브리오(52명) : 1mg/kg Q2W 파브라자임(25명)**	**24개월**	유효성 : 연율로 환산한 추정 eGFR의 변화 안전성	
3상	PB-102-F50	안전성 및 탐색적 유효성	공개	이전에 아갈시다제 알파(Replagal) 또는 베타(Fabrazyme) 로 치료한 파브리병 환자 30명	2.0 mg/kg Q4W	52주	안전성	
3상(OLE)	PB-102-F51	F50의 연장시험	공개	F50 임상참여자 29명	2.0 mg/kg Q4W	48개월	장기안전성	진행중
3상	PB-102-F30	안전성 및 탐색적 유효성	공개	이전에 최소 24개월 동안 아갈시다제 알파(레프라갈)로 치료한 성인 남녀 파브리병 환자 22명	1.0 mg/kg Q2W	12개월	안전성	
3상(OL	PB-102-	F03, F20, F30의	공개	F03, F20, F30 임상참여	1.0 mg/kg Q2W	60개월	장기안전성	진행중

E)	F60	연장시험		자 87명 -F03: 10명 -F20: 18명 -F30: 59명				

6.3. 생물약제학시험

- 정량 방법 및 항 약물 항체의 분석 방법에 대한 밸리데이션 자료를 제출함

6.4. 임상약리시험

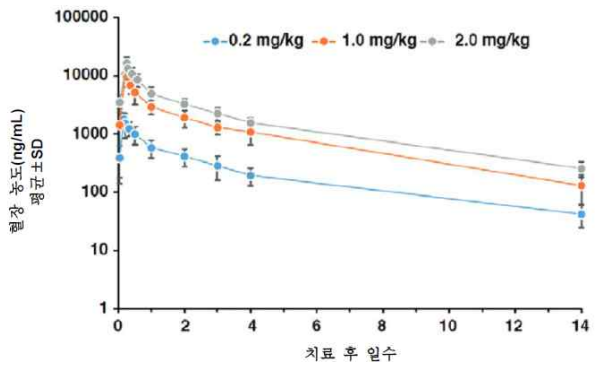
6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성

- [PB-102-F01/F02]

- PB-102-F01/F02는 12주 오픈라벨 용량 예측 연구(PB-102-F01)와 9개월 연장 연구(PB-102-F02)로 구성된다. PB-102-F01에서는 총 18명의 성인 파브리병 환자에게 세 가지의 페구니갈시다제 알파 용량(치료군 I의 환장 6명: 0.2 mg/kg, 치료군 II의 환자 8명: 1.0 mg/kg군 8명, 치료군 III의 환자 4명: 2.0 mg/kg) 중 한 가지를 12주 동안 EOW로 IV 주입을 통해 투여하였다(총 7회 주입).
- 치료군 II(1.0 mg/kg)의 환자 2명은 첫 번째 주입 후 연구를 중단하였다. 첫 번째 환자(10-F111)는 25 mL(계획된 150 mL 중)의 연구 약물을 투여 받은 후 과민반응(3등급 기관지 경련)이 발생하였고, 두 번째 환자(18-F110)는 부적합 판정을 받았다.
- 16명의 환자(치료군 I: 0.2 mg/kg, n=6, 치료군 II: 1.0 mg/kg, n=6, 치료군 III: 2.0 mg/kg, n=4)가 PB-102-F01(3개월)을 완료하였으며, 16명 모두 PB-102-F02(9개월)에 등록되었다.
- (약동학) 비구획 분석(NCA) 방법을 채택하여 PB-102-F01/F02의 각 용량 수준에서의 페구니갈시다제 알파 PK를 평가하였다.

· IV 주입 후 페구니갈시다제 알파는 모든 용량 수준에 대해 Tmax가 일반적으로 주입이 끝날 때 또는 그 직후에 발생함으로써 즉시 생체 이용 가능하게 되었다. NCA에서 전체 용량군과 방문일의 t1/2 범위는 53.4~121시간으로 나타났다(표 20). 0.2, 1.0 및 2.0 mg/kg군은 치료 기간이 증가함에 따라 평균 AUC0-t 및 Cmax가 증가하였으며, 이에 따라 CL 및 Vz가 감소하였다. 전체적으로 세 가지 용량 수준 모두에 대한 결과에서 치료군 II 및 III의 t1/2가 약 80시간, 치료군 I의 t1/2는 약 60시간으로 나타나 2주 간격으로 페구니갈시다제 알파를 이용할 수 있는 것으로 나타났다. AUC와 Cmax는 용량 의존적이었다. 평균 AUC0-t는 1일차와 연구 전반에 걸쳐 용량이 증가함에 따라 증가하였으며, 이는 EOW 투여로 축적된 선형 PK를 나타낸다. 1일차에는 0주에서 2주까지의 용량 정규화 평균 AUC(NAUC0-2wk)가 모든 용량 수준에서 유사했으며 선형 용량 비례성을 나타냈다.

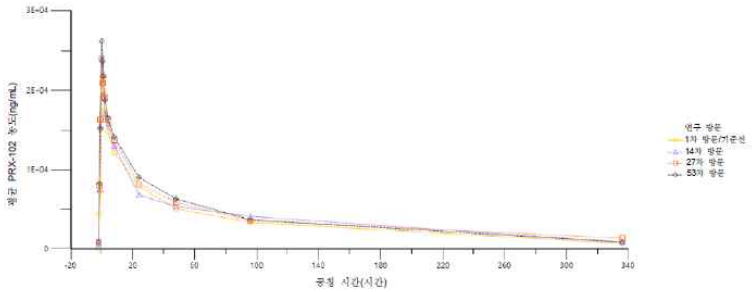
그림 1: 2주 동안의 페구니갈시다제 알파 효소 혈장 농도(PB-102-F01/F02)



- [PB-102-F20]

- PB-102-F20은 신장 기능이 손상된 파브리병 환자를 대상으로 한 무작위 배정, 이중 맹검 능동 대조군 연구이다. Fabrazyme으로 최소 1년간 치료하고 6개월 이상 안정 용량으로 치료한 환자를 선별한 다음 2년 동안 1 mg/kg 페구니갈시다제 알파 또는 1 mg/kg Fabrazyme으로 2:1 비율로 무작위 배정하였다. 무작위 배정은 소변 검체의 < 또는 ≥ 1 g/g(1 mg/mg 또는 1000 mg/g)의 요단백/크레아티닌 비율(UPCR)을 기준으로 하였다. 환자에게는 격주로 3시간 동안 IV 주입하였다. 이 연구에서 환자 30명으로 구성된 소집단을 대상으로 PK 분석을 위한 혈액 검체를 채취하였다. 중간 분석 시 1차 방문에서 16명, 27차 방문에서 13명, 53차 방문에서 7명의 환자에 대한 PK 데이터를 분석하였다.
- PK 파라미터에 대한 주요 결과는 다음과 같다. 평균 t1/2는 82.62~101.00시간이었고, 방문 차수 전체의 변이 계수(CV)는 32~50%였다. 평균 AUClast는 1023539~1247075 ng.hr/mL, 방문 차수 전체의 CV는 11~58%였다. 14차, 27차 및 53차 방문의 평균 AUClast는 유사하였고, 1차 방문보다 약 18% 더 높아서 매주 투여 후 약간 축적된 결과와 일치하였다. 평균 Cmax는 22575~26471ng/mL, 방문 차수 전체의 CV는 30~43%였다. 평균 Cmax는 1차 방문이 가장 낮았으며, 이는 1차 방문의 주입 소요 시간이 다른 후속 방문보다 더 긴 사실과 일치한다.
- 평균 Tmax는 2.0~3.5시간, 방문 차수 전체의 CV는 40~81%였다. 개별 피험자의 Tmax는 일반적으로 주입 종료 시점이거나 종료 시점에 가까웠다.
- 평균 Vz는 8.1~12.5 L, 방문 차수 전체의 CV는 14-46%였다. 평균 CL은 0.060~0.549 L/hr, 방문 차수 전체의 CV는 28~268%였다. 53차 방문의 평균 CL은 다른 방문보다 낮았지만 53차 방문의 환자 수가 다른 방문(7명 대 11~14명)보다 적은 점을 감안하여야 한다.
- 혈장 농도-시간 프로파일은 각 투여시 전체가 유사하였다(그림 9).

그림 9: 방문 오버레이에 의한 페구니갈시다제 알파의 평균 혈장 농도-시간 프로파일(PB-102-F20)



참고: PB-102-F20 중간 PK 보고서 그림 12-1

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

- PB-102-F01/F02의 데이터에 근거한 환자군 PK 및 PK/PD 분석에서 통계적으로 유의한 공변량은 없었다.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

- 해당사항 없음

6.4.4. 집단 약동학시험

- PB-102-F01/F02의 데이터에 근거한 PK/PD 분석(ICX-B152)

- 환자군 PK/PD 보고서 ICX-B152에 제시된 PK 데이터에 대해 페구니갈시다제 알파에 대한 영향을 확인하기 위해 PK 분석을 수행결과 통계적으로 유의한 공변량은 없었다.

표 8: 70kg 및 100kg 환자에게 1.0 mg/kg을 각각 3시간 및 4.3시간 동안 3회 투여한 후의 페구니갈시다제 알파 정상 상태 노출 파라미터

환자 체중	투여 방법	$C_{min,ss}$ (ng/mL)	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$C_{ave,ss}$ (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}2\ weeks,\ ss}$ (ng*hr/mL)	정상 상태의 90% 도달 시간
70 kg	1 mg/kg 3시간 주입	162.73	11921.67	771.59	489967.8	3회 투여(6주)
100 kg	1 mg/kg 4.3시간 주입	233.74	16372.23	1108.10	699940.7	3회 투여(6주)

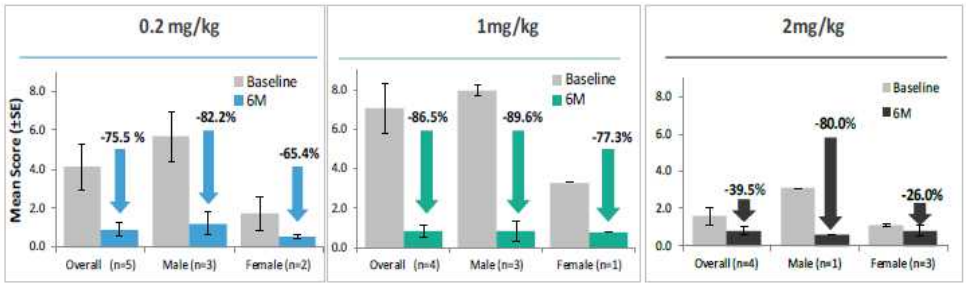
ss = 정상 상태

6.4.5. 약력학시험(PD)

- **[PB-102-F01/F02]**

- (약력학) PB-102-F01/F02(N=16)의 무치료 파브리병 환자의 경우, 기준선의 평균(±표준오차[SE]) 혈장 Lyso-Gb3 농도는 모든 코호트에서 남성(치료군 I: 134.2±47.2 ng/mL, II: 100.6±39.4 ng/mL, III: 61.8 ng/mL)이 여성(13.4±5.9 ng/mL, 10.6±3.8 ng/mL, 6.4±2.3 ng/mL)보다 높았으며, 이는 예상된 질병 상태와 일치한다[Sakuraba 2018, van Breemen 2011].
- 페구니갈시다제 알파로 12개월간의 치료를 완료한 환자(n=16)를 포함한 전체 환자군을 분석한 결과, Lyso-Gb3 농도는 치료에 반응하여 평균 66.7±19.5 ng/mL에서 평균 22.6±5.1 ng/mL로 상당히 감소한 것으로 나타났다. 16명의 환자 모두 기준선으로부터 -0.4~-203.4 ng/mL(-5%~-79%, 표 2, 그림 2, 그림 3)의 범위로 혈장 Lyso-Gb3 농도가 감소하였다.
- PB-102-F01/F02를 완료한 16명의 환자 중 15명이 PB-102-F03에 등록하기로 결정하였으며, 여기서 60개월의 연구 기간 동안 지속적으로 Lyso-Gb3를 모니터링하였다. PB-102-F03에서는 혈장 Lyso-Gb3 농도가 기준선으로부터 ≥ 75% 감소한 환자의 비율이 60개월의 페구니갈시다제 알파 치료 기간 동안 12개월차의 13.3%에서 24개월차에는 전체 환자의 80% 이상으로 증가하였다. 모든 환자는 24개월차까지 ≥50% 감소하였다.
- 신장 생검 검체에서 신장 세뇨관 주위 모세혈관(peritubular capillary, PTC) 당 Gb3 봉입체(inclusion)의 평균 개수는 정량적 BLISS(Barisoni Lipid Inclusion Scoring System)를 사용하여 광학 현미경으로 평가하였다. 신장 생검 검체는 기저치와 26주 시점에 확보되었으며 BLISS 점수는 투여 용량에 상관없이 13명에서 68% 감소하였고, 이 중 11명에서 50% 이상 감소하였다.

Figure 8: Reduction in Gb3 Inclusions (BLISS; N=13)



- (유효성) 신장 기능 변수
  · 남성 9명: 0.2mg/kg 4명, 1mg/kg 3명, 2mg/kg 1명
  · 여성 7명: 0.2mg/kg 2명, 1mg/kg 2명, 2mg/kg 2명
- 6개월 시점에 남성에서는 1mg/kg, 2mg/kg 투여시 기저치 대비 eGFR 증가함을 확인. 여성에서는 모든 용량군에서 감소하였다.
- 12개월 시점에 eGFR 수치는 안정화되었으며 최소한의 변화만 있었다. 0.2mg/kg 투여 남성 및 1.0mg/kg 투여

여성에서 eGFR 수치 증가가 나타났다. 1.0mg/kg 투여 남성과 0.2mg/kg, 2mg/kg 투여 여성에서는 기저치 대비 약간 감소하였으며, 2mg/kg 투여 남성에서는 기저치와 유사하였다.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

- 안전성유효성 임상시험 일람표

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	주요 평가항목	결과
3상 (핵심)	**PB-102-F20**	**유효성 및 안전성**	**이중눈가림, 무작위배정**	이전에 아갈시다제 베타(파브라자임)로 치료한 성인 남녀 파브리병 환자 77명	엘파브리오(52명) : 1mg/kg Q2W 아갈시다제 베타(파브라자임)(25명)	24개월	일차 유효성 평가변수 : 연율로 환산한 추정 사구체여과율(eGFR)의 평균 변화(기울기) 등	- 104주 시점의 일차 평가변수 분석결과 이 약이 아갈시다제 베타와 비열등함을 확인함. - 내약성이 있었으며 수용가능한 안전성 프로파일을 나타냈음.
3상	PB-102-F30	안전성 및 탐색적 유효성	공개	이전에 최소 24개월 동안 아갈시다제 알파(레프라갈)로 치료한 성인 남녀 파브리병 환자 22명	1.0 mg/kg Q2W	12개월	안전성 유효성: 연율로 환산한 eGFR 기울기 등	- 내약성이 있었으며 수용가능한 안전성 프로파일을 나타냈음 - 연율로 환산한 eGFR 기울기는 전환 후에도 안정되었음
3상 (OLE)	PB-102-F60	F03, F20, F30의 연장시험	공개	F03, F20, F30 임상 참여자 87명 -F03: 10명 -F20: 18명 -F30: 59명	1.0 mg/kg Q2W	60개월	장기안전성	진행중
3상	PB-102-F50	안전성 및 탐색적 유효성	공개	이전에 아갈시다제 알파(레프라갈) 또는 베타(파브라자임)로 치료한 파브리병 환자 30명	2.0 mg/kg Q4W	52주	연율로 환산한 eGFR 기울기	- 연율로 환산한 eGFR 기울기는 전환 후에도 유지됨
3상 (OLE)	PB-102-F51	F50의 연장시험	공개	F50 임상참여자 29명	2.0 mg/kg Q4W	48개월	장기안전성	진행중(중간 분석 보고서)

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- **[PB-102-F20]** 이전에 아갈시다제 베타로 치료된 파브리병 환자의 신장 기능에 대한 PRX-102의 안전성 및 유효성을 아갈시다제 베타와 비교한 무작위 배정, 이중 맹검, 활성 대조군 연구

1) 임상시험 설계

(1) 시험방법

- PB-102-F20은 신장 기능이 손상된 파브리병 환자를 대상으로 효소 대체 요법(ERT) 약물인 PRX-102의 안전성과 효능을 조사한 무작위 배정, 이중 맹검, 능동 대조군 연구이다. 참가자는 연구에 참여하기 전에 허가된 ERT 약물 아갈시다제 베타(Fabrazyme®)를 최소 1년 동안 복용하고 직전의 최소 6개월 동안 해당 제품의 안전 용량을 복용해 왔어야 하였다. 이 시험에 등록된 환자 중 여성은 50%를 넘을 수 없다는 요구사항도 있었다. 이 질병은 남성과 여성에서 다르게 발현되고 여성의 증상이 경미하기 때문에 성별이 치료 효과에 영향을 미칠 수 있다.
- 선별 후 적격 환자를 2:1 비율로 무작위로 배정하여 PRX-102로 전환하거나 아갈시다제 베타로 계속 치료 받게 하였으며, 신장 기능의 척도인 요단백/크레아티닌 비율(UPCR)이 지정된 문턱값(1 gr/gr 요단백/크레아티닌)을

초과하는지 여부를 기준으로 분류하여 무작위로 배정하였다. 두 제품 모두 최대 24개월 동안 2주마다 1 mg/kg 용량으로 정맥 주입으로 투여하였다. 환자와 연구 직원들이 어떤 치료가 이루어지고 있는지 모르게 하였다. 처음 몇 회의 주입은 연구 현장에서 이루어졌고, 이후 연구원과 스폰서 의료 모니터가 안전하다고 인정하면 환자는 가정에서도 치료를 받을 수 있었다.

* 연구를 완료한 환자는 모든 참가자가 PRX-102를 투여받는 오픈라벨 연장 연구인 PB-102-F60에 계속 참여하였다.

2) 등록된 환자군 정보

(1) 시험대상군 및 대상자 수

- 파브리병 환자 78명 무작위배정

Table 10.1 Patient disposition – Enrolled set

	PRX-102 n (%)	Agalsidase Beta n (%)	Overall n (%)
Randomized	53	25	78
Exposed	52 (98.1)	25 (100.0)	77 (98.7)
Completed 24 months	48 (90.6)	24 (96.0)	72 (92.3)
Discontinued	5 (9.4)	1 (4.0)	6 (7.7)
Reason for discontinuation:			
AE	2 (3.8)	0 (0.0)	2 (2.6)
Withdrawal of consent	3 (5.7)	1 (4.0)	4 (5.1)
Study prolongation due to COVID-19 restrictions	3 (5.7)	1 (4.0)	4 (5.1)

Table 11.1 Number of patients in the analysis populations – Randomized set

Population	PRX-102 N=53	Agalsidase Beta N=25	Overall N=78
ITT	52	25	77
PP	48	24	72
Safety	52	25	77

(2) 주요 선정기준

1. 증상이 있는 성인 파브리병 환자, 18-60세
2. 남성: 혈장 또는 백혈구 알파 갈락토시다아제 활성(활성 분석에 의한)이 정상 수준의 30% 미만이고 하나 이상의 파브리병 특이 증상이 있을 것.

i. 신경병증성 통증

ii. 나이테 각막

iii. 군집 혈관각화종

3. 여성:

a. 파브리 병원성 돌연변이와 일치하는 과거 유전자 검사 결과 및 하나 이상의 파브리병 특이 증상이 있을 것.

i. 신경병증성 통증

ii. 나이테 각막

iii. 군집 혈관각화종

b. 또는 신규 변이의 경우에는 동일한 변이의 파브리병이 있는 직계 가족이 있고 하나 이상의 파브리병 특이 증상이 있을 것.

i. 신경병증성 통증

ii. 나이테 각막

iii. 군집 혈관각화종

4. CKD-EPI 방정식에 의한 선별 당시의 eGFR이 40 – 120 mL/min/1.73 m2일 것.
5. 약 1년 동안의 최소 3개 이상의 혈청 크레아티닌 값(선별 방문 시 얻은 값 포함, 9~18개월 범위)을 기준으로 한 eGFR의 선형 기울기가 -2 mL/min/1.73 m2보다 더 큰 음수일 것.
6. 최소 1년 동안 2주마다 1 mg/kg의 아갈시다제 베타 용량을 주입 주입 받았을 것. 직전 6개월 동안 안정 용량을 투여 받았고, 총 투여량의 80% 이상(즉, 13회 주입 중 최소 10.4회)을 투여 받았을 것.

(3) 주요 제외기준

1. 아갈시다제 베타에 대한 아나필락시스 또는 제1형 과민 반응 병력
2. 알려진 비병원성 파브리 돌연변이
3. 신장 투석 또는 이식 병력
4. 특정 신장 질환(예를 들면, 급성 간질성 신장염, 급성 사구체 및 혈관성 신장 질환), 비특이적 상태(예를 들면, 허혈, 독성 손상) 및 신외성 병리(예를 들면, 전신성 질소혈증 및 급성 신후성 폐쇄 신장병증)를 포함한 선별 전 12개월 동안의 급성 신장 손상 병력
5. 선별 시의 eGFR 값이 91-120 mL/min/1.73 m2이고, 과거(선별 전 9개월에서 18개월 동안)에 eGFR 값이 120 mL/min/1.73 m2보다 높았던 경험이 있는 환자
6. 선별 전 4주 동안에 엔지오텐신 전환 효소 억제제(ACEI) 또는 엔지오텐신 수용체 차단제(ARB) 치료를 개시하였거나 용량을 변경한 경우
7. 요단백 대 크레아티닌 비율(UPCR) > 0.5 gr/g(0.5 mg/mg 또는 500 mg/g)이고 ACEi 또는 ARB로 치료 받지 않은 경우
8. 무작위 배정 전 6개월 이내의 심혈관 사건(심근경색, 불안정 협심증) 병력
9. NYHA Class IV 울혈 심부전
10. 무작위 배정 전 6개월 이내의 뇌혈관 사건(뇌졸중, 일시적 허혈 발작) 병력

(4) 베이스라인 특성

- 인구학적 특성

· 연령은 두 그룹 모두 비슷했으며, 전체 평균은 44.3세였고 범위는 18~60세였습니다. 두 그룹 모두 남성이 여성보다 많았고, 아갈시다제 베타 그룹에서 차이가 더 컸다(남성 72% 대 여성 28%). (프로토콜에 명시된 대로 여성 등록은 50%를 초과할 수 없다.) 우연히도 아갈시다제 베타 그룹보다 PRX-102 그룹에 무작위로 배정된 여성의 비율이 더 높았다(44% 대 28%). 참가자 대부분은 백인(93.5%)과 비히스패닉/라틴계(97.4%)였다.

Table 11.2 Summary of demographics data at screening – ITT set

	PRX-102 N=52	Agalsidase Beta N=25	Overall N=77
Age (years)			
Mean (standard error)	43.9 (1.4)	45.2 (1.9)	44.3 (1.1)
Standard deviation	10.2	9.6	10.0
Median	44.0	48.0	46.0
Minimum, maximum	20, 60	18, 58	18, 60
Gender: n (%)			
Male	29 (55.8)	18 (72.0)	47 (61.0)
Female	23 (44.2)	7 (28.0)	30 (39.0)
Race: n (%)			
Asian	2 (3.8)	0	2 (2.6)
Black or African American	1 (1.9)	2 (8.0)	3 (3.9)
White	49 (94.2)	23 (92.0)	72 (93.5)
Ethnicity: n (%)			
Hispanic or Latino	0	2 (8.0)	2 (2.6)
Not Hispanic or Latino	52 (100.0)	23 (92.0)	75 (97.4)

Source: Table 14.1.4

- 질병학적 특성 등

· eGFR은 두 군간 유사하였다.

· UPCR 측정: 스크리닝 시, 대부분의 환자(80.5%)는 UPCR 값이 1gr/gr 미만이었으며, 두 군에서 비슷한 비율을 보였다. 기준선에서, 대부분의 환자(72.7%)는 UPCR이 0.5gr/gr 이하였으며(PRX-102 군에서 69.2%, 아갈시다제 베타 군에서 80.0%), 나머지는 0.5~1.0 사이인 환자와 비율이 1.0 이상인 환자 간에 거의 균등하게 나뉘었다. 중간 범주(0.5~1.0gr/gr 사이)의 환자 비율은 PRX-102 군(17.3%)에서 아갈시다제 베타 군(8.0%)보다 높았다.

· ACEi 또는 ARB 치료: 전반적으로 절반 이상의 환자(54.5%)가 기준선에서 ACEi 또는 ARB 약물을 복용하고 있었으며 그 비율은 아갈시다제 베타군(64.0%)에서 PRX-102군(50.0%)보다 높았다.

Table 11.3 Baseline measures associated with kidney function – ITT set

	PRX-102 N=52	Agalsidase Beta N=25	Overall N=77
eGFR (mL/min/1.73 m^2)			
Mean (SD)	73.46 (20.21)	74.16 (20.97)	73.69 (20.32)
Median (Min, Max)	73.45 (30.2 ; 125.9)	74.85 (34.1 ; 107.6)	74.51 (30.2 ; 125.9)
eGFR Category (mL/min/1.73 m^2), n (%)			
≤ 60	13 (25.0%)	8 (32.0%)	21 (27.3%)
60 < and ≤ 90	28 (53.8%)	11 (44.0%)	39 (50.6%)
>90	11 (21.2%)	6 (24.0%)	17 (22.1%)
eGFR slope at screening (mL/min/1.73 m^2/year) [1]			
Mean (SD)	-8.42 (6.96)	-7.79 (4.74)	-8.22 (6.30)
Median (Min, Max)	-6.10 (-32.7; -2.1)	-5.97 (-19.5; -2.3)	-6.07 (-32.7; -2.1)
eGFR slope at baseline (mL/min/1.73 m^2/year) [2]			
Mean (SD)	-8.03 (6.60)	-8.25 (4.27)	-8.10 (5.92)
Median (Min, Max)	-6.70 (-30.5 ; 6.3)	-7.84 (-20.3 ; -2.8)	-7.25 (-30.5 ; 6.3)
Baseline eGFR slope categories (mL/min/1.73 m^2/year), n (%)			
≤ -5	33 (63.5%)	19 (76.0%)	52 (67.5%)
> -5	19 (36.5%)	6 (24.0%)	25 (32.5%)
UPCR stratification (at screening), n (%)			
< 1 gr/gr	41 (78.8%)	21 (84.0%)	62 (80.5%)
≥ 1 gr/gr	11 (21.2%)	4 (16.0%)	15 (19.5%)
UPCR categories at baseline, n (%)			
UPCR ≤ 0.5 gr/gr	36 (69.2%)	20 (80.0%)	56 (72.7%)
0.5 < UPCR < 1 gr/gr	9 (17.3%)	2 (8.0%)	11 (14.3%)
1 ≤ UPCR gr/gr	7 (13.5%)	3 (12.0%)	10 (13.0%)
Treatment with ACEi or ARBs, n (%)			
Yes	26 (50.0%)	16 (64.0%)	42 (54.5%)
No	26 (50.0%)	9 (36.0%)	35 (45.5%)

ACEi = Angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB = angiotensin II receptor blocker; eGFR = estimated glomerular filtration rate; UPCR = urine protein-to-creatinine ratio

· 파브리병 분류: 고전적 파브리병과 비전통적 파브리병의 분포는 거의 균등했으며, PRX-102 및 아갈시다제 베타 군의 각각 51.9%와 56.0%의 환자가 고전적 형태로 진단되었다. 연구에 참여한 모든 여성 환자는 비전통적(낮은 효소 활동 기준)으로 분류되었고, 대부분의 남성은 고전적(PRX-102군에서 27/29 [93.1%], 아갈시다제 베타군에서 14/18 [77.8%])으로 분류되었다.

· 전처치 : IRR을 예방하기 위해 주입 전에 전처치를 하는 것은 치료에 대한 (불)내성을 나타낸다. 기준선에서 전체 환자의 약 절반(45.5%)이 아갈시다제 베타에 대한 전처치를 하고 있었으며, 아갈시다제군이 PRX-102군보다 높았다(60.0% 대 38.5%).

Table 11.4 Other baseline measures – ITT set

	PRX-102 N=52	Agalsidase Beta N=25	Overall N=77
Height (cm)			
Mean (SD)	170.87 (8.65)	173.20 (7.21)	171.62 (8.23)
Median (Min, Max)	170.00 (148.0; 188.0)	173.00 (162.0; 192.0)	172.00 (148.0; 192.0)
Weight (kg)			
Mean (SD)	77.80 (17.13)	81.17 (18.53)	78.89 (17.54)
Median (Min, Max)	73.35 (52.0; 129.0)	79.30 (47.9; 135.0)	74.40 (47.9; 135.0)
Region n (%)			
US	33 (63.5%)	18 (72.0%)	51 (66.2%)
ex-US	19 (36.5%)	7 (28.0%)	26 (33.8%)
Duration of the last continuous agalsidase-beta treatment (months) [1]			
Mean (SD)	65.03 (47.98)	77.34 (41.25)	69.03 (46.00)
Median (Min, Max)	51.53 (12.6 ; 236.9)	67.84 (27.6; 168.3)	57.43 (12.6 ; 236.9)
Type of Fabry disease, n (%)			
Classic	27 (51.9%)	14 (56.0%)	41 (53.2%)
Non-classic	25 (48.1%)	11 (44.0%)	36 (46.8%)
Premedication use for agalsidase beta Infusion prior to enrollment, n (%)			
Yes	20 (38.5%)	15 (60.0%)	35 (45.5%)
No	32 (61.5%)	10 (40.0%)	42 (54.5%)
ADA status for:	**PRX-102, n (%) [2]**	**Agalsidase beta, n (%) [2]**	
Positive	18 (34.6%)	8 (32.0%)	-
Negative	34 (65.4%)	17 (68.0%)	-

ADA = anti-drug antibodies;
1 "Last" treatment refers to patients who had several periods of treatment with agalsidase beta in the past.
2 The determination of the status is based on the results of the IgG for the assigned drug at baseline.

· 혈장 리소-Gb3 농도: 혈장 리소-Gb3는 파브리병의 중증도에 대한 중요한 바이오마커이다. 혈장 리소-Gb3 수치는 남성에 비해 여성 환자에서 더 높을 것으로 예상되므로 데이터는 표 11.5에 성별별로 제시되어 있다. 두 성별 모두 치료군 간에 명확한 차이는 발견되지 않았으며, 농도는 평균, 중앙값 및 범위와 관련하여 유사했다.

Table 11.5 Selected other baseline measures by gender – ITT set

	PRX-102		Agalsidase beta	
	Male, N=29	Female, N=23	Male, N=18	Female, N=7
% residual enzyme activity in leukocytes [1]				
Mean (SD)	5.2 (4.21)	34.0 (16.13)	6.1 (3.45)	74.1 (100.00)
Median (Min, Max)	3.6 (1.0 ; 20.4)	33.5 (11.0 ; 71.9)	5.4 (1.9 ; 10.8)	32.3 (13.2 ; 297.0)
% residual enzyme activity in plasma [2]				
Mean (SD)	13.2 (40.12)	37.6 (21.10)	48.3 (144.92)	8900.2 (23408.02)
Median (Min, Max)	1.4 (0.3 ; 206.1)	33.2 (12.4 ; 78.8)	1.0 (0.0 ; 605.4)	47.9 (23.9 ; 61984.6)
Plasma lyso-Gb3 (nM)				
Mean (SD)	40.40 (29.59)	8.35 (3.24)	42.43 (36.93)	5.69 (2.90)
Median (Min, Max)	30.70 (0.8 ; 143.9)	8.40 (2.8 ; 16.2)	23.70 (8.9 ; 142.0)	4.40 (2.1 ; 10.4)

1 Defined as the value in leukocyte × 100/83.5, where 83.5 nmol/hr/mg protein is the mean between min and max of the lab normal reference range
2 Defined as the value in plasma ×100/12.95, where 12.95 nmol/ hr/mL is the mean of the lab normal reference range

3) 시험목적

- 신장 기능이 손상된 파브리병 환자에 대한 PRX-102의 안전성 및 효능을 아갈시다제 베타와 비교하여 평가한다. 주된 목표는 유효성 평가이다.

4) 평가변수

<유효성 평가변수>

- 1차 유효성 평가변수:
  · 연율로 환산한 추정 사구체여과율의 평균 변화(기울기)(eGFRCKD-EPI)
- 2차 유효성 평가변수:

· 다음 척도의 기준선으로부터 모든 시점까지의 변화

> UPCR 범주(≤ 0.5 gr/gr; 0.5 < and < 1 gr/gr; ≥1 gr/gr)

> 좌심실 질량 지수 (LVMI, [g/m2])

> 운동 내성(스트레스 검사)

> 혈장 lyso-Gb3

> 소변 lyso-Gb3

> 혈장 Gb3

> Mainz 중증도 점수 지수(MSSI)

> 진통제 사용 빈도

> 약식 통증 평가 설문(BPI)

> 삶의 질 설문(EQ-5D-5L)

1. 파브리 임상 사건의 발생
2. 파브리 신장 질환 치료 목표 달성

<약물동태학 평가변수(환자군 소집단에만 해당)>

- 30명까지의 환자 소집단은 지정된 시점에서의 PK 분석을 위한 주입 전 및 주입 후 혈액 검체를 제공하였다. PRX-102를 투여 받은 환자에 대해 다음과 같은 PK 파라미터를 결정하였다.

· C_{max}

· T_{max}

· $t_{1/2}$

· AUC_{0-t}

· $AUC_{0-\infty}$

<안전성 평가변수>

- 치료로 인한 이상 반응
- 주입 관련 반응
- 임상 실험실 시험
- 활력징후
- 신체검사
- 심전도
- 치료로 인한 항약물 항체
- 전처치 여부

5) 통계분석방법

(1) 대상자 수 설정

- 2:1 무작위 비율로 약 66명의 환자라는 초기 표본 크기를 유지했는데, 이는 eGFR의 연간 변화(기울기) 측면에서 PRX-102 대 agalsidase beta의 비열등성을 입증하는 데 최소 90%의 검정력을 제공한다. 검정력은 단측 알파 수준이 0.025이고 비열등성 한계가 -3.0mL/min/1.73m2/년인 단측 2표본 t-검정을 가정하여 계산되었다. 기울기의 실제 차이는 PRX-102에 유리한 1.1mL/min/1.73m2/년으로 가정되었고 기울기의 표준 편차(SD)는 각 군에서 1.5mL/min/1.73m2/년으로 가정되었다. 15%의 탈락률을 허용하기 위해 78명의 환자가 무작위로 배정될 계획이었다. 이런 가정에 따르면 우월성을 입증할 수 있는 능력은 약 80%가 될 것이다.

(2) 통계적 방법

- 분석대상군

· The Intent to Treat(ITT): 무작위 배정에서 할당된 치료군을 기준으로 연구 약물을 최소 1회 투여받은 모든 무작위 배정 환자로 구성되었다. 이는 효능 분석의 주요 세트였다.

· The Per Protocol(PP): 최소 24개월의 치료를 완료하고 연구 약물 준수율이 최소 80%이며 주요 프로토콜 위반이 없는 모든 ITT 환자를 포함한다. 이 분석 세트는 1차 종료점에 대한 민감도 분석에 사용되었다. 비열등성 연구에서 PP와 ITT는 연구 해석 시 함께 고려되어야 한다. 이러한 관점에서 PP 집단은 ITT 외에도 1차 분석과 SAP의 1차 효능 분석에 대한 모든 민감도 및 지지 분석에 사용된다.

· The Safety population : 무작위 배정되고 연구 약물을 최소 1회 부분 투여받은 모든 환자로 구성되었다. 배정은 실제로 받은 치료에 따라 이루어졌다. 모든 안전성 분석은 이 집단에서 수행되었다.

- 분석방법

· 1차 유효성 평가변수는 추정 사구체 여과율(eGFR)의 연간 변화(기울기)였습니다.

· 1차 유효성 평가 분석은 분위수 회귀를 사용한 2단계 모델을 사용하여 치료군 간의 eGFR 기울기를 비교했다. 첫 번째 단계에서는 다음 선형 회귀 모델을 사용하여 각 환자에 대한 개별 연간 eGFR 변화(기울기)를 추정했다.

$$eGFR = \alpha + \beta \times [\text{time in year}].$$

· 2단계에서는 두 치료군 간의 eGFR의 연간 변화(기울기)를 중앙값 기울기를 추정하는 분위수 회귀를 사용하여 비교했다. 종속 변수는 각 개별 환자의 기울기였고 모델에는 절편과 치료군이 포함되었다. 두 치료군의 추정 중앙값 기울기 와 그 차이, 그리고 분위수 회귀에서 얻은 해당 95% 신뢰 구간(CI)이 제시된다. 치료 차이(PRX-102 - agalsidase beta)에 대한 신뢰 구간의 하한이 -3.0 mL/min/1.73 m2/년 이상인 경우 비열등성이 선언되었다. -3.0 mL/min/1.73 m2/년의 비열등성 한계는 발표된 자연 경과 데이터와 발표된 임상 시험의 치료 효과 범위 데이터를 기반으로 선택되었다. 분석은 민감도 분석으로 PP 세트에서 반복되었다.

6) 유효성 결과

<유효성 평가변수>

- 1차 유효성 평가변수:

· 연율로 환산한 추정 사구체여과율의 평균 변화(기울기)(eGFRCKD-EPI)

> 베이스라인 시점에서 평균 값은 두군간 유사하였다(PRX-102군 73.46 (2.80) mL/min/1.73 m^2 vs. agalsidase beta군 74.16(4.19) mL/min/1.73 m^2).

> 104주에 ITT와 PP 집단에서 동일한 평균 값은 두 치료 그룹 모두에서 약간 낮았다. PRX-102의 평균(SE)은 70.53(3.19)이고, 아갈시다제 베타의 평균(SE)은 72.05(4.69)였으며, 기준선으로부터의 평균(SE) 변화는 각각 -3.60(1.58; n=47)과 -1.97(1.51; n=24)이었다. 104주차의 eGFR 중앙값(범위)은 각각 69.35(27.6; 113.7) 및 74.48(24.4; 114.8) mL/min/1.73 m^2였다.

Figure 11.1 eGFR over time, boxplots – ITT set

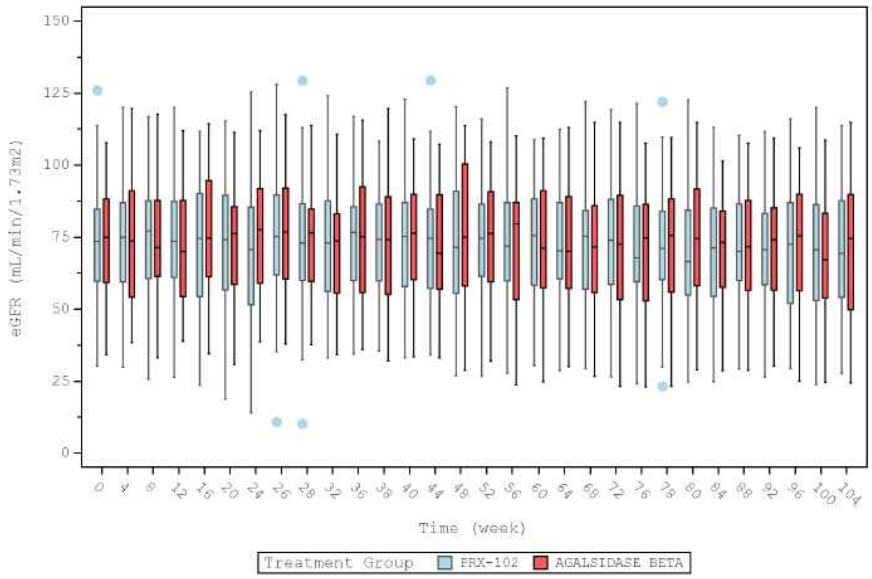
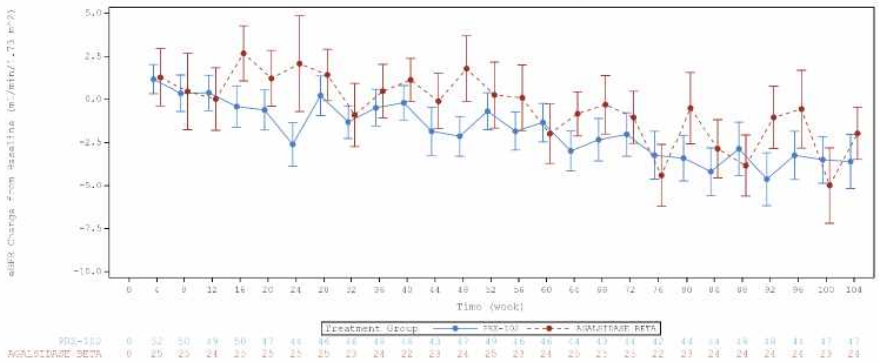


Figure 11.2 Change from baseline in eGFR ± SE over time – ITT set



> 일차 평가변수인 연율로 환산한 추정 사구체여과율의 평균 변화(기울기)(eGFRCKD-EPI) 는 표11.9와 같았다. ITT 세트의 평균(중앙값) 기울기는 PRX-102 군에서 -2.38(-2.51)이고 아갈시다제 베타 군에서 -2.31(-2.16) mL/min/1.73 m2/년이었다. PRX-102 군의 표준편차(범위)가 8.90(-45.3~28.9)인 것이 아갈시다제 베타 군의 표준 편차(범위)가 3.56(-10.1~8.1)인 것보다 상당히 높았는데 -45.3과 28.9의 두 극단 기울기는 치료 첫 해 동안 중단한 3명 중 2명의 기울기와 관련이 있다. PRX-102 군의 경우 한 명의 대상자가 eGFR 관찰치가 4개 미만이었기 때문에 n은 51이었다. PP 세트에서 치료 군의 평균 및 중앙값 eGFR 기울기와 범위는 매우 유사했다.

Table 11.9 Summary of eGFR slopes (first stage of 2-stage ANCOVA and of 2-stage with quantile regression)

	ITT set		PP set	
	PRX-102 N=52	Agalsidase beta N=25	PRX-102 N=48	Agalsidase beta N=24
eGFR slopes (mL/min/1.73 m^2/year)				
n	51	25	48	24
Mean (SE)	-2.38 (1.25)	-2.31 (0.71)	-2.32 (0.69)	-2.35 (0.74)
SD	8.90	3.56	4.75	3.63
Median (Q1; Q3)	-2.51 (-4.8; 0.8)	-2.16 (-4.6; -0.5)	-2.52 (-4.7; 0.5)	-2.47 (-4.7, -0.4)
Min; Max	-45.3; 28.9	-10.1; 8.1	-16.2; 9.9	-10.1; 8.1

Q1 – 25th percentile; Q3 – 75th percentile

> ITT의 경우 추정된 중앙 기울기는 PRX-102군의 경우 -2.514, agalsidase beta군의 경우 -2.155였으며, 두 치료법의 95% CI는 겹쳤다. 두 군 간의 중앙 기울기 차이는 -0.359였다. 기울기 차이에 대한 95% CI는 -2.444~1.726으로 95% 신뢰 구간(CI)의 하한이 사전 지정된 비열등성 마진 -3.0보다 컸다.

> PP 세트에서도 유사한 결과가 나타났다. 두 그룹 간의 중앙 기울기 차이는 -0.118이었습니다. 기울기 차이에 대한 95% CI는 -2.450~2.213로 이는 비열등성을 확인하였다. ITT와 PP 모두에 대해 차이에 대한 95% CI에 0이 포함되었다.

Table 11.10 eGFR slope analysis using quantile regression for the median (primary efficacy analysis) – ITT and PP sets

	ITT		PP	
Number of subjects:				
PRX-102	52		48	
Agalsidase beta	25		24	
Number of subjects considered in the model:				
PRX-102	51		48	
Agalsidase beta	25		24	
Primary model: Estimated median annual eGFR slopes (mL/min/1.73 m^2/year)		95% CI		95% CI
PRX-102	-2.514	-3.788; -1.240	-2.515	-3.666; -1.364
Agalsidase beta	-2.155	-3.805; -0.505	-2.397	-4.337; -0.457
Difference in medians (PRX-102 - Agalsidase beta)	-0.359	**-2.444**; 1.726	-0.118	-2.450; 2.213

· 민감도 분석

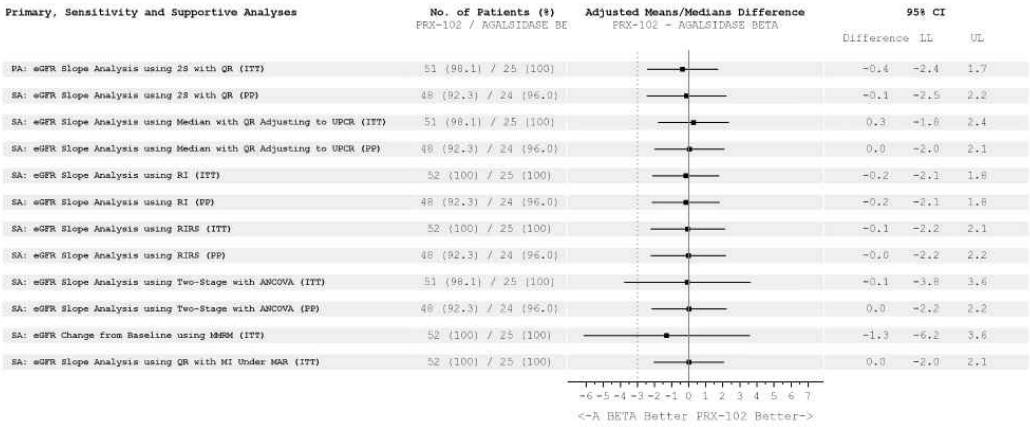
> 민감도 분석(1차 분석과 동일한 추정량 사용)에는 공변량으로 UPCR 계층화 요인을 포함했습니다. 이 경우 중간값(95% CI)의 차이는 ITT 세트의 경우 0.282(-1.789; 2.353)이고 PP 세트의 경우 0.039(-2.011; 2.090) mL/min/1.73 m^2/년이었습니다. 기준선에서의 UPCR 상태가 시간이 지남에 따라 eGFR의 발달에 영향을 미칠 것으로 예상되고 UPCR 범주가 기준선에서 균등하게 분포되지 않았기 때문에(그림 11.3 참조) 이 민감도 분석은 1차 효능 변수인 연간 eGFR 기울기에 대한 치료 차이를 평가하는 데 특히 중요한 것으로 간주되었다. UPCR에 맞춰 조정된 결과는 1차 분석과 유사했지만, 이 분석에서는 중앙값 차이에 대한 점 추정치가 양수였다.

Table 11.11 Selected sensitivity and supportive analyses for eGFR slope – ITT and PP sets

	ITT		PP	
Number of subjects considered in the models:				
PRX-102	51		48	
Agalsidase beta	25		24	
Sensitivity model: Estimated median annual eGFR slopes (mL/min/1.73 m^2/year) adjusted for UPCR at baseline[1]		95% CI		95% CI
PRX-102	-3.237	-4.934; -1.541	-3.391	-5.129; -1.652
Agalsidase beta	-3.520	-5.502; -1.537	-3.430	-5.549; -1.312
Difference in medians (PRX-102 - Agalsidase beta)	0.282	**-1.789**; 2.353	0.039	-2.011; 2.090
Sensitivity model (post-hoc): Estimated median annual eGFR slopes (mL/min/1.73 m^2/year) adjusted for gender[1]		95% CI		
PRX-102	-1.984	-3.315; -0.653	-	-
Agalsidase beta	-1.468	-3.212; 0.276	-	-
Difference in medians (PRX-102 - Agalsidase beta)	-0.516	**-2.780**; 1.748	-	-
Sensitivity model (post-hoc): Estimated median annual eGFR slopes (mL/min/1.73 m^2/year) adjusted for baseline ADA status[1]		95% CI		
PRX-102	-2.388	-3.880; -0.896	-	-
Agalsidase beta	-2.281	-4.131; -0.431	-	-
Difference in medians (PRX-102 - Agalsidase beta)	-0.107	**-2.308**; 2.093	-	-

Sensitivity model (post-hoc): Estimated median annual eGFR slopes (mL/min/1.73 m^2/year) adjusted for FD classification[1]		95% CI		
PRX-102	-2.059	-3.371; -0.747	-	-
Agalsidase beta	-2.320	-4.113; -0.527	-	-
Difference in medians (PRX-102 - Agalsidase beta)	0.261	**-2.020**; 2.542	-	-
Supportive analysis: Estimated mean eGFR slopes using random intercept random slope (RIRS) longitudinal mixed model[2]		95% CI		95% CI
PRX-102	-2.366	-3.641; -1.091	-2.350	-3.623; -1.078
Agalsidase beta	-2.307	-4.088; -0.526	-2.340	-4.137; -0.544
Difference in means (PRX-102 - Agalsidase beta)	-0.059	**-2.249**; 2.131	-0.010	-2.211; 2.191
Supportive analysis: Estimated mean eGFR slopes using random intercept (RI) longitudinal mixed model[3]		95% CI		95% CI
PRX-102	-2.467	-3.811; -1.123	-2.474	-3.822; -1.127
Agalsidase beta	-2.294	-3.723; -0.864	-2.310	-3.762; -0.857
Difference in means (PRX-102 - Agalsidase beta)	-0.173	**-2.135**; 1.789	-0.165	-2.146; 1.817

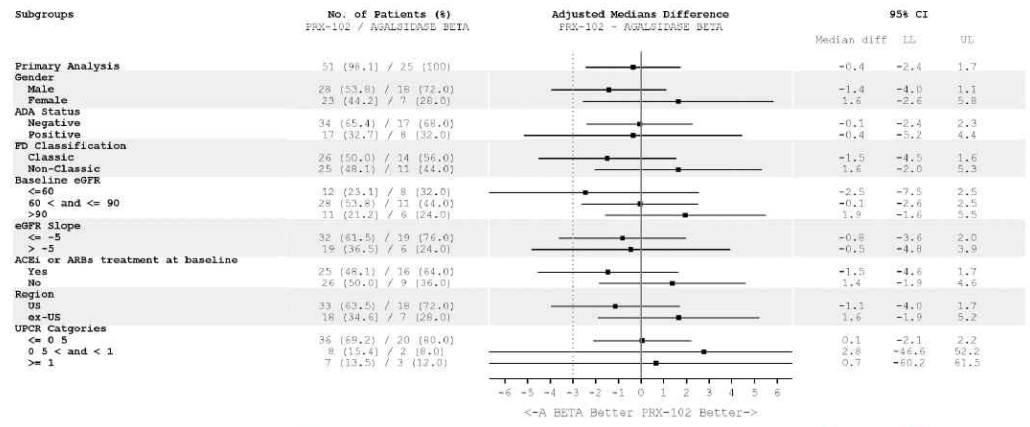
Figure 11.3 Forest plot of eGFR difference in slopes, primary and sensitivity/supportive analyses



· 하위군 분석

> 모든 신뢰 구간에는 0이 포함되지만, 하위 그룹의 표본 크기가 작기 때문에 1차 분석에 비해 신뢰 구간이 훨씬 더 넓었다.

Figure 11.4 Forest plot of eGFR difference in slopes – subgroups within ITT set



FD = Fabry Disease; UPCR = Urinary protein to creatinine ratio; ACEi = Angiotensin converting enzyme inhibitors; ARBs = Angiotensin receptor blocker; LL= Lower Limit; UL= Upper Limit, ADA = Anti-drug antibody, eGRF = Estimated glomerular filtration rate

- 2차 유효성 평가변수:

· 다음 척도의 기준선으로부터 모든 시점까지의 변화

> UPCR(Urine Protein/Creatinine Ratio) : 범주(≤ 0.5 gr/gr; 0.5 < and < 1 gr/gr; ≥1 gr/gr)

> 대부분의 환자는 경미한 단백뇨를 보였다. 기저시점에 범주는 잘 균형 잡히지 않았으며 PRX-102군에서 더 적은 경증 단백뇨(69.2% vs 80.0%)를 보였고, 더 많은 중등증 단백뇨(17.3% vs 8.0%)를 나타냈다. 중증으로 분류된 환자의 비율은기준 시점 및 104주차에 PRX 102군에서 7/52(13.5%) 및 6/45(13.3%)로 안정적으로 유지되어으며 아갈시다제 베타군에서는 비율이 각각 3/25(12.0%)와 4/24(16.7%)로 약간 증가했다.

> PRX 102군에서 2명의 환자(2.8%)에게 범주 악화가 관찰되었습니다. 1명의 환자는 경증에서 중등도로, 1명의 환자는 기준선과 104주 사이에 중등도에서 중증으로 악화되었다. 같은 기간 동안 4명의 환자(7.7%)가 더 나은 UPCR 범주를 보였다. 아갈시다제 베타군에서 2명의 환자(8.0%)에게 범주 악화가 관찰되었고, 환자 중 UPCR 범주가 개선된 사람은 없었다.

Table 11.12 Patients by UPCR categories – ITT set

		PRX-102 N=52		Agalsidase beta N=25	
Baseline	n	52		25	
	UPCR ≤ 0.5 gr/gr	36	(69.2%)	20	(80.0%)
	0.5 < UPCR < 1 gr/gr	9	(17.3%)	2	(8.0%)
	UPCR ≥ 1 gr/gr	7	(13.5%)	3	(12.0%)
Week 52	n	46		24	
	UPCR ≤ 0.5 gr/gr	30	(65.2%)	19	(79.2%)
	0.5 < UPCR < 1 gr/gr	9	(19.6%)	2	(8.3%)
	UPCR ≥ 1 gr/gr	7	(15.2%)	3	(12.5%)
Week 104	n	45		24	
	UPCR ≤ 0.5 gr/gr	34	(75.6%)	18	(75.0%)
	0.5 < UPCR < 1 gr/gr	5	(11.1%)	2	(8.3%)
	UPCR ≥ 1 gr/gr	6	(13.3%)	4	(16.7%)

· 좌심실 질량 지수 (LVMI, [g/m^2])

> 파브리병의 심장 합병증에는 좌심실 벽이 두꺼워지는 증상이 포함될 수 있다. (비대증(Hypertrophy): 심장 MRI에 의해 LVMI가 남성의 경우 91g/m^2, 여성의 경우 77 g/m2 이상 또는 그 이상으로 정의)

> 기준선에서는 심장 MRI를 실시하지 않았으며(정보 누락), 52주차와 104주차의 결과가 제공되었지만, 기준선과의 변화를 계산할 수 없었다. 각 시간 지점에서 각 치료군의 남성에 대한 평균(SD) 값을 다른 치료군의 남성과 비교했고, 여성은 여성과 비교했다.

> PRX-102군에서는 기저시점에 Hypertrophy가 있던 남성 및 여성에서 LVMI이 감소하였으나, 아갈시다제 베타군에서는 남성에서는 증가하였고 여성에서는 감소하였다. 큰 변동성과 적은 분석대상자로 인한 것으로 판단됨. 신뢰구간은 0을 포함하였으며 통계적으로 두 군간 차이는 없었다.

Table 11.14 Summary of left ventricular mass index (g/m^2) by gender and hypertrophy status – ITT set

	PRX-102		Agalsidase beta	
	Male, N=29	Female, N=23	Male, N=18	Female, N=7
LVMI for patients with hypertrophy at baseline				
Baseline				
n	8	4	7	2
Mean (SE)	111.548 (6.101)	122.145 (22.841)	115.753 (8.436)	81.285 (2.375)
Change from baseline at Week 104				
n	5	4	5	2
Mean (SE)	-2.410 (8.511)	-6.523 (8.557)	5.000 (13.274)	-4.040 (11.090)
PRX-102 – agalsidase beta: 95% CI for difference in means, males: -44.904 ; 30.084				
PRX-102 – agalsidase beta: 95% CI for difference in means, females: -56.257 ; 51.292				
LVMI for patients without hypertrophy at baseline				
Baseline				
n	15	13	8	5
Mean (SE)	67.171 (3.899)	50.021 (2.435)	73.861 (4.005)	49.010 (6.011)
Change from baseline at Week 104				
n	8	11	7	5
Mean (SE)	-1.344 (5.768)	2.820 (3.025)	0.987 (2.740)	-3.682 (4.716)
PRX-102 – agalsidase beta: 95% CI for difference in means, males: -16.573 ; 11.912				
PRX-102 – agalsidase beta: 95% CI for difference in means, females: -6.582 ; 19.586				

· 운동 내성(스트레스 검사)

> 표 11.15에 표시된 백분율은 누락된 데이터가 많기때문에 다소 오해의 소지가 있다.

> 자료가 있는 대상자(PRX 02군의 경우 기준선에서 29명, 104주차에 38명, 아갈시다제 베타군의 경우 각각 12명과 17명)만을 기준으로 하면 정상적인 소견을 보인 환자의 백분율은 PRX 02군의 경우 62.1%에서 57.9%로, 아갈시다제 베타군의 경우 50.0%에서 64.7%로 변화했다.

Table 11.15 Overall results on stress test at Week 104 – ITT set

Time point	Status	PRX-102 N = 52	Agalsidase beta N = 25
Baseline	n	29	12
	Normal	18 (34.6%)	6 (24.0%)
	Not normal	11 (21.2%)	6 (24.0%)
	Missing	23 (44.2%)	13 (52.0%)
Week 104	n	38	17
	Normal	22 (42.3%)	11 (44.0%)
	Not normal	16 (30.8%)	6 (24.0%)
	Missing	14 (26.9%)	8 (32.0%)

Note, percentages were calculated based on N with no reference to missing data.

· 혈장 lyso-Gb3

> 기준선에서 lyso b3의 평균(SE) 혈장 농도는 두 치료군에서 유사했다. PRX 02의 경우 26.22(3.78)nM, agalsidase beta의 경우 32.14(7.08) nM이었다. 104주차에 농도는 PRX 02군에서 약간 증가(3.30(1.38) nM)하고 agalsidase beta군에서 약간 감소(8.74(4.85) nM)하여 두 치료군 모두에서 안정성을 나타냈다. 두 변화 모두 임상적으로 유의미한 것으로 간주되지 않는다.

Table 11.16 Change from baseline of plasma lyso-Gb3 concentrations at Week 104 – ITT set

	PRX-102 N=52	Agalsidase beta N=25
Plasma Lyso-Gb3 Concentration (nM)		
Baseline		
n	52	25
Mean (SE)	26.22 (3.78)	32.14 (7.08)
Change from baseline at Week 104 (nM)		
n	46	22
Mean (SE)	3.30 (1.38)	-8.74 (4.85)
Percent (%) change from baseline at Week 104		
Mean (SE)	10.34 (3.80)	-12.69 (4.60)

Table 11.17 Change from baseline in plasma lyso-Gb3, MMRM model - ITT set

Plasma Lyso-Gb3 Concentration (nM)			
	Value	95% confidence interval	p-value
Number of subjects considered in the model			
PRX-102	51		
Agalsidase beta	25		
Adjusted means in change of log (plasma Lyso-Gb3) at Week 104			
PRX-102	0.113	-0.003; 0.229	
Agalsidase beta	-0.148	-0.314; 0.017	
Adjusted means difference in change of log (plasma Lyso-Gb3) at Week 104			
PRX-102 – Agalsidase beta	0.261	0.058; 0.463	0.013

> 여성 환자는 기준선에서 매우 낮은 수치를 보였고(중앙값: PRX 102 및 agalsidase beta 부문에서 각각 8 및 4 nM) 연구 기간 동안 거의 변화가 없었습니다(각각 104주차에 0 및 %). 반면 기준선에서 남성 환자의 중앙값은 각각 31 및 24 nM이었고 추세는 남성 환자에서 관찰된 변화(104주차에 각각 19% 및 8%)는 전체 인

구에서 관찰된 변화와 유사했습니다.

> 기준선에서 ADA 양성인 환자는 ADA 음성 환자(각각 11 및 15 nM)보다 기준선 평균 값이 분명히 더 높았습니다(PRX 02 및 아갈시다제 베타 군에 서 각각 55 및 69 nM). 이는 모든 ADA 양성 환자가 남성이라는 사실과 일치합니다. ADA 양성 환자에서 PRX 02의 평균 변화는 6.69 nM인 반면 아갈시다제 베타 치료의 경우 7.93 nM이었고, ADA 음성 환자의 두 치료 군에서 결과는 비슷했습니다(각각 평균 변화 1.65 및 .54 nM). 이는 적어도 부분적으로 아갈시다제 베타 군의 극단적인 이상치 때문인데, ADA 양성 환자는 104주차까지 혈장 리소 b3가 2% 감소했습니다.

· 소변 lyso-Gb3

> 기준선에서 평균(SE) 소변 농도는 두 그룹 간에 유사했다. 48.1(7.8) 대 44.5(10.9) pM/mM 크레아티닌. 104주차에 PRX 02군에서 농도가 약간 증가했고(7.0(7.7) pM/mM 크레아티닌), 아갈시다제 베타군에서 감소했다(1.2 pM/mM 크레아티닌). 두 기준선 이후 시간 지점 모두의 신뢰 구간에는 0이 포함되지 않았는데, 이는 아갈시다제 베타에 유리한 통계적으로 유의미한 차이가 있음을 시사한다. 18.1 pM/mM 크레아티닌의 차이는 임상적 평가에 근거하여 임상적으로 의미 있는 것으로 간주되지 않았다.

Table 11.18 Change from baseline in urine lyso-Gb3 concentrations at Week 104 - ITT set

	PRX-102 N=52	Agalsidase beta n=25
Urine Lyso-Gb3 Concentration (pM/mM creatinine)		
Baseline		
n	48	22
Mean (SE)	48.1 (7.8)	44.5 (10.9)
Change from baseline at Week 104 (pM/mM creatinine)		
n	37	19
Mean (SE)	7.0 (7.7)	-11.2 (4.7)
PRX-102 – agalsidase beta: Difference in means (95% CI)	18.1 (0.1;36.1)	
Percent (%) change from baseline at Week 104		
Mean (SE)	33.00 (13.19)	-16.14 (9.72)
PRX-102 – agalsidase beta: Difference in means (95% CI)	49.1 (16.3;82.0)	

· 혈장 Gb3

> 기준선에서 평균(SE) Gb3 혈장 농도는 PRX 02 군에서 아갈시다제 베타 군보다 높았다(5087.7(282.9) nM 대 4695.4(499.9) nM). PRX 02 군은 기준선으로부터 평균 138.0(214.4) nM 증가한 반면, 아갈시다제 베타 군은 1.8(314.7) nM 감소했다. 각 경우에서 신뢰 구간이 0을 포함하므로 두 군 간에 통계적으로 유의미한 차이가 없음을 시사한다.

Table 11.19 Change from baseline in plasma Gb3 concentrations at Week 104 – ITT set

	PRX-102 N=52	Agalsidase beta N=25
Plasma Gb3 Concentration (nM)		
Baseline		
n	52	25
Mean (SE)	5087.7 (282.9)	4695.4 (499.9)
Change from baseline at Week 104 (nM)		
n	46	22
Mean (SE)	138.0 (214.4)	-81.8 (314.7)
PRX-102 – agalsidase beta: *Difference in means (95% CI)*	219.8 (-549.3;988.9)	
Percent (%) change from baseline at Week 104		
Mean (SE)	4.59 (4.48)	2.69 (4.36)
PRX-102 – agalsidase beta: *Difference in means (95% CI)*	1.9 (-10.6;14.4)	

· Mainz 중증도 점수 지수(MSSI)

* 마인츠 중증도 점수 지수(MSSI): 일반, 신경, 심혈관, 신장 및 전반적인 평가에 대한 점수를 산출한다. 20점 미

만의 전반적인 점수는 경미한 것으로 간주되고, 20~40점은 중간으로 간주되며, 40점 이상은 심각한 것으로 간주된다.

> 기저시점에 PRX 102군의 평균은 23.18점, agalsidase beta군에서 25.16점이었으며 104주 시점에 PRX 102군은 약간 감소(-2.1점), agalsidase beta군은 약간 증가(+2.0점)하였다.

Table 11.20 Change in overall score on the Mainz Severity Score Index at Week 104 – ITT set

	PRX-102 N=52	Agalsidase beta N=25
Baseline		
n	49	25
Mean (SE)	23.18 (1.42)	25.16 (2.14)
Week 104		
n	46	23
Mean (SE)	22.11 (1.80)	27.09 (2.30)
Change from baseline at Week 104		
Mean (SE)	-2.07 (0.77)	2.04 (1.10)
95% CI for the change from baseline	-3.62; -0.52	-0.24; 4.33
PRX-102 – agalsidase beta: *Difference in means (95% CI)*	-4.11 (-6.8; -1.4)	

· 진통제 사용 빈도

> 연구 기간 동안 적어도 하나의 진통제를 복용한 환자는 PRX 02 군의 38명(73.1%)과 아갈시다제 베타 군의 22명(88.0%)이었다.

Table 11.21 Number of patients with pain medication use, shift from baseline to last visit – ITT set

	Pain Medication Use at Baseline															
	PRX-102 (N = 52)								Agalsidase beta (N = 25)							
Pain medication use at last visit	0 (n=23)		1 (n=17)		2+ (n=12)		Overall (n=52)		0 (n=8)		1 (n=9)		2+ (n=8)		Overall (n=25)	
0	20	(87.0%)	2	(11.1%)	1	(8.3%)	23	(44.2%)	8	(100.0%)	2	(22.2%)	0		10	(40.0%)
1	2	(8.7%)	15	(88.2%)	0		17	(32.7%)	0		7	(77.8%)	0		7	(28.0%)
2+	1	(4.3%)	0		11	(91.7%)	12	(23.1%)	0		0		8	(100.0%)	8	(32.0%)
Overall	23	(100.0%)	17	(100.0%)	12	(100.0%)	52	(100.0%)	8	(100.0%)	9	(100.0%)	8	(100.0%)	25	(100.0%)

· 약식 통증 평가 설문(BPI)

> 척도는 1~10점으로 평가되며, 1~4점은 경미한 통증, 5~6점은 중간 정도, 7~10점은 심각한 통증을 나타낸다. 치료 기간 동안 현저하게 변하지 않았다. 신뢰 구간에는 0이 포함되어 있어 두 그룹 간에 통계적으로 유의미한 차이가 없었다.

Table 11.22 Change in scores on Short Form Brief Pain Inventory at Week 104 – ITT set

Pain Severity	PRX-102 N=52	Agalsidase beta N=25
Pain at its Worst in Last 24 Hours		
Baseline		
n	52	25
Mean (SE)	3.5 (0.4)	2.6 (0.6)
Change from baseline at Week 104		
n	45	22
Mean (SE)	-0.1 (0.5)	0.6 (0.6)
95% CI for the change from baseline	-1.1 ; 0.8	-0.7 ; 1.8
PRX-102 – agalsidase beta: *Difference in means (95% CI)*	-0.7 (-2.2 ; 0.8)	
Pain on Average		
Baseline		
n	52	25
Mean (SE)	2.2 (0.3)	2.2 (0.4)
Change from baseline at Week 104		
n	45	22
Mean (SE)	0.4 (0.3)	0.2 (0.4)
95% CI for the change from baseline	-0.3 ; 1.0	-0.6 ; 1.0
PRX-102 – agalsidase beta: *Difference in means (95% CI)*	0.2 (-0.9 ; 1.2)	

· 삶의 질 설문(EQ-5D-5L)

> 삶의 질 설문지(EQ D L)는 이동성, 자기 관리, 일상 활동, 통증/불편함, 불안/우울증의 5개 영역을 다룬다. 기준선에서의 평균(SE) 점수는 PRX 02 그룹에서 74.6(3.1)점, 아갈시다제 베타 그룹에서 75.9(2.9)점으로 유사했다. 기준선과 104주차 사이의 전반적인 건강 점수의 평균(SE) 변화는 PRX 02 그룹에서 2.0(1.9)점, 아갈시다제 베타 그룹에서 1.2(3.5)점으로 작았다.

Table 11.23 Proportion of patients with changes in quality of life assessments at Week 104 - ITT set

		PRX-102 N=52		Agalsidase beta N=25	
Number of patients with data at Week 104		n=46		n=22	
Mobility	Improvement or no change	41	(89.1%)	19	(86.4%)
	Worsening	5	(10.9%)	3	(13.6%)
Self-care	Improvement or no change	41	(89.1%)	20	(90.9%)
	Worsening	5	(10.9%)	2	(9.1%)
Usual activities	Improvement or no change	36	(78.3%)	20	(90.9%)
	Worsening	10	(21.7%)	2	(9.1%)
Pain/Discomfort	Improvement or no change	38	(82.6%)	16	(72.7%)
	Worsening	8	(17.4%)	6	(27.3%)
Anxiety/Depression	Improvement or no change	39	(84.8%)	20	(90.9%)
	Worsening	7	(15.2%)	2	(9.1%)

· 파브리 임상 사건의 발생

> Hopkin 등이 정의한 Fabry 임상적 사건을 경험한 환자의 요약은 표 11.24 에 나와 있습니다 . PRX 02군에서 9명의 환자(17.3%)가 연구 기간 동안 총 11건의 사건을 경험했습니다. 7건은 심장, 3건은 뇌혈관, 1건은 신장이었습니다. 주목할 점은 이러한 사건의 대부분(심장 5건, 뇌혈관 1건, 신장 1건)이 PRX 02로 전환한 후 처음 12개월 이내에 발생했다는 것이다. 이에 반해 agalsidase beta군(8.0%)의 환자 2명은 심장 범주에서 2건의 사건을 경험했다. 모든 FCE는 관련이 없거나 관련이 없을 것으로 간주되었다.

Table 11.24 Number of patients with Fabry clinical events - ITT set

	PRX-102		Agalsidase beta	
Fabry clinical events categories	Number (%) of Patients N=52	Number of Events (Rate)	Number (%) of Patients N=25	Number of Events (Rate)
Overall	9 (17.3%)	11 (11.2)	2 (8.0%)	2 (4.0)
Cardiac events	6 (11.5%)	7 (7.1)	2 (8.0%)	2 (4.0)
Cerebrovascular events	3 (5.8%)	3 (3.1)	0	0
Renal events	1 (1.9%)	1 (1.0)	0	0
Non-cardiac related death	0	0	0	0

· 파브리 신장 질환 치료 목표 달성

> 기준선에서의 환자 신장 질환 상태(안정적, 진행 중, 빠른 진행)와 기준선 이후 신장 기능 상태를 비교하였다. PRX 102군에서 정의된 목표는 총 80.4%의 환자가 달성했고, agalsidase beta군에서는 총 80.0%가 달성했다. 신뢰구간에는 0이 포함되어 있어 두 군 간에 통계적으로 유의미한 차이가 없었다.

> 대부분의 환자는 두 치료군 모두에서 개선을 보였습니다. PRX 02 군에서 기준선에서 진행 중이었던 환자 중 11명(84.6%)이 안정적으로 개선되었고, 빠른 진행 중이었던 환자 중 15명(46.9%)이 안정적으로 개선되었고 8명(25.0%)이 진행 중으로 개선되었다. 아갈시다제 베타 군에서 3명(60.0%)의 환자가 진행 중에서 안정적으로 개선되었고, 11명(57.9%)은 빠른 진행에서 안정적으로 개선되었고, 3명(15.8%)은 빠른 진행에서 진행 중으로 개선되었다. 남은 환자 중 악화된 경우는 매우 적었다. 아갈시다제 베타 치료군에서는 전혀 없었고, PRX 02 치

료군에서는 각각 1명 (16.7%)이 안정적 상태에서 진행성 또는 빠르게 진행되는 상태로 악화되었고, 2명(15.4%)이 진행되는 신장 질환에서 빠르게 진행되는 질환으로 악화되었다.

Table 11.25 Proportion of patients who achieved kidney function therapeutic goals – ITT set

	PRX-102				Agalsidase beta			
	Stable N=6	Progressing N=13	Fast progressing N=33	Overall N=52	Stable N=1	Progressing N=5	Fast progressing N=19	Overall N=25
Therapeutic Goals Achieved (see Section 9.5.1.2.11 for definitions)								
n	6	13	32	51	1	5	19	25
Yes n (%)	4 (66.7%)	11 (84.6%)	26 (81.3%)	41 (80.4%)	1 (100.0%)	3 (60.0%)	16 (84.2%)	20 (80.0%)
No n (%)	2 (33.3%)	2 (15.4%)	6 (18.8%)	10 (19.6%)	0	2 (40.0%)	3 (15.8%)	5 (20.0%)
Difference in the proportions of patients who achieved therapeutic goals between treatments: PRX-102 - agalsidase beta: 0.4; 95% CI: -18.7; 19.5								

7) 약동학 결과

- PRX 102 치료를 받은 17명의 참가자(남성 7명, 여성 10명)의 샘플만 분석되었다. 방문 1(기준선) 및 26주차 주입 시 16명의 환자, 52주차 주입 시 14명의 환자, 104주차 주입 시 15명의 환자에 대해 평가할 수 있었다.
- PRX 102의 평균 반감기는 82.62~96.98시간, 평균 AUClast 는 971,775~1,156,046 ng.hr/mL, 평균 Cmax 는 21,164~23,314 ng/mL, 평균 tmax는 연구 방문 전체에서 1.7~3.2시간으로 주입 종료 시간과 일치했다. 평균 분포 용적(Vz)은 방문 전체에서 9.1~13.4L, 평균 클리어런스(CL)는 0.193~0.557L/시간이었다. 방문별 PK 매개변수는 일반적으로 유사했다.
- 기저시점에 ADA가 양성인 환자 3명 중 2명은 PRX 02 농도가 낮았고 반감기는 3~10시간이었다. 기준선에서 ADA에 대해 음성인 경우, AUCinf, Cmax 및 반감기 의 매개변수는 기준선에서 ADA에 대해 양성인 환자에 비해 각각 >18배, >3.6배 및 >13배 더 큰 값을 가졌습니다. 기준선 ADA 상태가 다른 환자 간의 PK 매개변수와 노출의 차이는 모든 시점에서 관찰되었다. 그러나 PK에 대한 ADA의 전반적인 효과는 질적으로 명확하지만 PK 집단에서 ADA 양성 환자의 수가 적다는 점을 감안할 때 그 영향에 대한 정량적 결론에는 신중해야한다.
- 남성의 노출 수준이 더 낮은 것으로 나타났습니다. 그러나 남성과 여성 간의 PK 차이는 PK 집단에서 양성 기준 ADA(농도가 훨씬 낮음)를 가진 세 명의 피험자가 모두 남성이라는 사실에 기인할 수 있다. 또한 남성의 수가 적었기 때문에(방문에 따라 2~6명)변동성이 더 커졌을 수 있다.

8) 안전성 결과

(1) 노출

- PRX 102와 아갈시다제 베타는 모두 2주마다 1mg/kg의 용량으로 정맥 주입으로 투여되었다. 치료를 받은 환자 중 48명(90.6%)의 PRX 02 환자와 24명(96.0%)의 agalsidase beta 환자가 최소 24개월 동안 치료를 받았다. PRX 102군(N=52)의 총 누적 노출 기간은 1,176.2개월이었고, 아갈시다제 베타군(N=25)의 총 누적 노출 기간은 596.4개월이었으며, 개별 노출에 대한 치료군 간 평균(SE)은 각각 22.62(0.72)개월과 3.86(0.27)개월로 유사했다.

Table 12.1 Summary of exposure – Safety set

	PRX-102 N=52	Agalsidase Beta N=25
Cumulative Exposure (Months)	1176.2	596.4
Exposure (Months):		
Mean (SE)	22.62 (0.72)	23.86 (0.27)
Median (Min; Max)	23.95 (0.9 ; 27.4)	23.95 (17.7 ; 26.0)

(2) 이상사례 개요

- 대부분의 환자가 적어도 하나의 TEAE를 경험했습니다.PRX 02 군에서 90.4%, 아갈시다제 베타 군에서 96.0%였다. PRX 102 환자가 새로운 제품을 시작하는 동안 대조군 환자는 동일한 제품을 계속 복용했으며, 부작용은 새로운 약물을 시작할 때 발생할 가능성이 더 높을 것으로 예상되므로 PRX 02의 경우 TEAE 비율이 더 높을 것으로 예상할 수 있다. 그러나 PRX 02 군의 환자는 100인 연 노출당 572.36건의 조정된 AE를 보고한 반면, 아갈시다제 베타의 비율은 100인 연 노출당 816.85건으로 더 높았다. 중대한 TEAE(100명 환자 연당 14.3건 대 22.1건)의 경우에도 PRX 02군의 비율이 아갈시다제 베타군보다 낮았다. PRX 02군의 2명(3.8%) 및 아갈시다제 베타군 0명이 임상중단을 초래한 이상사례를 보고하였다. 어느 군에서도 사망은 보고되지 않았다.

Table 12.3 Summary of treatment-emergent adverse events – Safety population

	PRX-102 N=52		Agalsidase Beta N=25	
	Number of patients with at least one event n (%)	Number of events (rate) [1]	Number of patients with at least one event n (%)	Number of events (rate) [1]
All TEAEs				
Any TEAE	47 (90.4)	561 (572.36)	24 (96.0)	406 (816.85)
Mild or moderate TEAE	47 (90.4)	535 (545.83)	24 (96.0)	387 (778.63)
Severe TEAE [2]	15 (28.8)	26 (26.53)	7 (28.0)	19 (38.23)
Serious TEAE	8 (15.4)	14 (14.28)	6 (24.0)	11 (22.13)
TEAE leading to withdrawal	2 (3.8)	2 (2.04)	0	0
TEAE leading to death	0	0	0	0
Related TEAEs only				
Any related TEAE [3]	21 (40.4)	42 (42.85)	11 (44.0)	76 (152.91)
Related mild or moderate TEAE	21 (40.4)	40 (40.81)	11 (44.0)	75 (150.90)
Related severe TEAE	2 (3.8)	2 (2.04)	1 (4.0)	1 (2.01)
Related serious TEAE	1 (1.9)	1 (1.02)	0	0
Related TEAE leading to withdrawal	1 (1.9)	1 (1.02)	0	0
Related TEAE leading to death	0	0	0	0

[1] Rate is calculated as the adjusted number of events per 100 years of exposure.
[2] Events classified as "Very Severe" per CTCAE severity in the eCRF are included in the category "Severe".
[3] A TEAE was defined as related if was reported as possibly, probably, or definitely related to study drug.

(3) 흔하게 발생하는 이상사례/ 기관계별 이상사례 분석

- 빈번하게 보고된 이상사례의 SOC(적어도 한 부문에서 환자의 25% 이상이 경험한 SOC)는 표 12.7에 있다. PRX 102군에서 환자의 절반 이상이 감염 및 기생충 감염(73.1%), 신경계 장애(55.8%), 근골격계 및 결합 조직장애(53.8%)의 SOC에서 TEAE를 경험했다. 아갈시다제 베타군에서는 환자의 절반 이상이 위장관 장애(68.0%), 감염 및 기생충 감염(64.0%), 일반 장애 와 투여 부위 상태 및 신경계 장애(두 경우 모두 56.0%), 호흡기, 흉부 및 종격동 장애(52.0%)의 SOC에서 TEAE를 보고했다.
- 대부분 SOC에 대한 이상사례 발생률은 아갈시다제 베타군에서 더 높았다(위장 장애(68.0% 대 46.2%) 및 부상, 중독 및 시술 합병증(28.8% 대 48.0%)).100명의 환자 연도당 사건 발생률은 PRX 02군에 비해 아갈시다제 베타군에서 더 높았으며 이 차이는 SOC 피부 및 피하 조직 장애에서 가장 두드러졌다(노출 100년당 96.6건 대 19.4건).

Table 12.7 Disorders summarized by system organ class seen in >25% of patients in a group – Safety set

System Organ Class	PRX-102 N=52		Agalsidase Beta N=25	
	Number (%) of Subjects	Number of Events (rate)[1]	Number (%) of Subjects	Number of Events (rate)[1]
Infections and infestations	38 (73.1%)	105 (107.1)	16 (64.0%)	74 (148.9)
Nervous system disorders	29 (55.8%)	62 (63.3)	14 (56.0%)	32 (64.4)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	28 (53.8%)	58 (59.2)	11 (44.0%)	31 (62.4)
Gastrointestinal disorders	24 (46.2%)	54 (55.1)	17 (68.0%)	47 (94.6)
General disorders and administration site conditions	22 (42.3%)	48 (49.0)	14 (56.0%)	38 (76.5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	19 (36.5%)	34 (34.7)	13 (52.0%)	29 (58.3)
Investigations	16 (30.8%)	43 (43.9)	8 (32.0%)	14 (28.2)
Skin and subcutaneous tissue disorders	17 (32.7%)	19 (19.4)	9 (36.0%)	48 (96.6)
Cardiac disorders	16 (30.8%)	25 (25.5)	10 (40.0%)	17 (34.2)
Injury, poisoning and procedural complications	15 (28.8%)	22 (22.4)	12 (48.0%)	30 (60.4)

[1] Rate is calculated as the adjusted number of events per 100 years of exposure.

- PRX 102 환자 중 가장 흔한 유형의 사건은 비인두염과 두통으로 각각 21.2%의 환자에서 나타났다. 설사는 19.2%, 메스꺼움과 피로는 각각 17.3%에서 나타났다. 아갈시다제 베타 환자 중 가장 흔한 TEAE는 설사로 24.0%의 환자에서 나타났고 두통, 허리 통증, 기침, 기관지염은 각각 20.0%에서 나타났다. 복통과 단백뇨의 경우 PRX 02군 환자 비율이 10% 이상 높았고, 기관지염, 상복부 통증, 혈중 크레아티닌 증가, 이상 감각, 복부 불편감, 흉통, 독감 유사 질환, 인두염, 넘어짐, 비염, 가려움증, 위장염의 경우 아갈시다제 베타군 환자 비율이 10%이상 높았다.

Table 12.8 Summary of adverse events seen in ≥10% of patients in either treatment group – Safety set

Preferred Term	PRX-102 N=52		Agalsidase Beta N=25	
	Number (%) of Patients	Number of Events (rate)[1]	Number (%) of Patients	Number of Events (rate)[1]
At least one TEAE	**47 (90.4%)**	**561 (572.4)**	**24 (96.0%)**	**406 (816.9)**
Nasopharyngitis	11 (21.2%)	21 (21.4)	4 (16.0%)	6 (12.1)
Headache	11 (21.2%)	19 (19.4)	5 (20.0%)	9 (18.1)
Diarrhoea	10 (19.2%)	15 (15.3)	6 (24.0%)	10 (20.1)
Nausea	9 (17.3%)	10 (10.2)	3 (12.0%)	3 (6.0)
Fatigue	9 (17.3%)	10 (10.2)	4 (16.0%)	6 (12.1)
Sinusitis	8 (15.4%)	9 (9.2)	3 (12.0%)	5 (10.1)
Back pain	8 (15.4%)	12 (12.2)	5 (20.0%)	6 (12.1)
Pain in extremity	8 (15.4%)	15 (15.3)	4 (16.0%)	5 (10.1)
Upper respiratory tract infection	6 (11.5%)	12 (12.2)	4 (16.0%)	7 (14.1)
Urinary tract infection	6 (11.5%)	6 (6.1)	3 (12.0%)	4 (8.0)
Abdominal pain	6 (11.5%)	6 (6.1)	0	0
Vomiting	6 (11.5%)	8 (8.2)	3 (12.0%)	8 (16.1)
Dizziness	6 (11.5%)	8 (8.2)	2 (8.0%)	2 (4.0)
Proteinuria	6 (11.5%)	7 (7.1)	0	0
Cough	6 (11.5%)	7 (7.1)	5 (20.0%)	7 (14.1)
Bronchitis	5 (9.6%)	6 (6.1)	5 (20.0%)	7 (14.1)
Pyrexia	5 (9.6%)	5 (5.1)	3 (12.0%)	4 (8.0)
Muscle spasms	5 (9.6%)	6 (6.1)	3 (12.0%)	3 (6.0)
Oedema peripheral	4 (7.7%)	9 (9.2)	3 (12.0%)	3 (6.0)
Oropharyngeal pain	3 (5.8%)	4 (4.1)	3 (12.0%)	3 (6.0)
Abdominal pain upper	2 (3.8%)	2 (2.0)	4 (16.0%)	7 (14.1)
Viral infection	3 (5.8%)	3 (3.1)	3 (12.0%)	5 (10.1)
Pain	2 (3.8%)	3 (3.1)	3 (12.0%)	5 (10.1)
Blood creatinine increased	2 (3.8%)	5 (5.1)	4 (16.0%)	5 (10.1)
Paraesthesia	2 (3.8%)	2 (2.0)	4 (16.0%)	8 (16.1)
Abdominal discomfort	1 (1.9%)	1 (1.0)	3 (12.0%)	3 (6.0)
Chest pain	1 (1.9%)	1 (1.0)	3 (12.0%)	3 (6.0)
Influenza like illness	1 (1.9%)	1 (1.0)	3 (12.0%)	4 (8.0)

Pharyngitis	1 (1.9%)	1 (1.0)	4 (16.0%)	4 (8.0)
Fall	1 (1.9%)	1 (1.0)	3 (12.0%)	4 (8.0)
Rhinorrhoea	1 (1.9%)	1 (1.0)	3 (12.0%)	3 (6.0)
Pruritus	0	0	3 (12.0%)	23 (46.3)
Gastroenteritis	0	0	3 (12.0%)	3 (6.0)

[1] Rate is calculated as the adjusted number of events per 100 years of exposure.

(4) 이상사례의 중증도

- PRX-102군에서 보고된 561건의 사건 중 360건(64.2%)은 경미했고, 175건(31.2%)은 중등이었고, 26건(4.6%)은 중증이었다. 아갈시다제 베타군에서 보고된 406건의 사건 중 302건(74.4%)은 경미했고, 85건(20.9%)은 중등증이었고, 19건(4.7%)은 중증이었다.
- 중증의 TEAE를 보고한 대상자의 비율은 PRX 02 군에서 28.8%, 아갈시다제 베타 군에서 28.0%로 유사했다.
  연구 제품과 관련이 있다고 여겨지는 중증의 TEAE는 중대한 이상사례인 과민증 사건과 중대하지 않은 이상사례인 사구체신염 막증식성(사구체신염 막증식성)이었다. 아갈시다제 베타군의 한 환자에서 발생한 중대하지 않은 해결된 중증의 피로 사건이었다.

(5) 임상시험약과의 연관성

- 약물이상반응을 보고한 환자의 비율은 두군간 유사하였다, PRX-102군 21명(40.4%) 대 아갈시다제베타군 11명(44.0%). 그러나 약물이상반응의 비율은 아갈시다제 베타군에서 높았다. PRX-102군에서 총 561건의 이상사례 중 42건(7.5%), 아갈시다제 베타군에서 406건의 이상사례 중 76건(18.7%)가 약물이상반응이었다.
  이러한 차이는 일부 아갈시다제 베타 환자가 많은 ADR을 경험했기 때문인데, 여기에는 2명의 환자에게 22회의 가려움증, 1명의 환자에게 5회의 주입 관련 반응, 1명의 환자에게 4회의 홍반, 1명의 환자에게 4회의 위장관 ADR(설사, 메스꺼움, 상복부 통증 및 구강 가려움증)이 있었다. 주목할 점은 이 3명의 환자가 합쳐서 51회의 ADR(100명의 환자 년당 102건의 사건)을 경험했고 3명 모두 IgE ADA를 가지고 있었다는 것이다.
  가장 흔한 SOC와 관련하여, ADR이 있는 환자의 비율은 일반 장애 및 투여 부위 상태(PRX-102 군에서 15.4%, 아갈시다제 베타 군에서 20.0%)와 신경계 장애(각각 15.4% 및 16.0%, 표 12.10 참조) 군 간에 유사했습니다. 위장관 장애(9.6% 대 4.0%)에서 최소 5%의 차이가 나타났으며, 이는 PRX-102 군에서 더 높았고, 피부 및 피하 조직 장애(1.9% 대 20.0%)와 근골격계 및 결합 조직 장애(0% 대 8.0%)에서 아갈시다제 베타 군에서 더 높았다. SOC 중 어느 것도 아갈시다제 베타 군에 비해 PRX-102 군의 보고율이 분명히 더 높지 않았다. 요약하면, PRX-102에 비해 아갈시다제 베타의 ADR 보고율이 분명히 더 높은 추세가 관찰되었다. 이는 특히 피부 및 피하 조직 ADR에서 두드러졌다.

Table 12.10 Summary of adverse drug reactions in ≥2 patients overall – Safety set

System Organ Class Preferred Term	PRX-102 N=52		Agalsidase Beta N=25	
	Number (%) of Subjects	Number of Events (rate)[1]	Number (%) of Subjects	Number of Events (rate)[1]
At least 1 ADR	***21 (40.4%)***	***42 (42.9)***	***11 (44.0%)***	***76 (152.9)***
Gastrointestinal disorders	**5 (9.6%)**	**11 (11.2)**	**1 (4.0%)**	**4 (8.0)**
Diarrhoea	1 (1.9%)	1 (1.0)	1 (4.0%)	1 (2.0)
Nausea	2 (3.8%)	3 (3.1)	1 (4.0%)	1 (2.0)
Vomiting	2 (3.8%)	4 (4.1)	0 (0.0%)	0
General disorders and administration site conditions	**8 (15.4%)**	**10 (10.2)**	**5 (20.0%)**	**15 (30.2)**
Fatigue	3 (5.8%)	3 (3.1)	2 (8.0%)	3 (6.0)
Chills	2 (3.8%)	2 (2.0)	1 (4.0%)	1 (2.0)
Malaise	1 (1.9%)	1 (1.0)	1 (4.0%)	2 (4.0)
Non-cardiac chest pain	1 (1.9%)	1 (1.0)	1 (4.0%)	1 (2.0)
Chest discomfort	0 (0.0%)	0	2 (8.0%)	3 (6.0)

Immune system disorders	**2 (3.8%)**	**3 (3.1)**	**1 (4.0%)**	**1 (2.0)**
Hypersensitivity	2 (3.8%)	2 (2.0)	1 (4.0%)	1 (2.0)
Injury, poisoning and procedural complications	**2 (3.8%)**	**2 (2.0)**	**1 (4.0%)**	**5 (10.1)**
Infusion related reaction	2 (3.8%)	2 (2.0)	1 (4.0%)	5 (10.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**0 (0.0%)**	**0**	**2 (8.0%)**	**4 (8.0)**
Muscle spasms	0 (0.0%)	0	2 (8.0%)	2 (4.0)
Nervous system disorders	***8 (15.4%)***	***8 (8.2)***	***4 (16.0%)***	***4 (8.0)***
Headache	2 (3.8%)	2 (2.0	2 (8.0%)	2 (4.0)
Paraesthesia	2 (3.8%)	2 (2.0)	1 (4.0%)	1 (2.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**1 (1.9%)**	**1 (1.0)**	**1 (4.0%)**	**2 (4.0)**
Throat irritation	1 (1.9%)	1 (1.0)	1 (4.0%)	1 (2.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**1 (1.9%)**	**1 (1.0)**	**5 (20.0%)**	**37 (74.4)**
Rash pruritic	1 (1.9%)	1 (1.0)	1 (4.0%)	1 (2.0)
Pruritus	0 (0.0%)	0	3 (12.0%)	23 (46.3)

[1] Rate is calculated as the adjusted number of events per 100 years of exposure

(6) 사망 및 중대한 이상사례

- 사망

· 사망은 보고되지 않았다.

- 중대한 이상사례

· PRX-102군의 8명(15.4%)이 총 14개의 SAE를 경험하여 노출 조정된 비율은 100인 연 치료당 14.3건이었고, 아갈시다제 베타 그룹의 6명(24.0%)이 총 11개의 SAE를 경험하여 조정된 비율은 100인 연 치료당 22.1건이었다.

Table 12.11 Summary of serious adverse events by system organ class – Safety set

System Organ Class Preferred Term	PRX-102; N=52		Agalsidase Beta; N=25	
	Number (%) of Subjects	Number of Events (rate)[1]	Number (%) of Subjects	Number of Events (rate)[1]
Any SAE	*8 (15.4%)*	*14 (14.3)*	*6 (24.0%)*	*11 (22.1)*
Cardiac disorders	**1 (1.9%)**	**1 (1.0)**	**3 (12.0%)**	**3 (6.0)**
Atrioventricular block second degree	1 (1.9%)	1 (1.0)	0	0
Atrial fibrillation	0	0	1 (4.0%)	1 (2.0)
Tachycardia	0	0	1 (4.0%)	1 (2.0)
Ventricular tachycardia	0	0	1 (4.0%)	1 (2.0)
Gastrointestinal disorders	**1 (1.9%)**	**1 (1.0)**	**0**	**0**
Protein-losing gastroenteropathy	1 (1.9%)	1 (1.0))	0	0
General disorders and administration site conditions	**1 (1.9%)**	**1 (1.0)**	**2 (8.0%)**	**2 (4.0)**
Hypothermia	1 (1.9%)	1 (1.0)	0	0
Chest pain	0	0	2 (8.0%)	2 (4.0)
Immune system disorders	**1 (1.9%)**	**1 (1.0)**	**0**	**0**
Hypersensitivity	1 (1.9%)	1 (1.0)	0	0
Infections and infestations	**1 (1.9%)**	**1 (1.0)**	**1 (4.0%)**	**2 (4.0)**
Bronchitis	1 (1.9%)	1 (1.0)	0	0
Pneumonia	0	0	1 (4.0%)	1 (2.0)
Sepsis	0	0	1 (4.0%)	1 (2.0)
Injury, poisoning and procedural compl.	**2 (3.8%)**	**2 (2.0)**	**0**	**0**
Contusion	1 (1.9%)	1 (1.0)	0	0
Femur fracture	1 (1.9%)	1 (1.0)	0	0
Investigations	**1 (1.9%)**	**1 (1.0)**	**0**	**0**
Hepatic enzyme increased	1 (1.9%)	1 (1.0))	0	0
Metabolism and nutritional disorders	**1 (1.9%)**	**1 (1.0)**	**0**	**0**
Dehydration	1 (1.9%)	1 (1.0))	0	0
Nervous system disorders	**0**	**0**	**1 (4.0%)**	**1 (2.0)**
Altered state of consciousness	0	0	1 (4.0%)	1 (2.0)
Psychiatric disorders	**0**	**0**	**1 (4.0%)**	**1 (2.0)**
Suicidal ideation	0	0	1 (4.0%)	1 (2.0)
Renal and urinary disorders	**1 (1.9%)**	**1 (1.0)**	**0**	**0**
Acute kidney injury	1 (1.9%)	1 (1.0))	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal dis.	**0**	**0**	**2 (8.0%)**	**2 (4.0)**
Acute respiratory failure	0	0	1 (4.0%)	1 (2.0)
Chronic obstructive pulmonary disease	0	0	1 (4.0%)	1 (2.0)
Surgical and medical procedures	**2 (3.8%)**	**2 (2.0)**	**0**	**0**
Medical device battery replacement	1 (1.9%)	1 (1.0)	0	0
Nephrectomy	1 (1.9%)	1 (1.0)	0	0
Vascular disorders	**2 (3.8%)**	**2 (2.0)**	**0**	**0**
Aortic stenosis	1 (1.9%)	1 (1.0)	0	0
Venous thrombosis limb	1 (1.9%)	1 (1.0)	0	0

[1] Rate is calculated as the adjusted number of events per 100 years of exposure

· 연구 약물과 관련이 있는 것으로 간주된 유일한 SAE는 PRX-102군의 환자에서 발생한 심각한 과민증 사건이었다. 이 사건은 연구 첫날에 발생했으며 주입 관련 반응으로 정의되었다. 환자는 연구에 계속 참여했지만 2차 주입 중에 과민반응이 또 발생하였고(이번에는 중간 강도였다) 그 시점에 중단하였다.

PRX-102 환자의 단백질 소실성 위장병 SAE와 agalsidase beta 환자의 패혈증 SAE는 데이터 수집이 끝날 때까지 해결되지 않았다. 다른 모든 SAE는 해결되었다.

(7) 특정 이상사례

- 주사 부위 반응(ISR)

· PRX-102 환자 6명(11.5%)이 총 7건의 ISR을 경험했고, agalsidase beta 환자 3명(12.0%)이 전체적으로 4건의 ISR을 경험했다.

Table 12.12 Summary of injection site reactions - Safety set

	PRX-102 N=52		Agalsidase Beta N=25	
	Number of patients with at least one event n (%)	Number of events (rate) [1]	Number of patients with at least one event n (%)	Number of events (rate) [1]
All adverse events				
Any TEAE	6 (11.5%)	7 (7.14)	3 (12.0%)	4 (8.05)
Severe TEAE [2]	1 (1.9)	1 (1.02)	0	0
Serious TEAE	1 (1.9)	1 (1.02)	0	0
TEAE leading to withdrawal	0	0	0	0
TEAE leading to death	0	0	0	0
Related adverse events only				
Any related TEAE [3]	2 (3.8%)	2 (2.04)	0	0
Related severe[2] TEAE	0	0	0	0
Related serious TEAE	0	0	0	0

[1] Rate is calculated as the adjusted number of events per 100 years of exposure.
[2] Events classified as "Very Severe" per CTCAE severity in the eCRF are included in the category "Severe".
[3] A TEAE was defined as related if was reported as possibly, probably, or definitely related to study drug.

· PRX-102군에서 정맥 접근이 불량한 ISR 1건은 중증으로 평가되었고, 타박상 1건은 중증으로 간주되었으며, 주입 부위 통증 1건과 주입 부위 유출 1건은 연구 약물과 관련이 있는 것으로 간주되었다. 그러나 이후 검토 후 약물과 관련이 없는 중증의 타박상은 주입 후 11일(54주차 방문)에 발생했기 때문에 ISP이 아닌 것으로 판단되었다.

Table 12.13 Injection site reactions by MedDRA preferred term- Safety set

		PRX-102 N=52		Agalsidase Beta N=25	
System Organ Class	MedDRA Preferred Term	Number of patients with at least one ISR	Number of ISRs	Number of patients with at least one ISR	Number of ISRs
General disorders and administration site conditions	Infusion site pain	1	1	0	0
	Infusion site extravasation	3	4	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	Procedural pain	0	0	1	1
	Contusion[1]	1	1	2	3
Vascular disorders	Poor venous access	1	1	0	0

[1] The events of contusion are not considered injection site reactions based on manual review, but are still included in statistical outputs

- 주입 관련 반응(IRR)

· IRR은 주입 중 또는 주입 후 2시간 이내에 발생하는 주입 관련 반응(IRR)으로 정의되었으며 IRR에는 연구 약물보다는 시술과 관련이 있는 것으로 간주되는 주사 부위 반응(ISR)이 포함되지 않았다. .PRX-102 군에서 11명의 환자(21.2%)가 12회의 주입과 관련된 총 13개의 IRR을 경험했으며, 조정된 비율은 100회의 주입당 0.5건이었

다..아갈시다제 베타 군의 비율은 상당히 높았으며, 6명(24.0%)이 40회의 주입과 관련된 총 51개의 IRR을 경험했으며, 조정된 비율은 100회의 주입당 3.9건이었다. 중증 IRR은 단 1건만 보고되었다. 이는 이전에 보고된 중증 및 심각한 과민증이었다.

Table 12.14 Summary of IRRs occurring within 2 hours of infusion - Safety set

	PRX-102 N=52			Agalsidase Beta N=25		
	Number of patients with at least 1 IRR n (%)	Number of infusions with IRR	Number of IRRs (rate) [1]	Number of patients with at least 1 IRR n (%)	Number of infusions with IRR	Number of IRRs (rate) [1]
Any IRR	11 (21.2%)	12	13 (0.50)	6 (24.0%)	40	51 (3.9)
Severe IRR	1 (1.9%)	1	1 (0.0)	0	0	0
Serious IRR	1 (1.9%)	1	1 (0.0)	0	0	0
IRR leading to withdrawal	1 (1.9%)	1	1 (0.0)	0	0	0

[1] Rate = adjusted rate of events per 100 infusions

· 2년차에 비해 치료 1 년차에 발생할 가능성이 더 높았다. 이는 PRX-102에서 더 두드러졌는데, 치료 2년차에 1회의 주입만이 1 IRR과 관련이 있었다.

남성은 두 치료군 모두에서 IRR을 경험할 가능성이 더 높았다(PRX-102 및 아갈시다제 베타 군에서 남성(31% 및 28%) 대 여성(9% 및 14%). ADA 양성이었던 환자의 보고율은 두 치료군 모두에서 음성이었던 환자보다 높았다(PRX-102군의 경우 33% 대 15%, 아갈시다제 베타의 경우 50% 대 12%).

Table 12.15 Summary of IRRs occurring within 2 hours of infusion, by subgroup – Safety Set

	PRX-102 N=52		Agalsidase Beta N=25	
Gender	**Male N=29**	**Female N=23**	**Male N=18**	**Female N=7**
Number of Events (rate)[1]	11 (0.8)	2 (0.2)	33 (3.5)	18 (4.9)
Number of Infusions	10	2	24	16
Number (%) of Subjects	9 (31.0%)	2 (8.7%)	5 (27.8%)	1 (14.3%)
ADA Status	**Negative N=34**	**Positive N=18**	**Negative N=17**	**Positive N=8**
Number of Events (rate)[1]	5 (0.3)	8 (0.9)	19 (2.2)	32 (7.5)
Number of Infusions	5	7	17	23
Number (%) of Subjects	5 (14.7%)	6 (33.3%)	2 (11.8%)	4 (50.0%)
FD Classification	**Classic N=27**	**Non-Classic N=25**	**Classic N=14**	**Non-Classic N=11**
Number of Events (rate)[1]	10 (0.8)	3 (0.2)	33 (4.5)	18 (3.1)
Number of Infusions	9	3	24	16
Number (%) of Subjects	8 (29.6%)	3 (12.0%)	5 (35.7%)	1 (9.1%)
Region	**US N=33**	**ex-US N=19**	**US N=18**	**ex-US N=7**
Number of Events (rate)[1]	9 (0.6)	4 (0.4)	32 (3.3)	19 (5.5)
Number of Infusions	8	4	28	12
Number (%) of Subjects	8 (24.2%)	3 (15.8%)	5 (27.8%)	1 (14.3%)

[1] Rate = adjusted rate of events per 100 infusions

- 급성 신장 손상

· 급성 신장 손상은 혈청 크레아티닌 수치가 이전 결과에 비하여 ≥1.5-fold 증가로 정의 되었다. PRX-102군의 환자에서 AKI의 AE가 한 건 보고되었다. 관련은 없는 것으로 복되었으며 3일내에 회복되었다.

· 기타 관련 신장 사건으로는 PRX-102군의 한 환자에서 중증의 연구 제품과 확실히 관련이 있는 막증식성 사구체신염 사건을 경험했으며, 이로 인해 치료 중단이 초래되었다. PRX-102군의 환자는 말기 신장 질환(비중대, 중증)으로 진단받고, 연구 치료를 시작한 지 약 6.5개월 후 연구에서 탈퇴했다. 관련이 없는 것으로 보고되었으며 임상시험 전에 악화된 신장 기능을 가진 환자로 이 후 신장 이식을 받았다.

(8) 시험요법 중단으로 이어진 이상사례

· PRX-102군의 2명은 임상시험을 중단하였으며 과민반응과, 말기 신장 질환이었다.

(9) 임상실험실적 평가

· 대부분의 값은 정상 범위 내에 있었다.

(10) 활력징후, 신체검사 소견

· 심전도 결과 기준시점에 모든 유형의 이상 소견이 PRX-102 환자 5명(9.6%)과 아갈시다제 베타 환자 2명(8.0%)에서 발견되었다. 104주차에 이 수치는 각각 2명(3.8%)과 2명(8.0%)이었다.

9) 면역원성 결과

· 기저시점에 ADA양성을 나타낸 대상자의 비율은 PRX-102의 경우 34.6%, 아갈시다제 베타군 32.0%이었다. ADA양성 반응을 보인 환자 중 각 치료군에서 한 명을 제외한 모든 환자가 중화 항체에 대해서도 양성 반응을 보였다.

· 양성 반응을 보인 모든 환자가 남성이었다. PRX-102군 29명의 남성 중 18명(62.1%)이 ADA 양성을 나타냈으며 23명의 여성 중 기준선에서 ADA 양성 반응을 보인 사람은 없었다. 아갈시다제베타군 18명의 남성 중 8명(44.4%)이 ADA 양성을 나타냈으며 73명의 여성 중 기준선에서 ADA 양성 반응을 보인 사람은 없었다. 양성 환자 18명 모두 효소 부분에 대한 항체가 검출되었고, 3명은 PEG 부분에 대한 항체가 있었으며, 식물 글리칸 부분에 대한 항체는 없었다.

· PRX-102군에서 치료로 인해 발생한 IgG ADA는 6명(11.5%)의 환자에서, 아갈시다제베타군에서 5명(20.0%)에서 관찰되었다.

· PRX-102군에서 초기에 양성이었던 18명의 환자 중 5명(27.8%)이 음성이 되었고, 초기에 음성이었던 34명의 환자 중 1명(2.9%)이 양성이 되었다. 아갈시다제베타군에서 그 수는 각각 8명 중 1명(12.5%)과 17명 중 0명이었다.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- **[PB-102-F30]** 레프라갈(아갈시다제 알파)를 투여받고 있는 파브리병 환자를 대상으로 PRX-102의 안전성과 유효성을 분석하기 위한 공개 임상시험

- 시험방법 : 아갈시다제알파를 페구니갈시다제알파(2주마다 1 mg/kg IV투여)로 전환하여 12개월 동안 투여하는 공개, 전환 연구
- 시험대상군 및 대상자수 : 이전에 아갈시다제알파로 2년 이상 치료받은 성인 남성 또는 여성 파브리병환자 22명
- 목적 : 안전성 및 탐색적 유효성 평가
- 결과

· 안전성 : 이전에 아갈시다제알파를 투여받고 있는 환자에게 이 약으로 전환하여 투여시 내약성이 있었음. 이 약을 투여받은 22.7%의 대상자에서 주입관련 반응이 보고되었으며 이 중 2건은 중대한 이상사례인 제1종 과민증이었다. 7명의 대상아가 ADA 양성이었으며 이중 2명은 기저치에 ADA양성이었다.

· 탐색적 유효성 : 연율로 환산한 eGFR 기울기의 평균(SE)은 전환 전 -5.90mL/min/1.73 m^2/year(1.34)에서 이 약으로 전환 후 -1.19mL/min/1.73 m^2/year(1.77)로, 치료전환 전후 변화는 4.70mL/min/1.73 m^2/year(2.26)이었다. 이 약 투여 12개월 후 기저치에 비해 혈장 lyso-Gb3 및 혈장 Gb3 수치가 감소하였다.

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- [PB-102-F50] 이전에 ERT(아갈시다제알파(Replagal) 또는 아갈시다제베타(Fabrazyme))를 받은 파브리병 환자에서 케구니갈시다제 2.0mg/kg으로 전환투여 후 안전성, 유효성 및 약동학 평가를 위한 공개, 전환 제3상 임상시험

- 시험방법 : 이전에 아갈시다제알파(Replagal) 또는 아갈시다제베타(Fabrazyme)를 투여받은 환자에게 52주 동안 페구니갈시다제알파(4주마다 2.0 mg/kg IV투여) 투여하는 공개, 전환 연구
- 시험대상군 및 대상자수 : 이전에 아갈시다제알파 또는 아갈시다제베타로 3년 이상 치료받은 성인 남성 또는 여성 파브리병 환자 30명
- 목적 : 안전성, 탐색적 유효성 및 약동학 평가
- 결과 : 치료중단을 초래한 이상사례는 없었으며, 약물이상반응으로는 주입관련반응이 16.7%로 보고되었다. 10명의 대상자가 기저치에 이 약에 대한 ADA가 있었으며 이 약 투여 후 ADA가 새로 생성된 대상자는 없었다. eGFR, UPCR로 측정한 신장기능은 안정되게 유지되었음. 혈장 lyso-Gb3 및 혈장 Gb3 수치는 약간 증가하거나 안정적으로 유지되었다.

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 면역원성에 대한 통합 분석 보고서 제출

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6)

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 3상 핵심 임상시험(PB-102-F20)에서 신청제품과 파브라자임(아갈시다제 베타)는 시간에 따른 eGFR 값의 신뢰구간과 두 치료군의 eGFR 기울기가 잘 겹치며, 신뢰구간의 하한은 비열등성 한계인 3.0mL/분/1.73m^2/년보다 높아 PRX-102가 아갈시다제베타와 비교했을 때 비열등함을 나타냈다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- PB-102-20 임상시험에서 PRX-102는 긍정적인 안전 프로필을 보였다. 내약성이 있었으며 주요 안전 문제는 관찰되지 않았으며, 이 제품에 대한 이전 연구에서 보고된 내용 및/또는 ERT에 대해 예상되는 내용과 일치했다. 사망자는 없었고, PRX-102 환자 2명(3.8%)이이 AE로 인해 연구에서 철수했으며, 그 중 1명은 연구 제품과 관련이 없는 것으로 간주되었다. 아갈시다제베타와 비교했을 때, TEAE가 있는 환자의 전체 비율은 약간 낮았으며, TEAE가 하나 이상 있는 환자의 경우 90.4% 대 96.0%였다. SAE의 경우 사건이 발생한 환자 비율은 15.4% 대 24.0%였고, 관련 TEAE의 경우 사건이 발생한 환자 비율은 40.4% 대 44.0%였다. 발생한 유일한 관련 SAE는 PRX-102 환자에게서 발생했으며 치료 첫날에 발생한 과민반응이었다. 두 치료 그룹 모두에서 예상되는 성별 차이가 나타났으며 관련 TEAE, 중증 TEAE, 심각한 TEAE의 비율이 모두 남성에게 더 높았다.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- 해당사항 없음

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

• 유효성의 타당성

- 이 약에 대한 ADA 음성이고, ERT 경험이 없는(ERT 경험이 없거나 26주를 초과하여 ERT를 투여받지 않음) 파브리병 성인 환자에 대한 1/2상 임상시험(PB-102-F01/PB-102-F02)에서 이 약을 투여시 혈장 lyso-Gb3 감소 및 신장 생검 검체를 BLISS(Barisoni Lipid Inclusion Scoring System)로 평가 결과 Gb3 봉입체 감소를 확인하였음
- ERT(아갈시다제베타) 경험이 있는 파브리병 성인 환자를 대상으로 한 무작위 배정, 이중 눈가림, 활성 대조, 3상 임상시험(PB-102-F20)에서 2주마다 이 약(1mg/kg 정맥주입) 또는 아갈시다제베타(1mg/kg 정맥주입)를 투여시, 1차 유효성 평가변수인 104주 동안 평가한 eGFR(eGFR 기울기)의 연간 변화율은 이 약에서 -2.4mL/min/1.73m^2/년, 아갈시다제베타에서 -2.3mL/min/1.73m^2/년이었음. 치료군 간 차이의 추정치는 -0.1mL/min/1.73m^2/년(95% CI: -2.3, 2.1)으로 95% 신뢰구간 하한이 -3.0mL/min/1.73m^2/년을 초과하여 기허가된 아갈시다제베타와의 비열등성을 입증하였음.

• 안전성의 타당성

- 핵심 3상 임상시험(PB-102-F20)에서 환자들은 최소 104주 동안 2주마다 1mg/kg의 이 약을 정맥주입 받았으며 이 약과 관련된 사망은 보고되지 않았음. 이 약에서 보고된 가장 흔한 이상사례는 주입 관련 반응으로 32%이었고, 비인두염과 두통이 각각 21%, 설사 19%, 피로와 오심이 각각 17%, 등 통증, 사지 통증, 부비동염이 각각 15%이었음. 이 약 투여군과 아갈시다제베타 투여군에서 과민반응 및 주입관련 반응은 유사하였음
- 이전에 ERT 경험이 있는 환자는 이전에 ERT 경험이 없는 환자에 비해 기저치에 이 약에 대한 ADA가 높았음. 이전 ERT에 대한 IgG 항 약물 항체(ADA)를 가진 환자 및 이 약에 대한 ADA가 발생한 환자에서 과민반응 또는 주입 관련 반응이 더 자주 관찰되었으며 관련 내용은 사용상의 주의사항에 반영되어 있음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

• 유럽 2023.5.4., 미국 2023.5.9.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

• 유사품목과의 허가사항 비교

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	광동제약(주)	허가일	‘26.05.
제품명	엘파브리오주 (페구니갈시다제알파)	위해성관리계획 번호	v1.0
주성분 및 함량	페구니갈시다제 알파 20.0 밀리그램		
효능·효과	파브리병(α-galactosidase A결핍)으로 확진된 성인 환자의 장기간 효소 대체요법		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
과민반응(주입 관련)	· 일반적인 의약품 감시활동 · 추가적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사	· 첨부문서(안) · 환자용 사용설명서 · 전문가용 설명자료
2. 중요한 잠재적 위해성		
-	-	-
3. 중요한 부족정보		
-	-	-