의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2020.11.18.</td><td>접수번호</td><td>20200125987</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">자료제출의약품(■ 최초, □ 변경)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">바이엘코리아(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">지비주[다목토코그알파페골(혈액응고인자VIII, 유전자재조합)]</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">다목토코그알파페골(혈액응고인자VIII, 유전자재조합)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">제형 : 용액용동결건조분말주사제
함량 : 1 바이알 중,
· 다목토코그알파페골(혈액응고인자VIII, 유전자재조합)/500, 1000, 2000,3000 아이.유</td></tr>
<tr><td rowspan="2">신청
사항</td><td>효능효과</td><td colspan="3">이 약은 이전에 치료받은 적이 있는 혈우병 A환자(혈액응고 제8인자의 선천성 결핍) 성인 및 청소년(12세 이상)에서 다음의 경우에 사용된다.
• 출혈 에피소드의 보충요법(on-demand) 및 억제
• 수술 전후 출혈의 관리
• 출혈 에피소드의 빈도 감소를 위한 일상적 예방요법(routine prophylaxis)
이 약은 본 빌레브란트 환자의 치료에는 사용되지 않는다.</td></tr>
<tr><td>용법용량</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td rowspan="5">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2022.07.05.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td></td><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">미국(FDA) : 2018.08.29.
유럽(EMA) : 2018.10.18.</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>첨단제품허가담당관</td><td>허가담당자</td><td>최선림 심사원, 남주선 연구관, 김남수 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>생물제제과(안유,기시)
혈액제제검정과(기시 시험법)
바이오의약품품질관리과(RMP)
제품화지원팀(임상통계)</td><td>심사담당자</td><td>(안유, 기시) 박상미 주무관, 김영훈 연구관, 김재옥 과장
(기시 시험법) 김병호 심사원, 심선보 연구관, 손경희 과장</td></tr>
</table>

	첨부물(구강소화기기과, 심혈영상기기과)		(RMP) 이진영 주무관, 김영림 연구관, 김은주 과장 (임상통계) 박애란 심사원, 김문신 연구관, 최영주 과장 (구강소화기기과) 양지훈 심사관, 강신영 주무관, 임천일 연구관, 고용석 과장 (심혈영상기기과) 이정주 주무관, 김형범 연구관, 이원규 과장
GMP* 평가부서	바이오의약품품질관리과	**GMP 담당자**	김진수 심사원, 지영혜 사무관, 문은희 과장

* 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

이 약은 이전에 치료받은 적이 있는 혈우병 A환자(혈액응고 제8인자의 선천성 결핍) 성인 및 청소년(12세 이상)에서 다음의 경우에 사용된다.

- 출혈 에피소드의 보충요법(on-demand) 및 억제
- 수술 전후 출혈의 관리
- 출혈 에피소드의 빈도 감소를 위한 일상적 예방요법(routine prophylaxis)

이 약은 본 빌레브란트 환자의 치료에는 사용되지 않는다.

○ 용법·용량

이 약은 정맥주사용으로 사용한다.

이 약은 혈우병에 대한 치료 경험이 있는 의사의 감독 하에 투여되어야 한다.

지혈을 위한 보충요법의 투여량과 투여기간은 환자의 필요(체중, 지혈 기능의 이상, 출혈의 부위 및 정도/중증도 및 제8인자 필요 레벨)에 따라 개별적으로 결정되어야 한다.

제8인자의 단위는 국제단위(International Units, IU)로 표기하며, 이는 현재 제8인자 제품의 WHO 농도 기준에 따른 것이다. 제8인자의 혈장 내 활성은 % (정상 사람 혈장과 비교하여) 또는 IU (혈장 내 제8인자 국제 기준과 비교하여)중 선호되는 것으로 표기된다.

제8인자의 1IU는 정상 사람 혈장 1mL에 함유된 제8인자의 활성에 해당한다. 제8인자의 투여량 계산은 Kg당 1IU의 제8인자가 혈장 내 제8인자의 활성을 정상 혈장내 활성의 1.5-2.5%만큼 증가시킨다는 경험적 연구 결과를 바탕으로 한 것이다.

치료효과를 평가하는 데 가장 중요한 요소는 혈액응고 제8인자의 임상효과이다. 때로는 만족스러운 임상결과를 얻기 위해서 계산된 투여량보다 더 투여하는 게 필요할 수도 있다. 만약 계산된 투여량으로 예상했던 제 8인자의 농도가 기대치에 못 미치거나 출혈이 조절되지 않으면, 환자 체내의 억제 인자(Circulating inhibitor) 또는 항페길화 항체(anti-PEG antibodies)의 존재 여부를 의심해야 한다 (2. 다음 환자에게 신중히 투여할 것 2)중화항체(억제인자), 3) PEG(Polyethylene Glycol)에 대한 면역반응 참조).

투여 속도

이 약을 전체 투여량에 따라 1-15분동안 정맥 주사로 투여한다. 환자 개개인의 반응에 따라 투여 속도를 조절한다 (최대 주입 속도: 2.5mL/분)

이 약의 각 바이알 라벨에는 혈액응고 제 8인자(이하 제 8인자, VIII인자)의 실제 역가가 국제단위(IU)로 표시되어 있다. 표시된 역가는 비색법 (chromogenic assay)에 근거를 하고 있다.

최대 권장 투여 용량은 약6000 IU이다 (바이알 크기로 반올림됨) (14. 전문가를 위한 정보 2) 임상시험정보 참조).

출혈 시 보충요법 (On demand treatment)

이 약의 투여량의 계산은 체중 1kg당 제 8인자 1IU가 제 8인자 혈중 농도를 2IU/dL 증가시킨다는 경험적 연구 결과에 근거하고 있다. 이 약의 투여량은 다음의 계산식을 사용하여 결정된다:

투여량 (IU) = 체중(kg) x 필요한 제 8인자 증가치 (정상의 % 또는 IU/dL) x 예상된/관찰된 회복률의 상대적 수치 (예를 들어 회복률이 IU/kg 당2.0 IU/dL일 경우 0.5)

제 8인자의 예상 증가치 (IU/dL 또는 정상의 %) = [총 용량 (IU)/체중(kg)]x2 (IU/kg 당IU/dL).

회복률 “2%”는 “이 약 1IU/kg이 제 8인자의 활성을 2% 증가시킴”을 의미한다.

이 약의 필요한 용량은 출혈 양상이나 출혈 정도에 따라 결정된다.

아래 표에 나타난 출혈이 발생한 경우, 제 8인자활성이 주어진 시간동안 제시된 혈장 내 활성 수준([정상의 %] [IU/dL])이하로 떨어져서는 안된다. 출혈 발생 시용량 결정은 아래의 표를 참고한다.

표 1: 12세 이상의 청소년 및 성인에게서 출혈이 발생한 경우 및 출혈 시 보충요법 시 투여량 결정 지침

출혈/출혈성 이벤트의 수준	필요한 혈중 제 8인자 농도 (% 또는 IU/dL)	투여 간격 (시간)	치료 기간
경미한 출혈 (예. 초기 혈관절증, 경증 근육 출혈,구강 출혈)	20-40	매 24-48 시간마다 반복투여	출혈이 해소될 때까지
중등도의 출혈 (예. 보다 광범위한 혈관절증, 근육 출혈 또는 혈종)	30-60	매 24-48시간마다 반복투여	출혈이 해소될 때까지
중증의 출혈 (예. 두개 내, 복강 내 또는 흉곽 내 출혈, 위장 출혈, 중추신경계 출혈, 인두뒤 또는 후복막 공간 또는 장요근초 내 출혈, 생명 또는 사지를 위협하는 정도의 출혈)	60-100	매 8-24시간마다 반복투여	출혈이 해소될 때까지

수술 전후 관리

수술 전후 관리를 위한 이 약의 투여 지침은 아래 표2와 같다.

제8인자 활성도가 목표 범위 혹은 그 이상으로 유지될 수 있도록 한다.

표2. 12세 이상의 청소년 및 성인에게서 수술 전후 관리(수술 중의)를 위한 투여량 결정 지침

수술 종류	필요한 제 8인자 농도 (% 또는 IU/dL)	투여 간격 (시간)	투여 기간 (일)
경미한 수술 (예. 발치)	30-60 (수술 전후)	매 24시간마다	출혈이 해소될 때까지 최소 1일

대수술 (두개 내, 복강 내, 흉곽 내 또는 관절 치환술)	80-100 (수술 전후)	매 12-24시간마다 반복 투여	상처가 적절히 치유될 때까지 투여함. 그 후로는 적어도 추가 7일 동안 제 8인자 활성을 30 ~ 60 % (IU/dL)로 유지할 수 있도록 치료를 계속한다.

일상적 예방요법 (Routine prophylaxis)

- 초기 권장 용량은 30~40 IU/kg 투여이며 매1주마다 2번씩 투여한다.
- 출혈 에피소드에 따른 조절 요법:

◦ 5일 간격 45~60 IU/kg 투여요법으로 조절할 수 있다

◦ 개개인에 따라 투여간격을 더 줄이거나 늘려서 요법을 조절할 수 있다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분 및 첨가제에 과민증을 가진 환자

2) 마우스 또는 햄스터 단백질에 과민증을 가진 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 과민반응: 아나필락시스를 포함한 과민반응이 일어날 수 있다. 환자는 투여 중 가슴압박감, 어지러움, 경미한 저혈압, 구토 등과 같이 아나필락시스 반응으로 진행될 수 있는 과민반응의 초기증상에 대하여 인지하고 있어야 하며 증상 및 과민반응 치료는 적절히 시작되어야 한다. 만약 알레르기 또는 아나필락시스 반응이 발생하면 이 약의 투여를 즉시 중단해야 한다. 아나필락시스의 경우 표준 치료요법이 시행되어야 한다. 또한 과민반응은 PEG(폴리에틸렌글리콜)에 저항하는 항체와 연관되어 있을 수 있다 (2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 3)PEG에 대한 면역반응 참조).

2) 중화항체(억제인자): A형 혈우병 환자에게 이 약을 투여했을 때 제 8인자에 대한 중화항체(억제인자)가 생성될 수 있다. 이 억제인자들은 주로 제 8인자의 응혈원 활성(procoagulant activity)에 대한 IgG 면역글로불린이며 modified Bethesda 분석을 실시하여 혈장 내 억제인자의 농도를 Bethesda Units (BU)로 확인할 수 있다. 억제인자 생성의 위험은 제 8인자의 투여와 관련이 있고, 투여 첫 20일에 가장 높고 다른 유전적 환경적 요인과도 관련이 있다. 드물게, 제 8인자투여 100일 이후에 형성되기도 한다. 일반적으로 이 약을 포함하여 제 8인자 제제를 투여 받는 모든 환자들은 적절한 임상적 관찰과 실험실 검사로 억제인자 생성에 대해 주의 깊게 모니터링 하여야 한다.

3) PEG에 대한 면역반응: 주로 6세 미만 (44명 중 10명)의 환자들에게서 이 약의 노출 첫 4일안에 급성 과민반응 및/또는 약효 소실과 같은 항PEG항체와 관련된 임상 면역 반응이 나타났다. 6세 이상의 환자 1명에게 (163명중 1명) 이 약 노출 4일 후 항PEG IgM 항체의 증가와 관련된 면역반응이 나타났다(2. 다음환자에는 신중히 투여할 것 1)과민반응, 3.

약물이상반응 2)면역원성, 7. 소아에 대한 투여 참조).
이 임상 면역반응은 일시적이며 제 8인자 항체가 없을 때 일어났으며 환자들은 이전의 효과적인 제 8인자 치료를 지연없이 재개할 수 있었다. 약효 감소에 대한 임상적 의심이 있을 경우에 제 8인자 항체 검사와 (2. 다음환자에는 신중히 투여할 것 2) 중화항체(억제인자) 참조) 제 8인자 회복검사가 권장된다.
제 8인자 항체가 없는 경우에도 이 약 투여후의 제 8인자의 낮은 농도수준은 항PEG 항체로 인한 약효 소실을 나타낸다. 이 경우에는 이 약을 중단하고 이전의 효과적인 제 8인자 제제로 교체해야 한다.
4) 심혈관계 위험인자 또는 심혈관계 질환을 가진 혈우병 환자가 제8인자 제제 치료를 통해 혈액 응고가 정상화된 경우, 비 혈우병 환자와 동일한 심혈관계 질환 발생의 위험이 있을 수 있다.
5) 카테터 관련 감염: 중심정맥관(CVAD) 삽입이 요구될 경우, 국소 감염, 균혈증 및 카테터 부위 혈전증과 같은 중심정맥관 삽입에 관련된 합병증에 대한 위험이 고려되어야 한다.

3. 약물이상반응

임상시험에서 가장 빈번하게 발생한 이상 사례는 (5% 이상) 이전에 치료경험이 있는 환자(PTPs, Previously-treated patients)에게 있어서 두통, 기침과 발열이었다.
1) 임상 경험
이 약의 안전성은 임상 1상 및 3상 총 3건의 임상시험(1상 1건, 3상 2건(PROTECT VIII(억제인자 발생으로 수술한 환자를 제외한 수술이 유일한 방법인 환자 제외)과 PROTECT Kids)에서 221명 환자(12세 이상 148명, 12세 미만 73명)를 대상으로 평가하였다. 12세 이상의 148명의 환자의 임상시험 참가기간의 중앙값은 713일이었다. 총 노출일은 18,432일이며, 대상자 당 중앙값 131(범위: 1~309)을 갖는다. 12세 미만 소아환자를 대상으로 한 참가기간의 중앙값은 237일이며, 총 노출일 3219일, 대상자 당 중앙값은 53(범위: 1~68)이었다.
임상시험기간동안 보고된 이상반응은 신체기관분류(SOC)에 따라 분류한 표 3과 같다. 빈도는 매우 흔함 (1/10 이상), 흔함 (1/100 이상에서 1/10 미만), 흔하지 않음 (1/1,000 이상에서 1/100 미만), 드묾 (1/10,000이상에서 1/1,000 미만), 매우 드묾 (1/10,000미만); 알려지지 않음 (주어진 자료에서 측정 불가능)으로 정의하였다.

표 3: 이 약에 대하여 보고된 약물이상반응

신체기관분류 (MedDRA Standard System Organ Class)	대표 용어 및 약물이상반응 빈도 (n, %) n=221		
	매우 흔함	흔함	흔하지 않음
위장관계 이상		복통(9, 4.1%), 구역(9, 4.1%), 구토(10, 4.5%)	
일반적 증상 및 투여부위 이상		주사부위반응*(4, 1.8%), 발열(20, 9.0%)	
면역계 이상		과민반응(8, 3.6%)	
신경계 이상	두통(29, 13.1%)	어지러움(3, 1.4%)	미각이상(1, 0.5%)
정신계 이상		불면증(5, 2.3%)	

호흡, 흉부, 종격 이상		기침(18, 8.1%)	
피부 및 피하조직		홍반**(3, 1.4%), 발진***(9, 4.1%)	소양증(2, 0.9%)
혈관계 이상			홍조(1, 0.5%)

*주사부위의 가려움증, 주사부위의 발진과 혈관 구멍부위의 가려움증을 포함

**홍반과 다형성홍반을 포함

***발진과 구진발진을 포함

장기 안전성 (연장) 연구

임상시험 PROTECT VIII에서, 성인 및 12세 초과의 청소년 환자 121명이 연장 연구에서 치료를 지속하였다. 임상시험에 참여한 전체 기간(주 연구+연장 연구)의 중앙값은 3.9년 (범위: 0.8~7.0년)이었다. 환자들의 대상자 당 총 노출일은 중앙값 224일 (범위: 23-698일)이었다. 36명의 환자는 5년 이상 치료받았다. 본 연구와 연장 연구의 모든 환자들의 총 노출일은 33437일이었다.

임상시험 PROTECT Kids에서, 12살 미만의 환자 73명 중 59명이 연장 연구에서 치료를 지속하였다. 임상시험에 참여한 전체 기간(주 연구+연장 연구)의 중앙값은 5.8년(범위: 1.0-6.6년) 이었으며, 환자들의 대상자 당 총 노출일은 중앙값 430일(범위: 98-671)이였고, 39명의 환자는 5년 이상 치료받았다.

임상시험에 참여한 모든 환자에서 이 약의 대상자 당 총 노출일의 중앙값은 237일 (최소-최대: 1-698)이었다.

전반적으로, 두 연장 연구에서 5년 이상의 치료기간을 나타낸 환자는 75명이었다.

임상시험 PROTECT VIII과 소아 연장 연구(PROTECT Kids)에서 안전성 프로파일의 변화는 나타나지 않았다.

2) 면역원성

면역원성은 이전에 치료 경험이 있는12세 이상의 중증의 혈우병 A로 진단되어 이 약의 노출일 150일 이상인 청소년 및 성인환자 158명(수술환자 포함)을 대상으로 평가되었다. 그 중에 이전에 치료 경험이 있는 12세 미만이 73명이 포함되었다 (7. 소아에 대한 투여 참조)

제 8인자 억제인자

제 8인자 억제인자에 대한 확인되거나 새롭게 보고된 건은 없었다. 수술 중인 1명의 성인 환자에서 1개의 확인되지 않은 낮은 역가의 제 8인자 항체(1.7 BU/mL)가 양성으로 보고되었다.

항PEG항체

PEG에 대한 면역원성은 항PEG스크리닝과 특정 IgM 항PEG ELISA분석법을 통하여 평가되었다. 1명 (19세)의 천식환자는 이 약이 투여된 4일 후에 임상적 과민반응이 나타났다. 이 환자에게는 두통, 복통, 호흡곤란과 홍조증상이 나타났으며 이 모든 증상들은 천식의 표준치료 후에 회복되었다. 추가적인 의료 조치는 필요하지 않았다. 이는 후속방문의 재검사에서 음성반응이 나왔고, IgM 항PEG항체 역가의 일시적인 증가와 관련되어 있다. 이 약의 5번째 노출일 이후 연장연구가 종료될 때까지 약물의 유효성을 소실시키거나 과민반응을 일으키는 PEG 에 대한 임상적 면역반응이 나타나는 경우는 없었다..

4. 일반적 주의

1) 아나필락시스를 포함한 과민반응이 이 약에서 일어날 수 있다. 만약 알레르기 또는 아나필락시스 반응이 발생하면 이 약의 투여를 즉시 중단해야 한다.

2) 일반적으로 이 약을 포함하여 제 8인자 제제를 투여 받는 모든 환자들은 적절한 임상적 관찰과 실험실 검사로 억제인자 생성에 대해 주의 깊게 모니터링 하여야 한다.

투여 모니터링

투여 중에 적절한 제8인자 수준을 결정하여 충분한 제8인자 수준에 도달하였는지 확인하는 것이 권고된다. 개개인의 환자들은 제8인자에 대한 반응이 다양하게 나타날 수 있어, 다른 반감기 및 회복률을 보일 수 있다. 저체중 혹은 과체중 환자에서 체중에 따른 용량 조절이 필요할 수 있다. 특히 대수술 중에 투여되는 경우, 응고분석법을 통해 정밀하게 대체요법이 모니터링 되어야 한다 (혈장 내 제8인자 활성).

실험실 검사인 aPTT (activated partial thromboplastin time)에 기반한 one stage 응고분석법은 환자의 혈액 검체 내의 제8인자 활성을 결정하는 것으로, 혈장의 제8인자 활성 결과가 함량분석에 사용하는 aPTT 시약의 종류와 표준품에 따라, 제8인자 활성이 고평가 혹은 저평가 될 수 있다.

비색법 (chromogenic assay)은 이 약의 제8인자 활성을 정확하게 측정하기 위해 사용될 수 있다. 그러나 aPTT를 기반으로 한 one-stage 분석법에서 얻은 결과와 큰 불일치가 나타날 수 있다. 이는 이 약의 제 8인자 활성을 모니터링할 때 및 실험실 그리고/또는 함량시험에 사용되는 시약을 바꿀 때 중요하다. 따라서, 분석법의 적합성이 확인되어야 한다.

개량된(modified) 장기 지속형 제 8인자 약제의 경우, one-stage 응고분석법의 표준품이나 aPTT 시약에 따라 제8인자 활성이 고평가 혹은 저평가되는 경향이 더 높은 것으로 알려져 있다. 현장 연구(field study)는 이 약의 제8인자 활성은 혈장에서 밸리데이션된 비색법 또는 one-stage 분석법을 통해 정확하게 측정됨을 나타냈다. 이 현장 연구에서. 특정 실리카를 기반으로 한 one-stage 분석은 이 약의 혈장 검체에서의 제8인자 활성을 낮게 나타냈다.

3) 약효 감소에 대한 임상적 의심이 있을 경우에 제 8인자 항체 검사와 (2. 다음환자에는 신중히 투여할 것 2) 중화항체(억제인자) 참조) 제 8인자 회복검사가 권장된다.

4) 심혈관계 위험인자 또는 심혈관계 질환을 가진 혈우병 A 환자가 제8인자 제제 치료를 통해 혈액 응고가 정상화된 경우, 비 혈우병 환자와 동일한 심혈관계 질환 발생의 위험이 있을 수 있다.

5) 중심정맥관(CVAD) 삽입이 요구될 경우, 국소 감염, 균혈증 및 카테터 부위 혈전증과 같은 중심정맥관 삽입에 관련된 합병증에 대한 위험이 고려되어야 한다.

6) 기계 운전 및 사용 능력에 미치는 영향: 이 약은 운전이나 기계를 사용하는 능력에 영향을 끼치지 않는다.

5. 상호작용

사람 혈액응고 제8인자 제품과 다른 약의 상호작용은 보고되지 않았다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부 및 수유부

이 약에 대한 동물을 이용한 생식독성실험은 수행되지 않았다. 여성에게서의 혈우병 A의 유병률은 드물기 때문에, 임신 및 수유기간 동안 제 8인자의 사용과 관련된 경험은 없다. 따라서 임신이나 수유 중에는 명백한 이유가 있을 때만 이 약을 투여한다.

7. 소아에 대한 투여

이 약은 이전에 치료받은 적 없는 환자들(PUPs, previously untreated patients)에게 사용하지 않는다.

이 약은 12세미만의 소아환자들에게 사용하지 않는다.

12세미만 (6세미만의 이전에 치료받았던 44명의 환자, 6세이상, 12세미만의 이전에 치료받았던 29명의 환자)의 이전에 치료경험이 있는73명의 소아환자들을 대상으로 한 임상시험에서 6세미만의 어린이들에게서 PEG에 대한 면역반응으로 인한 이상반응이 관찰되었다. 6세 미만의 환자군 23%에서 이 약에 노출이 된 첫 4일동안 항PEG IgM 중화항체로 인한 약효 감소가 관찰되었다. 7%의 환자들에게서 과민반응과 약효 감소가 함께 관찰되었다 (2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 3)PEG에 대한 면역반응 참조). 이 면역반응은 일시적이었으며, PEG에 대한 면역반응의 유발인자나 예측변수에 대해서는 알려지지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

이 약의 임상시험에는 65세 이상의 대상자가 포함되지 않았다. 다른 환자와 마찬가지로 고령자에 대해서도 환자 개인의 상태에 따라 용량을 결정해야 한다.

9. 신장애 환자에 대한 투여

임상시험에서 신장애 환자에 대한 용량 조절은 연구되지 않았다.

10. 간장애 환자에 대한 투여

임상시험에서 간장애 환자에 대한 용량 조절은 연구되지 않았다.

11. 과량투여시의 처치

과량투여시의 증상은 보고된 바 없다.

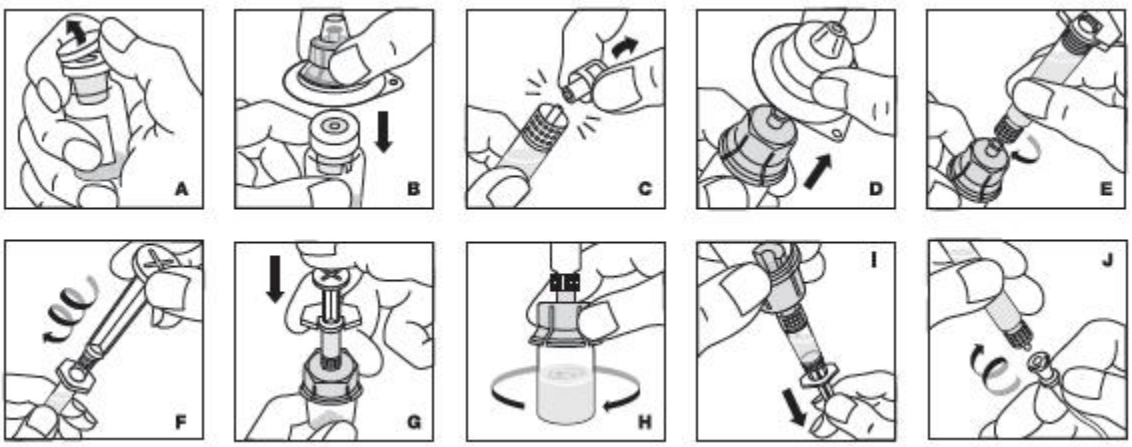
12. 적용상의 주의사항

재구성된 약은 용액 중의 잠재 불용성 미립자를 제거하기 위하여 투여 전 반드시 여과 과정을 거쳐야 한다. 여과는 바이알어댑터를 사용하여 할 수 있다.

① 개봉되지 않은 약과 시린지를 모두 손으로 37℃ (99°F)가 넘지 않도록 따뜻하게 한다.

② 이 약의 보호캡을 제거한다 (그림 A). 고무 마개를 알코올로 소독하고 손으로 만지지 않도록 주의한다.

③ 단단하고 미끄럽지 않은 테이블에 바이알을 놓는다. 바이알 어댑터의 플라스틱 하우징의 종이 커버를 벗긴다. 이때 플라스틱 하우징에서 바이알 어댑터를 꺼내지 않는다. 어댑터 하우징을 잡은 상태로 이 약의 상단부에 대고 단단히 누른다 (그림 B). 바이알어댑터는 이 약의 상단에 딸깍 소리를 내며 고정된다. 이 단계에서는 아직 바이알어댑터의 플라스틱 용기를 제거하면 안된다.
④ 시린지의 몸통을 잡고, 끝부분의 시린지 캡을 끊어낸다(부러뜨린다) (그림 C). 손이나 다른 표면에 시린지 끝이 닿지 않도록 한다. 나중 사용을 위해 시린지를 적절한 곳에 둔다.
⑤ 어댑터의 블리스터 팩을 제거한다 (그림 D).
⑥ 프리필드시린지를 바이알 어댑터의 끝에 시계방향으로 돌리면서 부착한다 (그림 E).
⑦ 플런저 막대의 윗부분을 잡고 포장에서 꺼낸다. 이 때, 플런저 막대의 옆면과 끝 부분에 손이 닿는 것을 피한다. 플런저 막대의 아랫부분을 시린지의 고무 마개 방향으로 시계방향으로 돌려 넣어 고정되도록 부착한다(그림 F).
⑧ 플런저 막대를 천천히 아래로 눌러 주사용수를 바이알에 밀어 넣는다 (그림 G).
⑨ 이 약이 모두 녹을 때까지 용기를 부드럽게 돌려 섞는다 (그림 H). 이 약을 흔들지 않는다. 동결건조 파우더가 모두 녹았는지 확인한다. 불용성 미립자가 관찰되거나 용액이 탁한 경우 사용하지 않는다.
⑩ 바이알 어댑터 위로 바이알을 잡고 (그림 I) 플런저 막대를 천천히 부드럽게 당겨 용액을 시린지로 보낸다. 이 때, 바이알에 있는 용액이 모두 시린지로 옮겨졌는지 확인한다. 시린지를 바이알로부터 제거하기 전에 공기를 천천히 조심스럽게 바이알로 밀어 넣어 최대한 공기를 제거한다.
⑪ 플런저 로드를 제 자리에 놓고, 바이알 어댑터로부터 바이알을 분리시킨다(단, 바이알어댑터는 바이알에 연결된 상태를 유지해야 한다). 약이 채워진 시린지를 함께 제공되는 투약 세트에 연결하여 정맥주사한다(그림 J).
⑫ 동일 환자가 한 번에 한 병 이상 사용할 경우에는, 각 병을 제공된 희석제 시린지로 녹인 후, 더 큰 시린지(제공되지 않음)에 용액을 모아서 동일한 방법으로 투여한다.
투여 전 가능한 경우 주사제 용액 및 용기 사용 시, 미립자 및 색깔 변화에 대하여 반드시 육안으로 확인하여야 한다.



13. 저장상의 주의사항

이 약은 2~8° C에서 냉장보관하고 얼리지 않는다. 전체 사용기한 동안, 동결 건조된 파우더는 25° C까지 6개월동안 보관할 수 있고, 집에서 보관 시 30° C까지 3개월동안 보관할 수 있다. 라벨과 카톤에 표시된 유효기간이 지난 제품은 사용하지 않는다. 직사광선을 피하기 위해 바이알과 프리필드시린지는 외부 카톤 안에 보관한다. 만약 이 약을 냉장고 밖에서 보관할 경우, 냉장고에서 꺼낸 날짜와 새로운 사용기한(25° C에서 6개월 또는30° C에서 3개월)을 카톤과 바이알에 기입하고 기존 사용기한과 비교하여 짧은 것을 선택해야 한다. 이 약을 냉장고에서 꺼낸 후 다시 냉장고에 넣지 않는다.
녹인 약은 되도록 빨리 투여되어야 한다. 만약 그렇지 못할 경우, 실온에 보관하며 3시간 이상은 보관할 수 없다.
이 약은 다른 약이나 용액에 섞어서는 안된다.

14. 전문가를 위한 정보

1) 약력학적 정보

Pharmacotherapeutic group: antihemorrhagics: blood coagulation Factor VIII
ATC Code: B02BD02

① 작용기전

이 약은 재조합된 항혈우병 인자(recombinant antihemophilic factor)의 페길화(PEGylated)된 형태로, 효과적인 지혈이 필요한 선천성 A형 혈우병 환자에게 결핍된 제 8인자 (Factor VIII)를 일시적으로 대체해준다. A3도메인의 페길화는 B도메인이 제거된 제 8인자의 정상 기능은 유지한 채 청소율은 감소시키면서 반감기를 연장시킨다(14. 전문가를 위한 정보 3) 약동학적 특성 참조).

② 약력학적효과

A형 혈우병 환자는 활성화부분트롬보플라스틴시간(activated partial thromboplastin time(aPTT))이 오래 지속된다. aPTT의 결정은 제 8인자의 생물학적 활성에 대한 일반적인 실험실 검사이다. 이 약을 투여하면 혈장-유도 제 8인자로 얻을 수 있는 것과 유사하게 aPTT가 정상화되고, 제8인자의 혈장농도를 증가시키고, A형 혈우병 환자의 응고 이상을 일시적으로 보완하여 준다.

2) 임상시험정보

중증 A형 혈우병 환자의 출혈 시 보충요법, 출혈의 수술 전후 관리와 일상적인 예방을 위한 이 약의 약동학, 안전성, 유효성은 세개의 임상시험에서 평가되었다. 중증의 A형 혈우병의 면역능력이 있고 제 8인자 억제제에 경험이 없는 남성 환자(제 8인자 활성<1%)가 임상시험의 포함기준이 되었다.
연구 1(1상): 이전에 치료받은(PTP) 성인 환자(18세 이상)의 다기관, 비무작위, 공개 임상시험에서 이 약의 약동학과 안전성은 2달 동안 1주일에 2회 25IU/kg 투여와 1주일에 1회 60IU/kg투여로 평가되었다 (14. 전문가를 위한 정보 3) 약동학적 특성 참조).

연구 2(PROTECT VIII): 이 연구는 이전에 치료받은 청소년과 성인(12세-65세) 환자(150 EDs 이상)의 다국적, 공개, 비통제, 부분 무작위 임상시험이다. 이 연구의 파트A는 3개의 치료요법으로 출혈 시 보충요법과 예방요법을 위한 이 약의 약동학(60 IU/kg, 1회 투여), 안전성과 유효성을 평가하였다. 중대한 수술 중의 지혈에서 이 약의 안전성과 유효성이 파트 B에서 평가되었다. 주 연구(파트 A)의 기간은 36주였다.1차 유효성 변수는 연간 출혈율(annualized bleed rate, ABR)이었다. 선택적인 연장 연구에서는 최소 100일의 노출기간(EDs)을 축적하기 위해 파트 A를 완료한 환자들을 포함하였다.
이 연구의 파트 A에서는 12세에서 17세까지의 13명의 시험대상자를 포함한 총 134명의 이전에 치료받은 환자(PTPs)들이 이 약을 최소 1번 투여 받았고, 이 중 132명의 시험대상자들에게서 유효성을 평가할 수 있었다(표 4 참조). 126명(94%)의 시험대상자가 주 연구를 완료하였다 (108명의 시험대상자들은 예방요법, 18명의 시험대상자들은 출혈 시 보충요법을 받았다).
PROTECT VIII에서, 총 121명 (107명의 시험대상자들은 예방요법을 받았고, 14명의 시험대상자들은 출혈 시 보충요법을 지속하였다)의 환자가 연장 연구에서 중앙값 3.2년(범위: 0.1-6.3년)간 치료를 지속하였다. 36명의 시험대상자가 5년 초과하여 치료를 받았다. 110명의 시험대상자가 최소 100일의 노출일 동안 치료를 받았다.
연구 3(소아 연구, PROTECT Kids): 소아환자(<12세, N=73명의 시험대상자)의 다국가, 비통제, 공개 임상시험으로 최소 6개월간, 최소 50일의 노출기간(EDs) 동안에 3개의 예방요법과 돌발출혈의 치료에서 이 약의 약동학, 안전성과 유효성을 평가하였다. 최소 100일의 노출기간(EDs)을 축적하기 위하여 선택적인 연장연구가 제공되었다.
모든 연구에서의 돌발출혈의 치료와 수술 전 후 관리(연구 2와 3)는 표준치료에 근거하여 연구자의 판단에 따라 결정되었다.

표 4: 이전에 치료받은(PTPs) 12세 이상의 청소년과 성인의 연구 2(주 연구+연장 연구)의 개요

	주 연구 (N=134)		연장 연구 (N=121)	
	출혈 시 보충요법 (N=20)	예방요법[a] (N=112)	출혈 시 보충요법 (n=14)	예방요법 (n=107)
나이의 중앙값(세)	48	33	44	33
이전의 제8인자 치료 종류: n (%) 출혈 시 보충요법 (일시적) 예방요법	20 (100.0%) 0 (0%)	23 (20.5%) 89 (79.5%)	14 (100%) 0 (0%)	26 (24.3%) 82 (76.6%)
베이스라인에서의 표적 관절의 수: (평균; 표준편차(SD))	2.5 ± 2.1	1.5 ± 1.5	2.7 ± 2.3	1.5 ± 1.4
관절출혈 병력 (평균값, 이전 치료 12개월 동안의 관절 출혈의 표준편차)	23.6 ± 18.8	9.5 ± 15.2	26.1 ± 20.5	9.7 ± 15.4
총 치료 기간 주요 유효성 기간	36주	26주[b]	중앙값 3.2년 (범위: 0.6-4.1	중앙값 3.2 years (범위: 0.1-6.3년)

			년)	

[a]모든 예방요법을 포함 (10주-36주); 2명의 시험대상자들은 1회 투여이후 탈락하였고, 2명의 추가 환자들은 유효성 정보 없이 준비기간(run-in)에 도중 탈락하였다.

[b]예방요법군의 총 치료기간 - 0주-10주 [모든 시험대상자들이 1주일에 2회, 25 IU/kg 용량으로 투여받는 준비기간]와 10주-36주 - 시험대상자들이 출혈빈도에 따라서 각각 다른 치료군으로 무작위 배정을 받는 기간. 주요 유효성 기간: 26주, N=110.

일상적인 예방요법

110명의 시험대상자들이 주 연구 유효성 기간(10주-36주)동안 예방요법을 위해 이 약을 투여 받았다. 이 중, 총 107명의 시험대상자들이 선택적인 연장연구에 참여하였다.

예방요법군에 있는 모든(N=110) 시험대상자들이 10주 동안 1주일에 2번 25 IU/kg (준비기간) 투여로 치료를 시작하였다. 88%의 시험대상자들(110명 중 97명)은 준비기간 동안 1번 이하의 돌발출혈(breakthrough bleeds)을 경험하였고, 추가적인 26주 동안 (10-36주; [약 6.5 개월]) 무작위 배정(1:1)을 통해 5일마다 또는 7일마다 투여하는 투여횟수를 줄인 치료법으로 바꿀 수 있는 자격을 얻었다. 5일마다 투여하는 치료법으로 배정받은 시험대상자들(N=43)은 45 IU/kg (60 IU/kg까지 투여)의 용량으로 치료를 시작하였다. 7일마다 투여하는 치료법으로 배정받은 43명의 시험대상자들은 60 IU/kg (최대 총 용량(maximum total dose) 약 6000IU, 1바이알)의 고정용량으로 치료를 받았다. 무작위 배정에 참여할 수 있었던 11명의 시험대상자들은 무작위 배정그룹의 인원 제한으로 인하여 1주일에 2번 투여하는 치료법을 지속하였다. 무작위 배정에 참여할 수 없었던 13명(N=13)의 시험대상자들은 10주 동안의 준비기간 동안 2번 이상의 자연출혈을 경험하였고, 추가적인 26주 동안 1주일에 2번 더 높은 용량(30-40 IU/kg)으로 치료를 지속하였다. 본 연구의 예방요법 군의 치료기간 중앙값은 255일과 59일의 노출일이었다. 연장연구에서의 치료기간 중앙값은 3.2년이었다(범위: 0.1-6.3년).

예방요법의 준수율은 모든 치료법에서 약 100%이었다.

각 치료법 별로 예방요법 투여량은 표 5에 요약되어 있다. 연구의 주요 파트(10주-36주)에서 시험대상자들의 과반수[99/110 (90%)]는 치료법을 변경하지 않았다. 7일마다 투여받은 치료군 중, 74% (32/43)의 시험대상자들과 5일마다 투여받은 치료군 중, 100%(43/43)의 시험대상자들과 1주일에 2회의 용량을 투여받은 모든 시험대상자들(24/24)은 36주가 될 때까지 배정받은 치료군에 남아있었다. 대다수의 환자들은 연장 연구기간에 주요 연구에서 투여받은 치료법으로 치료를 지속하였다.

26주의 치료기간 동안 (10주 - 36주; [6.5개월]) 제 8인자 투여량(전체 투여량 IU/kg/year)은 무작위 배정에 참여가 가능하였던 일주일에 2번 투여를 받은 치료군, 매 5일마다 투여받은 치료군, 매 7일마다 투여받은 치료군과 유사하였다 [각각 3341.1 ± 381.7, 3671.8 ± 637.3, 3466.7 ± 522.2]. 장기 연장 연구에서도 유사한 투여량이 유지되었다.

표 5: 12세 이상의 청소년과 성인 환자들의 예방 요법 - 치료 노출

주요 연구 (파트 A)[a] (10주 - 36주)			
	1주일에 2번		

치료군의 환자수 (n)	무작위 배정에 참여 가능한 환자[b] n = 11	무작위 배정에 참여가 불가능한 환자[c] n = 13	매 5일마다 n = 43	매 7일마다 n = 43
예방요법 용량의 중앙값 (범위)	30.6 IU/kg (29 - 41 IU/kg)	39.2 IU/kg (33 - 42 IU/kg)	45.3 IU/kg (39 - 58 IU/kg)	59.0 IU/kg (51- 64 IU/kg)
연장 연구 (적어도 100 누적 ED)[d]				
치료군의 환자수 (n)	1주일에 2번 (합계) [d] n = 23	매 5일마다 n = 33	매 7일마다 n = 23	치료 빈도 전환군[e] n = 28
예방요법 용량의 중앙값 (범위)	37.5 IU/kg (27-43 IU/kg)	46.2 IU/kg (41-60 IU/kg)	58.9 IU/kg (51 -117 IU/kg)	51.1IU/kg (29-65 IU/kg)

[a]주요 유효성 기간, 26주 치료 기간

[b]무작위 배정에 참여가능한 자 - 매 5일마다, 7일마다 투여하는 치료군이 수가 충족된 후, 준비기간을 완료한 시험대상자들은 30에서 40 IU/kg으로 증가한 투여량으로 1주일에 2번 투여받는 치료군에 남아있었다(10주 - 36주).

[c]무작위 배정에 참여 불가능한 자 - 30에서 40 IU/kg의 증가한 투여량으로 치료받은 첫 10주 동안에 2회 이상의 자연출혈을 경험한 시험대상자들 (10주 - 36주).

[d]1주일에 2번 투여받는 치료요법(무작위 배정에 참여가능한, 참여 불가능한 자)이 통합되었다.

[e]연장연구 기간동안 다른 치료요법으로 전환한 시험대상자들은 '치료 빈도 전환군' 에서 분석되었다.

모든 예방요법군은 출혈 시 보충요법 치료군과 비교해 약 90%의 낮은 ABR이 관찰되었다. 26주의 치료기간동안 예방요법군을 모두 합친 ABR의 중앙값은 2.09 이었고, 모든 치료군의 ABR과 유사하였다. 예방요법군의 42명의 시험대상자들(38.2%)은 26주의 치료기간동안 출혈이 없었다. 출혈 시 보충요법 치료군의 시험대상자들의 ABR 중앙값은 23.42 이었다. 이항회귀모형(binomial regression model)을 사용한 사후분석에서 출혈 시 보충요법 치료군과 각각의 예방요법군의 ABR을 비교하였을 때 출혈 시 보충요법 치료에 비해 어느 예방요법이든 ABR이 상당히 감소되었다(<0.0001).

ABR은 배정된 치료법(표 6 참조)으로 치료받은 시간을 기준으로 계산되었다. 또한, 하위그룹 분석은 무작위 배정을 받아 매 7일마다 투여 받는 치료군에 있던 시험대상자들을 대상으로 진행되었다 (시험을 완료한 대상자).

매 5일마다 투여 받는 치료군으로 무작위 배정된 모든 시험대상자들(n = 43; 100%)과 일주일에 2번 투여받는 치료군에서 무작위 배정그룹에 참여가 가능한 모든 시험대상자들(N = 11; 100%)은 배정받은 치료군에 남아있었고, 주 연구 (파트 A)를 완료하였다. 무작위 배정 그룹에 참여가 가능한 일주일에 2번 투여 시험대상자들의 모든 출혈의 ABR 중앙값[중앙값 (Q1; Q3)]은 1.93 (0.0; 5.24)이고, 무작위 배정을 받아 매 5일마다 투여받는 치료군으로 배정받은 시험대상자들의 모든 출혈의 ABR 중앙값은 1.93 (0.0; 4.23)이었다.

무작위 배정으로 매 7일마다 투여받는 예방요법군의 43명의 시험대상자 중, 32명 (74%)은 배정받은 치료군에 남아있었고, ABR 중앙값 [median (Q1; Q3)], 0.96 (0.0; 4.26)과 함께 주 연구(파트 A)를 완료하였다.

연장 연구 기간동안, 23명의 환자는 1주일에 2회, 33명의 환자는 5일 간격으로, 23명의 환자는 7일 간격으로 전체 치료기간동안 투여하였으며, 28명의 환자는 치료 요법을 전환하였다. 예방요법의 투여량 중앙값은 47.8IU/kg였다. 전체 ABR 중앙값 (Q1; Q3)은 1.49 (0.4; 4.8)였고, 통합한 예방요법군의 자연출혈의 경우 0.75 (0.0; 2.9)였으며, 출혈 시 보충요법 환자에서 전체 ABR은 34.1로 나타났다. 아래 표 6에 각 투여군의 ABR을 표기하였다.

표 6: 주 연구 및 연장 연구에서 12세 이상의 청소년과 성인 투여군 별 ABR

주 연구 (10주 - 36주)					
n= 환자 수	**1주일에 2번**		**매 5일마다**	**매 7일마**	
	참여 가능 무작위배정 **n=11**	**참여 불가능** 무작위배정 **n=13**	**n=43**	**ITT** **n=43**	**완료한 대상자*** **n=32**
ABR 중앙값 (Q1; Q3)					
모든 출혈	1.93 (0.0; 5.24)	4.11 (2.0; 10.56)	1.93 (0.0; 4.23)	3.85 (0.0; 6.47)	0.96 (0.0; 4.26)
자연 출혈	0.0 (0.0; 1.93)	3.87 (0.0; 4.11)	0.0 (0.0; 3.99)	1.93 (0.0;	0.0 (0.0;
관절 출혈	1.93 (0.0; 5.24)	4.01 (1.98; 8.03)	1.86 (0.0; 3.99)	6.33) 1.92 (0.0; 6.26)	2.06) 0.0 (0.0; 2.12)
출혈 에피소드가 없는 시험대상자들 % (n)	45.5% (5)	15.4% (2)	44.2% (19)	37.2% (16)	50.0% (16)
연장연구 (투여기간 중앙값 3.2년, 범위: 0.1-6.3년)					
n= 환자수	**1주일에 2번** ***합계*** **n=23**	**매 5일마다** **n=33**	**매 7일마다** **n=23**	**치료 빈도 전환군[a]** **n=28**	
ABR 중앙값 (Q1; Q3)					
모든 출혈	1.6 (0.8;3.6)	1.2 (0.0; 4.6)	0.7 (0.0; 1.7)	3.1 (1.1; 5.9)	
자연 출혈	0.8 (0; 3.1)	0.8 (0; 2.9)	0.3 (0; 0.8)	1.8 (0.6; 3.8)	
관절 출혈	0.7 (0; 1.7)	1.0 (0; 3.7)	0.4 (0; 1.0)	2.0 (0.9; 4.5)	

*시험 종료한 대상자들은 치료요법을 변경하지 않았다.

[a]치료 빈도 전환군은 연장연구 기간동안 최소 한번 치료요법을 변경한 시험대상자들을 나타낸다

출혈 시 보충요법과 출혈 에피소드의 조절

0주에서 36주 동안 출혈 시 보충요법군에서 총 386건의 출혈 에피소드에 대해 이 약으로 치료를 받았고, 모든 예방요법군에서 총 316건의 출혈이 이 약으로 치료를 받았다. 연장연구에서 연장 기간동안 출혈 시 보충요법 치료를 받은 14명의 시험대상자들은 총 1086건의 출혈이 있었고, 일상적인 예방요법을 받은 107명의 시험대상자들은 총 816건의 출혈이 있었다.

출혈 시 보충요법군과 예방요법군의 약 90%의 시험대상자들에게서 다수의 출혈은 이 약의 1번 또는 2번의 투여로 성공적으로 치료되었다 (표 7 참조). 첫번째와 두번째 투여 사이의 시간간격의 중앙값은 2.1일이었다. 치료에 대한 시험대상자들의 반응평가 (예. 우수(excellent), 양호(good), 보통(moderate), 나쁨(poor)의 4점 척도를 기준으로 출혈치료에 대한 지혈의 적절도)는 주요 연구에서 702개의 출혈 에피소드 중, 693개의 에피소드에 대해 이용 가능하였으며, 73.3%의 치료(출혈 시 보충요법의 66%, 예방요법의 83%(주요 연구))에서 우수, 또는 양호가 평가되었고, 23.4%는 보통, 그리고 3.3%는 나쁨으로 평가되었다.

연장 연구에서 양호 또는 우수 부분의 치료응답 비율이 약간 증가했다는 것이 확인되었다 (표 7).

표 7: 출혈 시 보충요법과 출혈 에피소드의 조절

출혈 에피소드의 특징	주요 연구		연장연구	
	출혈 시 보충요법 N=20	모든 예방요법 N=112	출혈 시 보충요법 N=14	모든 예방요법 N=107
치료된 출혈의 전체 횟수	386	206	1086	816
치료된 출혈의 %				
1회 투여	307 (79.5%)	262 (82.9%)	931 (85.7%)	683 (83.7%)
1회 또는 2회 투여	352 (91.2%)	284 (89.9%)	1033 (95.1%)	754 (92.4%)
≥3회 투여	34 (8.8%)	32 (10.1%)	53 (4.9%)	62 (7.6%)
“우수” 또는 “양호”로 평가된 출혈 치료의 반응: n/전체 (%)	252 (65.8%)	256 (82.6%)	881 (81.1%)	695 (85.2%)

환자와 그들의 간병인의 지도를 위해 치료에 대한 반응의 정의는 다음과 같이 제공된다:

우수: 갑작스러운 통증완화, 그리고/또는 추가적인 투여없이 출혈 징후 호전

양호: 뚜렷한 통증완화, 그리고/또는 추가적인 투여없이 출혈 징후 호전, 하지만 완벽한 완화를 위해 1번 이상의 투여가 필요할 수도 있음

보통: 완벽한 완화를 위해 최소 1번의 추가적인 투여가 필요한 가능성 있는, 또는 경미한 호전

나쁨: 호전이 없거나, 상태가 악화됨.

수술 전후(수술 중의) 관리

파트 B 연구에서 총 17명의 시험대상자들은 지혈을 위해 이 약을 사용하여 20번의 수술을 완료하였다. 14개의 주요 수술은 정형외과에서의 관절수술이었다 (관절성형술 3번, 관절치환술 6번, 윤활막절제술 3번과 다른 관절수술 2번). 모든 대수술이 이루어지는 동안

이 약의 치료는 “양호” 또는 “우수”의 지혈 조절을 제공하였다. 이 약의 수술 전 초기용량은 2500에서 5000 IU 사이였다. 수술 당 총 투여량의 중앙값은 218.8 IU/kg이며, 1회 투여 당 중앙값은 35.1 IU/kg이다.

파트A의 주 연구 또는 연장연구에서 19명의 시험대상자들에게서 총 34개의 경미한 수술이 진행되었다. 절반 이상의 수술들은 발치 또는 치아 치료 과정이었다. 어느 시험대상자들에서도 수혈은 필요하지 않았다. 경미한 수술이 이루어지는 동안에 지혈의 적절도는 모든 케이스에서 “양호” 또는 “우수”로 평가되었다. 지혈 관련 합병증은 보고되지 않았다.

3) 약동학적 특성

다기관, 비-무작위배정, 공개, 병행설계의 임상1상 시험에서 이 약의 약동학(PK)은 이전에 치료를 받았던 18세 이상의 중증 A형 혈우병 시험대상자들의 두 코호트(cohorts)에서 단회 및 반복투여 후에 바이엘의 코지네이트에프에스주)와 비교하여 평가되었다. 이 약의 25 IU/kg과 60 IU/kg 및 코지네이트에프에스주의 25 IU/kg과 50IU/kg의 단회용량이 투여되었다. PK는 8주동안 1주일에 2회 25 IU/kg 투여, 1주일에 1회 60 IU/kg를 투여한 후에도 평가되었다. PK 매개변수는 발색분석법(chromogenic assay)과 1단계 응고분석법(one-stage clotting assay)으로 측정된 혈장 제8인자 활성을 기초로 하였다.

발색분석법에 근거한 PK 데이터는 이 약의 낮은 청소율로 말기반감기(terminal half-life, $t_{1/2}$)가 약 1.4배까지 증가하고(50 IU/kg 용량의 코지네이트에프에스주는 13시간인 것에 비해 60 IU/kg 용량인 이 약의 경우 18.5시간)과 AUC_{norm}가 약 1.4배까지 증가하는 것을(코지네이트에프에스주: 50.2 kg*h/dL 이 약의 경우, 72.1 kg*h/dL) 나타냈다.

반복투여의 8주차에 얻어진 약동학적특성은 첫 투여 이후 얻어진 것과 유사하였다. 용량 비례적인 증가는 25 IU/kg과 60 IU/kg 투여량 사이에서 관찰되었다.

임상 2/3상시험에서 이 약의 약동학(PK)은 예방요법을 시작하기 전에 이 약 60 IU/kg을 단회투여한 22명의 이전에 치료를 받았던 중증의 A형 혈우병 환자(12세초과)와 이 약으로 예방요법을 6개월동안 받은 이후의 16명의 환자에게서 조사되었다. 표 8은 발색분석법과 1단계 응고분석법에 근거한 단회투여 이후의 PK 매개변수를 요약하였다.

표 8: 비색법과 1단계 응고분석법에 근거한60 IU/kg 단회용량에 따른 이 약의 약동학 매개변수 (기하평균 (%CV)과 산술평균(SD))

매개변수 (단위)	발색분석법 N=22	1단계 분석법 N=22
AUC (IU*h/dL)	3710 (33.8) 3900 ± 1280	3910 (26.8) 4040 ± 1080
AUC_{norm} (h*kg/dL)	62.5 (33.7) 65.7 ± 21.4	65.9 (26.9) 68.1 ± 18.1
C_{max} (IU/dL)	163 (14.7) 164 ± 23.8	191 (19.7) 195 ± 37.0
C_{max}, norm (kg/dL)	2.74 (14.7) 2.77 ± 0.396	3.23 (20.6) 3.29 ± 0.648
t½ (h)	17.1 (27.1) 17.6 ± 4.26	17.2 (25.3) 17.7 ± 4.27
MRTIV (h)	24.4 (27.5) 25.2 ± 6.19	24.1 (26.9) 24.9 ± 6.19

Vss (dL/kg)	0.391 (16.3) 0.396 ± 0.0631	0.366 (17.1) 0.371 ± 0.0632
CL (dL/h/kg)	0.0160 (33.7) 0.0168 ± 0.00553	0.0152 (26.9) 0.0157 ± 0.00408

AUC: 혈중농도 시간곡선하면적; AUC_{norm}: 표준화된(normalized) AUC; C_{max}: 단회투여 이후 최대혈장농도(maximum drug concentration in plasma); C_{max}, norm: 표준화된 C_{max}; t½: 말기반감기; MRT_{IV}: 정맥(IV)투여 이후 평균체류시간; V_{ss}: 안정상태(steady-state)의 뚜렷한 분포용적(volume of distribution)

반복투여 이후 16명의 환자에게서 얻어진 PK 프로파일은 첫 투여 이후 얻어진 PK 프로파일과 유사하였다.

전체적으로, 60 IU/kg을 투여받은 12-65세 대상자들의 임상 1상과 임상 2/3상시험에서 얻어진 데이터를 바탕으로 이 약의 평균 반감기($t_{1/2}$)는 17.4시간(1단계 분석법)과 17.6시간(발색분석법)이다. 전체 제8인자의 회수능의 중앙값은 발색분석법을 통해서는 2.6kg/dL (범위: 1.3-4.5kg/dL), 1단계 분석법을 통해서는 2.8kg/dL (범위: 1.2-4.9kg/dL)로 나타났다.

PROTECT VIII 주 연구 및 연장 연구에서 예방요법 동안 정상상태(steady-state)인 모든 환자들의 투여 이전 혈장 농도 (최저농도, trough)를 반복하여 수집하였고, 12세 이상 환자들에 대한 결과를 표9에 치료요법 별로 나타냈다.

표 9. 발색분석법에 근거한 주 연구 및 연장 연구에서 12세 이상의 환자에서 관찰된 예방요법군의 여러 치료요법 별 제8인자 최저 농도(Trough) (산술평균±표준편차)

치료요법	주 2회 투여 30-40 IU/kg	5일 간격 투여 45-60 IU/kg	7일 간격 투여 60 IU/kg
본 연구	n=15 (3일차) n=16 (4일차)	n=32	n=26
Trough (IU/dL)	3일차: 6.8 ± 3.4 4일차: 2.9 ± 2.1	2.4 ± 2.3	1.5 ± 1.4
연장 연구	n=9 (3일차) n=16 (4일차)	n=22	n=17
Trough (IU/dL)	3일차: 5.0 ± 3.6 4일차: 2.6 ± 2.3	2.1 ± 2.1	1.4 ± 1.1

집단 약동학(PK) 모델은 3개의 임상시험(N=206)을 통한 측정값(dense PK sampling과 모든 recovery samples로부터)을 바탕으로 만들어졌다. 표 10은 집단 약동학(PK) 모델에 근거한 PK 매개변수를 나타낸다.

표 10: 발색분석법을 사용한 PK 매개변수 (집단 약동학 추정값에 근거한 기하평균 (%CV))

PK 매개변수(단위)	12세-18세 미만 N=12	18세 이상 N=133	합계 (≥ 12세) N=145
AUC (IU.h/dL)*	3441 (34.2)	4052 (31.1)	3997 (31.6)
AUCnorm (kg.h/dL)	57.4 (32.6)	67.5 (30.6)	66.6 (31.0)
$t_{1/2}$ (h)	16.8 (25.2)	17.4 (28.8)	17.4 (28.4)

PK 매개변수(단위)	12세-18세 미만 N=12	18세 이상 N=133	합계 (≥ 12세) N=145
Vss (dL/kg)	0.423 (15.5)	0.373 (15.6)	0.376 (15.9)
CL (dL/h/kg)	0.0174 (34.2)	0.0148 (31.1)	0.0150 (31.6)

*AUC는 60 IU/kg 용량으로 계산되었다.

제8인자의 농도 유지시간은 경증(≥ 5 IU/dL)에서 중등도(≥ 1 IU/dL)의 혈우병 A의 심한 정도에 따른다.

집단 약동학 모델에 근거한 역치까지 걸린 시간의 시뮬레이션은 12세이상의 대상자들이 60 IU/kg의 용량으로 투여 이후 1IU/dL 역치까지 걸린 시간의 중앙값이 5.3일 또는 127.2 시간이라는 것을 나타냈다 (3.4일 또는 81.5 시간 - 5번째 백분위수와 8일 또는 192.3 시간 - 95번째 백분위수). 약 50%의 대상자들은 약 5일동안 1 IU/dL 이상의 제8인자의 농도 유지가 예상되는 동안, 약 20%까지의 환자들도 약 7일동안 1 IU/dL 이상의 유지가 예상될 수 있다.

예측된 제8인자의 평균 농도는 12세 이상의 환자에서 매주 2회 투여하였을 때 (3, 4일 간격) 제8인자의 농도가 1IU/dL 이상 유지되는 시간이 100%, 5IU/dL 이상은 86% (30IU/kg), 90% (40IU/kg)로 예상됨을 나타낸다. 5일 간격으로 투여한 환자들은 제8인자 농도가 1IU/dL 이상 유지되는 시간이 100%, 5IU/dL이상은 71%로 예측된다. 7일 간격으로 60IU/kg를 투여한 환자에서는 1IU/dL 이상 유지하는 시간이 평균 79%, 5IU/dL 이상 유지하는 시간이 54% 나타날 것으로 예측된다.

4) 인종에 따른 차이

이 약은 단백질 제형으로, 유전적 다양성이 나타나는 약물대사효소에 의해 제거되지 않기 때문에, 인종에 따른 약동학적 차이는 나타나기 어렵다. 비구획분석(non-compartmental analysis)에 근거한 약동학 자료는 아시안과 비아시안 간의 약동학 특성과 관련하여 의미있는 인종적 차이가 없음을 나타냈다.

5) 비임상시험정보

① 안전성약리시험

중추신경계 및 신장 기능의 안전성약리시험 매개변수는 랫드에 대한 GLP 준수 2주 반복투여독성시험 하에 포함되었다. 랫드에 이 약 75, 750, 2250 IU/kg을 격일로 정맥 주사한 후(총 7회) 4주의 회복기간을 가졌다.

랫드의 중추 신경계, 자율신경계, 신경근, 감각운동계 뿐만 아니라 생리학적 매개변수에 영향이 없는 것으로 나타났다. 체액 및 전해질(나트륨 및 칼륨)의 신장 배설 속도와 같은 신장 기능 매개변수에서 손상이 나타나지 않았다. 또한, 크레아티닌 청소율, 단백질 배설 및 N-아세틸-β-D-글루코사미니다아제와 같은 사구체 및 세뇨관 기능의 마커 역시 증가하지 않았다.

② 반복투여독성시험

수컷 및 암컷 Sprague Dawley 쥐와 수컷 뉴질랜드 흰토끼에서 이 약의 주요 2주 반복투여독성시험을 하였으며, 격일로 정맥투여(75, 750, 2250 IU/kg)한 후 4주 회복 기간을 가졌다. 이 약은 반복 투여 후에도 좋은 내약성을 나타냈다. 수행된 연구 중 어느 것도 치료 관련 사망률, 일반적인 행동에 대한 영향 또는 장기 무게의 관련 변화가 관찰되지 않았다. 연구한 최고 용량까지 응고 체계, 장기 특이적 또는 기타 유형의 독성에 대한 영향의 증거는 보이지 않았다. 2주 동안 이 약을 투여한 연구에서 때때로 고용량 PEG와 연관을 나타내는 조직공포 형성 역시 관찰되지 않았다. 요약하면, 설치류 및 비설치류(토끼) 독성 연구에서 전체 NOAEL은 격일로 제공되는 최고 용량인 2250IU/kg이며, 이는 주사 시 60IU/kg의 임상 용량과 비교하여 37의 안전역에 해당한다.
또한 면역 결핍인 Rowett 수컷 쥐(Crl:NIHFoxn1rnu)에 대한 6개월의 만성독성시험을 수행하였다. 이 약을 13주 또는 26주 동안 매주 2회 정맥 투여(40,400,1200IU/kg)했을 때 및 최대 용량 1200IU/kg까지 26주 동안 투여한 후 26주간의 무치료 기간(회복 기간)을 가졌을 때 모두 좋은 내약성을 나타냈다. BAY 94 9027과 관련된 현미경 소견은 없었고 조직공포형성도 없었다. IHC 검사에 따른 항-PEG 항체에 대한 양성 면역반응의 결여에 의해 입증된 바와 같이 임의의 시점에서의 맥락총을 포함하는 뇌, 신장 또는 비장에서의 PEG의 축적은 없었다. 뇌척수액의 PEG 수준은 LLOQ 미만이었다. 수컷 누드 랫드의 만성 NOAEL은 1200IU/kg으로 판단되며, 이는 주사 시 60IU/kg의 임상 용량과 비교하여 20의 안전역에 해당한다.
③ 생식독성
랫트와 토끼에서 이 약의 반복투여 전신(systemic) 독성연구 결과, 치료와 관련된 수컷 생식기관의 영향은 발견되지 않았다.

④ 기타
FVIII 자체가 인간 내인성 단백질이기 때문에 이 약의 발암 가능성을 평가하기 위한 유전독성 연구 및 장기 동물 연구는 수행되지 않았다. 시판되는 FVIII 제품에 대한 임상 경험에 따르면 FVIII은 발달, 생식력 및 번식에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 또한, 랫드 및 토끼를 대상으로 실시한 반복투여독성시험 내에서 이 약으로 남성과 여성의 생식 기관에 대한 조직병리학적 평가를 수행했으며, 연구된 최고 용량(2250 IU/kg)까지 생식 기관의 형태학적 변화를 나타내지 않았다. 이러한 이유로 이 약의 발달, 수태능 및 생식에 대한 영향을 결정하기 위한 연구는 수행되지 않았다.
이 약을 사용하여 어린 동물에서의 연구가 수행되었다. 최대 용량인 1000IU/kg까지 매주 2회 2주간 투여한 어린 랫드에서 시험물질과 관련된 이상사례는 관찰되지 않았다.
HemA 마우스에서 이 약을 5주 동안 매주 1회 IV 반복투여한 항원성 시험에서, 전체 길이의 rFVIII와 비교하여 결합 및 중화 항약물 항체가 유도되는지에 대해 평가하였다. 연구 결과, 이 약은 HemA 마우스에서 rFVIII보다 더 적은 결합 및 중화 항체를 유도하는 것으로 나타났다.
GLP 준수 in vivo 인간 조직 교차 반응성 연구(TCR)에서 이 약은 전체 길이의 페길화되지 않은 rFVIII와 비교하여 특정 조직 결합에 대해 평가되었다. In vivo TCR 연구는 페길화되지

않은 rFVIII와 상이한 어떠한 특이적 결합도 나타내지 않았다. 따라서 이 약에서 FVIII의 페길화는 조직 결합에 PEG 특이적 변화를 일으키지 않는다는 결론을 도출하였다.

○ 저장방법 및 사용기간

- 사용(유효)기간 : 제조일로부터 24개월 - 저장방법 : 밀봉용기, 냉장(2-8° C) 보관, 직사광선을 피하고 얼리지 않는다.

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(재심사) 4년**

*****「약사법」제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조제1항제2호나목

○ **(위해성 관리계획)**

* 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제4조제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」제7조의2(위해성 관리 계획의 작성)

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준 및 시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	2020.11.18.	2020.11.18.	2020.11.18.	2020.11.18.	2020.11.18.	-
보완요청	2021.03.08.	2021.03.05.	2021.02.09	2021.02.09.	2021.02.01.	-

일자	2022.05.25.	2022.05.20.			2022.04.28.	
보완접수 일자	보완연장-1 ('21.05.10. → '21.07.12.) 보완연장-2 ('21.07.12. → '22.03.31) (1차)2022.03.31. (2차)2022.06.07.	-	보완연장-1 ('21.04.09. → '21.05.07.) 2021.04.23.	-	-	-
최종처리 일자	2022.07.05.	2022.06.30.	2021.05.10.	2022.04.29.	2022.06.23.	-

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물의약품의 품목허가·심사 규정(식약처고시)

[별표 1] Ⅱ. 자료제출의약품, 1) 신규품목, 10. 기타 따로 분류되지 않은 품목

<table>
<tr><td rowspan="3">제출자료
구분</td><td rowspan="3">1</td><td colspan="15">2</td><td colspan="6">3</td><td colspan="6">4</td><td colspan="6">5</td><td colspan="2">6</td><td rowspan="3">7</td><td rowspan="3">8</td></tr>
<tr><td colspan="8">가</td><td colspan="7">나</td><td colspan="3">가</td><td colspan="3">나</td><td>가</td><td>나</td><td>다</td><td>라</td><td>마</td><td>바</td><td>가</td><td>나</td><td>다</td><td>라</td><td>가</td><td>나</td></tr>
<tr><td>(1)</td><td>(2)</td><td>(3)</td><td>(4)</td><td>(5)</td><td>(6)</td><td>(7)</td><td>(8)</td><td>(1)</td><td>(2)</td><td>(3)</td><td>(4)</td><td>(5)</td><td>(6)</td><td>(7)</td><td>(1)</td><td>(2)</td><td>(3)</td><td>(1)</td><td>(2)</td><td>(3)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>제출범위</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>△</td><td>△</td><td>○</td><td>△</td><td>△</td><td>○</td><td>△</td><td>△</td><td>△</td><td>△</td><td>△</td><td>○</td><td>△</td><td>△</td><td>△</td><td>○</td><td>△</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>제출여부</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>×</td><td>×</td><td>×</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>△</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>면제사유</td><td colspan="32">4. 다: 독성 - 유전, 발암 : FVIII은 인간 내인 단백질로서 DNA와 직접적으로 상호작용 또는 DNA 결합 단백질과의 직접적인 상호작용이 없기 때문에 유전독성 또는 발암 가능성이 예상되지 않음
4. 라: 생식 - A혈 혈우병은 거의 전적으로 남성에게만 발생되기 때문에 배태자 및 생식에 대한 FVIII효과는 예상되지 않으며, 수컷 랫트와 토끼에게 투여한 단회 및 반복 투여 전신 독성 시험(암컷 반복투여 포함)에서 내분비 또는 생식 기관에 대해 유해한 독성을 암시하는 소견은 없었음
5. 라: 기타 약리 - FVIII은 혈액응고 단백질이고 PEG는 임상 진료에서 광범위하게 사용되는 것으로 다른 의약품과의 상호작용 가능성은 예상되지 않아 미실시, PEG을 이용한 기타약동학적 시험은 수행함</td></tr>
</table>

○ 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. 발알성시험자료

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]

- 신청 품목은 '이전에 치료받은 적이 있는 혈우병 A환자 성인 및 청소년(12세 이상)에서 출혈 관리 및 일상적 예방요법'에 대하여 품목허가를 신청함
- 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」에 따른 자료제출 범위 및 요건을 만족하는 자료가 제출되었으며, 자료 검토 시 타당함

[약어 및 정의]

ABR	Annualized bleeding rate, 연간 출혈률
ADA	Anti-drug antibody, 항약물 항체
AE	Adverse event, 이상반응
AUC	Area under the curve, 곡선하면적
AUC_{norm}	Dose-normalized area under the curve, 용량 정규화 곡선하면적
BDD	B-domain deleted, B 도메인 결실
BHK	Baby hamster kidney (cell), 유 햄스터 신장 (세포)
BMI	Body mass index, 체질량 지수
BU	Bethesda unit, 베데스다 단위
CD4	Cluster of differentiation 4 (CD4 receptor), 세포표면항원무리 4(CD4 수용체)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use, 약물사용자문위원회

CI	Confidence interval, 신뢰구간
CL	Clearance, 청소율
C_{max}	Maximum concentration, 최대 농도
$C_{max,norm}$	Maximum dose-normalized concentration, 최대 용량정규화 농도
CMC	Chemistry, manufacturing, and controls, 물리화학적, 제조, 품질관리
CSR	Clinical Study Report, 임상시험 결과보고서
CV	Coefficient of variation, 변동계수
ED(s)	Exposure day(s), 노출일
INN	International nonproprietary name, 국제의약품명
ITT	Intent-to-treat, 배정된 대로
IU	International units, 국제단위

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 지비주(다목토코그알파페골, 혈액응고VIII, 유전자재조합)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 339 기타의 혈액 및 체액용약

1.2. 기원 및 개발경위

- BAY 94-9027은 재조합 B 도메인 결실(BDD) 인간 응고 FVIII 변이체로, 시스테인 910(전장 FVII 서열에서 아미노산 1840)에서 단일 말레이미드 유도체화 60 kDa 가지형 폴리에틸렌 글리콜(PEG)과 부위 특이적으로 결합되어 있다(30 kDa PEG 2개). 변형 FVIII 단백질의 분자량은 약 230 kDa 이다.
- BDD-rFVIII 변형체(K1804C)로서 중쇄(A1 및 A2 영역) 및 금속 가교를 통해 결합된 경쇄(A3, C1 및 C2 영역) 이질이합체를 가지며, 세포 배양 과정, 정제 또는 최종 제형화 공정에서 외인적 사람 또는 동물 유래 단백질의 추가가 없는 새끼 햄스터 신장 세포주인 BHK21 대상 재조합 데옥시리보핵산(DNA) 기술을 통해 생산된다.
- BAY 94-9027은 미변형 FVIII와 동일한 작용기전을 가지며, BAY 94-9027의 부위 특이적 페길화는 혈장으로부터의 청소율 감소를 통해 곡선하면적(AUC) 증가 및 t1/2 연장을 가져온다.
- BAY 94-9027은 멸균 유리 바이알에 담긴 동결건조 분말로서 제공되며, 2.5 mL의 멸균 주사용수로 재구성. 이는 5가지 바이알 크기(발색기질분석법에 따라 명목 250 국제단위[IU], 500 IU, 1000 IU, 2000 IU, 3000 IU)로 이용 가능하다.
- EU 및 미국에서 제안된 적응증은 아래와 같다.
  - (EU) 치료경험이 있는 만 12세 이상 혈우병 A(선천성 제8 인자 결핍증) 환자의 출혈 치료 및 예방
  - (미국) 다음을 위한 치료경험이 있는 청소년(만 12세 이상) 및 성인 혈우병 A(선천성8인자 결핍증)
    - · 요청 시 요법 및 출혈 에피소드의 조절
    - · 수술전후 출혈 관리
    - · 출혈 에피소드 빈도 감소를 위한 일상적 예방
- BAY 94-9027은 폰빌레브란트병의 치료를 위한 것이 아니며, 약리치료군은 '항출혈제: 제8 혈액응고인자'이다.
- 미국 FDA에서는 2018년 8월 29일에 허가하였으며 유럽의약품청(EMA)에서는 2018년 11월 22일에 허가되었으며 일본, 캐나다, 스위스, 대만 등에 현재 허가되어 있음

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 혈우병 A(선천적 FVIII 결핍증)는 생명을 위협할 수 있거나 중대한 지장을 초래하는 만성 질환이다. 중증 혈우병 A(< 1% 기능적 FVIII) 환자는 연조직 및 관절 내로의 빈번한 재발성 자연 출혈을 경험한다.
- 세계혈우연맹(World Federation of Hemophilia) 연례 글로벌 조사를 근거로, 전 세계적으로 약 400,000명이 혈우병을 앓고 있는 것으로 추정되며, 혈우병 A는 총 혈우병 인구의 80~85%를 차지한다(World Federation of Hemophilia 2012). 혈우병 A는 응고 단백질 FVIII이 없거나 수치가 낮아 유발된다. 이는 일생 동안 지속되는 X 염색체 연관 유전 응고 장애(FVIII에 대한 유전자는 X 염색체에 위치함)로, 거의 남성에만 영향을 미치고 여성은 혈우병 A를 유발하는 유전자 돌연변이의 보인자이다(Mannucci and Tuddenham 1999, Mannucci and Tuddenham 2001). 이는 5000건의 생존 남아 출생 중 약 1명 발생한다. 미국에서 평균 유병률은 남성 100,000명당 약 8례이다(Stonebraker et al. 2010). 유럽에서는 현재 총 약 30,000명의 환자가 있으며 평균 유병률은 10,000명당 약 0.6례이다(EMA 17 Nov 2011).
- 임상적 발현
  - 혈우병 A는 대개 환자의 혈장 내 FVIII 응고 활성(FVIII:C) 수준을 측정하여 진단한다. FVIII 활성 수준과 임상적 발현 간에는 직접적 상관관계가 있다. 혈우병 A는 혈장 FVIII:C 수준(IU/dL로 측정)이 정상의 <1%이면 중증, 1%~5% 사이면 중등도, >5%에서 40% 사이이면 경증으로 정의한다.
  - 혈우병 A는 생명을 위협하는 자연 출혈 사례 또는 외상에 반응하는 과도한 출혈을 초래할 수 있다. 출혈은 근육, 중추신경계, 기관, 연조직 및 가장 빈번하게는 관절에서 발생하여 관절 손상 및 중증 장애로 이어지며, 혈우병 환자의 신체, 심리, 삶의 질, 재정적 상태에 주된 영향을 미친다.
- 치료 옵션
  - 이러한 환자에 대한 표준치료는 혈장 유래 FVIII(plasma-derived FVIII, pdFVIII) 또는 재조합 FVIII(rFVIII)의 정맥 내 주입에 의해 소실된 단백질을 대치하는 것이다. 이는 FVIII의 혈장 농도를 증가시켜, 응고인자 결핍의 일시적 교정 및 출혈 경향의 역전을 가능하게 한다. 최근까지, 치료 요법은 요청 시 요법(출혈이 발생할 때 투여) 또는 주 2~4회의 정기적 예방 주입이었다. 최근에 미국(US), 캐나다, 유럽, 호주, 기타 국가에서 전 세계적으로 t1/2가 길고 주입 빈도가 감소된 제품(Elocta®, Eloctate®, Adynovate®)이 승인되었으며, 이는 3~5일의 투여 간격으로 새로운 치료 옵션을 제공한다.
  - 모든 FVIII 대치요법과 연관된 가장 흔하고 임상적으로 유의한 합병증은 특히 치료경험이 없는 환자(previously untreated patient, PUP)들에서 FVIII의 활성을 중화시키는 항체(FVIII 억제인자)의 발생이다. 중증 혈우병 A가 있는 PUP에서 FVIII 억제인자의 누적 발생률은 약 26%로, 중증 혈우병 A가 있는 PTP의 억제인자 발생률 0.15/100 투여 년수에 비해 훨씬 더 높다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 중요한 규명된 위해성으로 혈액응고인자 VIII 억제인자의 발생과 과민반응, 항-PEG항체와 관련된 약물효과 부족을 특징으로 하는 임상반응이 있음
- 중요한 잠재적 위해성으로는 6세 미만의 소아에서 항-PEG IgM 항체 역가의 증가와 관련된 면역원성이 보고되어 12세 미만 환자에서의 허가 외 사용이 있음

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:

- 국제일반명칭(INN) : 다목토코그 알파(Damoctocog alfa pegol)
- 회사 또는 실험실 코드 : BAY 94-9027
- CAS Registry Number : 1363853-26-2

- 구조

- B 도메인이 제거되고 60kDa polyethylaene glycol(PEG)가 부위 특이적으로 결합
- 시스테인 1804에서 단일 말레이미드 유도 PEG의 부위 특이적 접합에 의해 생성
- B 도메인이 제거되면서 그 자리에 14개 아미노산 링커(linker) 펩타이드 존재
- 구성 : A1, a1, A2, a2, linker, a3, A3, C1, C2 regions
- 분자량 : Glycosylation에 의한 분자량 증가로 174kDa이며 PEG(~60kDa) 추가로 대략 234kDa가 됨

Figure 1–1. Structure of Damoctocog Alfa Pegol

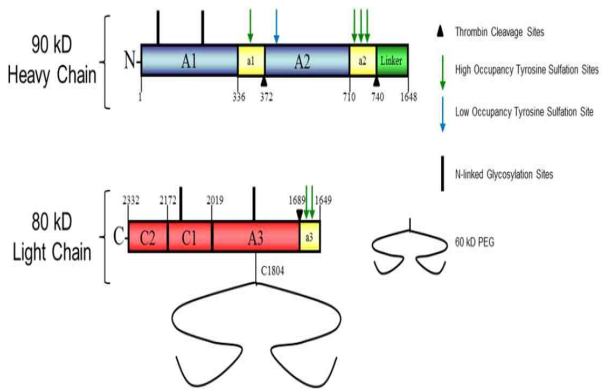


Figure 1–2. Amino Acid Sequence of Damoctocog Alfa P

```
                                        (MQIELSTCFFLCLLRFCFS)
ATRRYYLGAV ELSWDYMQSD LGELPVDARF PPRVPKSFPF NTSVVYKKTL
FVEFTDHLFN IAKPRPPWMG LLGPTIQAEV YDTVVITLKN MASHPVSLHA
VGVSYWKASE GAEYDDQTSQ REKEDDKVFP GGSHTYVWQV LKENGPMASD
PLCLTYSYLS HVDLVKDLNS GLIGALLVCR EGSLAKEKTQ TLHKFILLFA
VFDEGKSWHS ETKNSLMQDR DAASARAWPK MHTVNGYVNR SLPGLIGCHR
KSVYWHVIGM GTTPEVHSIF LEGHTFLVRN HRQASLEISP ITFLTAQTLL
MDLGQFLLFC HISSHQHDGM EAYVKVDSCP EEPQLRMKNN EEAEDYDDDL
TDSEMDVVRF DDDNSPSFIQ IRSVAKKHPK TWVHYIAAEE EDWDYAPLVL
APDDRSYKSQ YLNNGPQRIG RKYKKVRFMA YTDETFKTRE AIQHESGILG
PLLYGEVGDT LLIIFKNQAS RPYNIYPHGI TDVRPLYSRR LPKGVKHLKD
FPILPGEIFK YKWTVTVEDG PTKSDPRCLT RYYSSFVNME RDLASGLIGP
LLICYKESVD QRGNQIMSDK RNVILFSVFD ENRSWYLTEN IQRFLPNPAG
VQLEDPEFQA SNIMHSINGY VFDSLQLSVC LHEVAYWYIL SIGAQTDFLS
VFFSGYTFKH KMVYEDTLTL FPFSGETVFM SMENPGLWIL GCHNSDFRNR
GMTALLKVSS CDKNTGDYYE DSYEDISAYL LSKNNAIEPR SFSQNPPVLK
RHQREITRTT LQSDQEEIDY DDTISVEMKK EDFDIYDEDE NQSPRSFQKK
TRHYFIAAVE RLWDYGMSSS PHVLRNRAQS GSVPQFKKVV FQEFTDGSFT
QPLYRGELNE HLGLLGPYIR AEVEDNIMVT FRNQASRPYS FYSSLISYEE
        [C1804]
DQRQGAEPRC NFVKPNETKT YFWKVQHHMA PTKDEFDCKA WAYFSDVDLE
KDVHSGLIGP LLVCHTNTLN PAHGRQVTVQ EFALFFTIFD ETKSWYFTEN
MERNCRAPCN IQMEDPTFKE NYRFHAINGY IMDTLPGLVM AQDQRIRWYL
LSMGSNENIH SIHFSGHVFT VRKKEEYKMA LYNLYPGVFE TVEMLPSKAG
IWRVECLIGE HLHAGMSTLF LVYSNKCQTP LGMASGHIRD FQITASGQYG
QWAPKLARLH YSGSINAWST KEPFSWIKVD LLAPMIIHGI KTQGARQKFS
SLYISQFIIM YSLDGKKWQT YRGNSTGTLM VFFGNVDSSG IKHNIFNPPI
IARYIRLHPT HYSIRSTLRM ELMGCDLNSC SMPLGMESKA ISDAQITASS
YFTNMFATWS PSKARLHLQG RSNAWRPQVN NPKEWLQVDF QKTMKVTGVT
TQGVKSLLTS MYVKEFLISS SQDGHQWTLF FQNGKVKVFQ GNQDSFTPVV
NSLDPPLLTR YLRIHPQSWV HQIALRMEVL GCEAQDLY
```

2.1.2 원료의약품 시험항목

■pH ■단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가 ■확인 ■기타(성상, 순도, 미생물한도 등)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 염화칼슘수화물, 글리신, L-히스티딘, 염화나트륨, 백당, 폴리소르베이트 80, 아세트산무수물

2.2.2. 완제의약품 시험항목

완제의약품
■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제 ■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 ■함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 □실용량 ■제제균일성) ■기타(용해도, 삼투압, 특이활성, 순도)

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제2호, 제26조, 제29조에 따라 품질 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	기간	결과
장기보존	-70 ℃ 이하	EVA(ethylene-vinyl acetate) 백	24개월	적합

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	기간	결과
장기보존	2 ~ 8 ℃	유리바이알(유럽약전)	24개월	적합
가속	25 ℃	고무마개(유럽약전)	6개월	적합

3.3. 안정성에 대한 심사자 의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제3호에 따라 저장방법 및 사용(유효)기간 설정을 위한 안정성 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함

4. 독성에 관한 자료

- FVIII은 인간 내인 단백질로서 DNA와 직접적으로 상호작용 또는 DNA 결합 단백질과의 직접적인 상호작용이 없어 유전독성 또는 발암 가능성이 예상되지 않음, 또한 A혈 혈우병은 거의 남성에게만 발생되어 배태자 및 생식에 대한 FVIII효과는 예상되지 않으며, 수컷 랫트와 토끼에게 투여한 단회 및 반복 투여 전신 독성 시험(암컷 반복투여 포함)에서 내분비 또는 생식 기관에 대해 유해한 독성을 암시하는 소견은 없었음

4.1. 독성시험자료 개요

구분	종(계통)	투여경로	투여기간	GLP	시험결과
단회	랫트 (Sprague Dawley)	정맥	1회/2주	○	- 임상적 파라미터(사망률, 일반적 관찰사항, 음식/물 섭취, 체중, 생화학, 혈액, 응고, 소변 검사, 기관에 대한 현미경 검사)에서 이상 징후는 관찰되지 않. 내약성이 양호한 것으로 나타났다. 혈전 형성 또는 기타 유해 효과는 관찰되지 않았다. - NOAEL은 4000 IU/kg(임상 용량 60 IU/kg의 67배)이다.
	토끼(New Zealand	정맥	1회/2주	○	- 임상 징후, 체중, 물 섭취, 혈액학 및 임상 화학 조사, 육

구분	종(계통)	투여경로	투여기간	GLP	시험결과
	white)				안 병리, 장기 중량, 조직병리학에서 투여 관련 소견을 보이지 않았다. - 투여 후 사망은 발생하지 않았다. - FVIII 투여군에서 모두 부분 트롬보플라스틴 시간(aPTT)이 약간 감소한 것은 내인성 응고 경로에 대한 rFVIII 분자의 약리학 활성을 보이는 것일 수 있다. - NOAEL은 4000 IU/kg이다.
반복	랫트 (Sprague Dawley)	정맥	2주 반복 투여(2일간격, 총 7회)+ 4주 회복	○	- 임상징후, 체중, 음식/물 섭취, 혈액학, 임상 화학 매개변수, 육안, 조직병리학 소견은 보이지 않았고, 항PEG 항체도 보이지 않았으며 사망 발생 없었음 - BAY 94-9027에 대해 시간 및 용량 의존적 결합 및 중화 항체 형성이 관찰되고 BAY 14-2222에 대해 시간 의존적 결합 및 중화 항체 형성이 관찰되었다. - BAY 14-2222의 AUC(0~48시간)은 같은 용량의 BAY 94-9027보다 약 20배 낮았다. - 제13일에 BAY 14-2222의 모든 농도는 LLOQ보다 낮았으며, 중화 항약물 항체에 의한 것일 가능성이 있다. - BAY 94-9027에 대한 AUC의 감소는 주로 저용량 및 고용량에서 보였다. 결합 및 중화 항체는 BAY 94-9027 투여 종료 시 이러한 군의 일부 동물들에서 존재하는 것으로 확인되었다. - 이상반응 없이 좋은 내약성을 보였으며 공칭 고용량 2250 IU/kg까지 형태학적 소견은 없었다. - NOAEL은 BAY 94-9027의 2250 IU/kg이었다.(주사당 60 IU/kg의 임상 용량과 비교해 안전역 37배 상응)
	랫트 (Wistar)	정맥	매주 2회, 총 5회	○	- 2주 동안 주 2회 투여한 1000 IU/kg의 최대 용량까지 시험항목 관련 이상반응을 일으키지 않았다. - 시험 항목 관련 국소적 효과는 꼬리의 투여 부위에서 보이지 않았으며, 양호한 국소 내약성을 보였다. - NOAEL은 1000 IU/kg이었다.
만성 독성	무모 랫트 (nude rat)	정맥	주마다 2회	O	- 내약성이 양호했다. - BAY 94 9027과 관련된 현미경 검사 소견이 없었고 조직 공포형성이 없었다. IHC 검사에서 항PEG mAb에 대한 양성 면역반응이 없었기 때문에 어떤 시점에도 맥락 막총을 포함한 뇌, 신장 또는 비장에서 PEG의 축적이 없었다. ▫ 뇌척수액에서 PEG 수치는 LLOQ 미만이었다. - 수컷 누드 랫트에서 만성 최대 무독성 용량(NOAEL)은 1200 IU/kg으로 간주된다. 이는 최고 임상 용량의 약 30배이다.
항원성	혈우병 쥐	정맥	매주마가 5회	O	- 반복 투여 IV 항원성 시험에서 결합 및 중화 항체의 유도를 전장 rFVIII(BAY 14-2222)와 비교해 평가하였고, 시험의 결과, BAY 94-9027이 HemA 마우스에서 BAY 14-2222보다 더 적은 결합 및 중화 항체를 유도한 것으로 나타났다.
면역독성				O	- BAY 94-9027 또는 PEG는 BAY 94-9027의 임상 용량을 초과해 시험했을 때 시험관내 인간 혈청에서 보체 활성화를 유도하지 않았다. - BAY 94-9027 및 대조약 BAY 14-2222의 배양 이후, 인간 심장, 신장, 폐 검체에서 내피 세포에 대한 특이적 항-FVIII 항체 염색이 관찰되었다. BAY 94-9027의 결합은 분포와 강도에서 BAY 14-2222의 결합과 비슷하였다. - 음성 대조 항목(KG-N 위약)으로 배양한 조직은 특이적

구분	종(계통)	투여경로	투여기간	GLP	시험결과
					항-FVIII 항체 염색이 없었으며, 따라서 BAY 94-9027 및 BAY 14-2222에서 관찰된 반응의 특이도를 확인하였다. 따라서 BAY 94-9027(페길화된 FVIII) 및 BAY 14-2222(비변형 FVIII)는 심장의 내피 세포 및 신장과 폐의 매우 적은 내피 세포와 비슷한 결합을 보였다. 결합은 인간 뇌, 간, 비장에서 관찰되지 않았다. - 페길화된 단백질 BAY 94-9027이 비페길화된 FVIII에 대한 결합에서 차이를 보이지 않는다고 결론 내릴 수 있다.
기타 PEG 독성	랫트 (Sprague Dawley)	정맥	단회, 2주회복	O	- 단회 정맥 내 투여는 용량 210 mg/kg(BAY 94-9027 내 PEG 용량의 >50000배)까지 좋은 내약성을 보였다. - 먹이 및 물 섭취에서 관찰된 일시적 효과는 동물들의 일반적 상태를 손상시키지 않았으며 따라서 이상반응으로 간주되지 않았다. - 제2일에 희생된 동물에 대한 현미경 검사에서 검출된 비장에서 높은 혈액 함량의 발생률 증가가 관찰된 것은 이상반응으로 간주되지 않았는데, 독성학 프로필의 평가에 대해 관련성이 없기 때문이다. 하지만 BAY 1025662가 시험 조건하에 방혈의 정도에 영향을 미쳤을 가능성을 배제할 수 없다. - NOAEL은 210 mg/kg이다. 임상 병리 및 조직병리학 조사에서 관련 있는 임상 징후 또는 변화는 최고 용량 20 mg/kg까지 관찰되지 않았다. - AUC는 용량 비례보다 살짝 높게 증가하였으며, Cmax는 용량에 비례하여 증가하였다. 배설은 투여 후 2일에서 반수 최대 농도로 매우 낮았으며 말단 반감기는 4~5일이었다. 청소율은 매우 낮았으며 2 및 20 mg/kg에 대해 0.30 및 0.23 mL/(h • kg)였다. 분포 용적(Vss)은 매우 낮았으며 0.03 L/kg 정도였다. ▫ 시험 조건 하에서 수컷 토끼에 대한 단회 IV 투여는 좋은 내약성을 보였다. - NOAEL은 20 mg/kg이다.
	랫트 (Sprague Dawley)	정맥	반복, 4주, 4주회복	O	- 시험 물질 관련 이상반응은 고용량 11.0mg/kg까지 관찰되지 않았다. - 4주간 반복 IV 투여(2일마다)는 시험한 최고 용량까지 내약성이 양호하였으며, 임상 생화학, 혈액학, 간 효소, 육안 또는 현미경 검사에서 소견이 없었다. - NOAEL은 11 mg/kg이다.

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- 임상 용량의 고배수까지 단회 및 반복 투여 후 내약성이 양호했으며 관련된 사망 또는 일반적인 행동이나 장기 중량에 대한 영향이 관찰되지 않았다. 시험한 최고 용량까지(랫트: 격일 11 mg/kg까지, BAY 94-9027 60 IU/kg에서 PEG-60의 4800배와 등가; 토끼: 주 2회 2 mg/kg까지, BAY 94-9027의 60 IU/kg에서 PEG-60의 500배와 등가), 기관 특이성 또는 기타 독성의 증거가 관찰되지 않았다. 랫트와 토끼에서 고용량 BAY 1025662의 급성 또는 4주 투여 후 조직 공포형성이 관찰되지 않았다.

  BAY 94-9027 60 IU/kg 용량에서 PEG의 양은 매우 낮았으며(최대 4 μg/kg) 최대 예방 용량 60 IU/kg을 주 1회 또는 2회 투여한다고 가정했을 때, 한 달에 BAY 94-9027의 PEG-60 양은 페길화 생물학적제제의 소아 사용과 관련해 CHMP의 유럽안전성위원회에서 논의한 0.4 μmol/kg/month 보다 750-1500배 더 낮다. BAY 94-9027의 낮은 임상 용량으로 인해 BAY 94-9027의 장기 투여에

대해 혈장 및 조직 PEG 함량이 낮고, 장기 기능에 대한 PEG의 영향은 예상되지 않는다.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- FVIII은 혈액응고단백질이고 PEG는 임상 진료에서 광범위하게 사용되는 것으로 다른 의약품과의 상호작용 가능성은 예상되지 않음
- 개, 랫트를 통해 안전성약리시험을 수행하여 심혈관계, 신경계에 문제가 없음을 확인하였음

5.2. 효력시험

1) 일차 약력학 시험

시험제목	종 및 계통	투여경로	투여용량	시험결과
Assessment of effects of BAY 94-9027 on clotting in diluted normal plasma of dog, rabbit, and human using the aPTT assay	개, 토끼, 사람	In vitro plasma	0.078-10 IU/mL	시험관내 활성 부분 트롬보플라스틴 시간(aPTT) 분석하였고, 용량 의존적으로 응고 강화
Pharmacokinetics of BAY 94-9027 lot 949027T070209 in a hemophilia A mice	HemA 마우스	정맥	BAY 94-9027: 167 IU/kg or BAY 14-2222: 210 IU/kg	BAY 94-9027은 BAY 14-2222, 전장 비변형 FVIII와 비교해 약동학 매개변수의 개선을 나타냈고 임계값까지의 시간이 1.7배 더 길었다.
Efficacy evaluation of BAY 94-9027 lot 949027T070209 in the tail clip bleeding model of hemophilia A mice (마우스 테일 클립 출혈 모델)	HemA 마우스	정맥	10, 20, 40, 100, 200 IU/kg BAY 94-9027 or BAY 14-2222	급성 출혈 자극을 시뮬레이션하기 위해 꼬리 절단 5분 전에 투여한 결과 소실량이 용량에 의존적으로 감소하였음, BAY 14-2222와의 차이가 통계적으로 유의하지 않았으며, 그 사유는 회수가 5분 시점에 비슷했기 때문으로 예상
Efficacy evaluation of BAY 94-9027 lot 949027T070209 in the tail vein transection model of hemophilia A mice(장기간 출혈 모델)	HemA 마우스	정맥	4, 12, 24, 40, and 60 IU/kg BAY 94-9027 or BAY 14-2222	24시간동안 투여 용량에 의존한 생존이 관찰되었고, 48시간 전에 투여한 BAY 94-9027은 가로절단 24시간 전에 투여한 BAY 14-222의 효과와 동일하였다. 따라서 BAY 94-9027은 동 모델에서 기준 물질보다 두 배 오래 유효함을 보여주었다.
Pharmacokinetic and efficacy evaluation of BAY 94-9027 lot 2007.046-80 Early SP in hemophilia A dogs	HemA 개	정맥	Target 40 IU/kg of BDD-FVIII or BAY 94-9027	BAY 94-9027은 HemA 개에서 BDD-FVIII의 PK 프로필을 향상시켰다. CBT(각피 출혈 시간), CBT 점수, WBCT(전혈 응고 시간) 및 TEG(전혈 혈전탄성 묘사도)로 구한 급성 유효성은 BAY 94-9027과 BDD-FVIII에서 비슷했다.
Pharmacokinetic and efficacy evaluation of BAY 94- 9027 lot 27N27H0	HemA 개	정맥	Target 50 IU/kg of BAY 14-2222 or BAY 94-9027	BAY 94-9027은 HemA 개에서 BAY 14-222보다 유의하게 더 긴 반감기를 나타냈다. HemA 개에서 연장된 유효성을 평가한 결과, BAY 94-9027은 BAY 14-2222와 비교해 WBCT와 TEC의 연장된 교정을 나타냈다.

2) 탐색적 기전 면역원성 시험

- (목적) 일시적인 항약물 IgM 반응 및 T 세포 비의존적인 반응을 유도하는지 확인하기 위함

시험제목	종 및 계통	투여경로	투여용량	시험결과
Characterization of T-cell independent immune response to BAY94-9027 in C57BL/6 and BALB/c mice in the presence or absence of TLR4 or TLR7 activator	C57BL/6J; BALB/cJ	정맥	0.1 mg/kg BAY 94-9027(~1000IU/kg)	항 PEG 반응을 확인하기 위해 IgM 및 IgG 항체 역가 측정한 결과 IgG 동형 전환을 거치지 않은 IgM 동형만 발생하는 것으로 나타남. PEG 부분에 대해 T세포와 독립적인 IgM 반응, IgG 동형전환이 없고 장기간 기억 항체 반응이 확립되지 않음을 입증함
Reduced antigen uptake, presentation, T cell activation and antibody production in vitro and in vivo	HemA 마우스	정맥	BAY 94-9027: 200 IU/kg BAY 14-2222: 200 IU/kg	4주 동안 매주 1회 투여한 HemA 마우스는 비페길화 FVIII를 투여한 HemA 마우스보다 FVIII 특이성 항체를 더 적게 생성함 비페길화 FVIII에 비해 페길화FVIII에서 마우스 DC에 의한 섭취 감소 나타남. 4회 노출 후 채취한 비장세포의 평가 결과, 비페길화 FVIII 투여 마우스의 비장세포에 비해 약한 T세포 반응이 나타남.
	Human cells	In vitro	BAY 94-9027, BAY 14-2222,	

			BDD-FVIII: each 3.5 nmol	인간 DC 및 T세포에서도 수지상 세포 내재화의 감소, T세포에 의한 증식 및 사이토카인 생성의 종식으로 나타남

5.3. 안전성약리시험

- 2주 반복투여독성시험의 일부로 CNS(Central Nervous System) 및 신장 안전성 약리학 평가

시험제목	종 및 계통	투여경로	투여용량	GLP	시험결과

표 4-1: BAY 94-9027 에 대한 중추신경계 안전성 약리학 평가

Test System (incl. Species/ Strain)	Method of Administration, Vehicle Formulation	Doses (Dose Volumes)	Gender and No. per Group	Noteworthy findings	Report Number	GLP (yes/ no)
Comparative 2-week toxicity study (administration: every other day with a 4 weeks recovery period) (rat/Sprague Dawley) *	Iv (2.4 mL/min) Vehicle (excipients*)	0 (vehicle*) (~5.6 mL/kg)	Males N = 10	CNS endpoints were assessed after administration on day 1:	A48103	yes
		75 IU/kg (~0.2 mL/kg)				
		750 IU/kg (~1.9 mL/kg)		No findings		
		2250 IU/kg (~5.6 mL/kg)				
	Reference compound: BAY 14-2222**	2250 IU/kg (~5.6 mL/kg)		No findings		

*: 20 mM histidine, 2.5 mM calcium chloride, 30 mM sodium chloride, 1% sucrose, 2.2% glycine, 80 ppm Polysorbate 80
**: Kogenate FS (full length rFVIII)

[중추신경계]
중추신경계, 자율계, 신경근육계, 감각운동계의 매개변수 및 전신 생리학(예. 행동, 운동활성, 근육 긴장도, 신전근 및 굴곡근 연축, 안검하수 등)에 대한 영향이 랫트에서 관찰되지 않았다.
BAY 94-9027 및 기준 화합물 BAY 14-222는 최고 용량까지 부형제 투여 동물과 다른 효과를 나타내지 않았다.

[신장 기능]
신장 기능 매개변수, 예를 들어 체액과 전해질(나트륨과 칼륨)의 신장 배출률은 손상되지 않았다.

* rFVIII 및 PEG는 중추신경계 또는 말초신경계, 심혈관계, 호흡계 같은 생명 장기 계통에 영향을 미치는 것으로 알려져 있지 않으므로 ICH S6에 따라 별도의 안전성약리시험이 필요하다고 간주되지 않는다.

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

1) 약동학적 시험

1-1) 분석방법과 밸리데이션 보고서

- 효소결합 면역흡착 측정법(ELISA)을 기반하여 항-FVIII항체(MB5046), 항-PEG 항체(MB5042), FVIII 활성 분석법/발색 분석법(MB5045)으로 평가함

표 2-1: 랫트(Sprague Dawley) 및 토끼(New Zealand White)에 대한 방법 규격서

Method	Analyte	Species	Working range [IU/L]	Precision [%]	Accuracy [%]
MB5046	BAY 94-9027	Rat	200-2000	6.14-8.98	101-113
MB5046	BAY 94-9027	Rabbit	200-2000	5.03-15.1	94.7-110
MB5042	BAY 94-9027	Rat	25-2500	7.48-19.7	101-106
MB5042	BAY 94-9027	Rabbit	68.4-2050	6.27-20.4	88.0-104
MB5045	Kogenate FS	Rat	68.4-2050	5.11 – 16.1	97.7 – 113
MB5045	Kogenate FS	Rabbit	68.4-2050	5.85 – 13.1	86.9 – 108

1-2) 약동학적 시험

시험제목	Species (N)/test system	BAY 94-9027		
		Route	Dose [IU/kg]	결과 요약
단회 투여 PK				
ELISA anti-FVIII, ELISA anti-PEG, plasma samples	Sprague Dawley Rat male (4-13/time point)	IV	60, 250, 800	▫전신 노출(Cmax 및 AUC)은 용량에 비례하여 증가하였다. 혈장 청소율은 4.5mL/h/kg 또는 5.5 mL/h/kg 정도로 매우 낮았다. 분포 용적은 0.05~0.07 L/kg로 낮았다. 혈장 배설 t1/2은 8.0~8.5시간 범위(가장 낮은 용량인 60 IU/kg 제외, PEG 분석법으로 6.7시간 결정)로 추정되었다. 두 방법은 매우 유사한 병력적인 CT 프로필을 보였다.

<table>
<tr><th>시험제목</th><th>Species (N)/test system</th><th colspan="3">BAY 94-9027</th></tr>
<tr><th></th><th></th><th>Route</th><th>Dose [IU/kg]</th><th>결과 요약</th></tr>
<tr><td></td><td colspan="4">표 3–2: 수컷 Sprague Dawley 랫트에 BAY 94-9027 을 단회 정맥 내 볼루스 투여 이후 BAY 94-9027 의 약동학 매개변수 비교, 항-FVIII 항체(MB5046) 또는 항-PEG 항체(MB5042)로 포획
<table>
<tr><th>Dose [IU/kg]</th><th>Units</th><th colspan="2">60</th><th colspan="2">250</th><th colspan="2">800</th></tr>
<tr><th>Assay</th><th></th><th>FVIII</th><th>PEG</th><th>FVIII</th><th>PEG</th><th>FVIII</th><th>PEG</th></tr>
<tr><td>AUC</td><td>[IU·h/L]</td><td>13200[b]</td><td>10900</td><td>58200</td><td>49100</td><td>174000</td><td>138000</td></tr>
<tr><td>AUC_{norm}</td><td>[kg·h/L]</td><td>220[b]</td><td>182</td><td>233</td><td>196</td><td>218</td><td>173</td></tr>
<tr><td>AUC(t_{last}-inf)</td><td>[%]</td><td>34.7</td><td>3.65</td><td>7.33</td><td>6.32</td><td>6.31</td><td>6.24</td></tr>
<tr><td>t_{last}</td><td>[h]</td><td>12</td><td>32</td><td>32</td><td>32</td><td>32</td><td>32</td></tr>
<tr><td>C_{max}</td><td>[IU/L]</td><td>1930</td><td>1770</td><td>6190</td><td>4770</td><td>17100</td><td>15000</td></tr>
<tr><td>C_{max,norm}</td><td>[kg/L]</td><td>32.2</td><td>29.5</td><td>24.8</td><td>19.1</td><td>21.4</td><td>18.8</td></tr>
<tr><td>t_{max}</td><td>[h]</td><td>0.0878</td><td>0.0878</td><td>0.0833</td><td>0.159</td><td>1.00</td><td>1.00</td></tr>
<tr><td>V_{ss}</td><td>[L/kg]</td><td>0.0519[b]</td><td>0.0518</td><td>0.0531</td><td>0.0599</td><td>0.0524</td><td>0.0651</td></tr>
<tr><td>CL</td><td>[mL/h/kg]</td><td>4.56[b]</td><td>5.51</td><td>4.30</td><td>5.09</td><td>4.59</td><td>5.81</td></tr>
<tr><td>t_{1/2}</td><td>[h]</td><td>8.03</td><td>6.66</td><td>8.55</td><td>8.06</td><td>8.15</td><td>8.14</td></tr>
<tr><td>Rrange[a]</td><td>[h]</td><td>1.00-12.0</td><td>4.00-32.0</td><td>1.06-32.0</td><td>1.06-32.0</td><td>4.00-32.0</td><td>4.00-32.0</td></tr>
<tr><td>MRT</td><td>[h]</td><td>11.4[b]</td><td>9.40</td><td>12.4</td><td>11.8</td><td>11.4</td><td>11.2</td></tr>
</table>
a = Used for regression to determine t_{1/2}.
b = Only estimate as extrapolated part of AUC distinctly >20%.</td></tr>
<tr><td></td><td>New Zealand White Rabbit male (8)</td><td>IV</td><td>25, 100, 400</td><td>전반적으로 토끼에서 단회 IV 볼루스 투여 이후 전신 노출(Cmax 및 AUC)는 용량과 비례하여 증가하였다. 혈장 청소율은 3 mL/h/kg(항-FVIII 항체 포획 단계) 또는 5 mL/h/kg(항-PEG 항체 포획 단계)으로 매우 낮았다. Vss 또한 0.06 L/kg으로 낮았다. 평균 혈장 배설 t1/2은 항-FVIII 항체 분석법을 이용한 후 11~12시간, 항-PEG 항체 분석법을 이용한 후 9~10시간으로 산출되었다.</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="4">표 3–6: 8 마리 수컷 토끼에 25, 100, 400 IU/kg 의 BAY 94-9027 을 정맥 내 볼루스 투여 이후 BAY 94-9027 의 약동학 매개변수(기하 평균), 항-FVIII 항체(MB5046) 또는 항-PEG 항체 (MB5042)로 포획
<table>
<tr><th>Dose [IU/kg]</th><th>Units</th><th colspan="2">25</th><th colspan="2">100</th><th colspan="2">400</th></tr>
<tr><th>Assay</th><th></th><th>FVIII</th><th>PEG</th><th>FVIII</th><th>PEG</th><th>FVIII</th><th>PEG</th></tr>
<tr><td>AUC</td><td>[IU·h/L]</td><td>[7950]</td><td>[4510]</td><td>29300a</td><td>20400</td><td>122000</td><td>93300</td></tr>
<tr><td>AUC_{norm}</td><td>[kg·h/L]</td><td>[317]</td><td>[180]</td><td>293a</td><td>204</td><td>304</td><td>233</td></tr>
<tr><td>%AUC(t_{last}-inf)</td><td>[%]</td><td>55.5</td><td>29.6</td><td>19.4</td><td>7.65</td><td>3.40</td><td>1.93</td></tr>
<tr><td>C_{max}</td><td>[IU/L]</td><td>494</td><td>479</td><td>2000</td><td>2080</td><td>8220</td><td>8500</td></tr>
<tr><td>C_{max,norm}</td><td>[kg/L]</td><td>19.8</td><td>19.2</td><td>20.0</td><td>20.8</td><td>20.5</td><td>21.3</td></tr>
<tr><td>t_{max}</td><td>[h]</td><td>0.0731</td><td>0.067</td><td>0.067</td><td>0.067</td><td>1.00</td><td>0.167</td></tr>
<tr><td>V_{ss}</td><td>[L/kg]</td><td>[0.0570]</td><td>[0.0584]</td><td>0.0618</td><td>0.0638</td><td>0.0535</td><td>0.0594</td></tr>
<tr><td>CL</td><td>[mL/h/kg]</td><td>[3.15]</td><td>[5.55]</td><td>3.41[a]</td><td>4.90</td><td>3.29</td><td>4.29</td></tr>
<tr><td>t_{1/2}</td><td>[h]</td><td>[12.6]</td><td>[7.43]</td><td>12.6[b]</td><td>9.42</td><td>11.2</td><td>10.1</td></tr>
<tr><td>R_{start}[d]</td><td>[h]</td><td>1 (1-2)[c]</td><td>2 (2-4)[c]</td><td>8 (4-8)[c]</td><td>4 (4-8)[c]</td><td>8 (8-24)[c]</td><td>4 (4-12)[c]</td></tr>
<tr><td>R_{end}[d]</td><td>[h]</td><td>8 (8-24)[c]</td><td>12 (12-24)[c]</td><td>28 (24-48)[c]</td><td>32 (32-48)[c]</td><td>56 (48-56)[c]</td><td>56 (48-56)[c]</td></tr>
<tr><td>MRT</td><td>[h]</td><td>[17.1]</td><td>[10.9]</td><td>18.0a</td><td>12.9</td><td>16.4</td><td>13.8</td></tr>
</table>
a = Estimate as extrapolated part of the AUC is >20% (in n = 3 of n = 8 individuals).
b = Estimate as interval used for t_{1/2} calculation was <2 x t_{1/2} (in N = 3 of N = 8 rabbits).
c = Median (minimum-maximum).
d = Used for regression to determine t_{1/2}.
[ ] = rough estimate since extrapolated part of AUC in all animals distinctly >20%.</td></tr>
<tr><td></td><td>Sprague Dawley Rat male (2x3/time point)
Sprague Dawley Rat female (2x3/time point</td><td>IV</td><td>750</td><td>혈장 농도에서 관찰된 높은 개인 간 가변성및 수컷 및 암컷 랫트 간 중첩되는 SD를 보면, 각기 다른 군 사이에 차이는 없었다. 수컷 및 암컷 랫트의 PK가 같음을 입증하였다</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="4">표 3–4: 각기 다른 제공자의 수컷 및 암컷 Sprague Dawley 랫트에 750 IU/Kg BAY 94-9027 을 단회 정맥 내 볼루스 투여 이후 BAY 94-9027 의 약동학 매개변수 비교.
<table>
<tr><th>Breeder</th><th></th><th colspan="2">Envigo (form. Harlan NL)</th><th colspan="2">Charles River</th></tr>
<tr><th></th><th></th><th>male</th><th>female</th><th>male</th><th>female</th></tr>
<tr><td>AUC</td><td>IU·h/L</td><td>267000</td><td>354000</td><td>328000</td><td>263000</td></tr>
<tr><td>AUC_{norm}</td><td>kg·h/L</td><td>356</td><td>472</td><td>437</td><td>351</td></tr>
<tr><td>%AUC(t_{last}-inf)</td><td>%</td><td>2.0</td><td>1.2</td><td>2.1</td><td>13.7</td></tr>
<tr><td>t_{last}</td><td>h</td><td>48.0</td><td>48.0</td><td>48.0</td><td>24.0</td></tr>
<tr><td>C_{max}</td><td>IU/L</td><td>29000</td><td>35400</td><td>23000</td><td>25500</td></tr>
<tr><td>C_{max,norm}</td><td>kg/L</td><td>38.7</td><td>47.2</td><td>30.6</td><td>34.0</td></tr>
<tr><td>t_{max}</td><td>h</td><td>0.250</td><td>0.250</td><td>1.00</td><td>0.250</td></tr>
<tr><td>V_{ss}</td><td>L/kg</td><td>0.0347</td><td>0.0240</td><td>0.0296</td><td>0.0340</td></tr>
<tr><td>CL</td><td>mL/(h·kg)</td><td>2.81</td><td>2.12</td><td>2.29</td><td>2.85</td></tr>
<tr><td>t½</td><td>h</td><td>8.45</td><td>7.62</td><td>8.63</td><td>8.36</td></tr>
<tr><td>RRangea</td><td>h</td><td>4.00-48.0</td><td>4.00-48.0</td><td>4.00-48.0</td><td>1.00-24.0</td></tr>
<tr><td>MRT</td><td>h</td><td>12.4</td><td>11.3</td><td>12.9</td><td>11.9</td></tr>
</table>
a = Used for regression to determine t_{1/2}.</td></tr>
<tr><td colspan="5">Pharmacokinetics after repeated dose (refer to Toxicology Module 2.6.6).</td></tr>
</table>

2) 분포/대사/분비 시험

▫ 별도의 분포 시험은 실시하지 않음

- 대사 시험은 BAY 94-9027은 자연적으로 발생되는 응고인자, 즉, 제VIII 응고인자의 인간 재조합 대체 단백질이기 때문에 ICH S6 R1 가이드라인에 따라 대사 시험은 적용되지 않는다.

▫ 약력학적 약물상호작용

- BAY 94-9027은 혈액응고 단백질이기 때문에 약력학적 상호작용 시험은 해당되지 않으며, 다른 약물간에 약력학적 상호작용은 예상되지 않는다.

- 페길화 제제와 함께, PEG는 임상 진료에서 광범위하게 사용된다. 생물학적제제를 포함한 다른 의약품과의 상호작용 가능성은 예상되지 않는다.

▫ 기타 약동학적 시험

- BAY 94-9027의 PEG 부분의 거동(moiety) 평가를 위해 대리분자(surrogate molecule) BAY 1025662를 합성했고, 이 분자는 BAY 1025662의 혈장 약동학을 랫트에게 BAY 1025662(PEG-60-Mal-Cys)를 투여한 단회 투여 PK 시험에서 조사했다. 또한, 랫트에게 [14C] 표지 BAY 1025662를 단회 투여한 후 배출 및 분포 시험을 실시했다. 시험 목적은 수컷 Wistar 랫트에서 [14C] 표지 BAY 1025662를 단회 IV 투여 후 선택된 시점에 요중 크기 배출 크로마토그래피 프로필을 포함해 총 방사능의 약동학을 조사하는 것이었다.

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 이 약은 활성화부분 트롬보플라스틴시간(aPTT)를 용량 의존적으로 응고를 강화시켰으며 혈우병 동물모델에서 투여시 유효함을 나타내었으며 내약성을 보였으며 다른 이상반응을 보이지 않았음
- 이 약은 동물시험결과 중추신경계, 자율신겨예, 신경근, 감각운동계, 생리학적 변수에 영향이 없음을 확인하였음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

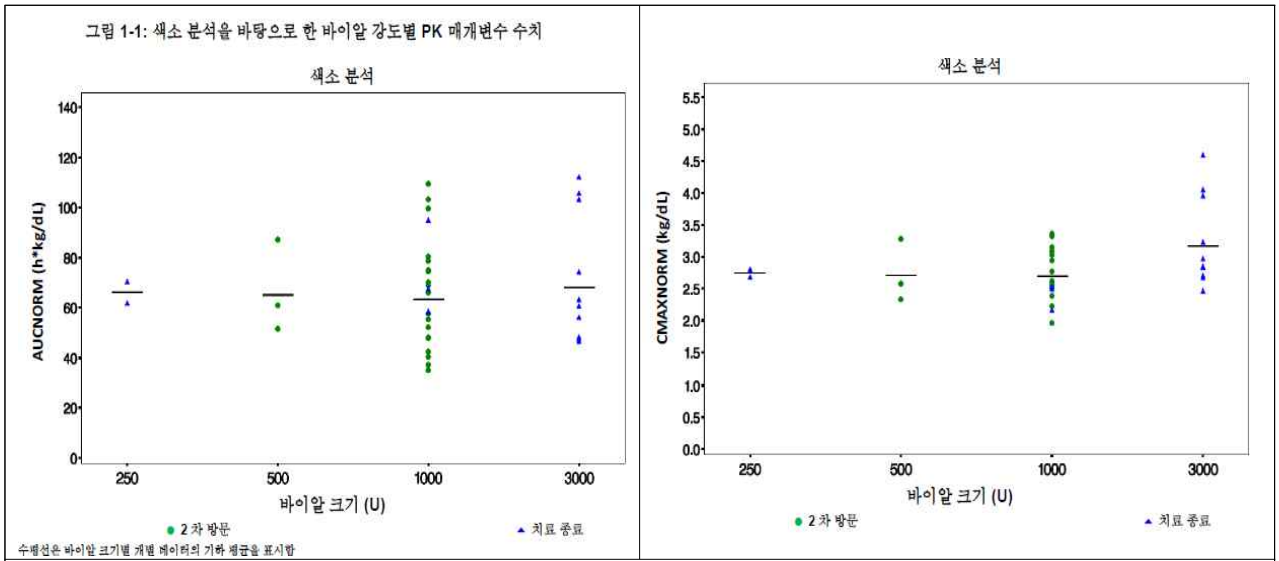
- 허가 당시 제출자료 증명서 (FDA TOC)

6.2. 임상시험자료집 개요

단계	시험#	시험목적	디자인	투여	시험대상자	시험대상자 수(명)
1상	13401 /PH-36909	안전성 PK	다기관, 비무작위 공개	BAY 94-9027, IV(25IU/kg, 60IU/kg) BAY 14-2222, IV(25IU/kg, 50IU/kg) 25IU/kg, 2회/1주 60IU/kg, 매 7일마다 8주 동안	중증 혈우병 A형 (<1%) 남성, 18-65세 150 EDs 이상 CD4>400/mm3	14 - 저용량 7, - 고용량 7
	19096 /PH-40657	PK (Elocta와 비교)	단회, 무작위, 공개	BAY 94-9027, IV(60IU/kg) Elocta(rFVIIIFc), IV(60IU/kg)	중증 혈우병 A형 (<1%) 남성, 18-65세, 150 EDs 이상	18
PK	17395 /R-11902	집단 PK (13401, 13024, 15912)		BAY 94-9027, IV	중증 혈우병 A형 (<1%)	206
2 / 3 상	PROTECT VIII(Main) 134024 PH-37583	파트A: 여러 일정에 대한 예방과 치료의 유효성 파트B: 수술 치료에서 안전성과 유효성	다기관, 다국가, 부분무작위, 비통제 공개	BAY 94-9027, IV 파트A (총 36주): On-demand : Up to 60IU/kg Prophylaxis : - Run-in : 첫 10주 동안 25IU/kg, 2회/주(모든 환자 대상) - 10~36주(26주) : 30~40IU/kg, 2회/주, 매 5일마다 45-60IU/kg, 매 7일마다 60IU/kg (최소 50명 환자에 대해 최소 50EDs) 파트B: Up to 60IU/kg / Up to 3주 PK: 60IU/kg	파트A: 중증 혈우병 A형 (<1%) 남성, 12-65세 150EDs 이상, 출혈 없음, 억제인자 없음 CD4>200/mm3 파트B: 대수술이 요구 (선정, 제외기준 만족 조건)	총 134명(126명) 파트A(투여/완료): On-demand:20/18 Prophylaxis : 114/108 * 12-17세 : 13명 파트B(투여/완료): 16/14 (17건 주요 수술) PK: 단회 : 22, 다회 : 단회 22 중 16
	연장 13024/ PH-40454	파트A: 최소 100EDs 장기 안전성 파트B: 메인 시험과 동일		파트A: 동일 투여용량으로 유지 파트B: 메인 시험 파트B와 동일, 치료를 위해 필요한 용량과 횟수	파트A: 연장 파트B: 대수술이 요구되는 파트A의 환자도 포함 가능	파트A(투여/완료): 121/109 On-demand : 14 Prophylaxis : 107 파트B(투여/완료): 3(3건 주요 수술)(연장만 해당)

단계	시험#	시험목적	디자인	투여	시험대상자	시험대상자 수(명)
3상	PROTECT Kids Main study 15912/PH-38440	PK, 안전성, 유효성	다기관, 다국가, 공개, 비통제	25-60IU/kg 범위 내에서 조사자에 따라 판단 - 2회/주, 25-60IU/kg - 매 5일마다 45-60IU/kg - 매 7일마다 60IU/kg 최소 50EDs, 6개월 이상	중증 혈우병 A형 (<1%) 남성 12세 미만 > 50ED	(투여/완료) : 61/53 - 6세 미만 : 32/25(PK: 16) - 6-12세미만 : 29/28(PK: 18)
	PROTECT Kids Part 2 15912/PH-39020	6세 미만 안전성		2회/주, 25-60IU/kg, 12주 동안	선정, 제외기준 만족 6세 미만 남성	(투여/완료):12/8
	PROTECT Kids Extention 15912/PH-40455	최소 100EDs의 장기 안전성		메일 시험이나 파트 2의 시험을 완료한 환자 대상, 최소 추가적인 50EDs 또는 시판까지	메인 시험이나 파트2 참여	(투여/완료):59/57 - 6세 미만: 32/30 - 6-12세미만:27/27

6.3. 생물약제학시험



여러 가지 바이알 강도에 대한 색소 분석을 바탕으로 PK 매개변수(AUC, Cmax) 수치가 비슷함

6.4. 임상약리시험

▫ 제1상 시험(최초 임상 IND 개시 시험, 임상시험 계획서 번호 13401, CSR 번호 PH-36909)

분석방법	▫ 발생분석법(Chromogenic assay), 단계 응고분석법(one-stage assay)을 통해 BAY 94-9027와 [redacted]간의 PK 비교 ▫ PEG capture assay
시험결과	표 1-2: 발색 분석법: BAY 94-9027 및 [redacted]의 PK 매개변수 비교, 시험 13401 표 1-3: 1 단계 응고 분석법: BAY 94-9027 및 [redacted]의 PK 매개변수 비교, 시험 13401 ▫ 50IU/kg [redacted]: 승인된 용량 중 가장 높은 용량

▫ 저용량군(25IU/kg) 및 고용량군(50IU/kg 또는 60IU/kg)에 대해[redacted]와 비교하였고, BAY 94-9027의 경우 평균 t1/2가 더 길었고, 평균 AUCnorm가 더 높았음을 시사한다. 이는 [redacted]*에 비해 BAY 94-9027의 더 높은 평균 잔류시간(mean residence time, MRT)으로 뒷받침된다. 자료는 또한[redacted]*와 비해 BAY 94-9027의 더 낮은 청소율을 보여준다.

▫ 용량 비례적으로 AUC 및 Cmax가 증가함을 보여준다. 반복투여 8주차에 얻어진 약동학적 특성은 첫 투여 이후에 얻어진 결과와 유사하였다.

Figure 2–3: Geometric mean plasma concentration vs time profile for BAY 94-9027 following a single (SD) and multiple doses (MD) of 25 IU/kg (Cohort 1) given twice weekly or 60 IU/kg (Cohort 2) given once weekly for 8 weeks

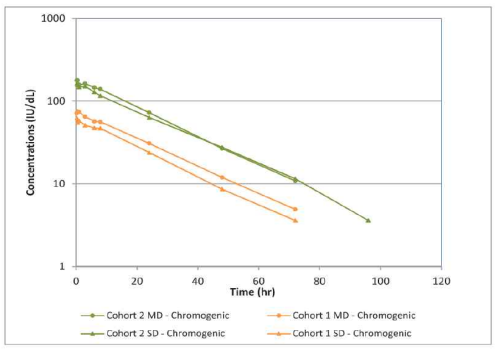


Figure 2–3: Geometric mean plasma concentration vs time profile for BAY 94-9027 following a single (SD) and multiple doses (MD) of 25 IU/kg (Cohort 1) given twice weekly or 60 IU/kg (Cohort 2) given once weekly for 8 weeks

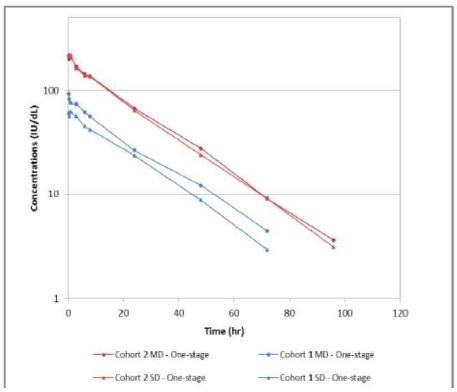


Table 2–4: Chromogenic assay: comparison of PK parameters for BAY 94-9027 following single and multiple doses of 25 IU/kg given 2x/week and 60 IU/kg given 1x/week for 8 weeks

Parameter [unit]	First Dose (N=7) Geom. mean (%CV) Arithm. mean ± SD	Last Dose (N=7) Geom. mean (%CV) Arithm. mean ± SD	Ratio (Last Dose/First Dose) LS mean ratio [90% CI]
25 IU/kg			
AUC_{norm} [h*kg/dL]	61.3 (29.3)	81.4 (29.2)	1.33
	63.9 ± 22.5	84.4 ± 25.6	[1.13; 1.56]
$C_{max,norm}$ [kg/dL]	2.48 (16.0)	3.19 (14.0)	1.29
	2.50 ± 0.410	3.22 ± 0.424	[1.09; 1.53]
$t_{½}$ [h]	18.2 (22.6)	18.6 (30.3)	1.02
	18.6 ± 4.59	19.3 ± 5.94	[0.927; 1.13]
60 IU/kg			
$AUC_{inf,norm}$ [h*kg/dL]	72.1 (32.7)	78.5 (28.7)	1.09
	75.9 ± 30.2	81.3 ± 24.3	[0.963; 1.23]
$C_{max,norm}$ [kg/dL]	2.87 (25.2)	3.07 (18.3)	1.07
	2.94 ± 0.757	3.11 ± 0.556	[0.925; 1.24]
$t_{½}$ [h]	18.5 (15.2)	19.5 (18.9)	1.05
	18.7 ± 2.90	19.8 ± 3.75	[0.968; 1.14]

Source: Study 13401 Tables 14.4/14, 14.4/15, 14.4/21, 14.4/23 and 14.4/24
Values have been rounded to 3 significant digits

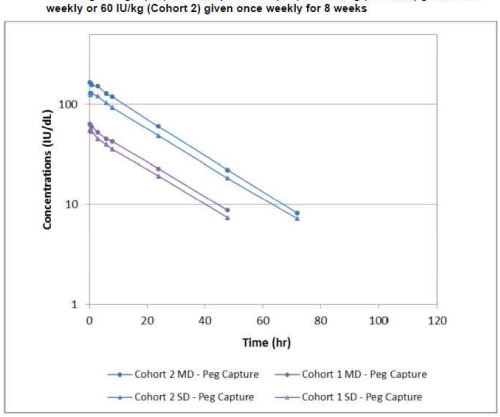
Table 2–5: One-stage assay: comparison of PK parameters for BAY 94-9027 following single and multiple doses of 25 IU/kg given 2x/week and 60 IU/kg given 1x/week for 8 weeks

Parameter [unit]	First Dose (N=7) Geom. mean (%CV) Arithm. mean ± SD	Last Dose (N=7) [redacted]	Ratio (Last Dose/First Dose) LS mean ratio [90% CI]
25 IU/kg			
AUC_{norm} [h*kg/dL]	60.4 (37.8)	80.2 (38.1)	1.33
	64.4 ± 27.5	85.2 ± 33.0	[1.08; 1.63]
$C_{max,norm}$ [kg/dL]	2.67 (17.8)	3.82 (27.7)	1.43
	2.71 ± 0.507	3.94 ± 1.17	[1.11; 1.84]
$t_{½}$ [h]	19.1 (49.4)	19.3 (39.8)	1.01
	21.4 ± 13.1	20.7 ± 8.67	[0.871; 1.17]
60 IU/kg			
$AUC_{inf,norm}$ [IU*h/dL]	73.4 (20.9)	76.9 (29.2)	1.05
	74.8 ± 16.8	79.6 ± 22.5	[0.882; 1.24]
$C_{max,norm}$ [IU/dL]	4.12 (46.1)	3.91 (27.0)	0.95
	4.48 ± 1.95	4.02 ± 1.05	[0.736; 1.22]
$t_{½}$ [h]	16.6 (7.87)	19.4 (27.7)	1.16
	16.7 ± 1.34	20.0 ± 5.99	[1.02; 1.33]

Source: Study 13401 Tables 14.4/16, 14.4/17, 14.4/26, 14.4/28 and 14.4/29
Values have been rounded to 3 significant digits

▫ PEG capture chromogenic assay로 비교한 결과

Figure 2–3: Geometric mean plasma concentration vs time profile for BAY 94-9027 following a single (SD) and multiple doses (MD) of 25 IU/kg (Cohort 1) given twice weekly or 60 IU/kg (Cohort 2) given once weekly for 8 weeks



Source: data from section 14.4/1 from study 13401 are plotted in these figures

Table 2–6: PEG Capture chromogenic assay: comparison of PK parameters for BAY 94-9027 following single and multiple doses of 25 IU/kg given 2x/week and 60 IU/kg given 1x/week for 8 weeks

Parameter [unit]	First Dose (N=7) Geom. mean (%CV) Arithm. mean ± SD	Last Dose (N=7) Geom. mean (%CV) Arithm. mean ± SD	Ratio (Last Dose/First Dose) LS mean ratio [90% CI]
25 IU/kg			
AUC_{norm} [h*kg/dL]	49.4 (20.0)	60.7 (21.9)	1.23
	50.3 ± 10.3	62.0 ± 13.5	[1.12; 1.35]
$C_{max,norm}$ [kg/dL]	2.18 (16.4)	2.60 (17.7)	1.19
	2.20 ± 0.346	2.64 ± 0.523	[1.05; 1.35]
$t_{½}$ [h]	18.1 (25.7)	18.3 (26.5)	1.01
	18.6 ± 4.70	18.9 ± 5.06	[0.93; 1.10]
60 IU/kg			
AUC_{norm} [h*kg/dL]	53.8 (14.5)	65.6 (17.2)	1.22
	54.4 ± 8.49	66.4 ± 10.8	[1.11; 1.34]
$C_{max,norm}$ [kg/dL]	2.38 (16.0)	2.81 (14.5)	1.18
	2.41 ± 0.375	2.83 ± 0.403	[1.05; 1.33]
$t_{½}$ [h]	17.5 (10.7)	17.3 (6.83)	0.99
	17.6 ± 1.91	17.3 ± 1.16	[0.92; 1.06]

Source: Study 13401 Tables 14.4/18, 14.4/19, 14.4/31, 14.4/33 and 14.4/34
Values have been rounded to 3 significant digits

* [redacted]민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

▫ BAY 94-9027 vs [redacted]비교 PK(임상시험 계획서 번호 19096, CSR 번호 PH-40657)

	60IU/kg, single dose, one-stage assay - BAY 94-9027:rFVIIIFc ratio = 1.10(0.88-1.39)로서 비열등성 평가 기준에는 만족하였으나, 우월성 기준에는 만족하지 못함

표 1-2: Factor VIII 의 혈장 약동학 매개변수(시험 19096 의 기하 평균/변동 계수(범위), 민감도 분석군; N=17)에 대한 요약

Parameter (unit)	BAY 94-9027 N=17	[redacted] N=17
AUC (h·IU/dL)	3010 / 38.3 (1460 – 5580)	2400 / 32.2 (1430 – 4330)
AUC_{norm} (h·kg/dL)	50.1 / 38.3 (24.4 – 93.1)	40.0 / 32.2 (23.8 – 72.1)
AUC(0-t_{last}) (h·IU/dL)	2940 / 37.8 (1420 – 5300)	2360 / 31.8 (1410 – 4170)
CL (dL/h/kg)	0.0200 / 38.3 (0.0107 – 0.0410)	0.0250 / 32.2 (0.0139 – 0.0420)
C_{max} (IU/dL)	150 / 26.0 (111 – 289)	194 / 64.1 (107 – 777)
MRT (h)	23.2 / 35.3 (13.2 – 42.1)	19.9 / 38.4 (9.51 – 35.7)
$t_{½}$ (h)	16.3 / 34.1 (9.42 – 29.5)	15.2 / 33.1 (8.69 – 26.1)
V_{ss} (dL/kg)	0.462 / 15.2 (0.317 – 0.591)	0.497 / 22.5 (0.263 – 0.685)
Incremental recovery (kg/dL)	2.26 / 16.5 (1.82 – 3.36)	3.09 / 66.0 (1.73 – 12.6)

Geometric mean values have been rounded to three significant digits.
Source: Module 5.3.3.2_PH-40657_Table 14.4.4.4

- 시험대상자 총 18명 중 특이적 이상치(BAY 94-9027 투여 전 anti-PEG IgM Ab 존재) 1명 제외 후 분석결과, AUClqst는 BAY 94-9027이 [redacted]에 비해 의미있게 높게 나타나고 (p=0.0001), 반감기도 상대적으로 높았음.
  ▫ 안전성 :
- 17명에 대해 억제인자, 항BAY 94-9027, 항PEG(BAY 1025662) 또는 항PEG IgM 항체는 발견되지 않았음
- 임상적으로 관련된 변화는 보이지 않았음

* [redacted]민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

▫ PROTECT VIII 시험(임상시험 계획서 번호 13024, CSR 번호 PH-37583)

평가	최초 PK 시험에 참여했던 파트A 환자 단회투여 22명, 이들 중 16명은 반복투여 6개월의 예방요법(이 기간 동안 범위는 25~60 IU/kg 2x/주, 매 5일 또는 매 7일) 후 PK 평가를 실시했다. PK 평가를 위해 사용한 용량은 60 IU/kg이었다
분석방법	발생분석법(Chromogenic assay), 단계 응고분석법(one-stage assay)
시험결과	

Figure 2–4: Concentration time profile of FVIII concentrations (IU/dL) using the chromogenic assay following administration of 60 IU/kg BAY 94-9027 - geometric means (SD) (Part A PK analysis population).

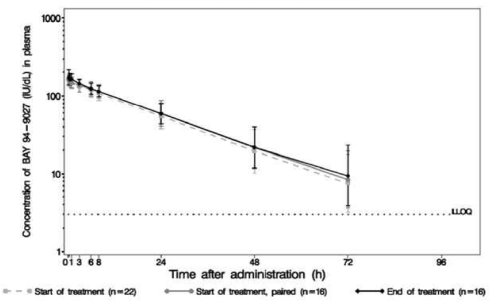


Figure 2–5: Concentration time profile of FVIII concentrations (IU/dL) using the one stage clotting assay following administration of 60 IU/kg BAY 94-9027 – geometric means (SD) (Part A PK analysis population)

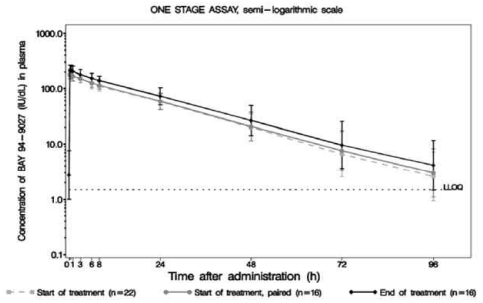


Table 2–9: Pharmacokinetic parameters following single and multiple doses of BAY 94-9027 (chromogenic assay) following a dose of 60 IU/kg (Part A PK analysis population)

PK Assessment	First dose (N=22)	First dose paired (N=15*)	Last dose paired (N=15*)
AUC (h*IU/dL)			
Geo Mean(%CV)	3710 (33.8)	3900 (34.7)	4130 (28.8)
Arith Mean±SD	3900 ± 1280	4110 ± 1360	4290 ± 1260
AUC_{norm} (h*kg/dL)			
Geo Mean(%CV)	62.5 (33.7)	65.5 (35.1)	68.7 (30.0)
Arith Mean±SD	65.7 ± 21.4	69.1 ± 22.9	71.6 ± 22.1
C_{max} (IU/dL)			
Geo Mean(%CV)	163 (14.7)	163 (14.4)	177 (21.0)
Arith Mean±SD	164 ± 23.8	165 ± 23.3	181 ± 41.6
$C_{max,norm}$ (kg/dL)			
Geo Mean(%CV)	2.74 (14.7)	2.75 (15.2)	2.94 (21.00)
Arith Mean±SD	2.77 ± 0.396	2.77 ± 0.408	3.01 ± 0.681
$t_{½}$ (h)			
Geo Mean(%CV)	17.1 (27.1)	17.7 (27.8)	19.6 (38.5)
Arith Mean±SD	17.6 ± 4.26	18.2 ± 4.37	20.7 ± 6.83
MRT_{IV} (h)			
Geo Mean(%CV)	24.4 (27.5)	25.4 (27.2)	27.2 (37.6)
Arith Mean±SD	25.2 ± 6.19	26.2 ± 6.21	28.8 ± 9.39
CL (dL/h/kg)			
Geo Mean(%CV)	0.0160 (33.7)	0.0153 (35.1)	0.0146 (30.0)
Arith Mean±SD	0.0168 ± 0.00553	0.0161 ± 0.00556	0.0151 ± 0.00417
V_{ss} (dL/kg)			
Geo Mean(%CV)	0.391 (16.3)	0.388 (16.5)	0.396 (17.9)
Arith Mean±SD	0.396 ± 0.0631	0.393 ± 0.0661	0.402 ± 0.0696

* Paired data only available for 15 patients for the chromogenic assay
Source: Part A Table 14.4/7, Part A Table 14.4/9
Values have been rounded to 3 significant digits

Table 2–10: Pharmacokinetic parameters following single and multiple doses of BAY 94-9027 (one-stage assay) following a dose of 60 IU/kg (Part A PK analysis population)

PK Assessment	First dose (N=22)	First dose paired (N=16)	Last dose paired (N=16)
AUC (h*IU/dL)			
Geo Mean(%CV)	3910 (26.8)	4030 (27.5)	5000 (32.7)
Arith Mean±SD	4040 ± 1080	4170 ± 1130	5260 ± 1800
AUC_{norm} (h*kg/dL)			
Geo Mean(%CV)	65.9 (26.9)	67.7 (27.8)	83.1 (34.0)
Arith Mean±SD	68.1 ± 18.1	70.1 ± 19.1	87.7 ± 31.3
C_{max} (IU/dL)			
Geo Mean(%CV)	191 (19.7)	189 (21.5)	219 (24.0)
Arith Mean±SD	195 ± 37.0	193 ± 40.0	225 ± 52.5
$C_{max,norm}$ (kg/dL)			
Geo Mean(%CV)	3.23 (20.6)	3.17 (21.9)	3.65 (24.5)
Arith Mean±SD	3.29 ± 0.648	3.23 ± 0.674	3.75 ± 0.886
$t_{½}$ (h)			
Geo Mean(%CV)	17.2 (25.3)	17.3 (26.6)	17.7 (31.4)
Arith Mean±SD	17.7 ± 4.27	17.9 ± 4.45	18.5 ± 5.27
MRT_{IV} (h)			
Geo Mean(%CV)	24.1 (26.9)	24.3 (29.2)	25.1 (31.9)
Arith Mean±SD	24.9 ± 6.19	25.2 ± 6.62	26.2 ± 7.72
CL (dL/h/kg)			
Geo Mean(%CV)	0.0152 (26.9)	0.0148 (27.8)	0.0120 (34.0)
Arith Mean±SD	0.0157 ± 0.00408	0.0153 ± 0.00411	0.0126 ± 0.00381
V_{ss} (dL/kg)			
Geo Mean(%CV)	0.366(17.1)	0.358 (16.9)	0.302 (22.2)
Arith Mean±SD	0.371 ± 0.0632	0.363 ± 0.0606	0.309 ± 0.0707

Source: Part A Table 14.4/6, Part A Table 14.4/8
Values have been rounded to 3 significant digits

Table 2–11: Comparison of PK parameter following single and multiple dose - for patients with paired data - (Part A subjects valid for PK)

Parameter	Ratio of PK parameter at the end of treatment compared to single dose geom. LS means [90% CI]	
	One-stage assay	Chromogenic assay
AUC [IU*h/dL]	1.24 [1.16; 1.33]	1.06 [0.98; 1.14]
C_{max} [IU/dL]	1.16 [1.07; 1.27]	1.08 [1.00; 1.18]

Source: Part A Tables 14.4/18 to 14.4/21
Values have been rounded to 3 significant digits

Table 2–12: Pharmacokinetic parameters following single doses of BAY 94-9027 (chromogenic assay) following a dose of 60 IU/kg in Children (12 to <18 years) and Adults (≥18 years) (Part A PK analysis population)

PK Assessment	Children (12 to <18 years) (N=3)	Adults (≥18 years) (N=19)
AUC (h*IU/dL)		
Geo Mean(%CV)	3920 (26.6)	3680 (35.4)
Arith Mean±SD	4010 ± 1090	3880 ± 1330
Min - Max	3160 - 5240	2060 - 6540
AUC_{norm} (h*kg/dL)		
Geo Mean(%CV)	65.1 (27.2)	62.1 (35.3)
Arith Mean±SD	66.7 ± 18.5	65.6 ± 22.3
Min - Max	51.8 - 87.4	35.3 - 110
C_{max} (IU/dL)		
Geo Mean(%CV)	163 (17.1)	163 (14.9)
Arith Mean±SD	165 ± 28.8	164 ± 23.8
Min - Max	143 - 197	120 - 200
$C_{max,norm}$ (kg/dL)		
Geo Mean(%CV)	2.71 (17.6)	2.75 (14.7)
Arith Mean±SD	2.74 ± 0.492	2.78 ± 0.395
Min - Max	2.34 - 3.29	1.97 - 3.37
$t_{½}$ (h)		
Geo Mean(%CV)	17.8 (9.57)	16.9 (29.1)
Arith Mean±SD	17.9 ± 1.72	17.6 ± 4.56
Min - Max	16.3 - 19.7	9.44 - 24.3
MRT_{IV} (h)		
Geo Mean(%CV)	25.3 (2.76)	24.3 (29.7)
Arith Mean±SD	25.3 ± 0.696	25.2 ± 6.69
Min - Max	24.6 - 26.0	13.6 - 35.6
CL (dL/h/kg)		
Geo Mean(%CV)	0.0154 (27.2)	0.0161 (35.3)
Arith Mean±SD	0.0157 ± 0.00398	0.0170 ± 0.00580
Min - Max	0.0114 - 0.0193	0.00911 - 0.0283
V_{ss} (dL/kg)		
Geo Mean(%CV)	0.388 (29.4)	0.392 (14.7)
Arith Mean±SD	0.399 ± 0.107	0.396 ± 0.0581
Min - Max	0.281 - 0.489	0.285 - 0.546

Source: Part A Table 14.4/7
Values have been rounded to 3 significant digits

Table 2–13: Pharmacokinetic parameters following single doses of BAY 94-9027 (one-stage assay) following a dose of 60 IU/kg in Children (12 to <18 years) and Adults (≥18 years) (Part A PK analysis population)

PK Assessment	Children (12 to <18 years) (N=3)	Adults (≥18 years) (N=19)
AUC (h*IU/dL)		
Geo Mean(%CV)	3740 (20.9)	3940 (28.1)
Arith Mean±SD	3800 ± 792	4080 ± 1130
Min - Max	3080 - 4650	2530 - 6160
AUC_{norm} (h*kg/dL)		
Geo Mean(%CV)	62.2 (20.7)	66.5 (28.2)
Arith Mean±SD	63.0 ± 13.2	68.9 ± 19.0
Min - Max	51.7 - 77.5	43.3 - 101
C_{max} (IU/dL)		
Geo Mean(%CV)	163 (38.7)	196 (15.6)
Arith Mean±SD	171 ± 67.0	199 ± 31.6
Min - Max	120 - 247	159 - 262
$C_{max,norm}$ (kg/dL)		
Geo Mean(%CV)	2.71 (39.3)	3.31 (16.4)
Arith Mean±SD	2.85 ± 1.13	3.36 ± 0.559
Min - Max	1.96 - 4.12	2.61 - 4.36
$t_{½}$ (h)		
Geo Mean(%CV)	16.4 (13.4)	17.3 (26.9)
Arith Mean±SD	16.5 ± 2.15	17.9 ± 4.52
Min - Max	14.2 - 18.5	10.8 - 24.8
MRT_{IV} (h)		
Geo Mean(%CV)	22.9 (9.33)	24.3 (28.9)
Arith Mean±SD	23.0 ± 2.09	25.2 ± 6.59
Min - Max	20.6 - 24.7	13.2 - 35.6
CL (dL/h/kg)		
Geo Mean(%CV)	0.0161 (20.7)	0.0150 (28.2)
Arith Mean±SD	0.0163 ± 0.00324	0.0156 ± 0.00427
Min - Max	0.0129 - 0.0194	0.00986 - 0.0231
V_{ss} (dL/kg)		
Geo Mean(%CV)	0.368 (30.4)	0.365 (15.6)
Arith Mean±SD	0.379 ± 0.106	0.369 ± 0.0582
Min - Max	0.266 - 0.477	0.272 - 0.500

Source: Part A Table 14.4/6
Values have been rounded to 3 significant digits

결과

- 반복 PK 측정에서 장기 투여 후 PK 특성의 관련 있는 변화는 나타나지 않았다.
- 만 12세 이상 – 18세 미만(n=3)과 만 18세 이상 그룹 간의 PK 차이가 명확하게 나타나지 않았다.
- 추가로 아시아인(Japan =4)과 비아시아(n=15)인 그룹 간의 차이도 명확하게 나타나지 않았다.

▫ PROTECT Kids 시험(임상시험계획서 번호 15912)

분석방법

만 6세 미만 연령군 환자 16명과 만 6세 이상 만 12세 미만 연령군 환자 18명에서 PK 평가(총 34명), 투여용량 : 60IU/kg
- 만 6세 미만 : 2명 제외(low exposure & loss efficacy)
- 만 6세 이상 12세 미만 : 5명 또는 3명 제외

시험결과

Figure 2–10: Geometric means and standard deviations for concentration of BAY 94-9027 (IU/dL) based on chromogenic assay, semi-logarithmic scale (PK set, excl. subjects 220010004, 300020002, and 300010004)

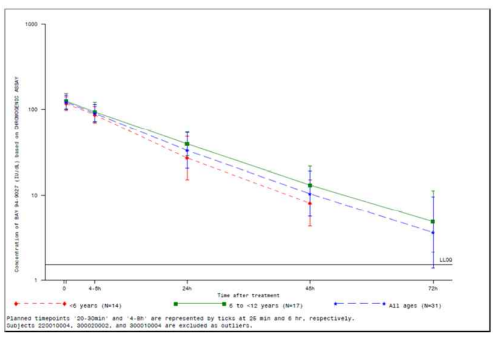


Table 2–17: Pharmacokinetic parameters (Geometric mean (%CV) and Arithmetic Mean (±SD)) for BAY 94-9027 in children <6 years and between 6-<12 years following a single 60 IU/kg dose based on chromogenic assay

Parameters	<6 years N=14	6-<12 years N=13
AUC (IU*h/dL)	2080 (38.8)	2840 (19.4)
	2210 ± 735	2880 ± 525
C_{max} (IU/dL)	117 (18.5)	127 (19.0)*
	119 ± 21.3	129 ± 24.0*
$t_{½}$ (h)	14.5 (28.5)	15.6 (22.7)*
	15.0 ± 4.14	16.0 ± 3.48*
MRT_{IV} (h)	19.8 (27.5)	23.4 (23.4)
	20.5 ± 5.46	24.0 ± 5.73
CL (dL/h/kg)	0.0291 (38.7)	0.0210 (18.8)
	0.0314 ± 0.0141	0.0214 ± 0.00415
V_{ss} (dL/kg)	0.577 (25.1)	0.493 (19.4)
	0.595 ± 0.164	0.501 ± 0.0950

* N=15
Source : Study 15912 Table 14.4/10
Values have been rounded to 3 significant digits

결론

6세 미만 그룹은 만 6세이상 12세 미만 그룹과 비교 시 AUC 기하평균(geometric mean) 값이 최대 35%까지 낮았고, Cmax도 상대적으로 낮게 보여졌다. CL 기하평균의 경우, 각각 0.0291dL/h/kg, 0.0210 dL/h/kg이고. t1/2도 각각 14.5 hrs, 15.6 hrs이였다.

▫ 집단약동학

대상	시험 #13401(PH-38453), 13024(PH-37582), 15912(PH-38440) 전체 남성 206명(2세~62세)
시험결과	시험 #13401(PH-38453), 13024(PH-37582) 통합분석(만12세~65세)

Table 8 / 1: Studies 13024 (Visit 2) and 13401 (low and high dose): Summary statistics of PK-parameters of BAY 94-9027 in PLASMA (NON-COMPARTMENTAL) - ONE STAGE ASSAY (subjects valid for PK)

Study	Parameter (Unit)	n	Geom. Mean	Geom. SD	Geom. CV(%)	Arithm. Mean	Arithm. SD	Arithm. CV(%)	Min	Median	Max
13401	AUCNORM (h*kg/dL)	14	66.6	1.35	31.0	69.6	22.5	32.4	43.2	67.7	121
	CMAXNORM (kg/dL)	14	3.32	1.48	40.8	3.59	1.65	45.9	2.21	2.92	6.68
	T1/2 (HOURS)	14	17.8	1.39	33.9	19.0	9.3	48.6	13.5	16.2	49.7
	CL (dL/h/kg)	14	0.0150	1.35	31.0	0.0156	0.0045	28.6	0.00829	0.0148	0.0232
	VSS (dL/kg)	14	0.377	1.26	23.2	0.386	0.084	21.7	0.230	0.395	0.530
13024	AUCNORM (h*kg/dL)	22	65.9	1.30	27.0	68.1	18.1	26.6	43.3	65.8	101
	CMAXNORM (kg/dL)	22	3.23	1.23	20.6	3.29	0.65	19.7	1.96	3.15	4.36
	T1/2 (HOURS)	22	17.2	1.28	25.3	17.7	4.3	24.1	10.8	16.8	24.8
	CL (dL/h/kg)	22	0.0152	1.30	27.0	0.0157	0.0041	26.0	0.00986	0.0152	0.0231
	VSS (dL/kg)	22	0.366	1.19	17.1	0.371	0.063	17.1	0.266	0.364	0.500
13401 High Dose	AUCNORM (h*kg/dL)	7	73.4	1.23	20.9	74.8	16.8	22.4	55.8	70.9	109
	CMAXNORM (kg/dL)	7	4.12	1.55	46.1	4.48	1.95	43.5	2.58	3.28	6.68
	T1/2 (HOURS)	7	16.6	1.08	7.9	16.7	1.3	8.0	15.3	16.8	19.2
	CL (dL/h/kg)	7	0.0136	1.23	20.9	0.0139	0.0027	19.2	0.00920	0.0141	0.0179
	VSS (dL/kg)	7	0.320	1.21	19.3	0.325	0.060	18.5	0.230	0.325	0.418
13401 Low Dose	AUCNORM (h*kg/dL)	7	60.4	1.44	37.8	64.4	27.5	42.7	43.2	52.9	121
	CMAXNORM (kg/dL)	7	2.67	1.19	17.8	2.71	0.51	18.7	2.21	2.50	3.62
	T1/2 (HOURS)	7	19.1	1.59	49.3	21.4	13.1	61.1	13.5	15.9	49.7
	CL (dL/h/kg)	7	0.0166	1.44	37.8	0.0174	0.0054	30.9	0.00829	0.0189	0.0232
	VSS (dL/kg)	7	0.444	1.13	12.2	0.447	0.054	12.1	0.364	0.428	0.530
13024 and 13401	AUCNORM (h*kg/dL)	36	66.2	1.32	28.1	68.7	19.7	28.6	43.2	66.8	121
	CMAXNORM (kg/dL)	36	3.26	1.33	29.3	3.41	1.13	33.2	1.96	3.11	6.68
	T1/2 (HOURS)	36	17.4	1.32	28.5	18.2	6.6	36.1	10.8	16.5	49.7
	CL (dL/h/kg)	36	0.0151	1.32	28.1	0.0157	0.0042	26.7	0.00829	0.0150	0.0232
	VSS (dL/kg)	36	0.370	1.21	19.4	0.377	0.071	18.9	0.230	0.368	0.530

Table 8 / 2: Studies 13024 (Visit 2) and 13401 (low and high dose): Summary statistics of PK-parameters of BAY 94-9027 in PLASMA (NON-COMPARTMENTAL) - CHROMOGENIC ASSAY (subjects valid for PK)

Study	Parameter (Unit)	n	Geom. Mean	Geom. SD	Geom. CV(%)	Arithm. Mean	Arithm. SD	Arithm. CV(%)	Min	Median	Max
13401	AUCNORM (h*kg/dL)	14	66.5	1.35	31.1	69.9	26.3	37.7	51.1	65.6	143
	CMAXNORM (kg/dL)	14	2.66	1.24	21.7	2.72	0.63	23.1	2.09	2.70	4.09
	T1/2 (HOURS)	14	18.4	1.20	18.5	18.7	3.7	19.8	13.7	18.0	28.1
	CL (dL/h/kg)	14	0.0150	1.35	31.1	0.0156	0.0039	24.7	0.00699	0.0153	0.0196
	VSS (dL/kg)	14	0.402	1.18	16.7	0.407	0.061	14.9	0.252	0.415	0.500
13024	AUCNORM (h*kg/dL)	22	62.5	1.39	33.7	65.7	21.4	32.6	35.3	63.6	110
	CMAXNORM (kg/dL)	22	2.74	1.16	14.7	2.77	0.40	14.3	1.97	2.62	3.37
	T1/2 (HOURS)	22	17.1	1.30	27.1	17.6	4.3	24.2	9.44	17.4	24.3
	CL (dL/h/kg)	22	0.0160	1.39	33.7	0.0168	0.0055	32.8	0.00911	0.0158	0.0283
	VSS (dL/kg)	22	0.391	1.18	16.3	0.396	0.063	15.9	0.281	0.397	0.545
13401 High Dose	AUCNORM (h*kg/dL)	7	72.1	1.38	32.7	75.9	30.2	39.8	51.4	65.9	143
	CMAXNORM (kg/dL)	7	2.87	1.28	25.2	2.94	0.76	25.7	2.09	2.74	4.09
	T1/2 (HOURS)	7	18.5	1.16	15.2	18.7	2.9	15.5	15.1	17.7	23.4
	CL (dL/h/kg)	7	0.0139	1.38	32.7	0.0144	0.0037	25.7	0.00699	0.0152	0.0194
	VSS (dL/kg)	7	0.380	1.22	19.8	0.386	0.066	17.2	0.252	0.399	0.450
13401 Low Dose	AUCNORM (h*kg/dL)	7	61.3	1.33	29.3	63.9	22.5	35.2	51.1	54.0	113
	CMAXNORM (kg/dL)	7	2.48	1.17	16.0	2.50	0.41	16.4	2.10	2.46	3.21
	T1/2 (HOURS)	7	18.2	1.25	22.6	18.6	4.6	24.6	13.7	18.4	28.1
	CL (dL/h/kg)	7	0.0163	1.33	29.3	0.0168	0.0039	23.1	0.00885	0.0185	0.0196
	VSS (dL/kg)	7	0.425	1.13	11.9	0.428	0.050	11.7	0.352	0.429	0.500
13024 and 13401	AUCNORM (h*kg/dL)	36	64.0	1.37	32.4	67.3	23.2	34.4	35.3	65.6	143
	CMAXNORM (kg/dL)	36	2.71	1.19	17.5	2.75	0.49	17.8	1.97	2.65	4.09
	T1/2 (HOURS)	36	17.6	1.27	24.0	18.0	4.0	22.3	9.44	17.7	28.1
	CL (dL/h/kg)	36	0.0156	1.37	32.4	0.0164	0.0049	30.1	0.00699	0.0153	0.0283
	VSS (dL/kg)	36	0.395	1.18	16.3	0.400	0.061	15.4	0.252	0.399	0.545

▫ 60IU/kg 단회투여(기하평균)

Table 3–3: Derived PK parameters (geometric mean (CV%)) based on chromogenic assay stratified per age class. A dose of 60 IU/kg is used.

Parameter	All N=198	≥ 18 years N=133	12-<18 years N=12	≥ 12 years N=145
AUC (IU.h/dL)	3501 (38.3%)	4052 (31.1%)	3441 (34.2%)	3997 (31.6%)
$T_{1/2}$ (hr)	16.4 (28.3%)	17.4 (28.8%)	16.8 (25.2%)	17.4 (28.4%)
CL (dL.h/kg)	0.0171 (38.3%)	0.0148 (31.1%)	0.0174 (34.2)	0.0150 (31.6%)
V_{ss} (dL/kg)	0.406 (20.0%)	0.373 (15.6%)	0.423 (15.5%)	0.376 (15.9%)

Table 3–4: Predicted time (hours) to reach threshold FVIII level of 1, 3 and 5 IU/dL after single dose of 60 IU/kg (median (5^{th}-95^{th} percentile)) based on the chromogenic assay stratified per age class

Threshold (IU/dL)	All N=198	≥ 18 years N=133	12-<18 years N=12	≥ 12 years N=145
1	114.9 (77.4-188.2)	127.7 (82.4-194.5)	124.7 (80.7-173.9)	127.2 (81.5-192.3)
3	89.0 (60.2-148.7)	100.2 (64.3-153.2)	96.8 (62.5-135.6)	100.1 (63.9-151.3)
5	77.3 (51.7-129.2)	87.6 (55.7-133.6)	83.8 (54.0-117.7)	87.5 (55.0-132.6)

Table 3–5: Predicted FVIII level at 72, 96, 120 and 168 hrs after single dose of 60 IU/kg in IU/dL ((median (5^{th}-95^{th} percentile)) based on the chromogenic assay stratified per age class.

Time after dose (h)	All N=198	≥ 18 years N=133	12-<18 years N=12	≥ 12 years N=145
72	6.3 (1.4-23.3)	9.4 (1.7-25.4)	8.0 (1.7-18.8)	9.4 (1.8- 24.8)
96	2.2 (0.3-12.4)	3.6 (0.4-13.4)	3.1 (0.4-9.5)	3.5 (0.4-13.3)
120	0.8 (0.1-6.4)	1.3 (0.1-7.2)	1.2 (0.1-4.8)	1.3 (0.1-7.1)
168	0.1 (0.0-1.8)	0.2 (0.0-2.0)	0.2 (0.0-1.2)	0.2 (0-1.9)

▫ 3개의 임상시험 PK 분석

Table 4–2: Pharmacokinetic parameters for 3 studies (geometric means)

Study	Dose IU/kg	Age years	C_{max} IU/dL	AUC IU*h/dL	$t_{½}$ h	V_{ss} dL/kg	CL dL/h/kg
Study 13401	25	18-65	63.7	1580	18.2	0.425	0.0163
Study 13401	60	18-65	172	4330	18.5	0.380	0.0139
Study 13024	60	18-65	163	3680	16.9	0.392	0.0161
		12-<18	163	3920	17.8	0.388	0.0154
Study 15912	60	6-<12	127	2840	15.6	0.493	0.0210
		<6	117	2080	14.5	0.577	0.0291

결론

Cmax 및 AUC 값은 성인에 비해 만 12세 미만에서 낮게 관찰되었다.
60 IU/kg 투여 후 만 12세 이상에서 1% 역치까지의 시간 중앙값이 127.2 h(81.5시간 - 5백분위수 및 192.3시간 - 95백분위수)이었음을 보여준다. 이러한 수치는 환자의 약 50%에서 약 5일에 걸쳐 1 IU/dL를 초과하는 FVIII 수준 유지가 예상되며, 일부 환자에서는 7일 이상 동안 1 IU/dL를 초과하는 FVIII 수준이 예상될 수 있음을 보여준다.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

- 6.2 임상시험자료집 참고

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 주시험 PROTECT VIII 시험(임상시험 계획서 번호 13024-CSR 번호 PH-37583)

시험제목	중증 혈우병 A에서 BAY 94-9027을 이용한 요청 시 요법 및 예방요법의 안전성 및 유효성을 연구하는 제2/3상, 다기관, 부분 무작

	위배정, 공개, 비통제, 다국가 임상시험
시험대상	중증 혈우병 A형(<1%) PTP, 12-65세, 남성, 시험 전 최소 150EDs
목적	[주 시험(Main study)]] ◦ 1차 목적 : 유효성(일정에 따른 출혈 예방 및 치료에서 유효성) ◦ 2차 목적 : 치료반응, 안전성(safety, tolerability), 억제인자, PK/IR(incremental recovery), 치료만족도 [유효성] ◦ 출혈치료 : ABR, 출혈 위치 및 횟수(관절, 상해, 자연발생 등 모든 출혈), 주입횟수, 치료반응(4점척도) ◦ 예방요법 : ABR, 출혈 위치 및 횟수(모든 출혈), 투여량 증가를 요구하는 환자의 수 ◦ 파트 B: 혈액 부족, 수혈, 헤모글로빈(/hematocrit) 변화, 치료반응(4점 척도) [PK] PK 결과, FVIII 활성의 회복증가분(incremental recovery) [안전성] 이상사례(억제인자, 항BAY94-9027 항체, PEG, PEG 누적 포함)

시험 디자인

[파트A-시험대상자 수]

등록(안전성 평가): 134명(On-demand 20명, 예방요법: 114명)

유효성 평가(ITT population 기반) : 132명(On-demand : 20명, 예방요법: 112명)

→ 주시험 완료 : 126명(On-demand : 18명, 예방요법: 108명)

* 12세-18세 : 13명

기간 : 총 36주(0~10주/10~36주)

[파트B-시험대상자 수]

수술 전 PK 검체 채취, 수술, 퇴원 시점까지 최대 3주의 수술 후 기간을 위해 시험약 투여

파트A에 참여한 모든 환자 및 시험에 등록되지 않은 추가 중증 혈우병 A환자 참여 가능

투여14명(주요 수술 17건)

Table 8–1: Disposition – (Part A safety population)

	On-demand N=20	Prophylaxis N=114	Total N=134
Completed Part A	18 (90.0%)	108 (94.7%)	126 (94.0%)
Not completed	2 (10.0%)	6 (5.3%)	8 (6.0%)
Primary reason			
Adverse event	0	2 (1.8%)	2 (1.5%)
Withdrawal by subject	1 (5.0%)	4 (3.5%)	5 (3.7%)
Other	1 (5.0%)	0	1 (0.7%)

[파트A-연령]

Table 8–3: Demographics – (Part A safety population)

	Total N=134
Age group	
<18	13 (9.7%)
18-34	53 (39.6%)
≥35	68 (50.7%)

	Main study	
	On-demand group (N = 20)	Prophylaxis group (N = 112) [a, b]
Age [years]		
Mean ± SD	44.8 ± 13.5	34.6 ± 12.9
Median	48.0	33.0
[Min; Max]	[22; 61]	[12; 62]

[파트A-이전의 제8인자 치료]

Number of patients (%)	Main study	
	On-demand N=20 (100%)	Prophylaxis (N=112)
Previous FVIII treatment type		
On-demand (episodic)	20 (100.0%)	23 (20.5%)
Regular prophylaxis	0 (0%)	89 (79.5%)

[베이스라인에서 표절 관절의 수]

	Main study	
	On-demand group (N=20)	Prophylaxis (N=112)
Number of target joints per patient		
Mean ± SD	2.5 ± 2.1	1.5 ± 1.5
Median (range)	2.0 (0 to 8)	1.0 (0 to 6)

[관절출혈 병력]

	Main study	
	On-demand group (N=20)	Prophylaxis (N=112)
Number of bleeds in previous 12 months		
Mean ± SD	27.9 ± 17.8	13.2 ± 18.0
Median (range)	22.0 (6 to 64)	7.0 (0 to 98)
Number of joint bleeds in previous 12 months		
Mean ± SD	23.6 ± 18.8	9.5 ± 15.2
Median (range)	18.5 (5 to 62)	5.0 (0 to 98)

<참고> 파트A(예방요법)의 질환 특성 개요

Table 8–4: Disease characteristics – (Part A safety population)

	On-demand N=20	Prophylaxis 2x/week dropped N=4	2x/week failed N=13	2x/week forced N=11	Every 5 days N=43	Every 7 days N=43	Total N=134
Target joint for bleeds?							
No	4 (20.0%)	2 (50.0%)	2 (15.4%)	1 (9.1%)	15 (34.9%)	12 (27.9%)	36 (26.9%)
Yes	16 (80.0%)	2 (50.0%)	11 (84.6%)	10 (90.9%)	28 (65.1%)	31 (72.1%)	98 (73.1%)
Number of target joints							
0	4 (20.0%)	2 (50.0%)	2 (15.4%)	1 (9.1%)	15 (34.9%)	12 (27.9%)	36 (26.9%)
1	3 (15.0%)	1 (25.0%)	4 (30.8%)	4 (36.4%)	16 (37.2%)	9 (20.9%)	37 (27.6%)
2	4 (20.0%)	1 (25.0%)	5 (38.5%)	1 (9.1%)	5 (11.6%)	11 (25.6%)	27 (20.1%)
3	4 (20.0%)	0	2 (15.4%)	3 (27.3%)	2 (4.7%)	6 (14.0%)	17 (12.7%)
≥4[a]	5 (25.0%)	0	0	2 (18.2%)	5 (11.6%)	5 (11.6%)	17 (12.7%)
Number of target joints per subject							
Mean ± SD	2.5 ± 2.1	0.8 ± 1.0	1.5 ± 1.0	2.3 ± 1.7	1.3 ± 1.5	1.7 ± 1.5	1.7 ± 1.6
Median (range)	2.0 (0-8)	0.5 (0-2)	2.0 (0-3)	2.0 (0-6)	1.0 (0-6)	2.0 (0-6)	1.0 (0-8)
Prior FVIII treatment type							
On-demand	20 (100%)	1 (25.0%)	4 (30.8%)	5 (45.5%)	8 (18.6%)	5 (11.6%)	***45 (33.6%)***
Prophylaxis	0	3 (75.0%)	9 (69.2%)	6 (54.5%)	35 (81.4%)	38 (88.4%)	91 (67.9%)
Number of bleeds in previous 12 months[b]							
Mean ± SD	27.9 ± 17.8	11.8 ± 16.1	21.1 ± 17.8	28.7 ± 32.4	11.4 ± 15.7	8.1 ± 11.8	15.3 ± 18.6
Median (range)	22.0 (6-64)	5.5 (1-35)	15.0 (8-64)	17.0 (0-98)	4.5 (0-69)	3.0 (0-50)	8.5 (0-98)
Number of joint bleeds in previous 12 months[b]							
Mean ± SD	23.6 ± 18.8	10.3 ± 17.0	13.9 ± 11.7	23.4 ± 33.8	7.3 ± 10.6	6.2 ± 9.8	11.5 ± 16.5
Median (range)	18.5 (5-62)	1.0 (0-30)	10.0 (0-38)	7.0 (0-98)	2.0 (0-42)	2.0 (0-45)	5.0 (0-98)

[치료 노출(EDs)]

Table 14.2.1 / 29: Days in study and exposure days for subjects in prophylaxis arm (intent to treat subjects in Part A)

	2x/week, dropped (N=2)	2x/week, failed (N=13)	2x/week, forced (N=11)	Every 5 days (N=43)	Every 7 days (N=43)	Total (N=112)
Time in Part A (days)						
Mean	86.5	255.8	260.0	249.7	255.2	250.6
SD	57.3	5.9	11.8	27.0	12.7	29.8
Min	46	246	245	83	224	46
Q1	46.0	251.9	249.1	246.9	248.0	248.0
Median	86.5	258.9	258.9	253.0	255.0	255.0
Q3	127.0	259.0	267.1	259.0	261.9	259.9
Max	127	266	281	266	315	315
Sum	173.0	3325.9	2860.1	10737.6	10972.2	28069.0
Exposure days						
Mean	9.0	80.9	75.7	59.6	53.3	60.4
SD	7.1	6.8	4.5	6.8	9.0	14.0
Min	4	75	66	28	39	4
Q1	4.0	76.0	73.0	58.0	48.0	51.0
Median	9.0	78.0	77.0	60.0	50.0	59.0
Q3	14.0	84.0	79.0	62.0	57.0	71.0
Max	14	99	82	81	82	99
Sum	18.0	1052.0	833.0	2564.0	2294.0	6761.0
>= 50 Exposure days						
NO	2 (100.0%)	0	0	1 (2.3%)	20 (46.5%)	23 (20.5%)
YES	0	13 (100.0%)	11 (100.0%)	42 (97.7%)	23 (53.5%)	89 (79.5%)

'2x/week, dropped' denotes subjects who dropped out prior to Week 10.
'2x/week, failed' denotes subjects with >=2 spontaneous bleeds in Weeks 0-10 who stayed on 2x/week regimen after Week 10 according to the protocol.
'2x/week, forced' denotes subjects with <2 spontaneous bleeds in Weeks 0-10 who voluntarily chose or were forced due to treatment arm caps to stay on 2x/week regimen after Week 10.
Although subjects in the prophylaxis arm are not assigned or randomized to the dosing groups until Week 10, this table summarizes the study data from the start of treatment.
Bayer: /sy-sasp/patdb/projects/9490277/13024/stat/prod_interim02/pgms/t-14-2-1-daysinstudy-px.sas eokcw 19JUL2016 14:57
End of table

Table 3–25 BAY 94-9027 consumption: summary of prophylaxis treatment administration per patient for patients in prophylaxis arm – PROTECT VIII Main study (ITT population)

	Week 0-10	Week 10 to 36 (excluding post-rescue period)				
	Total (N = 112) [c]	2x/week failed [a] (N = 13)	2x/week forced [a] (N = 11)	Every 5 days (N = 43)	Every 7 days (N = 43)	Total prophylaxis [b] (N = 110)
Number of infusions						
Mean ± SD	21.2 ± 2.4	51.2 ± 2.6	53.3 ± 3.0	36.6 ± 6.0	22.5 ± 7.5	34.5 ± 12.8
Minimum	4	46	47	3	2	2
Q1	21.0	49.0	52.0	36.0	18.0	27.0
Median	***21.0***	***52.0***	***54.0***	***37.0***	***26.0***	***36.0***
Q3	22.0	53.0	55.0	38.0	27.0	40.0
Maximum	26	54	57	48	30	57
Dose per infusion [IU/kg/infusion]						
Mean ± SD	26.6 ± 2.4	39.0 ± 2.4	31.5 ± 3.5	45.9 ± 3.6	59.0 ± 3.1	48.8 ± 9.8
Minimum	21	33	29	39	51	29
Q1	25.1	38.2	29.2	43.5	57.6	42.2
Median	***26.8***	***39.2***	***30.6***	***45.3***	***59.0***	***46.9***
Q3	28.2	40.7	31.4	47.3	61.2	58.4
Maximum	34	42	41	58	64	64
Total dose per kg [IU/kg/year]						
Mean ± SD	2826.5 ± 331.1	3999.0 ± 268.5	3275.3 ± 418.9	3531.0 ± 578.4	3098.9 ± 352.9	3391.8 ± 536.4
Minimum	893	3478	2498	2936	1756	1756
Q1	2623.7	3902.3	3123.1	3282.2	3043.0	3146.7
Median	***2852.9***	***3974.1***	***3224.3***	***3384.6***	***3159.8***	***3328.4***
Q3	3054.8	4225.3	3334.7	3647.2	3328.5	3587.7
Maximum	3440	4325	4062	6774	3648	6774

Note: Prophylaxis treatment administration includes all infusions except infusions for bleeds.
N = number of patients per regimen
a '2x/week, failed' denotes patients with ≥ 2 spontaneous bleeds in Weeks 0-10 who stayed on 2x/week regimen after Week 10 according to the protocol. '2x/week, forced' denotes patients with < 2 spontaneous bleeds in Weeks 0 to 10 who were forced due to treatment arm caps to stay on 2x/week regimen after Week 10.
b Total refers to all prophylaxis regimens combined, ie, the sum of 2x/week, every 5 days and every 7 days.
c Two patients dropped out prior to Week 10.

[공통] 요청 시 용법 및 예방요법 투여군 양자에서 출혈 사례의 치료를 위해 필요한 투여량은 출혈 사례의 유형, 위치, 중증도에 따라 시험자의 재량으로 결정됨. 주입당 최대 용량은 약 60IU/kg 또는 6000 IU를 초과해서는 안됨

Figure 3–1 Patient disposition: PROTECT VIII Main study and Interim Extens (Part A) (Note: switches between regimens are not displayed)

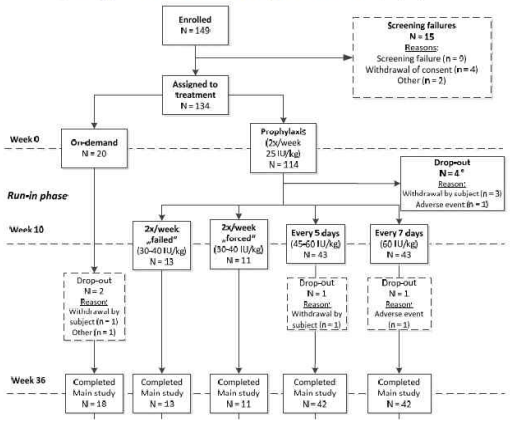
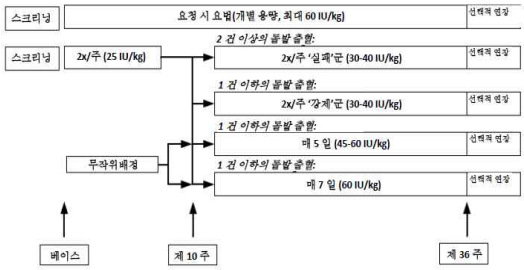


그림 1–1 PROTECT VIII 주 시험, 파트 A 의 시험 설계



결과

유효성

[연간 출혈 비율, ABR]

Table 3–15 Primary efficacy endpoint annualized bleeding rate (ABR) – PROTECT VIII Main study (ITT population)

	On-demand	Prophylaxis groups				
	Week 0 to 36	Week 0 to 10	After Week 10 to 36 [a]			
		Total	2x/week failed [b]	2x/week forced [b]	Every 5 days	Every 7 days	Total prophylaxis [c]
N	20	112	13	11	43	43	110 [d]
Mean ± SD	28.60 ± 17.97	4.05 ± 6.65	7.24 ±7.50	2.21 ± 2.72	3.30 ± 4.26	6.43 ± 10.04	4.88 ± 7.49
Minimum	7.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Q1	17.84	0.0	2.01	0.00	0.0	0.0	0.0
Median	***23.42***	***0.0***	***4.11***	***1.93***	***1.93***	***3.85***	***2.09***
Q3	37.25	5.0	10.56	5.24	4.23	6.47	6.05
Maximum	83.2	30.0	26.1	7.7	16.1	53.1	53.1
Proportion of patients who had bleeds							
No	0 (0%)	65 (58.0%)	2 (15.4%)	5 (45.5%)	19 (44.2%)	16 (37.2%)	42 (38.2%)
Yes	20 (100%)	47 (42.0%)	11 (84.6%)	6 (54.5%)	24 (55.8%)	27 (62.8%)	68 (61.8%)

[반응 비율(Responder rate)]

Table 9–4: Number of subjects requiring dose frequency or dose increase during Weeks 10-36 – (Part A ITT population)

	2x/week, failed (N=13)	2x/week, forced (N=11)	Every 5 days (N=43)	Every 7 days (N=43)	Total (N=110)
Dose frequency increased					
No	13 (100%)	11 (100%)	43 (100%)	32 (74.4%)	99 (90.0%)
Yes	0	0	0	11 (25.6%)	11 (10.0%)
Dose increased					
No	11 (84.6%)	11 (100%)	36 (83.7%)	fixed	58* (86.6%)
Yes	2 (15.4%)	0	7 (16.3%)	dose	9a (13.4%)

Abbreviations: N = number of subjects
a without every 7 day treatment group

Table 9–6: Responder rates (*less than* 9 bleeds/year) – (Part A ITT population)

	2x/week, failed (N=13)	2x/week, forced (N=11)	Every 5 days (N=43)	Every 7 days (N=43)	Total (N=110)
N	13 (100.0%)	11 (100.0%)	43 (100.0%)	43 (100.0%)	110 (100%)
No	4 (30.8%)	0	7 (16.3%)	14 (32.6%)	25 (22.7%)
Yes	9 (69.2%)	11 (100.0%)	36 (83.7%)	29 (67.4%)	85 (77.3%)

Abbreviations: N = number of subjects

* Responder = a subject who has up to the given number of total bleeds(annualized) and does not drop out or increase doing frequency during the period

[치료평가(4점척도)]

Table 14.2.1 / 27: Summary of reasons for all infusions and assessment of adequacy for subjects in the prophylaxis arm (intent to treat subjects in Part A)

	2x/week, dropped (N=2)	2x/week, failed (N=13)	2x/week, forced (N=11)	Every 5 days (N=43)	Every 7 days (N=43)	Total (N=112)
Reason for infusion						
Number of infusions	19 (100.0%)	1061 (100.0%)	835 (100.0%)	2568 (100.0%)	2322 (100.0%)	6805 (100.0%)
PROPHYLAXIS	17 (89.5%)	909 (85.7%)	802 (96.0%)	2430 (94.6%)	2108 (90.8%)	6266 (92.1%)
SPONTANEOUS BLEED-1ST INJECTION	1 (5.3%)	66 (6.2%)	10 (1.2%)	45 (1.8%)	82 (3.5%)	204 (3.0%)
TRAUMA BLEED-1ST INJECTION	0	30 (2.8%)	9 (1.1%)	38 (1.5%)	35 (1.5%)	112 (1.6%)
SURGERY	0	0	0	8 (0.3%)	0	8 (0.1%)
FOLLOW UP INJECTION	0	52 (4.9%)	4 (0.5%)	14 (0.5%)	79 (3.4%)	149 (2.2%)
PK INJECTION	1 (5.3%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
UNSCHEDULED PROPHYLAXIS	0	0	0	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
PRE-SURGERY	0	0	0	0	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)
ACTIVITY	0	2 (0.2%)	8 (1.0%)	18 (0.7%)	9 (0.4%)	37 (0.5%)
INJURY	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	15 (0.6%)	6 (0.3%)	25 (0.4%)
Assessment of adequacy of hemostasis for treatment of bleeds by subject						
Number of bleeds	1 (100.0%)	96 (100.0%)	19 (100.0%)	83 (100.0%)	117 (100.0%)	316 (100.0%)
missing	1 (100.0%)	4 (4.2%)	0	0	1 (0.9%)	6 (1.9%)
EXCELLENT	0	17 (17.7%)	6 (31.6%)	29 (34.9%)	55 (47.0%)	107 (33.9%)
GOOD	0	49 (51.0%)	8 (42.1%)	43 (51.8%)	49 (41.9%)	149 (47.2%)
MODERATE	0	24 (25.0%)	5 (26.3%)	7 (8.4%)	11 (9.4%)	47 (14.9%)
POORLY	0	2 (2.1%)	0	4 (4.8%)	1 (0.9%)	7 (2.2%)

'2x/week, dropped' denotes subjects who dropped out prior to Week 10.
'2x/week, failed' denotes subjects with >=2 spontaneous bleeds in Weeks 0-10 who stayed on 2x/week regimen after Week 10 according to the protocol.
'2x/week, forced' denotes subjects with <2 spontaneous bleeds in Weeks 0-10 who voluntarily chose or were forced due to treatment arm caps to stay on 2x/week regimen after Week 10.
Although subjects in the prophylaxis arm are not assigned or randomized to the dosing groups until Week 10, this table summarizes the study data from the start of treatment.
Bayer: /sy-sasp/pattb/projects/9490271/3024/stat/prod_interim02/pgmss/t-14-2-1-allfusionreasons-px.sas eolcw 19JUL2016 14:56
End of table

Table 3–56 Patient assessment of response to treatment of bleeds – PROTECT VIII Main study (ITT population, Part A)

	On-demand (N = 20)	Prophylaxis (N = 112)	Total (N = 132)
Number of bleeds	386	316	702
missing assessment	3	6	9
Number of bleeds with assessment [a]	383 (100.0%)	310 (100.0%)	693 (100.0%)
Excellent or good	***252 (65.8%)***	***256 (82.6%)***	***508 (73.3%)***
Moderate	115 (30.0%)	47 (15.2%)	162 (23.4%)
Poor	16 (4.2%)	7 (2.3%)	23 (3.3%)

N = number of patients
a Referring to total bleeds, ie, sum of spontaneous and trauma bleeds with assessment available.

(참고) 연간출혈률 상세(자연, 관절) / 투여 횟수에 따른 반응도 상세

Table 14.2.1 / 3: Summary of bleeds in prophylaxis arm, weeks 10-36, excluding rescue bleeds (intent to treat subjects in Part A)

	2x/week, failed (N=13)	2x/week, forced (N=11)	Twice a week (N=24)	Every 5 days (N=43)	Every 7 days (N=43)	Total (N=110)
Number of Total Bleeds						
Mean	3.6	1.2	2.5	1.6	1.8	1.9
SD	3.8	1.5	3.1	2.1	2.0	2.3
Min	0	0	0	0	0	0
Q1	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Median	2.0	1.0	1.5	1.0	1.0	1.0
Q3	5.0	3.0	3.0	2.0	3.0	3.0
Max	13	4	13	8	7	13
Sum	47	13	60	70	76	206
Annualized Number of Total Bleeds						
Mean	7.24	2.21	4.94	3.30	6.43	4.88
SD	7.50	2.72	6.26	4.26	10.04	7.49
Min	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Q1	2.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Median	4.11	1.93	2.98	1.93	3.85	2.09
Q3	10.56	5.24	6.02	4.23	6.47	6.05
Max	26.1	7.7	26.1	16.1	53.1	53.1
Responder Rate (up to 9 bleeds/yr)						
n	13 (100.0%)	11 (100.0%)	24 (100.0%)	43 (100.0%)	43 (100.0%)	110 (100.0%)
NO	4 (30.8%)	0	4 (16.7%)	7 (16.3%)	14 (32.6%)	25 (22.7%)
YES	9 (69.2%)	11 (100.0%)	20 (83.3%)	36 (83.7%)	29 (67.4%)	85 (77.3%)
Number of Spontaneous Bleeds						
Mean	1.9	0.6	1.3	0.9	1.3	1.2
SD	2.1	1.2	1.9	1.3	1.7	1.6
Min	0	0	0	0	0	0
Q1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Median	2.0	0.0	0.0	0.0	1.0	0.0
Q3	2.0	1.0	2.0	2.0	2.0	2.0
Max	6	3	6	4	7	7
Sum	25	7	32	39	57	128
Annualized Number of Spontaneous Bleeds						
Mean	3.87	1.15	2.62	1.84	5.42	3.41
SD	4.32	2.15	3.69	2.61	9.79	6.72
Min	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Q1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Median	3.87	0.00	0.00	0.00	1.93	0.00
Q3	4.11	1.93	4.06	3.99	6.33	4.17
Max	12.0	5.4	12.0	8.2	53.1	53.1

Table 14.2.1 / 3: Summary of bleeds in prophylaxis arm, weeks 10-36, excluding rescue bleeds (intent to treat subjects in Part A)

	2x/week, failed (N=13)	2x/week, forced (N=11)	Twice a week (N=24)	Every 5 days (N=43)	Every 7 days (N=43)	Total (N=110)
Annualized Number of Joint Bleeds						
Mean	5.23	2.21	3.85	2.51	4.65	3.64
SD	4.76	2.72	4.17	3.45	9.14	6.43
Min	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Q1	1.98	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Median	4.01	1.93	2.05	1.86	1.92	1.93
Q3	8.03	5.24	6.02	3.99	6.26	5.24
Max	15.5	7.7	15.5	14.0	53.1	53.1

'2x/week, failed' denotes subjects with >=2 spontaneous bleeds in Weeks 0-10 who stayed on 2x/week regimen after Week 10 according to the protocol.
'2x/week, forced' denotes subjects with <2 spontaneous bleeds in Weeks 0-10 who voluntarily chose or were forced due to treatment arm caps to stay on 2x/week regimen after Week 10.
'Twice a week' column is a sum of '2x/week, failed' and '2x/week, forced' columns. 'Total' is a sum of 'Twice a week', 'Every 5 days' and 'Every 7 days' columns.
Number of Total Bleeds = Number of Spontaneous Bleeds + Number of Trauma Bleeds.
Responder is defined as a subject who has less than 9 total bleeds (annualized) and does not drop out or increase dosing frequency during the period.
Rescue bleed: a bleed that occurs after the dose frequency is increased.
Bayer: /sy-sasp/pattb/projects/9490271/3024/stat/prod_interim02/pgmss/t-14-2-1-bleedsummary-10to36xr-px.sas eolcw 19JUL2016 14:53
End of table

Table 3–53 Summary of treatment attributes for bleeds, Week 0 to 36 – PROTECT VIII Main study (ITT population)

	On-demand (N = 20)	Prophylaxis (N = 112)	Total (N = 132)
Number of infusions to control a bleed [a]			
number of bleeds	386	316	702
Mean	1.4	1.5	1.5
SD	1.1	1.3	1.2
Min	1	1	1
Q1	1.0	1.0	1.0
Median	***1.0***	***1.0***	***1.0***
Q3	1.0	1.0	1.0
Max	9	9	9
Number of bleeds per treatment frequency category			
number of bleeds	386 (100.0%)	316 (100.0%)	702 (100.0%)
1 infusion	307 (79.5%)	262 (82.9%)	569 (81.1%)
1 or 2 infusions	***352 (91.2%)***	***284 (89.9%)***	***636 (90.6%)***
≥ 3 infusions	34 (8.8%)	32 (10.1%)	66 (9.4%)
Time to first follow-up infusion [days]			
number of bleeds	79	54	133
Mean	2.81	1.08	2.11
SD	12.60	0.57	9.73
Min	0.2	0.4	0.2
Q1	0.66	0.72	0.69
Median	***1.01***	***0.98***	***1.00***
Q3	1.31	1.18	1.23
Max	111.5	3.0	111.5

(참고) 매7일군 중 변경하지 않은 32명(not rescued)

Table 14.2.1 / 7: Summary of bleeds, weeks 10-36 (intent to treat subjects in Part A in randomized arms)

		Every 5 days, not rescued (N=43)	Every 7 days, not rescued (N=32)	Every 7 days prior to rescue (N=11)	Every 7 days after rescue (N=11)	Every 7 days, rescued total (N=11)
Number of Total Bleeds	Mean	1.6	1.3	3.1	1.8	4.9
	SD	2.1	1.9	2.0	2.1	3.6
	Min	0	0	1	0	1
	Q1	0.0	0.0	2.0	0.0	2.0
	Median	1.0	0.5	2.0	1.0	4.0
	Q3	2.0	2.0	6.0	2.0	6.0
	Max	8	7	6	7	13
	Sum	70	42	34	20	54
Annualized Number of Total Bleeds	Mean	3.30	2.67	17.34	8.21	9.39
	SD	4.26	3.82	14.22	9.63	6.27
	Min	0.0	0.0	4.9	0.0	2.0
	Q1	0.00	0.00	6.47	0.00	4.13
	Median	1.93	0.96	16.86	4.73	7.77
	Q3	4.23	4.26	25.20	14.72	11.66
	Max	16.1	14.4	53.1	28.1	21.4
Number of Spontaneous Bleeds	Mean	0.9	0.8	2.8	1.4	4.2
	SD	1.3	1.4	1.6	2.0	3.2
	Min	0	0	1	0	1
	Q1	0.0	0.0	2.0	0.0	2.0
	Median	0.0	0.0	2.0	1.0	3.0
	Q3	2.0	1.0	4.0	2.0	5.0
	Max	4	7	6	7	13
	Sum	39	26	31	15	46
Annualized Number of Spontaneous Bleeds	Mean	1.84	1.65	16.40	5.86	7.86
	SD	2.61	2.89	14.10	7.25	4.78
	Min	0.0	0.0	4.9	0.0	2.0
	Q1	0.00	0.00	6.47	0.00	4.13
	Median	0.00	0.00	12.30	3.15	6.26
	Q3	3.99	2.06	21.00	9.74	10.70
	Max	8.2	13.7	53.1	22.4	19.4
Number of Trauma Bleeds	Mean	0.7	0.5	0.3	0.5	0.7
	SD	1.6	1.3	0.6	1.0	1.6
	Min	0	0	0	0	0
	Q1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Q3	1.0	0.0	0.0	0.0	1.0
	Max	7	7	2	3	5
	Sum	31	16	3	5	8

Table 14.2.1 / 7: Summary of bleeds, weeks 10-36 (intent to treat subjects in Part A in randomized arms)

		Every 5 days, not rescued (N=43)	Every 7 days, not rescued (N=32)	Every 7 days prior to rescue (N=11)	Every 7 days after rescue (N=11)	Every 7 days, rescued total (N=11)
Annualized Number of Trauma Bleeds	Mean	1.47	1.03	0.94	2.35	1.53
	SD	3.16	2.76	2.14	6.38	3.32
	Min	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Q1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	Median	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	Q3	2.09	0.00	0.00	0.00	1.94
	Max	14.0	14.4	6.1	21.1	10.7
Number of Joint Bleeds	Mean	1.2	0.8	2.3	1.3	3.5
	SD	1.7	1.4	1.8	1.5	2.8
	Min	0	0	0	0	0
	Q1	0.0	0.0	1.0	0.0	1.0
	Median	1.0	0.0	2.0	1.0	3.0
	Q3	2.0	1.0	3.0	2.0	5.0
	Max	7	6	6	5	10
	Sum	53	27	25	14	39
Annualized Number of Joint Bleeds	Mean	2.51	1.72	13.19	5.85	6.71
	SD	3.45	2.75	14.82	6.52	4.59
	Min	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Q1	0.00	0.00	5.07	0.00	2.06
	Median	1.86	0.00	9.18	2.48	6.42
	Q3	3.99	2.12	14.05	14.07	10.81
	Max	14.0	11.7	53.1	16.0	15.0

[파트 B(major surgeries)]

Table 3–63 Listing of major surgeries – PROTECT VIII Main and Interim Extension study, Part B (ITT population)

Subject number Age / Race	Type of surgery / Reported name of procedure	Total dose on surgery day [IU]	Surgery duration [min]	Blood loss [mL] (during and post-surgery)	Physician assessment of adequacy of hemostasis (during / post-surgery)	Blood transfusion needed?
Patients with major surgeries during PROTECT VIII Main study						
120010002 42-year old / White	Elective / Left shoulder arthroscopy and subacromial decompression	5000	90	0/0	Good/Good	No
140020003 45-year old / White	Elective / Open repair of recurrent L inguinal and umbilical hernias	6000	115	50/0	Excellent/Excellent	No
140020010 51-year old / White	Elective / Right total hip arthroplasty	8000	169	250/0	Excellent/Excellent	No
140130005 51-year old / White	Elective / Placement of infrapubic 3-piece inflatable penile prosthesis	5000	139	50/0	Good/Excellent	No
160040002 61-year old / Not reported	Elective / Removal of right knee prosthesis	4000	196	550/930	Excellent/Good	No
	Elective / Re-implantation of right knee prosthesis	3000	231	1000/1430	Good/Excellent	Yes
220020001 37-year old / White	Elective / Replacement left knee	5000	150	0/1100	Good/Moderate	Yes
220020002 41-year old / White	Elective / Right knee arthroplasty re-implantation	6500	160	400/2950	Good/Good	Yes
220020003 32-year old / White	Elective / Right ankle arthroplasty	7500	130	500/0	Good/Good	No
300010003 57-year old / White	Elective / Total knee replacement (right)	5000	183	0/70	Good/Good	No
390010004 24-year old / White	Elective / Surgical tooth extraction (impacted) and simple tooth extraction	4000	35	10/0	Excellent/Excellent	No
440020005 25-year old / White	Elective / Synovectomy and judet plus soft tissue release left knee/thigh	7500	144	1000/1350	Good/-	Yes
	Emergency / Evacuation of hematoma left knee/thigh	6000	143	600/255	Good/Moderate	Yes
610020003 33-year old / Asian	Elective / Arthroscopic synovectomy	7000	190	30/0	Good/Moderate	No
820010001 13-year old / White	Elective / Synovectomy - right knee	2500	30	30/200	Excellent/Excellent	No

Table 3–63 Listing of major surgeries – PROTECT VIII Main and Interim Extension study, Part B (ITT population)

Subject number Age / Race	Type of surgery / Reported name of procedure	Total dose on surgery day [IU]	Surgery duration [min]	Blood loss [mL] (during and post-surgery)	Physician assessment of adequacy of hemostasis (during / post-surgery)	Blood transfusion needed?
820010002 26-year old / White	Elective / Surgical extractions teeth 26 and 36, alveoloplasty post extraction	4770	76	10/0	Excellent/Excellent	
	Elective / Surgical extractions teeth 17,12 and 46, alveoloplasty post extraction	5000	40	7/0	Excellent/Excellent	No

⇒ 신청한 출혈 및 수술 용법용량에서 투여간격을 '24-48시간' 또는 '12-24시간'으로 설정한 근거자료 제출 필요

안전성

Number of patients (%) with TEAE	Phase 1 + PROTECT VIII. combined PTPs ≥ 12 years N = 148 (100%)
Any TEAE	**123 (83.1%)**
Any drug-related TEAE	15 (10.1%)
Any AE related to procedures	8 (5.4%)
Maximum intensity for any TEAE	
mild	51 (34.5%)
moderate	48 (32.4%)
severe	24 (16.2%)
Maximum intensity for any study drug-related TEAE	
mild	9 (6.1%)
moderate	3 (2.0%)
severe	3 (2.0%)
TEAE with outcome death	0 (0%)
Any SAE	**33 (22.3%)**
Any drug-related SAE	4 (2.7%)
Any SAE related to procedures	2 (1.4%)
Discontinuation due to AE (or SAE)	**4 (2.7%)**
Discontinuation due to SAE	**3 (2.0%)**

[다른 중요 이상사례]

▫ FVIII 억제인자

Table 2–12 Listing of patients with detectable (> 0.2 BU/mL) FVIII inhibitor – PROTECT VIII study, Part B (safety population)

Subject	Number of infusions	Relative day at collection day from PK infusion	FVIII Inhibitor [BU/mL]
440020005 25 years, White	0	-20	0.5
	0	1	0.5
	2	7	0.6
	35	36	0.7
	35	73	2.7
610020003 33 years, Asian	0	-14	<0.2
	0	1	<0.2
	1	7	1.7
	8	23	<0.2

The detectable FVIII inhibitor is any value that is > 0.2 BU/mL. The cut-off for positivity was ≥ 0.6 BU/mL (Nijmegen Bethesda assay).

Loss of efficacy(해당없음)

과민반응

- 2명이 시험 중단에 따른 파트A동안 과민반응을 경험하였으나, 1명(19세)은 4 EDs 후 알러지반응이 보고되었고, SAE로서 보고 및 중단되었음. 4일 후 항PEG 역가는 증가하였고 동시에 항BAY 94-9027, BAY 94-9027 NAb, anti-PEG Ab도 양성으로 나타났음: FVIII 억제인자 항체는 음성. 한달 후 모든 값이 음성으로 나타났으며 기존재하던 항PEG IgM 항체의 증가에 기인한 PEG와 관련된 과민반응으로 간주되었음(다른 1명(32세)은 첫 투여동안 발생되었고 동의 철회로 중단되었음. 동 건은 SAE로 보고되지 않음).
- 파트B동안 1명이 경미하고 중대하지 않은 과민반응을 보였으나(FVIII 억제인자 양성) 회복되었고 치료는 계속되었음
- 아나필락시스는 발생되지 않음

결론

[파트A]

1) 유효성

대부분 예방요법 시험대상자(88%)는 첫 10주 동안 1 이하의 출혈로서 양호하여 무작위 배정이 되었음

2회/주 및 매5일 투여한 시험대상자 그룹은 비슷하였으며, 26주간 출혈 중앙값이 1 이였고, ABR 중앙값 1.9, 대략 45% 출혈없음과 일치하였다. 매5일 투여 그룹(43명)은 해당 군에 지속적으로 남아있었다. 매7일 투여 시험대상자(43명)의 ABR 중앙값은 3.9였고, 대부분(74%)은 26주간 남아 있었으며, 0.5 bleed의 중앙값으로, ABR 0.96, 50% 출혈 없음과 일치하였다. 2회/주 투여 시험대상자인 13명은 10주간 높은 출혈율을 보였기에, 투여용량 증가 후 ABR이 17.4에서 4.1로 감소하였다.

투여횟수를 증가하지 않았던 9회 출혈 미만/년 시험대상자는 반응자로 간주되었다. 50% 응답자 비율은 해당 요법이 효과가 없음으로 간주될 수 있는 임의의 차단 기준이 되었다. 무작위배정으로 자격을 갖춘 시험대상자에서 모든 치료요법에서 9 ABR의 컷오프에 대해 50% 이상의 반응자 비율이 달성되었다. 민감도 분석에서는 5 ABR 임계값으로도 동일한 결과를 얻을 수 있음을 보여주었다. 반응자 비율은 또한 2회/주 및 매5일 투여 그룹에서 3 ABR의 임계값으로도 달성되었다.

1-2회 투여로도 대략 90% 효과를 보였다. 출혈은 평균용량 33.7(SD: 10.4) IU/kg 투여를 가지고 치료의 국소적인 기준에 따라 치료되었다. 환자반응평가에서 대부분 "우수" 또는 "좋음"으로 평가되었다.

경미한 수술에서 지혈은 모든 사례에서 "좋음" 또는 "우수"로서 평가되었으며, 혈액 손실은 최소였고, 지혈관련 합병증은 보고되지 않았다.

2) 안전성

36주간 양호한 내약성을 보였으며, 2명은 과민반응을 보였으며, 이들 중 1명은 일시적인 항BAY 94-9027 및 항PEG 항체가 확인되었다. 그러나 다른 심각한 약물관련 이상사례 및 예상하지 못한 이상사례는 없었다. 또한 억제인자나 PEG 누적에 대한 시험치도 관찰되지 않았다.

	[파트B] 외과적 또는 침습적인 수술에 해당하는 대수술(major surgery)에서 14명, 17건 수술이 완료되었으며, "좋음" 또는 "우수" 지혈반응을 보였다. 초기 투여용량은 2500-5000 IU였으며, 총 투여량 중앙값은 22710.0 IU(median total dose: 260.8 IU/kg) ▫ 2명은 낮은 역가의 억제인자(<5BU)를 보였으며, 1명은 두 번째 측정 시 확인되지 않았고, 다른 1명은 낮은 역가의 억제인가(0.5 BU)가 검출되었다. 2명 모두 감소된 회복 및 반감기를 보였다.

▫ PROTECT VIII 시험(임상시험 계획서 번호 13024- CSR 번호 PH-40454)- 연장시험(Extension)

시험제목	중증 혈우병 A에서 BAY 94-9027을 이용한 요청 시 요법 및 예방요법의 안전성 및 유효성을 연구하는 제2/3상, 다기관, 부분 무작위배정, 공개, 비통제, 다국가 임상시험
시험대상	중증 혈우병 A형(<1%) PTP, 12-65세, 남성, 시험 전 최소 150EDs
목적	[연장 시험] 최소 100EDs 이상에서 장기 안전성, 파트A 연장에서 환자의 수술 치료
시험디자인	[파트A-시험대상자 수] 121명(On-demand : 14명, 예방요법: 107명) → 완료 109명(On-demand : 14명, 예방요법: 95명) [파트B-시험대상자수] 7명 [치료 노출(EDs)]
시험결과	유효성 [연간 출혈 비율, ABR]

[파트A-연령]

	On-Demand (N=14)	Twice a week (N=23)	Every 5 days (N=33)	Every 7 days (N=23)	Variable frequency (N=28)	Prophylaxis (N=107)	Total (N=121)
Age group at enrollment							
n	14 (100.0%)	23 (100.0%)	33 (100.0%)	23 (100.0%)	28 (100.0%)	107 (100.0%)	121 (100.0%)
<18 years	0	3 (13.0%)	3 (9.1%)	2 (8.7%)	4 (14.3%)	12 (11.2%)	12 (9.9%)
18 to <35 years	4 (28.6%)	8 (34.8%)	14 (42.4%)	13 (56.5%)	8 (28.6%)	43 (40.2%)	47 (38.8%)
>=35 years	10 (71.4%)	12 (52.2%)	16 (48.5%)	8 (34.8%)	16 (57.1%)	52 (48.6%)	62 (51.2%)

[파트A-이전의 제8인자 치료 종류]

Table 8–5: Previous FVIII treatment (SAF)

	On-Demand (N=14)	Prophylaxis (N=107)	Total (N=121)
Dose regimen			
On demand	14 (100.0%)	26 (24.3%)	40 (33.1%)
Regular prophylaxis	0	82 (76.6%)	82 (67.8%)

Table 8–1: Disposition in Part A extension by treatment frequency – (subjects enrolled in extension)

	On-Demand N=14 (100%)	2x/week N=23 (100%)	Every 5 days N=33 (100%)	Every 7 days N=23 (100%)	Variable frequency N=28 (100%)	Total N=121 (100%)
Completed extension	14 (100.0%)	19 (82.6%)	29 (87.9%)	19 (82.6%)	28 (100.0%)	109 (90.1%)
Discontinued in extension	0 (0%)	4 (17.4%)	4 (12.1%)	4 (17.4%)	0 (0%)	12 (9.9%)
Primary reason						
adverse event [b]	0	2 (8.7%)	0	0	0	2 (1.7%)
withdrawal by subject	0	1 (4.3%)	2 (6.1%)	0	0	3 (2.5%)
lost to follow-up	0	1 (4.3%)	0	0	0	1 (0.8%)
completed (Japan only) [a]	0	0	2 (6.1%)	3 (13.0%)	0	5 (4.1%)
other	0	0	0	1 (4.3%)	0	1 (0.8%)

a) A local (Japan only) protocol amendment specified that the main trial treatment period was to be 16 weeks longer than in all other countries. As a result, 5 Japanese subjects completed the Part A main trial according to local requirements (52 weeks) but did not enter the extension. However, their data following week 36 are considered in the extension analysis.
b) b) Subject 140020006 (37-year-old, White) discontinued due to an increased liver function test (moderate), and Subject 140130001 (24-year-old, White) experienced severe back pain and thrombocytopenia of mild intensity leading to discontinuation.

[베이스라인에서 표절 관절의 수]

	On-Demand (N=14)	Twice a week (N=23)	Every 5 days (N=33)	Every 7 days (N=23)	Variable frequency (N=28)	Prophylaxis (N=107)	Total (N=121)
Number of target joints per patient							
n	14	23	33	23	28	107	121
Nmiss	0	0	0	0	0	0	0
Mean	2.7	1.8	1.2	1.0	1.9	1.5	1.6
SD	2.3	1.4	1.2	1.1	1.7	1.4	1.6
Max	9	6	4	3	6	6	8
Q1	1.0	1.0	0.0	0.0	0.5	0.0	0.0
Median	2.5	2.0	1.0	1.0	1.5	1.0	1.0
Q3	4.0	2.0	2.0	2.0	3.5	2.0	2.0
Max	8	6	4	3	6	6	8

[관절출혈 병력]

	On-Demand (N=14)	Twice a week (N=23)	Every 5 days (N=33)	Every 7 days (N=23)	Variable frequency (N=28)	Prophylaxis (N=107)	Total (N=121)
Number of Bleeds in Reporting Period (a)							
n	14	23	32	23	27	105	119
Nmiss	0	0	1	0	1	2	1
Mean	30.1	22.4	11.0	9.9	11.6	13.4	15.4
SD	19.0	24.9	15.8	14.1	15.0	18.1	18.9
Min	6	0	0	0	0	0	0
Q1	12.0	9.0	2.0	0.0	1.0	2.0	2.0
Median	25.5	15.0	3.5	3.0	6.0	8.0	9.0
Q3	47.0	23.0	12.0	12.0	15.0	16.0	21.0
Max	64	98	69	42	50	98	98
No of Joint Bleeds in Reporting Period (a)							
n	14	23	32	23	27	105	119
Nmiss	0	0	1	0	1	2	1
Mean	26.1	18.1	6.8	6.2	8.1	9.7	11.7
SD	20.5	24.8	9.8	9.2	13.0	15.4	16.9
Min	3	0	0	0	0	0	0
Q1	10.0	5.0	0.0	0.0	1.0	1.0	1.0
Median	19.5	9.0	2.0	1.0	3.0	3.0	5.0
Q3	47.0	23.0	10.5	11.0	12.0	12.0	15.0
Max	62	98	38	35	45	98	98

'Variable frequency' indicates subjects who changed the treatment regimen at least once after first infusion beyond 7 days into extension. All other treatment arms are based on first infusion after 7 days into extension.
Disease characteristics data is based on the values collected at screening visit of Part A.
a) Reporting period indicates previous 12 months before screening.
Bayer; /by-usage/pardfc/projects/54992/13.10.6/stat/prod/qpinct_desmg_diseasechar.sas 16JAN2020 19:31

[치료 노출(EDs)]

Table 10–1: Extent of exposure: days in study and exposure days in extension study - (ITT population in extension)

	On-demand (N=14)	2x/week (N = 23)	Every 5 days (N=33)	Every 7 days (N = 23)	Variable frequency (N=28)	Total prophylaxis (N = 107) [a]
Time in study (days) – extension only (Part A)						
Mean ± SD	940.8 ± 457.0	894.8±638.2	929.3 ± 687.9	1110.89 ± 789.7	1452.8 ± 658.0	1097.9 ± 719.9
Minimum	203	45	112	110	182	45
Q1	463.0	412.9	464.0	361.0	1163.9	449.0
Median	***1156.4***	***480.0***	***624.1***	***1129.0***	***1540.2***	***1162.9***
Q3	1309.0	1381.1	1657.1	1832.8	2009.4	1818.0
Maximum	1484	2200	2250	2295	2247	2295
Time under treatment (days) – extension only						
Mean ± SD	934.7 ± 459.6	893.2 ± 639.5	924.3 ± 688.7	1104.1 ± 797.2	1451.9 ± 658.7	1094.3 ± 722.5
Minimum	203	42	112	68	178	42
Q1	433.9	412.9	464.0	307.8	1154.9	434.3
Median	***1156.4***	***480.0***	***622.5***	***1129.0***	***1540.2***	***1162.3***
Q3	1279.0	1381.1	1657.1	1832.8	2009.4	1818.0
Maximum	1484	2200	2250	2295	2247	2295
Exposure days – extension only						
Mean ± SD	104.4 ± 47.5	261.5± 181.6	190.6 ± 137.4	159.7 ± 114.2	306.4 ± 139.7	229.5 ± 153.4
Minimum	13	11	23	9	46	9
Q1	74.0	121.0	95.0	52.0	256.0	96.0
Median	***101.5***	***168.0***	***129.0***	***163.0***	***348.5***	***211.0***
Q3	142.0	396.0	330.0	276.0	390.0	347.0
Maximum	176	621	450	328	584	621

ITT = intent-to-treat analysis set; N = number of subjects; SD = standard deviation; Q1 = First quartile; Q3 = Third quartile
a 'Total prophylaxis' combines all prophylaxis regimens.

Table 10–2: Days in study and exposure days in main study and extension (ITT in Part A extension)

	Total (N=121)
Time in study (days)	
Mean± SD	1337.6 ± 698.2
Min	297
Q1	699.9
Median	1420.0
Q3	1942.1
Max	2554
Time in treatment (days)	
Mean± SD	1333.1 ± 699.9
Min	294
Q1	692.9
Median	1419.0
Q3	1942.1
Max	2554
Exposure days (EDs)	
Mean± SD	274.0 ± 155.8
Min	23
Q1	139.0
Median	224.0
Q3	398.0
Max	698
Exposure days (EDs)	
< 100	11 (9.1 %)
≥ 100	110 (90.9%)

ITT = intent-to-treat analysis set; N = number of subjects; SD = standard deviation; Q1 = First quartile; Q3 = Third quartile

Table 10–3: Time under treatment in all study parts: – - PROTECT VIII Main study and Extension, Part A (SAF)

Time under treatment	Total number of subjects (N=134)	Cumulative time under treatment	Cumulative number of subjects (N=134)
< 2 years	53 (39.6%)		
≥ 2-3 years	10 (7.5%)	≥ 2 years	81 (60.4%)
≥ 3-4 years	18 (13.4%)	≥ 3 years	71 (53.0%)
≥ 4-5 years	17 (12.7%)	≥ 4 years	53 (39.6%)
≥ 5 years	36 (26.9%)	≥ 5 years	36 (26.9%)

N = number of subjects; SAF = safety analysis set

Median time : 대략 3.2년(0.1-6.3년)

표 4-1 전체 출혈과 자연발생적 출혈의 연간 횟수 - PROTECT VIII 제A부, 연장 시험(연장 시험의 ITT 집단)

		Prophylaxis groups				
	On-demand (N = 14)	2x/week (N = 23)	Every 5 days (N = 33)	Every 7 days (N = 23)	Variable frequency [a] (N = 28)	Total prophylaxis (N = 107) [b]
Total bleeds						
Mean ± SD	33.59 ± 17.59	3.82 ± 5.17	3.94 ± 6.79	2.18 ± 4.61	4.76 ± 5.28	3.75 ± 5.64
Minimum	14.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Q1	20.33	0.79	0.00	0.00	1.13	0.36
Median	***34.09***	***1.57***	***1.17***	***0.65***	***3.10***	***1.49***
Q3	36.63	3.61	4.57	1.68	5.86	4.80
Maximum	82.8	17.3	34.9	19.0	22.6	34.9
Spontaneous bleeds						
Mean ± SD	21.83 ± 13.46	2.00 ± 2.71	2.29 ± 3.46	1.65 ± 4.42	2.98 ± 3.32	2.27 ± 3.50
Minimum	1.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Q1	12.88	0.00	0.00	0.00	0.60	0.00
Median	***20.74***	***0.79***	***0.75***	***0.32***	***1.80***	***0.75***
Q3	28.92	3.09	2.90	0.78	3.81	2.90
Maximum	52.2	10.2	14.7	17.8	11.9	17.8
Proportion of patients who had bleeds						
No	0 (0%)	4 (17.4%)	9 (27.3%)	8 (34.8%)	1 (3.6%)	22 (20.6%)
Yes	14 (100%)	19 (82.6%)	24 (72.7%)	15 (65.2%)	27 (96.4%)	85 (79.4%)

a 'Variable frequency' indicates patients who changed the treatment regimen at least once during extension.
b 'Total prophylaxis' combines all prophylaxis regimens.
Source: Module 5.3.5.2, PH-40454, Table 14.2.1/1 and Table 14.2.1/4

[치료 평가(4점 척도)]

Table 14.2.1 / 12: Summary of reasons for all infusions and assessment of adequacy (intent to treat subjects in Part A extension)

	On-Demand (N=14)	Twice a week (N=23)	Every 5 days (N=33)	Every 7 days (N=23)	Variable frequency (N=28)	Prophylaxis (N=107)	Total (N=121)
Reason for infusion							
Number of infusions	1484 (100.0%)	6011 (100.0%)	6306 (100.0%)	3682 (100.0%)	8594 (100.0%)	24593 (100.0%)	26077 (100.0%
missing	0	0	0	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	1 (<0.1%
PROPHYLAXIS	0	5649 (94.0%)	5948 (94.3%)	3561 (96.7%)	7900 (91.9%)	23058 (93.8%)	23058 (88.4%
SPONTANEOUS BLEED-1ST INJECTION	680 (45.8%)	64 (1.1%)	123 (2.0%)	47 (1.3%)	256 (3.0%)	490 (2.0%)	1170 (4.5%
TRAUMA BLEED-1ST INJECTION	406 (27.4%)	60 (1.0%)	89 (1.4%)	18 (0.5%)	159 (1.9%)	326 (1.3%)	732 (2.8%
SURGERY	8 (0.5%)	6 (<0.1%)	14 (0.2%)	21 (0.6%)	10 (0.1%)	51 (0.2%)	59 (0.2%
FOLLOW UP INJECTION	260 (17.5%)	161 (2.7%)	60 (1.0%)	17 (0.5%)	98 (1.1%)	336 (1.4%)	596 (2.3%
PK INJECTION	0	0	2 (<0.1%)	0	0	2 (<0.1%)	2 (<0.1%
ON DEMAND	4 (0.3%)	4 (<0.1%)	0	0	1 (<0.1%)	5 (<0.1%)	9 (<0.1%
UNSCHEDULED PROPHYLAXIS	46 (3.1%)	30 (0.5%)	6 (<0.1%)	0	10 (0.1%)	46 (0.2%)	92 (0.4%
PRE-SURGERY	1 (<0.1%)	3 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)	9 (0.1%)	13 (<0.1%)	14 (<0.1%
POST-SURGERY	1 (<0.1%)	3 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0	4 (<0.1%)	5 (<0.1%
ACTIVITY	75 (5.1%)	24 (0.4%)	47 (0.7%)	9 (0.2%)	116 (1.3%)	196 (0.8%)	271 (1.0%
INJURY	4 (0.3%)	11 (0.2%)	15 (0.2%)	9 (0.2%)	34 (0.4%)	69 (0.3%)	73 (0.3%
DURING SURGERY	0	1 (<0.1%)	0	0	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%
OTHER	0	0	1 (<0.1%)	0	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%
Assessment of adequacy of hemostasis							
Number of bleeds	1086 (100.0%)	124 (100.0%)	212 (100.0%)	65 (100.0%)	415 (100.0%)	816 (100.0%)	1902 (100.0%
missing	3 (0.3%)	1 (0.8%)	5 (2.4%)	0	5 (1.2%)	11 (1.3%)	14 (0.7%
EXCELLENT	414 (38.1%)	37 (29.8%)	77 (36.3%)	35 (53.8%)	150 (36.1%)	299 (36.6%)	713 (37.5%
GOOD	467 (43.0%)	51 (41.1%)	99 (46.7%)	25 (38.5%)	221 (53.3%)	396 (48.5%)	863 (45.4%
MODERATE	171 (15.7%)	30 (24.2%)	26 (12.3%)	5 (7.7%)	34 (8.2%)	95 (11.6%)	266 (14.0%
POOR	31 (2.9%)	5 (4.0%)	5 (2.4%)	0	5 (1.2%)	15 (1.8%)	46 (2.4%

'Variable frequency' indicates subjects who changed the treatment regimen at least once after first infusion beyond 7 days into extension. All other treatment arms are based on first infusion after 7 days into extension.
Assessments of bleed response to treatment were made by subjects.
Bayer: /by-sasp/patdb/projects/949027/13024/stat/prod/pgms/t_effic_reasandadeq.sas 05MAR2020 16:45
End of table

(참고) 연간 출혈 비율(ABR) 상세(자연, 상처, 관절)

Table 9–2: Annualized number of bleeds by type - PROTECT VIII Extension study (ITT population in extension)

	On-demand (N = 14)	2x/week (N = 23)	Every 5 days (N = 33)	Every 7 days (N = 23)	Variable frequency [a] (N = 28)	Total prophylaxis (N = 107) [b]
Annualized number of spontaneous bleeds						
Mean ± SD	21.83 ± 13.46	2.00 ± 2.71	2.29 ± 3.46	1.65 ± 4.42	2.98 ± 3.32	2.27 ± 3.50
Minimum	1.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Q1	12.88	0.00	0.00	0.00	0.60	0.00
Median	***20.74***	***0.79***	***0.75***	***0.32***	***1.80***	***0.75***
Q3	28.92	3.09	2.90	0.78	3.81	2.90
Maximum	52.2	10.2	14.7	17.8	11.9	17.8
Annualized number of trauma bleeds						
Mean ± SD	11.75 ± 10.46	1.82 ± 3.24	1.65 ± 4.04	0.53 ± 1.14	1.77 ± 3.08	1.48 ± 3.17
Minimum	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Q1	2.31	0.00	0.00	0.00	0.28	0.00
Median	***7.28***	***0.52***	***0.22***	***0.17***	***0.40***	***0.36***
Q3	22.12	1.74	0.77	0.52	1.82	1.27
Maximum	30.6	12.7	20.2	5.4	14.4	20.2
Annualized number of joint bleeds						
Mean ± SD	24.80 ± 16.34	1.81 ± 3.24	2.83 ± 4.34	1.41 ± 2.99	3.56 ± 4.14	2.50 ± 3.85
Minimum	3.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Q1	12.82	0.00	0.00	0.00	0.86	0.00
Median	***20.81***	***0.74***	***0.98***	***0.44***	***2.02***	***0.88***
Q3	33.66	1.73	3.67	1.04	4.45	3.37
Maximum	61.2	12.7	18.6	13.0	18.5	18.6

Abbreviations: ITT = intent-to-treat; N= number of subjects; SD = standard deviation, Q1 = First quartile, Q3 = Third quartile
'Variable frequency' indicates subjects who changed the treatment regimen at least once during extension.
b 'Total prophylaxis' refers to all prophylaxis regimens combined.

(참고) 출혈을 위한 투여 횟수(예방요법 통합 분석)

Table 9–4: Summary of treatment attributes for bleeds in extension (all bleeds) – PROTECT VIII Extension study (ITT population in extension)

	On-demand (N = 14)	Prophylaxis (N = 107)
Number of infusions to control a bleed [a]		
number of bleeds	1086	816
Mean	1.2	1.4
SD	0.9	1.7
Min	1	1
Q1	1.0	1.0
Median	1.0	1.0
Q3	1.0	1.0
Max	21	35[a]
Number of infusions per treatment frequency category		
number of bleeds	1086 (100.0%)	816 (100.0%)
1 infusion	931 (85.7%)	683 (83.7%)
2 infusions	102 (9.4%)	71 (8.7%)
1 or 2 infusions	1033 (95.1%)	754 (92.4%)
≥ 3 infusions	53 (4.9%)	62 (7.6%)
Mean interval between 1st and 2nd infusion (days)	1.3	1.3

ITT = intent-to-treat analysis set; N = number of subjects; SD = standard deviation; Q1 = First quartile; Q3 = Third quartile
a Referring to total bleeds
b One subject received a total of 35 infusions related to an adverse event of synovitis. Details can be found in the narrative for Subject 100030001 (Section 15).

(참고) 치료평가(4점 척도)(예방요법 통합 분석)

Table 9–5: Subject assessment of response to treatment of bleeds (ITT population in extension)

	On-demand (N = 14)	Prophylaxis (N = 107)
Number of bleeds	**1086 (100.0%)**	**816 (100.0%)**
missing assessment	3 (0.3%)	11 (1.4%)
Number of bleeds with assessment [a]		
Excellent	414 (38.1%)	299 (36.6%)
Good	467 (43.0%)	396 (48.6%)
Moderate	171 (15.7%)	95 (11.7%)
Poor	31 (2.9%)	15 (1.8%)

ITT = intent-to-treat analysis set; N= number of subjects
a Referring to total bleeds

(참고) BAY 94-9027 소비량

Table 9–6: BAY 94-9027 consumption: summary of treatment administration per subject in prophylaxis arms (ITT population in extension)

	2x/week (N = 23)	Every 5 days (N = 33)	Every 7 days (N = 23)	Variable frequency (N = 28) [a]	Total prophylaxis (N = 107) [b]
Number of infusions per year, all infusions					
Mean ± SD	108.62 ± 10.10	77.52 ± 8.82	53.92 ± 4.74	79.45 ± 19.33	79.64 ± 21.71
Minimum	94.9	70.3	48.7	54.2	48.7
Q1	103.43	72.83	51.85	65.02	63.07
Median	***105.57***	***74.48***	***52.51***	***75.27***	***74.98***
Q3	111.32	79.21	53.52	92.33	100.47
Maximum	143.9	115.6	67.6	125.2	143.9
Dose per kg per infusion [IU/kg] for prophylaxis infusions					
Mean ± SD	35.74 ± 4.93	47.72 ± 5.11	61.09 ± 12.81	50.61 ± 8.56	48.78 ± 11.69
Minimum	26.8	41.1	51.2	29.1	26.8
Q1	31.38	44.07	55.85	44.21	42.44
Median	***37.46***	***46.17***	***58.94***	***51.11***	***47.84***
Q3	40.04	49.25	63.18	57.14	57.10
Maximum	42.7	59.6	117.0[c]	64.5	117.0
Total dose per kg per year [IU/kg/year], all infusions					
Mean ± SD	3881.82 ± 711.51	3648.80 ± 500.84	3229.02 ± 514.53	3844.49 ± 589.81	3659.87 ± 619.97
Minimum	2776.8	2995.2	2623.5	2789.6	2623.5
Q1	3246.03	3221.25	2944.52	3420.54	3182.77
Median	***3916.90***	***3503.48***	***3129.71***	***3826.23***	***3539.14***
Q3	4215.77	4092.96	3297.98	4168.01	4099.80
Maximum	5424.3	4702.9	5232.8	5328.0	5424.3

ITT = intent-to-treat analysis set; N = number of subjects; SD = standard deviation; Q1 = First quartile, Q3 = Third quartile
Note: Prophylaxis treatment administration includes all infusions except infusions for bleeds.
a 'Variable frequency' indicates subjects who changed the treatment regimen at least once during extension.
b Total refers to all prophylaxis regimens combined, ie, the sum of 2x/week, every 5 days, every 7 days, and variable frequency
c Including one subject with overdose for single infusion due to dosing error.

[파트B-수술]

Table 9–8: Listing of major surgeries – PROTECT VIII Extension study, Part B (ITT population)

Subject number	Type of surgery / Reported name of procedure	Blood loss [mL] (during and post-surgery)	Physician assessment of adequacy of hemostasis (during / post-surgery)
13024140020002	elective right total knee arthroplasty	100/0	good / excellent
13024140240004	elective arthroscopic left subtalar fusion	5/0	good / good
	elective right subtalar arthroscopy, right subtalar infusion	20/0	good / good
13024160040002	elective left ankle prosthesis	300/150	good / good
13024390010001	elective left total knee replacement	300/190	good / good
	elective total knee replacement - right knee	300/0	excellent / excellent
13024390010003	elective total right ankle replacement	150/0	good / good
13024390010008	elective total knee replacement- right knee	250/165	good / good
13024390010014	elective total knee replacement - right knee	200/0	excellent / excellent

안전성 ▫ 평가대상: 121명

		Table 10–5: Overall summary of number of subjects with TEAEs in Part A extension (SAF) AE = adverse event ;TEAE = treatment emergent adverse event; N = number of subjects; SAF = safety analysis set; TESAE = treatment emergent serious adverse event Note: All adverse events summarized in the table were treatment-emergent during the Part A extension; there were no new non-treatment-emergent AEs during the reporting period. "Variable frequency" indicates subjects who changed the treatment regimen at least once after 1st infusion beyond 7 days into extension. All other treatment arms are based on 1st infusion after 7 days into extension. **Table 10–7: Number of subjects with study drug-related TEAEs by primary SOC -, Part A (SAF in extension)** MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Affairs; N = number of subjects; SAF = safety analysis set; SOC = system organ class; TEAE = treatment emergent adverse event
결과	[파트A] 1) 유효성 ▫ 기간은 중앙값 대략 3.2(45-2295일)년임 ▫ 예방용법 시험대상자 대상 ABR 중앙값 : 1.49 * 2회/주 1.57(0.79, 3.61), 매5일 1.17(0.00, 4.57), 매7일 0.65(0.00, 1.68), 변경 3.10(1.13, 5.86) * 변경(variable frequency) : 연장 첫 주 후 치료일정을 변경한 대상자 ▫ 전체적으로 시험대상자 중 예방요법 치료받은 20.6%에서 출혈이 없었음 ▫ 1-2회 투여받은 군에서 92.4%의 효과를 보였으며, 대부분의 경우 "우수" 또는 "좋은"으로 보고되었다. 혈액 손실은 최소였고, 지혈관련 합병증은 보고되지 않았다. 2) 안전성 ▫ 121명 중 96명(79.3%) TEAEs, 약물과 관련된 이상사례 10명(8.3%), 대부분의 이상사례는 경미(mild/moderate)하였고, 사망은 없었음. ▫ LoE, 과민반응 또는 억제인자와 관련된 새로운 의미있는 이상사례는 보고되지 않았다. ▫ 확인된 억제인자 또는 PEG 관련된 임상적 면역반응은 발견되지 않았다. ▫ 혈청에서 크레아티닌을 바탕으로 한 신장 기능의 변화는 없었다. ▫ 연장기간 동안 1명에서 1.4BU/mL 의 낮은 억제인자 역가를 일시적으로 보였으나 두 번째 검체에서는 음성으로 확인되었다. 7명에서 낮은 역가를 가진 항PEG 항체가 일시적으로 양성으로 보였으나 이후 모두에게서 음성으로 확인되었다. ▫ PEG 누적은 확인되지 않았으며, 혈장에서 검출되지 않았다. ▫ 예방요법에서 4명에서 일시적으로 PEG이 하한 기준 이상으로 검출되었으나, 마지막 시점에 3명에게서 음성으로 확인되었으며, 4번째 환자의 경우 지속적인 검사가 진행되지 못했다. ▫ 혈압, 심작박동, 체온 등 임상적으로 관련된 활력 징후에서 변화는 없었다. [파트B] 1) 유효성 ▫ 주요 수술(7명, 9건 외과수술)에서 치료좋거나 우수한 지혈조절을 보였다. ▫ 1-2회 투여받은 군에서 92.4%의 효과를 보였으며, 대부분의 경우 "우수" 또는 "좋은"으로 보고되었다. 혈액 손실은 최소였고, 지혈관련 합병증은 보고되지 않았다. 2) 안전성 ▫ 심각한 이상사례(SAEs) 없었다. ▫ 7건의 TEAEs 발생(procedural pain 5, nausea 2, rash 2, atrial filbrillation, constipation, pyrexia, procedural hypotension, arthralgia, insomnia(각 1)

Table 10–5: Overall summary of number of subjects with TEAEs in Part A extension (SAF)

	On-demand (N=14)	Prophylaxis (N = 107)	Total (N=121)
Number of subjects (%) with the specified TEAE			
Any TEAE	10 (71.4%)	86 (80.4%)	96 (79.3%)
Any study drug-related TEAE	0	10 (9.3%)	10 (8.3%)
Any TEAE related to procedures required by the protocol	0	3 (2.8%)	3 (2.5%)
Maximum intensity for any TEAE			
Mild	1 (7.1%)	26 (24.3%)	27 (22.3%)
Moderate	5 (35.7%)	36 (33.6%)	41 (33.9%)
Severe	4 (28.6%)	24 (2.4%)	28 (23.1%)
Maximum intensity for study drug-related TEAE			
Mild	0	5 (4.7%)	5 (4.1%)
Moderate	0	4 (3.7%)	4 (3.3%)
Severe	0	1 (0.9%)	1 (0.8%)
TEAE related deaths	0	0	0
Any TESAE	2 (14.3%)	34 (31.8%)	36 (29.8%)
Any study drug-related TESAE	0	2 (1.9%)	2 (1.7%)
Any TESAE related to procedures required by the protocol	0	0	0
Discontinuation of study drug due to TEAE	0	2 (1.9%)	2 (1.7%)
Discontinuation of study drug due to TESAE	0	2 (1.9%)	2 (1.7%)

Table 10–7: Number of subjects with study drug-related TEAEs by primary SOC -, Part A (SAF in extension)

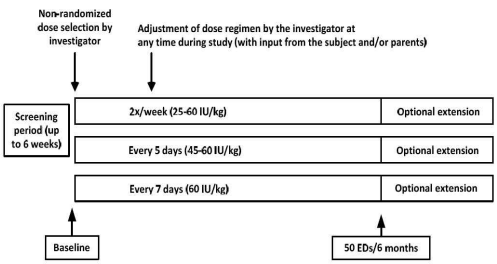
Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	Total N=121 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event	**10 (8.3%)**
Blood and lymphatic system disorders	**2 (1.7%)**
Bone marrow oedema*	1 (0.8%)
Thrombocytopenia	1 (0.8%)
General disorders and administration site conditions	**1 (0.8%)**
Injection site warmth	1 (0.8%)
Hepatobiliary disorders	**1 (0.8%)**
Hepatic steatosis	1 (0.8%)
Investigations	**3 (2.5%)**
Alanine aminotransferase increased	1 (0.8%)
Beta 2 microglobulin urine increased	1 (0.8%)
Liver function test increased	1 (0.8%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**4 (3.3%)**
Arthralgia	1 (0.8%)
Back pain	1 (0.8%)
Meniscal degeneration	1 (0.8%)
Osteoarthritis	1 (0.8%)
Nervous system disorders	**1 (0.8%)**
Dysgeusia	1 (0.8%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**2 (1.7%)**
Erythema multiforme	1 (0.8%)
Pruritus	1 (0.8%)

6.5.3. 비핵심임상시험(Non pivotal studies) - 소아(주시험)

- PROTECT Kids 시험(임상시험 계획서 번호 15912 - CSR 번호 PH-38440, 39020)

시험제목	치료경험이 있는 중증 혈우병 A 소아(만 12세 미만, 이전의 FVIII 제품으로 최소 50ED)를 대상으로 출혈의 예방 및 치료에 대한 BAY 94-9027의 약물동태, 안전성, 유효성을 평가하기 위한 다기관, 제3상, 비대조, 공개 임상시험(다국가)
목적	여러 다른 투여 용법을 이용하여 예방요법동안 돌발 출혈의 예방 및 치료에 대한 BAY 94-9027의 PK, 안전성, 유효성 평가
시험디자인	**PROTECT Kids** PROTECT Kids, Main study / 61 / 0 to < 12 years / 2x/week: 25-60 IU/kg Every 5 days: 45-60 IU/kg Every 7 days: 60 IU/kg / ≥ 50 EDs or 6 months PROTECT Kids, Part 2 / 12 / 0 to < 6 years / 2x/week: 25-60 IU/kg / 12 weeks [Main]

Figure 1–2 Study design of PROTECT Kids Main study



[파트2] 만 6세 미만 : 12명 투여, 8명 완료, 4명은 3-6 EDs 후 이상반응에 기인하여 제외

Table 3–3 Disposition (number of patients) – PROTECT Kids Main study and Part 2

	PROTECT Kids Main study <6 years	PROTECT Kids Main study 6 to <12 years	PROTECT Kids Main study Total	PROTECT Kids Part 2 (all <6 years)
Enrolled	-	-	68	13
Failed screening [a]	6	1 [b]	7	1
Assigned to treatment	32	29	61	12
Not treated	0	0	0	0
Treated	32	29	61	12
Discontinued	7	1	8	4
Reason for discontinuation				
Adverse event	6	1	7	4
Withdrawal by parent/guardian	1	0	1	0
Completed	**25**	**28**	**53**	**8**

a Including 2 patients (< 6 years of age) with logistical difficulties
b This patients was ≥ 12 years of age.

Table 3–4 Number of patients per analysis set – PROTECT Kids Main study and Part 2

	PROTECT Kids Main Study	PROTECT Kids Part 2
(ITT) Completers (≥50 ED)		
< 6 years of age	(32) 25	not applicable
6 to < 12 years of age	(28) 28	
Total	**(60) 53**	
Safety set		
< 6 years of age	32	12
6 to < 12 years of age	29	0
Total	**61**	**12**

[참고] 과거이력

Table 3–10 Disease characteristics – PROTECT Kids Main study (completers)

	< 6 years N = 25 (100%)	6 to < 12 years N = 28 (100%)	Total population N = 53 (100%)
Number of bleeds in previous 12 months			
Mean ± SD	6.7 ± 11.4	10.6 ±19.2 [a]	8.8 ±16.0 [a]
Median [range]	2.0 [0; 50]	4.0 [0; 100]	3.0 [0; 100]
Number of joint bleeds in previous 12 months			
Mean ± SD	1.5 ± 2.6	4.8 ± 6.5 [a]	3.2 ± 5.3 [a]
Median [range]	0.0 [0; 10]	2.0 [0; 24]	1.0 [0; 24]
Target joint for bleeds?			
No	24 (96.0%)	18 (64.3%)	42 (79.2%)
Yes	1 (4.0%)	10 (35.7%)	11 (20.8%)
Number of target joints per patient			
Mean ± SD	0.0 ± 0.2	0.6 ±1.2	0.4 ±0.9
Median [range]	0.0 [0; 1]	0.0 [0; 4]	0.0 [0; 4]

Table 3–14 Prior FVIII treatment – PROTECT Kids Main study (completers)

Number of patients (%)	< 6 years N = 25 (100%)	6 to < 12 years N = 28 (100%)	Total population N = 53 (100%)
Previous FVIII treatment type			
On-demand (episodic)	1 (4.0%)	4 (14.3%)	5 (9.4%)
Regular prophylaxis	24 (96.0%)	24 (85.7%)	48 (90.6%)
Prior FVIII treatment drug			
Advate	9 (36.0%)	6 (21.4%)	15 (28.3%)
BAY 81-8973	0 (0%)	3 (10.7%)	3 (5.7%)
Haemoctin sdh	0 (0%)	1 (3.6%)	1 (1.9%)
Helixate	2 (8.0%)	1 (3.6%)	3 (5.7%)
Immunate	0 (0%)	2 (7.1%)	2 (3.8%)
Kogenate	10 (40.0%)	11 (39.3%)	21 (39.6%)
Octanate	0 (0%)	1 (3.6%)	1 (1.9%)
Recombinate	0 (0%)	1 (3.6%)	1 (1.9%)
Refacto	4 (16.0%)	2 (7.1%)	6 (11.3%)

Note: 'Previous FVIII treatment type' and 'Prior FVIII treatment drug': Only the last reported FVIII treatment prior to start of study is considered.

시험결과

유효성

[연간 출혈 비율, ABR]

Table 3–20 Primary efficacy endpoint annualized bleeding rate (ABR) – PROTECT Kids Main study (completers)

	2x/week	Every 5 days	Every 7 days	Variable frequency [a]	Total, prophylaxis [b]
Age group: < 6 years of age					
N	5	8	6	6	25
Mean ± SD	3.43 ± 4.63	3.18 ± 2.34	2.53 ± 2.56	5.75 ± 4.65	3.69 ± 3.54
Minimum	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Q1	1.71	1.32	1.06	2.47	1.24
Median	***1.86***	***3.00***	***1.37***	***5.65***	***2.47***
Q3	2.01	4.89	4.84	7.10	5.22
Maximum	11.6	7.1	6.5	13.6	13.6
Proportion of patients who had bleeds					
No	1 (20.0%)	1 (12.5%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	4 (16.0%)
Yes	4 (80.0%)	7 (87.5%)	5 (83.3%)	5 (83.3%)	21 (84.0%)
Age group: 6 to < 12 years of age					
N	10	14	1	3	28
Mean ± SD	2.89 ± 3.69	3.67 ± 3.02	2.19 ± N/A	7.68 ± 5.44	3.77 ± 3.63
Minimum	0.0	0.0	2.2	1.4	0.0
Q1	0.00	1.42	2.19	1.39	0.00
Median	***0.99***	***3.03***	***2.19***	***10.62***	***2.92***
Q3	5.62	6.11	2.19	11.01	6.66
Maximum	9.8	9.2	2.2	11.0	11.0
Proportion of patients who had bleeds					
No	5 (50.0%)	3 (21.4%)	0	0	8 (28.6%)
Yes	5 (50.0%)	11 (78.6%)	1 (100.0%)	3 (100.0%)	20 (71.4%)
Total population: 0 to < 12 years of age					
N	15	22	7	9	53
Mean ± SD	3.07± 3.86	3.49 ± 2.75	2.48 ± 2.34	6.39 ± 4.67	3.73 ± 3.56
Minimum	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Q1	0.00	1.40	1.06	2.47	1.10
Median	***1.86***	***3.03***	***1.63***	***6.09***	***2.87***
Q3	5.62	5.64	4.84	10.62	6.09
Maximum	11.6	9.2	6.5	13.6	13.6
Proportion of patients who had bleeds					
No	6 (40.0%)	4 (18.2%)	1 (14.3%)	1 (11.1%)	12 (22.6%)
Yes	9 (60.0%)	18 (81.8%)	6 (85.7%)	8 (88.9%)	41 (77.4%)

[치료평가(4점 척도)]

Table 3–58 Patient/caregiver assessment of response to treatment of bleeds – PROTECT Kids Main study (completers)

	<6 years (N = 25)	6 to <12 years (N = 28)	Total (N = 53)
Number of bleeds [a]	67 (100.0%)	68 (100.0%)	135 (100.0%)
Excellent or good	***60 (89.6%)***	***57 (83.8%)***	***117 (86.7%)***
Moderate	6 (9.0%)	9 (13.2%)	15 (11.1%)
Poor	1 (1.5%)	2 (2.9%)	3 (2.2%)

N = number of patients
a Referring to total bleeds, ie. sum of spontaneous and trauma bleeds.

(참고)소비량

Table 3–34 BAY 94-9027 consumption: Summary of prophylaxis treatment administration per patient – PROTECT Kids Main study (completers)

	<6 years (N=25)	6 to <12 years (N=28)	Total (N=53)
Number of infusions			
Mean ± SD	53.2 ± 4.5	52.1 ± 3.7	52.6 ± 4.1
Minimum	47	44	44
Q1	50.0	50.0	50.0
Median	***53.0***	***52.0***	***53.0***
Q3	55.0	54.5	55.0
Maximum	65	62	65
Dose per kg per infusion [IU/kg/infusion]			
Mean ± SD	50.9 ± 9.7	41.5 ± 11.3	45.9 ± 11.5
Minimum	27	22	22
Q1	46.4	33.2	38.6
Median	***52.5***	***42.4***	***48.1***
Q3	58.4	50.1	55.0
Maximum	65	61	65
Total dose per kg per year [IU/kg/year]			
Mean ± SD	3685.6 ± 582.0	3304.5 ± 546.7	3484.3 ± 590.3
Minimum	2609	2322	2322
Q1	3319.6	2856.6	3130.7
Median	***3614.6***	***3312.1***	***3509.9***
Q3	3981.5	3708.0	3934.2
Maximum	5045	4150	5045

Source: Module 5.3.5.2, PH-38440, Section 14, Table 14.2.1/12

(참고)연간 출혈 비율(종류)

Table 3–47 Summary of bleeds by type: annualized bleeding rates (ABRs) – PROTECT Kids Main study (completers)

	<6 years N = 25	6 to <12 years N = 28	Total N = 53
Annualized number of spontaneous bleeds			
Mean ± SD	0.76 ± 1.18	2.06 ± 2.39	1.45 ± 2.01
Minimum	0.0	0.0	0.0
Q1	0.00	0.00	0.00
Median	***0.00***	***1.47***	***0.00***
Q3	1.30	3.03	2.59
Maximum	3.5	8.0	8.0
Annualized number of trauma bleeds			
Mean ± SD	2.94 ± 3.38	1.71 ± 2.40	2.29 ± 2.94
Minimum	0.0	0.0	0.0
Q1	1.06	0.00	0.00
Median	***1.74***	***0.55***	***1.40***
Q3	3.90	2.74	3.04
Maximum	13.6	9.2	13.6
Annualized number of joint bleeds			
Mean ± SD	1.09 ±1.20	1.87 ± 2.58	1.50 ± 2.07
Minimum	0.0	0.0	0.0
Q1	0.00	0.00	0.00
Median	***1.24***	***0.00***	***0.97***
Q3	1.63	2.84	1.96
Maximum	4.3	7.9	7.9

N = number of patients

(참고) 투여횟수에 따른 반응도

Table 3–55 Summary of treatment attributes for bleeds per patient, by age groups – PROTECT Kids Main study (completers)

	<6 years (N=25)	6 to <12 years (N=28)	Total (N=53)
Number of infusions to control the bleed [a]			
number of bleeds	67	68	135
Mean	1.5	1.3	1.4
SD	1.9	0.7	1.4
Min	1	1	1
Q1	1.0	1.0	1.0
Median	***1.0***	***1.0***	***1.0***
Q3	1.0	1.0	1.0
Max	16	5	16
Number of bleeds per treatment frequency category			
number of bleeds	67 (100.0%)	68 (100.0%)	135 (100.0%)
1 infusion	56 (83.6%)	58 (85.3%)	114 (84.4%)
1 or 2 infusions	***61 (91.0%)***	***63 (92.6%)***	***124 (91.9%)***
≥ 3 infusions	6 (9.0%)	5 (7.4%)	11 (8.1%)
Time to first follow-up infusion [days]			
number of bleeds	11	10	21
Mean	15.38	1.64	8.84
SD	46.62	1.12	33.72
Min	0.6	0.7	0.6
Q1	0.97	1.01	0.98
Median	***1.02***	***1.15***	***1.09***
Q3	2.00	2.01	2.00
Max	155.9 [b]	4.5	155.9 [b]

a Referring to total bleeds, ie, sum of spontaneous and trauma bleeds.
b This high value was due to an error in the date given for an infusion for bleed resulting in wrong time to first follow-up infusion for Subject 180030003 (Module 5.3.5.2, PH-38440, Appendix 16.1.9.2 Database errata)

(참고) 노출일

Table 3–31 Extent of exposure: days in study and exposure days, by age groups all regimens combined – PROTECT Kids Main study (completers)

	<6 years (N=25)	6 to <12 years (N=28)	Total (N=53)
Time in study (days)			
Mean ± SD	272.4 ± 65.5	235.4 ± 39.5	252.9 ± 56.0
Minimum	182	182	182
Q1	235.2	191.5	199.1
Median	***260.1***	***245.0***	***253.2***
Q3	296.3	260.4	275.1
Maximum	448	334	448
Sum	6810.8	6592.1	13403
Exposure days			
Mean ± SD	57.0 ± 5.1	55.1 ± 3.2	56.0 ± 4.3
Minimum	51	51	51
Q1	52.0	53.0	53.0
Median	***56.0***	***54.0***	***55.0***
Q3	61.0	57.0	58.0
Maximum	68	63	68
Sum	1424.0	1542.0	2966.0
≥ 50 Exposure days, no. of patients (%)			
No	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Yes	25 (100.0%)	28 (100.0%)	53 (100.0%)

Note: Study starts at the earliest infusion at baseline visit, and ends at the last procedure within main study.

Table 3–60 Incremental FVIII recovery [IU/dL per IU/kg] – PROTECT Kids Main study (completers)

	<6 years (N=25)			6 to <12 years (N=28)			Total (N=53)		
	Base-line	Final visit	Overall	Base-line	Final visit	Overall	Base-line	Final visit	Overall
Chromogenic assay									
n	25	22	25	28	27	28	53	49	53
Mean (arithmetic)	1.752	2.227	1.895	1.941	2.336	2.271	1.852	2.287	2.094
Standard deviation	0.550	0.581	0.424	0.528	0.668	0.896	0.542	0.627	0.732
Minimum	0.06 [a]	1.40	1.05	0.84	1.41	1.42	0.06 [a]	1.40	1.05
Q1	1.535	1.780	1.640	1.525	1.964	1.794	1.535	1.876	1.731
Median	***1.796***	***2.150***	***1.971***	***2.038***	***2.286***	***2.125***	***1.982***	***2.270***	***2.054***
Q3	2.128	2.678	2.276	2.288	2.590	2.453	2.236	2.590	2.294
Maximum	2.54	3.80	2.56	2.89	4.85	6.13 [b]	2.89	4.85	6.13 [b]

If a FVIII concentration value is below the lower limit of quantification (LLOQ), a data point with the value of one-half the LLOQ is presented here.
a Most likely sample handling error, same FVIII level for pre-and post-injection without FVIII inhibitor
b This high value is probably due to a laboratory error.
Overall FVIII recovery values are calculated across all visits for each patient first, and then across all patients, using valid FVIII pre- and post-infusion levels

안전성

Table 5–2 Overall summary of treatment-emergent adverse events (TEAEs) – safety analysis sets

Number of patients (%) with TEAE	Phase 1 + PROTECT VIII, combined	PROTECT Kids Main study + Part 2, combined		
	PTPs ≥ 12 years N = 148 (100%)	PTPs 0 to < 6 years N = 44 (100%)	PTPs 6 to < 12 years N = 29 (100%)	Total PTPs < 12 years N = 73 (100%)
Any TEAE	**123 (83.1%)**	**40 (90.9%)**	**21 (72.4%)**	**61 (83.6%)**
Any drug-related TEAE	15 (10.1%)	11 (25.0%)	2 (6.9%)	13 (17.8%)
Any AE related to procedures	8 (5.4%)	3 (6.8%)	1 (3.4%)	4 (5.5%)
Maximum intensity for any TEAE				
mild	51 (34.5%)	20 (45.5%)	13 (44.8%)	33 (45.2%)
moderate	48 (32.4%)	15 (34.1%)	6 (20.7%)	21 (28.8%)
severe	24 (16.2%)	5 (11.4%)	2 (6.9%)	7 (9.6%)
Maximum intensity for any study drug-related TEAE				
mild	9 (6.1%)	3 (6.8%)	1 (3.4%)	4 (5.5%)
moderate	3 (2.0%)	5 (11.4%)	1 (3.4%)	6 (8.2%)
severe	3 (2.0%)	3 (6.8%)	0 (0%)	3 (4.1%)
TEAE with outcome death	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Any SAE	**33 (22.3%)**	**10 (22.7%)**	**3 (10.3%)**	**13 (17.8%)**
Any drug-related SAE	4 (2.7%)	7 (15.9%)	1 (3.4%)	8 (11.0%)
Any SAE related to procedures	2 (1.4%)	1 (2.3%)	0 (0%)	1 (1.4%)
Discontinuation due to AE (or SAE)	**4 (2.7%)**	**10 (22.7%)**	**1 (3.4%)**	**11 (15.1%)**
Discontinuation due to SAE	**3 (2.0%)**	**7 (15.9%)**	**1 (3.4%)**	**8 (11.0%)**

Source: Module 2.7.4, Section 2.2

12세 미만 13명(17.8%, treatment-emergent SAEs)에서 10명은 만 6세 미만, 3명은 만 6 세 이상- 만 12세 미만이고, 4명은 과민반응, 3명은 항약물 항체, 1명은 항8인자 항체 양성을 보이고 약물 무반응을 보임

[FVIII 억제인자]

Table 5–3 Overview of patients with positive FVIII inhibitor reports (SAEs or relevant laboratory findings, ≥ 0.6 BU)

Study	Subject	Preferred terms	Relevant laboratory finding
PTPs < 12 years of age			
PROTECT Kids Main study	Subject 120020004	'anti-factor VIII antibody positive', 'drug hypersensitivity'	FVIII inhibitor: negative positive anti-PEG/anti-PEG IgM
PROTECT Kids Part 2	None		

[LoE(Loss of Efficacy)]
- 8 patients, all < 6 years (main 5명, Part2 3명)
- 4 EDs동안 BAY 94-9027에 대한 반응이 없었다(생명위협적인 보고는 없었다).
- BAY 94-9027 infusion 후에 비정상적인 low recovery or no detectable activityr
- FVIII inhibitor 음성, anti-PEG IgM 및/또는 anti-BAY anti-BAY 94-9027 항체 검출
- 1명은 no ADAs, 비정상적인 low recovery
- 다른 FVIII 제품을 가지고 효과적으로 치료받을 수 있었다.

[과민반응]
4 patients, 3 of them < 6 years, 1명=6세)(파트2 1, 주시험 3)
- 만 6세 미만, 3명에게서 PEG에 대한 ADA 및 anti-BAY 94-9027 항체가 검출되었다. 6세 또는 이상에서는 임상적인 LoE는 없었다. 결론적으로 LoE는 생성 또는 증가되는 anti-PEGIgM 항체와 관련된 것으로 보임

Table 5–4 Overview of cases with clinical loss of efficacy or hypersensitivity, and association with ADAs (PROTECT Kids and PROTECT VIII studies)

	PTPs < 6 years N = 44	PTPs 6 - <12 years N = 29	PTPs ≥ 12 years N = 134
Patients with reported loss of efficacy or hypersensitivity	11	1	2 [a]
Hypersensitivity	3/11	1/1	2/2
loss of efficacy	11 [b]/11	0	0
of these with ADAs	10/11 [c]	0	1/2

N = number of patients
a The 2 PTPs ≥ 12 years were 19 and 32 years old.
b Including 3 patients for whom LoE was considered based on post-infusion FVIII levels/recovery.
c In one patient with low recovery already at baseline, all ADA tests and FVIII inhibitors were negative.

[중단을 유도한 이상사례]
- LoE(8), 과민반응(3)

결론

▫ 만 6세 미만 시험대상자(44명) 중 11명에 대해 LoE 및 과민반응에 의해 시험 중단이 되었으며, 이에 따라 만 12세 미만의

	소아 환자에게 투여하지 않는다.

- PROTECT Kids 시험(임상시험 계획서 번호 15912 - CSR 번호 PH-40455)

시험디자인

Study Phase	Extension study
Design	Multicenter, multinational, open-label, single treatment arm, noncontrolled
Primary study objective	To assess the long-term safety of BAY 94-9027 over at least 100 accumulated EDs (main study + extension)
Dose and regimen[a]	25-60 IU/kg 2x/week, or 45-60 IU/kg every 5 days, or 60 IU/kg every 7 days.
Treatment duration	All patients completing the main study or Part 2 were offered participation in an optional extension study for collection of observations for at least 50 additional EDs (minimum total 100 EDs) or until marketing authorization of the drug.
Study population Criteria for inclusion	For inclusion in the extension study, patients must have completed the main study or Part 2.
Number of patients in extension	2x/week: N = 20 Every 5 days: N = 19 Every 7 days: N = 8 Variable frequency: N = 12 Total: N = 59

주시험 및 파트2에서 최소 100EDs이상의 연장

시험결과

유효성

[연간출혈률 및 소비량]

Table 2–4: Annualized number of total bleeds - PROTECT Kids Extension study (safety set in extension)

	< 6 years (N = 32)	6 to < 12 years (N = 27)	Total (N = 59)
Mean (SD)	2.40 (3.33)	2.53 (2.59)	2.46 (2.99)
Median	**1.54**	**1.89**	**1.64**
[Q1; Q3]	[0.66; 2.77]	[0.36; 3.34]	[0.52; 3.07]
[Min; Max]	[0.0; 17.5]	[0.0; 8.3]	[0.0; 17.5]

Max = maximum, Min = minimum, N = number of patients, SD = standard deviation, Q1 = first quartile, Q3 = third quartile

Table 2–5: BAY 94-9027 total consumption: summary of treatment administration per patient – PROTECT Kids Extension study (safety set in extension)

	< 6 years (N = 32)	6 to < 12 years (N = 27)	Total (N = 59)
Total Number of infusions per year (all infusions)			
Mean (SD)	84.9 (20.2)	86.7 (18.1)	85.7 (19.1)
Median	**76.1**	**84.6**	**77.5**
[Q1; Q3]	[72.7; 105.8]	[73.6; 104.3]	[73.1; 104.7]
[Min; Max]	[52; 114]	[55; 111]	[52; 114]
Total dose per kg per year [IU/kg] (all infusions)			
Mean (SD)	4159.9 (905.5)	3637.8 (753.3)	3921.0 (872.6)
Median	**4239.0**	**3942.1**	**4062.4**
[Q1; Q3]	[3426.8; 4484.6]	[2962.8; 4313.7]	[3243.7; 4388.5]
[Min; Max]	[2826; 6879]	[1992; 4688]	[1992; 6879]

IU = international units, Max = maximum, Min = minimum, N = number of patients, SD = standard deviation, Q1 = first quartile, Q3 = third quartile

Table 2–7: Annualized number of bleeds by type – PROTECT Kids Extension study (safety set in extension)

	< 6 years (N = 32)	6 to < 12 years (N = 27)	Total (N = 59)
Annualized number of spontaneous bleeds			
Mean (SD)	0.47 (0.50)	0.80 (1.03)	0.62 (0.80)
Median	**0.38**	**0.34**	**0.35**
[Q1; Q3]	[0.00; 0.67]	[0.00; 1.61]	[0.00; 0.81]
[Min; Max]	[0.0; 1.8]	[0.0; 4.0]	[0.0; 4.0]
Annualized number of trauma bleeds			
Mean (SD)	1.93 (3.29)	1.73 (1.95)	1.84 (2.74)
Median	**0.84**	**0.81**	**0.81**
[Q1 ; Q3]	[0.37; 1.73]	[0.18; 2.87]	[0.32; 2.72]
[Min ; Max]	[0.0; 16.9]	[0.0; 7.3]	[0.0; 16.9]

Max = maximum, Min = minimum, N = number of patients, SD = standard deviation, Q1 = first quartile, Q3 = third quartile

Table 2–6: BAY 94-9027 consumption: dose per prophylaxis infusion per patient – PROTECT Kids Extension study (safety set in extension)

	< 6 years (N = 32)	6 to < 12 years (N = 27)	Total (N = 59)
Dose [IU/kg/infusion]			
Mean (SD)	50.5 (9.8)	44.1 (12.8)	47.6 (11.6)
Median	**54.9**	**45.1**	**49.0**
[Q1; Q3]	[43.1; 58.4]	[37.0; 57.2]	[40.6; 57.4]
[Min; Max]	[27; 62]	[19; 60]	[19; 62]

IU = international units, Max = maximum, Min = minimum, N = number of patients, SD = standard deviation, Q1 = first quartile, Q3 = third quartile

[치료반응 – 4점 척도] 연장기간동안 '좋음'(48%), '우수'(39.4%)

[경미한 수술(minor surgery)] 14명(17건)가 있었고, 1건을 제외하고 '좋음' 또는 '우수'에 해당되는 지혈반응을 보였으며, 주요 수술 및 수혈은 없었다.

안전성

[투여 기간]

Table 1–2: Days in study and exposure days in extension only, and altogether in main study/Part 2 and extension - PROTECT Kids Extension study (SAF)

Age group[a]	< 6 years (N = 32)	6 to < 12 years (N = 27)	Total (N = 59)
Exposure days - main study, Part 2, and extension			
Mean (SD)	383.4 (151.5)	476.0 (111.6)	425.8 (141.4)
Median	**390.0**	**477.0**	**430.0**
[Min; Max]	[98; 658]	[263; 671]	[98; 671]
Sum	12270.0	12853.0	25123.0
Exposure days - main study, Part 2, and extension			
< 50 days	0	0	0
50 - 99 days	1 (3.1%)	0	1 (1.7%)
≥ 100 days	31 (96.9%)	27 (100.0%)	58 (98.3%)

a Age group is based on age at enrollment in main study or Part 2

Max = maximum, Min = minimum, N = number of patients, SD = standard deviation

Table 5–3 Overall summary of number of patients with treatment-emergent adverse events in extension - PROTECT Kids Extension study (SAF)

	< 6 years N = 32 (100%)	6 to < 12 years N = 27 (100%)	Total N = 59 (100%)
Number of patients (%) with the specified TEAE:			
Any TEAE	31 (96.9%)	25 (92.6%)	56 (94.9%)
Any study drug-related TEAE	2 (6.3%)	2 (7.4%)	4 (6.8%)
Any TEAE related to procedures	0	1 (3.7%)	1 (1.7%)
Maximum intensity for any TEAE			
MILD	7 (21.9%)	5 (18.5%)	12 (20.3%)
MODERATE	17 (53.1%)	19 (70.4%)	36 (61.0%)
SEVERE	7 (21.9%)	1 (3.7%)	8 (13.6%)
Maximum intensity for study drug-related TEAE			
MILD	1 (3.1%)	1 (3.7%)	2 (3.4%)
MODERATE	0	1 (3.7%)	1 (1.7%)
SEVERE	1 (3.1%)	0	1 (1.7%)
AE related deaths	0	0	0
Any treatment-emergent SAE (TESAE)	13 (40.6%)	7 (25.9%)	20 (33.9%)
Any study drug-related TESAE	0	2 (7.4%)	2 (3.4%)
Any TESAE related to procedures	0	0	0
Discontinuation of study drug due to TEAE	1 (3.1%)	0	1 (1.7%)
Discontinuation of study drug due to TESAE	1 (3.1%)	0	1 (1.7%)

All AEs during the extension were treatment-emergent.

AE = adverse event, N = number of patients; SAE = serious adverse event, TEAE = treatment-emergent adverse event, TESAE = treatment-emergent serious adverse event

[시험약물과 연관된 TEAEs 상세내용]

Table 2–3: Number of subjects with study drug-related TEAEs in extension - PROTECT Kids Extension study (safety set in extension)

MedDRA Primary system organ class Preferred term	Maximum intensity	< 6 years N = 32 (100%)	6 to < 12 years N = 27 (100%)	Total N = 59 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event	MILD	1 (3.1%)	1 (3.7%)	2 (3.4%)
	MODERATE	0	1 (3.7%)	1 (1.7%)
	SEVERE	1 (3.1%)	0	1 (1.7%)
	Total	2 (6.3%)	2 (7.4%)	4 (6.8%)
Investigations				
Anti-factor VIII antibody positive	MILD	1 (3.1%)	1 (3.7%)	2 (3.4%)
	MODERATE	0	1 (3.7%)	1 (1.7%)
	Total	1 (3.1%)	2 (7.4%)	3 (5.1%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders				
Arthralgia	MILD	0	1 (3.7%)	1 (1.7%)
Muscle spasms	SEVERE	1 (3.1%)	0	1 (1.7%)
	Total	1 (3.1%)	1 (3.7%)	2 (3.4%)

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, version 22.1, N = number of patients in a group, TEAE = treatment-emergent adverse event

▫ 면역원성

- 3명에게서 FVIII 억제인자 양성(anti-BAY 94-9027 Ab : 음성)으로 관찰되었으나, 지속되는 검사에서 음성으로 확인됨
- 항BAY 94-9027 또는 항PEG 항체 :
- 만 6세 미만 그룹에서 1명이 항BAY 94-9027에 대한 양성 결과가 나왔으나, 이후 음성이었으며, ADA가 어떤 AE 또는 임상적 관련성을 동반하지 않았음
- 항 PEG 항체가 발견된 환자는 없었다.
- 5년 이상의 치료를 완료한 환자 중 양성의 ADA 결과를 보인 환자는 없었다.

		-사망은 없었다. 혈청(Cystatin C, lipocalin2)과 소변(albumin, total protein. beta-2 microglobulin, KIM-1)에서 신장 바이오마커에 대한 검사 결과, 4-6년 동안 치료한 기간동안 증가되는 경향은 없었으며, AE 또는 임상적으로 연관된 결과는 없었다. PEG 정량 : 혈장에서 free PEG 측정한 결과, 누적에 대한 증거는 없었고, 정량 최소한계(0.1mg/L) 이하였다(참고로, 11명 환자가 양성 수치를 보였으나, 일시적이였고, 증가되는 경향은 보이지 않았다. 이러한 수치는 AEs와 관련되지 않은 것으로 보고되었으며, 신장 바이오마커에서도 정상 수준이였다.)

6.5.4. 시판후 경험에 대한 보고서

- 해당사항 없음

6.5.5. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 유효성을 확인하기 위한 중증 A형 혈우병 환자를대상으로 연간출혈율(ABR)을 평가하였다. 주2회, 5일, 7일마다 투여하였으며 1~2회 투여로도 90% 효과가 나타났으며, 환자반응 평가에서 대부분 우수 또는 좋음으로 평가되었다. 경미한 수술에서 지혈은 좋은 또는 우수로 평가되였으며 지혈관련 합병증은 보고되지 않았음, 외과적 수술에서도 좋음 또는 우수 지혈 반응을 보였음

6.5.6. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 주임상시험에서는 양호한 내약성을 보였으며 2명은 과민반응을 보였는데 1명은 일시적인 8인자에 대한 항체 및 항PEG 항체가 확인되었음, 다른 심각한 약물 관련 이상사례는 없었으며 또한 수술에서도 2명에서 낮은 역가의 억제인자가 확인되었는데 1명은 두 번째 측정시 확인되지 않았고 다른 1명은 낮은 역가의 억제인자가 검출되었음
- 만6세 미만의 시험대상자에서 과민반응이 나타나, 만 12세 미만의 소아환자에게 투여하지 않음

6.6. 가교자료

- PROTECT VIII-13024(Main + Extension Study) 중 한국인 대상 분석자료 제출

한국인 포함 시험대상자

Table 2–1 Number of treated patients by region for clinical studies of BAY 94-9027

	Phase 1 study	PROTECT VIII			PROTECT Kids	
		Part A		Part B		
	N	Main study N	Extension N	Main + extension N	Main Study N	Part 2 (expansion group) N
Korean	0	8	7	0	0	0
Asian	0	32	30	1	0	0
Non-Asian	14	102	91	18	61	12

N = Number of patients

* 주시험 8명 중 On-demand 1명, 예방 7명 /
연장시험 7명 중 On-demand 1명, 예방 6명

Table 5–3: Demographics in Part A main study by the Korean, Asian, and non-Asian subgroups (safety set in Part A)

	Korean n = 8	Asian n = 32	Non-Asian n = 102
Sex			
Male	8 (100.0%)	32 (100.0%)	102 (100.0%)
Race			
White	0	0	88 (86.3%)
Black or African American	0	0	5 (4.9%)
Asian	8 (100.0%)	32 (100.0%)	0
Not reported	0	0	9 (8.8%)
Age (years)			
Mean ± SD	31.0 ± 13.4	33.9 ± 13.4	36.6 ± 13.5
Median (range)	32.5 (13 - 50)	33.5 (13 - 58)	35.5 (12 - 62)
Age group			
<18 years	2 (25.0%)	5 (15.6%)	8 (7.8%)
18 - 34 years	3 (37.5%)	12 (37.5%)	41 (40.2%)
≥35 years	3 (37.5%)	15 (46.9%)	53 (52.0%)
Weight (kg)			
Mean ± SD	70.6 ± 16.5	67.5 ± 14.3	78.1 ± 16.6
Median (range)	69.5 (48 - 97)	65.8 (37 - 97)	76.8 (44 - 126)
Height (cm)			
Mean ± SD	171.3 ± 5.6	169.0 ± 6.5	176.4 ± 7.8
Median (range)	172.3 (163 - 179)	169.8 (156 - 181)	177.0 (155 - 192)
Body mass index (kg/m²)			
Mean ± SD	23.9 ± 4.7	23.5 ± 3.8	25.0 ± 4.9
Median (range)	23.9 (18 - 32)	23.4 (14 - 32)	25.0 (17 - 42)

n = number of patients; SD = standard deviation.
Note: Asia includes South Korea

한국인 참여군

[주시험]	[연장시험]

Table 5–1: Disposition in Part A main study by treatment frequency in the Korean, Asian, and non-Asian subgroups (safety set in Part A)

		Prophylaxis					
	On-demand	2x/week dropped	2x/week failed	2x/week forced	Every 5-days	Every 7-days	Prophylaxis Total
Assigned to treatment							
Korean	1 (100.0%)	0	2 (100.0%)	0	4 (100.0%)	1 (100.0%)	7 (100.0%)
Asian	5 (100.0%)	0	7 (100.0%)	1 (100.0%)	11 (100.0%)	8 (100.0%)	27 (100.0%)
Non-Asian	15 (100.0%)	4 (100.0%)	6 (100.0%)	10 (100.0%)	32 (100.0%)	35 (100.0%)	87 (100.0%)
Completed Part A							
Korean	1 (100.0%)	0	2 (100.0%)	0	4 (100.0%)	1 (100.0%)	7 (100.0%)
Asian	5 (100.0%)	0	7 (100.0%)	1 (100.0%)	11 (100.0%)	8 (100.0%)	27 (100.0%)
Non-Asian	13 (86.7%)	0	6 (100.0%)	10 (100.0%)	31 (96.9%)	34 (97.1%)	81 (93.1%)

Table 5–2: Disposition in Part A extension by treatment frequency in the Korean, Asian, and non-Asian subgroups (safety set in Part A extension)

		Prophylaxis				
	On-demand	Twice a week	Every 5 days	Every 7 days	Variable frequency	Overall Total
Treated in extension						
Korean	1 (100.0%)	1 (100.0%)	2 (100.0%)	1 (100.0%)	2 (100.0%)	7 (100.0%)
Asian	5 (100.0%)	6 (100.0%)	10 (100.0%)	6 (100.0%)	3 (100.0%)	30 (100.0%)
Non-Asian	9 (100.0%)	18 (100.0%)	27 (100.0%)	23 (100.0%)	14 (100.0%)	91 (100.0%)

Table 5–4: Disease characteristics for patients in the Korean, Asian, and non-Asian subgroups (safety set in Part A)

	On-demand			Prophylaxis Total			Total		
	Korean n = 1	Asian n = 5	Non-Asian n = 15	Korean n = 7	Asian n = 27	Non-Asian n = 87	Korean n = 8	Asian n = 32	Non-Asian n = 102
Target joint for bleeds									
No	0	1 (20.0%)	3 (20.0%)	2 (28.6%)	5 (18.5%)	27 (31.0%)	2 (25.0%)	6 (18.8%)	30 (29.4%)
Yes	1 (100.0%)	4 (80.0%)	12 (80.0%)	5 (71.4%)	22 (81.5%)	60 (69.0%)	6 (75.0%)	26 (81.3%)	72 (70.6%)
Number of target joints									
0	0	1 (20.0%)	3 (20.0%)	2 (28.6%)	5 (18.5%)	27 (31.0%)	2 (25.0%)	6 (18.8%)	30 (29.4%)
1	1 (100.0%)	1 (20.0%)	2 (13.3%)	3 (42.9%)	11 (40.7%)	23 (26.4%)	4 (50.0%)	12 (37.5%)	25 (24.5%)
2	0	0	4 (26.7%)	1 (14.3%)	5 (18.5%)	18 (20.7%)	1 (12.5%)	5 (15.6%)	22 (21.6%)
3	0	1 (20.0%)	3 (20.0%)	0	4 (14.8%)	9 (10.3%)	0	5 (15.6%)	12 (11.8%)
≥4[a]	0	2 (40.0%)	3 (20.0%)	1 (14.3%)	2 (7.4%)	10 (11.5%)	1 (12.5%)	4 (12.5%)	13 (12.7%)
Number of target joints per patient									
Mean ± SD	1.0 ± 0.0	3.4 ± 3.2	2.1 ± 1.6	1.3 ± 1.4	1.5 ± 1.2	1.5 ± 1.5	1.3 ± 1.3	1.8 ± 1.7	1.6 ± 1.5
Median	1.0	3.0	2.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Q1; Q3	1.0; 1.0	1.0; 5.0	1.0; 3.0	0.0; 2.0	1.0; 2.0	0.0; 2.0	0.5; 1.5	1.0; 3.0	0.0; 2.0
Number of bleeds in previous 12 months[b]									
Mean ± SD	20.0 ± 0.0	32.6 ± 23.4	26.3 ± 16.2	16.7 ± 11.6	20.8 ± 19.4	10.5 ± 16.8	17.1 ± 10.8	22.6 ± 20.1	12.9 ± 17.6
Median	20.0	24.0	20.0	12.0	12.0	3.0	13.5	15.0	6.0
Q1; Q3	20.0; 20.0	20.0; 49.0	12.0; 40.0	8.0; 30.0	8.0; 36.0	1.0; 12.0	8.0; 25.0	8.0; 38.0	1.0; 15.5
Number of joint bleeds in previous 12 months[b]									
Mean ± SD	10.0 ± 0.0	30.0 ± 24.7	21.5 ± 16.9	7.0 ± 8.7	12.2 ± 12.0	8.5 ± 16.0	7.4 ± 8.1	15.0 ± 15.6	10.4 ±16.7
Median	10.0	24.0	18.0	6.0	8.0	2.0	7.0	9.0	5.0
Q1; Q3	10.0; 10.0	10.0; 49.0	8.0; 39.0	0.0; 8.0	2.0; 19.0	0.0; 10.0	1.0; 9.0	5.0; 24.5	0.0; 12.0
Prior FVIII treatment type									
On-demand	1 (100.0%)	5 (100.0%)	15 (100.0%)	2 (28.6%)	9 (33.3%)	14 (16.1%)	3 (37.5%)	14 (43.8%)	29 (28.4%)
Prophylaxis	0	0	0	5 (74.4%)	18 (66.7%)	73 (83.9%)	5 (62.5%)	18 (56.3%)	73 (71.6%)

FVIII = Human coagulation factor VIII; n = number of patients; Q1 = quartile 1; Q3 = quartile 3; SD = standard deviation.
a hand-calculated value of numbers ≥ 4 from source table
b Indicates previous 12 months before screening.
Note: Asia includes South Korea

유효성 결과

[주시험]

Table 5–8: Summary of total bleeds, Weeks 0 – 36 (Part A main ITT population)

	On-demand			Prophylaxis		
	Korean n = 1	Asian n = 5	Non-Asian n = 15	Korean n = 7	Asian n = 27	Non-Asian n = 85
Number of total bleeds						
Mean ± SD	59.0 ± 0.0	33.4 ± 17.3	14.6 ± 7.3	3.0 ± 2.3	3.2 ± 2.7	2.7 ± 3.6
Median	59.0	26.0	14.0	3.0	3.0	1.0
(Q1; Q3)	(59.0; 59.0)	(25.0; 42.0)	(9.0; 18.0)	(0.0; 5.0)	(1.0; 5.0)	(0.0; 4.0)
Sum	59	167	219	21	86	230
Annualized number of total bleeds						
Mean ± SD	83.21 ± 0.0	47.92 ± 24.22	22.15 ± 9.63	4.35 ± 3.36	4.65 ±4.01	3.93 ± 4.95
Median	83.21	37.27	22.57	4.47	4.47	2.74
(Q1; Q3)	(83.21; 83.21)	(37.24;60.65)	(13.10;25.98)	(0.00; 7.40)	(1.47;7.40)	(0.00; 5.58)

ITT = intent-to-treat; n = number of patients; SD = standard deviation; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile
Notes:
- Number of Total Bleeds = Number of Spontaneous Bleeds + Number of Trauma Bleeds.
- Asia includes South Korea

Table 5–15: Summary of treatment attributes for bleeds in the Korean, Asian, and non-Asian subgroups, Weeks 0 – 36 – PROTECT VIII, Part A main (ITT population)

	On-demand			Prophylaxis		
	Korean n = 1	Asian n = 5	Non-Asian n = 15	Korean n = 7	Asian n = 27	Non-Asian n = 85
Number of infusions to control the bleed						
Mean ± SD	1.2 ± 0.5	1.5 ± 1.0	1.4 ± 1.2	1.1 ± 0.4	1.5 ± 1.2	1.5 ± 1.3
Median (range)	1.0 (1 - 3)	1.0 (1 - 6)	1.0 (1 - 9)	1.0 (1 - 2)	1.0 (1 - 8)	1.0 (1 - 9)
Number of infusions to control the bleed						
Number of bleeds	59 (100.0%)	167 (100.0%)	219 (100.0%)	21 (100.0%)	86 (100.0%)	230 (100.0%)
1 infusion	47 (79.7%)	117 (70.1%)	190 (86.8%)	18 (85.7%)	69 (80.2%)	193 (83.9%)
2 infusions	10 (16.9%)	31 (18.6%)	14 (6.4%)	3 (14.3%)	10 (11.6%)	12 (5.2%)
≥ 3 infusions	2 (3.4%)	19 (11.4%)	15 (6.8%)	0	7 (8.1%)	25 (10.9%)
Mean time interval between 1st and 2nd infusions (days)						
	1.60	1.23	5.52	0.89	1.24	1.01

ITT = intent-to-treat; n = number of patients; SD = standard deviation.
Notes:
- Referring to total bleeds, ie, sum of spontaneous and trauma bleeds.
- Asia includes South Korea

[연장시험]

Table 5–11: Annualized number of total bleeds by treatment in the Korean, Asian and non-Asian subgroups (Part A extension ITT population)

	On-demand	Prophylaxis treatment				
		2x/week	Every 5 days	Every 7 days	Variable frequency	Prophylaxis Total
Korean	**n = 1**	**n = 1**	**n = 2**	**n = 1**	**n = 2**	**n = 6**
Annualized number of total bleeds						
Mean ± SD	82.76 ± 0.0	3.48 ± 0.0	6.09 ± 8.61	16.19 ± 0.0	3.77 ± 3.66	6.57 ± 6.41
Median	82.76	3.48	6.09	16.19	3.77	4.92
(Q1; Q3)	(82.76; 82.76)	(3.48; 3.48)	(0.00; 12.18)	(16.19; 16.19)	(1.19; 6.36)	(1.19; 12.18)
Number (%) of patients with no bleeds	0	0	1 (50.0%)	0	0	1 (16.7 %)
Asian	**n = 5**	**n = 6**	**n = 10**	**n = 6**	**n = 3**	**n = 25**
Annualized number of total bleeds						
Mean ± SD	45.64 ± 21.92	1.80 ± 1.51	2.86 ± 4.08	5.05 ± 7.49	7.05 ± 6.23	3.63 ± 4.97
Median	36.19	2.07	0.36	0.52	6.36	1.19
(Q1; Q3)	(34.24; 47.33)	(0; 3.21)	(0; 5.07)	(0; 13.04)	(1.19; 13.59)	(0; 5.07)
Number (%) of patients with no bleeds	0	2 (33.3%)	5 (50.0%)	3 (50.0%)	0	10 (40.0%)
Non-Asian	**n = 9**	**n = 18**	**n = 27**	**n = 23**	**n = 14**	**n = 82**
Annualized number of total bleeds						
Mean ± SD	25.06 ± 9.42	4.66 ± 5.48	4.99 ± 7.54	0.65 ± 0.83	5.57 ± 7.40	3.80 ± 6.12
Median	24.45	2.57	2.74	0.54	3.86	1.14
(Q1; Q3)	(15.17; 34.29)	(0.79; 7.36)	(0; 8.07)	(0; 0.92)	(0.78; 4.79)	(0; 4.02)
Number (%) of patients with no bleeds	0	4 (22.2%)	7 (25.9%)	11 (47.8%)	1 (7.1%)	23 (28.0%)

ITT = intent-to-treat; n = number of patients; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation
Notes:
- The extension study is complete (LPLV 21 NOV 2019) and the analysis is ongoing at the time of this report. The interim cut-off date for this ESR is 09 JAN 2015.
- 'Variable frequency' indicates patients who changed the treatment regimen at least once after 1st infusion beyond 7 days into extension. All other treatment arms are based on 1st infusion after 7 days into extension.
- Asia includes South Korea

Table 5–16: Patient assessment of adequacy of hemostasis for treatment of bleeds for the Korean, Asian and non-Asian subgroups – (Part A main ITT population)

	On-demand	Prophylaxis	Total
Korean	**n = 1**	**n = 7**	**n = 8**
Number of bleeds	59 (100.0%)	21 (100.0%)	80 (100.0%)
Missing	0	0	0
Excellent or Good	42 (71.2%)	18 (85.7%)	60 (75.0%)
Excellent	11 (18.6%)	6 (28.6%)	17 (21.3%)
Good	31 (52.5%)	12 (57.1%)	43 (53.8%)
Moderate	7 (11.9%)	3 (14.3%)	10 (12.5%)
Poor	10 (16.9%)	0	10 (12.5%)
Asian	**n = 5**	**n = 27**	**n = 32**
Number of bleeds	167 (100.0%)	86 (100.0%)	253 (100.0%)
Missing	0	0	0
Excellent or Good	73 (43.7%)	67 (77.9%)	140 (55.3%)
Excellent	11 (6.6%)	20 (23.3%)	31 (12.3%)
Good	62 (37.1%)	47 (54.7%)	109 (43.1%)
Moderate	78 (46.7%)	14 (16.3%)	92 (36.4%)
Poor	16 (9.6%)	5 (5.8%)	21 (8.3%)
Non-Asian	**n = 15**	**n = 85**	**n = 100**
Number of bleeds	219 (100.0%)	230 (100.0%)	449 (100.0%)
Missing	3 (1.4%)	6 (2.6%)	9 (2.0%)
Excellent or Good	179 (82.9%)	189 (82.2%)	368 (82.0%)
Excellent	70 (32.4%)	87 (38.8%)	157 (35.7%)
Good	109 (49.8%)	102 (44.3%)	211 (47.0%)
Moderate	37 (16.9%)	33 (14.3%)	70 (15.6%)
Poor	0	2 (0.9%)	2 (0.47%)

ITT = intent-to-treat; n = number of patients
Note: Asia includes South Korea

안전성결과

[TEAEs]

Table 5–20: Overall summary of number of patients with TEAEs in Part A main study by Korean, Asian, and non-Asian subgroups (Part A safety population)

	Korean n = 8 (100%)	Asian n = 32 (100%)	Non-Asian n = 102 (100%)
Number of patients (%) with the specified TEAE:			
Any TEAE	3 (37.5%)	19 (59.4%)	81 (79.4%)
Any study drug-related TEAE	0	4 (12.5%)	8 (7.8%)
Any TEAE related to procedures required by the protocol	1 (12.5%)	2 (6.3%)	3 (2.9%)
Maximum intensity for any TEAE			
Mild	3 (37.5%)	14 (43.8%)	47 (46.1%)
Moderate	0	3 (9.4%)	24 (23.5%)
Severe	0	2 (6.3%)	10 (9.8%)
Maximum intensity for study drug-related TEAE			
Mild	1 (25.0%)	4 (12.5%)	3 (2.9%)
Moderate	0	0	3 (2.9%)
Severe	0	0	2 (2.0%)
TEAE related deaths	0	0	0
Any TE-SAE	0	4 (12.5%)	9 (8.8%)
Any study drug-related TE-SAE	0	0	2 (2.0%)
Any TE-SAE related to procedures required by the protocol	0	0	1 (1.0%)
Discontinuation of study drug due to TEAE	0	0	2 (2.0%)
Discontinuation of study drug due to TE-SAE	0	0	1 (1.0%)

n = number of patients; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event; TE-SAE = treatment-emergent serious adverse event
Note: Asia includes South Korea

Table 5–21: Overall summary of number of patients with TEAEs in Part A (main study + extension) by Korean, Asian, and non-Asian subgroups (Part A safety population in extension)

	Korean n = 7 (100%)	Asian n = 30 (100%)	Non-Asian n = 91 (100%)
Number of patients (%) with the specified TEAE:			
Any TEAE	5 (71.4%)	24 (80.0%)	83 (91.2%)
Any study drug-related TEAE	0	4 (13.3%)	9 (9.9%)
Any TEAE related to procedures required by the protocol	1 (14.3%)	2 (6.7%)	5 (5.5%)
Maximum intensity for any TEAE			
Mild	4 (57.1%)	15 (50.0%)	29 (31.9%)
Moderate	1 (14.3%)	5 (16.7%)	39 (42.9%)
Severe	0	4 (13.3%)	15 (16.5%)
Maximum intensity for study drug-related TEAE			
Mild	0	4 (13.3%)	4 (4.4%)
Moderate	0	0	3 (3.3%)
Severe	0	0	2 (2.2%)
TEAE related deaths	0	0	0
Any TE-SAE	0	6 (20.0%)	22 (24.2%)
Any study drug-related TE-SAE	0	0	3 (3.3%)
Any TE-SAE related to procedures required by the protocol	0	0	1 (1.1%)
Discontinuation of study drug due to TEAE	0	0	2 (2.2%)
Discontinuation of study drug due to TE-SAE	0	0	2 (2.2%)

n = number of patients; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event; TE-SAE = treatment-emergent serious adverse event

(참고) 노출일(Exposed days/time)

Table 5–18: Summary of exposure days by Korean, Asian, and non-Asian subgroups (Part A main ITT population)

	On-demand	Prophylaxis	Total
Korean	**n = 1**	**n = 7**	**n = 8**
Exposure days			
Mean ± SD	75.0	62.9 ± 10.7	64.4 ± 10.8
Median (range)	75.0	60.0 (48 – 79)	61.0 (48 – 79)
Sum	75.0	440.0	515.0
≥ 50 exposure days			
No	0	1 (14.3%)	1 (12.5%)
Yes	1 (100.0%)	6 (85.7%)	7 (87.5%)
Asian	**n = 5**	**n = 27**	**n = 32**
Exposure days			
Mean ± SD	51.0 ± 22.9	63.3 ± 11.8	61.3 ± 14.3
Median (range)	58.0 (17 - 75)	60.0 (46 - 87)	60.0 (17 - 87)
Sum	255.0	1708.0	1963.0
≥ 50 exposure days			
No	2 (40.0%)	5 (18.5%)	7 (21.9%)
Yes	3 (60.0%)	22 (81.5%)	25 (78.1%)
Non-Asian	**n = 15**	**n = 85**	**n = 100**
Exposure days			
Mean ± SD	26.2 ± 13.8	59.4 ± 14.5	54.5 ± 18.7
Median (range)	25.0 (9 - 51)	58.0 (4 - 99)	57.0 (4 - 99)
Sum	393.0	5053.0	5446.0
≥ 50 exposure days			
No	14 (93.3%)	18 (21.2%)	32 (32.0%)
Yes	1 (6.7%)	67 (78.8%)	68 (68.0%)

ITT = intent-to-treat; n = number of patients; SD = standard deviation
Note: Asia includes South Korea

Table 5–19: Summary of exposure time and exposure days in extension by Korean, Asian, and non-Asian subgroups (Part A extension ITT population)

			Prophylaxis				
		On-demand	2x/week	Every 5 days	Every 7 days	Variable frequency	Total
Korean		n = 1	n = 1	n = 2	n = 1	n = 2	n = 6
Time in study	Mean ± SD	203.0	210.0	211.5 ± 2.2	361.0	297.6 ± 14.8	264.8 ± 63.8
(days)	Median (range)	203.0	210.0	211.5 (210 - 213)	361.0	297.6 (287 - 308)	250.0 (210 – 361)
	Sum	203.0	210.0	422.9	361.0	595.1	1589.0
Exposure	Mean ± SD	60.0	64.0	44.0 ± 4.2	54.0	46.5 ± 0.7	49.8 ± 8.1
days	Median (range)	60.0	64.0	44.0 (41 - 47)	54.0	46.5 (46 - 47)	47.0 (41 - 64)
	Sum	60.0	64.0	88.0	54.0	93.0	299.0
Asian		n = 5	n = 6	n = 10	n = 6	n = 3	n = 25
Time in study	Mean ± SD	449.4 ± 166.9	450.8 ± 243.1	303.7 ± 182.9	309.5 ± 243.7	270.0 ± 48.8	336.3 ± 204.6
(days)	Median (range)	463.0 (203 - 672)	495.3 (116 - 700)	211.5 (112 - 576)	236.5 (110 - 700)	287.1 (215 - 308)	287.1 (110 - 700)
	Sum	2247.1	2704.8	3037.0	1856.8	810.1	8408.6
Exposure	Mean ± SD	74.0 ± 26.9	134.7 ± 74.3	62.5 ± 37.0	45.8 ± 35.2	54.7 ± 14.2	74.9 ± 56.2
days	Median (range)	74.0 (40 - 112)	146.0 (32 - 222)	44.5 (23 - 124)	37.0 (16 - 103)	47.0 (46 - 71)	54.0 (16 - 222)
	Sum	370.0	808.0	625.0	275.0	164.0	1872.0
Non - Asian		n = 9	n = 18	n = 27	n = 23	n = 14	n = 92
Time in study	Mean ± SD	427.4 ± 65.4	423.4 ± 115.7	521.4 ± 105.9	469.9 ± 119.6	515.4 ± 122.9	484.4 ± 119.3
(days)	Median (range)	436.8 (273 - 511)	440.3 (45 - 671)	496.0 (184 - 672)	469.5 (122 - 672)	513.1 (162 - 675)	472.3 (45 - 675)
	Sum	3846.3	7620.9	14076.7	10807.9	7215.8	39721.2
Exposure	Mean ± SD	35.3 ± 13.5	124.1 ± 35.5	110.5 ± 22.0	67.7 ± 19.4	106.9 ± 37.0	100.9 ± 34.8
days	Median (range)	33.0 (13 - 59)	128.0 (11 - 184)	108.0 (44 - 149)	68.0 (9 - 100)	100.0 (60 - 179)	100.0 (9 - 184)
	Sum	318.0	2233.0	2983.0	1558.0	1497.0	8271.0

ITT = intent-to-treat; n = number of patients; SD = standard deviation

결론

[유효성]

환자의 인구통계학적 정보는 한국인, 아시아인 및 비아시아인 하위군 간 비슷하였지만, 아시아인 환자에서는 약간 더 낮은 수치의 체중 및 BMI가 나타났다. 한국인 환자들에서의 질병 특성에서는 비아시아인 환자와 비교 시 등록 전 12개월 동안 보다 많은 출혈이 있는 보다 중증인 질병 상태를 보였다. 이는 한국인 환자 8명 중 5명에서 시험 전 요법으로서 예방 요법을 사용한 것과 상관관계가 있다.

BAY 94-9027의 임상 유효성에 있어서 관련성 있는 민족 간 차이는 한국인, 아시아인 및 비아시아인 환자들 간에 관찰되지 않았다.

- BAY 94-9027을 사용한 예방 요법은 요청 시 요법과 비교 시 모든 민족 모집단에서 연간 출혈률을 감소시켰다.
- 요법군별 출혈 유형에 있어서 임상적으로 관련성 있는 차이는 한국인, 아시아인 및 비아시아인 모집단 간에 관찰되지 않았다.
- 출혈 부위 및 중증도에 있어서 한국인, 아시아인 및 비아시아인 모집단의 예방 요법군들 간에 임상적으로 관련성 있는 차이는 관찰되지 않았다. 치료 요법과 관계 없이, 대부분의 출혈은 관절 출혈이었다. 모든 민족 하위군 전반에 걸쳐서 모든 출혈의 중증도는 경증 내지 중등도였다.
- 한국인, 아시아인 및 비아시아인 모집단들 간에 임상적으로 관련성 있는 차이는 없었다.

[안전성]

	BAY 94-9027의 임상 안전성에 있어서 관련성 있는 민족 간 차이는 한국인, 아시아인 및 비아시아인 환자들 간에 관찰되지 않았다. TEAE, 약물 관련 TEAE 및 치료 후 발생한 SAE의 발생률 및 유형에 있어서 한국인, 아시아인 및 비아시아인 모집단 간에 임상적으로 관련성 있는 차이는 없었다. 활력 징후, FVIII 억제인자 및 ADA의 발생, PEG 정량화에 대한 정기적인 모니터링에서 도출된 결과 및 평가에서는 한국인, 아시아인 및 비아시아인 모집단 간에 임상적으로 관련성 있는 차이가 나타나지 않았다. 모든 민족 모집단에서, BAY 94-9027은 긍정적인 안전성 및 내약성 프로필을 보였다. [참고] 약동학 근거 사전에 치료를 받은 혈우병 환자들에서 민족 인자가 FVIII의 유효성 및 안전성에 미치는 영향을 기술하는 문헌상의 보고서는 없다. BAY 94-9027의 PK에 있어서 민족간 차이는 존재할 가능성이 매우 낮은데, 그 이유는 단백질 제제인 BAY 94-9027의 제거가 유전학적 다양성을 가진 약물-대사 효소와 함께 제거됨으로써 매개되지 않기 때문이다. 한국인 대상으로 PK를 실시하지 않았으나, 비구획 분석에 근거한 PK 자료는 아시아인 환자 5명과 비아시아인 환자 31명에서 활용 가능하다. 전반적으로, 아시아인 환자에 대한 AUCnorm, Cmax.norm 및 t1/2 수치는 비아시아인 환자에서 관찰된 수치의 범위 내에 있다. 결론적으로, PK 특성에 있어서 유의한 민족 간 차이는 아시아인 및 비아시아인 환자에 대해 관찰되지 않았다. 이는 PK 분석 결과와 일치한다.

6.6.1 가교평가에 대한 심사자의견

- BAY 94-9027의 임상 유효성 및 안전성에서는 민족간의 차이는 보이지 않은 것으로 사료됨

6.7 임상에 대한 심사자의견

- 중증 A형 혈우병이 있는 청소년 및 성인(12~65세) 대상으로 실시한 '제II/III상 공개, 다기관, 안전성, 유효성시험 결과 우수한 유효성이 입증되었으며, 사망, 아나필락스, 혈전색전증 등 심각한 부작용이 보고되지 않았음. 다만, 과민반응, 억제인자, PEG에 대한 면역반응 등에 대해 주의깊은 모니터링이 필요함

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

국가	허가(승인)일	제품명
미국	2018.08.29.	Jivi
일본	2018.09.21.	Jivi
캐나다	2018.10.18.	Jivi
유럽연합	2018.11.22.	Jivi
스위스	2019.06.18.	Jivi

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

• 국내유사제품(애디노베이트, 엘록테이트주) 허가사항 비교표 제출

	해당 허가 품목	기허가 유사제품	
제품명	지비주 [다목토코그알파페골 (혈액응고인자VIII, 유전자재조합)]	애디노베이트주 [루리옥토코그알파페골 (혈액응고인자VIII,유전자재조합)]	엘록테이트주 [에프모록토코그알파 (혈액응고인자VIII, 유전자재조합)]
성분명	다목토코그알파페골	루리옥토코그알파페골	에프모록토코그알파
업체명	바이엘코리아(주)	한국다케다제약(주)	㈜사노피-아벤티스코리아
허가일자	-	2018.01.31	2017.08.29.
효능효과	이 약은 이전에 치료받은 적이 있는 혈우병 A환자(혈액응고 제8인자의 선천성 결핍) 성인 및 청소년(12세 이상)에서 다음의 경우에 사용된다. • 출혈 에피소드의 보충요법(on-demand) 및 억제 • 수술 전후 출혈의 관리 • 출혈 에피소드의 빈도 감소를 위한 일상적 예방요법(routine prophylaxis) 이 약은 본 빌레브란트 환자의 치료에는 사용되지 않는다.	이 약은 소아, 청소년 및 성인 혈우병 A 환자(혈액응고 제8인자의 선천성 결핍)에서 다음의 경우에 사용된다. • 출혈 시 보충요법(on-demand) 및 출혈의 억제 • 수술 전후 관리 • 출혈 빈도 감소를 위한 일상적 예방요법(routine prophylaxis) 이 약은 본 빌레브란트 환자의 치료에는 사용되지 않는다.	A형 혈우병(선천성 VIII 인자 결핍) 환자에서의 - 출혈 억제 및 예방 - 수술전후 관리 (외과적 수술 시 출혈 억제 및 예방) - 출혈의 빈도 감소 또는 예방을 위한 일상적인 예방요법 이 약은 본 빌레브란트 인자를 함유하고 있지 않으므로 본 빌레브란트 (von Willebrands disease) 환자의 치료에는 사용하지 않는다.
용법용량	이 약은 정맥주사용으로 사용한다. 이 약은 혈우병에 대한 치료 경험이 있는 의사의 감독 하에 투여되어야 한다. 지혈을 위한 보충요법의 투여량과 투여기간은 환자의 필요(체중, 지혈 기능의 이상, 출혈의 부위 및 정도/중증도 및 제8인자 필요 레벨)에 따라 개별적으로 결정되어야 한다. 제8인자의 단위는 국제단위(International Units, IU)로 표기하며, 이는 현재 제8인자 제품의 WHO 농도 기준에 따른 것이다. 제8인자의 혈장 내 활성은 % (정상 사람 혈장과 비교하여) 또는 IU (혈장 내	용해한 후 정맥 주사용으로만 사용한다. 용량 • 이 약의 바이알 라벨에는 혈액응고 제8인자(이하 제8인자)의 실제 역가가 국제단위(IU)로 표시되어 있다. 이 실제 역가는 명목 바이알 역가/함량보다 더 높을 수도 있고, 더 낮을 수도 있다. 1 국제단위는 정상 사람 혈장 1 mL에 함유된 제8인자의 활성에 해당한다. • 이 약의 용량 및 투여기간은 제8인자의 결핍정도, 출혈부위 및 출혈정도, 환자의 임상적 상태에 따라 결정된다. 중대하거나 생명을 위협하는 출혈	이 약은 재구성한 후 정맥주사용으로만 사용한다. 이 약은 A형 혈우병에 대한 치료경험이 있는 의사의 감독 하에 투여하여야 한다. 이 약 한 바이알은 라벨에 표시된 국제단위 역가에 해당하는 재조합 VIII인자 (recombinant FVIII)를 함유한다. 이 약 1 IU는 정상사람 혈장 1 mL당 VIII인자의 활성과 동등하다. 이 약의 투여 용량 및 기간은 VIII인자 결핍정도, 출혈 부위 및 범위, 환자의 임상적 상태에 따라 결정된다. 생명을 위협하는 출혈이나 대수술의 경우

	제8인자 국제 기준과 비교하여)중 선호되는 것으로 표기된다. 제8인자의 1IU는 정상 사람 혈장 1mL에 함유된 제 8인자의 활성에 해당한다. 제8인자의 투여량 계산은 Kg당 1IU의 제8인자가 혈장 내 제8인자의 활성을 정상 혈장내 활성의 1.5-2.5%만큼 증가시킨다는 경험적 연구 결과를 바탕으로 한 것이다. 치료효과를 평가하는 데 가장 중요한 요소는 혈액응고 제8인자의 임상효과이다. 때로는 만족스러운 임상결과를 얻기 위해서 계산된 투여량보다 더 투여하는 게 필요할 수도 있다. 만약 계산된 투여량으로 예상했던 제 8인자의 농도가기대치에 못 미치거나 출혈이 조절되지 않으면, 환자 체내의 억제인자(Circulating inhibitor) 또는 항페길화 항체(anti-PEG antibodies)의 존재 여부를 의심해야 한다 (2. 다음 환자에게 신중히 투여할 것 2)중화항체(억제인자), 3) PEG(Polyethylene Glycol)에 대한 면역반응 참조). 투여 속도 이 약을 전체 투여량에 따라 1-15분동안 정맥 주사로 투여한다. 환자 개개인의 반응에 따라 투여 속도를 조절한다 (최대 주입 속도: 2.5mL/분) 이 약의 각 바이알 라벨에는 혈액응고 제 8인자(이하 제 8인자, VIII인자)의 실제 역가가 국제단위(IU)로 표시되어 있다. 표시된 역가는 비색법(chromogenic assay)에 근거를 하고 있다. 최대 권장 투여 용량은 약6000 IU이다 (바이알 크기로 반올림됨) (14. 전문가를 위한 정보 2) 임상시험정보 참조). 출혈 시 보충요법 (On demand treatment) 이 약의 투여량의 계산은 체중 1kg당 제 8인자 1IU가 제 8인자 혈중 농도를 2IU/dL 증가시킨다는 경험적 연구 결과에 근거하고 있다. 이 약의 투여량은 다음의 계산식을 사용하여 결정된다: 투여량 (IU) = 체중(kg) x 필요한 제 8인자 증가치	의 경우, 보충요법에 대한 주의 깊은 모니터링이 필요하다. • 역가는 one-stage 응고 분석법을 사용하여 측정한다. 혈장 내 제8인자 수준은 one-stage 응고 분석법을 사용하여 임상적으로 모니터링 할 수 있다. • 이 약의 투여량을 계산하는 방법은 체중 1kg 당 이 약 1 IU가 혈장 내 제8인자의 수준을 혈장 dL 당 2 IU 만큼 증가시킨다는 경험적 연구 결과를 바탕으로 한 것이다. 다음 식을 사용하여 dL 당 IU (또는 정상의 %) 로 표시된 제8인자 수준의 예상 체내 최고 증가분 및 제8인자 수준의 원하는 체내 최고 증가분을 얻기 위한 투여량을 추정한다. • 환자들마다 약동학(예, 청소율, 반감기, 체내 회복률) 및 임상적 반응이 각기 다르다. 이 약의 투여량과 빈도는 개개 환자의 임상적 반응을 근거로 하여 조정한다. 출혈 시 보충요법(On-demand) 및 출혈의 억제 출혈 시 보충요법 및 출혈의 억제를 위한 이 약의 투여 지침은 아래 표 1과 같다. 혈장 내 제8인자 활성 수준은 제시된 혈장 수준 이상으로 유지되어야 한다(IU/dL 또는 정상의 %). 표 1. 출혈 시 보충요법 및 출혈 억제를 위한 용량  a 투여량 (IU/kg) = 원하는 제8인자의 상승 정도 (IU/dL 또는 정상의 %) x 0.5(IU/dL 당 IU/kg) 수술 전후 관리	에는 주의 깊은 대체요법의 조절이 특히 중요하다 (표1 참고). 투여용량은 아래 지침에 따라 추정할 수 있으나, VIII인자의 활성 분석과 같은 일상적인 표준 실험실적 검사를 수행할 것을 권장한다. 투여량 계산 이 약 1 IU는 체중 kg 당 VIII인자의 혈중활성도를 2 % [IU/dL]까지 증가시킬 것으로 예상한다. 이 약은 연장된 순환 반감기를 갖는 것으로 나타났다. IU/dL(또는 정상 %)로서 표현되는 VIII인자 활성에 대해 예상되는 생체 내 피크의 증가 및 필요한 용량은 다음의 식을 사용하여 계산한다. IU/dL(또는 정상 %) = [총 용량(IU)/체중(kg)] x 2 (IU/kg 당 IU/dL) 또는 용량(IU) = 체중(kg) x 필요한 VIII인자 증가치 (IU/dL 또는 정상 %) x 0.5 (IU/dL당 IU/kg) 환자의 약동학적 반응(반감기, 회복률(in vivo) 등) 및 임상적 반응은 다양할 수 있다. 이 약의 용량 및 투여빈도는 개별 환자의 임상적 반응에 따라 조정한다. 12세 미만의 소아에서 용량 조절이 필요할 수 있다. 12세 이상의 환자의 경우 용량 조절은 대체로 필요하지 않다. 출혈의 억제·예방 및 수술전후 관리 이 약의 용량 및 투여빈도는 환자의 임상적 상태에 따라 결정한다. 최대 활성 시간이 연장될 것으로 예상하지 않는다.

(정상의 % 또는 IU/dL) x 예상된/관찰된 회복률의 상대적 수치 (예를 들어 회복률이 IU/kg 당2.0 IU/dL일 경우 0.5)
제 8인자의 예상 증가치 (IU/dL 또는 정상의 %) = [총 용량 (IU)/체중(kg)]x2 (IU/kg 당IU/dL).
회복률 "2%"는 "이 약 1IU/kg이 제 8인자의 활성을 2% 증가시킴"을 의미한다.
이 약의 필요한 용량은 출혈 양상이나 출혈 정도에 따라 결정된다.
아래 표에 나타난 출혈이 발생한 경우, 제 8인자활성이 주어진 시간동안 제시된 혈장 내 활성 수준([정상의 %] [IU/dL])이하로 떨어져서는 안된다. 출혈 발생 시용량 결정은 아래의 표를 참고한다.

표 1: 12세 이상의 청소년 및 성인에게서 출혈이 발생한 경우 및 출혈 시 보충요법 시 투여량 결정 지침

출혈/출혈성 이벤트의 수준	필요한 혈중 제 8인자 농도 (% 또는 IU/dL)	투여 간격 (시간)	치료 기간
경미한 출혈 (예, 초기 혈관절증, 경증 근육 출혈,구강 출혈)	20-40	매 24-48 시간마다 반복투여	출혈이 해소될 때까지
중등도의 출혈 (예, 보다 광범위한 혈관절증, 근육 출혈 또는 혈종)	30-60	매 24-48 시간마다 반복투여	출혈이 해소될 때까지
중증의 출혈 (예, 두개 내, 복강 내 또는 흉곽 내 출혈, 위장 출혈, 중추신경계 출혈, 인두뒤 또는 후복막 공간 또는 장요근초 내 출혈, 생명 또는 사지를 위협하는 정도의 출혈)	60-100	매 8-24 시간마다 반복투여	출혈이 해소될 때까지

수술 전후 관리
수술 전후 관리를 위한 이 약의 투여 지침은 아래 표2와 같다.
제8인자 활성도가 목표 범위 혹은 그 이상으로 유지될 수 있도록 한다.

수술 전후 관리를 위한 이 약의 투여 지침은 아래 표 2와 같다. 제8인자 활성도가 목표 범위 혹은 그 이상으로 유지될 수 있도록 한다.

표 2. 수술 전후 관리를 위한 용량

표 2. 수술 전후 관리를 위한 용량

수술 유형	요구되는 제8인자 수준 (IU/dL 또는 정상의 %)	투여량 (IU/kg)	투여 간격 (시간)	투여기간
소수술 (경미한 출혈) 발치 등	30-60	15-30	수술 전 1 시간 이내에 투여함. 필요 시 24시간 후에 반복 투여함.(12세 미만은 12-24 시간 후에 반복 투여함.)	출혈이 해소될 때까지 필요에 따라 단회 혹은 반복 투여함.
대수술 (중등도의 출혈) 두개 내, 복강 내 또는 개흉 수술, 관절 치환술	80-100 (수술 전후)	40-50	100% 활성에 도달하기 위해 수술 전 1 시간 이내에 투여함. 제 8인자 활성이 목표 범위 내로 유지될 수 있도록 8-24 시간마다 반복 투여함. (12세 미만은 6-24 시간마다 반복 투여함.)	상처가 적절히 치유될 때까지 투여함.

아래 표에 나타난 출혈이 발생하는 경우, VIII인자 활성이 주어진 시간 동안 제시된 혈장 내 활성 수준 (정상의 % 또는 IU/dL) 이하로 떨어져서는 안된다. 출혈이 발생한 경우와 수술 용량 결정에 아래 표를 참조한다.

표1: 출혈이 발생한 경우와 수술 시 용량 결정

표1: 출혈이 발생한 경우와 수술 시 용량 결정

출혈의 정도 / 수술 유형	필요한 혈중 VIII 인자 농도 (% 또는 IU/dL)	투여 빈도 (시간) / 치료 기간 (일)
출혈 조기 혈관절증, 근육 출혈 또는 구강 출혈	20 ~ 40	출혈이 해소되거나(통증을 통해 판단) 치료될 때까지 적어도 하루 동안, 매 12 ~ 24시간마다 반복투여 한다.[1]
보다 심한 혈관절증, 근육 출혈 또는 혈종	30 ~ 60	통증과 급성 기능장애가 해소될 때까지, 3 ~ 4일 또는 그 이상 동안, 매 12 ~ 24시간마다 반복투여 한다.[1]
생명을 위협하는 정도의 출혈	60 ~ 100	위협이 해소될 때까지 매 8 ~ 24시간마다 반복투여 한다.
수술 경미한 수술, 발치 포함	30 ~ 60	치료될 때까지 적어도 하루 동안, 매 24시간마다 반복투여 한다.
대수술	80 ~ 100 (수술 전/후 모두)	어느 정도 상처가 회복될 때까지 매 8 ~ 24시간마다 반복투여하고, 그 후로는 적어도 추가 7일 동안 VIII인자 활성을 30 ~ 60 % (IU/dL)로 유지할 수 있도록 치료를 계속한다.

1 일부 환자 및 상황에서는 투여 간격을 최대 36 시간까지 연장할 수 있다.

표2. 12세 이상의 청소년 및 성인에게서 수술 전후 관리(수술 중의)를 위한 투여량 결정 지침

수술 종류	필요한 제 8 인자 농도 (% 또는 IU/dL)	투여 간격 (시간)	투여 기간 (일)
경미한 수술 (예. 발치)	30-60 (수술 전후)	매 24시간마다	출혈이 해소될 때까지 최소 1일
대수술 (두개 내, 복강 내, 흉곽 내 또는 관절 치환술)	80-100 (수술 전후)	매 12-24시간마다 반복 투여	상처가 적절히 치유될 때까지 투여함. 그 후로는 적어도 추가 7일 동안 제 8인자 활성을 30 ~ 60 % (IU/dL)로 유지할 수 있도록 치료를 계속한다.

일상적 예방요법 (Routine prophylaxis)

초기 권장 용량은 30~40 IU/kg 투여이며 매1주마다 2번씩 투여한다.
출혈 에피소드에 따른 조절 요법:
◦ 5일 간격 45~60 IU/kg 투여요법으로 조절할 수 있다
◦ 개개인에 따라 투여간격을 더 줄이거나 늘려서 요법을 조절할 수 있다.

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	바이엘코리아㈜	허가일	
제품명	지비주[다목토코그알파페골(혈액응고인자VIII, 유전자재조합)]	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	v1.2 (2022.05.23)
주성분 및 함량	혈액응고인자VIII 500IU, 1000IU, 2000IU, 3000IU		
효능·효과	이 약은 이전에 치료받은 적이 있는 혈우병 A환자(혈액응고 제8인자의 선천성 결핍) 성인 및 청소년(12세 이상)에서 다음의 경우에 사용된다. • 출혈 에피소드의 보충요법(on-demand) 및 억제 • 수술 전후 출혈의 관리 • 출혈 에피소드의 빈도 감소를 위한 일상적 예방요법(routine prophylaxis) 이 약은 본 빌레브란트 환자의 치료에는 사용되지 않는다.		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
· 혈액응고인자VIII(FVIII)억제인자의 발생 · 과민반응 · 폴리에틸렌 글리콜(PEG)항체와 관련된 약물 효과 부족을 특징으로 하는 임상반응	일반적인 의약품 감시 활동 시판 후 사용성적조사	첨부문서 환자용 사용 설명서전 문가용 설명자료
2. 중요한 잠재적 위해성		
· 12세 미만 환자에서의 허가 외 사용	일반적인 의약품 감시 활동 시판 후 사용성적조사	첨부문서
3. 부족정보		
· 잠재적인 장기적 PEG 관련 약물이상반응 · 2세 미만 환자 또는 이전에 치료 경험이 없는 환자에서의 사용 · 중증 간장애가 있는 환자에서의 사용 · 중증 신장애가 있는 환자에서의 사용 · 임부 및 수유부를 포함한 여성에서의 사용 · 65세가 넘는 고령 환자에서의 사용	일반적인 의약품 감시 활동 시판 후 사용성적조사	첨부문서