의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2021.12.24.</td><td>접수번호</td><td>20210284557</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">(주)사노피-아벤티스코리아</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">프랄런트펜주300mg(알리로쿠맙)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">알리로쿠맙</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 : 용액주사제
함량 : 1 프리필드펜(2.0 밀리리터) 중 알리로쿠맙 300.0 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="2">신청
사항</td><td>효능효과</td><td colspan="3">원발성 고콜레스테롤혈증 및 혼합형 이상지질혈증, 죽상경화성 심혈관계 질환</td></tr>
<tr><td>용법용량</td><td colspan="3">이 약은 2주에 1회 피하주사로 투여하며, 일반적인 시작 용량은 75mg이다.
(상세내용 생략)</td></tr>
<tr><td rowspan="6">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2023.02.13.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">미국(FDA) : -
유럽(EMA) : 2020.08.19. 허가</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>첨단제품허가담당관</td><td>허가담당자</td><td>박지혜 심사원, 남주선 연구관, 김남수 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과
바이오의약품품질관리과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 김지원(권도연) 주무관, 도희정 연구관, 장정윤(정지원) 과장
(기시) 최예진 주무관, 도희정 연구관, 장정윤(정지원) 과장
(RMP) 권도연(이진영) 주무관, 김영림 연구관, 김은주 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>바이오의약품품질관리과</td><td>GMP
담당자</td><td>조성혜(조미나) 심사원, 이경욱 사무관, 김은주 과장</td></tr>
</table>

* 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

1) 원발성 고콜레스테롤혈증 및 혼합형 이상지질혈증 이 약은 원발성 고콜레스테롤혈증 (이종접합 가족형 및 비가족형) 또는 혼합형 이상지질혈증을 가진 성인 환자의 치료를 위하여, 식이요법에 대한 보조요법으로서 사용한다. - 최대 내약 용량의 스타틴으로 충분히 LDL-콜레스테롤이 조절되지 않는 환자에서, 스타틴 또는 스타틴 및 다른 지질 저하 치료제와 병용하여 사용한다. - 스타틴 불내성 환자 (statin intolerance)에서 단독으로 또는 다른 지질 저하 치료제와 병용하여 사용한다. 2) 죽상경화성 심혈관계 질환 이 약은 확립된 죽상경화성 심혈관계 질환을 가진 성인 환자에서 LDL-C 수준을 저하시켜 심혈관 위험을 감소시키기 위하여, 다른 위험 인자들의 교정에 대한 보조요법으로서 사용한다. - 최대 내약 용량의 스타틴 또는 스타틴 및 다른 지질 저하 치료제와 병용하여 사용한다. - 스타틴 불내성 환자 (statin intolerance) 또는 스타틴이 금기인 환자에서 단독으로 또는 다른 지질 저하 치료제와 병용하여 사용한다.

○ 용법·용량

용량 이 약의 투여를 시작하기 전에, 고지혈증 또는 혼합형 이상지질혈증의 2차 원인 (예: 신장 증후군, 갑상선 기능 저하증)은 먼저 제거되어야 한다. 이 약은 2주에 1회 피하주사로 투여하며, 일반적인 시작 용량은 75mg이다. 단, LDL-콜레스테롤의 큰 감소(60% 초과)가 필요한 환자들에게는 2주에 1회 150mg, 또는 4주(1개월)에 1회 300mg을 피하주사로 투여하는 것을 시작 용량으로 고려할 수 있다. 이 약의 용량은 기저 LDL-콜레스테롤 수치, 치료 목표 및 치료 반응과 같은 환자의

특성에 따라 개별적으로 조절할 수 있다. 보통 투여 시작 (또는 용량 적정) 4-8주 후에 지질 수치를 평가하여, 그에 따라 용량을 증감할 수 있다. 만약 75mg을 2주에 1회 투여하는 환자 또는 300mg을 4주(1개월)에 1회 투여하는 환자에서 추가적인 LDL-콜레스테롤 감소가 필요하다면, 150mg을 2주에 1회 투여하는 최대 용량으로 조절할 수 있다.
이 약의 투여를 잊은 경우 환자는 생각난 즉시 이 약을 투여하여야 하며, 이후부터는 기존에 정해진 투여일에 다시 투여하여야 한다.

용법
이 약은 피하 주사용으로, 넓적다리, 복부 또는 상완 부위에 투여한다. 매 투여 시마다 주사 부위를 순환하여 투여하는 것이 권고된다.
일광화상, 피부 발진, 염증, 피부 감염과 같은 활성 피부 질환이나 상처가 있는 부위를 통하여 이 약을 주사하여서는 안 된다.
이 약을 다른 약과 동일한 주사 부위에 함께 주사하여서는 안 된다.
이 약은 환자 스스로 주사하거나 또는 보호자가 주사할 수 있다. 그 전에 의료진으로부터 적합한 피하 주사법을 교육받아야 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것
이 약 또는 이 약의 구성 성분에 과민증이 있는 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 알레르기 반응
이 약의 임상시험에서 과민반응, 동전습진, 두드러기, 과민혈관염과 같이 드물고 때때로 중대한 알레르기 반응뿐만 아니라, 가려움증을 포함한 일반적인 알레르기 반응이 보고된 적이 있다. 국외 시판 후 경험에서 혈관 부종이 보고되었다. 중대한 알레르기 반응의 징후나 증상이 나타나면, 반드시 이 약의 투여를 중단하고 적절한 대증요법을 시작해야 한다.
2) 신기능 장애
임상 시험에서 중증의 신기능 장애 환자(eGFR < 30 mL/분/1.73 m2)에 투여한 경험은 제한적이었다. 이러한 환자에는 신중히 투여해야 한다.
3) 간기능 장애
중증의 간기능 장애 환자(Child-Pugh C)에 대한 시험은 수행되지 않았다. 이러한 환자에는 신중히 투여해야 한다.

3. 약물이상반응

안전성 프로파일 요약

원발성 고지질혈증 및 혼합형 이상지질혈증 환자가 포함된 10개의 3상 대조 임상시험에서, 가장 흔하게 발생한 약물이상반응은 국소 주사부위 반응(6.1%), 상기도 징후 및 증상(2.0%), 가려움증(1.1%)이었다. 치료 중단으로 이어진 가장 흔하게 발생한 약물이상반응은 국소 주사부위 반응이었다.

심혈관계 질환(급성 관상동맥증후군) 환자가 포함된 임상시험(ODYSSEY OUTCOMES)에서 안전성 프로파일은 3상 대조 임상시험에서 기술된 전반적인 안전성 프로파일과 일관되었다.

3상 임상시험에서 75 mg과 150 mg 용량 간 안전성 프로파일의 차이는 관찰되지 않았다.

약물이상반응의 목록

약물이상반응의 빈도는 3상 임상시험 통합자료의 발생률을 근거로 산출되었다. 약물이상반응은 신체 기관계에 따라 분류하였으며, 빈도는 다음과 같이 정의하였다: 매우 흔하게 (10 % 이상); 흔하게 (1 % 이상 10 % 미만); 흔하지 않게 (0.1 % 이상 1 % 미만); 드물게 (0.01 % 이상 0.1 % 미만); 매우 드물게 (0.01 % 미만), 알려지지 않음 (이용 가능한 자료로부터 추정할 수 없음)

[표 1] 대조 임상시험 및 국외 시판후 조사에서 보고된 약물이상반응

신체 기관계	흔하게	드물게	빈도 불명
면역계		과민반응, 과민혈관염	
호흡기계, 흉부 및 종격	상기도 징후 및 증상*		
피부 및 피하조직	가려움증	두드러기, 동전습진	혈관부종
기타 및 투여부위	주사부위 반응**		독감 유사 증후군 (Flu-like illness)

*구강인두통, 콧물, 재채기 포함

**홍반/붉음, 가려움, 부기, 통증/압통 포함

1) 특정 이상사례

국소 주사부위 반응

이 약 투여군의 6.1 %에서, 위약 대조군의 4.1 %에서 홍반/붉음, 가려움증, 부기 및 통증/압통을 포함하는 국소 주사부위 반응이 보고되었다. 대부분의 주사부위 반응은 일시적이었고 경증이었다. 국소 주사부위 반응으로 인한 투여 중단율은 두 군간 유사하였다 (이 약 투여군 0.2 % vs. 위약군 0.3 %).

ODYSSEY OUTCOMES 시험에서, 위약 대조군에 비해 이 약 투여군에서 주사 부위 반응이 빈번하였다 (이 약 투여 군 3.8 % vs. 위약군 2.1 %).

전신 알레르기 반응
전신 알레르기 반응은 위약군 (7.0 %) 대비 이 약 투여군(8.1 %)에서 더 빈번하게 보고되었으며, 주로 가려움증의 발현율 차이 때문이었다. 가려움증 사례는 전형적으로 경증이며 일시적이었다. 또한 이 약의 대조 임상시험에서 과민반응, 동전습진, 두드러기, 과민혈관염과 같이 드물고 때때로 심한 알레르기 반응이 보고된 적이 있다. ODYSSEY OUTCOMES 시험에서, 일반 알레르기 반응은 두 군에서 유사(이 약 투여군 7.9 % vs. 위약군 7.8 %)하였으며, 가려움증 발현율의 차이는 없었다.
2) 특정 환자군
고령자: 75세 이상의 환자에서 안전성 문제가 관찰되지는 않았으나, 고령 환자군에 대한 자료는 제한적이다. 원발성 고콜레스테롤 혈증 및 혼합형 이상지질혈증 환자에 대한 3상 대조 임상시험에서 이 약을 투여 받은 65세 이상의 환자는 총 1158명(34.7 %), 75세 이상의 환자는 241명(7.2 %) 였다. ODYSSEY OUTCOMES 시험에서, 이 약을 투여 받은 65세 이상의 환자는 총 2505명(26.5 %), 75세 이상의 환자는 493명(5.2 %) 이었다. 고령에 따른 이 약의 안전성과 유효성의 유의한 차이는 관찰되지 않았다.
3) 4주 간격 투여 요법
4주(1개월)에 1회 이 약 300mg을 투여받은 환자에서의 안전성 프로파일은 2주에 1회(Q2W) 투여한 임상 시험 프로그램에서의 안전성 프로파일과, 국소 주사 부위 반응 비율이 높은 것을 제외하고, 전반적으로 유사하였다. 국소 주사 부위 반응은 4주에 1회 300mg 투여군에서 16.6%, 위약군에서 7.9% 빈도로 보고되었다. 4주에 1회 300mg 투여군은 투여 빈도에 대한 눈가림을 유지하기 위하여 위약을 교차로 투여받았으며, 위약을 투여받았을 때를 제외한 주사 부위 반응의 빈도는 11.8% 였다. 주사 부위 반응으로 인한 투약 중단은 4주에 1회 300mg 투여군에서 0.7%, 위약군에서 0%였다.
4) 25 mg/dL 미만의 LDL-콜레스테롤
모든 임상시험에서, 지질 저하 치료 배경요법은 시험 설계에 따라 조절할 수 없었다. 25 mg/dL (0.65 mmol/L) 미만의 LDL-콜레스테롤 (LDL-C) 수치는 기저 LDL-C 수치 및 이 약의 용량에 의존적이었다.
대조 임상시험 통합 자료에서, 시작용량으로 이 약 75mg Q2W을 투여하고 환자의 LDL-C 수치가 70mg/dL 또는 100mg/dL(1.81 mmol/L 또는 2.59 mmol/L) 미만이 아닌 경우 150mg Q2W로 증량하였을 때, 기저 LDL-C가 100mg/dL 미만인 환자의 29.3%와 이 약으로 치료받은, 기저 LDL-C가 100mg/dL 이상인 환자의 5.0%의 LDL-C 수치가 연속 2회 25mg/dL(0.65 mmol/L) 미만이었다. ODYSSEY OUTCOMES 시험에서, 이 약 75mg Q2W을 투여하고 환자의 LDL-C 수치가 50mg/dL(1.29 mmol/L) 미만이 아닌 경우 150mg Q2W로 증량하였을 때, 기저 LDL-C가 100mg/dL 미만인 환자의

54.8%와 이 약으로 치료 받은, 기저 LDL-C가 100mg/dL 이상인 환자의 24.2%의 LDL-C 수치가 연속 2회 25mg/dL(0.65 mmol/L) 미만이었다.
비록 이 약 시험에서 매우 낮은 LDL-C와 관련한 이상사례는 확인되지 않았지만, 매우 낮은 수치의 LDL-C가 지속될 때의 장기적인 영향은 알려져 있지 않다.
5) 면역반응 / 항약물항체(ADA)
ODYSSEY OUTCOMES 시험에서, 이 약 75 mg 및/또는 150 mg Q2W을 투여한 환자의 5.5 %, 위약군의 1.6 %에서 항약물항체 반응이 나타났으며, 이중 대부분은 일시적이었다. 지속적 ADA 반응이 이 약 투여군의 0.7 %, 위약군의 0.4 %에서 관찰되었다. 이 약 투여군의 0.5 %, 위약군의 0.1 % 미만에서 중화 항체(NAb) 반응이 관찰되었다.
NAb를 포함한 ADA 반응은, 낮은 역가였고, ADA 음성인 환자에 비해 높은 국소 주사부위 반응 비율(7.5 % vs 3.6 %)을 제외하면, 이 약의 유효성 또는 안전성에 임상적으로 의미있는 영향을 주지 않았다.
ADA의 존재 하에 지속적으로 이 약을 투여하는 것에 대한 장기 결과는 알려진 바 없다.
이 약 75mg 및/또는 150mg Q2W을 투여한 환자 대상 10개의 위약 및 활성 대조 임상시험의 통합 자료와 이 약 75mg Q2W 또는 300mg를 4주에 1회 투여한 환자(150mg Q2W로 용량 조절된 일부 환자 포함) 대상 별도의 임상시험에서, ADA 및 NAb 검출의 발생률은 ODYSSEY OUTCOMES 시험에서의 결과와 유사하였다.
면역원성 자료는 항약물항체 분석 시험의 민감도와 특이성에 매우 의존적이다.

4. 일반적 주의
1) 이 약이 운전 및 기계 사용에 미치는 영향은 거의 없다.
2) 심혈관 위험이 높거나 매우 높은 이종접합 가족성 및 비-가족성 고콜레스테롤 환자에서, 이 약은 신경인지 기능에 대한 영향이 없음을 보였다. 치료 기간 동안 LDL-C 수치가 연속해서 25mg/dL(0.65 mmol/L) 미만이거나 15mg/dL(0.39 mmol/L)미만인 이 약 투여군에서 신경인지 기능과 관련된 안전성 우려는 관찰되지 않았다.

5. 상호작용
1) 이 약이 다른 약물에 미치는 영향
이 약은 유전자재조합의약품으로써, 이 약의 약동학적 성질은 다른 약물 및 Cytochrome P450 효소들에 영향을 미치지 않을 것으로 예상된다.
2) 다른 약물이 이 약에 미치는 영향
스타틴 및 다른 지질 저하 치료제들은 이 약의 표적 단백질인 PCSK9의 생산을 증가시키는 것으로 알려져 있다. 이로 인해 목표-매개 청소율(target-mediated

clearance)이 증가되고 이 약의 전신 노출은 감소된다. 이 약을 스타틴, 에제티미브 및 페노피브레이트와 병용 투여시, 이 약의 전신 노출은 단독요법 대비 각각 약 40%, 15%, 35% 감소된다. 그러나 이 약을 2주마다 투여하는 용법으로 투여할 때 LDL-C의 감소 효과는 유지된다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임부에서 이 약을 사용한 자료는 없다. 알리로쿠맙은 재조합 IgG1 항체로, 태반을 통과할 것으로 예상된다. 동물 시험 결과, 임신 유지나 배태아 발달에 대한 직간접적인 위해성을 나타내지 않았다. 랫트에서 산모독성이 나타났으나, 인체 적용 용량을 초과한 용량을 투여한 원숭이에서는 나타나지 않았고, 원숭이의 새끼에게 항원 시험 시 약한 2차 면역 반응이 나타났다. 임상적으로 필요한 경우가 아니면 임부에 대한 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

2) 수유부

이 약이 유즙으로 배설되는지는 알려져 있지 않다. 그러나 인체 면역글로불린G(IgG)는 유즙으로 배설되고 특히 초유로 배설되므로, 이 시기의 수유부에 대한 이 약의 투여는 권장되지 않는다. 이후 수유기간에는 노출이 낮은 것으로 예상된다. 수유를 받는 유아 에 대한 이 약의 영향은 알려지지 않았으므로, 이 시기에 수유를 중단할지 또는 이 약 의 투여를 중단할지를 결정해야 한다.

3) 수태능

동물시험에서 수태능의 대리표지자에 미치는 이상사례는 나타나지 않았다. 사람에서 수태능에 미치는 이상사례에 대한 자료는 없다.

7. 어린이에 대한 투여

18세 미만의 어린이와 청소년에 대한 이 약 투여의 안전성 및 유효성은 아직 확인되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

고령자에 대한 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

9. 간기능 장애 환자

경증 및 중등도의 간장애 환자에 대한 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 중증의 간기능 장애 환자에의 투여에 대한 자료는 없다.

10. 신기능 장애 환자

경증 및 중등도의 신장애 환자에 대한 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 중증의 신기능 장애 환자에의 투여에 대한 자료는 제한적이다.

11. 체중
환자의 체중에 따른 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

12. 과량투여시의 처치
대조 임상시험의 통합 분석에서, 권장되는 2주 1회 투여 용법보다 더 자주 투여한 경우에 안전성 문제는 나타나지 않았다. 이 약의 과량투여시 특별한 치료제는 없다. 과량투여한 경우 증상에 따라 치료해야 하며, 필요한 경우 보조적인 방법을 이용한다.

13. 적용상의 주의
1) 이 약은 프리필드펜 또는 프리필드시린지로써, 1회 투여용이다.
2) 이 약을 투여하기 전에 냉장고에서 꺼내 약 30 ~ 40분간 상온에 두어야 하고, 상온에 가까워지면 즉시 투여하여야 한다.
3) 이 약을 자가투여하는 경우 동봉된 사용설명서를 읽고 사용법을 정확히 이해한 후 사용해야 한다.

14. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 2 ~ 8℃ 에서 냉장 보관해야 하며, 얼려서는 안 된다.
2) 1회에 한하여 냉장고에서 꺼내어 차광을 유지한 상태로 25℃ 미만에서 최대 30일까지 보관할 수 있다. 즉, 냉장고에서 꺼낸 제품은 30일 이내 사용하거나 버려야 한다.
3) 직사광선을 피하기 위해 (차광 유지) 원래의 종이박스 안에 보관하도록 한다.
4) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하도록 한다.
5) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고의 원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

15. 전문가를 위한 정보
1) 작용 기전
이 약은 완전 인간 단클론 항체(mAb)로서 전구단백질 전환 효소 섭틸리신 켁신 9형(PCSK9)에 특이적이고 높은 친화도로 결합한다. PCSK9은 간세포 표면에서 저밀도 지단백질 수용체(LDLR)와 결합하여, 간 내에서 LDLR의 분해를 촉진한다. LDLR 은 콜레스테롤이 풍부한 저밀도 지단백질(LDL) 입자가 순환 혈액에서 제거되는 주요

경로이며, 간의 LDL 흡수량은 순환 저밀도 지단백질 콜레스테롤(LDL-C) 농도의 주요 결정인자이다. 이 약은 PCSK9이 LDLR 에 결합하는 것을 억제함으로써 LDL 입자를 청소할 수 있는 LDLR 수를 증대시켜 LDL-C 농도를 낮춘다.
LDLR은 TG가 풍부한 초저밀도 지단백(VLDL) 잔여 지단백 및 중밀도 지단백(IDL)과도 결합한다. 따라서, 이 약의 치료는 이러한 잔여 지단백의 감소를 유도하며 이는 ApoB, non-HDL-C 및 TG에서의 감소로 입증된다. 또한, 이 약은 LDL에 아포지단백(a)가 결합한 형태인 Lp(a)를 감소시킨다. 하지만, LDLR은 Lp(a)에 낮은 친화도를 갖는 것으로 나타났으며, 따라서 이 약이 Lp(a)를 낮추는 정확한 기전은 완전히 알려지지 않았다.
사람에서의 유전연구에서, 기능상실 또는 기능획득 PCSK9변이가 확인되었다. 단일 대립유전자 PCSK9의 기능상실변이는 LDL-C 수치를 낮추며, 이는 낮은 관상동맥 심장질환 발생률과 유의하게 관련있었다. 두 대립유전자의 PCSK9 기능상실 변이를 가지고 매우 낮은 LDL-C, 평균 수치의 HDL-C 및 TG 의 케이스가 보고되었다. 반대로, LDL-C 수치가 높고, 임상적으로 가족형 고콜레스테롤혈증을 진단받은 환자에서는 PCSK9유전자의 기능 획득 변이가 확인되었다.
PCSK9 유전자의 기능획득 변이로 인한 이종접합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자 13명을 무작위 배정하여, 다기관, 이중맹검, 위약대조, 14주간, 이 약 150 mg Q2W 또는 위약을 투여하였다. 평균 LDL-C는 151.5 mg/dL(3.90 mmol/L)이었다. 2주차, 기저점으로부터 LDL-C 감소의 평균값은 이 약 투여군에서 62.5 %, 위약군에서 8.8 % 였다. 8주차, 기저점으로부터 LDL-C 감소의 평균값은 이 약 투여군에서 72.4 %였다.
2) 약동학적 특성
(1) 흡수
50 mg에서 300 mg까지 이 약을 피하 투여한 후, 최대 혈청 농도까지의 시간(t_{max})중간값은 3~7일이었다. 75 mg을 복부, 상완 또는 대퇴에 피하로 단회 투여한 후 이 약의 약동학은 유사하였다. 피하 투여 후 이 약의 절대 생체이용률은 집단 약동학 분석에서 결정된 대로 약 85%였다. 300 mg을 4주 마다 1회 투여 시 월별 노출은 150 mg 2주마다 1회 투여 시 노출과 유사하였다. C_{max}와 C_{trough}사이의 변동은 4주마다 1회 투여 요법에서 더 높았다. 항정 상태는 2~3회 투여 후 도달하였고 축적비는 최대 약 2배까지였다.
(2) 분포
정맥내 투여 후, 분포 용적은 약 0.04~0.05 L/kg이었는데, 이는 이 약이 주로 순환계에 분포한다는 점을 시사하는 것이다.
(3) 생체내 변환
이 약은 단백질이므로, 구체적인 대사 연구는 수행하지 않았다. 이 약은 작은 펩티드와 개별 아미노산으로 분해될 것으로 예상된다.

(4) 배설

이 약에 관해 두 가지 배설 단계가 관찰되었다. 낮은 농도에서 배설은 주로 포화 가능한 표적(PCSK9)과의 결합을 통해 이루어지는 반면, 더 높은 농도에서 이 약의 배설은 대개 포화되지 않는 단백질분해 경로를 통해 이루어진다.

집단 약동학 분석에 따르면, 75 mg Q2W 또는 150 mg Q2W 피하 용량으로 이 약 단일요법을 투여받고 있는 환자에서 이 약의 항정 상태 겉보기 반감기 중간값은 17~20일이었다. 스타틴과 병용 투여하는 경우, 이 약의 겉보기 반감기 중간값은 12일이었다.

(5) 선형성/비-선형성

이 약 용량이 75 mg에서 150mg Q2W으로 2배 증가했을 때 총 이 약의 농도는 2.1~2.7배 증가하는 등, 용량 비례보다 약간 더 크게 증가된 결과가 관찰되었다.

3) 임상시험 정보

(1) 약력학적 효과

in vitro 분석에서 이 약은 PCSK9이 있거나 없는 경우 Fc-매개성 효과기 기능 활성(항체 의존성 세포 매개성 독성 및 보체 의존성 세포독성)을 유도하지 않았으며, 이 약이 PCSK9와 결합할 때 보체 단백질과 결합할 수 있는 어떤 가용성 면역 복합체도 관찰되지 않았다.

(2) ‘원발성 고콜레스테롤혈증 및 혼합형 이상지질혈증’에서의 임상적 안전성 및 유효성

제3상 임상시험 프로그램 요약 - 75 mg 및/또는 150 mg 2주마다 1회(Q2W) 투여 요법

이 약의 유효성은 고콜레스테롤혈증(이종접합 가족성 및 비-가족성) 또는 혼합형 이상지질혈증이 있는 무작위배정 환자 5296명 중, 이 약에 3188명이 무작위 배정된 제3상 시험 10건(위약 대조 시험 5건 및 에제티미브 대조 시험 5건)에서 연구되었다. 제3상 시험에서 환자의 31%가 제2형 당뇨병이 있었고 환자의 64%에게 관상동맥 심장 질환 과거력이 있었다. 시험 10건 중 3건은 이종접합 가족성 고콜레스테롤혈증(heFH) 환자를 대상으로만 수행되었다. 제3상 프로그램에 참여한 환자 대다수는 기타 지질 조절 치료제를 병용하거나 병용하지 않은 상태에서, 최대 내약 용량의 스타틴으로 구성된 지질 조절 배경요법을 투여 받고 있었으며, 심혈관(CV) 고위험군 또는 초고위험군이었다. 스타틴 불내성이 입증된 환자에 대한 시험 1건을 포함해, 시험 두 건은 스타틴을 병용 투여받지 않은 환자를 대상으로 수행되었다.

총 2416명의 환자를 포함하는 두 건의 시험(LONG TERM 및 HIGH FH)은 150 mg 2주마다 1회(Q2W) 용량으로만 시행되었다. 8건의 시험은 75 mg Q2W 용량으로 시행되었으며, 제8주째 환자의 CV 위험 수준에 따라 사전에 규정된 목표 LDL-C에 도달하지 못한 환자를 대상으로 제12주째 150 mg Q2W까지 기준에 근거한 상향 적정을

시행하였다.
제3상 시험 모두에서 일차 유효성 평가변수는 위약 또는 에제티미브와 비교하여 제24주째 LDL-C의 베이스라인 대비 평균 백분율 감소였다. 시험 모두 일차 평가변수를 충족하였다. 일반적으로, 환자가 스타틴을 병용 투여받았는지와 관계없이, 이 약 투여는 총 콜레스테롤(Total-C), 비-고밀도 지질단백질 콜레스테롤(non-HDL-C), 아포지질단백질 B(Apo B) 및 지질단백질 (a)[Lp(a)]에서 위약/에제티미브에 비해 통계적으로 유의하게 더 큰 백분율 감소를 끌어냈다. 또한, 이 약은 위약에 비해 중성지방(TG)을 감소시켰고, 고밀도 지질단백질 콜레스테롤(HDL-C) 및 아포지질단백질 A-1(Apo A-1)을 증가시켰다. LDL-C의 감소는 연령, 성별, 체질량 지수(BMI), 인종, 베이스라인 LDL-C 수치, heFH 및 non-heFH 환자, 혼합 이상지질혈증 환자, 당뇨병 환자에 걸쳐 감소되었다. 75세 이상 환자에게서 유사한 유효성이 관찰되었지만, 이 연령군에 관한 자료는 제한적이다. LDL-C 감소는 병용 사용되는 스타틴 및 용량과 상관없이 일관성이 있었다. 위약 또는 에제티미브와 비교하여 이 약 투여군에서 유의하게 더 높은 비율의 환자가 제12주 및 제24주째 <70 mg/dL (<1.81 mmol/L)의 LDL-C에 도달하였다. 기준에 기반한 상향 적정 요법을 이용한 시험에서, 환자 대다수는 75 mg Q2W 용량 투여 시 사전에 규정된 목표 LDL-C(자신의 CV 위험 수준에 근거)에 도달하였으며, 환자 대다수는 75 mg Q2W 용량으로 투여를 유지하였다. 이 약의 지질 저하 효과는 첫 투여 후 15일 이내에 관찰되었고 대략 4주째 최대 효과에 도달하였다. 장기 치료 시, 유효성은 시험 기간(최대 2년) 동안 지속되었다. 이 약을 중단한 후, LDL-C 반동 현상은 관찰되지 않았으며 LDL-C 수치는 점차 베이스라인 수치로 되돌아갔다.
환자가 75 mg 2주마다 1회 투여 요법을 시작한 8건의 시험에서 제12주째 가능한 상향 적정 전 이루어진 사전 명시된 분석에 따르면, 44.5%에서 49.2%까지 LDL-C의 평균 감소가 달성되었다. 환자가 2주마다 1회 150 mg으로 시작하여 이를 유지한 2건의 시험에서, 제12주째 달성된 LDL-C 평균 감소는 62.6%였다. 상향 적정이 허용된 통합 제3상 시험에 관한 분석에서, 제12주째 이 약 75 mg Q2W부터 150 mg Q2W까지 상향적정한 환자 하위군은, 스타틴 배경요법에서 추가적으로 평균 14%의 LDL-C 감소가 나타났다. 스타틴 배경요법을 투여하지 않은 환자에서, 이 약 상향 적정 시 추가로 3%의 LDL-C 평균 감소가 나타났으며, 효과 대다수는 상향 적정 후 추가로 10% 이상의 LDL-C 저하를 달성한 환자 중 대략 25%에게서 관찰되었다. 150 mg Q2W까지 상향 적정된 환자는 더 높은 평균 베이스라인 LDL-C를 보여주었다.
심혈관(CV) 사건 평가
통합 제3상 시험에 관한 사전 명시된 분석에서, 관상동맥 심장 질환(CHD) 사망, 심근경색, 허혈성 뇌졸중, 입원이 필요한 불안정 협심증, 울혈성 심부전 입원 및 혈관재형성술로 구성된, 판정에 의해 확정된 투여 후 발생한 CV 사건은 이 약 투여군에

서 110명(3.5%) 및 대조군(위약 또는 활성 대조약)에서 53명(3.0%)으로 보고되었고 HR은 1.08 (95% CI, 0.78 ~ 1.50)이었다. 판정에 의해 확정된 주요 심혈관 사건 ("MACE-plus", 즉, CHD 사망, 심근경색, 허혈성 뇌졸중, 입원이 필요한 불안정 협심증)은 이 약 투여군에서 환자 3182명 중 52명(1.6%) 및 대조군(위약 또는 활성 대조약)에서 환자 1792명 중 33명(1.8%)으로 보고되었다; HR=0.81 (95% CI, 0.52 ~ 1.25).

LONG TERM 시험의 사전 명시된 최종 분석 시, 판정에 의해 확정된 투여 후 발생한 CV 사건은 이 약 투여군 환자 1550명 중 72명(4.6%) 및 위약군 환자 788명 중 40명(5.1%)에게서 발생하였다; 판정에 의해 확정된 MACE-plus는 이 약 투여군 환자 1550명 중 27명(1.7%) 및 위약군 환자 788명 중 26명(3.3%)에게서 보고되었다. 위험비는 사후 검증을 통해 산출되었다; 모든 CV 사건인 경우, HR=0.91 (95% CI, 0.62 ~ 1.34); MACE-plus인 경우, HR=0.52 (95% CI, 0.31 ~ 0.90).

모든 원인의 사망

제3상 시험에서 모든 원인의 사망은 이 약 투여군에서 0.6%(3182명 중 20명)였고 대조군에서 0.9%(1792명 중 17명)였다. 이러한 환자 대다수에서 주요 사망 원인은 CV 사건이었다.

(3) '심혈관계 질환의 예방'에서의 임상적 안전성 및 유효성

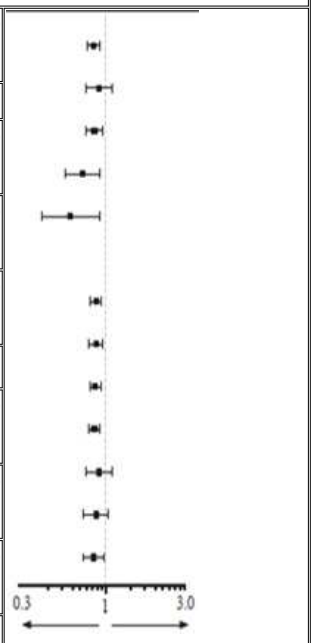
ODYSSEY OUTCOMES 연구

다기관, 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험에서 최대 5년 동안 성인 환자 18924명을 추적 연구하였다 (이 약 9462명; 위약 9462명). 환자는 무작위배정 전 4~52주에 급성 관상동맥 증후군(ACS) 사건을 경험하였고 스타틴 강화 요법(아토르바스타틴 40 또는 80 mg 또는 로수바스타틴 20 또는 40 mg으로 정의)인 지질 조절 치료요법(LMT)으로 치료를 받았거나 다른 LMT와 병용하거나 병용하지 않은 상태에서, 해당 스타틴의 최대 내약 용량으로 치료를 받았다. 환자는 이 약 75 mg 2주마다 1회(Q2W) 또는 위약 Q2W 중 하나를 투여받도록 1:1 무작위 배정되었다. 제2개월째, 사전 명시된 LDL-C 기준(LDL-C ≥50 mg/dL 또는 1.29 mmol/dL)을 토대로 추가로 LDL-C를 낮춰야 하는 경우, 이 약을 150 mg Q2W로 조정하였다. 용량을 150 mg Q2W로 조정하였고 연속 2회 LDL-C 수치가 25 mg/dL (0.65 mmol/L) 미만인 환자에 대해서는 150 mg Q2W부터 75 mg Q2W까지의 하향 적정이 시행되었다. 75 mg Q2W 투여 중이며 연속 2회 LDL-C 수치가 15 mg/dL (0.39 mmol/L) 미만인 환자는 눈가림 방식을 통해 위약으로 전환하였다. 이 약을 투여받은 환자 9451명 중 대략 2615명(27.7%)이 150 mg Q2W로 용량을 조정해야 했다. 이러한 2615명 중 805명(30.8%)이 75 mg Q2W로 하향 적정되었다. 전반적으로, 9451명의 환자 중 730명(7.7%)이 위약으로 전환하였다. 환자의 총 99.5%가 임상시험 종료 시점까지 생존에 관해 추적되었다. 추적 관찰 기간 중간값은 33개월이었다.

지표 ACS 사건은 환자의 83.2%에서 심근경색이었고 (STEMI 34.6%, NSTEMI 48.6%), 환자의 16.8%에서 불안정 협심증 에피소드가 있었다. 대부분의 환자(88.8%)는 무작위배정 시점에 다른 LMT를 병용하거나 병용하지 않은 상태에서 고강도 스타틴 요법을 투여받고 있었다. 베이스라인 시점의 평균 LDL-C 수치는 92.4 mg/dL (2.39 mmol/L)였다.

이 약은 관상동맥 심장 질환(CHD) 사망, 비-치명적 심근경색(MI), 치명적 및 비-치명적 허혈성 뇌졸중 또는 입원이 필요한 불안정 협심증(UA)으로 구성된 주요 심혈관 이상반응(MACE-plus)의 첫 발생까지의 시간인 일차 복합 평가변수 위험을 유의하게 감소시켰다 (HR 0.85, 95% CI: 0.78, 0.93; p-값 = 0.0003). 이 약은 다음의 복합 평가변수도 유의하게 감소시켰다: CHD 사건 위험; 주요 CHD 사건; 심혈관 사건; 모든 원인의 사망, 비-치명적 MI 및 비-치명적 허혈성 뇌졸중 복합 사건. 계층적 통계 검정에서 모든 원인의 사망 감소도 관찰되었으며, 이는 명목적으로 유의하였다. (HR 0.85, 95% CI: 0.73, 0.98). 결과는 표 2에 제시된다.

표 2. ODYSSEY OUTCOMES 연구에서 이 약의 유효성 (전체 환자)

평가변수	사건 수		위험비 (95% CI) p-value	
	이 약 투여군 N=9462 n (%)	위약 대조군 N=9462 n (%)		
1차 평가변수 (MACE-plus[a])	903 (9.5%)	1052 (11.1%)	0.85 (0.78, 0.93) 0.0003	
CHD Death	205 (2.2%)	222 (2.3%)	0.92 (0.76, 1.11) 0.38	
Non-fatal MI	626 (6.6%)	722 (7.6%)	0.86 (0.77, 0.96) 0.006[f]	
Ischemic Stroke	111 (1.2%)	152 (1.6%)	0.73 (0.57, 0.93) 0.01[f]	
Unstable Anginab	37 (0.4%)	60 (0.6%)	0.61 (0.41, 0.92) 0.02[f]	
2차 평가변수				
CHD Eventc	1199 (12.7%)	1349 (14.3%)	0.88 (0.81, 0.95) 0.0013	
Major CHD Eventd	793 (8.4%)	899 (9.5%)	0.88 (0.80, 0.96) 0.0060	
Cardiovascular Evente	1301 (13.7%)	1474 (15.6%)	0.87 (0.81, 0.94) 0.0003	
All-cause mortality, non-fatal MI, non-fatal ischemic stroke	973 (10.3%)	1126 (11.9%)	0.86 (0.79, 0.93) 0.0003	
CHD Death	205 (2.2%)	222 (2.3%)	0.92 (0.76, 1.11) 0.3824	

CV Death	240 (2.5%)	271 (2.9%)	0.88 (0.74, 1.05) 0.1528	
All-cause Mortality	334 (3.5%)	392 (4.1%)	0.85 (0.73, 0.98) 0.0261[f]	

[a]MACE-plus는 다음의 복합 사건으로 정의된다: 관상동맥 심장 질환(CHD) 사망, 비-치명적 심근경색(MI), 치명적 및 비-치명적 허혈성 뇌졸중 또는 입원이 필요한 불안정 협심증(UA)

[b]입원이 필요한 불안정 협심증

[c]CHD 사건은 다음과 같이 정의된다: 주요 CHD 사건d, 입원이 필요한 불안정 협심증, 허혈증 유래 관상동맥 혈관재형성술

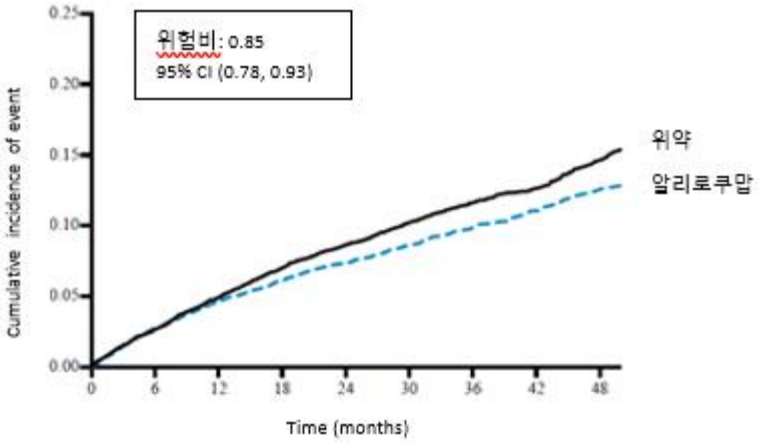
[d]주요 CHD 사건은 다음과 같이 정의된다: CHD 사망, 비-치명적 MI

[e] 심혈관 사건은 다음과 같이 정의된다: CV 사망, 어느 것이든 비-치명적 CHD 사건 및 비-치명적 허혈성 뇌졸중

[f] 명목상의 유의성

시간에 따른 전체 환자 집단에 대해 일차 평가변수의 누적 발생률의 Kaplan-Meier 추정치가 그림 1에 제시된다.

그림 1. ODYSSEY OUTCOMES 연구에서 일차 평가변수의 누적 발생률 - 4년 이상 전체 집단



(4) 4주 간격(Q4W) 투여 요법

CHOICE I 연구

다기관, 이중눈가림, 위약 대조 48주 임상시험은 최대 내약 용량의 스타틴을 복용하거나 최대 내약 용량의 스타틴과 다른 지질 저하 치료제를 병용한 540명의 환자(이 약 300mg Q4W 군 308명, 이 약 75mg Q2W 군 76명, 위약 군 156명)와 스타틴을 복용하지 않은 252명의 환자(이 약 300mg Q4W 군 144명, 이 약 75mg Q2W 군 37명,

위약 군 71명)를 포함하였다. 환자는 스타틴, 비스타틴 치료 또는 식이 등 기존 지질 저하 치료에 추가로 이 약 300 mg Q4W, 이 약 75 mg Q2W, 또는 위약을 투여받았다. 이 약 300 mg Q4W 투여군은 투여 빈도에 대한 눈가림을 유지하기 위하여 위약을 교차로 투여받았다. 전반적으로, 환자의 71.6%가 심혈관(CV) 고위험군 또는 초고위험군이었고 LDL-C 목표에 도달하지 못하고 있었다. 이 약 투여군에서 12주 시점에 CV 위험에 따라 LDL-C≥70mg/dL 또는 ≥100mg/dL 인 환자 또는 기저 대비 LDL-C 감소가 최소 30%에 도달하지 못한 환자는 이 약 150mg Q2W으로 용량이 조절되었다.

스타틴 배경요법을 투여 받는 환자 코호트에서, 기저 LDL-C 평균은 112.7mg/dL였다. 12주 시점에, 이 약 300mg Q4W 군에서의 기저 대비 LDL-C 차이(%) 평균(ITT 분석)은 -55.3%으로 위약 군에서는 +1.1%였다. 용량 조절 전 12주 시점에, 이 약 300mg Q4W로 치료받는 환자의 77.3%의 LDL-C가 70 mg/dL 미만에 도달하였고, 위약 군에서는 9.3%였다. 24주 시점에, 이 약 300mg Q4W/150 mg Q2W 군에서의 기저 대비 LDL-C 차이(%) 평균(ITT 분석)은 -58.8%으로 위약 군에서는 -0.1%였다. 24주 시점에, 이 약 300mg Q4W/150mg Q2W 군의 위약 대비 치료 차이 평균은 기저 대비 LDL-C 차이(%)로 -58.7% (97.5% CI: -65.0%, -52.4%; p-value: < 0.0001)이었다. 12주 이후 치료 받은 환자에서, 150mg Q2W로 용량이 조절된 환자는 300mg Q4W 군의 290명 중 56명(19.3%)이었다. 12주 시점에 150mg Q2W로 용량이 조절된 환자 하위군에서 24주 시점에 추가적인 평균 25.4%의 LDL-C 감소가 달성되었다.

스타틴 병용투여를 하지 않은 환자 코호트에서, 기저 LDL-C 평균은 142.1mg/dL였다. 12주 시점에, 이 약 300mg Q4W 군에서의 기저 대비 LDL-C 차이(%) 평균(ITT 분석)은 -58.4%으로 위약 군에서는 +0.3%였다. 용량 조정 전 12주 시점에, 이 약 300mg Q4W로 치료받는 환자의 65.2%의 LDL-C가 70 mg/dL 미만에 도달하였고, 위약 군에서는 2.8%였다. 24주 시점에, 이 약 300mg Q4W/150 mg Q2W 군에서의 기저 대비 LDL-C 차이(%) 평균(ITT 분석)은 -52.7%으로 위약 군에서는 -0.3%였다. 24주 시점에, 이 약 300mg Q4W/150mg Q2W 군의 위약 대비 치료 차이 평균은 기저 대비 LDL-C 차이(%)로 -52.4% (97.5% CI: -59.8%, -45.0%; p-value: < 0.0001)이었다. 12주 이후 치료 받은 환자에서, 150mg Q2W로 용량이 조절된 환자는 300mg Q4W 군의 129명 중 19명(14.7%)이었다. 12주 시점에 150mg Q2W로 용량이 조절된 환자 하위군에서 추가적인 평균 7.3%의 LDL-C 감소가 24주 시점에 달성되었다.

두 코호트 모두에서, 24주 시점의 위약 대비 차이는 스타틴 배경요법 하위군에서의 Apo A-1을 제외한 모든 지질 파라미터에 대하여 통계적으로 유의하였다.

4) 비임상 정보

비임상 자료는 안전성 약리학 평가 및 반복 투여 독성 연구를 바탕으로 인간에게 특별한 위험이 없다는 점을 보여주었다.

랫드와 원숭이를 대상으로 한 생식 독성 시험은 이 약이 다른 IgG 항체처럼 태반 장벽을 통과한다고 시사하였다.
원숭이에서 수태능 대리 지표(예, 발정 주기, 고환 부피, 사정량, 정자 운동성 또는 사정당 총 정자수)에 대한 이상 반응은 없었으며, 랫드나 원숭이 대상 독성 시험에서 생식 조직에 이 약과 관련된 해부학적 병리 또는 조직병리 소견은 없었다.
랫드나 원숭이에서 태자 성장 또는 발달에 미치는 유해 효과는 없었다. 150 mg Q2W 용량의 인간 노출에 81배에 해당하는 약물의 전신 노출 시 임신한 원숭이에게서 모체 독성은 명확하게 나타나지 않았다. 그러나 150 mg Q2W 용량의 인간 노출보다 대략 5.3배일 것으로 추정되는 전신 노출 시 임신한 랫드에게서 모체 독성이 확인되었다 (5주 독성 시험 중 임신하지 않은 랫드에서 측정된 노출 기반).
임신 기간 내내 주 1회 고용량의 이 약을 투여받은 원숭이의 새끼는 대조 동물의 새끼보다 항원 유발검사(antigen challenge)에 더 약한 이차 면역 반응을 나타냈다. 새끼에게 이 약과 관련된 면역 기능장애가 있다는 다른 증거는 없었다.

○ 저장방법 및 사용기간

사용(유효)기간 : 제조일로부터 24개월 저장방법 : 밀봉용기, 차광하여 냉장보관(2-8℃), 얼리지 말 것.

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

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	2021.12.24.	2021.12.24.	2021.12.24.	2022.01.11.	2021.12.24.	
보완요청 일자	2022.05.23.	2022.05.18.	2022.10.24.	2022.05.17. 2022.12.16.	2022.05.20.	
보완접수 일자	2022.10.31.	2022.11.01.	2023.01.23.	2022.11.29.	2022.11.01.	
최종처리 일자	2023.02.13.	2022.12.21.	2023.01.27.	-	2023.01.10.	

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식품의약품안전처고시) 제6조 [별표1] > 제2부 > Ⅱ. 자료 제출의약품 > 10. 기타 따로 분류되지 않은 품목

| 구분 \ 제출자료 | 자 료 번 호 | | |

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

라. 기타 약리작용에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 국내·외에서의 사용 및 허가현황 등에 관한 자료

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 본 품목허가 신청은 기허가 품목에 4주 300mg을 추가 및 유지시 2주 150mg 투여에 대한 새로운 용법용량을 추가하여 신청함.
- 제출된 3상 임상시험(CL-1308, CHOICE)결과
  - 알로리쿠맙 노출, AUC_{0-336}은 75mg에서 150mg Q2W로 또는 300mg Q4W로 2배 용량증가시 2.2~2.3배 증가했다. C_{max}는 용량 비례적으로 증가하는 것으로 보였음.
  - 스타틴 병용여부에 관계없이 알리로쿠맙 300mg Q4W/150mg Q2W투여시 베이스라인 대비 제24주의 LDL-C 변화율은 -58.8%로 위약 대비 효과적으로 LDL-콜레스테롤 수치를 감소시키는 것을 확인할 수 있었음. 또한, 다른 평가지표에서도 일관성 있게 300mg Q4W/150mg Q2W투여의 유효성을 확인할 수 있었음.
  - 다만, 300mg Q4W투여시 투여후 2주 시점에 LDL-C수치가 재상승하는 양상을 보였으나, 위약 대비 LDL-C수치를 낮추는 결과를 보였음.
  - 알리로쿠맙 300mg Q4W/150mg Q2W투여와 75mg Q2W/150mg Q2W투여시 유사한 안전성 프로파일을 보였고, 새로운 이상반응은 관찰되지 않았음.
- 기허가 제품의 3상 임상시험(ODYSSEY)과 제출된 3상 임상시험(CHOICE)의 유효성 결과를 비교해 본 결과, 스타틴 병용투여 및 병용 투여하지 않았을 때 LDL-C가 50% 가깝게 감소됨이 유사하게 확인되었고 유사한 안전성 프로파일을 보이는바 300mg Q4W 용법 추가는 타당하다고 판단됨.

[약어 및 정의]

- PCSK9(Protein Convertase Subtilisin/Kexin type 9)
- LDLR(low density lipoprotein receptor) : 저밀도지질단백질수용체

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 기타 지질 조절 약제
- 약리작용 기전 : 알리로쿠맙은 PCSK9(Protein Convertase Subtilisin/Kexin type 9)에 높은 친화성과 특이성을 가지고 결합하는 완전 인간 IgG1 단클론항체임. 이 약은 LDL 수용체의 분해에 중요한 역할을 하는 PCSK의 활성을 저해해 LDL 수용체의 재사용 비율을 높이고, 이를 통해 혈중 LDL-C 수치를 감소시킴. LDLR 은 콜레스테롤을 많이 함유하는 LDL 입자가 순환으로부터 제거되는 주요 경로이며, 간의 LDL 흡수는 순환 LDL-C 수준을 결정하는 주요 요인임. 내재화된 LDLR이 PCSK9에 결합하면, 이는 LDLR의 분해를 촉진하여 LDLR이 세포 표면에 재활용되는 것을 방지함. 알리로쿠맙은 PCSK9가 LDLR에 결합하는 것을 저해함으로써 LDL 입자를 제거하는 데 이용될 수 있는 LDLR 수를 증가시키고 이로써 LDL-C 수준을 낮춤.

1.2. 기원 및 개발경위

- 프랄런트(알리로쿠맙)은 LDL 수용체(LDLR)의 분해에 중요한 역할을 하는 PCSK9(Protein Convertase Subtilisin/Kexin type 9)의 활성을 저해해 LDL 수용체의 재사용 비율을 높이고, 이를 통해 혈중 LDL-C 수치를 감소시키는 PCSK9 억제제임.
- 본 품목허가 신청은 기허가 품목에 4주 300mg을 추가 및 유지시 2주 150mg 투여에 대한 용법용량

을 변경하여 신청함.

- 기허가 품목허가시 제출된 바와 같이, 2건의 용량 확인시험(DFI11565 및 CL-1003)의 결과는 Q2W 투여 용법이 배경 스타틴 요법과 관계없이 모든 환자에서 투여 간 간격 내내 일정한 LDL-C 저하를 가장 잘 유지했음을 시사했다. 대조적으로, Q4W 투여 용량, 보다 구체적으로는 300mg 용량에서 베이스라인부터 제12주까지 LDL-C의 큰 감소가 관찰되었지만, 모든 환자에서 4주 투여간 간격 동안 효과가 완전히 유지 되지는 않았다.
  그러나 많은 환자들이 Q4W 투여 일정으로 시간경과에 따라 매우 일정한 LDL-C 저하를 유지했거나 투여 간격 종료시 효과 약화가 제한적이었으므로 이 투여 용법이 의사와 환자에 대안으로 제공될 수 있을 것이다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 기허가 제품의 효능・효과는 동일하나, 용법・용량 300mg Q4W 요법 추가

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당사항 없음

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 : 알리로쿠맙
- 일반명 : 알리로쿠맙

2.1.2 원료의약품 시험항목

■pH ■단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가 ■확인 ■기타(성상, 순도, 전하이질성, 당사슬분석, 삼투압, 전도율, 유연물질, 미생물한도, 폴리소르베이트 20) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 백당, 폴리소르베이트 20, 히스티딘, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액 □pH □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인 □기타(성상, 순도, 전하이질성시험, 삼투압, 전도도, 미생물한도) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
완제의약품 ■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 ■보존제(폴리소르베이트 20) ■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인 □주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 □실용량 □제제균일성) ■기타(순도, 전하이질성, 용량정확성) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

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

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-30±10℃	원료의약품 보관 용기와 동일 재질	품질의 대표성이 인정되는 배치의 60개월 장기보존 안정성 결과 제출

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	2-8℃	PFS/유리	품질의 대표성이 인정되는 배치의 24개월 장기보존 안정성 결과 제출
가속시험	25℃/60%RH		품질의 대표성이 인정되는 배치의 6개월 가속시험 결과 제출
가혹시험	40℃/75%RH		품질의 대표성이 인정되는 배치의 3개월 가혹시험 결과 제출
광안정성	ICHQ1B		품질의 대표성이 인정되는 배치의 광안정성 결과 제출

3.3. 안정성에 대한 심사자 의견

- 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조제1항제3호에 따라 검토 결과 신청한 보관조건 및 사용(유효) 기간 ‘밀봉용기, 차광하여 냉장보관(2-8℃), 얼리지 말 것. 제조일로부터 24개월’은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

- 기허가 품목에서 제출되었던 자료로 갈음함.
  - 신청된 용법용량 중 최대투여 용량인 2주당 150mg 투여에 대한 독성이 기허가 품목에서 검토되었으므로 별도 검토가 불필요함.

5. 약리작용에 관한 자료

- 기허가 품목에서 제출되었던 자료로 갈음함.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- EU TOC 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 2상 2편, 3상 1편

6.3. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1)

- 기허가 품목(프랄런트 150mg/75mg) 품목 허가시 제출된 임상시험(CHOICE I)에서 사용되었던 동일 방법으로 수행하였음. 별도 검토가 불필요함.

6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

Study type	Study code	Dose or dose range Treatment duration	Number enrolled
Studies referenced in this Module			
Pharmacokinetics in patients (efficacy/safety studies) in phase 3 studies			
Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Q4W Study Efficacy, Safety, PK	R727-CL-1308 (CHOICE I)	SC Placebo, 75 mg Q2W, and 300 mg Q4W (alirocumab arms could be up-titrated to 150 mg Q2W at Week 12)	803
Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Q4W Study Efficacy, Safety, PK	EFC13786 (CHOICE II)	SC Placebo, 75 mg Q2W, and 150 mg Q4W (alirocumab arms could be up-titrated to 150 mg Q2W at Week 12)	233
Population pharmacokinetics in efficacy/safety studies			
Bayesian analysis	BAY0041	Bayesian analysis of alirocumab PK data in two phase III studies Data from studies CL1308 (ODYSSEY CHOICE I) and EFC13786 (ODYSSEY CHOICE II)	Not applicable
Bayesian analysis	BAY0042	Bayesian analysis of alirocumab PK/PD data in two phase III studies Data from studies CL1308 (ODYSSEY CHOICE I) and EFC13786 (ODYSSEY CHOICE II)	Not applicable
Studies referenced in this module which were included in initial MAA			
Pharmacodynamics and pharmacokinetics/pharmacodynamics in healthy subjects (phase 1)			
PD, PK, Safety Repeated doses	PKD12910	SC 150 mg Q4W (as add-on to ezetimibe, fenofibrate or placebo)	72
Pharmacokinetics in patients (efficacy/safety studies) in phase 2 studies			
Dose finding study (non-FH) - Efficacy, Safety, PK	DFI11565	SC 50 mg, 100 mg and 150 mg Q2W, and 200 mg and 300 mg Q4W	183
Dose finding study (heFH) - Efficacy, Safety, PK	CL-1003	SC 150 mg Q2W, and 150 mg, 200 mg, and 300 mg Q4W	77

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

- 해당사항 없음

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

- 해당사항 없음

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

- 해당사항 없음

6.4.4. 집단 약동학시험

- CHOICE I 및 CHOICE II 시험 모두에서 보정군으로 사용된 75mg Q2W 용량은 최초 서류에서 스타틴 병용 투여 여부와 관계없이 광범위하게 연구되었다. 제3상 시험의 환자에 대한 노출(AUC_{0-336} 및

C_{max})은 150mg Q2W로 용량 상향 적정을 받지 않은 환자에 대해 제22주부터 제24주까지 pop-PK 모델(POH0377)을 이용하여 추정했다. 최초 제출된 제3상 시험의 이러한 AUC 추정치는 CHOICE I 및 II 환자에 대한 베이지안 분석을 통해 생성된 것과 비교한다. 75mg Q2W 용량에 대한 노출 자료는 스타틴과 병용 투여 또는 병용 투여하지 않았을 때 시험 전반에서 일관적이며, 이는 CHOICE 시험에서 관찰된 PK 및 노출이 최초 서류에 제시된 제3상 환자에서 관찰된 것과 유사함을 나타낸다.

- CHOICE 시험의 환자들에서 Q2W와 Q4W 투여 후 알리로쿠맙 AUC는 용량 비례성으로부터 예상된 것보다 약간 더 많이 증가했으나, 선형성으로부터 이탈은 크지 않았다. C_{max}는 용량 비례적으로 증가하는 것으로 보였다.

6.4.5. 약력학시험(PD)

- 약력학 모델링 결과, 첫 번째 베이스라인 후 평가에서 관찰된 유리 PCSK9 농도의 최대 감소와 일치하게, 모든 초기 투여 용법인 75mg Q2W, 150mg Q4W, 300mg Q4W에 대해 제4주에 베이스라인 대비 최대 LDL-C 감소가 달성되었다. 150mg Q2W로의 용량 조정 기준을 충족시킨 환자들의 경우, 이 용량 변화가 LDL-C의 추가 감소를 초래했다.
- CHOICE I 시험에서 보정군으로 사용된 75mg Q2W 용량은 최초 서류에서 스타틴 병용 투여 여부와 관계없이 광범위하게 연구되었다. ODYSSEY 제3상 시험과 CHOICE 시험에서 스타틴과 병용 투여 또는 병용 투여하지 않았을 때 75mg Q2W 용량에 대해 유사한 유효성이 입증되었으며, 베이스라인부터 제24주까지 계산된 평균 LDL-C가 50%에 가깝게 감소했다.
- CHOICE 시험과 이전 제3상 시험에서 관찰된 LDL-C 감소 간의 유사성은 이 신청서에서 연구한 모집단에서 알리로쿠맙의 PD 프로파일이 최초 신청서에 기술된 것과 다르지 않음을 보여준다. 따라서, 최초 신청 시 제공된 알리로쿠맙의 PD에 대한 자세한 설명이 적용된다.
- 임상적으로 의미 있는 LDL-C 감소는 CHOICE I에서 시험한 2개 모집단에서 스타틴 요법을 병용하거나 병용하지 않은 300mg Q4W 시 관찰되었다.

☞ 4주 동안 LDL 체내 감소율이 가장 낮은 시점이 유지되는 기간에 대한 결과 미제출되었으나, 임상시험(CL-1003)결과를 참고하였을 때 2주 이후 LDL-C수치가 재증가하는 양상을 보였음. 다만, LDL-C 수치가 증가하였으나 위약대비 낮은 LDL-C 수치를 유지하고 있었음.

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

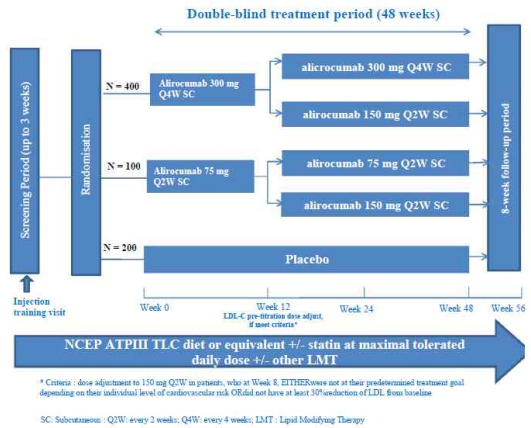
단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	평가항목	결과
3상	CHOICE I (CL-1308)	안전성 유효성 평가를 위한, 위약 대조, 무작위 배정, 다국가 임상 3상	고콜레스테롤혈증 환자 -LMT를 병용하거나 병용하지 않고 최대 내약 용량의 스타틴 투여중인 환자(CV고위험 및 초고위험 환자 대부분) -스타틴 불내성 환자를 포함하여 스타틴을 투여받지 않는 CV중	알리로쿠맙 75/150 mg Q2W (n=115) 알리로쿠맙 300 mg Q4W/150mg Q2W a (n=458) Placebob (n=230) 48 weeks	1차 -베이스라인부터 제24주까지 계산된 LDL-C의 변화율 -베이스라인부터 제21주~제24주까지 계산된 LDL-C의 변화율	1차 -베이스라인부터 제24주까지 계산된 LDL-C의 변화율: -58.7% (97.5% CI, -65.0%~-52.4%; p<0.0001) -베이스라인부터 제21주~제24주까지 계산된 LDL-C의 변화율 : -65.0% (97.5% CI, -70.4%~-59.5%; p<0.0001)

			위험, 고위험 또는 초고위험 환자			
2상	DFI11565	유효성과 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중맹검, 평행군 설계, 위약대조, 다기관 시험	안정적으로 스타틴 투여중인 LDL-C 100mg/dL이상인 고콜레스테롤혈증 환자 183명	알리로쿠맙 50mg Q2W (n=30) 알리로쿠맙 100mg Q2W (n=30) 알리로쿠맙 150mg Q2W (n=30) 알리로쿠맙 200mg Q2W (n=30) 알리로쿠맙 300mg Q2W (n=30)	1차 베이스라인부터 Week 12까지 계산된 LDL-C의 퍼센트 변화	Q2W 투여 용법의 경우, 100 및 150 mg Q2W군에서 가장 큰 감소율이 관찰된 데 비해(LS 평균 값이 각각 -64.2% 및 -72.4%) 위약군에서는 감소율이 낮았다(-5.1%)(LS 평균 감소율 차이가 각각 -59.1% 및 -67.3%, p<0.0001)
2상	CL-1003	안전성과 유효성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 12주 시험	안정적으로 에제티미브를 투여중인 LDL-C 00mg/dL이상인 이형접합 가족성 고콜레스테롤 혈증	위약 n=31 알리로쿠맙 150mg Q2W (n=30) 알리로쿠맙 150mg Q4W (n=30) 알리로쿠맙 200mg Q4W (n=30) 알리로쿠맙 300mg Q4W (n=30)	1차 베이스라인부터 Week 12까지 계산된 LDL-C의 퍼센트 변화	**투여군** / **결과** 위약 Q2W / - 300mg Q4W / -31.88% 200mg Q4W / -20.89% 150mg Q4W / -18.22% **150mg Q2W** / **-57.25%**

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[CL-1308] 원발성 고콜레스테롤 환자에서의 알로투맙의 4주 용법에 대한 안전성 유효성 평가를 위한, 위약대조, 무작위 배정, 다국가 임상 3상

(임상시험 디자인)



알리로쿠맙: 300 mg Q4W 또는 75 mg Q2W 용량으로 개시, 제8주의 LDL-C 값 또는 이 시점의 LDL-C % 감소에 따라, 베이스라인 시 환자의 CV 위험에 기반하여 제12주에 150 mg Q2W로 용량을 조정할 수 있음. 필요한 배경 LMT를 받는 중에(또는 스타틴 요법 비투여 환자 중에서는 식이요법만 받는 것도 가능) LDL-C 수치가 다음 역치를 초과한 환자들이 선정됨.

- CV 초고위험 환자의 경우 LDL-C ≥70 mg/dL(1.81 mmol/L)
- CV 고위험 또는 중위험 환자의 경우 LDL-C ≥100 mg/dL(2.59 mmol/L)

허용요법: 아토르바스타틴, 로수바스타틴, 심바스타틴의 최대 내약 용량을 투여

대상 환자군: CV 중위험, 고위험 또는 초고위험에 해당하는 비-FH 또는 heFH 환자를 대상으로 수행

[대상 환자군의 특성]

(유효성 결과)

일차평가변수 결과

① 공동 일차 유효성 평가변수: 베이스라인부터 제24주까지 계산된 LDL-C의 변화율(ITT분석)

- ITT 분석에서, 베이스라인부터 제24주까지 계산된 LDL-C의 통계적으로 유의한 LS 평균 감소율(-58.8%)이 알리로쿠맙 300 Q4W/150 Q2W군에서 관찰된 데 비해, 위약군에서는 이 비율이 -0.1%였으며, 알리로쿠맙 300 Q4W/150 Q2W 대 위약의 베이스라인 대비 변화율의 LS 평균 차이는 -58.7%였다(97.5% CI, -65.0%~-52.4%; p<0.0001)

② 공동 일차 유효성 평가변수: 베이스라인부터 평균 제21주~제24주까지 계산된 LDL-C의 변화율(ITT 분석)

- 다른 공동 일차 평가변수에 대해 관찰된 바와 유사하게, 베이스라인부터 평균 제21주~제24주까지 계산된 LDL-C(ITT 분석)의 통계적으로 유의한 LS 평균 감소율이 300 Q4W/150 Q2W군(-65.8%)에서 관찰된 데 비해 위약군에서는 이 비율이 -0.8%였으며, 알리로쿠맙 300 Q4W/150 Q2W 대 위약의 베이스라인 대비 변화율의 LS 평균 차이는 -65.0%였다(97.5% CI, -70.4%~-59.5%; p<0.0001). 반응은 제24주에 비해 제21, 22, 23주에 더 낮았던 LDL-C 수치로 인해 제24주(-58.7%)에 관찰된 것보다 약간 더 컸다.

주요 이차 평가변수 결과

* 제24주 및 제12주에 계산된 LDL-C의 변화율

• 병용 스타틴 요법 투여 환자

- 300 Q4W/150 Q2W군에서 일차 분석(ITT 분석)에서 얻은 결과와 비교하여 투여 중 분석에서 일관된 결과가 관찰되었다. 제24주에 베이스라인 대비 LDL-C의 투여 중 평균 감소는 -62.3%였다(이에 비해 ITT 분석에서 도출된 값은 -58.8%임). 75 Q2W/150 Q2W군에서도 동일한 결과가 관찰되었다(투여 중 -55.1% 대 ITT 분석 -51.6%).
- 제12주에, 300 mg Q4W군의 투여 중 분석 결과는 ITT 분석과 일치하여, (각각 -58.0% 및 -55.3%) 감소했다.
- 75 Q2W군에서도 투여 중 분석에서 -47.3%, ITT 분석에서 -45.3%로 완건한 감소가 관찰되었다.

• 병용 스타틴 요법 비투여 환자

- 제24주에 계산된 LDL-C의 베이스라인 대비 변화율에 대한 투여 중 분석의 결과는 ITT 분석에서 관찰된 바와 같이 300 Q4W/150 Q2W에서 상당한 감소가 관찰됨을 확인해 주었다. 병용 스타틴 요법 투여 모집단에서 관찰된 것과 비교하여 두 분석 간에 베이스라인 대비 감소율의 차이가 더 큰 것은 (ITT의 경우 -52.7%, 투여 중의 경우 -59.4%) 모든 투여군에서 IMP 중단율이 전반적으로 더 높았던 것으로 설명될 수 있다.
- 75 Q2W/150 Q2W에서도 동일한 결과가 관찰되었다(투여 중 -54.6% 대 ITT 분석 -50.2%). 제12주에, 300 mg Q4W군의 투여 중 분석 결과는 ITT 분석과 일치하여, (각각 -60.0% 및 -58.4%) 감소했다. 75 Q2W군에서도 투여 중 분석에서 -53.9%, ITT 분석에서 -51.8%로 완건한 감소가 관찰되었다.

* 제24주에 계산된 LDL-C의 절대 변화

• 병용 스타틴 요법 투여 환자

- ITT 분석에서, 알리로쿠맙 300 Q4W/150 Q2W군에서 베이스라인부터 제24주까지 계산된 LDL-C의 큰 LS 평균 감소율(-58.8%)은 베이스라인 대비 LS 평균 절대 감소 -66.1 mg/dL(-1.71 mmol/L)로 해석되었으며, 위약과 비교하여 베이스라인 대비 변화의 LS 평균 차이는 -62.8 mg/dL(-1.63 mmol/L)였다.
- 75 Q2W/150 Q2W군에서, 베이스라인 대비 LS 평균 절대 감소는 -60.2 mg/dL(-1.56 mmol/L)로 관찰되었으며, 위약과 비교하여 베이스라인 대비 변화의 LS 평균 차이는 -56.8 mg/dL(-1.47 mmol/L)였다.

• 병용 스타틴 요법 비투여 환자

- ITT 분석에서, 알리로쿠맙 300 Q4W/150 Q2W군에서 베이스라인부터 제24주까지 계산된 LDL-C의 큰 LS 평균 감소율(-52.7%)은 베이스라인 대비 LS 평균 절대 감소 -76.2 mg/dL(-1.97 mmol/L)로 해석되었으며, 위약과 비교하여 베이스라인 대비 변화의 LS 평균 차이는 -69.7 mg/dL(-1.81 mmol/L)였다.
- 75 Q2W/150 Q2W군에서, 베이스라인 대비 LS 평균 절대 감소는 -70.8 mg/dL(-1.83 mmol/L)로 관찰되었으며, 위약과 비교하여 베이스라인 대비 변화의 LS 평균 차이는 -64.4 mg/dL(-1.67 mmol/L)였다.

* LDL-C <70 mg/dL(1.81 mmol/L)에 도달한 초고위험 환자 또는 LDL-C <100 mg/dL(2.59 mmol/L)에 도달한 중위험 또는 고위험 환자의 비율

・2011년 유럽 가이드라인에서 LDL-C 목표 도달한 환자의 비율은 제24주에 이러한 사전 지정된 LDL-C 목표에 도달한 환자의 비율은 병용 스타틴 요법 투여 환자에서 위약군(22.2%)보다 300 Q4W/150 Q2W군이 85.2%, 병용 스타틴 요법 비투여 환자에서 위약군(9.4%)보다 300 Q4W/150 Q2W군이 78.9%으로 위약군에 비해 크게 증가하였음.

・2019년 유럽 가이드라인에서 강하된 LDL-C 목표 도달 기준으로 분석한 결과는 1) 초고위험 환자 및 고위험 환자의 치료 목표인 1.4 mmol/L (55 mg/dL) 미만 및 1.8 mmol/L (70 mg/dL) 미만에 도달한 환자 비율은 병용 스타틴 요법 투여 환자에서 300 Q4W/150 Q2W군은 약 65%, 병용 스타틴 요법 비투여 환자에서 300 Q4W/150 Q2W군은 약 45%, 2) 기저 대비 50% 이상의 LDL-C 감소에 도달한 환자 비율은 병용 스타틴 요법 투여 환자에서 300 Q4W/150 Q2W군은 약 75%, 병용 스타틴 요법 비투여 환자에서 300 Q4W/150 Q2W군은 약 73%로 2011년 보다 강화된 LDL-C 기준으로도 긍정적인 LDL-C 감소를 설명하였다고 판단됨.

• 병용 스타틴 요법 투여 환자

- 제24주에 이러한 사전 지정된 LDL-C 목표에 도달한 환자의 비율은 위약군(22.2%)보다 300 Q4W/150 Q2W군(85.2%)에서 유의하게 더 컸다. 투여 중 분석의 결과는 ITT 분석과 일치했다(각각 89.5% 및 22.5%)
- ITT 분석(84.9% 대 위약 15.4%) 및 투여 중 분석(87.7% 대 위약 15.0%) 모두에서, 300 mg Q4W 용량에서 용량 조정이 가능하기 전 제12주에 유사한 결과가 관찰되었다.
- 75 Q2W/150 Q2W에서도 제24주에 이 목표를 달성한 환자의 높은 비율이 관찰되어, 82.5% 대 위약 22.2%(ITT 분석) 및 86.4% 대 위약 22.5%(투여 중 분석)였다.

• 병용 스타틴 요법 비투여 환자

- 제24주에 이러한 사전 지정된 LDL-C 목표에 도달한 환자의 비율은 위약군(9.4%)보다 300 Q4W/150 Q2W군(78.9%)에서 유의하게 더 컸다. 투여 중 분석의 결과는 ITT 분석과 일치했다(각각 88.6% 및 11.3%)
- ITT 분석(84.8% 대 위약 8.5%) 및 투여 중 분석(87.1% 대 위약 8.3%) 모두에서, 300 mg Q4W 용량에서 용량 조정이 가능하기 전 제12주에 유사한 결과가 관찰되었다.
- 75 Q2W/150 Q2W군에서도 제24주에 이 목표를 달성한 환자의 높은 비율이 관찰되어, 84.9% 대 위약 9.4%(ITT 분석) 및 93.0% 대 위약 11.3%(투여 중 분석)였다.

* LDL-C <70 mg/dL(1.181 mmol/L)를 달성한 환자의 비율

• 병용 스타틴 요법 투여 환자

- 제24주에 이 사전 지정된 LDL-C 목표에 도달한 환자의 비율은 위약군(10.9%)보다 300 Q4W/150 Q2W군(80.4%)에서 유의하게 더 컸다. 투여 중 분석의 결과는 ITT 분석과 일치했다(각각 84.8% 및 10.8%)
- ITT 분석(77.3% 대 위약 9.3%) 및 투여 중 분석(80.5% 대 위약 8.9%) 모두에서, 300 mg Q4W 용량에서 용량 조정이 가능하기 전 제12주에 유사한 결과가 관찰되었다.
- 75 Q2W/150 Q2W에서도 제24주에 높은 비율의 환자가 이 목표를 달성하여, 74.4% 대 위약 10.9%(ITT 분석) 및 77.4% 대 위약 10.8%(투여 중 분석)였다.

• 병용 스타틴 요법 비투여 환자

- 300 Q4W/150 Q2W군에서 더 높은 평균 베이스라인 LDL-C 값이 보고된 이 모집단에서도 제24주에 이 사전 지정된 LDL-C 목표에 도달한 환자의 비율은 위약군(3.3%)보다 300 Q4W/150 Q2W군(62.0%)에서 유의하게 더 컸다. 투여 중 분석의 결과는 ITT 분석과 일치했다(각각 70.4% 및 2.1%)
- ITT 분석(65.2% 대 위약 2.8%) 및 투여 중 분석(67.9% 대 위약 2.9%) 모두에서, 300 mg Q4W 용량에서 용량 조정이 가능하기 전 제12주에 유사한 결과가 관찰되었다.
- 75 Q2W/150 Q2W군에서 제24주에 이 목표를 달성한 환자의 비율은 ITT 분석에서 57.7%(이에 비해 위약군은 3.3%)였고, 투여 중 분석에서 61.7%(이에 비해 위약군은 2.1%)였다.

(안전성 결과)

안전성 개요

- 전체 안전성 모집단에서, 투여 후 발생 이상반응(Treatment-emergent adverse event, TEAE)를 경험한 환자의 비율에서 알리로쿠맙 300 Q4W/150 Q2W군(80.6%), 75 Q2W/150 Q2W군(74.8%), 위약군(74.7%) 간에 의미 있는 차이가 관찰되지 않았다. 이는 최초 MAA에서 보고된 TEAE(알리로쿠맙군과 위약군에서 각각 75.8%와 76.4%의 환자들이 최소 1건의 TEAE 보고)와 일치한다. 투여 후 발생 SAE의 발생률은 300 Q4W/150 Q2W군, 위약군, 75 Q2W/150 Q2W군에서 각각 11.6%, 14.4%, 11.3%로, 의미 있는 차이가 없었다. 이와 유사하게, 투여 중단을 초래한 TEAE의 발생률은 300 Q4W/150 Q2W군, 위약군, 75 Q2W/150 Q2W군에서 각각 6.8%, 7.4%, 6.1%로, 차이가 없었다. 시험 기간 동안 총 4명의 환자가 사망했으며, 그중 3명(각 군에서 1명)은 TEAE 기간 동안, 1명(300 Q4W/150 Q2W군)은 투여 후 기간 동안 사망했다.

		Alirocumab		
	Placebo	75 Q2W/Up150 Q2W	300 Q4W/Up150 Q2W	Combined
	(N=229)	(N=115)	(N=458)	(N=573)
Patients with any TEAE	171 (74.7%)	86 (74.8%)	369(80.6%)	455 (79.4%)
Patients with any treatment emergent SAE	33 (14.4%)	13(11.3%)	53 (11.6%)	66 (11.5%)
Patients with any TEAE leading to death	1	1	1	2
Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	17 (7.4%)	7 (6.1%)	31 (6.8%)	38 (6.6%)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SAE: Serious adverse event
n(%) = number and percentage of patients with at least one TEAE

- 약물이상반응: 300 Q4W/150 Q2W군 26.6%, 위약군 20.5%, 75 Q2W/150 Q2W군 21.7%로 발생률이 유사하였음.
  - 군간 차이를 보인 항목은 주사부위 반응으로 300 Q4W/150 Q2W군 15.7%, 위약군 7.4%였음.
  * SOC 기준 General Disorders and Administration Site Conditions: 300 Q4W/Up 150 Q2W group (77/458 or 16.8%) than in the placebo group (22/229 or 9.6%) and the 75 Q2W/Up 150 Q2W (12/115 or 10.4%)

① 중대한 이상반응

- 시험 기간 동안 보고된 투여 후 발생 SAE의 발생률은 300 Q4W/150 Q2W군, 위약군, 75 Q2W/150 Q2W군에서 각각 11.6%, 14.4%, 11.3%로, 투여군 전반에서 차이가 없었다.
- PT 수준에서, 모든 투여 후 발생 SAE는 환자의 <2%에서 보고되었고, SOC 수준에서도, ≥2%의 환자가 투여 후 발생 SAE를 경험한 SOC에서 투여군 간에 차이가 없었다.

<u>사망</u>

- 시험 중에 4건의 사망이 보고되었으며, TEAE 기간 동안 3건, 투여 후 기간 동안 1건이 보고되었다.
- 300 Q4W/150 Q2W군에서는, 1명의 환자에서 치명적 결과를 초래한 투여 후 발생 SAE가 발생했으며(0.2%), 이는 최초 MAA 서류의 글로벌 통합 자료의 비율(0.6%)과 일치한다(우울증으로 인한 자살, 급성 신부전(제340일))
- 위약군: 심근경색으로 1명 사망(광범위한 심혈관 병력이 있었음. 제294일에 사망을 초래한 심근 경색을 경험)
- 75 Q2W/150 Q2W군: 폐렴으로 사망 1명(만성 폐쇄성 폐질환 병력이 있음, 제234일)

② 영구 중단을 초래한 이상반응

- 300 Q4W/150 Q2W군에서, 투여 중단을 초래한 TEAE의 발생률은 6.8%였으며 위약군(7.4%) 및 75 Q2W/150 Q2W군(6.1%)과 다르지 않았다. 이는 투여 중단을 초래한 TEAE 발생률에서 알리로쿠맙군과 위약군(각각 5.3% 및 5.1%) 간에 차이가 없었던 최초 서류와 일치한다.
- 300 Q4W/150 Q2W군에서 5명(1.1%), 위약군에서 0명, 75 Q2W/150 Q4W군에서 1명(0.9%)의 환자가 SOC "근골격 및 결합 조직 장애"의 TEAE로 인해 시험약을 중단했으며, 이 SOC에서 보고된 PT 중 특이적 양상은 없었다.
- 300 Q4W/150 Q2W군에서, AE로 인해 중단한 31명의 환자 중 9명이 SAE로 인해 중단했으며, 이는 위약군 및 75 Q2W/150 Q4W군(각각 6/17명 및 3/7명)에서 관찰된 것과 다르지 않았다.

③ 특별 관심이상반응

- 전신 알레르기 반응: 알리로쿠맙 150 Q4W/150 Q2W군의 환자 6명(10.3%), 알리로쿠맙 75 Q2W/up 150 Q2W군의 환자 5명(4.3%), 위약군의 환자 4명(6.9%)이 잠재적으로 알레르기 반응과 관련이 있는 PT에 대한 CMQ에 기반하여 최소 1건의 전신 알레르기 TEAE를 보고했다. 알레르기 반응 중 발진이 가장 빈번하게 보고된 반응이었다. PT "발진"은 알리로쿠맙 150 Q4W/150 Q2W군에서 3명(5.2%), 알리로쿠맙 75 Q2W/150 Q2W군에서 1명(0.9%)의 환자가 보고했고, PT "반구진성 발진"은 위약군에서 1명(1.7%)의 환자가 보고했다. 중대한 전신 알레르기 TEAE를 보고한 환자는 없었다.
- 신경학적 사례; 총 11명의 환자가 수정된 SMQ를 사용하여 신경학적 장애와 관련된 TEAE를 경험한 것으로 확인되었다. 여기에는 알리로쿠맙 150 Q4W/150 Q2W군에서 4명(6.9%), 알리로쿠맙 75 Q2W/150 Q2W군에서 5명(4.3%), 위약군에서 2명(3.4%)이 포함되었다. 75 Q2W/150 Q2W군에서 4명(3.5%)의 환자에서 발생한, 대체로 일과성이었던 근육 쇠약 외에, 다른 모든 TEAE는 특이적 양상 없이 PT 수준에서 1건씩 발생했다.
- 간장애: 알리로쿠맙 유도 간 손상의 실마리정보는 없었다.

<u>용량 조정에 따른 투여 후 발생 이상반응 분석</u>

제12주 후 투여받은 419명의 환자 중, 제12주에 300 mg Q4W에서 150 mg Q2W로 용량이 조정된 환자의 비율은 17.9%였으며, 이 환자들에서 1건 이상의 TEAE를 경험한 환자의 비율(73.3%)은 용량이 조정되지 않은 환자에서의 비율(72.4%)과 유사했다.

전체적으로, 제12주 후 투여받은 안전성 모집단에 포함된 523명의 환자 중, 제12주에 150 mg Q2W로 용량이 조정된 환자의 비율은 18.4%였다. 제12주에 투여 용법이 조정된 환자들의 안전성 프로파일은 상향 적정되지 않은 환자들의 안전성 프로파일과 유사했다

<u>연속 LDL-C<25 mg/dL(0.65 mmol/L)인 환자들에서 투여 후 발생 이상반응</u>

- 연속 2회 이상 LDL-C 값이 <25 mg/dL(0.65 mmol/L)인 환자 하위군에서 이상반응을 분석했다. 무작위 배정 후 자료에 기반하여 선별된 환자들에 대해 실시한 이 분석은 연속 2회의 낮은 LDL-C 값 중 첫 번째 값 후 발생한 TEAE를 포함하였으며, TEAE의 특이적 양상을 시사하지 않았고 어떤 안전성 우려사항도 제기하지 않았다.

<u>항약물 항체 상태가 양성인 환자에서 투여 후 발생 이상반응 분석</u>

- 투여 후 발생 항약물 항체(Antidrug antibody, ADA) 분석 반응은 알리로쿠맙 투여 환자들에서만 검출되었다. 300 Q4W/150 Q2W군에서, TEAE 기간 동안 최소 1회 이상 ADA 상태가 양성인 환자의 발생률(4.7%)(5.3.5.1 CL-1308)은 최초 서류에 제시된 제3상 시험들의 글로벌 통합 자료(알리로쿠맙군에서 4.8%)와 다르지 않았다.
- 항-알리로쿠맙 항체 분석군에서 ADA 상태가 양성인 환자와 음성인 환자 사이에 SOC 수준에서 TEAE

를 경험한 환자 비율에서 의미 있는 차이는 없었다.

(약동학적 결과)

- 12주 시점의 300mg Q4w군의 Ctrough값이 75mg Q2w군의 Ctrough값 대비 1.9배정도 높았으며 스테인을 병용한 경우 노출이 더 높은 것을 확인하였다.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 허가시 제출된 임상시험 결과

DFI11565 Dose-finding 안정적인 아토르바스타틴 요법에도 LDL-콜레스테롤≧100mg/dL (≧2.59 mmol/L)인 원발성 고콜레스테롤혈증 환자들에게 SAR236553을 12주 이상 5회 및 2회 요법으로 투여했을 때 유효성과 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중맹검, 평행군 설계, 위약대조, 다기관 시험	Alirocumab 150 mg/mL solution 50, 100, or 150 mg Q2W or 200 or 300 mg Q4W SC Placebo Solution Q2W SC 12주 투여 후 최대 27주 관찰
결론 본 시험을 통하여 위약 대비 SAR236553의 모든 용량/투여 방법에서 유효성이 입증되었으며, 100 및 150mg E2W 투여군에서 Week 12에 가장 큰 퍼센트 감소가 관찰되었다. 또한, SAR236553은 모든 투여 용량과 투여 방법에서 내약성이 좋았다. SAR236553 용량이 증가함에 따른 임상적 또는 검사실 부작용이 증가한다는 징후는 나타나지 않았다.	
CL-1003 Dose-finding 이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 환자들에 대한 REGN727의 안전성과 유효성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 12주 시험	Alirocumab: 150 mg Q2W, 150 mg Q4W, 200 mg Q4W, 300 mg Q4W SC Placebo Q2W SC
결론 REGN727 투여는 week 12에 LDL-C를 용량-의존적으로 유의하게 감소시켰다. 비-HDL-C, TC, ApoB, ApoA-1, ApoB/ApoA-1 비에서 나타난 동일한 결과가 일차 평가변수 결과를 뒷받침하였다.HDL-C, Lp(a), 또는 TG에 대하여 비록 REGN727의 양호한 경향성은 관찰되었지만 통계적으로 유의한 효과를 입증하지 못했다. 베이스라인 LDL-C >100mg/dL인 heFH 환자에게 REGN727을 피하주사로 투여했을 때 일반적으로 좋은 내약성을 나타냈다. 두 개의 최고용량 투여군에서 총 REGN727의 최고 최저농도와 유리 PCSK9의 최대 억제가 day85(week 12)에 관찰되었다. 총 REGN727 농도의 감소와 유리 PCSK9 농도의 증가는 EZE 및/로수바스타틴의 병용 투여와 관련이 있었다. 단지 매우 낮고 대부분 일시적인 ADA 역가 농도가 관찰되었으며, 총 REGN727, 총 PCSK9, 또는 유리 PCSK9의 농도에 영향을 미치지 않았다.	

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당사항 없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 해당사항 없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 임상시험(CL-1308)결과, 스타틴 병용여부에 관계없이 알리로쿠맙 300mg Q4W/150mg Q2W투여시 베이스라인 대비 제24주의 LDL-C 변화율은 -58.8%로 위약대비 효과적으로 LDL-콜레스테롤 수치를 감소시키는 것을 확인할 수 있었다.
  또한, 다른 평가지표에서도 일관성있게 300mg Q4W/150mg Q2W투여의 유효성을 확인할 수 있었다. 다만, 300mg Q4W투여시 투여후 2주시점에 LDL-C수치가 재상승하는 양상을 보였으나, 위약대비 LDL-C수치를 낮추는 결과를 보였다. 또한 일부 환자(15%)에서는 CV위험도에 따른 목표치(고위험 1.8nmol/L, 초고위험 고위험 1.4nmol/L)에 도달하는 환자들이 있었으나 150mg Q2W으로 재적정하여 목표치에 도달하는 결과를 보였다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 임상시험(CL-1308)결과, 알리로쿠맙 300mg Q4W/150mg Q2W투여와 75mg Q2W/150mg Q2W투여시 유사한 안전성 프로파일을 보였다.

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 임상시험(CL-1308)의 75mg Q2W/150mg Q2W군 결과, ODYSSEY 제3상 프로그램에서 보였던 유효성 결과와 유사한 결과를 보였다. 또한 알로쿠맙 300mg Q4W용법 투여시 스타틴 병용여부와 관계없이 두 공동 일차 유효성 평가변수(제24주 및 평균 제21주~제24주) 모두에 대해 LDL-C의 통계적으로 유의한 감소를 확인할 수 있었다. 또한 300mg Q4W용법시 허기시 제출된 임상시험과 유사한 안전성 프로파일을 확인할 수 있었다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 유럽(EMA) : 2020.08.19.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 해당사항 없음(동일성분의 허가 시 검토된 자료로 갈음)

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)사노피-아벤티스코리아	허가일	2023.02.13.
제품명	프랄런트펜주300mg(알리로쿠맙)	위해성관리 계획 번호 (버전, 날짜)	v4.1
주성분 및 함량	1 프리필드펜(2.0 밀리리터) 중 알리로쿠맙 300.0 밀리그램		
효능·효과	1) 원발성 고콜레스테롤혈증 및 혼합형 이상지질혈증 2) 죽상경화성 심혈관계 질환		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
면역원성	· 일반적인 의약품 감시활동 · 추가적 감시활동	첨부문서(안) 전문가용설명서
전신성 과민반응	· 일반적인 의약품 감시활동 · 추가적 감시활동	첨부문서(안) 전문가용설명서 및 환자용 설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
-	-	-
3. 중요한 부족정보		
소아 및 청소년에서의 사용	· 일반적인 의약품 감시활동 · 추가적 감시활동	첨부문서(안)
임부 및 수유부에서의 사용	· 일반적인 의약품 감시활동 · 추가적 감시활동	첨부문서(안)
중증 간 장애 환자에서의 사용	· 일반적인 의약품 감시활동 · 추가적 감시활동	첨부문서(안)
알리로쿠맙이 성선 스테로이드 호르몬 및 성선 자극 호르몬에 미치는 영향(남성 및 여성)	· 일반적인 의약품 감시활동 · 추가적 감시활동	첨부문서(안)