의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2021.10.05.</td><td>접수번호</td><td>20210234237</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">신약(□ 최초, ■ 변경)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">암젠코리아유한회사</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">레파타주프리필드펜(에볼로쿠맙)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">에볼로쿠맙</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">이 약 1 프리필드펜 (1.0 mL) 중 에볼로쿠맙 140 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="2">신청
사항</td><td>효능효과</td><td colspan="3">이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증을 가진 만 10세 이상의 소아 환자에서 식이요법에 대한 보조요법으로 투여 및 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 연령 확대(만12세 → 만10세)</td></tr>
<tr><td>용법용량</td><td colspan="3">용량
1) 원발성 고콜레스테롤혈증 및 혼합형 이상지질혈증 (이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 포함)
소아 및 성인 환자 (만 10세 이상)
이 약의 권장 용량은 2주 1회 140 mg 또는 월1회 420 mg 이다; 두 용량은 임상적으로 동등하다.
2) 만 10세 이상 소아 및 성인 환자의 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증
이 약의 권장 용량은 월 1회 420 mg이다.</td></tr>
<tr><td rowspan="6">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2022.03.22.</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">유럽(EMA) : 2015.07.17. 최초허가(적응증 추가 2022.01.05. 변경허가)
미국(FDA) : 2015.08.27. 최초허가(적응증 추가 2021.09.24. 변경허가)</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>첨단제품허가담당관</td><td>허가담당자</td><td>박지혜 심사관, 남주선 연구관, 김남수 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과
바이오의약품품질관리과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 김지원 주무관, 도희정 연구관, 정지원 과장
(RMP) 이진영 주무관, 김영림</td></tr>
</table>

			연구관, 김은주 과장
GMP* 평가부서	바이오의약품품질관리과	GMP 담당자	조미나 심사관, 지영혜 사무관, 김은주 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

1) 고콜레스테롤혈증 및 혼합형 이상지질혈증 • 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 포함) 또는 혼합형 이상지질혈증을 가진 성인 환자에서 식이요법에 대한 보조요법으로 투여 - 최대내약용량의 스타틴으로 충분히 LDL-콜레스테롤(LDL-C)이 조절되지 않는 환자에서 스타틴 또는 스타틴과 다른 지질 저하요법과 병용 투여 - 스타틴 불내성 환자에서 이 약 단독 또는 다른 지질 저하요법과 병용 투여 • 이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 (HeFH) 을 가진 만 10세 이상의 소아 환자에서 식이요법에 대한 보조요법으로 다른 지질 저하요법과 병용 투여 2) 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 (HoFH) 을 가진 성인 및 만 10세 이상의 소아 환자에서 다른 지질저하제(스타틴, 에제티미브, 지질분리반출법 등)와 병용 투여 3) 죽상경화성 심혈관계 질환 확립된 죽상경화성 심혈관계 질환을 가진 성인 환자에서 다른 위험 인자들의 교정에 대한 보조요법으로 LDL-C 수준을 저하시킴으로써 심혈관계 위험을 감소시키기 위해 최대내약용량의 스타틴 또는 스타틴과 다른 지질 저하요법과 병용 투여

○ 용법·용량

이 약의 투여를 시작하기 전에, 고지혈증 또는 혼합형 이상지질혈증의 2차 원인(예, 신증후군, 갑상선기능저하증)은 제외되어야 한다. 용량 1) 원발성 고콜레스테롤혈증 및 혼합형 이상지질혈증 (이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 포함)을 가진 성인 및 소아 (만 10세 이상) 환자 이 약의 권장 용량은 2주 1회 140 mg 또는 월1회 420 mg 이다; 두 용량은 임상적

으로 동등하다.

2) 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증을 가진 성인 및 소아 (만 10세 이상) 환자
이 약의 권장 용량은 월 1회 420 mg이다.

3) 확립된 죽상경화성 심혈관계 질환을 가진 성인
이 약의 권장 용량은 2주 1회 140 mg 또는 월1회 420 mg 이다; 두 용량은 임상적으로 동등하다.

4) 신장애환자
신장애 환자에서 용량을 조절할 필요가 없다.

5) 간장애환자
경증 간장애 환자에서 용량을 조절할 필요가 없다. 중등도 내지 중증의 간장애 환자에 대해서는 용상의 주의사항 중 '2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것'을 참조한다.

6) 고령자(만 65세이상)
만 65세 이상의 고령자에서 용량을 조절할 필요가 없다.

7) 소아
이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 (HeFH) 또는 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 (HoFH)을 가진 만 10세 미만의 소아 또는 이와 다른 유형의 고지혈증을 가진 소아 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

이 약의 투여를 잊은 경우, 놓친 투여일에서 7일 이내이면 즉시 해당 용량을 투여하도록 하고 그 후 환자에서 원래 정해진 스케쥴을 따라 계속 투여할 수 있도록 한다.

놓친 투여일에서 7일이 경과한 때에는
- 2주 1회 투여 용량인 경우, 본래 예정된 다음 스케쥴까지 기다리도록 한다.
- 월 1회 투여 용량인 경우, 인지한 날 해당 용량을 투여하고 그날로부터 새로운 스케쥴을 시작하도록 한다.

투여방법

이 약은 피하로 주사한다. 복부, 허벅지 또는 상완에 피하로 투여하며, 주사부위는 번갈아 주사하고 피부가 무르거나, 멍들거나 또는 빨갛거나 딱딱한 부위에는 주사하지 않는다.

이 약은 정맥 또는 근육주사 하지 않는다.

140 mg의 용량은 단일 프리필드펜(프리필드시린지)을 사용하여 투여 되어야 한다. 420 mg 의 용량은 3개의 프리필드펜(프리필드시린지)을 사용하여 30분 이내에 연속하여 투여해야 한다.

이 약은 적절한 교육을 실시한 후에 환자가 자가 투여 하도록 한다. 또한 이 약 투여에 대한 교육을 받은 자가 투여를 할 수 있다.

각 프리필드펜(프리필드시린지)은 1회용이다.

투여 방법에 대해, 제품 포장에 동봉된 “사용설명서”를 참고한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

주성분 또는 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자.

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

간장애환자
중등도의 간장애환자에서 이 약의 총 노출감소가 관찰되어 LDL-C 저하효과를 감소시킬 수 있다. 따라서 이러한 환자군에서는 면밀한 모니터링이 필요하다.

중증의 간장애환자(Child-Pugh class C)에 대해 연구된바 없다. 중증의 간장애환자에게 이 약을 투여하는 경우 주의해야 한다.

건조천연고무
유리 프리필드펜(프리필드시린지)의 주사침 커버는 건조천연고무(라텍스유도체)로 만

들어져 중증 알러지 반응을 일으킬 수 있다.

나트륨함량
이 약은 용량별 1 mmol 나트륨(23 mg) 미만을 함유하고 있다. 즉, 이는 '나트륨-프리'에 해당된다.

3. 약물 이상반응

안전성 프로파일 요약

주요 임상시험에서 가장 흔하게 보고된 이상사례는 비인두염(7.4 %), 상기도 호흡기 감염(4.6 %), 요통(4.4 %), 관절통(3.9 %), 인플루엔자(3.2 %) 및 주사부위반응(2.2 %)이다. 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 환자군의 안전성 프로파일은 원발성 고콜레스테롤혈증 및 혼합형 이상지질혈증 환자군에서 나타난 것과 일치하였다.

이상사례 목록표

주요 대조군 임상시험 및 자발보고에서 보고된 이상사례는 시스템 기관계 및 빈도에 따라 표1에 나타내었다; 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100 ~ < 1/10), 흔하지 않게(≥1/1,000 ~ < 1/100), 드물게(≥1/10,000 ~ < 1/1,000) 및 매우 드물게(< 1/10,000).

표1. 이상사례

MedDRA 시스템 기관계 (SOC)	**이상사례**	**빈도**
감염	인플루엔자	흔하게
	비인두염	흔하게
	상기도감염	흔하게
면역계장애	과민증	흔하게
	발진	흔하게
	두드러기	흔하지 않음
신경계 장애	두통	흔하게
위장관계장애	오심	흔하게
피부 및 피하조직 장애	혈관부종	드물게
근골격계 및 결합조직장애	등통증	흔하게
	관절통	흔하게
	근육통	흔하게
일반적 장애 및 투여부위 이상	주사부위반응	흔하게
	독감 유사증상	흔하지 않음

선별된 이상사례의 설명

주사부위반응
가장 흔한 주사부위 반응은 주사부위 멍, 홍반, 출혈, 주사부위 통증 및 부종이었다.

면역원성

임상시험에서 이 약을 최소 1회 용량을 투여 받은 환자의 0.3% (17,992명의 환자 중 48명)에서 결합 항체 형성에 양성을 보였다(이 중 4명은 일시적인 항체를 가짐). 결합 항체에 대해 양성을 보인 환자는 이후 중화항체에 대해 평가되었으며, 중화항체에 대해 양성인 환자는 없었다. 항-에볼루쿠맙 결합 항체의 존재는 이 약의 약동학 양상, 임상반응 또는 안전성에 영향을 주지 않았다.

이 약을 사용한 소아 환자 대상 임상시험에서 항-에볼로쿠맙 항체의 형성은 관찰되지 않았다.

4. 일반적주의

이 약이 운전 및 기계 사용에 미치는 영향은 없거나 무시할 만한 수준이다.

5. 상호작용

약물 간 상호작용 연구는 실시되지 않았다.

이 약과 스타틴 간 약동학 상호작용이 이 약의 주요 임상시험에서 평가되었다. 스타틴 병용투여 환자에서 이 약의 청소율이 약 20% 증가하는 것으로 관찰되었다. 이러한 청소율의 증가는 스타틴의 전단백질 전환효소 서브틸리신/케신9형(PCSK9) 농도 증가 효과에 따른 것이며, 이는 지질에 대한 이 약의 약력학적 효과에는 영향을 주지 않았다. 이 약과 병용투여 시 스타틴 용량 조절은 필요하지 않다.

이 약과 에제티미브 및 스타틴 이외의 다른 지질저하제 사이에 약동학 및 약력학 상호작용에 대한 연구는 실시되지 않았다.

6. 임부, 수유부 및 가임여성에 대한 투여

임부

임신 여성에서 이 약 사용에 대한 자료는 없거나 제한적이다.

동물 생식독성 연구는 임신과 신생자 발생에 대한 직간접적 효과를 나타내지 않았다.

환자의 임상적 상태가 이 약의 투여를 요구하는 경우가 아니면 이 약을 임신 기간 동안 투여하지 않는다.

수유부

이 약이 모유로 이행되는지 알려지지 않았다.

수유중인 신생아/유아에 미치는 위험을 배제할 수 없다.

이 약 치료의 유익성 및 수유의 유익성을 고려하여 수유중단 또는 이 약 치료 중단 여부를 결정해야 한다.

수태능

이 약이 인간의 생식에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 동물 연구에서는 월 1회 이 약 420 mg을 투여 받은 환자보다 높은 노출의 농도 시간 곡선 하 면적(AUC)에서 수태능에 대한 어떠한 영향도 나타내지 않았다.

7. 소아에 대한 투여

만 10세 미만의 소아에 대한 안전성 유효성은 확립되지 않았다.
만 10세~18세 미만의 이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증인 소아 환자 157명과 동형접합 가족성 고콜레스테롤 혈증 소아 환자 26명을 대상으로 각각 임상시험이 수행되었으며, 그 결과 성인 환자와 소아 환자의 안전성 차이는 관찰되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

이 약의 이중 눈가림 임상시험에서 총 18,546 명의 환자 중 만 65세 이상이 7,656

(41.3%), 만 75세 이상이 1,500 (8.1%) 이었다. 이 연령대의 환자군과 이보다 젊은 연령대의 환자군 사이에 안전성 또는 유효성의 전반적 차이는 관찰되지 않았다.

9. 과량투여시의 처치

월 1회 이 약 420 mg을 투여 받는 환자의 최대 300배 높은 용량 노출로 실시한 동물연구에서 관찰된 이상사례는 없었다.

이 약의 과량투여에 대한 특별한 처치는 없다. 과량투여의 경우 환자는 증상에 대한 처치를 하고, 필요시 지지요법을 실시한다.

10. 적용상의 주의

이 약의 투여를 위해서, 제품설명서의 '프리필드펜 (프리필드시린지) 사용설명서'를 참고한다.

이 약은 적절한 교육 후에 환자가 자가 투여하도록 한다. 또한 이 약 투여에 대한 교육을 받은 자가 투여를 할 수 있다.

각 프리필드펜(프리필드시린지)은 1회용이다.

투여 전에 용액을 검사해야 한다. 입자를 포함하거나 혼탁 또는 변색되었다면 용액을 주사하지 않는다.

호환성 연구가 없으므로 이 약을 다른 제제와 혼합해서는 안된다.

주사 부위가 불편하지 않도록, 주사 전에 이 약을 실온(최대25° C)에 둔다. 전체 용량을 한번에 주사한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

냉장보관하며(2° C - 8° C), 얼려서는 안된다.

차광을 위해 이 약을 원래의 포장에 보관하도록 한다.

이 약을 냉장고에서 꺼내면 원래의 약물 포장 상자 그대로 실온(최대25° C)에 보관하며 30일 이내에 사용해야 한다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보

작용기전

에볼로쿠맙은 PCSK9와 특이적으로 결합하여 순환하는 PCSK9가 간세포 표면의 저밀도 지단백 수용체(LDLR)에 결합하는 것을 억제함으로써 PCSK9로 인한 LDLR 분해를 방지한다. 간 LDLR 수치가 증가함으로써 혈청 LDL-콜레스테롤(LDL-C) 수치는 감소하게 된다.

약력학적 효과

임상시험에서, 이 약은 원발성 고콜레스테롤혈증 및 혼합 이상지질혈증 환자에서 비결합 PCSK9, LDL-C, 총 콜레스테롤(TC), 아포지단백B(ApoB), 비고밀도 지단백 콜레스테롤(non-HDL-C), TC/HDL-C, ApoB/ApoA1, 초저밀도지단백 콜레스테롤(VLDL-C), TG 및 지단백(a)(Lp(a))을 감소시켰고 HDL-C 및 ApoA1을 증가시켰다. 또한, 급성 관상동맥 증후군(ACS)의 급성 단계 환자에게도 LDL-C 감소를 나타내었다.

이 약 140 mg 또는 420 mg의 단회 피하투여는 4시간까지 순환하는 비결합 PCSK9의 최대 억제를 보이고 이후 각 14일 및 21일 반응에서 평균 최저점에 도달하는 LDL-C의 감소를 나타내었다. 비결합 PCSK9 및 혈청 지단백의 변화는 이 약 투여 중단 시 가역적이었다. 이 약 휴약기 동안 베이스라인을 초과하는 비결합 PCSK9 또는LDL-C 는 관찰되지 않았고, 이는 투여기 동안 PCSK9 및 LDL-C의 생성을 증가시키는 보상기전이 발생하지 않음을 시사한다.

2주 1회 140 mg 및 월 1회 420 mg의 피하 투여 요법은 평균 LDL-C 저하(10주째 및 12주째의 평균)에서 동등하였으며, 위약 투여군과 비교하여 베이스라인 대비 -72% ~ -57%의 결과를 보였다. 이 약의 단독요법 또는 다른 지질 저하제와의 병용요법 시 유사한 LDL-C의 감소를 나타내었다.

2) 약동학적 정보

흡수 및 분포

건강한 성인에게 이 약 140 mg 또는 420 mg을 단회 피하 투여한 후 3 ~ 4일 내에 최대 혈청 농도 중간값에 도달하였다. 140 mg 단회 피하 투여 시 평균 C_{max}(SD)는 13.0 (10.4) ㎍/mL 이었고, 평균 AUC_{last}(SD)는 96.5 (78.7) day•㎍/mL 이었다. 420 mg 단회 피하 투여 시 평균 C_{max}(SD)는 46.0 (17.2) ㎍/mL 이었고, 평균 AUC_{last}(SD)는 842 (333) day•㎍/mL 이었다. 3회의 피하 용량 140 mg은 단회 피하 용량 420 mg과 생물학적으로 동등하였다. 약동학모델에서 피하 투여 후 절대 생체 이용률은 72 %로 측정되었다.

이 약 420 mg의 단회 정맥 투여 후 정상 상태에서의 평균(SD) 분포용적은 3.3 (0.5) L로 추정되며 이는 이 약이 제한된 조직 분포를 보임을 나타낸다.

생체 내 변환

이 약은 천연 면역 글로불린으로써 아미노산 및 탄수화물로만 구성되며, 간 대사 메커니즘을 통하여 배설되는 것 같진 않다. 대사 및 배설은 작은 펩타이드 및 개개의 아미노산으로 분해되는 면역 글로불린 제거 경로를 따를 것으로 예상한다.

배설

이 약의 유효 반감기는 11 ~ 17일로 추정한다.

고용량 스타틴을 받는 원발성 고콜레스테롤혈증 또는 혼합형 이상지질혈증 환자에서 이 약의 전신 노출은 저~중용량스타틴을 투여한 시험대상자보다 약간 낮았다 (AUC_{last} 0.74 [90% CI 0.29;1.9]). 청소율이 약 20 % 증가하는 것은 PCSK9의 농도를 증가시키는 스타틴의 작용에 의한 것이며, 이는 지질에 대한 이 약의 약력학적 효과에 부정적인 영향을 미치지 않았다. 집단 약물 동태 분석은 스타틴을 병용 투여한 고콜레스테롤혈증 환자(비-가족성고콜레스테롤혈증 또는 가족성 고콜레스테롤혈증)에서 이 약 혈청 농도에 유의한 차이가 없음을 보였다.

선형/비-선형

420 mg을 정맥 내 단회 투여 후, 전신 청소율의 평균(SD)은 12 (2) mL/시간으로 추정되었다. 12주에 걸쳐 피하로 반복 투여한 임상시험에서, 140 mg 이상의 용량 투여 요법으로 노출량의 비례 증가가 관찰되었다. 2주 1회 140 mg 투여(C_{min}(SD) 7.21(6.6)) 또는 월 1회 420 mg 투여(C_{min}(SD) 11.2 (10.8))후, 혈청 최저 농도에서 약 2~3배 축적이 관찰되었고, 혈청 최저 농도는 투여 12주까지 정상 상태에 도달하였다.

124주 동안 혈청 농도에서 시간에 따른 변화는 관찰되지 않았다.

신장애

신장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다.

경증 내지 중등증 신장애 환자에서 비-신장애환자와 비교하여 약동학적 차이가 없으므로 용량을 조절할 필요가 없다.

정상신기능(추정 사구체 여과율[eGFR] ≥90 mL/min/1.73 m^2, n=6), 중증 신장애(eGFR 15 ~ 29 mL/min/1.73 m^2, n=6) 또는 투석을 받는 말기 신질환(ESRD, n=6)을 가진 18명의 환자를 대상으로 한 임상 시험에서 140 mg 단회 피하투여 후 중증 신장애 및 투석을 받는 신질환 환자에서 이 약의 노출은 감소하였다. 이 약의 약력학 및 안전성은 정상 신기능을 가진 환자와 유사하였다. 따라서 중증 신장애 또는 투석을 받는 말기 신질환 환자에서 용량을 조절할 필요가 없다.

간장애

경증의 간장애(Child-Pugh class A) 환자에서 용량조절은 필요하지 않다. 이 약 140 mg 단회 피하투여 용량은 경증의 간장애 환자 8명, 중등증의 간장애 환자 8명 및 건강한 시험대상자 8명에서 연구되었다. 이 약에 대한 노출은 건강한 시험대상자와 비교하여 약 40~50 % 낮았다. 그러나 베이스라인 PCSK9 수치 및 PCSK9 중화의 정도 및 시간 경과는 경증 또는 중등증 간장애 환자 및 건강한 시험대상자 간에 유사하였다. 이는 결과적으로 유사한 시간 경과와 절대 LDL-C 저하의 정도를 가져왔다. 이 약은 중증의 간장애(Child-Pugh class C) 환자에서 연구된 바 없다.

체중

체중은 이 약 최저 농도에 영향을 미치는 집단 PK 분석에서 중요한 공변량이지만, LDL-C 감소에 영향을 미치지는 않는다. 2주 1회 140 mg의 반복 피하 투여 결과, 12주 최저 농도는 일반적인 81 kg 시험대상자에 비해 69 kg 환자에서 147 % 더 높게, 93 kg의 환자에서 70 % 더 낮게 나타났다. 이 약 420 mg 의 반복적 피하 월 투여량은 체중의 영향이 적었다.

기타 특수 인구 집단

인구 약동학 분석은 연령, 인종 또는 성별에 따라 용량 조절이 필요하지 않음을 제시한다. 이 약의 약동학은 LDL-C 저하에 어떠한 주목할 만한 효과 없이 체중에 의해 영향을 받았다. 따라서 체중에 따른 용량 조절은 필요하지 않다.

이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증을 가진 만 10세 이상~18세 미만 103명의 소아 환자에서 이 약의 약동학이 평가되었다(HAUSER-RCT). 매월 1회 이 약 420 mg 피하 투여 결과, 평균 (SD) 최저 혈청 농도는 12주, 22주 및 24주 시점에서 각각 22.4 (14.7) μg/mL, 64.9 (34.4) μg/mL 및 25.8 (19.2) μg/mL이었다. 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증을 가진 만 10세 이상~18세 미만 12명의 소아 환자에서 이 약의 약동학이 평가되었다(HAUSER- OLE). 매월 1회 이 약 420 mg 피하 투여 결과, 평균 (SD) 최저 혈청 농도는 12주 및 80주 시점에서 각각 20.3 (14.6) μg/mL 및 17.6 (28.6) μg/mL이었다.

3) 임상시험 정보

가. 고콜레스테롤혈증 및 혼합형 이상지질혈증
원발성 고콜레스테롤 혈증 및 혼합형 이상지질혈증에서 임상적 효과

이 약 투여 후 빠르면 1주 만에 약 55%~75 %의 LDL-C 감소에 도달하였고 이는 장기 투여 기간 동안 유지되었다. 2주 1회 140 mg 및 월 1회 420 mg을 투여한 후 최대 반응은 일반적으로 1 ~ 2주 내에 나타났다. 이 약은 모든 하위군에서 위약 및 에제티미브 대비 효과적이었고, 연령, 인종, 성별, 지역, 체질량지수, 국가 콜레스테롤 교육 프로그램 위험(NCEP risk), 현재 흡연 여부, 베이스라인 관상동맥 심장질환(CHD) 위험요인, 조기 CHD의 가족력, 글루코오스내성(즉, 2형 당뇨병, 대사증후군, 또는 둘 모두 아님), 고혈압, 스타틴 용량 및 강도, 베이스라인 비결합 PCSK9, 베이

스라인 LDL-C 및 베이스라인 TG와 같은 하위군 간에 주목할 만한 차이는 관찰되지 않았다.

어느 한 용량으로 치료한 모든 일차 고지혈증환자의 80 ~ 85 %에서 이 약은 10주째 및 12주째 평균으로 측정한 LDL-C 수준이 50% 이상 감소함을 입증하였다. 10주째 및 12주째 평균으로서 이 약의 두 가지 용량 중 하나로 투여한 환자의 최대 99%가 2.6 mmol/L 미만의 LDL-C을 달성했고, 최대 95%가 1.8 mmol/L 미만의 LDL-C을 달성했다.

이 약과 스타틴과의 병용, 다른 지질저하제 및 스타틴과의 병용 투여

LAPLACE-2는 스타틴(로수바스타틴, 심바스타틴 또는 아토르바스타틴)과 이 약을 병용투여 하도록 무작위 배정된 원발성 고콜레스테롤혈증 또는 혼합형 이상지질혈증 환자 1,896 명을 대상으로 한 다국가, 다기관, 이중눈가림, 무작위배정, 12 주 임상시험이다. 로수바스타틴 또는 심바스타틴을 병용 투여한 경우 위약군과 이 약 투여군을 비교하였고, 아토르바스타틴을 병용 투여한 경우 에제티미브 투여군 및 위약 투여군을 이 약 투여군과 비교하였다.

로수바스타틴과 심바스타틴을 병용하는 경우 이 약은 위약에 비해 베이스라인 대비 LDL-C의 10주째 및 12주째의 평균치를 유의하게 감소시켰으며 아토르바스타틴을 병용하는 경우 이 약은 위약과 에제티미브 투여군에 비해 LDL-C의 10주째 및 12주째의 평균치를 유의하게 감소시켰다($p < 0.001$). 로수바스타틴과 심바스타틴을 병용하는 경우 이 약은 위약에 비해 베이스라인 대비 TC, ApoB, 비-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG 및 Lp (a)의 10주째 및 12주째의 평균치를 유의하게 감소시켰으며 HDL-C를 증가시켰다($p < 0.05$). 아토르바스타틴을 병용하는 경우 이 약은 위약과 에제티미브 투여군에 비해 TC, ApoB, 비-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1 및 Lp(a) 를 유의하게 감소 시켰다($p < 0.001$) (표2 및 3 참조).

RUTHERFORD-2는 지질 저하 요법을 받고 있는 이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 환자 329 명을 대상으로 한 다국가, 다기관, 이중눈가림, 무작위배정, 위약-대조, 12 주 임상시험이다. 이 약은 위약과 비교하여 10주째 및 12주째의 평균으로서 베이스라인 대비 LDL-C를 유의하게 감소시켰다($p < 0.001$). 이 약은 위약과 비교하여 10주째 및 12주째의 평균으로서 베이스라인 대비 TC, ApoB, 비-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1 VLDL-C, TG 및 Lp (a)를 유의하게 감소시켰으며, HDL-C와 ApoA1을 증가시켰다($p < 0.05$) (표2 참조).

표2. 원발성 고콜레스테롤혈증 및 혼합형 이상지질혈증 환자에서 위약과 비교한 이약의 치료효과 - 10주째 및 12주째의 평균으로서 베이스라인 대비 평균 백분율 변화(%, 95% CI)

임상시험	투여요법	LDL-C (%)	Non-HDL-C (%)	ApoB (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	TC/HDL-C ratio %	ApoB/ApoA1 ratio %
LAPLACE-2 (HMD) (로수바스타틴, 심바스타틴, 아토르바스타틴 병용투여)	140 mg Q2W (N = 555)	-72[b] (-75, -69)	-60[b] (-63, --58)	-56[b] (-58, --53)	-41[b] (-43, --39)	-30[b] (-35, --25)	-18[b] (-23, --14)	6[b] (4,8)	-17[b] (-22, --13)	3[b] (1,5)	-45[b] (-47, --42)	-56[b] (-59, --53)
	420 mg QM (N = 562)	-69[b] (-73, --65)	-60[b] (-63, --57)	-56[b] (-58, --53)	-40[b] (-42, --37)	-27[b] (-31, --24)	-22[b] (-28, --17)	8[b] (6,10)	-23[b] (-28, --17)	5[b] (3,7)	-46[b] (-48, --43)	-58[b] (-60, --55)
RUTHERFORD-2 (HeFH)	140 mg Q2W (N = 110)	-61[b] (-67, --55)	-56[b] (-61, --51)	-49[b] (-54, --44)	-42[b] (-46, --38)	-31[b] (-38, --24)	-22[b] (-29, --16)	8[b] (4,12)	-22[b] (-29, --15)	7[a] (3,12)	-47[b] (-51, --42)	-53 (-58, --48)
	420 mg QM (N = 110)	-66[b] (-72, --61)	-60[b] (-65, --55)	-55[b] (-60, --50)	-44[b] (-48, --40)	-31[b] (-38, --24)	-16[b] (-23, --8)	9[b] (5,14)	-17[b] (-24, --9)	5[a] (1,9)	-49[b] (-54, --44)	-56[b] (-61, --50)

약어: Q2W = 2 주1 회, QM = 월1 회, HMD = 원발성 고콜레스테롤혈증 및 혼합형 이상지질혈증; HeFH = 이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증; [a]위약과 비교 시 p 값< 0.05. [b]위약과 비교 시p 값< 0.001.

스타틴 불내성 환자

GAUSS-2는 스타틴에 불내성 또는 스타틴의 유효 용량에 불내성인 환자 307 명을 대상으로 한 다국가, 다기관, 이중눈가림, 무작위배정, 에제티미브-대조, 12 주 임상시험이다. 이 약은 에제티미브와 비교하여 LDL-C를 유의하게 감소시켰다(p < 0.001). 이 약은 에제티미브와 비교하여 10주째 및 12주째의 평균으로서 베이스라인

대비 TC, ApoB, 비-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1 및 Lp (a)를 유의하게 감소 시켰다(p < 0.001) (표3 참조).

스타틴 병용 없이 이 약 단독 투여

MENDEL-2는 614 명의 원발성 고콜레스테롤혈증 및 혼합형 이상지질혈증 환자를 대상으로 한 다국가, 다기관, 이중눈가림, 무작위배정, 위약 및 에제티미브-대조, 12 주 임상시험이다. 이 약은 위약 및 에제티미브와 비교하여 10주째 및 12주째의 평균치로서 베이스라인 대비 LDL-C를 유의하게 감소시켰다(p < 0.001). 이 약은 위약 및 에제티미브와 비교하여 10주째 및 12주째의 평균치로서 베이스라인 대비 TC, ApoB, 비-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1 및 Lp (a)를 유의하게 감소시켰다(p < 0.001). (표3 참조).

표3. 원발성 고콜레스테롤혈증 및 혼합형 이상지질혈증 환자에서의 에제티미브와 비교한 이 약의 치료효과 - 10주째 및 12주째의 평균으로서 베이스라인 대비 평균 백분율 변화(%, 95% CI)

임상시험	투여 요법	LDL-C (%)	Non-HDL-C (%)	Apo B (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	Apo A1 (%)	TC/HDL-C ratio %	ApoB/ApoA1 ratio %
LAPLACE-2 (HMD) (아토르바스타틴 병용군)	140 mg Q2W (N = 219)	-43[c] (-50, -37)	-34[c] (-39, -30)	-34[c] (-38, -30)	-23[c] (-26, -19)	-30[c] (-35, -25)	-1 (-7, -5)	7[c] (4, 10)	-2 (-9, -5)	7[c] (4, 9)	-27[c] (-30, -23)	-38[c] (-42, -34)
	420 mg QM (N = 220)	-46[c] (-51, -40)	-39[c] (-43, -34)	-40[c] (-44, -36)	-25[c] (-29, -22)	-33[c] (-41, -26)	-7 (-20, -6)	8[c] (5, 12)	-8 (-21, -5)	7[c] (2, 11)	-30[c] (-34, -26)	-42[c] (-47, -38)
GAUSS-2 (스타틴 불내성)	140 mg Q2W (N = 103)	-38[b] (-44, -33)	-32[b] (-36, -27)	-32[b] (-37, -27)	-24[b] (-28, -20)	-24[b] (-31, -17)	-2 (-10, -7)	5 (1, 10)	-3 (-11, -6)	5[a] (2, 9)	-27[b] (-32, -23)	-35[b] (-40, -30)
	420 mg QM (N = 102)	-39[b] (-44, -35)	-35[b] (-39, -31)	-35[b] (-40, -30)	-26[b] (-30, -23)	-25[b] (-34, -17)	-4 (-13, -6)	6 (1, 10)	-6 (-17, -4)	3 (-1, 7)	-30[b] (-35, -25)	-36[b] (-42, -31)

MENDEL-2 (스타틴 병용 없이 이 약 단독 투여)	140 mg Q2W (N = 153)	-40[b] (-44, --37)	-36[b] (-39, --32)	-34[b] (-37, --30)	-25[b] (-28, --22)	-22[b] (-29, --16)	-7 (-14, -1)	6[a] (3, 9)	-9 (-16, --1)	3 (0, 6)	-29[b] (-32, --26)	-35[b] (-39, --31)
	420 mg QM (N = 153)	-41[b] (-44, --37)	-35[b] (-38, --33)	-35[b] (-38, --31)	-25[b] (-28, --23)	-20[b] (-27, --13)	-10 (-19, --1)	4 (1, 7)	-9 (-18, 0)	4[a] (1, 7)	-28[b] (-31, --24)	-37[b] (-41, --32)

약어: Q2W = 2 주1 회, QM = 월1 회, HMD = 원발성 고콜레스테롤혈증 및 혼합성 이상지질혈증, [a]에제티미브와 비교시 p 값< 0.05, [b]에제티미브와 비교시 p 값< 0.001, [c]에제티미브와 비교시 명목 p 값< 0.001.

원발성 고콜레스테롤혈증 및 혼합형 이상지질혈증에서의 장기유효성

DESCARTES는 식이요법 단독, 아토르바스타틴 또는 아토르바스타틴과 에제티미브의 병용요법을 투여 받은 고지혈증 환자 901 명을 대상으로 한 다국가, 다기관, 이중눈가림, 무작위배정, 위약-대조, 52 주임상시험이다. 이 약 월 1회 420 mg은 52 주에 베이스라인 대비 LDL-C를 위약보다 유의하게 감소 시켰다($p < 0.001$). 치료효과는 12 주에서 52 주까지의 LDL-C 감소로 입증된 바와 같이 1 년 이상 지속되었다. 위약과 비교하여 52주에 베이스라인 대비 LDL-C의 감소는 LDL-C 및 심혈관계 위험에 최적화된 지질 저하 요법들에서 일관 되게 나타났다.

이 약은 위약과 비교하여 52주에 TC, ApoB, 비-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG 및 Lp (a)를 유의하게 감소시켰고 HDL-C 및 ApoA1을 증가시켰다($p < 0.001$) (표4 참조).

표4. 원발성 고콜레스테롤혈증과 혼합형 이상지질혈증 환자에서 위약과 비교한 이 약의 치료효과 – 52주까지 베이스라인 대비 평균 백분율 변화(%, 95% CI)

임상시험	투여요법	LDL-C (%)	Non-HDL-C (%)	Apo B (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	Apo A1 (%)	TC/HDL-C ratio %	ApoB/ApoA1 ratio %
DESCARTES	420 mg QM (N = 599)	-59[b] (-64, --55)	-50[b] (-54, --46)	-44[b] (-48, --41)	-33[b] (-36, --31)	-22[b] (-26, --19)	-29[b] (-40, --18)	5[b] (3 , 8)	-12[b] (-17, --6)	3[a] (1 , 5)	-37[b] (-40,--34)	-46[b] (- 50 , --43)

주: QM = 월1 회, [a]위약과 비교시 명목 p 값< 0.001, [b]위약과 비교시 p 값< 0.001.

OSLER와 OSLER-2는 '모'시험에서 치료를 완료한 환자에서 이 약의 장기 안전성과 유효성을 평가한 두 건의 무작위 배정, 대조, 공개라벨 연장 임상시험이다. 각 연장 임상시험에서 환자는 임상시험의 첫 해 동안 이 약 + 표준치료(에볼로쿠맙군) 또는 단일 표준치료(대조군)에 2 : 1 의 비율로 무작위 배정 되었다. 첫 해가 끝날 때 (OSLER 52 주 및 OSLER-2 48 주), 모든 환자는 4 년(OSLER) 또는 2 년(OSLER-2) 동안 이 약을 공개 라벨로 투여 받는 이 약 투여기에 등록 되었다.

총 1,324 명의 환자가 OSLER에 등록 되었다. 이 약 월 1회 420 mg은 대조군과 비교하여 12 주째와 52 주째에 LDL-C를 베이스라인 대비 유의하게 감소시켰다 (nominal p < 0.001). 치료 효과는 모시험의 12 주부터 공개 라벨 연장시험의 260 주까지 LDL-C 감소로 입증된 바와 같이 272 주 동안 유지되었다. 총 3,681 명의 환자가 OSLER-2에 등록 되었다. 이 약은 대조군과 비교하여 12주 및 48주에 LDL-C를 베이스라인 대비 유의하게 감소 시켰다(nominal p < 0.001). 공개 라벨 연장 임상시험에서 12 주부터 104 주까지 LDL-C 의 감소가 입증된 바와 같이 치료효과가 유지되었다. 이 약은 대조군과 비교하여 OSLER 임상시험에서 베이스라인부터 52 주까지 그리고, OSLER-2 임상시험에서 베이스라인부터 48주까지 TC, ApoB, 비-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG 및 Lp (a)를 유의하게 감소 시켰으며, HDL-C와 ApoA1을 증가시켰다(nominal p < 0.001). LDL-C와 다른 지질 매개변수는 OSLER 또는 OSLER-2의 시작 시점에 이 약 중단 후 12 주이내에 반등의 증거 없이 베이스라인으로 회복하였다.

TAUSSIG는 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증을 포함한 중증의 가족성 고콜레스테롤혈증(FH) 환자에서 다른 지질 저하 요법의 보조제로서 이 약의 장기 안전성과 유효성을 평가한 다기관, 공개라벨, 5 년 연장 임상시험이다. 총 194 명의 중증의 가족

성 고콜레스테롤혈증(non-HoFH) 환자와 106 명의 동형접합 고콜레스테롤혈증 환자가 TAUSSIG 임상시험에 등록되었다. 이 임상시험에서 등록 시 2 주 420 mg 으로 시작한 지질분리 반출법을 받는 환자를 제외한 모든 환자는 처음에 이 약 월 1회 420 mg을 투여 받았다. 비-분리반출법 환자의 투여 빈도는 LDL-C 반응과 PCSK9 수치에 근거하여 2 주에 1회 420 mg까지 증량할 수 있다. 이 약의 장기사용은 중증의 가족성 고콜레스테롤혈증(non-HoFH) 환자에서 LDL-C의 감소로 보여진 바와 같이 지속적인 치료 효과가 입증 되었다(표5 참조).

기타 지질 매개 변수(TC, ApoB, 비-HDL-C, TC/HDL-C 및 ApoB/ApoA1)의 변화는 중증의 가족성 고콜레스테롤혈증(non-HoFH) 환자에서 장기 약물 투여의 지속적인 효과를 입증하였다.

표5. 중증의 가족성 고콜레스테롤혈증(non-HoFH) 환자에서 LDL-C에 대한 이 약의 효과 - OLE 216주까지 베이스라인 대비 평균값 백분율 변화(및 관련 95% CI)

환자 인구집단 (N)	OLE Week 12 (n =191)	OLE Week 24 (n = 191)	OLE Week 36 (n = 187)	OLE Week 48 (n = 187)	OLE Week 96 (n = 180)	OLE Week 144 (n = 180)	OLE Week 192 (n = 147)	OLE Week 216 (n = 96)
중증 FH (non-HoFH) (N = 194)	-54.9 (-57.4, -52.4)	-54.1 (-57.0, -51.3)	-54.7 (-57.4, -52.0)	-56.9 (-59.7, -54.1)	-53.3 (-56.9, -49.7)	-53.5 (-56.7, -50.2)	-48.3 (-52.9, -43.7)	-47.2 (-52.8, -41.5)

주: OLE = 공개라벨연장, N (n) = 중증의 가족성 고콜레스테롤혈증(non-HoFH) 최종 분석 세트의 특정 예정 방문(n)에서 평가 가능한 환자 수(N) 및 관찰된 LDL-C 수치를 가진 환자 수.

지속적으로 매우 낮은 수준의 LDL-C (즉, 0.65 mmol / L 미만[25 mg/dL 미만])에 대한 장기 안전성은 확인되지 않았다. LDL-C 수치가 0.65 mmol / L 미만인 환자와 LDL-C가 높은 환자의 안전성 프로파일 사이에 임상적으로 유의한 차이가 없음을 입증하는 활용 가능한 자료가 있다.

소아 환자의 이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 치료

HAUSER-RCT는 이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증을 가진 만 10세 이상~18세 미만 157명의 소아 환자를 대상으로 24주간 수행된 무작위배정, 다기관, 위약대조, 이중눈가림, 평행군 임상시험이다. 환자는 저지방 식이요법과 기본 요법으로 최적화된 지질저하제(최적 용량의 스타틴. 용량 증가는 요구되지 않음) 투여가 요구되었다. 시험에 등록된 환자는 2:1 비율로 24주 동안 매월 1회 이 약 420 mg을 피하로 투여받거

나 위약을 투여받도록 무작위배정되었다.
베이스라인에서 24주까지 이 약과 위약 간 평균 LDL-C의 백분율 변화의 차이는 38%였다(95% CI: 45%, 31%; p < 0.0001). LDL-C의 감소는 베이스라인 이후 최초 평가 시점인 12주 시점부터 관찰되었고 전체 시험 기간 동안 계속 유지되었다.
이 약은 위약과 비교하여 24주에 기타 지질 매개 변수(비-HDL-C, ApoB, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1)의 평균 백분율 변화도 유의하게 감소시켰다(p < 0.0001) (표 6 참조).

표6. 이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 소아 환자에서 위약과 비교한 이 약의 치료 효과 – 24주까지 베이스라인 대비 평균 백분율 변화 (%, 95% CI)

임상시험	투여요법	LDL-C (%)	Non-HDL-C (%)	ApoB (%)	TC/ HDL-C Ratio (%)	ApoB/ ApoA1 Ratio (%)
HAUSER-RCT (HeFH 소아 환자)	420 mg QM (N = 104)	-38.3 (-45.5, -31.1)	-35.0 (-41.8, -28.3)	-32.5 (-38.8, -26.1)	-30.3 (-36.4, -24.2)	-36.4 (-43.0, -29.8)

주: QM = 매월 (피하); CI = 신뢰구간; LDL-C = 저밀도 지단백 콜레스테롤; HDL-C = 고밀도 지단백 콜레스테롤; ApoB = 아포지단백 B; ApoA1 = 아포지단백 A1, TC = 총콜레스테롤
모든 조정된 p값 <0.0001
N = 전체 분석 세트에서 무작위배정되어 투약받은 환자 수.

나. 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증

동형 접합 가족성 고콜레스테롤혈증 치료

TESLA는 만 12 ~ 65 세의 동형 접합 가족성 고콜레스테롤혈증 환자 49 명을 대상으로 한 다국가, 다기관, 이중눈가림, 무작위배정, 위약-대조 12 주 임상시험이다. 다른 지질 저하제(예: 스타틴, 담즙산 결합수지)의 보조제로서 이 약 월 1 회420 mg은 위약과 비교하여 12 주에 LDL-C와 ApoB를 유의하게 감소시켰다(p < 0.001) (표7 참조). 기타지질매개변수(TC, 비-HDL-C, TC/HDL-C 및 ApoB/ApoA1)의 변화는 동형 접합 가족성 고콜레스테롤혈증 환자에서 이 약 투여의 치료 효과를 입증 하였다.

표7. 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 환자에서 위약과 비교한 이 약의 치료 효과 -12주까지 베이스라인 대비 평균 백분율 변화(%, 95% CI)

임상시험	투여요법	LDL-C (%)	Non-HDL-C (%)	ApoB (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	TC/HDL-C Ratio (%)	ApoB/ApoA1 Ratio (%)
TESLA (HoFH)	420 mg QM (N = 33)	-32[b] (-45, --19)	-30[a] (-42, --18)	-23[b] (-35, --11)	-27[a] (-38, --16)	-12 (-25, 2)	-44 (-128, 40)	-0.1 (-9, 9)	0.3 (-15, 16)	-26[a] (-38, --14)	-28[a] (-39, --17)

주: HoFH = 동형접합가족성고콜레스테롤혈증; QM = 월1회; [a]위약과비교시nominal p 값< 0.001; [b]위약과비교시p 값< 0.001.

HAUSER-OLE는 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증을 가진 만 10세 이상~18세 미만 소아환자 12명을 대상으로 LDL-C 감소에 대한 이 약의 안전성, 내성 및 유효성을 평가하기 위해 80주간 수행된 공개라벨, 단일군, 다기관 임상시험이다. 환자는 저지방 식이요법과 기본 요법으로 지질저하제 투여가 요구되었다. 이 시험에서 모든 환자에게 이 약 420 mg을 매월 1회 피하 투여하였다. 베이스라인에서 80주 시점까지 LDL-C의 백분율 변화 중간값 의 감소는 최초 평가 시점인 12주 시점부터 관찰되었고 전체 시험 기간 동안 계속 유지되었다. 이 약은 80주에 기타 지질 매개 변수(비-HDL-C, ApoB, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1)의 백분율 변화 중간값도 감소시켰다 (표 8 참조).

표8. 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 환자에서 이 약의 치료 효과 - 80주까지 베이스라인 대비 백분율 변화 중간값 (Q1, Q3)

임상시험	투여요법	LDL-C (%)	Non-HDL-C (%)	ApoB (%)	TC/HDL-C Ratio (%)	ApoB/ApoA1 Ratio (%)
HAUSER-OLE (HoFH 소아 환자)	420 mg QM (N = 12)	-14.3 (-40.6, 3.5)	-13 (-40.7, 2.7)	-19.1 (-33.3, 11.6)	-3.7 (-41.6, 7.6)	-3 (-35.7, 9.3)

주: QM = 매월 (피하); LDL-C = 저밀도 지단백 콜레스테롤; HDL-C = 고밀도 지단백 콜레스테롤; ApoB = 아포지단백 B; ApoA1 = 아포지단백 A1, TC = 총콜레스테롤 N = 중간 분석 세트에서 무작위배정되어 투약받은 환자 수.

동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증에서의 장기 유효성

TAUSSIG 임상시험에서, 이 약의 장기 사용은 분리반출법을 받지 않는 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 환자에서 약 20 % ~ 30 % 의 LDL-C 감소가 입증 되었으며, 분리반출법을 받는 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 환자의 경우 약 10 % ~ 30 %의 LDL-C 감소가 입증 되었다(표 9 참조). 기타 지질 매개 변수(TC, ApoB, 비-HDL-C, TC/HDL-C 및 ApoB/ApoA1)의 변화는 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 환자에서 이 약의 장기투여의 지속적인 효과를 입증하였다. 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 청소년 환자(만 12 세 이상 만 18 세미만) 14명에서의 LDL-C 감소 및 기타 지질 매개 변수의 변화는 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 환자의 전체 인구 집단과 유사하다.

표9. 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 환자에서 LDL-C에 대한 이 약의 효과–OLE 216주 까지 베이스라인 대비 평균 백분율 변화 (및 관련 95% CI)

환자 인구집단 (N)	OLE Week 12	OLE Week 24	OLE Week 36	OLE Week 48	OLE Week 96	OLE Week 144	OLE Week 192	OLE Week 216
HoFH (N = 106)	-21.2 (-26.0, -16.3) (n = 104)	-21.4 (-27.8, -15.0) (n = 99)	-27.0 (-32.1, -21.9) (n = 94)	-24.8 (-31.4, -18.3) (n = 93)	-25.0 (-31.2, -18.8) (n = 82)	-27.7 (-34.9, -20.5) (n = 79)	-27.4 (-36.9, -17.8) (n = 74)	-24.0 (-34.0, -14.0) (n = 68)
비-분리반출법 (N = 72)	-22.7 (-28.1, -17.2) (n = 70)	-25.8 (-33.1, -18.5) (n = 69)	-30.5 (-36.4, -24.7) (n = 65)	-27.6 (-35.8, -19.4) (n = 64)	-23.5 (-31.0, -16.0) (n = 62)	-27.1 (-35.9, -18.3) (n = 60)	-30.1 (-37.9, -22.2) (n = 55)	-23.4 (-32.5, -14.2) (n = 50)
분리반출법 (N = 34)	-18.1 (-28.1, -8.1) (n = 34)	-11.2 (-24.0, 1.7) (n = 30)	-19.1 (-28.9, -9.3) (n = 29)	-18.7 (-29.5, -7.9) (n = 29)	-29.7 (-40.6, -18.8) (n = 20)	-29.6 (-42.1, -17.1) (n = 19)	-19.6 (-51.2, 12.1) (n = 19)	-25.9 (-56.4, 4.6) (n = 18)

주: OLE = 공개 라벨 연장. N (n) = HoFH 최종 분석 세트의 특정 예정 방문(n)에서 평가 가능한 환자 수(N) 및 관찰된 LDL-C 수치를 갖는 환자 수.

다. 죽상경화성 심혈관계질환
죽상경화성 질병 부담에 대한 효과

혈관 내 초음파(IVUS)로 측정한, 이 약 월 1회 420 mg 투여의 죽상동맥경화성 질병 부담에 대한 효과는 안정된 최적의 스타틴 요법을 받는 관상 동맥 질환 환자 968명에서 78주 이중눈가림, 무작위배정, 위약대조군 시험에서 평가 되었다. 이 약은 위약 대조군과 비교하여 죽상종용적비율(PAV; 1.01% [95% CI 0.64, 1.38], $p < 0.0001$) 및

총죽상종용적(TAV; 4.89 mm^3[95% CI 2.53,7.25], p<0.0001)을 감소시켰다. PAV으로 측정한 죽상경화증의 퇴행은 이 약 또는 위약을 투여 받은 환자의 각각 64.3% (95% CI 59.6, 68.7) 및 47.3% (95% CI 42.6, 52.0)에서 관찰 되었다. TAV 으로 측정 시 이 약 또는 위약을 투여 받은 환자 중 61.5% (95% CI 56.7, 66.0) 및 48.9% (95% CI 44.2, 53.7)에서 각각 관찰 되었다. 퇴행을 입증하는 환자의 비율은 위약 투여군에 비해 현저하게 높았다. 이 시험에서 죽상경화성 질환의 퇴행 및 심혈관계 질환 사이의 상관관계는 밝히지 않았다.

확립된 죽상경화성 심혈관질환 성인 환자에서 심혈관계 위험의 감소

이 약의 임상시험(FOURIER)은 40 ~ 86 세(평균연령 62.5 세)의 확립된 죽상경화성 심혈관 질환을 가진 27,564 명의 시험대상자를 대상으로 하는 무작위 배정, 이벤트 구동형(event-driven), 이중눈가림 임상시험이다; 81 %는 이전에 심근경색을 경험하였고, 19 %는 이전에 뇌졸중을 경험하였고, 13 %는 말초동맥질환이 있었다. 99 % 이상의 환자가 중등 내지 고강도의 스타틴 및 항혈소판제, 베타차단제, 안지오텐신 전환효소 (ACE) 억제제 또는 안지오텐신 수용체 차단제와 같은 적어도 하나의 다른 심혈관계 약물을 투여하였다; 베이스라인 LDL-C의 중앙값(Q1, Q3) 은 2.4 mmol/L (2.1, 2.8)이었다. 이벤트 지표에 더해, 모든 환자가 최소 1 개의 주요 심혈관계 위험인자 또는 2 개의 경미한 심혈관계 위험인자를 가지고 있어, 절대 CV 위험도 측면에서도 투여 그룹 간에 균형을 이루었다; 80 %는 고혈압, 36 %는 당뇨 환자였고, 28 %는 매일 흡연하는 사람이었다. 환자는 이 약(2 주 1회 140 mg 또는 월 1 회 420 mg) 또는 위약에 1:1로 무작위 배정 되었다; 평균 추적 관찰기간은 26 개월 이었다.

임상시험 전반에 걸쳐 LDL-C의 실질적인 감소가 관찰 되었으며, 각 평가 시 LDL-C 범위 중앙값은 0.8 ~ 0.9 mmol/L이었다. 환자의 25 %는 0.5 mmol/L 미만의 LDL-C 농도에 도달하였다. 매우 낮은 수치의 LDL-C 도달에도 불구하고 새로운 안전성 문제는 관찰되지 않았다; 새로운 당뇨병 및 인지 관련 사건의 빈도는 LDL-C 수치가 0.65 mmol/L 미만인 환자와 LDL-C 수치가 높은 환자에서 유사하였다.

이 약은 최초 심혈관계 질환으로 인한 사망까지의 시간, 심근경색, 뇌졸중, 관상동맥 재관류술 또는 불안정협심증으로 인한 입원으로 정의되는 심혈관계 질환의 위험을 유의하게 감소시켰다(표10 참조); 일차 및 주요 이차 복합 평가변수에 대한 카플란-마이어(Kaplan-Meier) 곡선은 약 5 개월에서 분리되었으며 절대 위험 감소의 규모는 시간이 지남에 따라 꾸준히 증가 하였다(그림1. MACE 3 년 Kaplan-Meier 곡선참조). 객관적인 MACE 복합 상대 위험도는 20 %까지 감소하였다. 베이스라인 이후 하

위그룹의 탐색적 랜드마크 분석에서 1 차년도 이후의 일차 및 이차 종합 평가변수에 대한 이 약의 상대 위험 감소는 치료 첫 해에 관찰된 것 보다 컸다. 치료 효과는 모든 하위 그룹(연령, 질병유형, 베이스라인 LDL-C, 베이스라인 스타틴 강도, 에제티미브 사용 및 당뇨병 포함)에서 일관성이 있었으며 심근경색, 뇌졸중 및 관상동맥재관류술의 위험 감소가 원인 이었다; 전반적인 심혈관계 사망률에는 유의한 차이가 관찰되지 않았으나, 임상시험은 이러한 차이를 감지하도록 설계되지 않았다.

표10. 이 약의 주요 심혈관계 질환에 대한 효과

	위약 (N=13,780) n(%)	이 약 (N=13,784) n(%)	위험비 (95% CI)[a]	p 값[b]
MACE+ (MACE 관상동맥재관류술, 또는 불안정협심증으로 인한 입원의 복합)	1,563 (11.34)	1,344 (9.75)	0.85 (0.79, 0.92)	< 0.0001
MACE (심혈관계 사망, 심근경색, 또는 뇌졸중의 복합)	1,013 (7.35)	816 (5.92)	0.80 (0.73, 0.88)	< 0.0001
심혈관계 사망	240 (1.74)	251 (1.82)	1.05 (0.88, 1.25)	0.62
모든 원인의 사망	426 (3.09)	444 (3.22)	1.04 (0.91, 1.19)	0.54
심근경색(치명적/비치명적)	639 (4.64)	468 (3.40)	0.73 (0.65, 0.82)	< 0.0001[c]
뇌졸중(치명적/비치명적)[d]	262 (1.90)	207 (1.50)	0.79 (0.66, 0.95)	0.0101[c]
관상동맥재관류술	965 (7.00)	759 (5.51)	0.78 (0.71, 0.86)	< 0.0001[c]
불안정협심증으로 인한 입원[e]	239 (1.7)	236 (1.7)	0.99 (0.82, 1.18)	0.89

[a]대화형 음성응답 시스템(IVRS)을 통해 수집된 무작위 층화 요인에 의해 계층화된 Cox 모델 기반.

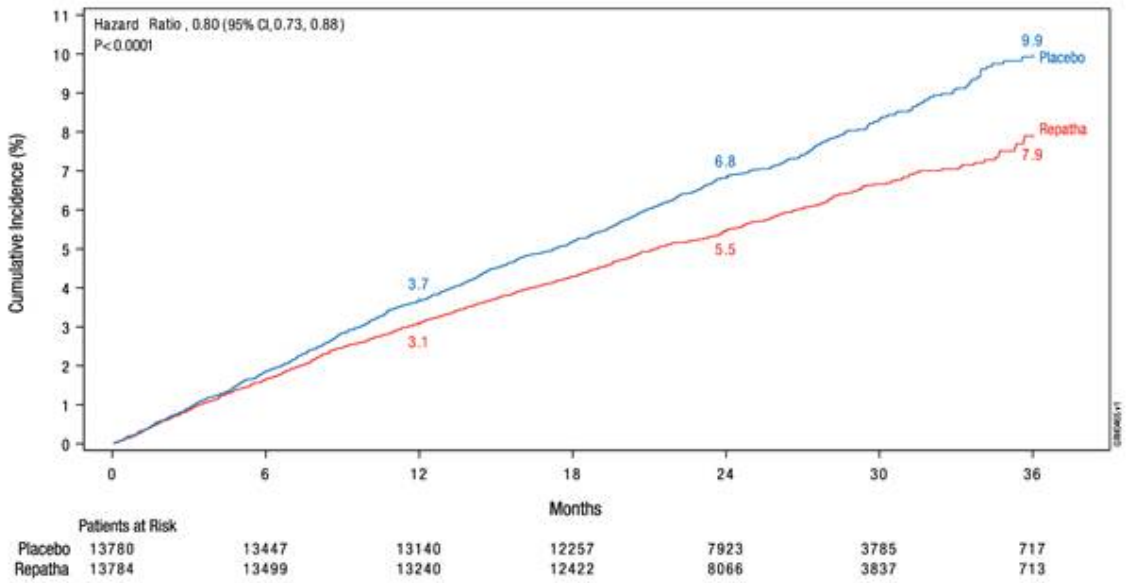
[b]IVRS를 통해 수집된 무작위 층화 요인에 의해 계층화된 2-sided log-rank test.

[c]명목 유의성.

[d]뇌졸중에 대한 치료효과는 허혈성 뇌졸중의 위험 감소에 의해 주도되었음; 출혈성

또는 상세불명의 뇌졸중에는 영향을 미치지 않았음.
[e]불안정 협심증으로 인한 입원까지의 시간 평가는 사후 시행됨.

그림1. MACE 사례(심혈관계사망, 심근경색 또는 뇌졸중의 복합)까지의 시간; 3 년 카플란-마이어(Kaplan-Meier)



4) 비임상 정보

햄스터에서 이 약 월 1회 420 mg 용량보다 더 높은 용량으로 투여했을 때 발암성을 나타내지 않았다. 이 약의 돌연변이 가능성은 평가되지 않았다.

햄스터 및 사이노몰거스 원숭이에서 이 약 월 1회 420 mg 용량보다 더 높은 용량으로 노출시켰을 때 수컷 또는 암컷 생식능에 대한 영향은 관찰되지 않았다.

사이노몰거스 원숭이에서 이 약을 월 1회 420 mg 용량보다 더 높은 용량을 투여 시 배태아 또는 출생 후 발달(최대 생후 6개월)에 대한 영향은 관찰되지 않았다.

이 약 투여 3개월 후 키홀림펫헤모시아닌(KLH)으로 면역시킨 사이노몰거스원숭이에서 T-세포 의존 항체 반응이 감소한 것 외에, 이 약을 월 1회 420 mg 용량보다 더 높은 용량을 투여했을 때, 햄스터(최대 3개월) 및 사이노몰거스 원숭이(최대 6개월)에서 부작용은 관찰되지 않았다. 이 시험에서 관찰된 혈청 LDL-C 및 총콜레스테롤의 감소는 약리학적 효과이고 투여 중단 시 회복되었다.

사이노몰거스 원숭이에서 로수바스타틴과 이 약의 3개월간 병용 투여 시, 환자에게 이 약 월 1회 420 mg 투여한 것 보다 훨씬 높은 노출에서도 이상사례는 관찰되지 않았다. 혈청 LDL-C와 총 콜레스테롤의 감소는 이전에 이 약 단독 투여 후 관찰된 것보다 더 컸고 투여 중단 시 회복되었다.

○ 저장방법 및 사용기간

사용(유효)기간 : 제조일로부터 36개월 저장방법 : 밀봉용기, 차광, 냉장(2-8℃)

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ (재심사) 6년 잔여

*「약사법」제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호가목

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	2021.10.05.	2021.10.05.	2021.10.05.	-	2021.10.26.	-
보완요청 일자	2021.12.03. 2022.02.22.	2021.12.02. 2022.02.21.	-	-	2021.12.02. 2022.02.17.	-
보완접수 일자	2022.02.03. 2022.03.04.	2022.02.03. 2022.03.04.	-	-	2022.02.03. 2022.03.04.	-
최종처리 일자	2022.03.22.	2022.03.15.	2021.11.25.	-	2022.03.10.	-

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식품의약품안전처고시) [별표1] > 제2부 > Ⅲ. 당해품목 허가변경 > 1. 새로운 효능・효과, 2. 새로운 용법・용량

구분 \ 제출자료	자 료 번 호																																				비고
	1	2															3						4						5				6		7	8	
		가								나							가			나																	
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
제출자료 1.	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	△	×	○	×	○	○	
제출자료 2.	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	△	×	△	×	○	×	○	○	
제출여부	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○	
면제사유	4. 바목, 5. 가목, 다목: 작용기전 및 투여방법이 동일하여 제출이 불필요하다고 판단됨.																																				

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 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 변경신청은 1) HeFH를 가진 소아(만 10세 이상) 효능·효과 추가, 2) HoFH의 소아 환자를 12세에서 10세로 대상 환자 연령 확대, 3) 효능·효과 추가에 대한 용법·용량 및 사용상의 주의사항 변경 및 정보를 추가하고자 신청하였다.
- 제출된 임상시험(HAUSER-RCT, HAUSER-OLE, TAUSSIG) 결과
  - 소아 HeFH 및 HoFH 환자대상의 임상시험(HAUSER-RCT, HAUSER-OLE) 및 청소년 HoFH 환자가 포함된 임상시험(TAUSSIG)에서 에볼로쿠맙의 효과를 LDL-C 및 기타 매개변수를 통해 확인한 결과, 베이스라인 대비 평균 LDL-C 변화율의 감소 및 장기간(5년) 동안 LDL-C의 감소가 유지됨을 확인하였다. Non-HDL-C, ApoB, 총 콜레스테롤/HDL-C 비율, ApoB/ApoA1 비율 등 기타 유효성 변수들도 감소가 관찰됨에 따라 에볼로쿠맙의 유효성이 입증되었다고 판단된다.
  - HoFH 소아환자의 경우 좀더 중증의 희귀질환임을 감안할 때 HeFH 소아보다 등록환자 수는 적으나 수행된 임상시험 결과가 기허가 임상결과와 유사하게 유효성이 인정되고 이상반응도 비율이나 중증도 등이 기존 임상시험결과와 유사하였다. 따라서 효능·효과 부여는 타당한 것으로 판단된다.
  - 이상반응의 유형, 발생률, 중증도, 중대한 이상반응의 발생률을 포함한 투여 후 발생 이상반응은 에볼로쿠맙 임상 개발 프로그램 전반에서 관찰된 것과 유사하였고, 새로운 안전성 문제가 관찰되지 않았다.
  - 에볼로쿠맙의 약물이상반응으로 '두통'은 시판 후 조사에서 낮은 보고률(100명 당 증례 0.5건)이 보고되었고, 시판 후 증례 대부분이 다른 약물이상반응, 대체 병인 또는 알려진 의학적 병력에 대해 이차적인 것으로 확인되는바 사용상의 주의사항에 약물이상반응에 두통에 대한 추가는 타당하다.
- 효능·효과 추가에 대한 업데이트 및 임상시험 노출에 대한 수정 변경을 위해 위해성관리계획 ver. 9.0을 제출하였고, 변경 요청사항은 타당하다.

[약어 및 정의]

- ADHD attention deficit hyperactivity disorder 주의력결핍 과잉행동장애
- AI/pen autoinjector pen 자동주사기/펜
- AMD automated mini doser 자동 미니 도저
- ApoA1 apolipoprotein A1 아포지질단백질A1
- ApoB apolipoprotein B 아포지질단백질B
- ASCVD atherosclerotic cardiovascular disease 죽상경화성 심장혈관병
- BLA Biologics License Application 생물의약품 품목허가
- CHD coronary heart disease 관상 동맥 심장 질환
- CVD cardiovascular disease 심혈관계 질환
- FH familial hypercholesterolemia 가족성 고콜레스테롤 혈증.
- HDL-C high-density lipoprotein cholesterol 고밀도 지질 단백 콜레스테롤
- HeFH heterozygous familial hypercholesterolemia 이형접합 가족성 고콜레스테롤 혈증
- HoFH homozygous familial hypercholesterolemia 동형접합 가족성 고콜레스테롤 혈증
- hsCRP high sensitivity c-reactive protein 고감도 C 반응성 단백질
- iPSP initial Pediatric Study Plan 초기 소아 연구 계획
- LDL-C low-density lipoprotein cholesterol 저밀도 지단백질 콜레스테롤

· LDLR low-density lipoprotein receptor 저밀도 지단백질 수용체
· MAA marketing authorization application 신약 판매 허가 신청서
· PCSK9 proprotein convertase subtilisin/kexin 프로단백질 변환효소 서브틸리신/케신
· PIP Pediatric Investigation Plan 소아 시험 계획
· TIA transient ischemic attack 일과성 뇌허혈 발작

- 가족성고콜레스테롤혈증(familialhypercholesterolemia)에서 HeFH와 HoFH 비교
  상염색체 우성의 유전질환으로 제일 흔한 원인 유전자는 LDLR 유전자 돌연변이며 드물게 PCSK9, ApoB 유전자 돌연변이에 의해서 발생

* HeFH와 hoFH의 감별

	유전자 변이	LDL-C	심혈관질환 발현 시기	치료 반응	발생 빈도
HeFH	1개 유전자	> 190 mg/dL	30~60세	대부분 약물 치료에 반응	비교적 흔함 1/250
HoFH	2개 유전자	> 400 mg/dL	소아기	약물 치료에 잘 반응하지 않음	드묾 1/300,000

참고문헌: 이상지질혈증치료지침 4판, 한국지질·동맥경화학회, 2018,2) J Lipid Atheroscler 2018; 7:e9.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 레파타주프리필드펜(에볼로쿠맙) (국내허가 : 2017.04.13.)
- 에볼로쿠맙(Evolocumab)은 2개의 중사슬과 2개의 람다 아형 경사슬로 이루어진 IgG2 아형의 인간 단일클론 면역글로불린 항체로 질량은 144,428 Da이다.
- 작용기전 : 에볼로쿠맙(레파타, AMG 145)은 PCSK9에 특이적으로 결합하여 PCSK9와 LDLR의 상호작용을 방지함으로써 LDL-C를 감소시키는 인간 단클론 면역글로불린 G2이다.
- PCSK9가 LDLR에 결합하면, LDLR이 세포 표면으로 재순환되는 대신 파괴되어, 혈중 저밀도 지단백 콜레스테롤(LDL-C) 청소를 위해 이용 가능한 LDL-R의 수치을 감소시킨다. 에볼로쿠맙에 의한 PCSK9의 억제는 LDL-R 분해를 차단하여 LDL-R 발현 증가 및 이후 순환 LDL-C (심혈관질환 위험 감소에 대해 밸리데이션된 대리 평가변수) 농도의 감소를 유발한다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 동형 및 이형접합 가족성 고콜레스테롤 혈증에 소아 환자 추가

1.3 신청 적응증 개요 및 치료법

- 심혈관 질환(CVD; 허혈성 심질환, 뇌졸중 및 기타 뇌혈관 질환)은 선진국과 개발도상국 모두에서 사망 및 장애의 주요 원인.
  - 예방 조치에 대한 투자가 CVD 유행을 해결하는 가장 오랫동안 지속 가능한 해결책으로 간주되어 왔으나, 충족되지 않은 상당한 의학적 필요성이 지속적으로 제기되고 있음.
  심혈관 위험 중 조절 가능한 최대 단일 동인은 이상지질혈증임.
  전세계적으로, 추산 시 성인의 39%가 콜레스테롤 상승을 경험하고 있으며, 심지어 고소득 국가들

에서 유병률이 더 높음.
- 콜레스테롤, 특히, LDL-C의 순환 수준은 죽상동맥경화 질환의 발병 기전에서 핵심 역할을 하며, 이에 따라, 사람에서 CVD 위험의 주된 동인임.
- 인간 유전학과 질병에 대한 시험에서, 돌연변이 관련 LDL-C의 차이와 CVD 위험 사이에 직접적인 관계가 입증되었음. LDL-C 강하를 목표로 한 무작위배정 임상시험은 LDL-C 저하 기전과 상관없이, LDL-C 감소와 심혈관 위험 감소 사이에 있어 일관된 로그-선형 관계를 보여줌.
- 가족성 고콜레스테롤혈증(Familial hypercholesterolemia, FH)는 LDL-C 수치가 높게 나타나는 유전성 증상의 일종으로 혈중 LDL-C 수치가 높게 나타나면 심혈관계 질환이 발생할 위험이 높아지게 됨. 현재 FH에 사용하는 약제로는 statin, ezetimibe, 담즙산 수지 등이 있음.

- 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족성 및 비가족성) 또는 혼합형 이상지질혈증이 있는 성인의 치료에 대한 유효성을 검증하기 위한 임상 연구 중, 에볼로쿠맙은 두 가지 임상적으로 동등한 투여 용법으로 평가됨 – 2주 마다(Q2W) 140 mg 피하(SC) 주사 및 1개월 마다(QM) 420 mg 피하(SC) 주사.
  이전 허가 심사 시 제출된 자료에 따르면, 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증(HoFH)이 있는 만 12세 이상의 청소년 및 성인을 대상으로 에볼로쿠맙을 시험하였음. HoFH는 드물기 때문에 (대략 1,000,000명 중 1명), 암젠사는 HoFH 적응증의 에볼로쿠맙에 대해 희귀 의약품 개발국으로부터 희귀의약품 지정 및 허가를 득하였음. HoFH에 대해 평가된 용량은 420 mg SC QM와 420 mg SC Q2W였음.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 주사부위반응, 면역원성 등

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당사항 없음

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

- 해당사항 없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당사항 없음

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당사항 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 유럽(EMA) ToC 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상 3b상 2건, 2/3상 1건

6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험

- 해당사항 없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

- 임상 3b상 2건, 2/3상 1건

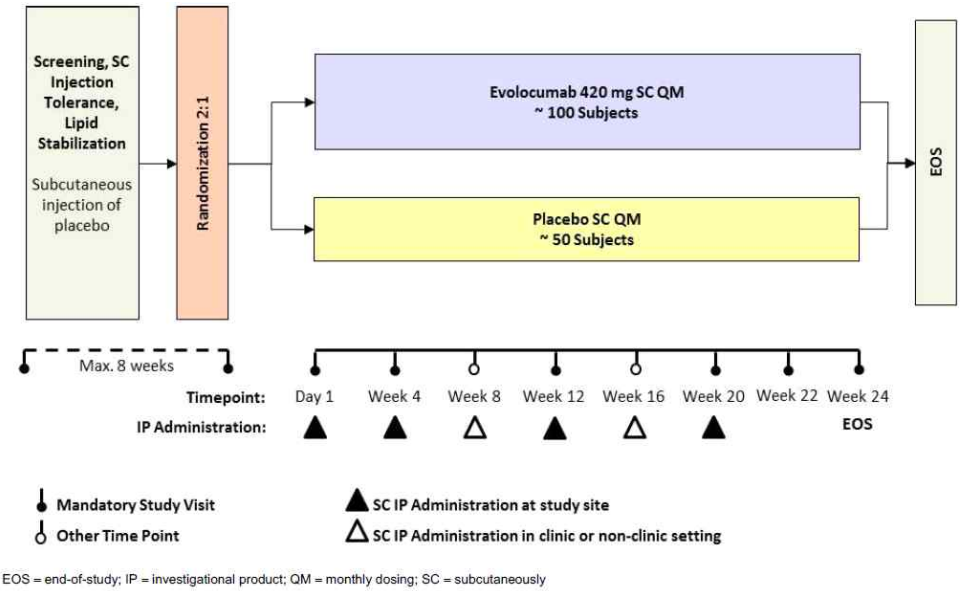
시험 번호	시험 설계,	대상환자	환자 수	용량 및 요법	평가변수	임상시험결과
20120123 HAUSER -RCT	이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증(HeFH)이 있는 10~17세 소아 시험대상자에서 식이요법 및 지질 강하 요법에 대한 보조요법으로 LDL-C 감소에 대한 에볼로쿠맙 24주의 유효성, 안전성 및 내약성 규명, 이중 눈가림, 무작위 배정, 다기관, 위약 대조, 평행군 3상 임상시험	HeFH이 있는 10~17세 소아환자	총 157명 에볼로쿠맙 104명 위약 53명	2:1 비율 에볼로쿠맙 420mg 24주간 QM SC로 투여 무작위 배정: 스크리닝 LDL-C(<160mg/dL vs ≥160mg/dL), 연령(<14세 vs ≥14세)	일차 평가변수 :LDL-C 이차 평가변수: non-HDL-C ApoB TC/HDL-C ratio ApoB/ApoA1 ratio	일차평가변수: ·에볼로쿠맙은 LDL-C를 낮추는데 위약보다 우수하였음. ·LDL-C감소는 24주동안 유지되었음. 이차평가변수: ·기준선에서 22 및 24주차의 평균까지 반사 LDL-C의 평균 감소률 및 모든 이차 지질 평가변수들을 개선하는데 있어 위약보다 우수하였음. 안전성: ·에볼로쿠맙(62%/64명) 및 위약(64%/34명) 치료 관련 부작용을 경험하였음. 가장 흔한 것은 비인두염, 두통, 구인두 통증이었음. ·치명적인 부작용 없음 ·기준선 또는 기준선 이후의 항에볼로쿠맙 결합 항체를 가진 대상자는 없었음.
20120124 HAUSER-OLE	이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증(HeFH) 또는 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증(HoFH)이 있는 10~17세 소아 시험대상자에서 식이요법 및 지질강하 요법에 대한 보조요법으로 저밀도 지단백(LDL-C) 감소에 대한 에볼로쿠맙의 안전성, 내약성 및	시험 20120123 임상시험이 완료된 HeFH 환자와 등록 시점에 10~17세, 임상시험 계획서에서 정의한 HoFH로	HeFH 에볼로쿠맙 150명 HoFH 에볼로쿠맙 12명	에볼로쿠맙 420mg QM SC를 투여	일차 평가변수: 약물이상반응 이차 평가변수: LDL-C 및 기타 지질 매개변수의 백분율 변화.	안전성: HeFH: 에볼로쿠맙(66.7%)투여 후 이상반응을 경험하였음. 가장 흔한 것은 비인두염, 두통, 인플루엔자 유사 질환, 위장염, 상기도감염, 구인두 통증이었음. HoFH: 에볼로쿠맙(58.3%)투여 후 이상반응을 경험하였음. 모든 이상반응이 시험대상자 1명에서만 상기도 감염 발생하였음. HeFH & HoFH ·치명적인 부작용 없음 ·기준선 또는 기준선 이후의 항에

	유효성 평가를 위한 공개, 단일군, 다기관 3상 임상시험 HAUSER-OLE(중간분석)	진단된 환자				볼로쿠맙 결합 항체를 가진 대상자는 없었음. 유효성: HeFH & HoFH ・HeFH 피험자에서 기준선으로부터 반사 LDL-C의 평균(SE) 감소를 보였음. ・기타 이차 지질 평가변수들은 기준선에서 80주차까지 개선되었음.
20110271 TAUSSIG	중증 가족성 고콜레스테롤혈증이 있는 시험대상자에서 LDL-C에 대한 AMG 145의 장기 안전성, 내약성 및 유효성을 평가하기 위한 다기관, 공개 임상시험	중증 HoFH로 진단된 환자 12세~80세	총 환자수 300명 (청소년 14명)	에볼로쿠맙 420mg QM SC 또는 420mg Q2W SC를 투여	일차 평가변수: 약물이상반응 이차 평가변수: LDL-C 및 기타 지질 매개변수의 백분율 변화.	・14명의 청소년 피험자에서 LDL-C의 기준선으로부터의 감소 중앙값은 48, 96, 144, 192, 216주차에 각각 13.3%, 8.1%, 8.7%, 9.5% 및 20.0%이었음. ・청소년 대상에서 치료 반응률은 각각 45.5%, 44.4%, 40.0%, 33.3%, 55.6%이었음. ・대부분의 방문에서 청소년 피험자는 기준선에서 non-HDL-C, Lp(a), ApoB, TC/HDL C 비율, ApoB/ApoA1 비율 및 TC가 감소하였음.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[20120123, HAUSER-RCT]
이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증이 있는 10~17세 소아 시험대상자에서 식이요법 및 지질 강하 요법에 대한 보조요법으로 저밀도 지질단백-콜레스테롤(LDL-C) 감소에 대한 에볼로쿠맙 24주의 유효성, 안전성 및 내약성 규명을 위한 이중 눈가림, 무작위 배정, 다기관, 위약 대조, 평행군 임상시험

- **목적**
  (1차) LDL-C의 베이스라인 대비 백분율 변화(24주)
  (2차) LDL-C의 베이스라인 대비 백분율 변화(22, 24주 평균)
  베이스라인 대비 백분율 변화: non-HDL-C, ApoB, TC/HDL-C ratio, ApoB/ApoA1 ratio
  약동학, 안전성
- **대상환자 및 환자수**
  ・HeFH로 진단되고 최적화된 표준 치료 지질 강하 기본 요법을 투여받는 10~17세의 남성 및 여성 지질 강하 요법은 스크리닝 전 ≥4주 동안
  1. 공복 LDL-C는 ≥130mg/dL
  2. 공복 중성지방은 ≤400mg/dL
  ・시험대상자 동의서 서명 또는 시험대상자 승낙 후, 시험대상자들은 8주 내에 무작위 배정
  ・스크리닝, 시험요법 및 추적관찰을 포함하여, 한 시험대상자에 대한 전체 시험 참여 최대 기간은 32주 또는 대략 8개월
  ・ 무작위 배정: 스크리닝 LDL-C(<160mg/dLvs ≥160mg/dL), 연령(<14세 vs ≥14세)
  ・시험대상자: 에볼로쿠맙 104명, 위약 53명
- **투여약물/투여용량/투여기간**
  ・2:1 비율로 오토인젝터/펜(AI/pen)을 통한 에볼로쿠맙 420mg 또는 위약으로 무작위 배정
  ・24주간 QM SC로 투여
- **통계방법**
  ・유효성 및 안전성 분석은 임상시험용 의약품을 적어도 1회 투여받은 무작위 배정된 모든 시험대상자를 포함하는 전체 분석군(full analysis set, FAS)에서 실시
  ・민감도 분석은 다음과 같이 실시되었다.



EOS = end-of-study; IP = investigational product; QM = monthly dosing; SC = subcutaneously

- 일차 분석을 완료자 분석군(completer analysis set, CAT)을 사용하여 반복하였다.
- 비모수분석(Quade 검정)을 실시하였다.2:1 비율로 오토인젝터/펜(AI/pen)을 통한 에볼로쿠맙 420mg 또는 위약으로 무작위 배정

• **유효성 평가변수**

- 일차 평가변수: LDL-C의 베이스라인 대비 백분율 변화(24주)
- 이차 평가변수: LDL-C의 베이스라인 대비 백분율 변화(22, 24주 평균)
- 일차 및 이차 LDL-C 유효성 평가변수(제24주 시점 및 각각 제22주와 24주 평균)에 대한 하위군 분석 수행: 베이스라인 대비 백분율 변화: non-HDL-C, ApoB, TC/HDL-C ratio, ApoB/ApoA1 ratio
- 약동학 분석: 약동학 농도에 대한 개별 및 요약 통계량을 제시하였다.
- 안전성 분석: 안전성 요약에는 투여 후 발생 이상반응의 시험대상자 발생률, 검사실 매개변수 요약, 활력 징후, 항-에볼로쿠맙 항체가 포함되었다.

• **결과**

(유효성결과)

- 에볼로쿠맙은 HeFH가 있는 소아 시험대상자에서 LDL-C의 감소에서 위약 대비 우월했다($p < 0.0001$) 제24주에 베이스라인 대비 LDL-C 감소의 최소제곱(least square, LS) 평균(SE) 감소는 에볼로쿠맙 군에서 44.5%(2.2%), 위약군에서 6.2%(3.1%)였으며 평균 치료 차이(95% CI)는 38.3%(31.1, 45.5)였다. 제24주 시점 평균(SE) 절대 LDL-C는 에볼로쿠맙 군에서 103.9(5.6)mg/dL, 위약군에서 171.9(7.9)mg/dL였다.
- LDL-C의 감소는 제12주 시점의 첫 번째 베이스라인 후 평가에서 관찰되었으며 시험 전반에서 유지되었다(제24주).
- LDL-C에 대한 일차 및 이차 평가변수(제24주 시점 및 제22주와 24주 평균 모두)에 대한 하위군 분석에서 위약과 비교하여 에볼로쿠맙으로 LDL-C이 더 크게 감소한 것으로 보였다(모두 $p < 0.05$).
- 이차 평가변수는 22주 및 24주 시점에서 베이스라인 대비 LDL-C의 평균 백분율 변화였다. 베이스라인에서 22주와 24주의 평균까지 LDL-C의 평균 백분율 변화에서 위약과 비교하여 최소제곱평균 치료 차이는 42%였다(95% CI: 48%, 36%; $p < 0.0001$).
- 이차 유효성 평가변수의 경우, 에볼로쿠맙이 모든 이차 지질 평가변수에서 다음과 같이 위약 대비 우월했다(모든 $p < 0.0001$).

(약동학 결과)

- 평균(SD) 최저 혈청 에볼로쿠맙 농도 값은 제12주, 제22주 및 제24주에 각각 22400(14700)ng/mL,

64900(34400) ng/mL 및 25800(19200)ng/mL로 나타났다.

(안전성 결과)

이상반응

- 전체적으로, 에볼로쿠맙 군의 시험대상자 64명(62%)과 위약군 시험대상자 34명(64%)이 1건 이상의 투여 후 발생 이상반응을 경험했다. 이상반응 대부분의 중증도는 이상반응에 대한 공통용어기준(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) 1 또는 2등급이었다. 에볼로쿠맙 시험대상자 4명(3.7%)에서 CTCAE 3등급의 이상반응이 나타났으며, 위약의 경우에는 나타나지 않았다. 3등급 사례에는 중대하지 않은 신경성 쇼크, 두통, 혈중 크레아틴 인산활성효소 증가 사례와 중대한 담석증 사례가 포함되었다.

흔한 이상반응

- 가장 흔하게 보고된 이상반응은 비인두염이었고, 그 다음은 두통, 위장염, 인플루엔자, 구인두통, 상기도감염(URTI), 발열, 기침이었다. 이들 이상반응은 중대하지 않은 사례였고 대부분이 1등급 또는 2등급(두통 사례 1건은 3등급이었음)이었으며 임상시험용 의약품의 중단을 초래한 사례는 없었다.
- 에볼로쿠맙 군의 시험대상자 1명(1.0%)이 중대한 이상반응인 담석증을 경험했으나 에볼로쿠맙과 관련이 없었다. 에볼로쿠맙 군의 시험대상자 1명(1.0%)에서 중대하지 않은, 임상시험용 의약품의 중단을 초래한 관절통이 발생했으며, 에볼로쿠맙과 관련이 있는 것으로 간주되었다. 에볼로쿠맙 군 시험대상자 3명(2.9%)와 위약군 시험대상자 2명(3.8%)이 기기 관련 이상반응을 경험했다. 이들 사례 모두 주사 부위 반응과 일치했으며 이들 사례 모두의 중증도는 CTCAE 1등급이었다. 시험 중에 사망한 시험대상자는 없었다.
- 본 시험에서 에볼로쿠맙으로 임상적으로 중요한 요법 관련 검사실 검사(요산, HbA1c, hsCRP, 크레아틴 키나아제, 간기능, 심전도) 또는 활력 징후 이상을 시사하는 경향은 관찰되지 않았다. 시험 중 어느 시점에서든 에볼로쿠맙 군 시험대상자 중 베이스라인 또는 베이스라인 후 항-에볼로쿠맙 결합 항체가 검출된 시험대상자는 없었다. 에볼로쿠맙이 스테로이드 호르몬 생합성 및 비타민 A, D, E, K의 수치에 대한 에볼로쿠맙의 임상적으로 유의한 영향도 없었다. 태너 단계(사춘기 발육)는 제24주까지 연령에 대해 정상이었다.

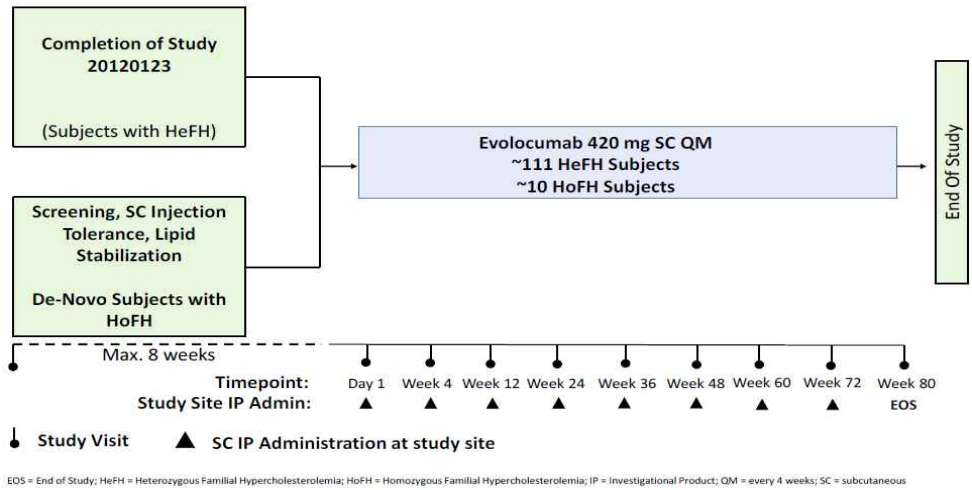
[20120124, HAUSER-OLE] 이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증(HeFH) 또는 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증(HoFH)이 있는 10~17세 소아 시험대상자에서 식이요법 및 지질강하 요법에 대한 보조요법으로 저밀도 지단백(LDL-C) 감소에 대한 에볼로쿠맙의 안전성, 내약성 및 유효성 평가를 위한 공개, 단일군, 다기관 임상시험

- **목적**

  (1차) 약물이상반응

  (2차) LDL-C 및 기타 지질 매개변수의 백분율 변화, 스테로이드 호르몬의 베이스라인 대비 변화, 비정상적 근육 및 간 효소치, 경동맥 내중막 두께(cIMT)의 제80주 시점 베이스라인 대비 변화, 성장 및 사춘기 발달의 베이스라인 대비 변화

- **대상환자 및 환자수**
  - 시험 20120123에서 임상시험용 의약품 투여를 완료(및 요법과 관련한 중대한 이상반응을 경험하지 않음)했거나 등록 시점에 10~17세이고 임상시험 계획서에서 정의한 HoFH로 진단된 시험대상자
  - HoFH: 지질 강하 요법은 스크리닝 전 ≥4주 동안 공복 LDL-C는 ≥130mg/dL
  - 시험대상자: HeFH 시험대상자-에볼로쿠맙 150명, HoFH 시험대상자-에볼로쿠맙 12명
- **투여약물/투여용량/투여기간**
  - 기본 지질강하요법에 더하여, 각각 140mg/mL를 포함하는 AI/pen 주사 3회 또는 420 mg/3.5mL가 포함된 단일 자동 미니투여기(AMD) 주사를 통해 에볼로쿠맙 420mg QM SC를 투여



- **통계방법**
  - 이 시험에서의 기본 분석군은 전체 분석군(full analysis set, FAS)이었다.
  - 코호트(HeFH 및 HoFH) 별로 요약되었다
- **유효성 평가변수**
  - 일차 유효성 평가변수: 약물이상반응
  - 이차 유효성 평가변수 분석: LDL-C 및 기타 지질 매개변수의 백분율 변화, 스테로이드 호르몬의 베이스라인 대비 변화, 비정상적 근육 및 간 효소치 등의 제80주 시점 베이스라인 대비 변화, 성장 및 사춘기 발달의 베이스라인 대비 변화
- **결과**

(인구학적 특성)

HeFH

- 총 150명의 HeFH 시험대상자가 모시험 20120123으로부터 연장되었다. 시험대상자 101명은 모시험에서 에볼로쿠맙을 투여받았으며 49명은 모시험에서 위약을 투여받았다. 시험대상자 150명 모두 본 시험에서 에볼로쿠맙을 투여받았다. 자료 마감 시점에, HeFH 시험대상자 104명(69.3%)이 연장 시험에서 에볼로쿠맙을 완료했고, 시험대상자 105명(70.0%)이 시험을 완료했다. 시험대상자 42명(28.0%)은 여전히 시험에 참여 중이었으며 40명(26.7%)은 여전히 에볼로쿠맙을 투여받고 있었다.

HoFH

- 신규 HoFH 시험대상자 13명이 등록되었다. 1명은 에볼로쿠맙을 투여받지 않았으며 FAS에 포함되지 않았다. 자료 마감 시점에, 모든 시험대상자가 시험을 완료(11명[84.6%]) 또는 중단했다(2명[15.4%]). 시험대상자 11명(84.6%)은 에볼로쿠맙을 완료했으며 1명(7.7%)은 에볼로쿠맙을 중단하였다.

(유효성 결과)

HeFH시험대상자

- 평균(SE) 절대 반사성 LDL-C 값은 베이스라인에서 184.3(3.8) mg/dL (4.77[1.24] mmol/L), 제80주에서 120.0(5.9) mg/dL (3.11[0.15] mmol/L)였다. HeFH 시험대상자에서, 반사성 LDL-C의 베이스라인(모시험 20120123의) 대비 평균(SE) 감소는 제80주에 36.3%(2.5%)이었다. LDL-C의 감소는 제12주 시점의 첫 번째 평가에서 관찰되었으며, 시험 전반(80주)에서 유지되었고, 36.2%에서 44.4%사이의 범위였다
- 에볼로쿠맙은 제80주 시점에 non-HDL-C(평균[SE] 33.0% [2.4]), ApoB(26.0% [2.3]), 총 콜레스테롤/HDL-C 비(28.9% [2.3]), ApoB/ApoA1 비 (30.6% [2.5])의 베이스라인 대비 감소를 포함한 기타 이차 지질 평가변수를 개선시켰다.

HoFH시험대상자

- HoFH 시험대상자에서 절대 반사성 LDL-C 중앙값(Q1, Q3)은 베이스라인 시점에 397.5mg/dL(342.5,

475.0) 또는 10.30 mmol/L (8.87, 12.31) 였으며, 제80주에는 309.0mg/dL(219.0, 468.0) 또는 8.00 mmol/L (5.67, 12.12)였다. 베이스라인 대비 반사성 LDL-C의 감소 중앙값 (Q1, Q3)은 제80주까지의 시험 기간 동안 안정적이었다: 제12주에 12.2% (-2.6%, 32.5%), 제48주에 14.5% (-3.7%, 38.6%), 제80주에 14.3% (-3.5%, 40.6%) (그림 1). 계산된 LDL-C 값을 이용한 베이스라인 대비 감소 중앙값(Q1. Q3) 은 거의 동일한 결과가 산출되었다.

- 에볼로쿠맙은 또한 HoFH 시험대상자에서 기타 이차 지질 평가변수를 개선시켰으며, 여기에는 베이스라인에서 제80주까지의 non-HDL-C 감소 (중앙값 [Q1, Q3] 13.0% [-2.7%, 40.7%]), ApoB 감소 (19.2% [-11.6%, 33.3%]), ApoB/ApoA1 비 감소 (3.0% [- 9.3, 35.7]) 가 포함되었다.

(약동학 결과)

HeFH

- HeFH 시험대상자에서 420mg QM 투여 후 평균(SD) 최저 혈청 에볼로쿠맙 농도 값은 제12주 및 제80주에 각각 28.9(21.1) μg/mL 및 24.0(21.6) μg/mL로 나타났다.

HoFH

- HoFH 시험대상자에서 420mg QM 투여 후 평균(SD) 최저 혈청 에볼로쿠맙 농도 값은 제12주 및 제80주에 각각 20.3(14.6) μg/mL 및 17.6(28.6) μg/mL로 나타났다.

(안전성 결과)

이상반응

HeFH

- 전체적으로 HeFH 시험대상자 100명(66.7%)이 1건 이상의 투여 후 발생 이상반응을 경험했다. 모시험에서 투여 후 발생 이상반응의 시험대상자 발생률은 에볼로쿠맙(66.3%) 또는 위약(67.3%)을 투여받은 HeFH 시험대상자 간 유사했다.
- 투여 후 발생 이상반응 대부분의 중증도는 이상반응은 CTCAE 1 또는 2등급이었다.
- HeFH 시험대상자 5명이 6건의 CTCAE 3등급의 투여 후 발생 이상반응을 경험했다. 시험대상자 1명은 CTCAE 4등급의 중대한 신경성 식욕부진을 경험했다. 3등급 또는 4등급의 투여 후 발생 이상반응은 에볼로쿠맙과 관련이 없는 것으로 간주되었다.

HoFH

- 1명(0.7%)은 CTCAE 4등급의 중대한 신경성 식욕부진을 경험했다. 이 사례는 에볼로쿠맙과 관련이 없는 것으로 간주되었다. 총 11명(7.3%)의 HeFH 시험대상자가 1건 이상의 기기 관련 이상반응을 보고했다.
- 중대한 이상반응은 HeFH 시험대상자 4명(2.7%)에 대해 보고되었다. 모든 중대한 투여 후 발생 이상반응이 에볼로쿠맙과 관련이 없는 것으로 간주되었다. HeFH 시험대상자들 중 에볼로쿠맙 중단을 초래한 투여 후 발생 이상반응은 나타나지 않았다. 치명적 이상반응은 없었다.

흔한 이상반응

HeFH

- 가장 흔하게 보고된 이상반응(시험대상자 > 5% 명에서 보고)은 비인두염(22 [14.7%])이었고 그 다음은 두통(13 [8.7%]), 인플루엔자 유사 질환(13 [8.7%]), 위장염(9 [6.0%]), 상기도감염(8 [5.3%]) 및 구인두 통증(8 [5.3%])이었다. 이들 사례는 중대하지 않았으며 CTCAE 3등급의 중대한 이상반응 두통을 제외하고 중증도가 1 또는 2등급이었다. 이들 사례 중 에볼로쿠맙 중단을 초래한 사례는 없었다.

HoFH

- 전체적으로 HoFH 시험대상자 7명(58.3%)이 1건 이상의 투여 후 발생 이상반응을 경험했다. 모든 이상반응이 시험대상자 1명에서만 발생했다. 단, 비출혈의 경우는 예외로 시험대상자 2명(16.7%)에서 발생했다. 두 비출혈 사례 모두 중대하지 않았으며 중증도는 CTCAE 1등급이었다. 이들 사례 중 에볼로쿠맙 중단을 초래한 사례는 없었다.

기타 중대한 이상반응

HeFH

- 중대한 요법 관련 이상반응은 HeFH 시험대상자 4명(2.7%)에 대해 보고되었다. 중대한 투여 후 발생 이상반응 중 에볼로쿠맙과 관련이 있는 것으로 간주된 사례는 없었다. HeFH 시험대상자들 중 에볼로쿠맙 중단을 초래한 투여 후 발생 이상반응은 나타나지 않았다. 치명적 사례는 없었다.

HoFH

- HoFH 시험대상자 2명(16.7%)에서 중대한 이상반응이 보고되었다. 시험대상자 1명은 충수염, 다른 시험대상자 1명은 동정맥루 동맥류를 경험했다. 시험자에 의해 에볼로쿠맙과 관련이 있다고 간주된 중대한 이상반응은 없었다.

기기 관련 이상반응

HeFH

- HeFH 시험대상자 11명(7.3%)이 기기 관련 이상반응을 경험했다. 대부분의 기기 관련 이상반응은 CTCAE 1등급이었다. 시험대상자 3명은 2등급의 주사부위 통증, 주사부위 반응 및 발열을 경험했다.

HoFH

- HoFH 에볼로쿠맙 시험대상자 1명(8.3%)이 오심 및 주사부위 출혈의 기기 관련 이상반응을 경험했다. 두 사례 모두 중증도가 CTCAE 1등급이었다.

임상검사 수치이상

HeFH & HoFH

- 본 시험에서 에볼로쿠맙으로 임상적으로 중요한 요법 관련 검사실 검사(요산, HbA1c, hsCRP, 크레아틴 키나아제, 간기능, 심전도) 또는 활력 징후 이상을 시사하는 경향은 관찰되지 않았다.
- 베이스라인에서 제80주까지 스테로이드 호르몬의 변화는 미미했으며/미미했거나 임상적으로 유의미하지 않았다.
- 비타민 A, D, E, K의 수치에 대한 에볼로쿠맙의 임상적으로 유의한 영향도 없었다.
- 이 시험에서 에볼로쿠맙으로 임상적으로 중요한 요법 관련 검사실 검사 이상을 시사하는 경향은 관찰되지 않았다.
- 에볼로쿠맙을 투여받는 시험대상자 중 베이스라인 또는 베이스라인 후 시험 중 어느 시점에서든 항-에볼로쿠맙 결합 항체가 검출된 시험대상자는 없었다.
- 시험대상자들은 베이스라인 시점 및 제80주에 해당 연령에 적합한 정상 태너 단계(사춘기 발육)에 있었다.

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

[20110271, TAUSSIG] 중증 가족성 고콜레스테롤혈증이 있는 시험대상자에서 LDL-C에 대한 AMG 145의 장기 안전성, 내약성 및 유효성을 평가하기 위한 다기관, 공개 임상시험(최종 임상시험 결과보고서)

- **목적**
  - HoFH 또는 중증 FH(즉, HoFH에 대한 임상시험계획서 기준을 충족하지 않는 모든 시험대상자)가 있는 12~≤ 80세의 시험대상자에서 에볼로쿠맙 장기 투여의 안전성, 내약성 및 유효성을 규명하도록 설계
  (1차) 약물이상반응
  (2차) 제80주 시점 베이스라인 대비: LDL-C, non-HDL-C, Lp(a), ApoB, TC/HDL-C 비율, ApoB/ApoA1 비율
- **대상환자 및 환자수**
  - 연구 중단을 초래하고 중증 FH 진단을 받은 SAE 관련 치료 없이 에볼로쿠맙 프로토콜을 완료한 환자(12세~ 18세)

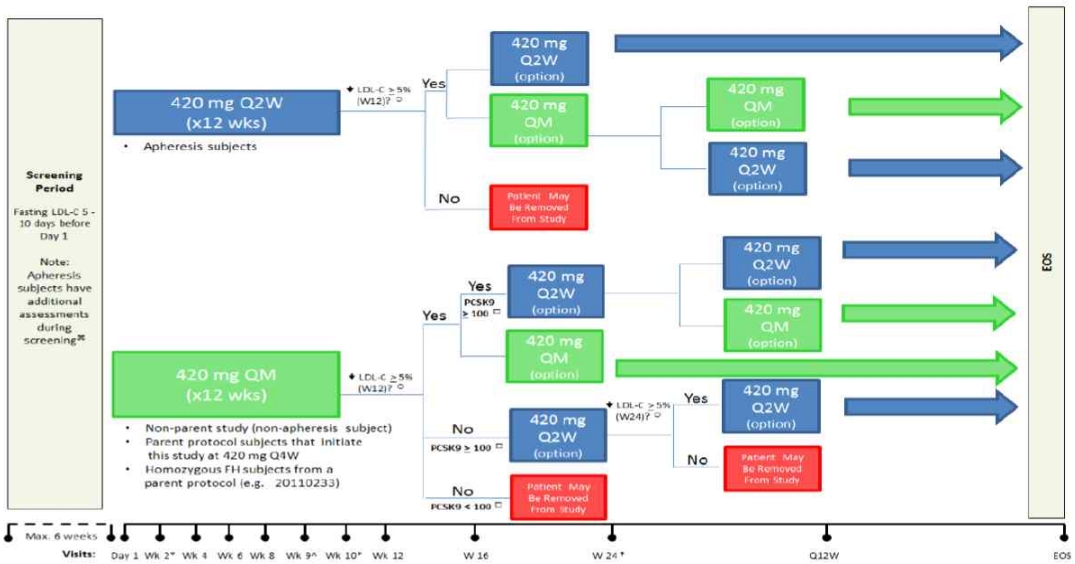
・신규 피험자는 중증 FH이어야 하고

1. LDL-C ≥100 mg/dL에 CHD 또는 CHD 위험인자를 가진 시험대상자
2. LDL-C ≥130 mg/dL에 CHD로 진단되지 않았거나 동등한 위험이 없는 시험대상자

・시험대상자: 총 시험대상자 300명-HoFH 106명(청소년 14명 포함)

• **투여약물/투여용량/투여기간**

・바이알과 시린지, AI/pen 주사 또는 단일 자동 미니투여기(AMD) 주사를 통해 에볼로쿠맙 420mg QM SC 또는 420mg Q2W SC를 투여, 공개 연장 시험(OLE), 5년이상 장기연장시험



• **통계방법**

・유효성 및 안전성 분석은 임상시험용 의약품을 적어도 1회 투여받은 무작위 배정된 모든 시험대상자를 포함하는 전체 분석군(full analysis set, FAS)에서 실시

• **유효성 평가변수**

・일차 유효성 평가변수: 약물이상반응

・이차 유효성 평가변수 분석: LDL-C, non-HDL-C, Lp(a), ApoB, 총 콜레스테롤/HDL-C 비, ApoB/ApoA1 비의 베이스라인 대비 백분율 변화

• **결과**

(유효성 결과)

LDL-C 효과

・12~17세 소아 HoFH 시험대상자 14명에서 약 5년에 걸쳐 LDL-C 감소률을 보였다.

・제48, 96, 144, 192, 216주 시점에서 계산된 LDL-C의 베이스라인 대비 중위(Q1, Q3) 백분율 감소는 각각 13.3% (3.7%, 56.2%), 8.1% (5.1%, 28.1%), 8.7% (-16.6%, 26.2%), 9.5% (-7.4%, 21.2%), 20.0% (-22.4%, 42.6%)이였다.

・약 80주 및 5년 치료 후 이러한 결과는 HoFH가 있는 10~17세 소아 환자 집단에서 LDL-C 감소에 대한 에볼로쿠맙 유효성의 강력한 증거를 제공하였다.

기타 지질 매개변수

・HoFH가 있는 소아 시험대상자에 대해 이차 지질 매개변수의 베이스라인 대비 감소가 있었으며 그 감소 크기는 에볼로쿠맙 투여 후 시험 20120124의 경우와 유사했다.

・시험 20110271의 제216주 시점에서의 베이스라인 대비 감소에는 non-HDL-C (중앙값 [Q1, Q3] 12.0% [-23.0%, 38.6%]), ApoB (8.9% [-15.5%, 28.1%]), ApoB/ApoA1 비(17.2% [-1.2%, 37.8%])가 포함되었다. 총 콜레스테롤/HDL-C 비의 경우 시험대상자 간 변동성이 컸다.

(안전성 결과)

이상반응

- 시험 20110271에서 투여 후 발생한 이상반응의 전체적으로 높은 시험대상자 발생률은 더 긴(5년) 시험기간으로 인한 것이다. 그러나 약물이상반응의 전체적 유형 및 중증도는 소아 시험대상자가 등록된 이들 3건 시험 전반에서 일치했다.
- 임상시험용 의약품의 중단을 초래한 중대하지 않은 3등급 발진 사례를 제외하고, 소아 시험대상자에서 보고된 모든 3등급 또는 4등급 이상반응은 시험자에 의해 임상시험용 의약품과 관련이 없는 것으로 간주되었으며 임상시험용 의약품 중단을 초래하지 않았다. 중대한 이상반응 및 치명적 이상반응을 경험한 소아 시험대상자는 없었다.

흔한 이상반응

- 소아 HoFH 시험대상자 14명의 경우, 가장 빈번하게 보고된 사례(≥ 10%)는 불안(시험대상자 3명[21.4%]), 편두통(3 [21.4%]), 상기도감염(3 [21.4%]), 여드름, 혈증 크레아틴 포스포키나아제, 인플루엔자, 비심장성 흉통, 발진, 요로감염(각각 2명[14.3%])이었다. 다른 모든 투여 후 발생 이상반응은 소아 HoFH 시험대상자 1명에서만 발생했다.

중대한 이상반응

- 시험 20110271의 소아 HoFH 시험대상자 4명(28.6%)에서 중대한 이상반응이 보고되었다. 시험대상자 3명의 경우 흉막통증, 관상동맥 폐색, 난소 생식세포 기형종의 중대한 이상반응이 각 1건 발생했으며 시험대상자 1명의 경우는 4건의 중대한 이상반응(비심장성 흉통, 충수염, 대동맥 협착 및 신장결석)이 있었다. 이 시험에서 중대한 투여 후 발생 이상반응 중 시험자에 의해 에볼로쿠맙과 관련이 있는 것으로 간주된 사례는 없었다.

의약품 중단을 초래한 이상반응

- 소아 HoFH 시험대상자 1명(7.1%)에서 에볼로쿠맙 중단을 초래한 중대하지 않은 3등급 이상반응 발진이 나타났다.

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

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

기존 성인에서의 임상 결과로 소아와 에볼로쿠맙의 혈청 농도 및 약동학의 차이가 없다는 근거자료

- **일차 고지혈증 또는 혼합형 이상지질혈증, HeFH 및 HoFH에서 에볼로쿠맙의 약동학-최초 시판 신청**
  - 최초 에볼로쿠맙 시판 신청서에 제시된 상세 분석에서 HeFH가 있는 환자의 투여 후 비결합 혈청 에볼로쿠맙 농도는 기본요법으로 스타틴을 복용하는 일차 고지혈증 및 혼합형 이상지질혈증 환자 및 에볼로쿠맙 단독요법을 투여받은 일차 고지혈증 및 혼합형 이상지질혈증 환자와 비슷했다.
  - 또한 분석에서 일차 고지혈증 및 혼합형 이상지질혈증 대비, HoFH는 비결합 에볼로쿠맙 및 비결합 PCSK9에 대한 약동학 및 약력학 프로파일에 임상적으로 의미있는 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.
  - 나아가 성분채집술을 받지 않는 HoFH가 있는 소아 환자에서 제12주 시점에 평균 최저 혈청 에볼로쿠맙 농도는 일차 고지혈증 및 혼합형 이상지질혈증이 있는 성인에 대한 값의 범위 내에 있었다. 종합적으로, 이러한 결과는 일차 고지혈증 및 혼합형 이상지질혈증 대비, 성인 또는 소아 환자의 HeFH 및 HoFH는 에볼로쿠맙의 약동학 프로파일에 임상적으로 의미있는 영향을 미치지 않는다는 것을 나타낸다.
- **1차 고지혈증 또는 혼합형 이상지질혈증 vs. HeFH에서의 약동학 요약 - 최초 시판 신청**

- 기본 스타틴 요법을 사용 및 사용하지 않는 제3상 시험에서 에볼로쿠맙의 약동학을 비교했을 때, 140 mg SC Q2W 투여 및 420 mg SC QM 투여로 제12주 시점에서의 비결합 에볼로쿠맙 최저 혈청 농도는 에볼로쿠맙 단독요법(시험 20110114) 및 스타틴과 에볼로쿠맙 병용 투여(시험 20110115)에서 중첩되었으며, 병용 스타틴을 투여받은 환자는 각각 55% 및 41% 더 낮은 농도를 보였다.
- 그러나 단독요법 이용 시 비결합 혈청 에볼로쿠맙의 평균 값은 병용 스타틴을 투여받은 시험대상자에 대한 값의 범위 내에 있었다.
- 종합적으로 이러한 결과는 HeFH에 대해 제안된 소아 투여 요법(즉, 140 mg Q2W 또는 420 mg QM)에서 HeFH와 스타틴 기본요법이 에볼로쿠맙의 약동학 프로파일에 임상적으로 의미있는 영향을 미치지 않음을 나타낸다.
- 기본 스타틴 요법은 에볼로쿠맙 단독요법과 비교하여 비결합 에볼로쿠맙 혈청 농도를 감소시켰지만 그 값들이 중첩되었으며, 단독요법 이용 시 비결합 혈청 에볼로쿠맙의 평균 값은 병용 스타틴을 투여받은 시험대상자에 대한 값의 범위 내에 있었다.

• 1차 고지혈증 또는 혼합형 이상지질혈증 vs. HoFH에서의 약동학 요약 - 최초 시판 신청

- 에볼로쿠맙 420mg SC QM 투여의 제12주 시점에 평균 비결합 에볼로쿠맙 최저 혈청 농도는 일차 고지혈증 및 혼합형 이상지질혈증이 있는 환자와 성분채집술을 받지 않는 HoFH 환자 간 비슷했다.
- 또한 2014년 4월 1일 중간 자료 마감일을 기준으로 성분채집술을 받지 않고 에볼로쿠맙 420 mg SC QM을 투여받은 시험 20110271의 HoFH가 있는 13~≤ 18세 소아 환자 9명 중, 제12주 시점에 비결합 에볼로쿠맙 최저 혈청 농도는 8.6 ~ 46.9 ug/mL 범위였다. 이들 값은 기본 스타틴 요법을 투여받는 일차 고지혈증 및 혼합형 이상지질혈증이 있는 성인 대상 시험 20110115에서의 비결합 에볼로쿠맙 농도 범위 내에 있었다. 종합적으로, 이러한 결과는 일차 고지혈증 및 혼합형 이상지질혈증 대비, 성인 또는 소아 환자의 HoFH는 에볼로쿠맙의 약동학 프로파일에 임상적으로 의미있는 영향을 미치지 않는다는 것을 나타낸다.

• 소아 HeFH에서의 약동학 요약 - 시험 20120123 및 시험 20120124

- 시험 20120123에서, 에볼로쿠맙 420 mg QM의 SC 투여 후, HeFH가 있는 소아 시험대상자의 평균(SD) 혈청 농도는 제12주, 22주 및 24주 시점에 각각 22.4 (14.7) μg/mL, 64.9 (34.4) μg/mL 및 25.8 (19.2) μg/mL였다. 여기서 제12주와 24주는 투여 간격 종료(최저) 시점을 나타내며 제22주는 투여 간격 중간(최고) 시점을 나타낸다.
- 시험 20120124로 연장하기로 선택한 시험 20120123으로부터의 소아 HeFH 시험대상자의 경우, 혈청 에볼로쿠맙 농도는 모시험에서 관찰된 값과 일치했다. 약동학 결과에서 이들 시험대상자에서의 최저 평균(SD) 에볼로쿠맙 농도 값은 공개 연장 시험의 제12주와 제80주에 각각 28.9 (21.1) μg/mL 및 24.0 (21.6) μg/mL였다.
- 이중 눈가림, 위약 대조 시험 20120123 및 공개 연장 시험 20120124의 소아 HeFH 시험대상자에 대한 420 mg SC QM 투여 후 평균 혈청 에볼로쿠맙 값은 시험 20110115에서의 일차 고지혈증 및 혼합형 이상지질혈증이 있는 성인 시험대상자와 시험 20110117의 성인 HeFH 시험대상자에서 관찰된 값의 범위 내에 있었다. 이러한 결과는 일차 고지혈증 및 혼합형 이상지질혈증 및 성인에서의 HeFH 대비, 소아 환자에서의 HeFH는 에볼로쿠맙의 약동학 프로파일에 임상적으로 의미있는 영향을 미치지 않는다는 것을 나타낸다.

• 소아 HoFH에서의 약동학 요약 - 시험 20120124 및 시험 20110271

- 공개 시험 20120124의 신규 소아 HeFH 시험대상자에 대한 약동학 분석에서 420 mg QM 투여 후 평균(SD) 최저 혈청 에볼로쿠맙 농도는 제12주와 제80주에 각각 20.3 (14.6) μg/mL 및 17.6 (28.6) μg/mL였다. 이러한 값은 420 mg QM에서 에볼로쿠맙투여를 시작한 시험 20110271의 성분채집술을 받지 않는 모든 시험대상자에 대해 관찰된 값과 유사했다. 공재 연장 제4, 8, 12주에서 평균(SD) 비결합 에볼로쿠맙 혈청 농도(즉, 최저 농도)는 각각 8.6(6.7), 12.7(10.8), 13.1(10.8) μg/mL였다. 중

요한 점은 시험 20110271의 성분채집술을 받지 않는 소아 시험대상자 10명에서 420mg QM 투여 후 제12주 평균(SD) 혈청 에볼로쿠맙 농도는 20.9(15.3) μg/mL였으며, 2.1~47.9 μg/mL 범위였다.

- 따라서 시험 20120124와 시험 20110271의 소아 시험대상자에 대한 평균 혈청 에볼로쿠맙 농도는 시험 20110271의 모든 HoFH 시험대상자에 대해 관찰된 범위 내에 있었고, 시험 201015의 일차 고지혈증 및 혼합형 이상지질혈증이 있는 시험대상자에 대해 관찰된 값의 범위 내에 있었다.
- 이러한 결과는 소아 시험대상자의 HoFH가 에볼로쿠맙의 약동학 프로파일에 임상적으로 의미있는 영향을 미치지 않음을 나타낸다.

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- **HeFH가 있는 소아 시험대상자에 대한 유익성**

- 에볼로쿠맙은 HeFH가 있는 소아 시험대상자에서 LDL-C의 감소에 대해 위약 대비 우월했다
- 시험 20120123에서 에볼로쿠맙을 투여받고 중간 자료 마감일까지 공개 연장 시험 20120124를 완료한 시험대상자(N=72)의 경우, LDL-C 감소는 모시험의 제12주 첫 번째 평가에서 관찰되었으며 효과가 약화되지 않고 2년동안 유지되었다
- 에볼로쿠맙은 또한 non-HDL-C, ApoB, 총 콜레스테롤/HDL-C 비, 총 콜레스테롤, ApoB/ApoA1 비의 감소, HDL-C 및 ApoA1 증가를 비롯한 기타 지질 매개변수 개선에 있어 위약 대비 우월했다.

- **HoFH가 있는 소아 시험대상자에 대한 유익성**

- HoFH가 있는 10~17세 소아 시험대상자에 대한 에볼로쿠맙 420mg QM 투여 후 LDL-C 감소는 두 시험에서 임상적으로 의미있고 일관적이었다.
- 시험 20120124에서 12세의 HoFH 시험대상자 6명의 하위군에 대한 유효성 분석은 12세 소아 시험대상자의 경우 LDL-C 감소가 시험 20110271에서 12~17세 소아 시험대상자에 대해 관찰된 것과 유사하다는 것을 보여주었다.
- 소아 HoFH 시험대상자에 대한 LDL-C 감소는 시험 20120124 및 시험 20110271 모두에서 제12주 시점의 첫 번째 평가에서 관찰되었으며 각 사례에서 시험 종료(각각 제80주 및 약 5년)까지 효과 감소 없이 유지되었다.
- 에볼로쿠맙은 또한 non-HDL-C, ApoB 및 ApoB/ApoA1 비의 감소를 포함하여 HoFH가 있는 소아 시험대상자에서의 기타 지질 매개변수를 개선시켰다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 시험 20120123은 LDL-C가 상승하고 HeFH 진단을 받은 10~17세 소아 시험대상자에서 스타틴 요법과 함께 투여된 에볼로쿠맙의 위약 대비 우월성을 평가하는 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 시험이었다. 새로운 안전성 위해성은 확인되지 않았다.
- 공개 시험 20120124에서 최대 80주 동안 에볼로쿠맙을 소아 HeFH 및 HoFH 시험대상자에게 투여하고, 공개 시험 20110271에서 소아 및 성인 HoFH 시험대상자에게 최대 5년 동안 투여했을 때 새로운 안전성 위해성은 확인되지 않았다.
- 에볼로쿠맙의 긍정적인 유익성:위해성 프로파일은 변경없이 유지되며 HeFH 및 HoFH 소아 환자에서 스타틴 단독요법으로 달성할 수 있는 수치를 넘어 LDL-C 수치를 빠르고 상당히 낮추고 나아가 심혈관 위해성을 줄이기 위한 스타틴 요법 이외 에볼로쿠맙의 안전한 사용을 뒷받침한다.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 소아 HeFH 및 HoFH 환자대상의 임상시험(HAUSER-RCT, HAUSER-OLE)에서 에볼로쿠맙의 효과를 LDL-C 및 기타 매개변수를 통해 확인한 결과, 베이스라인 대비 평균 LDL-C 변화률의 감소를 확인하였고 장기간동안 LDL-C의 감소가 유지됨을 확인하였고, non-HDL-C, ApoB, 총 콜레스테롤/HDL-C 비율, ApoB/ApoA1 비율 등 기타 유효성 변수들의 감소가 관찰됨에 따라 에볼로쿠맙의 유효성이 입증되었다고 판단된다.
- 소아 HeFH 경우, 기허가사항의 성인 적응증과는 달리 스타틴 불내성 소아 환자의 경우 HAUSER 임상시험에서 다른 지질저하요법과의 병용투여만이 시험된 바 '이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증(HeFH) 을 가진 만 10세 이상의 소아 환자에서 식이요법에 대한 보조요법으로 다른 지질 저하요법과 병용 투여'로 효능효과가 추가되는 것이 타당하다.
- HoFH 소아환자의 경우 좀더 중증의 희귀질환임을 감안할 때 HeFH 소아보다 등록환자 수는 적으나 수행된 임상시험 결과가 기허가 임상결과와 유사하게 유효성이 인정되고 이상반응도 비율이나 중증도 등이 기존 임상시험결과와 유사하였다. 따라서 효능효과 부여는 타당한 것으로 판단된다.
- 이상반응의 유형, 발생률, 중증도, 중대한 이상반응의 발생률을 포함한 투여 후 발생 이상반응은 에볼로쿠맙 임상 개발 프로그램 전반에서 관찰된 것과 유사하였고, 새로운 안전성 문제가 관찰되지 않았다.
- 에볼로쿠맙의 약물이상반응으로 '두통'은 시판 후 조사에서 낮은 보고률(100명 당 증례 0.5건)이 보고되었고, 시판 후 증례 대부분이 다른 약물이상반응, 대체 병인 또는 알려진 의학적 병력에 대해 이차적인 것으로 확인되는바 사용상의 주의사항, 약물이상반응에 두통에 대한 추가는 타당하다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 신청제품인 레파타주프리필드펜 및 레파타주프리필드시린지 (에볼로쿠맙)은 전 세계 50여 개국에 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 포함) 및 혼합형 이상지질혈증, 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증, 죽상경화성 심혈관계 질환에 대해 시판 허가되어 있다.
- 허가변경 신청을 한 새로운 효능 효과인 만 10세 이상 소아 이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 및 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증에 대해서는 미국(2021.09.24.)과 유럽(2022.01.05.)에서 승인되었다.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 해당사항 없음(기허가시 제출자료로 갈음)

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	암젠코리아유한회사	**허가일**	2022.03.22.
제품명	레파타주프리필드시린지 (에볼로쿠맙) 레파타주프리필드펜 (에볼로쿠맙)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	Version 6.0 → 9.0
주성분 및 함량	프리필드시린지: 1 프리필드시린지 1.0 mL 중 에볼로쿠맙 140 mg 프리필드펜: 1 프리필드펜 1.0 mL 중 에볼로쿠맙 140 mg		
효능·효과	1) 고콜레스테롤혈증 및 혼합형 이상지질혈증 • 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 포함) 또는 혼합형 이상지질혈증을 가진 성인 환자에서 식이요법에 대한 보조요법으로 투여 - 최대내약용량의 스타틴으로 충분히 LDL-콜레스테롤(LDL-C)이 조절되지 않는 환자에서 스타틴 또는 스타틴과 다른 지질 저하요법과 병용 투여 - 스타틴 불내성 환자에서 이 약 단독 또는 다른 지질 저하요법과 병용 투여 • 이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 (HeFH) 을 가진 만 10세 이상의 소아 환자에서 식이요법에 대한 보조요법으로 다른 지질 저하요법과 병용 투여 2) 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 (HoFH)을 가진 성인 및 만 10세 이상의 소아 환자에서 다른 지질저하제(스타틴, 에제티미브, 지질분리반출법 등)와 병용 투여 3) 죽상경화성 심혈관계 질환 확립된 죽상경화성 심혈관계 질환을 가진 성인 환자에서 다른 위험 인자들의 교정에 대한 보조요법으로 LDL-C 수준을 저하시킴으로써 심혈관계 위험을 감소시키기 위해 최대내약용량의 스타틴 또는 스타틴과 다른 지질 저하요법과 병용 투여		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

- 적응증 추가에 대한 업데이트 및 임상시험 노출에 대한 수정 및 본문 전체 용어 표기 방법 수정으로 변경을 요청하였으며 내용은 타당함