의약품 품목 허가보고서

접수일자		2020.09.03.	접수번호	20200158988
신청구분		자료제출의약품(■ 최초, □ 변경)		
신 청 인 (회사명)		(주)유영제약		
제 품 명		벰폴라프리필드펜(폴리트로핀알파, 유전자재조합)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		폴리트로핀알파		
제조/수입 품목		수입		
제형/함량		제형 : 무색투명한 액이 충전되어 있는 무색투명한 유리 카트리지가 장착된 용량 조절이 가능한 프리필드펜 주사제 함량 : 1프리필드펜 주(0.125밀리리터) 중 폴리트로핀알파 75 IU 1프리필드펜 주(0.25밀리리터) 중 폴리트로핀알파 150 IU 1프리필드펜 주(0.375밀리리터) 중 폴리트로핀알파 225 IU 1프리필드펜 주(0.5밀리리터) 중 폴리트로핀알파 300 IU 1프리필드펜 주(0.75밀리리터) 중 폴리트로핀알파 450 IU		
최종 허가 사항	허가일자	2020.10.29.		
	효능·효과	붙임 1. 참조		
	용법·용량	붙임 1. 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 1. 참조		
	저장방법 및 사용기간	밀봉용기, 차광하여 냉장(2~8℃) 보관, 25℃이하 실온에서 3개월간 보관할 수 있으며 사용하지 않았을 경우 반드시 폐기하여야 함., 제조일로부터 36개월		
	허가조건	붙임 1. 참조		
국외 허가현황		EMA : 2014.03.27.		
허가부서		첨단제품허가담당관	허가담당자	이지영, 남주선, 정현철
심사부서		유전자재조합의약품과 의약품정책과	심사담당자	김지영, 최경민, 백대현, 정지원 김해진, 이경, 유대규
GMP* 평가부서		바이오의약품품질관리과	GMP 담당자	임나영, 지영혜, 문은희

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

<붙임 1> 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 심사결과 : 붙임2 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

1. 보조생식 프로그램(즉, In vitro fertilization/embryo transfer: IVF/ET, gamete intra-fallopian transfer; GIFT, zygote intra-fallopian transfer: ZIFT, intracytoplasmic sperm injection: ICSI) 실시중 다수의 난포를 성숙시키기 위한 조절된 난소과자극(controlled ovarian hyperstimulation) 2. Clomiphene citrate로 치료되지 않은 여성의 무배란증 (다낭성난소질환(PCOD)을 포함하는 WHO 그룹 II에 해당하는 환자들)

○ 용법·용량

이 약의 치료는 반드시 불임분야의 치료에 경험 있는 의사의 감독 하에 시작되어야 한다. 이 약은 피하주사 하며, 매번 주사부위를 바꾸어 주사해야 한다. 이 약의 추천용량은 뇨추출 난포자극호르몬의 추천용량과 동일하다. 이 약의 임상적 평가는 1일 용량, 투약 계획, 치료 모니터링 과정에 있어 뇨추출 난포자극호르몬을 포함하는 제제와 상이하여서는 안된다는 것을 보여주었다. 아래 용법·용량에 따라 시작용량(starting dose)을 결정하는 것이 추천된다. 이 약과 뇨추출 난포자극호르몬의 비교임상시험 결과, 이 약을 투여한 환자군에서 평균적으로 누적 투여량이 적고 치료기간이 짧았다. 그러므로, 난포의 발달을 최적화할 뿐만 아니라 원치않는 난소과자극의 위험을 최소화하기 위하여, 뇨추출 난포자극호르몬의 일반적인 총 투여량에 비해 이 약의 총 투여량을 줄이는 것을 적절히 고려한다. 1. 보조생식술에서 조절된 난소과자극 과배란 유도시 일반적으로 사용되는 투약계획은 주기의 2 혹은 3일차부터 매일 150-225IU를 투여하는 것이다. 치료는 적절한 난포발달이 이루어질 때까지 계속되며(혈청 에스트로겐 농도 및/또는 초음파검사로 모니터), 환자의 반응에 따라 용량을 조절하되, 보통 1일 450IU을 초과하여 투여하지 않는다. 일반적으로 난포발달이 적절히 완료되는 시점은 평균 치료 10일차이다.(범위 5-20일) 최종 난포성숙을 유도하기 위해 마지막 이 약 투여 24-48시간 후 코리오고나도트로핀-알파(r-hCG) 250㎍ 또는 사람 융모성 성선자극호르몬(hCG)을 5,000-10,000IU 단회 투여 한다. 내인성 황체형성호르몬의 급증(LH surge)를 억제하고 황체형성호르몬의 긴장 정도를 조절하기 위해 성선자극호르몬-분비호르몬 효능약(GnRH agonist) 또는 길항약(antagonist)으로 하향조절시키는 경우가 많은데, 흔히 사용되는 투약 계획은 효능약 투

여시작 약 2주 후에 이 약 투여를 시작해서 난포가 적절히 발달할 때까지 계속하는 것이다. 예로, 효능약 투여 2주 후 150-225IU를 7일간 투여한 후 난소의 반응에 따라 용량을 조절한다.
현재 시험관 시술 실시 경험에 따르면, 일반적으로 치료성공율은 4차 시도까지 안정적으로 유지되며 이후엔 점차 감소되는 경향이 나타났다.

2. 무배란증(다낭성난소질환(PCOD)을 포함)
이 약은 투여주기 동안 매일 투여하며, 월경중인 환자의 경우 월경주기의 첫 7일 이내에 치료가 시작되어야 한다.
흔히 사용되는 투약 계획은 75-150IU를 매일 투여하다가, 과도하지 않은 적절한 반응을 얻기 위해 필요한 경우 7일 또는 가급적 14일 간격으로 가급적 37.5IU 또는 75IU씩 증량하는 것이다. 치료는 초음파로 측정한 난포크기 및/또는 에스트로겐 농도로 평가된 각 환자의 반응에 맞추어 적절히 조정되어야 한다. 1일 최대 투여량은 대개 225IU를 초과하지 않는다. 치료 4주 후(5주차)에도 충분히 반응이 얻어지지 않는 경우에는 이 치료주기를 중단하고, 투약 계획을 변경하여 더 높은 시작용량으로 재치료를 시작해야 한다.
최적의 반응이 얻어지면, 마지막 이 약 주사 24-48시간 후 코리오고나도트로핀알파(유전자재조합 융모성 성선자극호르몬, r-hCG) 250mcg 또는 융모성 성선자극호르몬(hCG) 5,000-10,000IU를 단회 투여한다.
환자는 융모성 성선자극호르몬 투여일과 그 다음날 성교를 갖도록 추천된다. 자궁내정액주입(intrauterine insemination: IUI)이 대신 실시될 수 있다.
만일 과도한 반응이 나타나면 치료를 중단하고 융모성 성선자극호르몬을 보류한다.(사용상의 주의사항 참고) 다음 주기는 이전에 비해 낮은 용량으로 시작해야 한다.

○ 사용상의 주의사항

이 약은 고날-에프펜주(폴리트로핀알파)를 대조약으로 한 동등생물의약품이다.

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 폴리트로핀알파, 난포자극호르몬 또는 이 약의 성분에 과민증이 있는 환자
2) 시상하부 또는 뇌하수체에 종양이 있는 환자
3) 원인불명의 난소의 비대 또는 난소낭종이 있는 환자
4) 원인불명의 부인과 출혈이 있는 환자
5) 난소암, 자궁암 또는 유방암 환자
6) 폴리트로핀알파의 치료효과를 얻을 수 없는 다음의 경우; 원발성 난소기능상실 환자, 임신할 수 없는 생식기관의 변형, 임신할 수 없는 자궁의 섬유유종(fibroid tumors)
7) 임부, 수유부

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.
1) 난소과자극증후군
난소과자극증후군의 초기증후는 하복부통증이며, 오심, 구토, 체중증가가 동반되기도 하며, 중증의 난소과자극증후군의 증상들은 난소의 명백한 증대, 복수증, 흉수증 등이

며 파열되기 쉬운 거대 난소낭종의 형성이 특징이다.
난소과자극증후군의 진단은 초음파검사 및 에스트라디올 측정으로 확인될 수 있으므로, 폴리트로핀알파 투여 시 약제 투여 전과 투여 중 규칙적으로 난포성숙에 대한 초음파검사와 혈중 에스트라디올 농도 측정을 실시해야 한다.
난소과자극 증상이 발생한 경우, 융모성 성선자극호르몬의 투여를 보류하는 것이 추천되며, 환자에게 적어도 4일간 성교를 금하거나 피임할 것을 권고한다.
드물게 발생되는 중증의 난소과자극증후군은 생명을 위협할 수 있으며, 합병증으로 심각한 혈전 색전증이 발생될 수도 있다. 폴리트로핀알파를 투여하는 동안 중증의 난소과자극증후군이 발생한 경우, 즉시 투약을 중지하고 적절히 입원 치료가 시작되어야 한다.
폴리트로핀알파의 추천용량과 투약 계획을 준수하면 난소과자극증후군의 발생 위험을 최소화할 수 있다.
2) 난관 질환의 기왕력이 있는 보조생식술, 특히 체외수정(IVF)중인 여성은 자궁 외 임신의 위험성이 증가할 수 있다. 그러므로 초기에 초음파 촬영을 통해 자궁내 임신을 확인하는 것이 중요하다.

3. 약물이상반응
가장 흔하게 보고되는 이상사례는 두통, 난소낭종 및 국소적인 주사부위 반응이다. 경증 내지 중등증의 난소과자극증후군이 흔하게 보고되며, 이는 난포자극 과정의 본질적 위험요소로 고려되어야 한다. 중증 난소과자극증후군이 흔하지 않게 보고된다. 혈전색전증이 드물게 나타날 수 있다.
기관계 분류 및 발현 빈도 구분에 따라, 각기 해당하는 이상사례를 증상의 중요도 순으로 기재하였다.

면역계	매우 드묾 (<1/10,000)	경증-중증의 과민 반응(아나필락시스 반응 및 쇼크 포함)
신경계	매우 흔함 (>1/10)	두통
순환기계	드묾 (>1/10,000, <1/1,000)	혈전색전증
호흡기계, 흉곽 및 종격	매우 드묾 (<1/10,000)	천식의 악화
소화기계	흔함 (>1/100, <1/10)	복통, 복부팽만, 복부불쾌감, 오심, 구토, 설사
생식기계 및 유방	매우 흔함 (>1/10)	난소낭종
	흔함 (>1/100, <1/10)	경증-중등증의 난소과자극증후군(연관된 증상을 포함)
	흔하지 않음 (>1/1,000, <1/100)	중증 난소과자극증후군(연관된 증상을 포함)
	드묾 (>1/10,000, <1/1,000)	중증 난소과자극증후군의 합병증
전신 및 주사부위	매우 흔함 (>1/10)	주사부위 반응(주사부위의 통증, 발적, 혈종, 부종 및/또는 염증)

4. 일반적 주의

1) 이 약은 자발적이며 사용법에 대해 교육받은 환자에 의해서만 자가 투여될 수 있으며, 환자는 전문가의 상담을 받을 수 있어야 한다. 첫 번째 주사는 직접적인 의료 감독 하에 이루어져야 한다.
2) 이 약은 경증-중증의 이상사례를 유발할 수 있는 강력한 성선자극 효과가 있는 물질을 함유하므로, 불임을 전문적으로 다루는 의사에 의해 처방되어야 한다.
3) 성선자극호르몬 치료는 적절한 모니터링 시설이 가용하고 폴리트로핀알파 사용에 관한 전문의에 의해 이루어져야 한다. 폴리트로핀알파를 안전하고 유효하게 사용하기 위해서는 초음파 검사를 단독 또는 혈청 에스트라디올 농도 검사와 병용하여 난소 반응을 정기적으로 모니터링한다. 난포자극호르몬(FSH) 투여에 대한 반응은 환자마다 다양할 수 있으며 일부 환자에서는 반응하지 않을 수 있다. 치료 환자에 따라 최소 유효 용량을 투여한다.
4) 포르피린증 환자 또는 그 가족력을 가진 환자에게 폴리트로핀알파를 투여시 주의깊은 모니터링이 필요하다. 이러한 증상의 악화 또는 첫 발현시 치료를 중단할 필요가 있다.
5) 치료를 시작하기 전에 부부 각자의 불임에 대한 적절한 평가를 수행하고, 임신에 대해 추정되는 금기사항이 없는지 확인한다. 특히, 갑상선기능부전증, 부신피질부전증, 고프롤락틴혈증으로 평가된 환자는 적절하고 특별한 치료를 받아야 한다.
6) 무배란성 불임의 치료 또는 보조생식술 시술시 난포자극을 하는 환자들은 난소의 비대를 경험하거나 난소과자극이 유발될 수 있다. 폴리트로핀알파의 추천용량과 투약 계획을 준수하고, 환자의 반응을 주의깊게 모니터링하면 이러한 이상사례의 발현을 최소화 할 수 있을 것이다. 난포의 발달 및 성숙의 평가지표를 긴급히 해석해야 하는 경우, 관련된 검사 결과의 해석에 경험이 있는 전문가를 필요로 한다.
7) 난소과자극증후군(Ovarian Hyperstimulation Syndrome - OHSS)

일정 수준의 난소 비대는 조절된 난소과자극에서 예측되는 효과이다. 이러한 난소 비대는 다낭성난소증후군 여성에서 더욱 흔하게 나타나며, 대개 별도의 치료없이 자연적으로 해소된다.

난소과자극증후군은 단순한 난소 비대와는 다르다. 난소과자극증후군은 중증도가 증가하는 특징을 지니는 증후군으로써 현저한 난소 비대, 높은 혈중 성스테로이드 수치, 혈관 투과성 증가를 특징으로 하며, 혈관 투과성 증가로 인해 복막 및 흉막, 드물게 심장막강에 체액 축적이 나타날 수 있다.

중증의 난소과자극증후군의 경우, 복통, 복부팽만, 중증 난소 비대, 체중 증가, 호흡곤란, 핍뇨 및 구역, 구토, 설사 등의 위장관계 증상이 나타날 수 있으며, 혈액감소, 혈액농축, 전해질 불균형, 복수, 복강내 출혈, 흉막 삼출, 흉수, 급성 폐부전 등으로 임상적 평가를 할 수 있다. 중증 난소과자극증후군은 드물게 난소의 염전, 또는 폐색전증, 허혈성 뇌졸중, 심근경색과 같은 혈전성 증상을 동반하기도 한다.

난소과자극증후군의 발생 위험은 다낭성난소증후군, 혈청 에스트라디올 농도의 급속한 상승 및 지속[무배란증 치료시 900pg/mL(3,300 pmol/L) 초과, 보조생식술시 3,000 pg/mL(11,000 pmol/L) 초과], 및 발달중인 난포의 수가 많을 수록(무배란증 치료시 지름 14mm 이상의 난포가 3개 초과, 보조생식술시 지름 12mm 이상의 난포가 20개 이

상) 증가한다.
폴리트로핀알파의 추천용량과 투약 계획을 준수하면 난소과자극증후군의 발생 위험을 최소화할 수 있다. 위험 요인을 신속히 파악하기 위해 초음파 검사 및 에스트라디올 측정으로 환자의 반응을 모니터링하는 것이 추천된다.
융모성 성선자극호르몬(hCG)은 난소과자극증후군 발생에 있어 주요한 역할을 담당하며, 임신한 경우 난소과자극증후군이 더 심각해지거나 그 기간이 연장될 수 있다. 그러므로, 혈청 에스트라디올 농도가 5,500pg/mL(20,200 pmol/L)를 초과하거나 총 난포의 수가 40개 이상과 같이 난소과자극의 증상이 발생한 경우, 융모성 성선자극호르몬의 투여를 보류하는 것이 추천되며, 환자에게 적어도 4일간 성교를 금하거나 피임할 것을 권고한다. 난소과자극증후군은 신속히(24시간 내에서 수일간) 진행되어 중대한 의학적 사건이 될 수 있다. 흔히 난소과자극증후군은 호르몬 치료를 중단한 이후 발생하며, 치료 후 약 7-10일차에 최대로 나타날 수 있다. 그러므로, 융모성 성선자극호르몬 투여 후 적어도 2주 동안 환자를 관찰해야 한다.
보조생식술 과정시, 배란에 앞서 모든 난포를 채취하는 것이 과자극의 발생율을 감소시킬 수 있다.
경증 내지 중등도의 난소과자극증후군은 대개 자연적으로 해소된다. 중증의 난소과자극증후군이 발생한 경우, 만약 고나도트로핀 치료가 진행 중이라면 즉시 중지하고, 환자는 입원하여 적절한 치료가 시작되어야 한다.
8) 다태임신
다태임신의 발생율은 자연임신보다는 배란유도 치료시 더 증가한다. 대부분의 다태임신은 쌍생아였다. 다태임신, 특히 태아수가 많을 수록 임신 및 출산 전후의 이상사례의 위험 증가가 동반된다.
다태임신의 위험을 최소화하기 위해 난소 반응에 대한 주의깊은 관찰이 요구된다.
보조생식술 과정시 나타나는 다태임신의 위험은 주로 이식된 배아의 수와 품질, 그리고 환자의 나이와 관련이 있다.
폴리트로핀알파를 사용하여 치료를 시작하기 전 환자에게 다태 출산의 잠재적 위험에 대해 알려야 한다.
9) 유산 : 유산으로 인한 임신실패율은 정상 인구보다 배란유도 또는 보조생식술 과정에서 난포자극 중인 환자에서 보다 높게 나타난다.
10) 자궁외 임신 : 난관 질환의 기왕력이 있는 여성이 자연임신 또는 불임치료로 임신이 된 경우 자궁외 임신의 위험성이 있다. 체외수정(in vitro fertilisation, IVF) 후 자궁외 임신 발생율은 정상인구의 1~1.5%와 비교하여 2~5%로 보고되었다.
11) 생식기 종양 : 불임치료를 위한 복합 제제 요법을 실시한 여성에서 난소 및 다른 생식기계의 양성 및 악성 종양이 보고되었다. 성선자극호르몬 치료가 불임여성에서 이러한 종양 위험을 증가시키는지 여부는 아직 확립되지 않았다.
12) 선천성 기형 : 보조생식술 후 기형 발생이 자연임신보다 약간 높게 나타나지만, 부모의 불임에서 유전된 어떠한 요인 또는 보조생식술과 연관이 있는지는 확실하지 않다. 임상시험 및 시판 후 조사 결과에 따르면, 불임치료를 받은 부모의 자식에서 성선자극호르몬 투여가 기형발생의 위험을 증가시킨다는 증거는 나타나지 않았다.
13) 혈전색전증 : 최근에 발생했거나 현재 진행중인 혈전색전성 질환이 있는 여성 또는

개인적인 병력 또는 가족력과 같이 일반적으로 혈전색전증의 위험 요인이 있는 여성은 고나도트로핀 치료로 인해 증상의 악화 또는 발생 위험이 증가될 수 있다. 이러한 여성의 경우, 고나도트로핀 투여의 유익성이 위험성을 상회해야 한다. 그러나, 임신 자체 또한 혈전색전증의 위험을 증가시킨다는 점을 유의해야 한다.

14) 이 약은 각 용량 중 1 mmol(23mg) 미만의 나트륨을 함유하므로, 즉 본질적으로 무염(sodium-free) 상태이다.

15) 폴리트로핀알파는 운전 및 기계 조작 능력에 미치는 영향이 없거나 거의 없는 것으로 추정된다.

5. 상호작용

1) 폴리트로핀알파와 배란을 자극하는 약물(융모성 성선자극호르몬, 클로미펜시트르산염)을 병용시 난포의 반응을 증강시킬 수 있는 반면, 뇌하수체 탈감작을 유도하기 위한 GnRH 효능약 또는 길항약을 병용시 충분한 난소 반응을 얻기 위해 폴리트로핀알파를 증량할 수 있다. 이외에 다른 임상적으로 유의한 약물 상호작용은 보고된 바 없다.

2) 이 약은 다른 의약품과 섞어서 투여해선 안된다.

6. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 임부

임신 중에 폴리트로핀알파를 사용하는 적응증은 없다. 임신 중에 폴리트로핀알파를 사용한 제한된 사례(300례 미만)에서 기형 또는 태아/신생아에 대한 독성은 전혀 나타나지 않았다.

동물시험에서는 최기형성이 나타나지 않았다. 임신 기간 중 폴리트로핀알파에 노출된 경우, 폴리트로핀알파의 최기형성을 배제시킬 수 있는 임상적 자료는 충분하지 않다.

2) 수유부

폴리트로핀알파는 수유기간엔 사용하지 않는다.

7. 과량투여시의 처치

폴리트로핀알파의 과량투여에 의한 영향은 알려진 바 없으나, 난소과자극증후군이 발생할 가능성이 있다.

8. 적용상의 주의

1) 용액이 입자를 포함하거나 맑지 않을 시에는 투여해서는 안 된다.

2) 이 약은 일회용이다. 주사 후 사용한 펜과 주사침은 즉시 폐기한다.

3) 매일 같은 시간 대에 자가 주사를 실시하도록 한다.

9. 기타

1) 비임상 독성학 정보

폴리트로핀알파의 비임상 연구 자료는 통상적인 단회 및 반복투여 독성시험 및 유전독성시험의 결과에 근거하여 사람에게 특별한 위해성이 없는 것으로 나타났다.

랫트를 장기간 약물학적 용량의 폴리트로핀알파(매일 40IU/kg 이상)에 노출시킨 경우,

산란수가 감소하여 생식기능이 저하됨이 보고되었다.
폴리트로핀알파를 고용량(매일 5IU/kg 이상)으로 투여시, 뇨추출 폐경기 성선자극호르몬(메노트로핀, hMG)에서 관찰된 것과 유사하게 폴리트로핀알파는 기형 없는 건강한 배아수의 감소 및 난산을 유발하였다. 그러나, 폴리트로핀알파는 임신 중에는 사용되지 않으므로, 이러한 자료는 임상적 개연성이 제한적이다.

10. 전문가를 위한 정보
1) 비교동등성 입증 정보
(1) 이 약은 품질, 비임상, 임상 시험 결과 대조약과의 동등성이 입증되었다.
(2) 이 약과 대조약의 동등성을 증명하기 위하여 건강한 성인 여성 지원자와 보조생식술을 시행 중인 여성 환자 총 396명을 대상으로 임상시험을 수행하였다.
24명의 건강한 성인 여성을 대상으로 진행된 임상약리시험에서, 혈중농도 곡선하 면적(AUClast) 및 최대 혈청농도(Cmax)는 이 약과 대조약 간에 약물동태학적으로 동등하게 나타났다.
372명의 보조생식술을 시행 중인 여성 환자를 대상으로 진행된 치료적 확증시험에서, 주기 1에서 채취된 난모세포 수는 이 약과 대조약 간에 통계적으로 동등하게 나타났다.

○ 저장방법 및 사용기간

차광하여 냉장(2～8℃) 보관, 25℃이하 실온에서 3개월간 보관할 수 있으며 사용하지 않았을 경우 반드시 폐기하여야 함. 제조일로부터 36개월

1.3 허가조건

○ (재심사) 4년

* 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제22조제1항제2호나목

○ (위해성관리계획) v1.0

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

1.4 개량생물의약품 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	특허관계 및 통지여부
신청일자	‘20.09.03.	‘20.09.03.	‘20.09.03.	-	-	‘20.09.03.
보완요청일자	-	-	-	-	-	-
보완접수일자	-	-	-	-	-	-
최종처리일자	‘20.10.29.	‘20.10.05.	‘20.10.23.	-	-	‘20.10.28.

※ ’18.07.03.자로 품목허가 신청(접수번호 : 20180149748)을 하였으나, 안전성·유효성, 기준 및 시험방법 관련 자료의 재보완 자료를 구비하는 데 시간이 소요되어 자진취하(’20.05.07.) 이력이 있음
(그 외에 제조 및 품질관리 기준 관련 자료, 1회용 주사침 관련 자료, 시험법 관련 자료, RMP 관련 자료는 적합하였음)

<붙임 2> 안전성·유효성 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 「생물학적제제 등의 품목허가·심사규정」(식약처 고시)
제6조 [별표1] Ⅱ. 자료제출의약품. 8. 동등생물의약품

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																	
	1	2															3						4						5				6		7	8
		가								나							가			나			가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)														
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	△	×	×	×	×	○	×	△	×	○	×	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×	×	×	○	×	○	×	○	×	○	○
면제사유																																				

○ 제출자료 목록

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

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 품목은 고날-에프펜주(폴리트로핀알파)의 동등생물의약품임
- 효력시험에서 시험약과 대조약은 동등한 결과를 보임
- 임상 1상에서의 약동학적 동등성을 입증하였음.
- 임상 3상 시험 결과,

  - Cycle 1에서 채취된 난모세포의 수는 시험군에서 10.8±5.11, EU고날-에프군에서 10.6±6.06였고, 치료군 간 차이에 대한 95% CI는 [－1.34, 1.32]로, 사전에 정의된 동등성 범위[－2.9, 2.9] 내에 포함되어 동등성을 입증하였음
  - 신청 품목은 대조약인 고날-에프와 임상적으로 의미 있는 안전성 프로파일의 차이를 나타내지 않았음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- **제품명 :** 벰폴라프리필드펜(폴리트로핀알파, 유전자재조합)
- **약리작용 기전 :** 난포자극호르몬(FSH)는 원발성 난소 기능 상실이 없는 여성에게서 난포의 성장, 성숙, 발달 및 생식선 스테로이드 생성을 촉진한다. 외인성 FSH는 보조생식치료(assisted reproductive treatment, ART)를 받는 여성에서 다난포성 발달을 자극하거나 무배란성 불임 여성에서 배란을 유도하기 위해 투여된다.

1.2. 기원 및 개발경위

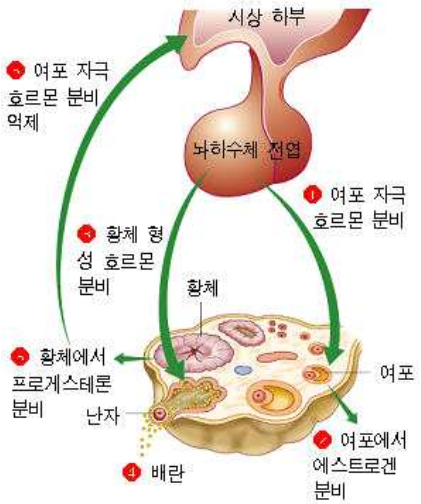
- 벰폴라 프리필드펜은 고날-에프펜의 동등생물의약품(바이오시밀러)으로 개발되었다. 대조약인 고날-에프펜은 한국에서 2007.04.29./10.26. 허가되었다.
- 벰폴라 rhFSH 주사액은 피하투여용 비경구 완제의약품이다. 이는 CP Pharmaceuticals Limited, UK에서 제조된다. 이약은 1.5 ml 유리 카트리지 내에 5가지 상이한 용적의 포장형태로, 즉 동일한 농도의멸균용액 75 IU ~ 450 IU 사이에서, 포장된다. 충진된 카트리지는 일회용 펜 - 주사기 장치에 조립된 다음, Ivers-Lee AG, Switzerland 또는 Adval Tech Group, Switzerland에서 Clickfine Pen Needle 및알코올 면봉과 함께 포장된다.
- 한가지만 제외하고, 벰폴라 완제의약품은 대조약 고날-에프와 정성 및 정량적 조성이 거의 동일하다. 일회용 벰폴라 프리필드펜은 rhFSH의 단회 투여를 위해 설계되었으므로, 고날-에프의 다회용 주사기-펜 포장형태와 비교하여, 벰폴라 완제 의약품에는 보존제로서 m-크레졸이 포함되어 있지 않다. 고날-에프 제형 내 인산수소이나트륨일수화물은 벰폴라 rhFSH 주사액에서는 인산이수소나트륨이수화물로 대체되나, 이는 무수인산의 함량의 변화 없이 일어난다.
- 벰폴라 프리필드펜과 같은 단회 사용기기는 처방받은 용량을 정확히 투여하는 것을 보증하기 위해 환자가 치료기간 동안 하나의 전용 단위를 사용하도록 한다. 따라서 다회투여용 기기에서 발생할 수있는, 남아있는 용량이 처방받은 용량보다 적은 상태가 되는 경우에 대한 혼선을 피할 수 있다. 또한 단회 사용기기는 다회 사용 기기에서 발생할 수 있는 주사침 또는 성분에 대한 오염의 위험성을 피할 수 있다. 벰폴라는 기기의 초기화(priming)부터 시작하여 투여량 선택과 최종 주사에 이르기까지 차례대로 자가 투여 과정을 기계적으로 사전결정(predeterminination)하도록 설계되었다. 이는 사용의 편의성을 향상시켜 환자의 복약순응도를 높인다. 또한 환자의 안전성은 투여량 조절 및 투여 전에 필요한 초기화(priming)를 통해 특별히 강화된다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

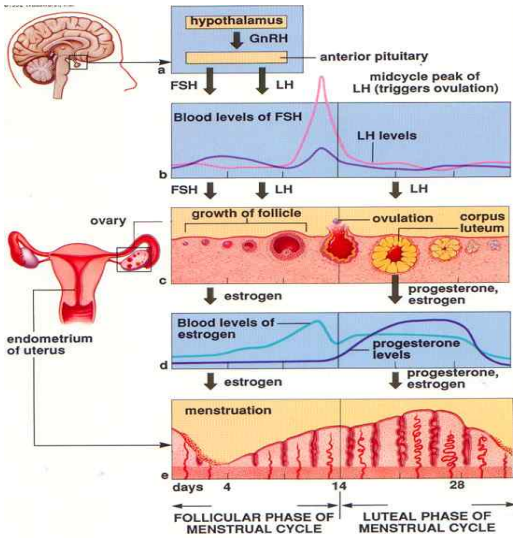
- 고날-에프와 동일하게, 보조생식 프로그램 중 난소과자극, 무배란증으로 신청하였다.
- **(참고) 불임의 일반적인 치료법**
  - 과배란유도를 실시하는 불임부부의 여성은 채취할 난자수 (가급적 8-14개)를 확보하기 위해 다수의 난포 발생 유도를 목적으로 재조합 또는 소변으로부터 추출한(urinary) 난포자극호르몬(FSH) 및 인간 메노트로핀 성선자극호르몬 (hMG)으로 치료를 받는다. 불임 원인이 비정상적인 정자 생성 또는 기능 (남성적 요인)과 관련이 있는 경우 난자는 일반적으로 세포질내 정자주입술을 통해 수정시키며, 불임 원인이 여성적 요인과 관련이 있는 경우, 난자는 기존의 체외수정 (IVF) 기법으로 수정시킬 수 있다. 각각의 기법 적용시 임신결과 발생률이 비슷하기는 하지만, 가장 흔히 사용되는 수정기법은 세포질내 정자주입술이다.
  - 불임환자에서의 배란유도는 크게 배란 유도(ovulation induction)와 조절된 난소 과자극(controlled ovarian hyperstimulation)으로 구분할 수 있다. 배란유도는 배란이 되지 않는 환자에서 배란이 되도록 배란 유도제를 사용하거나 다른 방법으로 배란이 되게 하여 임신이 되도록 하는 것이고, 조절된 난소 과자극이란 배란 유무에 관계없이 다수의 성숙된 난자를 얻기 위하여 배란유도제를 사용하는 것을 말한다. 배란유도제로 가

장 널리 쓰이는 것은 클로미펜, 성선자극호르몬(gonadotropins), 성선자극호르몬 분비호르몬(gonadotropin releasing hormones, GnRHs)등이 있으며, 불임의 원인과 증상에 따라 사용법이 다르지만 최근에는 성선자극호르몬제를 이용한 불임치료 방법들이 많이 개발되고 있다.

- 난소에서 FSH는 주로 과립막세포(granulosa cell)에 작용하여 에스트로겐의 분비를 증가시키고 난포의 성장을 촉진시킨다. FSH는 뇌하수체에서 분비되는 당단백질이며 두 개의 다른 subunit으로 구성되어 있다. 이중 α- subunit은 다른 성선 호르몬인 황체형성호르몬(Luteinizing hormone, LH), 태반성 성선자극호르몬(Human chorionic gonadotropin, HCG)과 동일하며 β-subunit 는 생물학적 특이성을 부여한다.
- 난포자극호르몬(Follicle stimulating hormone, FSH)의 약리적 특성은 잘 알려졌다. FSH는 난소와 고환의 생식력에 직접적 영향을 미친다. 난소에서 FSH 는 성장하는 난포 개수를 늘리고 이들의 발달을 자극한다. FSH는 난포막세포에서 유래한 안드로겐을 여성 호르몬화하여 과립막세포에서 에스트라디올의 생성을 늘린다.



[그림 7] 생식 주기와 호르몬 분비



Changing hormone levels during the menstrual cycle.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 사용상의 주의사항을 참고

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- '18.07.03.자로 품목허가 신청(접수번호 : 20180149748)을 하였으나, 안전성·유효성, 기준 및 시험방법 관련 자료의 재보완 자료를 구비하는 데 시간이 소요되어 자진취하('20.05.07.) 이력이 있음.
  - 그 외에 제조 및 품질관리 기준 관련 자료, 1회용 주사침 관련 자료, 시험법 관련 자료, RMP 관련 자료는 적합하였음.

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 폴리트로핀알파

2.1.2 원료의약품 시험항목

■pH ■단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가 ■확인 ■기타(성상, 미생물한도, 순도, 삼투압, N-Glycans, N-Glycolylneuraminic acid(NGNA), Oxidised forms)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- L-메티오닌, 백당, 인산수소이나트륨이수화물, 인산수소나트륨이수화물, 폴록사머188, 인산, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

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

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 원료약품 및 그 분량, 성상, 제조방법, 기준 및 시험방법 등 품질에 관한 자료의 적절성을 검토한 결과, 타당함

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 원료의약품 : 신청한 보관조건 및 사용(유효) 기간 '2-8℃에서 보관, 제조일로부터 48개월 보관'

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	2-8℃	원료의약품과 동일 재질	공정 밸리데이션 배치로 60개월의 장기보존시험 결과 기준 내 적합
가속시험	25±2℃		공정밸리데이션 배치에서 12개월의 가속시험자료 제출
가혹시험	37±2℃		공정밸리데이션 배치에서 6개월의 가혹시험자료 제출

3.2. 완제의약품의 안정성

- 완제의약품 : 신청한 보관조건 및 사용(유효) 기간 '밀봉용기, 차광하여 냉장(2~8℃) 보관, 25℃이하 실온에서 3개월간 보관할 수 있으며 사용하지 않았을 경우 반드시 폐기하여야 함., 제조일로부터 36개월'

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	2-8℃	완제의약품과 동일 재질	상업규모를 대표하는 안정성 배치로 36개월의 장기보존시험 결과 기준 내 적합
가속시험	25±2℃		공정밸리데이션 배치에서 12개월의 가속시험자료 제출
가혹시험	37±2℃		공정밸리데이션 배치에서 6개월의 가혹시험자료 제출

광안정성	ICH Q1B		품질의 대표성이 인정되는 배치에서 광안정성 자료 제출

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- '생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정'(식약처 고시) 제7조제3호에 따라 검토 결과 신청한 보관조건 및 사용기간에 적합한 안정성 시험자료를 제출하여 신청사항 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	Study No.	종 및 계통	GLP 준수	투여기간	투여경로	용량(mg/kg)	결과
단회투여 독성시험	23325	CD 랫드 (m: 5, f: 5)	O	단회	SC	600 IU/kg	독성 징후 없음. Lethal dose: not observed
반복투여 독성시험	23327	CD 랫드 (m: 10, f: 10)	O	4주 QD	SC	0, 30, 100, 300 IU/kg Afolia(batch No. T840908-A) Gonal-f(batch No. Y09B7061) * 최고 용량(300 IU/kg)은 예상 사람 용량의 대략 45-160배	300 IU/kg: 대조군에 비해 난포 수 증가 발생률↑, 암컷에서 발정기 경미한 변경 NOAEL: N.D

* AFOLIA: 신청 품목의 개발명(development name)

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험 (CTD 4.2.3.1)

- 급성 독성이 사람에서 예상되는 용량 (적응증에 따라 72-225 IU FSH 일일 용량)의 대략 90-320 배에 해당하는 600 IU/kg (BW) 용량 수준의 제한 시험에서 조사되었다.
- 600 IU의 아폴리아/kg BW 혹은 600IU의 참조 약물 고날-에프/kg BW를 랫드에게 단회 피하 투여시 어떠한 독성의 징후를 보이지 않았다. 사망이 발생하지 않았다. 모든 동물이 전체 시험 기간 동안 예상대로 체중이 증가하였다. 부검에서 육안상의 관찰 결과가 없었다. 국소 불내성 반응이 보이지 않았다.

4.2.2. 반복투여독성시험 (CTD 4.2.3.2)

- 대조약 고날-에프는 암컷 랫드에서 40 IU/kg/일의 용량에서 생식 독성이, 개에서 100IV/kg/일의 용량에서 경도의 간 독성이, 원숭이에서 300 IU/kg/일의 용량에서 중등도의 흉선 위축증을 야기한다고 보고되었다. 반복 투여 독성 시험에 대해 선정된 아폴리아 및 고날-에프의 용량 수준은 고날-에프에 대해 관찰된 독성학 효과의 범위 이내에 있다고 언급한 과학적 조언과 일치하였다. 추가적으로, 이 용량 범위는 예상되는 사람에서의 용량 보다 약 45-160배 높은 것이다.
- 위약군, 아폴리아 혹은 고날-에프를 투여 받은 동물사이에서 임상 징후, 체중, 먹이 및 물 섭취, 혈액(혈액학 및 화학적) 및 뇨 분석, 안과 및 청각 검사와 부검에서 차이점이 관찰되지 않았다. 육안상의 사후 관찰 결과(기관 중량 및 골수)에 있어 시험 약물과 관련되어 눈에 띄는 변화가 3군 간에 보여지지 않았다.
- 형태학적 검사에서 아폴리아 혹은 고날-에프를 300 IU/kg/일로 치료 받은 고용량 동물에서 대조군과 비교시 난소의 난포/황체의 수가 증가된 형태로 치료-관련 현미경적인 관찰 결과가 밝혀졌다. 아폴리아 300 IU/kg/일로 치료된 동물들은 고날-에프 300 IU/kg/일로 치료된 동물과 비교시 이러한 변화에 대해 다소 높은 발생률과 대칭적인 분포를 보였다. 덧붙여, 발정전기의 동물 수 증가와 함께 발정기의 경미한 변경이 300 IU 고날-에프로 치료받은 동물과 비교시 300 IU 아폴리아로 치료받은 고용량 암컷에서 관찰되었다.

- 주사 부위에서 국소 반응에 특별히 주의하였으며 동물들에서 육안적인 자극의 징후가 없었다.

4.2.3. 유전독성시험 (CTD 4.2.3.3)

- 해당사항 없음

4.2.4. 생식・발생독성시험 (CTD 4.2.3.5)

- 해당사항 없음

4.2.5. 발암성시험 (CTD 4.2.3.4)

- 해당사항 없음

4.2.6. 기타독성시험 (CTD 4.2.3.7)

- 해당사항 없음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 동물 종: 랫드의 선정은 수용체에 대한 활성 및 분포의 유사성에 기반하였다. EP에서도 랫드를 이용한 역가 시험을 하도록 되어 있음. 인정 가능
- 투여경로: 예상 치료 경로인 피하투여 적절함
- 반복 독성시험에서 신청 약물과 고날-에프는 뚜렷한 독성 차이를 보이지 않았으며, 새로운 독성도 관찰되지 않았다. 주요 증상은 생식계에 대한 약리효과와 관련이 있었다.
  - 투여기간 : 제출한 반복독성시험의 기간은 랫드 4주이다. 장기 투여시 ADA 생성으로 적절한 노출을 확보하기 힘들고, 임상에서의 투여일수가 최대 16일(임신 실패시 다시 투여 가능하나, 휴약기간이 있음)인 점을 감안하여, 4주 인정 가능
  - 투여용량 : 임상 용량의 10배 이상의 용량으로 인정 가능
- ADA: 반복투여시 ADA 발생률이 높았으나, 두 약물간의 차이는 없는 것으로 보이며 종 특이적인 것으로 판단됨. ADA 발생은 체내 약동학에 영향을 미치는 것으로 보이므로, 임상시험에서 ADA 발생률 및 영향 확인 필요

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 비임상 약리학 실험의 대부분은 랫드에서 수행되었다. 이 실험종은 사람 호르몬의 약리학 평가에 널리 사용된다. 이 모델은 폴리트로핀의 활성화에 필수적인 수용체가 랫드 모델에서 존재하기 때문에 폴리트로핀 시험에 적절하다.
- 생물학적 활성에 관한 자료는 품질 검토 참조(3.2.R): 생물학적 활성 분석은 제품 출하를 위한 품질관리 사항의 일부이다. 따라서, 이 시험은 아폴리아 매 배치마다 수행되며 전체 안정성-시험 프로그램동안 수행된다.

5.2. 효력시험 (CTD 4.2.1.1 및 CTD 4.2.1.2)

시험항목	Study #	동물종	투여 경로	투여 기간	투여량, 농도	시험방법 및 시험결과
1차 약력학						
① In vitro study						

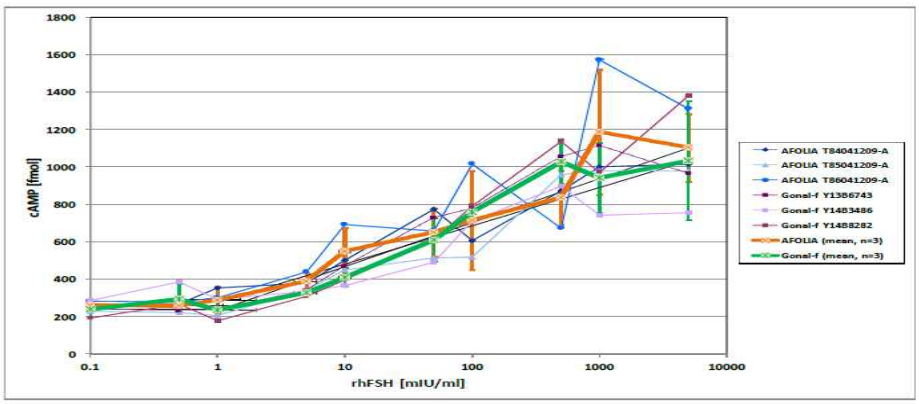
<table>
<tr><th>시험항목</th><th>Study #</th><th>동물종</th><th>투여 경로</th><th>투여 기간</th><th>투여량, 농도</th><th>시험방법 및 시험결과</th></tr>
<tr><td colspan="7"><수용체 결합력 및 활성></td></tr>
<tr><td rowspan="2">[GLP]
hFSH-receptor를 발현하는 CHO 세포에서 수용체-결합 및 활성화 시험</td><td>FSHR/DR/001-01</td><td>In vitro
CHO cells</td><td colspan="2">0.1 ~ 50,000 mIU/ml</td><td colspan="2">안정적인 형질 감염된 CHO DHFR-세포주가 r-hFSH와 그 수용체의 결합에 의해 생성된 2차 전달자 cAMP의 정량에 의한 생물학적 활성 분석에 활용되었다. cAMP 농도와 ED50 값 계산에 의한 용량-반응을 평가하였다. 서로 다른 r-hFSH 농도의 치료 이후 용량 의존적인 cAMP 반응이 보여졌다. 모든 샘플에서 유사한 용량-반응 곡선 및 ED50값 뿐 아니라 유사한 최대 cAMP 농도가 보여졌다.</td></tr>
<tr><td colspan="5"><Comparison of Finox hFSH Biosimilar AFOLIA to Gonal-F>
Table 2. Summary data of equilibrium binding experiment comparing AFOLIA to the reference preparation.
<table>
<tr><th></th><th colspan="2">Batch 1</th><th colspan="2">Batch 2</th><th colspan="2">Batch 3</th></tr>
<tr><th></th><th>AFOLIA T102020712-A</th><th>Gonal-F BA009111</th><th>AFOLIA T103020712-A</th><th>Gonal-F BA010035</th><th>AFOLIA T104060712-A</th><th>Gonal-F BA010502</th></tr>
<tr><td>Ki</td><td>8.625E-10</td><td>6.87E-10</td><td>8.389E-10</td><td>9.508E-10</td><td>8.08E-10</td><td>9.621E-10</td></tr>
<tr><td>log Ki</td><td>-9.064</td><td>-9.163</td><td>-9.076</td><td>-9.022</td><td>-9.093</td><td>-9.017</td></tr>
<tr><td>log Ki SEM</td><td>0.0175</td><td>0.02255</td><td>0.02295</td><td>0.02331</td><td>0.02056</td><td>0.0227</td></tr>
<tr><td>n</td><td>10</td><td>10</td><td>10</td><td>10</td><td>10</td><td>10</td></tr>
<tr><td>Ki</td><td>9.493E-10</td><td>7.566E-10</td><td>9.238E-10</td><td>1.046E-09</td><td>8.881E-10</td><td>1.057E-09</td></tr>
<tr><td>log Ki</td><td>-9.023</td><td>-9.121</td><td>-9.034</td><td>-8.981</td><td>-9.052</td><td>-8.976</td></tr>
<tr><td>log Ki SEM</td><td>0.01886</td><td>0.018</td><td>0.02487</td><td>0.02512</td><td>0.02112</td><td>0.02435</td></tr>
<tr><td>n</td><td>10</td><td>10</td><td>10</td><td>10</td><td>10</td><td>10</td></tr>
</table>
최대 cAMP 농도의 평균값은 각각 아폴리아에 대해 1189 fmol(f: femto, 10^{-15})이었으며 고날-에프에 대해 1130 fmol이었다. ED_{50}의 평균 값은 아폴리아에 대해 94.4 mIU/ml 및 고날-에프에 대해 73.7 mIU/ml였으며, 이는 hFSH 수용체에 대한 유사한 결합과 동등한 양상으로 2차 messenger의 연속 반응을 촉진함을 의미하는 것이다.
(2.6.4 & Cell line development report)


그림 1: 3 개의 아폴리아 원료 의약품 배치 및 고날-에프 완제의약품 배치의 2 차 전달자 cAMP 용량 반응 곡선과 평균의 표준 편차로서 오류 막대를 포함한 해당 평균값</td></tr>
<tr><td colspan="7">② In vivo study</td></tr>
<tr><td colspan="7"><생물학적 활성></td></tr>
<tr><td>[GLP]
Steelman-Polhey 분석에 의한 생물활성</td><td>22564</td><td>SD 랫드(f)
N=7/군</td><td colspan="2">SC, 3일
아폴리아 또는
고날-에프
10, 30, 90
IU/kg/day</td><td colspan="2">아폴리아의 in vivo 생물학적 활성의 측정이 유럽 약전 “Urofollitropin”에 따라 수행되었다(FSH 역가 측정법).
난포-자극 활성은 융모막 성선 자극 호르몬으로 처치된 비성숙 랫드의 난소 확대 효과를 International Standard 제제(WHO Urofollitropin Standard 92/512)에 대해 보정된 in-house standard 제제의 동일한 효과와 비교하여 추정하였다.
(시험방법) 비성숙한 암컷 SD 랫드는 3일동안 매일 아폴리아 혹은 고날-에프를 주사받았다. 시험 동물은 초기 주입 이후 74 ± 2 시간에 안락사 시킨 후에 난소를 제거하고 유리 지방 및 결합 조직을 제거한 후에</td></tr>
</table>

시험항목	Study #	동물종	투여 경로	투여 기간	투여량, 농도	시험방법 및 시험결과
						난소 무게를 측정하였다. 시험 용액은 표준품에 대해 정량하였다. 아폴리아 및 고날-에프는 동일한 특이적 난포 자극 활성(13636 IU/mg (600 IU/44 μg))을 보였다. 용량 반응 곡선은 두 제품간에 동등하였다.

표 1: Steelman-Pohley 생분석에 의해 결정된 아폴리아 원료 의약품 및 완제의약품과 고날-에프의 특이적 생물학적 활성의 비교

샘플	단백질량 [mg/ml]	활성 [IU/ml]	CL [IU/ml]	특이 활성 [IU/mg]
T84/FSH/B1 (원료 의약품)	2.1507	30188.9	23149.7-39444.3	**14036.8**
T85/FSH/B1 (원료 의약품)	2.2364	30526.5	20527.5-45534.3	**13649.8**
T86/FSH/B1 (원료 의약품)	2.0799	28676.5	20653.5-39899.6	**13787.4**
고날-에프 Y13B6743	0.0427	584.5	389.1-875.7	**13688.5**
고날-에프 Y14B3486	0.0440	593.4	388.8-904.7	**13486.4**
고날-에프 Y14B8282	0.0416	599.9	385.3-933.9	**14420. 7**
아폴리아 T84041209-A	0.0440	590.1	388.1-895.7	**13411.4**
아폴리아 T85041209-A	0.0450	596.8	386.5-920.9	**13262.2**
아폴리아 T86041209-A	0.0442	617.1	410.3-931.0	**13961.5**

아폴리아 원료의약품의 연속 3배치, 크레졸이 없는 아폴리아 액상 제형의 3가지 최종 제제(600 IU/ml (44 μg/ml)를 고날-에프의 3가지 다른 배치와 비교(900 IU/1.5 ml (66 μg/1.5 ml).

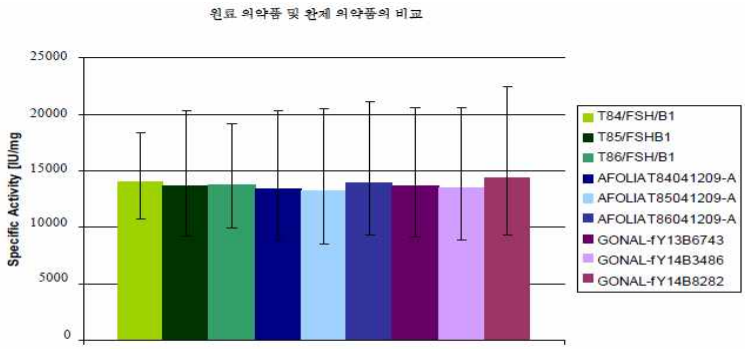


그림 1: Steelman-Pohley 생분석에 의해 결정된 아폴리아 원료 의약품 및 완제의약품과 고날-에프의 특이적 생물학적 활성의 비교

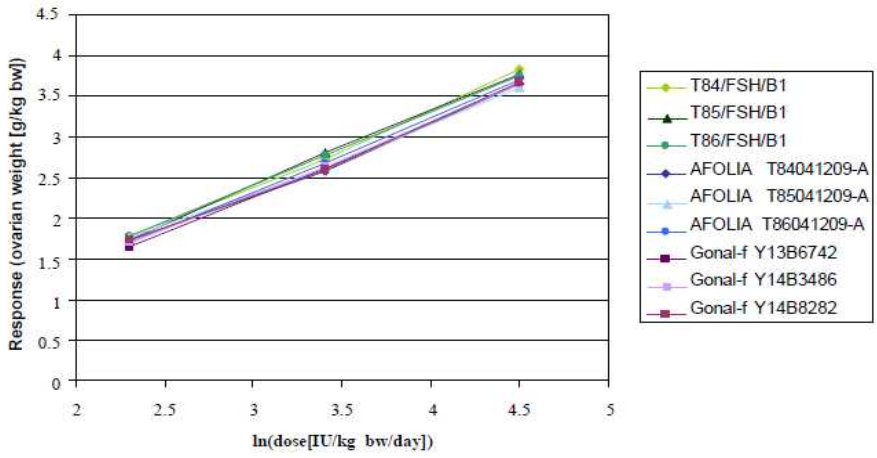


그림 2: 아폴리아 완제 의약품 및 고날-에프의 용량-반응 비교

시험항목	Study #	동물종	투여 경로	투여 기간	투여량, 농도	시험방법 및 시험결과
2차 약력학						
						해당사항 없음

- (in vivo) 아폴리아는 고날-에프와 유사한 생물 활성을 보였다. 이 단백질은 단백질 중량으로 비교시 동일한 특이 활성을 보였다. 용량 반응 곡선은 두 제품에 대해 동등하였다.
  (in vitro) 수용체 결합 및 활성화를 측정하기 위해 세포 감염된 FSH-수용체를 활용한 시험관내 분석에서, 수용체 결합 및 활성화에 대해 아폴리아 및 고날-에프간에 유의미한 차이점이 관찰되지 않았다. 두 FSH 제제는 유사한 용량-반응 곡선 및 ED50 값만이 아니라 유사한 최대 cAMP 농도를 보였다.

5.3. 안전성약리시험(또는 일반약리시험) (CTD 4.2.1.2 및 CTD 4.2.1.3)

- 전용의 약리학 시험이 수행되지 않았으며 동등생물의약품의 등록에는 필요하지 않다고 간주되었다. 랫드의 28일의 반복 투여 독성 시험(시험 23327)에서, 심장 박동수 혹은 호흡수나 체온에 대한 아폴리아(혹은 고날-에프)의 효과는 없었다. 생식선을 제외한 기타 기관계에 대한 안전성 약리 효과는 아폴리아에 대해 기대되지 않는다.

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험 (CTD 4.2.2)

- 랫드는 FSH 수용체의 조직 분포 패턴이 사람과 매우 유사하고[Simoni M et al 1997] 사람 FSH가 랫드에서 약리학적인 활성을 보이기 때문에, 가장 적합한 시험종으로 확인되었다. 랫드에서, 사람과 같이, 폴리트로핀은 생식선 조직에 독점적으로 위치한다; 하지만, 이러한 수용체의 존재는 랫드에서 더 낮았다.
- 비교 약동학 시험의 중요한 목적은 아폴리아 및 고날-에프간의 약동학적 파라미터의 유사성을 입증하는 것이었다.
- [23324] 6.25 - 100 mIU/mL 범위에서 validatdion

5.4.1. 흡수 (CTD 4.2.2.2)

- [23326] Comparative single-dose pharmacokinetic study of Afolia and Gonal-F by subcutaneous or intravenous administration to CD rats

- CD rats(female, n=5/군). 4㎍/kg, iv & sc 단회투여
- 폴리트로핀의 흡수는 사람에서 95% 이상과 비교시 랫드에서 용량의 최소 81% (69-89%)로 광범위하였다. 흡수는 상대적으로 신속하고 거의 전체 약물이 24시간 이내에 배설되었다. 아폴리아의 흡수는 랫드에 대한 단회 투여 이후 고날-에프와 비교되었다. Cmax 는 양 약물에 대해 6시간 이후 도달하였으며 아폴리아 및 고날-에프에 대해 각각 72.29 mIU/ml 및 65.81 mIU/ml이었다. 두 제품의 흡수에 있어 유의미한 차이점이 감지되지 않았다.

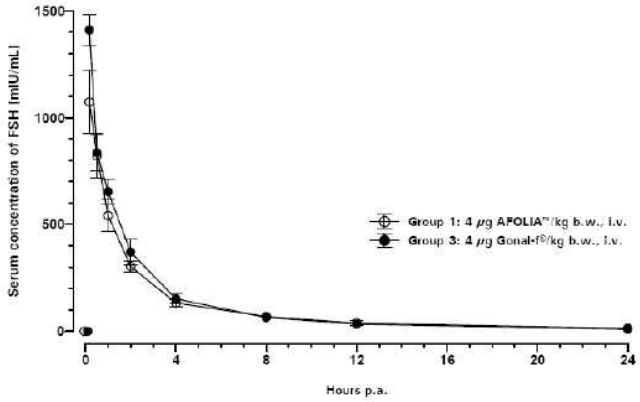


그림 1: 아폴리아 및 고날-에프의 i.v. 투여 이후 FSH 혈청 농도

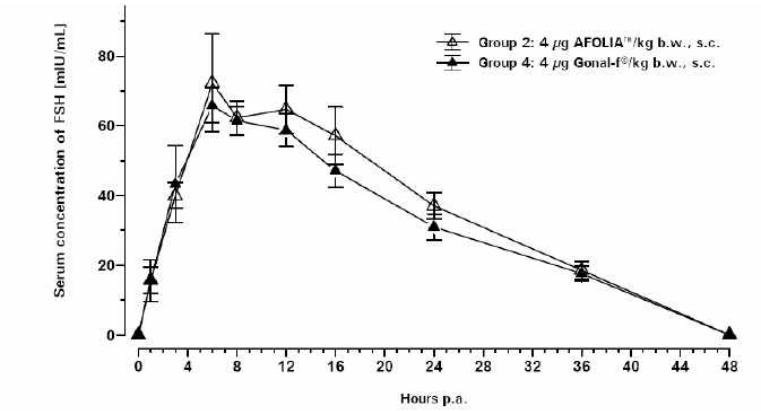


그림 2: 아폴리아 및 고날-에프의 s.c. 투여 이후 FSH 혈청 농도

표 2: 아폴리아 및 고날-에프의 i.v. 및 s.c. 투여 이후 약동학 파라미터

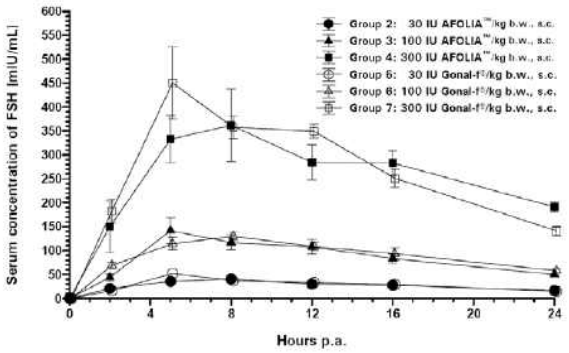
군	시험물질(4 µg/kg BW)	경로	C_{max}# [mIU/ml]	t_{max}# [h]	$t_{1/2}$ [h]	K_{el} [1/h]	$AUC_{0-\infty}$ [mIU·h/ml]
1	아폴리아	i.v.	—	—	6.22	0.11	2638.52
3	고날-에프	i.v.	—	—	5.13	0.14	2844.35
2	아폴리아	s.c.	72.29	6.00	13.04	0.05	1930.61
4	고날-에프	s.c.	65.81	6.00	13.84	0.05	1759.79

- 아폴리아 및 고날-에프간의 AUC-값에 유의미한 차이가 없었다. 아폴리아의 AUC0-∞값은 대조 고날-에프에 대해 정맥경로에서 93%였으며 피하 경로에서 110%였다. 아폴리아 및 고날-에프의 절대 생체이용률(BA%)은 각각 73.2% 및 61.9%였다.
- 전반적으로, 아폴리아 및 고날-에프 약동학 프로파일은 매우 유사한 것으로 보인다.

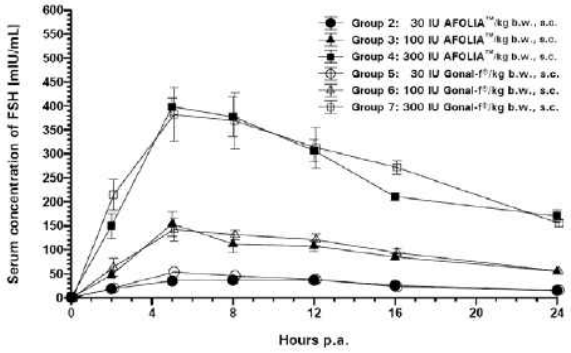
• [23327] 4주 반복투여 독성시험의 일부로서 독성동태 평가

- CD rats(m/f, n=10/군). 30, 100, 300 IU/kg, sc, 4주 반복투여
- 세 투여 군 (30, 100 및 300 IU/kg)에 대해 혈청 FSH 농도가 시험 제1일에 아폴리아 및 고날-에프의 최초 투여 이후 및 시험 제28일에 아폴리아 및 고날-에프 마지막 투여 이후에 측정되었다. 결과는 2.4.4.6.2항에 제시되었다.
- (시험 제1일) 약동학 평가는 오직 제 1일에만 가능하였다. 폴리트로핀의 AUC는 용량과 관련이 있었으며

30-300 IU/kg의 범위에서 대체적으로 용량에 비례하였다 아폴리아 및 고날-에프간에 AUC-값의 차이가 없었다. 고날-에프에 대한 아폴리아의 AUC∞-값은 저용량, 중간 용량 및 고용량 수컷 동물에 대해 각각 95, 93 및 94%였으며, 저용량, 중간 용량 및 고용량 암컷 동물에 대해서 각각 101, 90 및 126%였다.

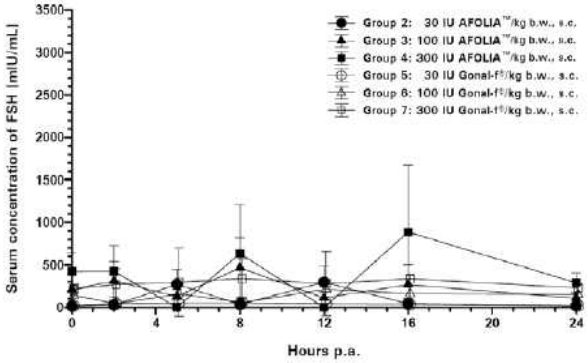


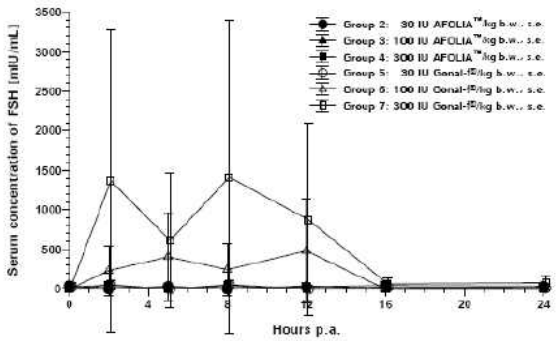
[수컷]



[암컷]

- (시험 제28일) 시험 제 28일에 혈청 FSH 수준은 동물간에 극도로 변동성이 있었으며 정량 한계(<12.5 mIU/ml) 미만 ~ 4208 mIU/ml의 범위였다. 이러한 차이점은 면역 항체 반응의 발생과 연관이 있음이 입증되었다(시험 23327). 흥미로운 점은, 암컷 랫드에 비교하였을 때, 수컷 랫드에서 불검출 FSH 수준이 더 많았다는 것이다. 낮은 혹은 비검출된 혈청 FSH 수준을 보이는 동물의 수가 전체 시험군의 아폴리아 및 고날-에프에 대해 유사하였다. 활용 가능한 자료로는 약동학 파라미터의 계산을 할 수가 없었다.





- **면역원성 평가**

- 면역원성 평가를 위하여, 밸리데이션된 SPR-기반 분석이 항-폴리트로핀 항체의 검출에 활용되었다.
- 주요 시험 동물에서, 항체 형성이 28-일 치료 기간의 종료시에 조사되었다. FSH를 투여 받은 시험 군의 거의 모든 동물에서 면역 반응이 보였다. 항-FSH 항체 역가에 대한 유사한 중앙값이 아폴리아 및 고날-에프로 치료된 전체 용량 군의 동물에 대해 검출되었다 (그림 5). 아폴리아 및 고날-에프로 치료된 동물간의 항-FSH 항체 역가는 Kruskal-Wallis 검정을 활용하여 비교하였다. 30, 100 및 300 IU/kg BW 용량의 수컷 및 암컷 동물에서 6회의 짝 비교(pair wise comparison)이 수행되었다. 30, 100 및 300 IU/kg BW 각각에 대해 1.00, 0.76 및 0.29의 p-값으로 수컷 랫드에서 유의미한 차이가 검출되지 않았다. 30 및 300 IU/kg 용량의 암컷 랫드에서 유사한 면역 반응이 보여졌으나(p-값 = 0.88 및 0.059), 100 IU/kg으로 투여된 동물에서 고날-에프 치료 랫드에서 유의미하게 높은 항체 역가가 검출되었다 (p-값=0.003)

표 5: 아폴리아 및 고날-에프로 치료된 주요 시험 동물의 서로 다른 용량군에서 항-FSH 항체 역가[IU/kg]의 중앙값 및 범위

용량 [IU/kg]	아폴리아		고날-에프	
	수컷 중앙값 (범위)	암컷 중앙값 (범위)	수컷 중앙값 (범위)	암컷 중앙값 (범위)
30	**78.57** (5.68 - 352.89)	**88.07** (28.26 - 408.03)	**102.00** (6.51 - 247.08)	**93.77** (18.78 - 225.85)
100	**102.23** (15.22 - 662.79)	**131.26** (46.38 - 318.90)	**91.17** (<0.82 - 682.78)	**259.43** (168.31 - 714.94)
300	**137.83** (1.55 - 279.12)	**113.37** (50.91 - 336.47)	**85.16** (<0.82 - 284.31)	**146.07** (98.86 - 478.96)

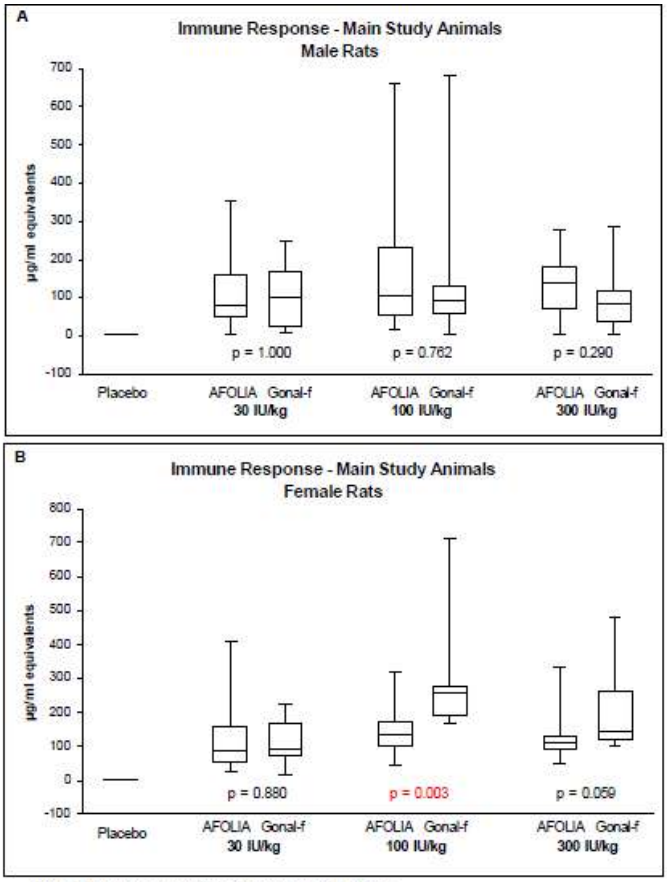


그림 5: 주요 시험 동물의 서로 다른 용량군의 시험 제 28 일에 µg/ml 동량으로서 항-FSH 항체 역가의 박스 플롯

- 검출 가능한 항-FSH 항체 역가는 FSH 혈청 농도와 음성적으로 관련이 있었다. 동물에서 측정가능한 항-FSH 항체 역가는 대부분의 동물에서 검출 한계 미만의 FSH 혈청 농도와 관련이 있었으며, 이는 중화 항체의 형성을 암시한다.

5.4.2. 분포 (CTD 4.2.2.3)

- 해당사항 없음

5.4.3. 대사 (CTD 4.2.2.4)

- 해당사항 없음

5.4.4. 배설 (CTD 4.2.2.5)

- 해당사항 없음

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 효력시험

- r-FSH 시밀러 제제에서 주로 요구되는 in vitro 시험(receptor affinity & activation)과 in vivo 시험 (Steelman-Pohley assay)이 제출되었으며, 시험약과 대조약이 동등한 결과를 보였음

- ADME

- 단회투여한 암컷 랫드에서 유사한 체내 노출을 보였음. 반복투여한 암수 랫드에서 ADA 발생으로 인해 동물 간 변동성이 커서 체내 노출 비교에 대한 결론을 내리기 어려움

6. 임상시험성적에 관한 자료

- EMA TOC 제출

* AFOLIA: 신청 품목의 개발명(development name)

6.1. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 2건, 1상 1건, 3상 1건
  - 1상 시험: 건강 여성에서 약동학 비교
  - 3상 시험: 보조생식술을 받는 여성 환자에서의 안전성 유효성 비교

6.2. 임상약리시험

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
§ Clinical Pharmacology				
1. [FIN1001] 단회 피하 주사 이후 아폴리아와 고날-에프의 약동학 비교를 위한 무작위 배정 공개-라벨 교차 시험				
1상 (완료) 오스트리아	건강 성인 여성 (n=24)	-아폴리아 225IU(크레졸 함유) -GONAL-F 225IU 단회투여, sc 교차시험	약동학 안전성 ADA	**<약동학>** - AUC_{192h} 및 Cmax 의 test/reference ratio는 0.98, 0.95이고, 90% CI는 0.80, 1.25 에 포함되어 두 제제의 PK는 동등함 **<ADA>** -0%

6.3. 유효성 및 안전성

6.3.1. 유효성·안전성시험 개요

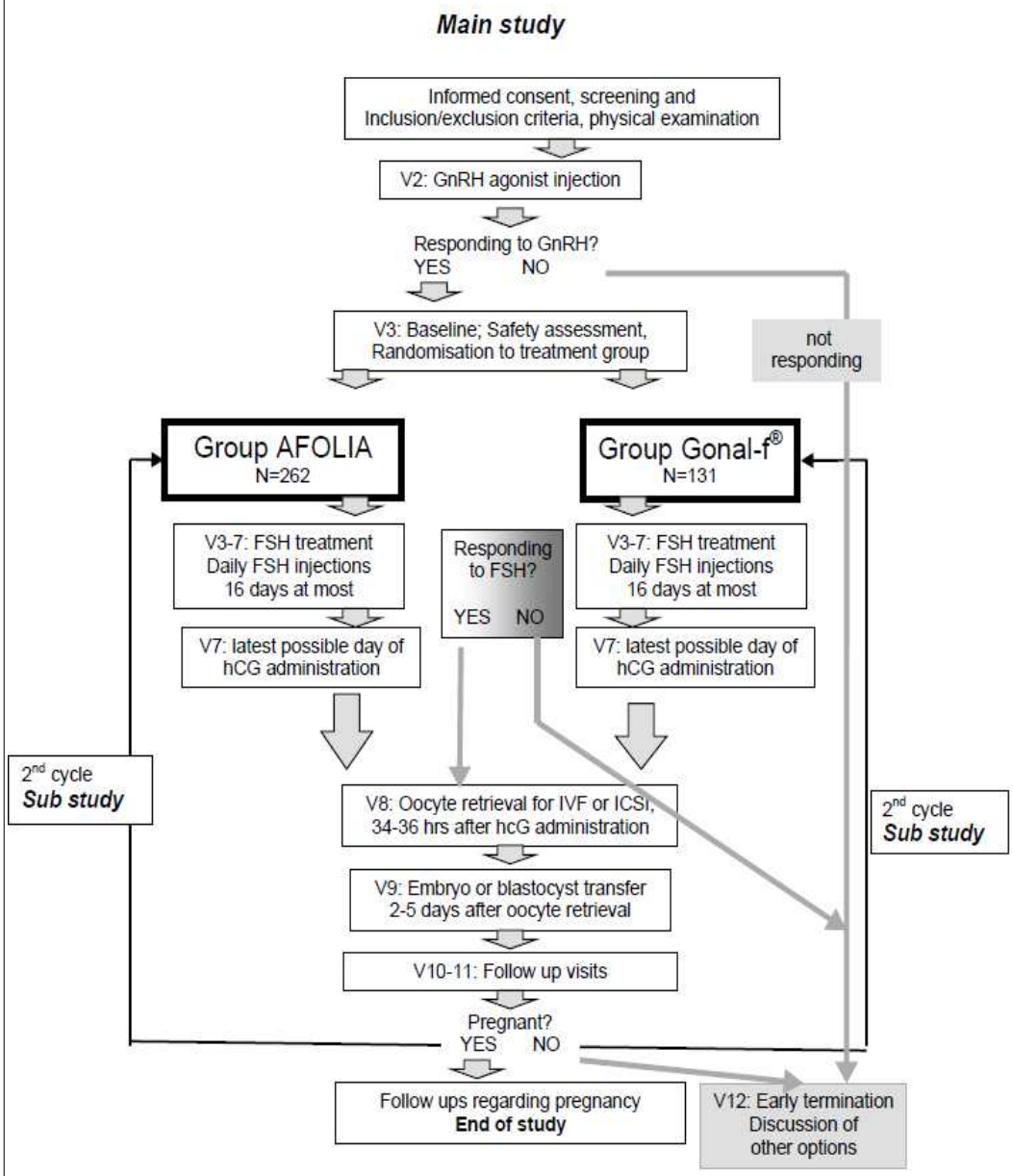
- 제3상 1건

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
§ Efficacy & Safety				
1. [FIN3001] 보조 생식술을 받은 여성에서 2가지 r-hFSH 제제(아폴리아 대 고날-에프)의 유효성 및 안전성을 비교하기 위한 3상, 평가자-눈가림 평행군 다-기관 시험				
3상 (완료)	-1차 혹은 2차 주기의 ART 대상 여성 환자(20-38	***IMP** -AFOLIA 44㎍/mL (150 IU/0.25 mL)	-유효성 -안전성 -약력학	**<유효성>** -채취된 난모세포의 수: PP군에서 미리 설정한 ±2.9개의 동등성 한계를 충족

11 개국	세) -372명	-GONAL-F 44㎍/mL (300 IU/0.5mL, 900 IU/1.5 mL) *Treatment -r-hFSH 150 IU/day를 매일 투여(최소 5일은 고정용량). 이후 초음파 평가 및 E2 level 평가를 수행 -투여기간: 적절한 난포 성숙까지 또는 최대 16일		하여, 두 약물간 동등성을 입증 (PP군) 아폴리아 10.8±5.11, 고날-에프 10.6±6.06으로 치료 차이 0.27(95% CI: -1.34, 1.32)

6.3.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

시험명		**[FIN3001] 보조 생식술을 받은 여성에서 2가지 r-hFSH 제제(아폴리아 대 고날-에프)의 유효성 및 안전성을 비교하기 위한 3상, 평가자-눈가림 평행군 다-기관 시험**		
임상단계		제3상	Study code.	FIN3001_Addendum 2
자료의 적합성		■ 허가당시제출자료 □ 전문학회지 □ 국내외기관 (유럽 TOC 제출) Addendum 2 presents results Study FIN3001 excluding patients from 1 site (Centre 8200) in which significant violations in Good Clinical Practice (GCP) were discovered. This Addendum is prepared in response to a request from the Committee of Human Medicinal Products (CHMP). The data presented includes the reanalyses of safety and efficacy from Treatment Cycle 1 (from the original FIN3001 CRF), from Treatment Cycle 2 (from Addendum 1), as well as Live Birth outcome data (new data).		
시험기관		기관명: 오스트리아, 덴마크, 독일, 스페인, 스위스, 영국의 16개 기관	연구책임자	-
			시험기간	2010.07.01. ~ 2011.11.22. reporting: 2013.06.28.
시험목적		일차 목표 • AFOLIA와 Gonal-F의 동등성 입증 이차 목표 • AFOLIA와 Gonal-F의 치료 결과 및 안전성 비교		
대상질환 및 시험 대상자수		보조 생식술을 위해 배란 유도를 시행하는 여성(20-38세) N=372 (AFOLIA 249명, GONAL-F 123명)		
시험약물	대상약물	제품명(제형)	AFOLIA™	
		주성분 및 함량	주성분: Follitropin alfa, 150 IU/0.25 mL (44㎍/mL) pre-filled single-use injection pen * Manufacturer: Wockhardt, UK (Batch No. PK40042)	
		용법・용량	피하주사	
	대조약물 (활성대조)	제품명(제형)	Gonal-f 300 pen, Gonal-f 900 pen	
		주성분 및 함량	주성분: Follitropin alfa, 150 IU/0.25 mL (44㎍/mL) pre-filled multi-use injection pen * Manufacturer: Merck-Serono, Italy (Batch No. Y16B5152, Y16B4085)	
		용법・용량	피하주사	

시험 내용	시험방법	-이 시험은 보조 생식술을 위해 배란 유도를 시행하는 여성에 있어 아폴리아와 고날-에프의 유효성 및 안전성을 비교하기 위한 무작위 배정 평가자-눈가림 평행군 시험이다. 임신 결과는 안전성 추적 정보의 측면에서 추적되었다. -동의서를 얻은 이후, 환자는 시험 적격성에 대해 스크리닝을 받았다. 적합한 환자의 endogenous FSH 생성은 GnRH-agonist로 하향 조절되었다. endogenous FSH의 하향-조절 이후, 환자는 2:1로 아폴리아 혹은 고날-에프 매일 요법에 무작위 배정되었다. 양 군의 FSH는 s.c로 투여되었다. 시작 용량 150 IU/day가 양 군에 투여되었다. **Study Flow chart**  **Visit 1** Day 1-5 — Screening **Visit 2** Day 21-23 — *Start of GnRH agonist injections* **Visit 3** Baseline Day 35-44 — *Start FSH treatment* **Visit 4** Day 41-50 — Day 6 after Start FSH **Visit 5** Day 43-52 — Day 8 after Start FSH **Visit 6** Day 44-59 — Further visits between day 9 and 15 after start FSH *hCG admin. if endpoint reached* **Visit 7** Day 51-60 — Day 16 after start FSH. *Latest possible day of hCG admin.* **Visit 8** Day 53-62 — 34-36 h after hCG administration *Oocyte retrieval (OR) IVF or ICSI* **Visit 9** Day 55-67 — 2-5 days after OR *Embryo or blastocyst transfer (ET or BT)r* **Visit 10** Day 69-80 1) — 16(-18)-days after after OR *Safety follow up* **Visit 11** Day 88-104 1) — 35-42 days after OR *Confirmation of pregnancy and end of study visit* **Visit 12** — *Early termination visit for non-pregnant women* **Follow -up** After delivery — *Telephone Follow up on live birth rate* 난소 반응이 제 1일, 6일, 8일 및 hCG 투여일에 질 초음파로 평가되었으며 최종적으로 r-hFSH 치료 시작 이후 16일에 평가되었다. 환자의 안전성을 위해, 혈청 E2 농도가 또한 측정되었다. 제 8일 이후, 난포 발달 평가가 2~3일 간격으로 질 초음파로 모니터링되었다. 질

		초음파 평가자는 환자의 치료에 대해 눈가림되었다. 임박(imminent) OHSS의 위험이 있는 경우, 용량은 시험자의 판단에 따라 어떤 방문에서도 감소될 수 있었다. 환자는 16일을 초과하지 않는 범위에서, 직경 ≥ 18 mm 난포가 1개 이상 및 2개의 추가적인 난포의 직경이 ≥ 16 mm에 도달할 때까지 r-hFSH를 매일 투여받았다. 이 기준에 도달하면, hCG가 배란을 촉진(trigger)하기 위해 투여되었다. 제 16일까지도 배란 유도 기준에 도달하지 못한 경우 치료를 중단하였으며, 추적시에, 치료 옵션을 논의하였다(방문 12). 난모세포가 제거되었으며, ICSI 혹은 IVF가 표준 기술에 따라 행해졌다. 최대 2개의 배아가 난모세포 추출 이후 2-5일에 이식되었다. 여분의 전핵 단계 혹은 배아는 지역 규정에 따라 냉동보존되었다. 추가적인 안전성 추적 방문이 계획되었다. 임신률은 생화학적이고 임상적으로 결정되었다. -최초 완료된 치료 주기동안 임신하지 못한 환자는 시험을 지속하기에 적합하였으며 2차 치료 주기동안 동일한 약제를 투여 받았다. 2차 치료 주기는 추가적인 ART 주기를 시행하는 최초 치료주기에서 임신하지 못한 환자에서 면역원성을 조사해야 한다는 과학적 조언에 따른 권고를 지키기 위한 것이다. 하지만, 면역 원성 자료에 더불어, 유효성, 안전성 및 약력학적 자료가 2차 치료 주기의 환자에게서 수집되었다.
	투여방법 (투여경로) 투여기간	● **투여용량**: r-hFSH(AFOLIA or Gonal-f®) 150 IU/day를 매일 투여(최소 5일은 고정용량). 이후 초음파 평가 및 E2 level 평가를 수행한다. 150 IU 고정용량은 시험기간 동안 유지하며, 안전성 이유로만 감량이 가능하다. ● **투여기간**: 적절한 난포 성숙까지 또는 최대 16일 **<용량조절>** 최대 16일 동안 배란 유도를 위해 hCG 투여일 까지 1일 1회 150 IU s.c. 임박 OHSS의 경우에만 용량 감량이 허용되었다. 3상 시험에서, 고날-에프를 사용하는 임상 환경하에 안전성 및 유효성이 입증된 150 IU 아폴리아 1일 1회(QD)용량이 선정되었다. 이 용량은 내약성이 좋았으며, 수용가능한 이상 반응 발생률(AE)를 보였다. **<M 2.5 p.16>** 용량 조절에 있어 임상적으로 연관된 차이가 시험 설계에서 배제되어야 한다는 권고에 따라, 양 시험군의 용량에 대해 시험 계획서는 동일한 150 IU 일일 고정 용량을 활용하였다.
	선정기준 기타	**<선정기준>** • 25-35일의 정기적인 생리 주기를 보이는 20 ~ 38세 • 현재 일련의 ART에 있어 1차 혹은 2차 주기 • BMI ≥ 18 ≤ 30 kg/m2 • 기저 FSH < 10 IU/L (주기 2-5일) • FSH 투여 일에 E2 수준 < 50pg/mL (< 0.18 nmol/L) • 동난포 수 (AFC; antral follicle count)가 ≥10, ≤ 25 (양 난소의 합계) • 다음 요인으로 인한 불임: 난관 요인, 경도의 자궁내막증(ASRM 단계 1-2), 남성 요인, 상세불명의 불임 • 양 난소의 존재 및 정상적인 자궁강 (무작위 배정 이전 6개월 이내에 질경유 초음파에 의해 확인) • 시험에 참여할 의사가 있으며 시험 계획서를 지킬 의사가 있는 경우 • 동의서 **<제외기준>** • 임신 중 • 임상적인 임신 없이 시험 주기 이전 2회 이상의 성공적인 ART 주기(IVF 및/혹은 ICSI) 이력 • 임상적으로 유의미한 전신 질환 존재

		• 만성적인 심혈관, 간, 신장 혹은 폐 질환 존재 • 조절되지 않은 내분비 질환 존재 • 중증의 난소 과자극 신드롬의 존재 혹은 과거력 • 다낭성 난소의 존재 • 중증의 자궁내막증(ASRM 단계 3 혹은 단계 4) 및 물자궁관증의 존재 • 신생물(Neoplasia) • 기원이 확인되지 않은 비정상적인 출혈 • 성선자극호르몬 치료에 저 반응인 이력(이전 시도에서 5개 미만의 난소가 추출된 것으로 정의) • 부고환 정자 채취가 필요한 사정시에 이동성 정자가 없는 남성 불임 (MESA/TESE/TESA) • 스크리닝시에 임상적으로 연관이 있는 경우 참조 범위를 초과하는 TSH 혹은 프로락틴 수준 상승과 같은 내분비 이상 • FSH 치료 시작 이전 1개월 이내의 모든 호르몬 치료(레보티록신 제외) • 지난 12개월 이내의 약물, 니코틴 혹은 알코올 남용의 이력 (하루 10개피 초과) • 지난 달 내에 기타 시험용 약물의 투여 • 방문 1시에 임상적인 비정상 관찰 결과 • 계획된 PGS/PGD/PBB 혹은 보조 부화술(assisted hatching) • 다른 시험 계획서에 동반 참여
평가 변수	약동학 약력학 유효성 안전성 기타	**일차 평가변수** • 채취된 난모세포(oocytes retrieved)의 수 **임상 이차 평가변수** • 채취된 난모세포의 질 • 난모세포의 수정률 • 배아 질 • 냉동 보존 2PN 단계의 수, 배아/배반포의 수 • 필요한 r-hFSH 전체 용량 • r-hFSH 자극 일수 • 주기를 취소한 환자의 수 • 비-반응자의 수 • 착상률 • 임상 임신률 (최소 하나의 자궁내 임신낭을 보이는 경질 초음파) • 진행중인 임신 (최소 하나의 육안으로 보이는 태아의 존재) • 정상 출산률 (최소 하나의 살아있는 신생아) **안전성 이차 평가변수** • 임박 OHSS로 인한 용량을 감소한 환자의 비율 • 국소 및 전신 이상반응 패턴(OHSS 포함) **약력학 이차 평가 변수*:*** • 자극 8일째의 ≥ 12 mm인 난포의 수 및 크기와 hCG 투여일에 ≥ 12 mm인 난포의 수 및 크기 • 제 8일 및 hCG 투여일의 E2 농도 • r-hFSH 반복 투여 이후 trough FSH 수준
통계분석		**<가설>** H0: $\Delta < -2.9$ or $\Delta > 2.9$ 귀무 가설 H1: **$-2.9 \leq \Delta \leq 2.9$** 대립 가설
		<피험자수 설정 근거> 난자의 평균 개수가 Frydman, Bergh 및 Schats et al 각각의 통합 분석에서 취해졌으며 저 반응자의 난자 개수가 0으로 설정되었다. 임상적인 동등성은 채취된 난자의 수의 평균 차이가 3

		미만(SD 7.06)인 경우 입증된다. 90%의 검정력으로 채취된 난자 개수에 대해 두 단측 검정(TOST 접근)을 활용하여 2개 치료군 간의 동등성을 입증하기 위하여, 알파 오류 2.5%, 저 반응자 비율 약 5%, 2:1 비율(234/117)의 **351명**의 샘플 크기가 가설 하에 계산되었다(± 2.9가 평균 차이에 대한 CI로 간주되었다) 12%의 탈락률이 예상하여 샘플 크기는 393명의 환자로 증가되었다 (262/131) 시험의 이차 평가 변수는 일차 평가 변수에 의존적이었다; 따라서, 별도의 샘플 크기 계산은 수행되지 않았다. **<일차분석>** 연속 자료 및 범주 자료의 비율에 대한 기술 통계(관측 수(n), 산술 평균(m), 표준 편차 (SD), 최소 (min), 중앙 값(Median), 최대 (max))가 계획되었다. 일차 범주 세팅 차이 이내의 평균의 동등성은 Shuirmann’s TOST (두 단측 검정, p=0.025) 검정을 활용하여 분석되었다. 채취된 난자 수의 평균은 무증상적으로 정상적으로 분포된 무작위 변수였다; 저 반응자가 많은 경우(즉, 30% 초과), 비-정상 자료에 대해서 Mann-Whitney TOST 검정 및 Bootstrap-T가 수행되었다. 각 치료 군에서 채취된 난자 수 평균에 대한 95% 신뢰 구간이 계산되었다. 젊은 여성 및 나이 든 여성간의 불균형의 경우, 각 치료 군내에서 평균 및 분산은 동등성 검정 이전에 그 비율에 따라 가중된 이후 계산되었다. 일차 평가 변수에 대한 베이스라인 변수의 잠재적 영향 (예. FSH 농도, 연령)은 ANCOVA를 활용하여 평가되었다.
결과 (도표 화자료 등)	인구학적 정보	**시험집단** **Table 1: Patient Disposition – All Patients Excluding Centre 8200** (see table below) **Table 4: Summary of Analysis Populations Excluding Centre 8200 (Treatment Cycle 1)** (see table below) • **Demographics**: 베이스라인에서 두 군 환자의 인구학적 특성은 연령(평균 31.8, 32.1세), 인종(코카시안 92.0%, 95.1%), 체중(62.5kg, 62.7kg), 키, BMI, 베이스라인 FSH 농도, 동난포수, 병력, 이전 투여 약물(주로 빈혈약, 갑상선약, 미네랄 보충제), 병용 투여 약물(주로 진통제) 측면에서 유사하였다. - 베이스라인 질병 특성

	All N (%)	AFOLIA N (%)	Gonal-f N (%)
Patients enrolled	**460**		
Number of screening failures	**88 (19.1)**		
Patients randomized (safety population)	372 (100)	249 (100)	123 (100)
Patients withdrawn prematurely	232 (62.4)	160 (64.3)	72 (58.5)
Patients completing Cycle 1	140 (37.6)	89 (35.7)	51 (41.5)
Informed Consent for Cycle 2 given	129 (34.7)	86 (34.5)	43 (35.0)
No. of Patients treated in Cycle 2	110 (29.6)	72 (28.9)	38 (30.1)
No. of Patients with Screen Failure in Cycle 2	19 (5.1)	14 (5.6)	5 (4.1)

	All N (%)	AFOLIA N (%)	Gonal-f N (%)
Number of patients randomised	**372 (100)**	**249 (100)**	**123 (100)**
Safety analysis set (SAF)		249 (100)	123 (100)
Full analysis set (FAS)		246 (98.8)	123 (100)
Per-protocol (PP) analysis set		220 (88.4)	113 (91.9)

		벰폴라(n=137)	고날에프(n=69)
불임 기간		3.1년	3.1년
불임 원인	male factor	45.3%	50.7%
	idiopathic	34.3%	33.3%
	tubal factor	12.4%	4.3%
	endometriosis	2.2%	0%

Table 2: Premature Termination– All Patients Excluding Centre 8200

	Cycle 1		Cycle 2	
	AFOLIA N=249 n (%)	Gonal-f N=123 n (%)	AFOLIA N=72 n (%)	Gonal-f N=38 n (%)
Termination reason				
Other*	136 (54.6)	67 (54.5)	0	0
Increased risk of severe OHSS	7 (2.8)	1 (0.8)	0	0
SAE	6 (2.4)	0	0	0
Coasting	3 (1.2)	3 (2.4)	0	0
≥ 20 follicles >10 mm, E2>3500 prior to hCG	3 (1.2)	0	0	0
Protocol violation	2 (0.8)	0	0	1 (2.6)
Consent withdrawal	2 (0.8)	0	0	0
Poor or non-responder	1 (0.4)	1 (0.8)	0	0
Usage of cryo-conserved embryos				
No	121 (48.6)	49 (39.8)	30 (41.7)	20 (52.6)
Yes	22 (8.8)	10 (8.1)	13 (18.1)	8 (21.1)
Study continuation				
Yes	111 (44.6)	51 (41.5)	22 (30.6)	17 (44.7)
No	35 (14.1)	11 (8.9)	20 (27.8)	10 (26.3)

유효성

일차 평가변수: Cycle 1에서 채취된 난모세포의 수

- 사전에 정의된 일차 유효성 평가 변수가 충족되었다; PP군에서 미리 확립한 ±2.9개의 난자에 대한 동등성 한계에 도달하였다.

Table 9: Number of Oocytes Retrieved Excluding Centre 8200

	AFOLIA		Gonal-f
First treatment cycle			
PP population (N=333)	N=220		N=113
Number of oocytes retrieved ± standard deviation	10.8 ± 5.11		10.6 ± 6.06
Treatment difference (95% CI)*		0.27 (-1.34, 1.32)	
P-value		0.0003	
FAS population (N=369)	N=246		N=123
Number of oocytes retrieved ± standard deviation	10.7 ± 5.62		10.4 ± 6.14
Treatment difference (95% CI)*		0.29 (-1.29, 1.34)	
P-value		0.0003	
Second treatment cycle			
SAS population (N=123)	N=72		N=38
Number of oocytes retrieved ± standard deviation	10.4 ± 4.21		10.1 ± 5.28
Treatment difference (95% CI)*		0.30 (-1.68, 2.39)	
P-value		0.0257	

Source:EP01T_FASEXT; EP01T_PPROTEXT; EP01T_C2_SAF2EXT
*Bootstrap-t

하위그룹 분석: 별도의 하위분석 결과는 없으나, 공변량 분석결과 제출

Table EP02T_PPROEXT
Summary of Analysis of Covariance for Number of Oocytes Retrieved
Full Analysis Set Population without Centre 8200

Effect/ Covariate included in the Model	No. of Patients Read	No. of Patients Used*	P-Value
Treatment	333	332	0.6207
Age			0.1619
FSH Concentration at Baseline			0.0008

Table EP02T_FASEXT Summary of Analysis of Covariance for Number of Oocytes Retrieved Full Analysis Set Population without Centre 8200			
Effect/ Covariate included in the Model	**No. of Patients Read**	**No. of Patients Used***	**P-Value**
Treatment	369	368	0.6479
Age			0.2120
FSH Concentration at Baseline			0.0015
*Number of patients included in ANCOVA analysis			

이차 평가변수

- **채취된 난모세포의 질**: 난자의 질은 두 치료군 대부분의 환자에서 "성숙한(mature)"으로 평가되었다. 핵 성숙도는 대부분 메타기 2였다. 난자의 질에 있어 통계적인 차이가 두 치료군간에 관찰되지 않았다.

Table 10: Quality of Oocytes Retrieved on Day 0 Excluding Centre 8200

	AFOLIA		**Gonal-f**
First treatment cycle (FAS)	**N=246** **n (%)**		**N=123** **n (%)**
CO Maturity (n, %)			
Very mature	214 (9.1)		106 (9.4)
Mature	1773 (75.7)		849 (75.3)
Immature	339 (14.5)		160 (14.2)
p-value*		0.6320	
Nuclear Maturity (n, %)			
Germinal vesicle	203 (9.5)		92 (9.1)
Metaphase I	154 (7.2)		78 (7.7)
Metaphase II	1788 (83.4)		845 (83.3)
p-value*		0.8359	
Second treatment cycle (SAS)	**N=72** **n (%)**		**N=38** **n (%)**
CO Maturity (n, %)			
Very mature	24 (3.7)		18 (5.2)
Mature	518 (79.4)		277 (79.4)
Immature	93 (14.3)		53 (15.2)
p-value*		0.0435	
Nuclear Maturity (n, %)			
Germinal vesicle	60 (10.5)		19 (6.1)
Metaphase I	48 (8.2)		27 (8.6)
Metaphase II	473 (81.3)		268 (85.4)
p-value*		0.0853	

CO: cumulus oocyte

- **난모세포의 수정률**: 수정률 및 전핵의 수는 두 치료군간에 유의한 차이가 없었다.

Table 13: Fertilisation parameters on Days 0 to 1 Excluding Centre 8200

	AFOLIA		**Gonal-f**
First treatment cycle (FAS)	**N=246** **n (%)**		**N=123** **n (%)**
Fertilisation rate (%)*	66.1 ± 24.84		64.0 ± 24.76
p-value*		0.4088	
Method of fertilisation (n, %)			
n	2321		1119
ICSI	1283 (55.3)		664 (59.3)
IVF	1038 (44.7)		455 (40.7)
p-value*		0.8359	
Number of pronuclei (%)			
n	2275		1105
0	694 (30.5)		355 (32.1)
1	72 (3.2)		26 (2.4)
2	1434 (63.0)		697 (63.1)
≥3	75 (3.3)		27 (2.4)
p-value*		0.2493	

Second treatment cycle (SAS)	N=72 n (%)		N=38 n (%)
Fertilisation rate (%)*	66.0 ± 31.34		66.7 ± 27.89
p-value*		0.8084	
Method of fertilisation (n, %)			
n	632		340
ICSI	358 (56.6)		243 (71.5)
IVF	274 (43.4)		97 (28.5)
p-value*		<0.0001	
Number of pronuclei (%)			
n	612		332
0	157 (25.7)		100 (30.1)
1	24 (3.9)		12 (3.6)
2	411 (67.2)		209 (63.0)
≥3	20 (3.3)		11 (3.3)
p-value*		0.5297	

ICSI: intracytoplasmic sperm injection; IVF: in vitro fertilisation
Source: ES01T_FASEXT; ES01T_C2_SAF2EXT
*Chi^2 test

- **배아 질**: 관찰된 주요 배아의 질 파라미터에 대해(제 2일의 분할 세포의 수; 제 2일의 다핵화 존재), 아폴리아의 임상 결과는 고날-에프와 유사하였다. 아폴리아 군에서 더 적은 동등한 크기의 분할 세포가 있었다. 하지만, 우세 절편(1-20 분열)에 있어 고날-에프군의 제 2일에서 더 높은 분할이 보여졌다.

Table 11: Quality of Embryos Retrieved on Days 2 to 3 Excluding Centre 8200

First treatment cycle (FAS)	AFOLIA N=246		Gonal-f N=123	
	Day 2	Day 3	Day 2	Day 3
Number of blastomeres (mean ± SD)	3.2 ± 1.58	6.6 ± 2.41	3.1 ± 1.57	6.4 ± 2.49
Blastomere Uniformity (n, %)				
n	1210	983	587	540
Equally sized	723 (59.8)	523 (53.2)	385 (65.6)	350 (64.8)
Unequally sized	487 (40.2)	460 (46.8)	202 (34.4)	190 (35.2)
Degree Fragmentation (n, %)				
n	1222	998	597	542
0	300 (24.5)	290 (29.1)	130 (21.8)	121 (22.3)
1-20	711 (58.2)	541 (54.2)	397 (66.5)	353 (65.1)
21-50	156 (12.8)	123 (12.3)	55 (9.2)	52 (9.6)
>50	53 (4.3)	42 (4.2)	15 (2.5)	16 (3.0)
Totally fragmented	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0
Presence of Multinucleation (n, %)				
n	1235	990	622	545
no	1130 (91.5)	927 (93.6)	576 (92.6)	512 (93.9)
yes	105 (8.5)	63 (6.4)	46 (7.4)	33 (6.1)

- **냉동 보존 2PN 단계의 수, 배아/배반포(embryos/blastocysts)의 수**: 두 치료군간에 유의한 차이가 없었다.

Table 14: Number of Cryopreserved 2PN Stages, Embryos and Blastocysts Per Patient Excluding Centre 8200

	Cycle 1 (FAS)		Cycle 2 (SAS)	
	AFOLIA N=249	Gonal-f N=123	AFOLIA N=72	Gonal-f N=38
Patients with ≥1 cryopreservation (n, %)	**103 (41.9)**	**55 (44.7)**	**28 (38.9)**	**16 (42.1)**
Number of 2PN stages/embryos/blastocysts cryopreserved (mean ± SD)	4.0 ± 2.84	2.9 ± 1.72	3.2 ± 2.53	3.2 ± 2.59
2PN stages	4.9 ± 3.23	3.3 ± 1.86	3.0 ± 1.15	5.0 ± 3.29
Embryos on Day 2	4.0 ± 2.67	2.3 ± 1.03	3.2 ± 3.61	1.3 ± 0.58
Embryos on Day 3	2.7 ± 1.89	2.9 ± 2.06	2.0 ± 1.73	2.0 ± 1.41
Blastocysts on Day 5	3.7 ± 2.53	2.6 ± 1.57	3.4 ± 1.51	2.0 ± 1.67

- **주기를 취소한 환자의 수**: 두 치료군간에 유의한 차이가 없었다.

Table 16: Patients with Cycle Cancellation Excluding Centre 8200

	Cycle 1 (FAS)		Cycle 2 (SAS)	
	AFOLIA N=249 n (%)	Gonal-f N=123 n (%)	AFOLIA N=72 n (%)	Gonal-f N=38 n (%)
Cycle cancellation				
No	233 (94.7)	118 (95.9)	72 (100)	37 (97.4)
Yes	13 (5.3)	5 (4.1)	0	1 (2.6)
p-value	0.6052		0.3455	

- **비-반응자의 수**: 두 치료군간에 유의한 차이가 없었다.

Table 19: Level of Response Excluding Centre 8200

	Cycle 1 (FAS)		Cycle 2 (SAS)	
	AFOLIA N=249 n (%)	Gonal-f N=123 n (%)	AFOLIA N=72 n (%)	Gonal-f N=38 n (%)
Good response	217 (88.2)	107 (87.0)	67 (93.1)	33 (86.8)
Poor response	29 (11.8))	16 (13.0)	5 (6.9)	5 (13.2)
p-value	0.7358		0.2811	

- **착상률(implantation rate)**: 두 치료군간에 유의한 차이가 없었다.

Table 17: Implantation and Pregnancy Rates Excluding Centre 8200

	Cycle 1 (FAS)		Cycle 2 (SAS)	
	AFOLIA N=246 n (%)	Gonal-f N=123 n (%)	AFOLIA N=72 n (%)	Gonal-f N=38 n (%)
Type of pregnancy				
n*	224	114	65	36
Biochemical	116 (51.8)	60 (52.6)	30 (46.2)	18 (50.0)
Clinical	90 (40.2)	55 (48.2)	25 (38.5)	18 (50.0)
Number of foetal sacs				
n	224	114	65	36
0	134 (59.8)	59 (51.8)	40 (61.5)	26 (72.2)
1	72 (32.1)	44 (38.6)	20 (30.8)	8 (22.2)
2	16 (7.1)	11 (9.6)	4 (6.2)	2 (5.6)
3	2 (0.9)	0	1 (1.5)	0
Implantation rate**	110/346 (31.8)	66/180 (36.7)	31/108 (28.7)	12/57 (21.1)
Day 2	34/120 (28.3)	16/60 (26.7)	15/48 (31.3)	8/28 (28.6)
Day 3	33/98 (33.7)	18/47 (38.3)	4/26 (15.4)	2/19 (10.5)
Day 4	4/17 (23.5)	1/5 (20.0)	1/4 (25.0)	--
Day 5	39/107 (36.4)	31/64 (48.4)	11/30 (36.7)	2/10 (20.0)

- **임상 임신률** (최소 하나의 자궁내 임신낭을 보이는 경질 초음파): 두 치료군간에 유의한 차이가 없었다.

Table ES08T_FASEXT
Summary of Pregnancy Outcome
Full Analysis Set Population without Centre 8200

	AFOLIA [N=246]	Gonal-f [N=123]	P-Value
No. of Patients undergoing Embryo Transfer	224 (91.1%)	114 (92.7%)	
Biochemical Pregnancy*	116 (51.8%)	60 (52.6%)	0.8830[1]
Clinical Pregnancy*	90 (40.2%)	55 (48.2%)	0.1566[1]

Table ES08T_C2_SAF2EXT
Summary of Pregnancy Outcome (Cycle 2)
Cycle 2 Safety Population without Centre 8200

	AFOLIA [N=72]	Gonal-f [N=38]	P-Value
No. of Patients undergoing Embryo Transfer	65 (90.3%)	36 (94.7%)	
Biochemical Pregnancy*	30 (46.2%)	18 (50%)	0.7109[1]
Clinical Pregnancy*	25 (38.5%)	10 (27.8%)	0.2799[1]

- **진행중인 임신률**(최소 하나의 육안으로 보이는 태아의 존재): 두 치료군간에 유의한 차이가 없었다.
- **정상 출산률**(최소 하나의 살아있는 신생아): 두 치료군간에 유의한 차이가 없었다.

Table ES08T_FASEXT
Summary of Pregnancy Outcome
Full Analysis Set Population without Centre 8200

	AFOLIA [N=246]	Gonal-f [N=123]	P-Value
Ongoing Pregnancy*	84 (37.5%)	51 (44.7%)	0.1990[1]
Early Pregnancy Loss	33	10	
No. of Children	99	60	
No. of Patients with Liveborn Children*	80 (35.7%)	50 (43.9%)	0.1456[1]

[1]Chi[2] test
[2]Fisher's exact test
*Percentages are based on the number of patients undergoing embryo transfer
**Implantation rate is defined as fetal sac per embryo transferred per patient
***Implantation rate is defined as fetal sac per embryo transferred within treatment group

<u>**약력학 이차 평가 변수**</u>*:*

- **자극 8일째의 ≥ 12 mm인 난포의 수 및 크기, hCG 투여일에 ≥ 12 mm인 난포의 수 및 크기**: 두 치료군간에 유의한 차이가 없었다.

(hCG 투여일)

Table 20: Follicle Size Excluding Centre 8200

	AFOLIA	Gonal-f	p-value
First treatment cycle	**N=246**	**N=123**	
Number of follicles* (mean ± SD)			
≥12 mm	11.8 ± 4.73	11.1 ± 4.23	0.2357
≥15 mm	8.3 ± 3.81	7.7 ± 3.60	0.1395
≥17 mm	4.9 ± 3.29	4.5 ± 2.71	0.3992
Second treatment cycle	**N=72**	**N=38**	
Number of follicles* (mean ± SD)			
≥12 mm	11.4 ± 3.96	11.4 ± 4.11	0.7271
≥15 mm	8.0 ± 3.20	7.7 ± 3.52	0.6735
≥17 mm	4.5 ± 2.97	4.2 ± 3.41	0.4293

- **제 8일 및 hCG 투여일의 E2 농도**: 제 8일에 E2 농도는 두 치료군간에 유의한 차이가 없었다. hCG 투여일의 E2 농도는 아폴리아군에서 더 높았다.

Table 21: Estradiol Concentration Excluding Centre 8200

	AFOLIA	Gonal-f	p-value
First treatment cycle	**N=246**	**N=123**	
E2 concentration (central) (pmol; mean ± SD)			
Visit 5	3958.9 ± 3699.4	3234.0 ± 2428.1	0.2260
Day of hCG administration	8982.3 ± 6535.3	7704.2 ± 5345.8	0.0866
Second treatment cycle	**N=72**	**N=38**	
E2 concentration (central) (pmol; mean ± SD)			
Visit 5	3220.0 ± 2733.9	3226.0 ± 2975.7	0.9170
Day of hCG administration	8405.3 ± 4591.8	8426.5 ± 5821.7	0.7187

- **r-hFSH 반복 투여 이후 trough FSH 수준**: 각 환자의 FSH 수준이 방문 1, 3 및 5와 hCG 투여일에 측정되었다. 방문 5 및 hCG 투여 일에서, 유의미한 차이가 관찰되었다; 아폴리아 군에서 더 높은 FSH 수준이 보였다. 일차 및 이차 임상 평가 변수에서 어떠한 불균형을 보이지 않았기 때문에 FSH 수준에 대한 이러한 차이는 임상적으로 유의미한 것으로 보이지 않는다.

Table 22: FSH Concentration Excluding Centre 8200

	AFOLIA	Gonal-f	p-value
First treatment cycle	**N=246**	**N=123**	
FSH (IU/L; mean ± SD)			
Visit 5	12.1 ± 2.81	10.9 ± 2.44	0.0002
Day of hCG administration	11.8 ± 2.97	10.4 ± 2.74	<0.0001
Second treatment cycle	**N=72**	**N=38**	
FSH (IU/L; mean ± SD)			
Visit 5	11.9 ± 2.61	11.0 ± 2.31	0.1074
Day of hCG administration	11.4 ± 2.68	10.9 ± 2.69	0.2831

- **필요한 r-hFSH 전체 용량**: 두 치료군간에 유의한 차이가 없었다.
- **r-hFSH 자극 일수**: 두 치료군간에 유의한 차이가 없었다.

Table 24: FSH Administration: Total Dose and Duration of FSH Treatment Excluding Centre 8200

	AFOLIA		Gonal-f
First treatment cycle (SAS)	**N=249**		**N=123**
Mean total dose of r-hFSH (IU)	1555.7 ± 293.00		1569.2 ± 259.20*
p-value**		0.9638	
Duration of FSH medication (days)	10.6 ± 1.91		10.7 ± 1.72
p-value**		0.8926	
Second treatment cycle (SAS)	N=79		N=44
Mean total dose of r-hFSH (IU)	1612.3 ± 217.67		1604.9 ± 216.61
p-value**		0.8637	
Duration of FSH medication (days)	10.9 ± 1.33		10.9 ± 1.31
p-value**		0.9613	

안전성 이차 평가변수

- 임박 OHSS로 인한 용량을 감소한 환자의 비율

14.3.1.4 Time to First Dose Reduction due to Imminent OHSS (ES11T/ES01G)

Table ES11T FASEXT
Summary of Safety Secondary Endpoints
Full Analysis Set Population without Center 8200

	AFOLIA [N=246]	Gonal-f [N=123]	P-Value
Time to Dose Reduction due to OHSS			
Patients with event	26 (10.6%)	9 (7.3%)	
Patients without event	220 (89.4%)	114 (92.7%)	
Time to event			
Median*	-	-	
95% CI for Median*	[16.0;-]	[-;-]	
25% and 75%-tile*	[16.0;-]	[-;-]	
Range	7.0 to 16.0	8.0 to 12.0	
p-Value (Log-Rank Test)			0.2962

[1]Chi² test
* Kaplan-Meier estimates

Source: P123_Afolia ES11T.sas Table Generation: 23OCT2012 14:16

약동학

<ADA>

-평균 면역원성은 두 치료군간에 유사하며, FSH 치료 시작 이후 3 및 8주에 측정시 어떠한 증가도 보여지지 않았다.

While there were subjects in the AFOLIA treatment group for whom a baseline signal greater than 104 relRU(i.e., designated cut-point evaluation) was observed, none of the samples isolated from these subjects showed a significant increase in analytical signal during the course of AFOLIA treatment. All responses observed were due to nonspecific binding, and no evidence of specific anti-AFOLIA antibodies was reported.

Table 45: Summary of Immunogenicity Excluding Centre 8200

		Actual values			Change from baseline		
Treatment group	**Visit**	**n**	**Mean**	**SD**	**n**	**Mean**	**SD**
First treatment cycle							
AFOLIA	3	247	42.2	43.87	--	--	--
	9	219	40.4	43.80	219	-1.3	9.02
	11	192	42.2	42.07	192	-0.8	8.74
Gonal-f	3	121	39.6	30.36	--	--	--
	9	106	39.6	30.47	106	-0.7	9.89
	11	114	38.8	29.40	103	-0.9	10.18
Second treatment cycle							
AFOLIA	3	72	37.8	30.52	--	--	--
	9	67	38.6	30.74	74	0.30	6.86
	11	58	41.8	32.17	65	1.80	7.47
Gonal-f	3	37	35.5	21.55	--	--	--
	9	33	35.2	22.32	38	0.21	7.61
	11	35	37.9	25.37	41	2.27	6.43

안전성

<노출>

Table 23: Extent of Exposure Excluding Centre 8200

	Cycle 1 (SAS)		Cycle 2 (SAS)	
	AFOLIA N=249	Gonal-f N=123	AFOLIA N=72	Gonal-f N=38
Number of treatment days	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
1	249 (100)	123 (100)	72 (100)	38 (100)
2	247 (99.2)	123 (100)	72 (100)	38 (100)
3	247 (99.2)	123 (100)	72 (100)	38 (100)
4	247 (99.2)	123 (100)	72 (100)	38 (100)
5	247 (99.2)	123 (100)	72 (100)	38 (100)
6	246 (98.8)	123 (100)	72 (100)	38 (100)
7	246 (98.8)	123 (100)	72 (100)	38 (100)
8	245 (98.4)	122 (99.2)	71 (98.6)	38 (100)
9	224 (90.0)	111 (90.2)	69 (95.8)	37 (97.4)
10	182 (73.1)	90 (73.2)	63 (87.5)	31 (81.6)
11	131 (52.6)	66 (53.7)	48 (66.7)	24 (63.2)
12	71 (28.5)	36 (29.3)	21 (29.2)	15 (39.5)
13	29 (11.6)	13 (10.6)	9 (12.5)	3 (7.9)
14	8 (3.2)	6 (4.9)	1 (1.4)	--
15	7 (2.8)	3 (2.4)	--	--
16	5 (2.0)	3 (2.4)-	--	--

<이상반응>

- AE: 두 군간 AE 발생률은 유사함. Cycle 1에서 아폴리아는 고날에프보다 TEAE 발생률이 더 높았으나(+5.6%), Cycle 2에서는 더 낮았음(-14.0%)

주요 AE는 주사부위반응, 두통, 오심, OHSS, 복부 증상. 대부분 경증~중등증

Table 26: Overview of AEs Excluding Centre 8200

	AFOLIA (N =249)				Gonal-f (N = 123)			
	All AEs		Related		All AEs		Related	
	n	%	n	%	n	%	n	%
First treatment cycle								
Any TEAE	182	73.1	160	64.3	83	67.5	66	53.7
Any TESAE	11	4.4	8	3.2	3	2.4	2	1.6
Any severe TESAE	3	1.2	2	0.8	2	1.6	1	0.8
Any TEAE causing discontinuation	11	4.4	10	4.0	1	0.8	1	0.8
Deaths	0	0	0	0	0	0	0	0
	AFOLIA (N =72)				Gonal-f (N = 38)			
	All AEs		Related		All AEs		Related	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Second treatment cycle								
Any TEAE	46	63.9	37	51.4	28	73.7	24	63.2
Any TESAE	0	0	0	0	1	2.6	1	2.6
Any severe TESAE	0	0	0	0	1	2.6	1	2.6
Any TEAE causing discontinuation	0	0	0	0	0	0	0	0
Deaths	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 29: Treatment-Emergent Adverse Events Reported for at Least 5% of Patients in Either Treatment Group By Preferred Term and Treatment Cycle Excluding Centre 8200

	Cycle 1 (SAS)		Cycle 2 (SAS)	
	AFOLIA N=249	Gonal-f N=123	AFOLIA N=72	Gonal-f N=38
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Total patients with at least 1 AE	**182 (73.1)**	**83 (67.5)**	**43 (63.9)**	**28 (73.7)**
Injection site erythema	68 (27.3)	44 (35.8)	20 (27.8)	16 (42.1)
Injection site haematoma	60 (24.1)	19 (15.4)	15 (20.8)	14 (36.8)
Headache	55 (22.1)	25 (20.3)	13 (18.1)	10 (26.3)
Ovarian hyperstimulation syndrome	55 (22.1)	16 (13.0)	5 (6.9)	2 (5.3)
Injection site pain	39 (15.7)	21 (17.1)	6 (8.3)	8 (21.1)
Nausea	23 (9.2)	6 (4.9)	5 (6.9)	1 (2.6)
Injection site swelling	15 (6.0)	10 (8.1)	6 (8.3)	1 (2.6)
Abdominal distension	14 (5.6)	6 (4.9)	3 (4.2)	4 (10.5)
Fatigue	13 (5.2)	4 (3.3)	3 (4.2)	1 (2.6)
Abdominal pain	13 (5.2)	6 (4.9)	2 (2.8)	3 (7.9)
Abdominal pain upper	7 (2.8)	7 (5.7)	0	1 (2.6)

- ADR: (Cycle 1에서 >20%) 주사부위 홍반, OHSS, 주사부위 혈종, 주사부위 통증

Table 32: Treatment-Emergent Adverse Events Reported as Possibly, Probably or Definitely Related to Study Reported for at Least 5% of Patients in Either Treatment Group By Preferred Term and Treatment Cycle (With Centre 8200 Exclusion)

	Cycle 1 (SAS)		Cycle 2 (SAS)	
	AFOLIA N=249	Gonal-f N=123	AFOLIA N=72	Gonal-f N=38
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Total patients with at least 1 study drug-related AE	**160 (64.3)**	**66 (53.7)**	**37 (51.4)**	**24 (63.2)**
Injection site erythema	59 (23.7)	35 (28.5)	18 (25.0)	14 (36.8)
Ovarian hyperstimulation syndrome	55 (22.1)	16 (13.0)	5 (6.9)	2 (5.3)
Injection site haematoma	52 (20.9)	13 (10.6)	12 (16.7)	12 (31.6)
Headache	52 (20.9)	22 (17.9)	10 (13.9)	9 (23.7)
Injection site pain	33 (13.3)	16 (13.0)	5 (6.9)	6 (15.8)
Nausea	21 (8.4)	6 (4.9)	3 (4.2)	1 (2.6)
Abdominal distension	14 (5.6)	6 (4.9)	3 (4.2)	3 (10.5)
Injection site swelling	13 (5.2)	8 (6.5)	5 (6.9)	0
Abdominal pain	9 (3.6)	4 (3.3)	1 (1.4)	2 (5.3)

- SAE:

Table 33: Treatment-Emergent Serious Adverse Events Reported By Preferred Term and Treatment Cycle Excluding Centre 8200

	Cycle 1 (SAS)		Cycle 2 (SAS)	
	AFOLIA N=249	Gonal-f N=123	AFOLIA N=72	Gonal-f N=38
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Total patients with at least 1 SAE	**11 (4.4)**	**3 (2.4)**	**0**	**1 (2.6)**
Ovarian hyperstimulation syndrome	7 (2.8)	2 (1.6)	0	1 (2.6)
Abdominal pain	2 (0.8)	0	0	0
Ovarian haemorrhage	1 (0.4)	0	0	0
Body temperature increased	1 (0.4)	0	0	0
Biliary colic	1 (0.4)	0	0	0
Syncope	0	1 (0.8)	0	0

- 사망: 없음

• AEs로 인한 시험약 중단: 아폴리아군에서 더 높았으며, 대부분(9/11명) OHSS로 인한 것이었다. 대부분이 약물과 관련이 있었으며, 모든 환자가 회복되었다. Cycle 2에서 AE로 인한 시험약 중단 환자는 없었다.

14.3.1.18 Summary of Related Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Discontinuation by Body System and Trial Treatment Safety Population (AE03TDISCREL_SAF)

Table AE03TDISCREL_SAFEXT
Summary of Related Treatment-Emergent Adverse Events leading to Discontinuation by Body System and Trial Treatment
Safety Population without Center 8200

Body System/ Adverse Event	AFOLIA N=249	Gonal-f N=123
ALL BODY SYSTEMS		
Total pts with at least one AE	10 (4.0%)	1 (0.8%)
Total number of AEs	11	1
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS		
Total pts with at least one AE	9 (3.6%)	1 (0.8%)
Ovarian hyperstimulation syndrome	9 (3.6%)	1 (0.8%)
Total number of AEs	9	1
GASTROINTESTINAL DISORDERS		
Total pts with at least one AE	1 (0.4%)	-
Abdominal pain	1 (0.4%)	-
Total number of AEs	1	-
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS		
Total pts with at least one AE	1 (0.4%)	-
Malaise	1 (0.4%)	-
Total number of AEs	1	-

Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once

Source: P123_Afolia AE.sas Table Generation: 23OCT2012 14:20

<관심 이상반응>

• OHSS:

- OHSS는 cycle 2보다 cycle 1에서 더 빈번하게 발생하였으며, 고날-에프군에 비해 아폴리아군에서 더 많이 발생하였다.

Table 38: Summary of Treatment-Emergent OHSS Events by Lowest-Level Preferred Term and Treatment Cycle Excluding Centre 8200

	Cycle 1 (SAS)		Cycle 2 (SAS)	
	AFOLIA N=249	Gonal-f N=123	AFOLIA N=72	Gonal-f N=38
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Total patients with at least 1 OHSS event	**55 (22.1)**	**16 (13.0)**	**5 (6.9)**	**2 (5.3)**
Threatened ovarian hyperstimulation syndrome	40 (16.1)	14 (11.4)	4 (5.6)	2 (5.3)
Ovarian hyperstimulation syndrome	22 (8.8)	3 (2.4)	1 (1.4)	1 (2.6)

결론	ART 환자의 치료를 위해 sc 로 아폴리아 또는 고날에프를 투여한 3상 시험 FIN3001에서 사전에 정의된 일차 유효성 평가 변수가 충족되었다; 시험은 PP군에 대해 미리 확립한 ±2.9개의 난자에 대한 동등성 한계에 도달하였다. 치료 차이는 작았으며(0.27), 95% 신뢰 구간의 상한 및 하한 (-1.34 및 1.32)른 기-정의된 임상 동등성 한계 ±2.9 이내에 존재하였다. 일차 PP 집단의 결과는 FAS 집단에서 또한 확인되었다; 해당 결과는 95% 신뢰 구간 -1.29 및 1.34와 함께 0.29의 치료 차이를 보였다. 아폴리아는 내약성이 좋았으며 대조 약물인 고날-에프에 대해 유사한 AE 프로파일을 보였다.
검토의견	**1. 임상시험 디자인** ● 대조군: 활성 대조(고날에프펜) 설정 타당함 ● 시험대상: 1차 혹은 2차 주기의 ART 대상 환자 ● 투여용량: 150 IU ● 투여일정: GnRH agonist 투여 시작은 v2(d21), FSH 치료 시작은 v3(d35). 안전성 이유로 용량 조절은 FSH 시작 후 8일째부터 가능. FSH 치료는 v3~v7(d35~d51)동안 지속. ⇒ 고날에프의 허가된 용법용량 범위에 해당하나, 환자의 난소 반응에 따라 용량을 조절하지는 않았음. EMA 가이드라인에는 난소 반응에 따라 FSH 용량을 조절하도록 되어 있음. 다만, 두

제제 자체의 차이를 비교하기 위해서는 용량을 조절하지 않는 것을 인정 가능하다고 생각됨

<Gonal-F 용법용량>

1. 보조생식술에서 조절된 난소과자극

과배란 유도시 일반적으로 사용되는 투약계획은 주기의 2 혹은 3일차부터 매일 150-225IU를 투여하는 것이다.

치료는 적절한 난포발달이 이루어질 때까지 계속되며(혈청 에스트로겐 농도 및/또는 초음파검사로 모니터), 환자의 반응에 따라 용량을 조절하되, 보통 1일 450IU을 초과하여 투여하지 않는다. 일반적으로 난포발달이 적절히 완료되는 시점은 평균 치료 10일차이다.(범위 5-20일)

최종 난포성숙을 유도하기 위해 마지막 이 약 투여 24-48시간 후 코리오고나도트로핀-알파(r-hCG) 250㎍ 또는 사람 융모성 성선자극호르몬(hCG)을 5,000-10,000IU 단회 투여 한다.

내인성 황체형성호르몬의 급증(LH surge)를 억제하고 황체형성호르몬의 긴장 정도를 조절하기 위해 성선자극호르몬-분비호르몬 효능약(GnRH agonist) 또는 길항약(antagonist)으로 하향조절시키는 경우가 많은데, 흔히 사용되는 투약 계획은 효능약 투여시작 약 2주 후에 이 약 투여를 시작해서 난포가 적절히 발달할 때까지 계속하는 것이다. 예로, 효능약 투여 2주 후 150-225IU를 7일간 투여한 후 난소의 반응에 따라 용량을 조절한다.

<EMA 허가된 바이오시밀러 Ovaleap(폴리트로핀알파)>

Table 8 Clinical development programme for XM17

Study No.	Phase	Subject/ Patient type	XM17	Comparator (Gonal-f)	Treatment duration	No. treated
XM17-01	I	Healthy	37.5, 75, 150, 300 IU	–	Single dose	40
XM17-02	I	Healthy	300 IU	300 IU	Single dose	36
XM17-05 Main Study	III	Infertile ovulatory women undergoing ART	Fixed dose phase: 150 IU/day Dose adaptation phase: adjustment in steps / multiples of 37.5 IU (maximum 450 IU/day)	Fixed dose phase: 150 IU/day Dose adaptation phase: adjustment in steps / multiples of 37.5 IU (maximum 450 IU/day)	Fixed dose phase: 5 days Dose adaptation phase: up to 15 days	299
Follow-up Part B	III	Infertile ovulatory women undergoing ART, not pregnant in Main Study	Individual starting dose Dose adaptation: adjustment in steps / multiples of 37.5 IU (maximum 450 IU/day)		Up to 20 days per cycle for up to 2 treatment cycles	155 enrolled (77 in interim analysis)

1차 평가변수: number of oocytes retrieved

The equivalence margin : [-3, +3]

● 1차 평가변수: Cycle 1에서 채취된 난모세포(oocytes retrieved)의 수.

<Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human follicle stimulating hormone (r-hFSH)>

Clinical efficacy

The recommended model for the demonstration of comparability of the test and

the reference product is the stimulation of multifollicular development in patients undergoing superovulation for ART such as in vitro fertilisation (IVF), gamete intrafallopian transfer (GIFT) or zygote intrafallopian transfer (ZIFT). The first treatment cycle should be used for comparison of efficacy.
Double-blind trials are recommended. If the performance of a double-blind trial is not feasible, blinded assessment of study outcomes that might be particularly affected by subjective factors, such as ultrasound examinations and parameters of oocyte/embryo quality, should be carried out. The r-hFSH dose should be fixed for the first 5 days of stimulation. A GnRH agonist or GnRH antagonist protocol can be used.
"Number of oocytes retrieved" is the recommended primary endpoint. Equivalent efficacy between the test product and the reference product should be demonstrated and equivalence margins prospectively defined and justified. It should be taken into account that over-stimulation as well as understimulation can result in cycle cancellation and a number of zero oocytes retrieved (primary endpoint). Thus, the data should be presented in such a way that a detailed comparison of the reasons for cancellation of ART cycles is possible.
As an alternative possibility, demonstration of non-inferiority for "ongoing pregnancy rate at least 10 weeks after embryo transfer" is also an acceptable primary endpoint. In the latter case, "number of oocytes retrieved" should be included as co-primary endpoint with an appropriate equivalence margin, or as the most important secondary endpoint.

- 동등성 margin: 기허가된 폴리트로핀알파 바이오시밀러의 동등성 마진(3.0-3.4)과 해당 제품들의 투여 시 채취된 난자 수의 범위(6.8-15.7개)를 고려시, 인정 가능하다고 판단됨(신청 품목 동등성 마진 ± 2.9개, 8.38-14.18개 해당)

2. 유효성

- 아폴리아 및 고날-에프 치료군간에 채취한 난모세포 수의 차이에 대한 95% CI(-1.34, 1.32)는 설정한 동등성 마진 ±2.9 내에 포함되어 동등성을 입증하였음
- 2차 유효성 평가변수들은 대부분 유의한 치료군간 차이를 나타내지 않아, 1차 평가변수의 유익성을 지지함.

3. 안전성

- 전체적으로 아폴리아는 대조약인 고날-에프와 유사한 종류의 AE를 나타냈으며, 예상하지 못한 이상반응은 관찰되지 않음
- 아폴리아는 고날-에프에 비해 Cycle 1에서의 OHSS 발생률이 높았음. 다만, 다음의 이유로, FIN3001에서 보고된 OHSS의 군 간 차이는 임상적으로 유의한 영향이 없고, 제품 자체의 차이가 아닌 것으로 판단됨
  - FIN3001: 경증-중등증 OHSS는 시험군에서 대조군에 비해 발생률이 더 높았으나, 이는 복통, 오심 등과 같은 피험자의 주관적인 증상에 따라 결정되는 것으로, 피험자 비맹검에 따른 바이어스 개입 가능성이 있음. 실제로 Cycle 2에서는 두 군간 OHSS 발생률에 차이가 없었으며, 복수와 객관적 검사 수치로 결정되는 중증 OHSS는 두 군 간에 차이가 없었음.
  - FIN3002: 두 군 간에 OHSS 차이는 없었으며, 발생률은 알려진 수치와 유사함
  - 시판후 사용 경험: 신청 품목의 OHSS 발생률은 알려진 수치와 유사함

4. 면역원성

- 두 약물 모두 ADA가 발생하지 않았음

	5. 기타 • 다회투여 제형과 일회용 제형의 차이: 두 군에서 r-hFSH 전체 용량은 유의한 차이가 없었음

6.3.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- FIIN3001 시험에서, 일차 평가 변수는 치료 말미 이후에 채취된 난자의 수를 측정하여 ART 환자의 치료에 있어 고날-에프와 비교한 아폴리아의 임상적 유효성을 평가하기 위한 것이다. 채취된 난자의 평균 수치는 아폴리아 군에서 10.65 및 고날-에프군에서 10.36이었다. 아폴리아 및 고날-에프군간에 유의미한 차이는 관찰되지 않았다; 일차 평가 변수는 2 치료 군간에 통계적으로 동등하였다. 이 3상 시험은 시험군간에 통계적으로 유의미한 동등성을 보이기 위한 검정력을 보였다. 시험 계획서에 정의된 범주에 따른 전향적으로 정의된 동등성 한계 (± 2.9)가 초과되지 않았다. 요약하면, 해당 결과는 아폴리아 및 고날-에프군간의 동등성을 입증하였다.

표 7: 일차 유효성 평가 변수 – 3 상

PP=368 (FAS=407)	아폴리아		고날-에프
PP 집단	**N=220**		**N=113**
# 채취된 난자	10.8 ± 5.11		10.6 ± 6.06
치료 차이		0.27	
(95% CI)*		(-1.34; 1.32)	
P 값		0.0003	
FAS 집단	**N=246**		**N=123**
# 채취된 난자	10.7 ± 5.62		104 ± 6.14
치료 차이		0.29	
(95% CI)*		(-1.29; 1.34)	
P 값		0.0003	

The CI presented in this table were calculated using SAS-generated 95% Bootstrap-t CI.
Source: Module 5.3.5.1, FIN3001 Addendum 2, Tables EP01T_PPROT, EP01T_FAS

이 결과는 2차 치료 주기의 관찰 결과에 의해 확인되었다. 표 8에 보여진 바대로, 채취된 난자의 수는 두 시험군간에 수치적으로 동등하였다. 2차 치료 주기의 결과가 기술적으로만 분석되었기 때문에, 통계적 분석을 위한 신뢰 구간 및 p-값은 계산되지 않았다.

표 8: 일차 유효성 평가 변수 – 2 차 치료 주기

APP=123	아폴리아		고날-에프
SAS 집단	**N=72**		**N=38**
# 채취된 난자	10.38 ± 4.21		10.08 ± 5.28
치료 차이		0.296	

The CI presented in this table were calculated using SAS-generated 95% Bootstrap-t CI.
Source: Module 5.3.5.1, FIN3001 Addendum 2, Table EP01T_C2_SAF2

- 이차 평가 변수 결과는 FAS 및 PP 집단에서 유사하였으며 아폴리아 및 고날-에프군에서 통계적으로 유의미한 차이가 없었다.

- 난자의 질(표9)은 FIN 3001 시험의 양 치료군의 대부분의 FAS 환자(75.7% 대 75.3%)에서 "성숙한(mature)"로 평가되었다. 핵 성숙도는 대부분 메타기 2였다 (83.4% 대 83.3%).

- 관찰된 주요 배아의 질 파라미터에 대해(제 2일의 분할 세포의 수; 제 2일의 다핵화 존재), 아폴리아의 임상 결과는 고날-에프와 유사하였다. 아폴리아 군에서 더 적은 동등한 크기의 분할 세포가 있었다(58.1% 대 65.7%); 하지만, 우세 절편(1-20 분열)에 있어 고날-에프군의 제 2일에서 더 높은 분할이 보여졌다 (58.6% 대 66.7%) (PP 집단).
- 1차 치료 주기에서, 환자의 용량 노출은 아폴리아 및 고날-에프 치료 양쪽에서 매우 유사하였다 (표 11). r-hFSH 자극 일수뿐만 아니라 r-hFSH 전체 투여 용량 모두 두 치료 군간에 거의 동등하였다.
- 1차 치료 주기 동안, 비-반응자의 수와 주기 취소 수는 치료 군간에 유의미하게 차이가 없었다 (표12). 예상된 바대로, 착상률은 아폴리아 및 고날-에프 군간에 매우 유사하게 관찰되었다. 배아 이식을 한 거의 동일한 비율의 환자가 두 시험군에서 관찰되었다. 그에 따라, 배아 이식을 수행한 환자의 수에 기반하여 계산된 임상 임신율은 두 군간에 유의미한 차이가 없었다.
- 마지막으로, 환자에게 가장 중요한 임상 결과로서, 진행중 임신과 정상 출산률이 아폴리아 및 고날-에프 치료 간에 유의미한 차이를 보이지 않았다.
- 각 환자의 FSH 수준이 방문 1, 3 및 5와 hCG 투여일에 측정되었다. 방문 5 및 hCG 투여 일에서, 유의미한 차이가 관찰되었다; 아폴리아 군에서 더 높은 FSH 수준이 보였다. 일차 및 이차 임상 평가 변수에서 어떠한 불균형을 보이지 않았기 때문에 FSH 수준에 대한 이러한 차이는 임상적으로 유의미한 것으로 보이지 않는다. 이러한 차이는 2차 치료 주기에서 더 이상 유의미하지 않았다는 점에 유의해야 한다.

- 특정 약력학 평가 변수에서 아폴리아 및 고날-에프에 대한 통계적으로 유의미한 차이 없이 유사한 수치가 얻어졌다.

표 14: 2 차 평가 변수 PD 파라미터 (FAS 및 PP)

	아폴리아	고날-에프	P 값 (CI)
FAS	**N=246**	**N=123**	
hCG 투여일의 난포			
≥12 mm	11.8 ±4.73	11.1 ±4.23	0.2264[1]
≥15 mm	8.3 ±3.81	7.7 ±3.60	0.1338[1]
≥17 mm	4.9 ±3.29	4.5 ±2.71	0.2917[1]
E2* - 제 8 일	3958.9 ±3699.4	3234.0 ±2428.1	0.2260[1]
E2* - hCG 투여일	8982.3 ±6535.3	7704.2 ±5345.8	0.0866[1]
PP	**N=220**	**N=113**	
hCG 투여일의 난포			
≥12 mm	11.8 ±4.33	11.2 ±4.12	0.2937[1]
≥15 mm	8.2 ±3.62	7.8 ±3.49	0.2299[1]
≥17 mm	4.9 ±3.25	4.6 ±2.74	0.6779[1]
E2* - 제 8 일	3879.7 ±3607.0	3184.8 ±2422.3	0.2311[1]
E2* - hCG 투여일	9019.6 ±6622.4	7928.4 ±5349.9	0.1977[1]

[하위군 분석]

- 특정 하위 집단에 있어 3상 프로그램의 유효성 결과를 여기에 요약한다. 정식 하위-집단 분석은 3상 시험 FIN3001에 대해 수행되지 않았다. 일반적으로, 이 분석에서 관련 하위-집단에 걸쳐 치료 효과가 일관적으로 관찰되었음이 입증되었다.
- 민족성: 일차 유효성 집단간에, 일차 평가 변수에 있어 주목한 만한 차이가 없었다.

- 연령: 35세 이하의 환자와 35세를 초과한 환자 사이에 TOC에 있어 임상 치료율에 있어 두 치료 군간에 유의할 만한 차이점이 없었다.

표 16: 연령으로 층화한 난자의 수, FIN3001 시험

연령	FAS 집단		PP 집단	
	아폴리아	고날-에프	아폴리아	고날-에프
≤35 세	N = 193	N = 95	N = 171	N = 88
난자의 수 (SD)	10.9 ±5.83	10.4 ±5.15	11.0 ±5.27	10.6±5.02
>35 세	N = 53	N = 28	N = 49	N = 25
난자의 수 (SD)	9.9 ±4.80	10.3 ±8.85	10.3 ±4.52	10.6 ±8.93

Source: Module 5.3.5.1, FIN3001 Addendum 2, Table ES14TAGEGR1_FAS, ES14TAGEGR1_PPROT

- 지역: 모든 국가에서 전반적으로, FAS 및 PP 집단에서, 채취된 난자의 수는 고날-에프 군과 비교시 아폴리아 군에서 정의된 동등성 한계 이내에 있었다.
- 체중: 일차 유효성 집단간에, 0-75 및 75-100 백분위수에 있어 환자의 동등 분포와 더불어 체중 분포에 있어 차이가 없었다. 각 체중 백분위수 하위군에 대한 채취된 난자의 수는 치료 군간에 유사하였으며 전체 집단에 대한 치료 군의 유효성 결과와 유사하였다

6.3.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 일반적으로, 아폴리아는 내약성이 좋았으며 대조 약물인 고날-에프에 대해 유사한 AE 프로파일을 보였다 (3상 시험).

  FIN3001 시험의 1차 치료 주기에서, 치료와 관련된 가능성이 있거나 명확히 가능성이 있는 AE의 발생율은 아폴리아 치료군에서 64.3% 및 고날-에프 군에서 53.7%였다. 치료 관련 AE의 대부분은 강도 측면에서 경증 혹은 중등증이었으며 모든 환자가 후유증없이 회복되었다.

  과거의 비-임상 및 임상 시험에 기반하여, 주사 부위 반응 및 난소 과자극 증후군(OHSS)이 모니터링 되었으며 심도 깊게 평가되었다.

  주사 부위 반응과 관련하여, 3상 시험의 결과는 아폴리아 치료군의 반응 발생률이 고날-에프 치료군에서 관찰된 발생률과 유사함을 가리킨다. 관찰된 반응의 유형에 있어 시험 군간에 일부 차이가 관찰되었다: 주사 부위 홍반 (아폴리아 27.3% 대 고날-에프 35.8%), 주사 부위 통증 (15.7% 대 17.1%) 및 주사 부위 부종 (6.0% 대 8.1%)이 고날 에프 군에서 흔하게 관찰되었으며, 반면 주사 부위 혈종 (24.1% 대 15.4%)는 아폴리아 군에서 더 높았다.

  시험 약물 치료와 더불어 시험 약물을 동반한 치료효과 이외의 건강의 전신적 상태, 기저 염증 질환 혹은 생활방식과 같은 여러 기타 상태가 효과에 영향을 줄 수 있으므로 ART 환자의 OHSS 분석은 복잡하다. 전반적으로 ART 집단에서 치료 용량을 사용시 SC 노출에 대해 관찰된 OHSS 발생률은 대조약에서 관찰된 것과 유사하였으며 강도면에서 거의 전체적으로 경증 혹은 중등증이었으며 ART 요법에서 FSH의 치료 동안 이전에 보고된 사항과 일치하기 때문에 주요한 임상적 유의성으로 간주되지 않았다

[면역원성]

- 아폴리아 혹은 고날-에프 투여 이후 항-폴리트로핀 항체의 검출을 위하여, 스크리닝 분석에 기반한 SPR이 개발되었다. 스크리닝 분석 민감도가 정의되었다; 해당 분석은 완전히 밸리데이션되었다. 항-FSH 항체 분석의 결과는 상대 반응 유닛으로 표시되었으며 (relRU), 2개의 특이적인 항-FSH 항체 혼합물을 활용한 표준 곡선에서 계산한 항체 동량 µg/Ml로 표시되었다. 이러한 관련 결과 파라미터는 개별 베이스라인 수준을 초과하는 항-FSH 항체 적정의 증가였다. 평균 면역원성(relRU)은 베이스라인에서 아폴리아 및 고날-에프 치료군에서 유사하였다(각각, 42.2 relRU 및 39.45 relRU). 더욱 중요한 사항은, 각 FSH 제제의 치료 이후 혹은 치료

도중 유의미한 변화가 관찰되지 않았다는 것이다 (FSH 치료 이후 3주에서 8주까지의 방문 9 및 11과 비교시 FSH 투여 이전 방문3).

표 29: 면역원성 요약 – 1 차 치료 주기

면역원성 자료 (평균 relRU)							
SAS 치료	방문	실제 수치			베이스라인에서 변화		
		n	평균	SD	n	평균	SD
아폴리아	3	247	42.2	43.87	--	--	--
	9	219	40.4	43.80	219	-1.3	9.02
	11	192	42.2	42.07	192	-0.8	8.74
고날-에프	3	121	39.6	30.36	--	--	--
	9	106	39.6	30.47	106	-0.7	9.89
	11	114	38.8	29.40	103	-0.9	10.18

- EMA 과학적 조언에서 추가적인 ART 주기를 수행하는 1차 치료주기에서 임신하지 못한 환자들에 대한 면역원성의 조사가 권고되었다. 그에 따라, 1차 치료 주기에서 임신하지 못한 환자들의 2차 치료 주기에서 면역원성 평가가 수행되었다. 이 환자들은 1차 치료 주기동안 치료받은 것과 동일한 FSH 제제 -아폴리아 혹은 고날-에프-로 치료되었다. 2차 치료 주기에서, 면역원성 결과의 평균은 베이스라인에서 아폴리아 및 고날-에프 치료군에서와 마찬가지로 유사하였다 (각각 37.8 relRU 및 35.5 relRU). 1차 치료주기에서와 같이, FSH 치료 이후 혹은 도중에 변화가 관찰되지 않았다 (방문 9 및 11과 비교시 방문1). 1차 및 2차 치료 주기를 비교시에 relRU의 증가가 관찰되지 않았으며, 이는 재-노출이 면역원성을 증가시키지 않음을 의미한다.

표 30: 면역원성 요약 – 2 차 치료 주기

면역 원성 자료: 평균 relRU							
치료	방문	실제 수치			베이스라인에서 변화		
		n	평균	SD	n	평균	SD
아폴리아	방문 3	72	37.8	30.52	--	--	--
	방문 9	67	38.6	30.74	67	0.30	6.86
	방문 11	58	41.8	32.17	58	1.80	7.47
고날-에프	방문 3	37	35.5	21.55	--	--	--
	방문 9	33	35.2	22.32	33	0.21	7.61
	방문 11	35	37.9	25.37	35	2.27	6.43

6.4. 가교자료 : 해당 사항 없음

6.5. 임상에 대한 심사자의견

- 임상 1상에서의 약동학적 동등성을 입증하였음.
- 임상 3상 시험 결과,
  - Cycle 1에서 채취된 난모세포의 수는 시험군에서 10.8±5.11, EU고날-에프군에서 10.6±6.06였고, 치료군 간 차이에 대한 95% CI는 [-1.34, 1.32]로, 사전에 정의된 동등성 범위[-2.9, 2.9] 내에 포함되어 동등성을 입증하였음
  - 신청 품목은 대조약인 고날-에프와 임상적으로 의미 있는 안전성 프로파일의 차이를 나타내지 않았음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- EMA : 2014.03.27.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 고날-에프펜주와의 비교표 제출

위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)유영제약	허가일	2020.10.29.
제품명	벰폴라프리필드펜(폴리트로핀 알파, 유전자재조합)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	v1.0
주성분 및 함량	폴리트로핀알파(재조합인간난포자극호르몬) 75 아이.유 폴리트로핀알파(재조합인간난포자극호르몬) 150 아이.유 폴리트로핀알파(재조합인간난포자극호르몬) 225 아이.유 폴리트로핀알파(재조합인간난포자극호르몬) 300 아이.유 폴리트로핀알파(재조합인간난포자극호르몬) 450 아이.유		
효능·효과	1. 보조생식 프로그램(즉, In vitro fertilization/embryo transfer: IVF/ET, gamete intra-fallopian transfer; GIFT, zygote intra-fallopian transfer: ZIFT, intracytoplasmic sperm injection: ICSI) 실시 중 다수의 난포를 성숙시키기 위한 조절된 난소과자극(controlled ovarian hyperstimulation) 2. Clomiphene citrate로 치료되지 않은 여성의 무배란증 (다낭성난소질환(PCOD)을 포함하는 WHO 그룹 II에 해당하는 환자들)		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
난소과자극증후군(OHSS)	- 안전성 정보의 신속 보고, 정기적인 최신 안전성 정보 보고 등 - 사용성적조사 (4년)	첨부문서 환자용사용설명서 전문가용설명자료
아나필락시스 반응을 포함한 과민반응		
혈전색전성 사건		
천식악화		
다태임신		
남성의 여성형 유방		
2. 중요한 잠재적 위해성		
효과부족을 야기할 수 있는 면역원성	- 안전성 정보의 신속 보고, 정기적인 최신 안전성 정보 보고 등 - 사용성적조사 (4년)	전문가용설명자료
유방암		첨부문서 환자용사용설명서 전문가용설명자료

기타 생식기계 암		첨부문서 환자용사용설명서 전문가용설명자료
자궁외 임신		첨부문서
선천성 기형		첨부문서
3. 중요한 부족정보		
42세를 초과하는 여성 환자에 사용	- 안전성 정보의 신속 보고, 정기적인 최신 안전성 정보 보고 등 - 사용성적조사 (4년)	전문가용설명자료
위해성 완화조치방법		
• 첨부문서(안) • 환자용사용설명서 • 의료인용 사용설명서		