의약품 품목허가 보고서

접수일자		2020.08.28.	접수번호	20200184467
신청구분		자료제출의약품 (□ 최초, ■ 변경)		
신 청 인 (회사명)		한국화이자제약㈜		
제 품 명		베네픽스주(혈액응고인자IX, 노나코그-알파 (유전자재조합))		
주성분명 (원료의약품등록번호)		혈액응고인자IX, 노나코그-알파(유전자재조합)(숙주:CHODUKX-B11세포)(발현벡터:pMT2-IX,pEA-PACE-SOL)		
제조/수입 품목		수입		
제형/함량		용액용동결건조분말주사제 / 250, 500, 1000, 2000, 3000 아이유		
최종 허가사항	허가일자	2006.06.15.		
	효능·효과	붙임1. 참조		
	용법·용량	붙임1. 참조		
	사용상의 주의사항	붙임1. 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임1. 참조		
	허가조건	붙임1. 참조		
국외 허가현황		-		
허가부서		첨단제품허가담당관	허가담당자	황윤미, 남주선, 정현철
심사부서		생물제제과	심사담당자	임종미, 지승완, 김재옥 최인근
GMP* 평가부서		-	GMP 담당자	-

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 : 붙임 2 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

혈우병 B(선천성 IX인자 결핍증 또는 크리스마스병(Christmas disease)) 환자의,
- 출혈 에피소드(episodes)의 억제 및 예방(외과적 수술시 출혈억제 및 예방 포함)
- 일상적 예방요법(routine prophylaxis)으로서 출혈 에피소드의 빈도 감소

○ 용법·용량

이 약은 혈우병 B에 대한 치료경험이 있는 의사의 감독 하에 투여하여야 한다.

이 약을 포함한 모든 IX 인자 제제는 각 개인에게 맞는 용량으로 투여하여야 한다. 모든 IX 인자 제제의 용량 및 투여기간은 IX 인자 결핍정도, 출혈 부위 및 범위, 환자의 임상적 상태에 따라 결정된다.

이 약의 투여용량은 혈장유래 IX 인자 제제의 투여용량과 다를 수도 있다.

특히 수술의 경우, 요구되는 IX 인자 활성농도를 확보하기 위해서는 IX 인자 활성평가를 이용한 정확한 모니터링을 해야 된다. 투여용량을 적절히 조절하기 위해서는 환자의 임상적 상태뿐만 아니라 IX 인자 활성도, 약력학적 인자(반감기 및 회복수치)를 고려하여야 한다.

용량 계산식

IX 인자의 IU 요구량(IU)	=	체중 (kg)	×	요구되는 IX 인자 증가치 (% 또는 IU/dL)	×	측정한 회복수치의 역수 (IU/dL 당 IU/kg)

단, 억제인자가 존재할 경우는 더 많은 용량이 요구될 수도 있다.

● 청소년/성인의 경우(만 12세 이상)

약동학 평가결과, IX 인자 순환활성도의 평균적인 증가치는 이 약 1 IU/kg 체중 당 0.8±0.2 IU/dL(분포범위: 0.4-1.2 IU/dL)였다. 이러한 경우의 용량 계산식은 다음과 같다:

IX 인자 IU 요구량 (IU)	=	체중 (kg)	×	요구되는 IX 인자 증가치 (% 또는 IU/dL)	×	1.3 (IU/dL 당 IU/kg)

● 어린이(만 12미만)의 경우

어린이의 경우 IX 인자 순환활성도의 평균적인 증가치는 이 약 1 IU/kg 체중 당 0.7±0.3 IU/dL(분포범위: 0.2-2.1 IU/dL; 중앙값: IU/kg 당 0.6 IU/dL)였다. 이러한 경우의 용량 계산식은 다음과 같다:

IX 인자 IU 요구량	=	체중	×	요구되는 IX 인자 증가치	×	1.4

(IU) (kg) (% 또는 IU/dL) (IU/dL 당 IU/kg)

● 출혈 에피소드 및 수술의 경우

다음 표에 기록된 출혈의 경우에는 IX 인자 활성도가 해당기간 동안에 주어진 혈장활성농도(% 또는 IU/dL)이하로 떨어지지 않도록 한다.

출혈 유형	요구되는 순환 IX인자 활성도 (% 또는 IU/dL)	투여 간격 (시간)	투여 기간 (일)
경미한 출혈 비복합성 혈관절증, 표재성 근 또는 연조직	20 - 30	12 -24	1 - 2
중증도의 출혈 근내 또는 연조직 박리, 점막, 발치, 혈뇨	25 - 50	12- 24	출혈이 멎고 회복이 시작될 때까지 투여 (약 2-7일)
심한 출혈 인두, 후인두, 후복막, CNS, 수술	50-100	12- 24	7- 10

● 예방적 용량

일반적인 이차예방에 대한 임상시험에서의 평균용량은 40IU/kg(13~78IU/kg)을 3~4일 간격으로 투여한 것이었다. 소아 환자의 경우에는 투여간격을 좁히거나 용량을 증가시킬 필요가 있다.

● 일상적 예방요법의 경우

만 12 세 이상에 대해 출혈을 장기적으로 예방하기 위해서는 주 1 회 100 IU/kg 투여요법이 권장된다. 환자의 임상적 반응에 따라 용법 조정(용량 또는 빈도)이 필요하다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에게는 투여하지 말 것

1) 이 약 성분에 과민반응의 병력이 있는 환자

2) 햄스터 단백질에 과민반응의 병력이 있는 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 과민반응

이 약을 포함하여 모든 IX 인자 제제에 대해 아나필락시스를 포함한 알레르기 형태의 과민반응이 보고되었다. 이는 때때로 IX 인자 억제인자의 생성과 일시적으로 밀접하게 연관되어 발생하였다. 따라서 두드러기, 전신적 담마진, 오한(경직), 홍조, 혈관부종, 가슴조임, 후두경련, 기관지연축, 호흡곤란, 천명, 실신, 저혈압, 빈맥, 흐린 시력, 아나필락시스 등의 과민반응 초기증상 및 징후에 대해 환자에게 알려주어야 한다. 만약 알레르기성 또는 아나필락시스성 반응이 발생하면 이 약의 투여를 즉시 중지하고 쇼크 치료를 포함한 적절한 의료적 처치를 해야 한다. 이러한 증상이 나타날 경우, 환자는 이 약의 사용을 중지하고 의사와 상담하도록 하며 반응의 종류 및 정도에 따라 즉각적인 응급처치를 구할 것을 알려주어야 한다.

IX 인자 억제인자를 가지고 있고 IX 인자에 대한 알레르기 반응의 병력이 있는 혈우병 B 환자에게 IX 인자 제제를 투여한 경우, 면역내성유도에 따른 신증후군이 보고되었다. 면역내성유도에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

중증 알레르기 반응이 나타나면, 다른 지혈방법이 고려되어야 한다.

3. 이상반응

1) 아래의 표는 이전 치료경험이 있는 환자 및 이전에 치료를 받은 적이 없는 환자에 대한 임상시험에서 보고된 이상반응과 시판 후 사용에서 확인된 이상반응이다. 빈도는 임상시험의 287 명 환자에 대한 통합자료에서 이 약의 인과관계와 상관없이 나타난 사례들을 근거로 한다.

[표 1] 이상반응 표

기관계	매우 흔하게 (≥ 1/10)	흔하게 (≥1/100 - <1/10)	흔하지 않게 (≥1/1,000 - <1/100)	빈도불명 (기존의 자료로 평가할 수 없음)
감염			주입부위연조직염[k]	
혈액 및 림프계		IX인자 억제[c]		
면역계		과민반응[d]		아나필락시스 반응[o]
신경계	두통[a]	어지러움, 미각이상	졸음, 떨림	
눈			시각장애[l]	
심장			빈맥[m]	
혈관계		정맥염, 저혈압[e], 홍조[f]		상대정맥증후군[o,p], 심부정맥혈전증[o] , 혈전증[o], 혈전정맥염[o]
호흡기계, 흉부 및 종격	기침[b]		호흡곤란	
위장관	구토	구역		
피부 및 피하조직		발진[g]; 두드러기		
신장 및 비뇨기계			신경색증[n]	
전신 및 투여부위	발열	가슴불편감[h], 주입부위반응[j], 주입부위통증[i]	오한	불충분한 치료 반응[o]
검사				불충분한 IX인자 회복[o,q]
기타				후두부종, 청색증

[a] 편두통, 부비동 두통 포함

[b] 젖은 기침 포함

[c] 저역가 일과성 억제인자 생성 및 고역가 억제인자 생성

[d] 약물 과민반응, 혈관부종, 기관지연축, 천명, 호흡곤란, 후두경련 포함

[e] 혈압감소 포함

[f] 안면홍조, 열감, 피부온감 포함

[g] 반점발진, 구진발진, 반점구진발진 포함

[h] 흉통, 가슴조임 포함

[i] 주입부위 가려움, 주입부위 홍반 포함
[j] 주사부위 통증, 주입부위 불편감 포함
[k] 연조직염 포함
[l] 섬광암점, 흐린시력 포함
[m] 심장박동수 증가, 동성빈맥 포함
[n] C형 간염항체 양성환자 한 명에서 출혈증상에 이 약 투여의 12일 후 발생. 이 약과 경색과의 관계는 불명확하다.
[o] 시판후 확인된 이상반응
[p] 중심정맥카테터를 통해 이 약을 지속주입 받은 중증의 신생아에게서 상대정맥 증후군
[q] MedDRA 17.1 PT 에 해당하는 용어가 없어, 보고된 용어 그대로 사용

이 약의 투여와 관련된다고 판단되는 의심스러운 과민반응이 발생하면 주입속도를 늦추거나 투여를 중단해야 한다.

억제인자 생성: B 형 혈우병 환자는 중화항체(억제인자)를 생성할 수 있다.

2) 국내 사용성적조사에서 확인된 유해사례

- 국내에서 6년 동안 혈우병 B환자 178명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사 결과, 유해사례 발현율은 5.06%(9명/178명, 12건)이었고, 이 중 본제와 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 1.12%(2명/178명, 3건)이며, 부적절한 치료반응 0.56%(1명/178명, 1건), SGOT 및 SGPT증가 0.56%(1명/178명, 2건)이 보고되었다. 중대한 유해사례 발현율은 2.25%(4명/178명, 5건)이며, 뇌출혈 1.12%(2명/178명, 2건), 혈우병성 관절병증 0.56%(1명/178명, 1건), 대장암종 0.56%(1명/178명, 1건), 부적절한 치료반응 0.56%(1명/178명, 1건)이 보고되었다.

- 중대한 약물유해반응 발현율은 0.56%(1/178명, 1건)으로 부적절한 치료반응이었다.

- 예상하지 못한 유해사례는 5.06%(9/178명, 10건) 발생하였으며, 뇌출혈 2건, SGOT 증가 1건, SGPT 증가 1건, 감기 1건, 관절통 1건, 구내염 1건, 대장암종 1건, 두통 1건, 부적절한 치료반응 1건이 발생하였다.

- 예상하지 못한 약물유해반응은 발현율은 0.56%(1명/178명, 2건)으로, SGOT 및 SGPT 증가였다. 이 중 중대하고 예상하지 못한 약물유해반응은 없었다.

- 이중 중대하고 예상하지 못한 유해사례는 1.69%(3/178명, 4건) 발생하였으며, 뇌출혈 2건, 대장암종 1건, 부적절한 치료반응 1건이었다.

4. 일반적 주의

1) 혈전증

II, VII, IX, X 인자를 함유한 사람혈장유래 IX 인자 복합 농축물의 투여는 병력적으로 혈전색전성 합병증의 발생과 관련되어 있었다. 비록 이 약에는 IX 인자를 제외한 다른 응고인자는 없지만, IX 인자를 함유한 다른 제제에서 관찰된 혈전증과 파종성 혈관내응고(DIC)를 유발할 가능성이 있다는 것을 인식해야 한다. 혈전색전성 합병증을 유발할 가능성이 있으므로 간 질환자, 수술 후 환자, 신생아 또는 혈전색전증 및 파종성 혈관내 응고증(DIC)이 있는 환자에게 이 약 투여 시에는 주의해야 한다. 이 약의 지속적 정맥주입 투여의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 중심정맥 카테터를 통해 이 약을 지속정맥주입 받은 중증의 신생아에게서 생명을 위협하는 상대정맥 (SVC) 증후군을 포함하는 혈전사례가 시판 후

조사에서 보고되었다. 각각의 경우에 대하여 이 약 치료의 유익성을 합병증의 위험성과 대비하여 고려하여야 한다.

2) 활성-중화항체(억제인자)

IX 인자를 함유한 제제로 치료받은 환자에게는 활성 중화항체(억제인자)가 발견되었다. 모든 IX 인자 제제와 마찬가지로, 이 약을 사용하는 환자에서 IX 인자 억제인자가 발견되는지 모니터링해야 한다. IX 인자 억제인자를 지닌 환자의 경우 차후 IX 인자 투여시 아나필락시스의 위험성이 증가될 수도 있다. 알레르기 반응이 나타난 환자에 대해서는 억제인자 생성여부를 평가해야 한다. 예비적인 정보에 의하면 환자의 IX 인자 유전자에서의 결손변이 존재와 억제인자 형성 및 급성 과민반응의 위험성 증가 사이에 연관성이 있을 수 있다고 한다. 특히, 처음 치료를 시작하는 초기에는 IX 인자 결손변이를 지닌 환자의 경우 급성 과민반응의 증상 및 징후에 대해 자세히 조사해야 한다. IX 인자 농축물로 인한 알레르기 반응의 잠재성을 고려할 때에, 알레르기 반응에 대한 적절한 의료적 처치가 가능한 의료기관에서 IX 인자의 최초투여(대략 10-20)를 시행하여야 한다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

동물의 생식능력 및 수유에 대한 연구는 수행되지 않았다. 임부 및 수유부에게 IX 인자 제제를 사용한 경험은 충분하지 않다. 따라서 이 약은 임부 및 수유부에게 반드시 필요한 경우에만 투여해야 한다.

6. 소아에 대한 투여

이전 치료경험이 있는 소아 환자군 및 이전 치료경험이 없는 소아 환자군에 대한 안전성 및 유효성이 입증된 바 있다.

어린이에 대한 용량 정보는 '용법•용량' 항을 참조한다.

7. 고령자에 대한 투여

고령자가 젊은 환자와 다르게 반응하는지를 판단하기 위한 이 약의 임상시험에는 65 세 이상의 환자가 충분히 포함되지 않았다. 이 약을 투여받는 모든 환자와 마찬가지로, 고령자에 대해서도 용량을 개별적으로 선택하여야 한다.

8. 과량투여시의 처치

재조합 혈액응고인자 IX 제제의 과량투여시 보고된 증상은 없다.

9. 적용상의 주의

이 약은 동결건조된 가루를 제공된 용제로 용해하여 재구성한 후 정맥투여 한다. 몇 분에 걸쳐 주사해야 한다. 주입 속도는 환자의 순응 정도에 따라 결정한다.

지속적 정맥주입투여의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

이 약의 투여로 튜브 또는 주사기 내 적혈구의 응집이 보고되었다. 이 현상과 관련된 부작용은 보고되지 않았다. 응집 가능성을 최소화하기 위해서는 튜브로 들어오는 혈액의 양을 제한하는 것이 중요하다. 주사기로 혈액이 들어가면 안된다. 만약 튜브 또는 주사기 내에서 적혈구 응집현상이 나타날 경우에는 모두(튜브, 주사기 및 용해된 약물) 버리고 새로운 것으로 다시 주입해야 한다.

이 약은 폴리소르베이트 80 을 함유하고 있으며, 재구성시, 폴리소르베이트 80 은 염화비닐(PVC)로부터 DEHP(di-2 (ethylhexyl)phthalate)의 추출 비율을 증가시키는 것으로 알려져 있다. 이 약의 조제 및 투여시, 재구성 후 PVC 용기에서 경과한 보관시간을 포함하여, 이를 고려해야 한다. 사용법을 준수하는 것이 중요하다.

이 약은 이 약의 포장에 제공된 인퓨전세트와 용제가 들어있는 프리필드 주사기 또는 일회용 멸균 플라스틱주사기를 사용하여 투여되어야 하며, 바이알 내의 용액을 취할 때에는 바이알 어뎁터를 사용하여야 한다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

이 약은 동결을 피해야 한다. 재구성된 액은 3 시간 이내에 주사해야 하며 투여 전까지는 실온에서 보관 가능하다.

11. 기타

1) 발암, 변이 및 수태능: 이 약은 Ames 분석에서 돌연변이원성을 나타내지 않았으며 염색체 이상분석에서 nonclastogenic 으로 나타났다. 발암성과 수태능 장애에 대한 연구 자료는 없다.

2) 베네픽스주 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU, 3000 IU 는 표시역가이며 이 약 1 바이알 당 혈액응고인자 IX 의 실제 역가는 각 바이알의 라벨 및 포장박스에 표기한다.

3) 임상시험

(1) 이전 치료경험이 있는 환자를 대상으로 한 임상시험

임상시험 디자인 및 임상시험대상자 정보
이전 치료경험이 있는 중등증(FIX 활성: 1-5%)에서 중증(FIX 활성: 1% 미만)의 혈우병 B 환자를 대상으로 한, 재조합 혈액응고인자 IX (rFIX)에 대한 공개, 다기관 임상시험
투여용량 및 결과
이전 치료경험이 있는 환자 56명은 이 약을 약 20,900,000 IU 투여받았다. 노출일의 중앙값은 83.5일이었다. 이 중 55명은 출혈발생시 1회 주입당 42.8 IU/kg의 중앙값(6.5-224.6 IU/kg, 평균 46.6±23.5 IU/kg)으로 투여 받았다. 출혈발생에 투여된 총 주입 중 88%가 우수(excellent) 또는 만족(good)으로 평가되었다. 전체 출혈발생 중 81%는 이 약 단회투여로 관리되었다. 총 20명의 이전 치료경험이 있는 환자가 시험기간 동안 이차예방을 위해 일정간격으로 rFIX를 투여 받았다. 19명의 환자들은 총 345개월 (345 Patient-months)동안 일반적인 이차 예방(routine secondary prophylaxis)을 위해 rFIX를 투여 받았다. 19명의 환자들에서 사용한 평균 투여량은 40.3 IU/kg(13-78 IU/kg)이었다. 환자 1 명의 경우 주 1회로 투여 받았으며, 21개월동안 평균 용량 33.3 IU/kg을 사용했다. 반응 중 93%는 우수(excellent) 또는 효과적(effective)으로 평가되었다.

(2) 수술에 대한 임상시험

임상시험 디자인 및 임상시험대상자 정보
전 치료경험이 있는 경증, 중등도 및 중증의 혈우병 B 환자를 대상으로 한 선택적 수술(Elective Surgical Procedure)에서의 rFIX 임상시험 28명의 환자에서 36 건의 수술이 시행되었다(13건의 가벼운 수술, 23건의 주요 수술). 12명의 환자에서 13 건의 가벼운 수술이 시행되었다. 가벼운 수술은 모두 펄스(pulse) 대체 요법으로 시행되었다.
투여용량 및 결과
23명의 환자들은 펄스(pulse) 대체 요법으로 27건의 수술을 받았다. 이들 수술에서 수술주기 중(수술 전 및 수술 중) 평균 투여량은 85±32.8 IU/kg(25-154.9 IU/kg)이었다. 수술 후(입원 및 외래) 평균 총 투여량은 63.1±22.0 IU/kg(28.6-129.0 IU/kg)이었다. 주요수술 중 9건은 연속주입 요법으로 시행되었다. 수술 전 볼루스(bolus) 투여(94.1-144.5 IU/kg) 후, 연속주입은 기간범위 1-11일, 주입속도 범위 4.3-8.6 IU/kg/hr로 투여되었다. • 수술주기 중 투여의 반응은 대부분(98%)에서 우수(excellent) 또는 만족(good)으로 평가되었다. • 지혈의 복원 및 유지를 위한 순환 IX 인자 수치는 펄스 대체 및 연속주입 요법으로 도달되었다. • 수술환자 중, 순환 IX 인자 활성 증가의 중앙값은 주입된 IU/kg당 0.7 IU/dL(0.3-1.2 IU/dL, 평균 0.8±0.2 IU/dL)이었다.

(3) 이전 치료경험이 없는 환자를 대상으로 한 임상시험

임상시험 디자인 및 임상시험대상자 정보
이전 치료경험이 없는 중등도 또는 중증의 혈우병 B 환자를 대상으로 한 공개, 단일 코호트 시험 ① 출혈 발생시 투여하는 필요시 투여요법 ② 출혈예방을 위한 일반적 예방요법 ③ 수술적 예방요법
투여용량 및 결과
① 필요시 투여요법 (on-demand treatment) 54명의 환자가 rFIX을 투여받았다. 주입당 투여용량의 중앙값은 62.70 IU/kg(8.20-292.00 IU/kg)이었다. 모든 환자(100%)에서 출혈은 rFIX 투여로 억제되었으며 이 중, 75%는 이 약 단회투여로 관리되었다. 필요시 투여요법에서 rFIX에 대한 반응은 대부분(94.1%) 우수(excellent)/만족(good)으로 평가되었다. ② 일반적 예방요법 (routine prophylaxis) 일차 및 일반적 이차 예방목적(primary and routine secondary prophylaxis)으로 32명의 환자에서 rFIX가 투여되었다. 이 중 24명은 1주에 2회 이상 투여 받았으며 주입당 평균 용량은 72.5±37.1 IU/kg, 평균 예방기간은 13.4±8.2개월이었다. 8 명은 주 1회 투여 받았고 주입당 평균 용량은 75.9±17.9 IU/kg, 평균 예방 기간은 17.6±7.4개월이었다. rFIX의 일반적 예방요법에 대한 대부분의 반응은 우수(excellent)(91.3%), 효과적(effective)(6.4%)으로 평가되었다. ③ 수술적 예방요법 (surgical prophylaxis) 23명의 환자에서 30건의 수술 중 및 수술 후 출혈관리를 위해 rFIX를 투여 받았다. 수술 전 볼루스(bolus)투여용량 범위는 32.3-247.2 IU/kg이었다. 수술주기 중 투여량은 385-23,280 IU범위였다. 지혈을 할 수 있었고, 평가된 모든 사례에서 유효성은 우수(excellent) 또는 만족(good)이었다.

(4) 예방요법에 대한 임상시험

임상시험 디자인 및 임상시험대상자 정보
중등도 또는 중증 혈우병 B(IX 인자 혈장활성도, FIX: C 2%이하) 환자 50명(만 6세-64세)을 대상으로 한, 무작위, 공개, 4 주기에 대한 임상시험
투여용량 및 결과
임상시험대상자는 4개월동안 필요 시 이 약을 투여 받은 이후, 두 가지 예방요법 중 하나의 방법에 무작위 배정되어 4개월 간 유지하였다(주 1회 100 IU/kg 및 주 2회 50 IU/kg). 이후 2개월 동안은 필요한 경우에만 이 약을 재투여했다. 다음 단계로 임상시험대상자는 이전에 배정된 방법과 다른 예방요법에 교차 배정되어 4개월간 치료를 유지하였다. 2가지 예방요법(주 1회 100 IU/kg 및 주 2회 50 IU/kg) 모두 필요시 투여요법에 비해 더 나은 유효성을 보였다. 연간 출혈 발생률(ABR)에서 2가지 예방요법간의 통계적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 평균(±표준편차) 연간출혈발생률은 필요시 투여요법의 1 주기(period 1) 및 2 주기(period 1)에서 34.3(±21.8) 및 31.1(±22.0)이었고, 예방 요법에서는 주 1회 100 IU/kg시 4.4(±10.0) 및 주 2회 50 IU/kg에서 2.8(±5.7)이었다.

일상적 예방요법

임상시험 디자인 및 임상시험대상자 정보
환자 25명(만12세-54세)을 대상으로 필요시 투여요법(on-demand treatment) 대 예방요법을 비교한 공개라벨 임상시험
투여용량 및 결과
공개라벨 임상시험에서 환자 25명(만12세-54세)을 대상으로 매주 1회 100 IU/kg투여의 예방요법과 필요시 투여요법(On-demand treatment)을 비교하였다. 예방요법 기간의 연간출혈발생률(ABR)은 필요시 투여요법 기간의 ABR 보다 유의하게 낮았다(p<0.0001).(평균±표준편차(SD): 3.6±4.6, 중앙값: 2.0; 최소-최대값: 0-13.8 대비 평균±표준편차: 32.9±17.4, 중앙값: 33.6; 최소-최대값: 6.1-69.0).

○ 저장방법 및 사용기간

밀봉용기, 실온보관(2-30℃)
제조일로부터 24개월

1.3 허가조건

재심사 완료(바이오의약품품질관리과-185, 2013.6.13)에 따른 재심사 허가 조건 삭제

1. <2013.6.13. 삭제> 약사법 제34조제4항 및 같은법 시행규칙 제30조제1항제1호 규정에 의한 재심사대상 품목임
   - 재심사기간 : 2006. 6. 15. ~ 2012. 6. 14. (6년)
   - 재심사신청기간 : 2012. 6. 15. ~ 2012. 9. 14.
2. <2013.6.13. 삭제> 신약등의 재심사기준(식품의약품안전청고시 제2004-21호. 2004.3.26)을 준수할 것
3. 최종 완제품의 실제역가를 제품의 포장에 표시기재사항으로 기재할 것
4. 양수자[한국화이자제약(주)]는 양도자[한국와이어스(주)]로부터 당해품목에 대한 행정처분 사항 등 모든 권한 및 책임을 양도자로부터 승계받을 것
5. 만일 정당한 사유없이 상기조건을 이행하지 아니할 경우에는 관련규정에 의거 행정처분할 수 있다

1.4 개량생물의약품 지정 여부

○ 해당없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당없음

1.6 사전검토

○ 해당없음

1.7 검토이력

구 분	품목변경허가	안전성·유효성 기준및시험방법관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료
신청일자	2020.08.28.	2020.08.31.	-	-	-
보완요청일자	2020.11.02. 2021.01.22.	2020.10.28. 2021.01.22.	-	-	-
보완접수일자	2021.01.04. 2021.02.01.	2021.01.04. 2021.02.01.	-	-	-
최종처리일자	2021.02.17.	2021.02.09.	-	-	-

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제5조제2항 [별표1]

Ⅱ. 자료제출의약품, 2)당해품목 허가변경 1. 새로운 효능·효과, 2. 새로운 용법·용량

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																						
	1	2															3				4						5				6		7	8	비고					
		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)	1)	2)																				
1. 새로운 효능·효과	○	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	○	X	△	X	○	X	○	○	주2					
2. 새로운 용법·용량	○	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	△	△	X	△	X	○	X	○	○						
제출 여부	○	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	1)	1)	X	1)	X	○	X	○	○						
면제사유	1) 최초 허가 받은 효능효과 및 용법용량이 포함하는 적응증과 약리작용 및 투여경로가 동일하므로 기허가 자료로 갈음.																																						

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

4. 독성에 관한 자료

바. 기타독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 베네픽스를 주 1회 100IU/kg 사용하는 일상적 예방요법을 뒷받침하기 위해 두 건의 추가 임상시험(B1821010 및 B1821002)이 수행되었으며, 이 임상시험의 안전성 및 유효성 데이터를 근거로 '효능효과', '용법용량' 및 '사용상의 주의사항'을 업데이트 함.
- 만 12세 이상에 대한 일상적 예방요법(100IU/kg, 주1회)의 유효성 및 안정성을 확인할 수 있는 임상시험자료 제출. <참고자료> 혈액응고인자제제(제VIII인자, 제IX인자) 임상시험 가이드라인

[약어 및 정의]

- OD(On-demand) : 필요시 치료

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 베네픽스주(혈액응고IX, 노노코그-알파(유전자재조합))
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 기타의 혈액 및 체액용약
- 신청 효능효과 : 일상적 예방요법 추가
- 신청 용법용량 : 일상적 예방요법(주1회, 100IU/kg) 추가
- 약리작용 기전 : 혈우병 B형(선청성 혈액응고9인자 결핍 또는 크리스마스병) 환자에서의 유전자재조합 혈액응고 IX인자(노나코그-알파) 대체요법

1.2. 기원 및 개발경위

- 베네픽스(노나코그 알파)는 내인성 제9인자(FIX)와 구조적 및 기능적 특성이 유사한 재조합 디옥시리보핵산(DNA) 기반 단백질 치료제임.
- 1997년 2월 11일 미국에서 최초로 승인 받았고 이후 1997년 8월 27일 유럽연합(EU)에서 승인 받음.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- B형 혈우병은 혈액응고 활성이 낮은 유전성 질환임. 이는 생리적 혈액응고 및 지혈을 위한 혈액응고 연속단계의 내인성 경로에서 활성과 관여가 중요한 혈액응고인자인 FIX의 결핍으로 유발됨. 크리스마스병이라고도 하는 이 질환은 X-염색체에서 발견되는 FIX 유전자의 자연적 변이 또는 유전적 변이로 유발되고 자연적 또는 우발적 상해나 수술 외상에 따른 관절, 근육 또는 장기에서의 출혈을 특징으로 함. 세계적으로 남성 정상 출산 3만명당 약 1명에게서 발생하는 것으로 추산됨.
- 현재 B형 혈우병 치료기준은 혈액응고 FIX제품을 사용한 대체요법.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- FIX인자 억제제, 과민반응, 혈전증 등

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당없음

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

- 해당없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당없음

4. 독성에 관한 자료

- 최초 허가 받은 효능효과 및 용법용량이 포함하는 적응증과 약리작용 및 투여경로가 동일하므로 기허가 자료로 갈음

5. 약리작용에 관한 자료

- 최초 허가 받은 효능효과 및 용법용량이 포함하는 적응증과 약리작용 및 투여경로가 동일하므로 기허가 자료로 갈음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

- 일상적 예방요법(주1회, 100IU/kg)에 대한 임상시험 2건
  - B1821010 : 중등증 ~ 중증 B형 혈우병(FIX:C≤2%) 시험대상자들에서 노나코그-알파(베네픽스)의 필요시 치료(on-demand) 및 예방요법간 비교를 위한 공개, 다기관 연구
  - B1821002 : 중등증 ~ 중증 B형 혈우병 시험대상자들에서 재조합 제9응고인자(베네픽스)의 필요시 치료(on-demand) 및 2개의 예방요법간 비교연구, 4상, 공개, 다기관

6.2. 유효성 및 안전성

6.2.1. 유효성·안전성시험 개요

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
3상 (핵심)	B121010 (완료 : 2011-2014)	필요시 치료(OD)와 주1회 100IU/kg예방요법의 유효성 및 안전성 비교, FIX recovery 연구	공개, 다기관	-중등증~중증(FIX≤2%), 남성, ED≥100 PTP -25명(12~54세) => 12세 이상 일상적 예방요법	[기간1] 26주 OD [기간2] 52주 예방 : 100IU/kg [안전성 추적] 4주	up to 86주	<1차 유효성 평가변수> -연간출혈률(ABR) <2차 평가변수> -치료의 반응평가(4점) -출혈치료시 주입 횟수 -예방요법 48시간 이내 출혈 횟수 -평균 주입량 및 총 소비량 <안전성 평가>	• 유효성 -필요시 치료보다 일상 예방용법에서 연간 출혈률을 통계적으로 유의하게 감소 • 안전성 -새로운 안전성 이슈 발생하지 않음. -사망, FIX 억제인자 발생, 과민반응 없었음.
4상	B1821002 (3090A1-	필요시 치료(OD)와	공개, 다기관	-중등증~중증(FIX≤2%)	<4-period> [16주 OD]		<1차 유효성 평가변수> -연간출혈률(ABR)	• 유효성 -예방요법(50IU/kg 주2

	400-WW) (완료 : 2007-2010)	2가지 예방(50IU/kg 주2회, 100IU/kg 주1회)의 유효성 및 안전성 비교		남성 -50명(6~64세) => 12세 미만(6~12세미만) 6명	[16주 예방] -A : 100IU/kg, 주1회 -B: 50IU/kg, 주2회 [8주 OD] [16주 예방] 예방요법 교차		<2차 평가변수> -수면의 양과 질 -혈관절증 후 급성 통증 척도 -혈관절증 후 출근/통근 못한 시간 -일반건강상태 <기타 평가변수> -출혈당 주입횟수 -출혈 발현과 치료사이의 시간 -베네픽스주 소비량	회, 100IU/kg 주1회)이 필요시치료보다 연간 출혈률을 통계적으로 유의하게 감소 • 안전성 -사망, FIX 억제인자 발생, 과민반응 없었음.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

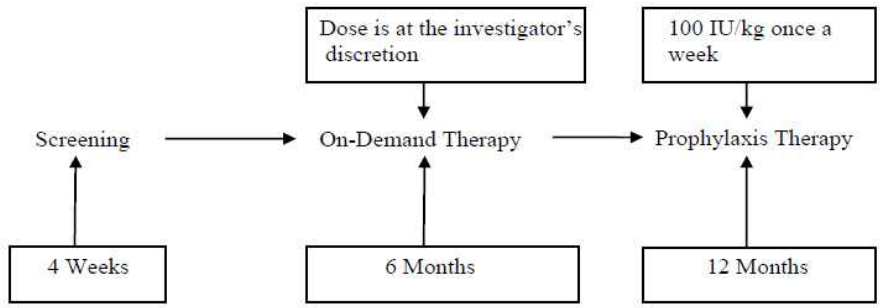
[B1821010(Pivotal)]

- 임상시험제목 : 중등증 ~ 중증 B형 혈우병 시험대상자들에서 노나코그-알파(베네픽스)의 필요시 치료(on-demand) 및 예방요법간 비교를 위한 공개, 다기관 연구

  (A Multicenter, Open-Label Study to Compare On-Demand Treatment to a Prophylaxis Regimen of Nonacog-Alfa (BeneFIX) in Subjects with Moderately Severe to Severe Hemophilia B (FIX:C≤2%))

- 시험목적
  - 일차 목적
    - ◦예방요법의 필요시 치료(OD) 대비 ABR 감소
  - 이차 목적
    - ◦100IU/kg 주1회 예방요법의 안전성 및 유효성 평가
- 임상 디자인

Figure 1. Study 1010 - Design and Plan



Source: Study 1010 CSR Figure 1.

  - 방법 및 투여량
    - ◦스크리닝 기간 : 4주
    - ◦필요시 치료(OD) : 26주(6개월, 허가국의 허가사항에 따라 시험책임자 결정)
    - ◦예방요법(Prophylaxis) : 52주(12개월, 100IU/kg, 주 1회)
    - ◦안전성 추적 : 4주

- 일차 평가변수
  ◦연간출혈률(ABR)
- 이차 평가변수
  ◦모든 출혈에 대한 필요시 치료의 반응 평가(4점 척도)-시험대상자/간병인 또는 시험자(주입 당 평가)
  ◦각 출혈치료를 위한 베네픽스 주입 횟수
  ◦예방요법 48시간 이내 출혈(자연출혈/비외상성) 횟수
  ◦평균 주입양 및 총 소비량
  ◦LETE(less-than-expected therapeutic effect)의 발생정도
- 안전성 평가/특별한 안전성 평가
- 약물 농도 측정 연구 : 방문 2,4,8 시점에 FIX:C 수집(베네픽스주 주입 전, 주입 후 30±5분)

- 시험대상자수

Table 4: Summary of Subject Disposition

Subject Disposition	Total Number of Subjects
Screened	32
Withdrawn During the Screening Period	7
Enrolled	25
Treated	25
Discontinued	0
Study Completed	25

Source: Section 14.1, Table 14.1.1

- 인구학적 정보 및 기초 특성
  - 제9인자 활성(FIX:C)≤2%로 정의된 중등도 중증 또는 중증의 B형 혈우병을 앓고 있는 12 ~ 65세(평균 31.3±12.6세)의 남성 시험대상자 대상, 시험에 등록한 25명 중 5명은 18세 미만(범위 12.1 ~ 16.2세)
  - 시험대상자 중 아시아인은 9명, 백인은 16명이었으며 시험대상자의 대부분이 비히스패닉/라틴계 민족(92%)

Table 6: Demographic and Baseline Characteristics

Characteristics	Total N=25
Age (years)	
N	25
Mean (SD)	31.3 (12.6)
Median	30.6
Min, Max	12.1, 53.7
Age Category, n (%)	
<18	5 (20.0)
18-65	20 (80.0)
Sex, n (%)	
Male	25 (100.0)
Race, n (%)	
White	16 (64.0)
Asian	9 (36.0)
Ethnic Origin, n (%)	
Hispanic/Latino	2 (8.0)
Not Hispanic/Latino	23 (92.0)

Table 7: Demographic and Baseline Characteristics - Under 18 Years of Age

Characteristics	Total N=5
Age (years)	
N	5
Mean (SD)	14.2 (1.5)
Median	14.1
Min, Max	12.1, 16.2
Age Category, n (%)	
<18	5 (100.0)
Sex, n (%)	
Male	5 (100.0)
Race, n (%)	
White	2 (40.0)
Asian	3 (60.0)
Ethnic Origin, n (%)	
Hispanic/Latino	1 (20.0)
Not Hispanic/Latino	4 (80.0)

Height (cm)	
N	25
Mean (SD)	171.3 (8.2)
Median	174.0
Min, Max	152.8, 186.0
Weight (kg)	
N	25
Mean (SD)	73.6 (19.3)
Median	78.5
Min, Max	39.0, 107.8

Source: Section 14.1, Table 14.1.2
min = minimum; max = maximum; n = number of observations; N = number of subjects; SD = standard deviation

Height (cm)	
N	5
Mean (SD)	164.6 (7.9)
Median	164.0
Min, Max	152.8, 174.0
Weight (kg)	
N	5
Mean (SD)	53.9 (16.8)
Median	49.1
Min, Max	39.0, 79.0

Source: Section 14.1, Table 14.1.2.1
min = minimum; max = maximum; n = number of observations; N = number of subjects; SD = standard deviation

- 시험결과
  - 1차 유효성 평가
    ◦필요시 치료와 예방요법간의 연간출혈률을 비교한 결과 예방요법에서 유의한 연간출혈률 감소를 보임

Table 8: Annualized Bleed Rate by Treatment Period

	Annualized Bleed Rate (ABR)		
Statistic	**On-Demand[a] (Number of Bleeds = 417)**	**Prophylaxis[b] (Number of Bleeds = 90)**	**Difference[c]**
N	25	25	25
Mean	32.9	3.6	29.3
SD	17.4	4.6	15.8
Median	33.6	2.0	31.4
Min, Max	6.1, 69.0	0.0, 13.8	6.1, 60.7
95% CI	25.7, 40.1	1.7, 5.6	22.8, 35.8
p-value[d]			<0.0001

Source: Section 14.2, Table 14.2.4.1
ABR = annualized bleed rate; CI = confidence interval; min = minimum; max = maximum; N = number of subjects in each treatment period; SD = standard deviation
[a] For the on-demand period,
ABR = Number of bleeds / (Date of enrollment until the day before date of Visit 4 / 365.25).
[b] For the prophylaxis period,
ABR = Number of bleeds / (Date of Visit 4 until the day before date of Visit 8 / 365.25).
[c] Difference = On-demand period ABR minus prophylaxis ABR.
[d] p-value: comparing the ABR between on-demand and prophylaxis using the paired t-test.

Table 11: Annualized Bleed Rate and Total Infusions in Pediatric Subjects

	On-Demand Period			Prophylaxis Period		
Subject #	**Number of Bleeds**	**Annualized Bleed Rate[a]**	**Total Number of Infusions Needed for Resolution**	**Number of Bleeds**	**Annualized Bleed Rate[a]**	**Total Number of Infusions Needed for Resolution**
10031001	37	69.0	38	8	8.2	8
10171002	21	43.8	21	10	9.8	10
10261002	18	35.0	36	13	13.3	22
10311001	12	24.4	12	2	2.0	2
10381001	27	54.2	31	9	8.9	11

Source: Section 14.2, Table 14.2.2.1.1 and Table 14.2.2.2.1
[a] Annualized bleed rate = Number of bleeds / (Days on treatment period / 365.25).

- 1차 및 민감도 분석을 위해 필요 시 치료 기간과 예방 치료 기간 간 평균 ABR을 비교할 때 대응표본 T 검정이 사용
- 1차 분석을 뒷받침하기 위해 3건의 민감도 분석이 수행,
  : 첫 번째 민감도 분석은 지정된 시험대상자에 대해 동일하게 1년 중 6개월을 적용하여 필요 시 치

료 기간의 평균 ABR과 예방적 요법 기간의 평균 ABR을 비교, 두 번째 민감도 분석은 예방적 요법 기간의 첫 번째 6개월과 두 번째 6개월에 대한 평균 ABR을 비교. : 첫 번째 및 두 번째 민감도 분석은 동일한 6개월에 대해 필요 시 치료 기간보다 예방적 요법 기간에 평균 ABR이 유의미하게 낮았고($p < 0.0001$) 예방적 요법 기간의 첫 번째 6개월과 두 번째 6개월에 대한 평균 ABR 간에 통계적 차이가 없었다는 1차 평가변수 결과를 뒷받침

◦출혈 유형(병인) 및 부위(부위유형)별 연간 출혈률 : 규칙적인 예방적 치료 후 자연 출혈에 대한 평균 ABR은 2.6±4.1(중간값: 1.0), 필요 시 치료 기간 동안 발생한 자연 출혈에 대한 평균 ABR은 23.1±17.1(중간값: 22.4), 외상 출혈에 대한 평균 ABR은 예방 기간의 경우 1.0±1.6(중간값: 1.0), 필요 시 치료 기간의 경우 9.9±14.5(중간값: 4.1).

- 2차 유효성 평가

◦대부분의 출혈 에피소드는 관절에서 발생했고(예방 치료 기간의 평균 ABR: 2.1, 필요 시 치료 기간의 평균 ABR: 27.7) 그 다음으로 많이 발생하는 부위는 연조직/근육이었음(예방 치료 기간의 평균 ABR: 0.5, 필요 시 치료 기간의 평균 ABR: 5.1). '기타' 부위에서 발생한 출혈 에피소드의 평균 ABR은 예방 치료 기간과 필요 시 치료 기간에 대해 각각 1.0과 1.4였습니다. 100IU/kg의 BeneFIX를 주 1회 투여한 경우 출혈 부위에 관계없이 예방 치료 기간의 ABR이 필요 시 치료 요법 기간의 ABR보다 낮음.

◦예방 치료 기간의 경우 16명의 시험대상자(64.0%), 필요 시 치료 기간의 경우 전체 25명의 시험대상자(100.0%)에서 최소 1건의 출혈 에피소드가 발생. 자연 및 외상성 출혈은 예방 치료 기간 동안 각각 13명씩의 시험대상자에서 발생했고 필요 시 치료 기간에는 각각 21명과 18명의 시험대상자에서 발생했습니다. 100IU/kg의 BeneFIX를 주 1회 투여한 경우 관절 출혈 및 연조직/근육 출혈이 발생한 시험대상자 수는 필요 시 치료 기간에 비해 더 적게 나타남.

◦BeneFIX 필요 시 치료를 받은 507건의 출혈 에피소드 중 271건의 첫 번째 투여에서 "우수" 반응(53.5%)이 나타났고 177건의 첫 번째 투여에서 "양호" 반응(34.9%)이 나타남. 대부분의 출혈 에피소드(507건 중 416건, 82.1%)는 1회 투여로 해결.

◦13명의 시험대상자에서 예방 요법 투여 후 64건의 자연 출혈이 발생했으며 이 중 3명의 시험대상자가 투여 후 48시간 내에 각 1건의 출혈을 경험(모두 교락인자와 관련이 있었으며 기대치 미만의 치료 효과[LETE] 발생으로 간주되지 않았음).

- 안전성 평가

◦시험 기간 중 예방(prophylaxis) 투여, 필요 시 투여 및 예방적(preventative) 투여에 대한 시험대상자당 총 평균 노출 일수(±SD)는 76 ± 15일(중간값: 74일, 최소값-최대값 55 ~ 109일)

◦혈우병과 관련한 77건의 투여 후 발생한 이상반응(TEAE)을 보고한 11명의 시험대상자와 혈우병과 무관한 248건의 TEAE를 보고한 24명의 시험대상자를 포함하여, 25명의 시험대상자 중 24명(96.0%)이 총 325건의 TEAE를 경험. 1건(혈압 감소)을 제외한 모든 이상반응은 중증도가 경증 또는 중등도.

◦Preferred term별로 가장 많이 보고된 혈우병 관련 TEAE는 6명의 시험대상자가 보고한 Arthralgia(관절통과 5명의 시험대상자가 보고한 Joint swelling(관절종창)이었음. Preferred term별로 가장 많이 보고된 혈우병과 무관한 TEAE는 Headache(두통)(9명의 시험대상자), Inappropriate schedule of drug administration(부적절한 약물 투여 일정), Toothache(치통), Upper respiratory tract infection(상기도 감염)(각 6명의 시험대상자), 그리

고 Pharyngitis(인두염) 및 Pyrexia(발열)(각 5명의 시험대상자)이었음.

◦25명의 시험대상자 중 3명이 시험약과 관련이 있는 것으로 간주되는 총 10건의 TEAE(Blood pressure decreased(혈압 감소), Diabetes mellitus(당뇨), Hyperlipidemia(고지혈증), Malaise(권태감), Periodontitis(치주염)[각 2건씩] 및 Throat irritation(인후 자극)[4건])를 경험.

◦시험 기간 동안 사망한 시험대상자는 없었으며 이상반응으로 인해 시험약 또는 시험을 영구 중단한 시험대상자도 없었음. 1명의 시험대상자가 Blood pressure decreased(혈압 감소)라는 중대한 이상반응(SAE)으로 인해 일시적으로 시험약을 중단.

◦5명의 시험대상자(20.0%)가 총 6건의 SAE(Blood pressure decreased(혈압 감소), Lipoma(지방종), Pain(통증), Varicella(수두) 및 Nephrolithiasis(신석증)[2건씩])를 경험했고 모든 SAE는 해소됨.

◦임상시험 계획서에 정의된 의학적으로 중요한 사례는 없었음(FIX 억제인자가 발생한 시험대상자는 없었으며 혈전사례, FIX 알레르기 반응 또는 적혈구 응집이 없었음).

◦활력 징후 또는 실험실 결과에서 임상적으로 유의미한 변화가 없었음

- 약물농도 측정 연구(PK study)

◦FIX recovery(±SD) (IU/dL)/(IU/kg)

	Visit 2	Visit 4	Visit 8
24 subjects	0.77±0.18 * Subject 10371001 제외	0.87±0.21 * Subject 10281001 제외	0.70±0.21 * Subject 10111001 제외
Pediatric(n=5) * 12 ~ 18세 미만	0.64±0.08	0.74±0.17	0.72±0.09

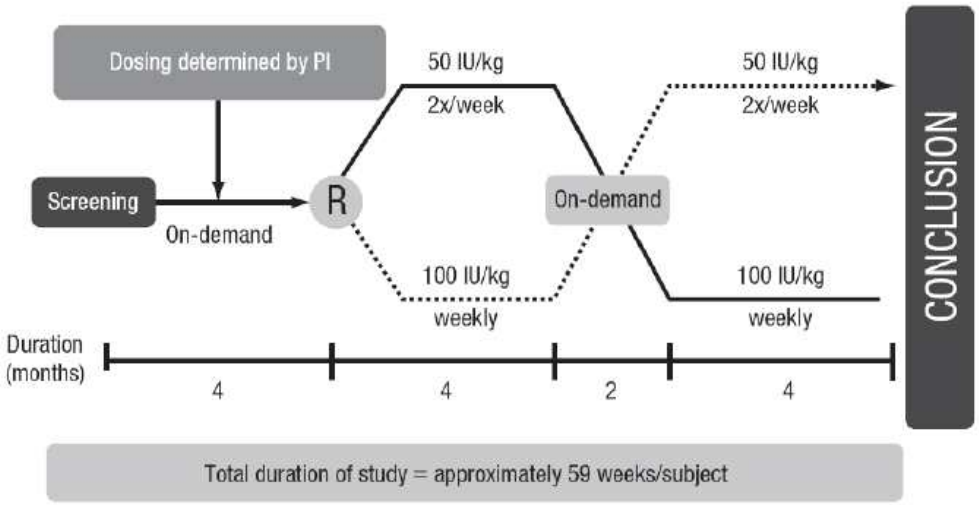
- 시험에 사용한 배치는 모두 상업용 배치를 사용함.

[B1821002]

- 임상시험제목 : 중등증 ~ 중증 B형 혈우병 시험대상자들에서 재조합 제9응고인자(베네픽스)의 필요시 치료(on-demand) 및 2개의 예방요법간 비교연구, 4상, 공개, 다기관
  (A MULTICENTER, OPEN-LABEL STUDY TO COMPARE ON DEMAND TREATMENT WITH 2 PROPHYLAXIS REGIMENS OF RECOMBINANT COAGULATION FACTOR IX (BENEFIX) REFORMULATED DRUG PRODUCT (RFIX-R)IN SUBJECTS WITH SEVERE HEMOPHILIA B)
- 시험목적
  - 일차 목적
    ◦필요시 치료(OD) 대비 예방요법의 유효성 및 안전성 평가
  - 이차 목적
    ◦예방요법과 일차 필요시치료 사이의 시험대상자 결과보고 뿐 아니라 2가지 예방요법(100IU/kg 주1회 및 50IU/kg 주2회)의 시험대상자 결과보고, 유효성, 안전성 비교 및 평가
- 임상 디자인



Figure 2. Study 400 - Study Design



- 일차 평가변수
  - ◦연간출혈률(ABR)
- 이차 평가변수 : 환자 보고 결과
  - ◦수면일지(Sleep Diary)를 통해 측정한 혈관절증 후 수면의 양과 질
  - ◦혈관절증 후 급성 통증 척도(간이 통증 조사지[Brief Pain Inventory: BPI])
  - ◦혈관절증 후 출근이나 등교하지 못한 시간(건강 관련 생산성[Heath-Related Productivity: HRP] 설문 일지)
  - ◦일반 건강 상태(약식-36(Short Form-36), 건강 조사(Health Survey)[SF-36] 설문 조사)
- 기타 평가변수
  - ◦출혈당 주입횟수
  - ◦출혈 발현과 치료사이의 시간
  - ◦베네픽스주 소비량

- 인구학적 정보 및 기초 특성
  - 중등도 중증 또는 중증의 B형 혈우병(FIX:C ≤2%)를 앓고 있는 6 ~ 65세(시험 모집단 범위 6 ~ 64세, 18세 미만 10명)의 남성 시험대상자 50명(47명 무작위배정)

Table 8-3: Demographics and Baseline Characteristics – ITT Population

Characteristic	BeneFIX Treatment Sequence		
	100 IU/kg /50 IU/kg N = 22	50 IU/kg /100 IU/kg N = 25	Total[a] N = 50
Age			
N	22	25	50
Mean ± SD	31.7 ± 13.4	25.1 ± 14.4	27.7 ± 13.9
Median (Min, Max)	28.0 (9.0, 57.0)	24.0 (6.0, 64.0)	25.0 (6.0, 24.0)
Sex, n (%)			
Male	22 (100.0)	25 (100.0)	50 (100.0)
Race, n (%)			
White	21 (95.5)	25 (100.0)	49 (98.0)
Black, African-American	1 (4.5)	0	1 (2.0)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	5 (22.7)	2 (8.0)	7 (14.0)
Non-Hispanic or Non-Latino	17 (77.3)	23 (92.0)	43 (86.0)
Weight (kg)			
N	22	25	50
Mean ± SD	72.3 ± 14.2	64.6 ± 26.0	69.2 ± 21.3
Median (Min, Max)	75.0 (26.0, 95.4)	65.0 (20.7, 127.5)	74.3 (20.7, 127.5)
Height (cm)			
N	22	25	50
Mean ± SD	174.3 ± 11.5	164.2 ± 21.9	169.9 ± 18.2
Median (Min, Max)	174.5 (133.0, 195.0)	172.0 (110.0, 187.0)	174.5 (110.0, 195.0)

Source: Supportive Table 15.10
Abbreviations: N = number of subjects beginning the treatment sequence; n = number of subjects in each category within a treatment sequence; SD = standard deviation; min = minimum; max = maximum

15.10 Summary of Demographic and Baseline Characteristics– ITT Population

CHARACTERISTIC	PRE-RANDOMIZATION (N= 3)	TREATMENT SEQUENCE 100 QW/50 BW (N= 22)	TREATMENT SEQUENCE 50 BW/100 QW (N= 25)	TOTAL (N= 50)
Age (yrs)				
N	3	22	25	50
Mean	19.3	31.7	25.1	27.7
Standard Deviation	4.5	13.4	14.4	13.9
Minimum	15.0	9.0	6.0	6.0
Maximum	24.0	57.0	64.0	64.0
Median	19.0	28.0	24.0	25.0
Age Category, N(%)				
Child (>=6 years - <12 years)	0	1 (4.5)	5 (20.0)	6 (12.0)
Adolescent (>=12 - <18 years)	1 (33.3)	1 (4.5)	2 (8.0)	4 (8.0)
Adult (>= 18 years)	2 (66.7)	20 (90.9)	18 (72.0)	40 (80.0)

- 시험결과
  - 1차 유효성 평가
    - ◦일차 필요시 치료와 각 예방요법간 및 예방요법 간 연간 출혈률 비교

Table 9-1: Comparison of Annualized Bleed Rates (ABR) Between First On-Demand and Each Prophylaxis Regimen, and Between Prophylaxis Regimens - ITT Population

	BeneFIX Treatment					
				Treatment Comparisons		
Characteristic	OD1 N = 50	100 IU/kg once weekly N = 44	50 IU/kg twice weekly N = 44	100 IU/kg and OD1 N = 44	50 IU/kg and OD1 N = 43	100 IU/kg and 50 IU/kg N = 43
ABR						
Fixed Effects						
LS Mean	35.1	4.6	2.6	-30.5	-32.5	2.0
95% CI	28.8 – 41.4	2.1 – 7.2	-0.1 – 5.3	-36.5 – -24.5	-38.5 – -26.6	-1.2 – 5.2
p-value[a]				<0.0001	<0.0001	0.2167

Source: Supportive Table 15.24 and Supportive Figure 16.1

Abbreviations: ITT = intent-to-treat; N = number of subjects; OD = on-demand; ABR = annualized bleed rates; CI = confidence interval; LS = least squares

a. p-values based on model including terms for treatment regimen (OD1,OD2, 50 IU/kg [twice weekly], and 100 IU/kg [once weekly]), treatment sequence, and the interaction of these terms with repeated measures on subjects.

▪ 그림 3. 시험 400 - 치료군별 연간 출혈 발생률 - ITT 모집단

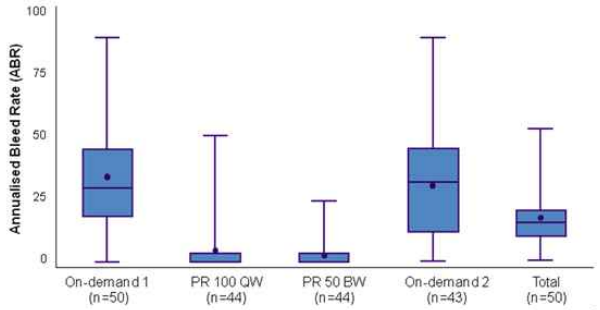


Table 9-2: Summary of Annualized Bleed Rates (ABR) by Type of Bleed - ITT Population

	BeneFIX Treatment				
Characteristic	OD1 N = 50	100 IU/kg once weekly N = 44	50 IU/kg twice weekly N = 44	OD2 N = 43	Total N = 50
Traumatic Bleed					
ABR					
N	49	44	43	43	49
Mean ± SD	12.5 ± 13.5	0.9 ± 3.0	1.2 ± 2.4	11.2 ± 14.2	5.9 ± 5.7
Min, Max	0.0, 49.0	0.0, 18.6	0.0, 11.2	0.0, 46.4	0.0, 19.7
Median	8.6	0.0	0.0	6.0	4.7
25th quartile	2.9	0.0	0.0	0.0	0.9
75th quartile	20.3	0.0	3.0	14.6	8.7
Spontaneous Bleed					
ABR					
N	49	44	43	43	49
Mean ± SD	21.8 ± 20.2	3.5 ± 8.9	1.7 ± 4.2	19.9 ± 22.2	11.0 ± 11.2
Min, Max	0.0, 79.3	0.0, 50.5	0.0, 20.7	0.0, 90.1	0.0, 49.5
25th quartile	3.1	0.0	0.0	0.0	1.8
75th quartile	34.2	2.8	0.0	28.1	14.7

Source: Supportive Table 15.25

Abbreviations: ITT = intent-to-treat; N = number of subjects; OD = on demand; SD = standard deviation; ABR = annualized bleed rate; min = minimum; max = maximum

- 2차 유효성 평가

◦수면일지 : 시험대상자의 자가 보고 수면의 질이 1 ~ 5 척도에서 약 0.3점 정도 통계적으로 유의미하게 감소

◦SF-36 설문지 : 신체 역할 및 통증 영역에서는 필요 시 요법에 비해 두 예방적 요법 모두에서 통계적 및 임상적으로 유의미한 개선을 보였음. 50IU/kg 투여 기간 말에 점수는 활력 점수 및 감정 역할 영역에서 필요 시 치료 기간에 비해 통계적으로 유의미한 상승을 보였지만 활력 변화의 규모는 임상적으로 중요하지 않을 수 있음. 그 외 다른 영역에서는 통계적으로 유의미한 변화를 보이지 않았음.

- 안전성 평가

◦모든 치료 기간 중 시험대상자 ≥5%에서 발생한 치료 시작 이후에 발생한 이상반응(TEAE) : 시험대상자 30명(30명[60%])은 최소 1건의 TEAE를 보고. 가장 빈번하게 보고한 TEAE는 두통, 관절통 및 통증. 두통은 100IU/kg 치료 기간 중 시험대상자에게서 더욱 빈번하게 보고되었고 관절통은 1차 필요 시 치료 기간 중 더욱 빈번하게 보고.

Characteristic	BeneFIX Treatment OD1 N = 50	100IU/kg once weekly t N = 44	50 IU/kg twice weekly N = 44
Role-Physical			
N	40	35	34
Mean ± SD	46 ± 42	66 ± 25	63 ± 28
Mean Difference (Routine vs OD1)		15.9	24.2
95% CI (UL - LL)		2.6 - 29.2	8.4 - 40.0
p-value		0.020	0.004
Role-Emotional			
N	40	35	34
Mean ± SD	69 ± 37	82 ± 34	84 ± 29
Mean Difference (Routine vs OD1)		9.1	14.6
95% CI (UL - LL)		-2.1 - 20.3	3.6 - 25.6
p-value		0.107	0.011
Vitality			
N	40	35	34
Mean ± SD	63 ± 15	63 ± 15	67 ± 14
Mean Difference (Routine vs OD1)		-1.5	5.2
95% CI (UL - LL)		-5.8 - 2.8	1.5 - 8.8
p-value		0.477	0.007

Body System[a] Adverse Event	BeneFIX Treatment OD1 N = 50	100 IU/kg once weekly N = 44	50 IU/kg twice weekly N = 44	OD2 N= 43	Total N = 50
Any Adverse Event	21 (42.0)	14 (31.8)	14 (31.8)	14 (32.6)	30 (60.0)
Body As A Whole					
Headache	3 (6.0)	6 (13.6)	2 (4.5)	2 (4.7)	8 (16.0)
Pain	2 (4.0)	1 (2.3)	3 (6.8)	1 (2.3)	5 (10.0)
Infection	1 (2.0)	3 (6.8)	1 (2.3)	1 (2.3)	4 (8.0)
Musculoskeletal System					
Arthralgia	5 (10.0)	4 (9.1)	2 (4.5)	2 (4.7)	6 (12.0)

a. 시험대상자가 동일한 신체 계통에 대해 2건 이상의 다른 이상반응을 보고할 수 있기 때문에 신체 계통 총계가 반드시 개별 이상반응의 합이 되는 것은 아닙니다. 이상반응은 신체 계통 내에서 총 모집단의 내림차순으로 제시되어 있습니다.

◦1명의 시험대상자가 TEAE(주사 부위 반응[주사 시 작열감])를 경험했으며 이 반응은 중증도가 경증으로 치료 없이 해소되었고 시험자에 의해 BeneFIX와 관련된 것으로 평가됨. 4명의 시험대상자가 "중증"으로 간주되는 TEAE를 총 8건 보고. 이들 사례 중 BeneFIX와 관련된 것으로 간주된 것은 없었으며 시험대상자의 시험 참여 중단이 필요한 사례도 없었음. 5명의 시험대상자가 SAE를 경험했고 1명은 치료를 중단했음. 사망은 발생하지 않았음.

◦시험 중 보고된 ESC나 BeneFIX와 관련된 기타 사례(FIX 억제인자 발생, 혈전 형성, 알레르기 유형의 증상 또는 RBC 응집)는 없음.

- 약동학 평가

◦이전 보고서와 마찬가지로 FIX:C는 본 연구에서 용량 비례적인 것으로 나타났음. 100IU/kg의 투여량을 투여

한 후 관찰된 C0.5hr는 50IU/kg의 투여량 사용 후 관찰된 값의 약 두 배였음. 회복수치는 투여량으로 보정한 매개변수임. 100IU/kg를 투여한 후에 농도가 훨씬 더 높았다는 사실에도 불구하고 예상대로 두 투여량 간에 회복수치는 같았음.

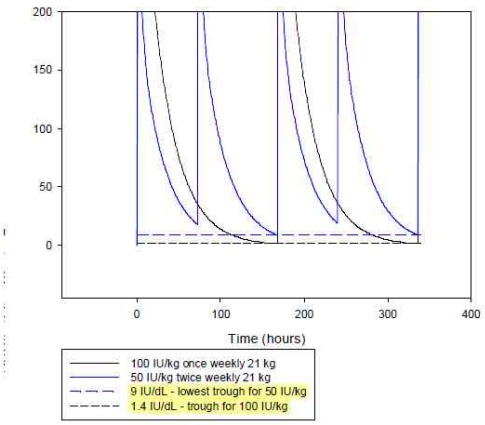
Table 11-1: FIX:C and Recovery During Prophylactic BeneFIX Dosing in Subjects With Hemophilia B

	C_{0hr} (IU/dL)	$C_{0.5hr}$ (IU/dL)	Recovery (IU/dL/IU/kg)	C_{trough} (IU/dL)
		50 IU/kg (n=41)		
Mean	3.57	49.9	0.93	6.38
SD	3.11	16.1	0.31	4.63
Min	0	0.6	0.002	0.3
Median	3	49.9	0.9	5
Max	14	83	1.51	27
		100 IU/kg (n=43)		
Mean	3.10	91.5	0.91	6.31
SD	2.19	28.9	0.35	5.41
Min	0	1.12	0.011	0.04
Median	2.7	95.1	0.93	4.9
Max	10	146	2.32	24

Source: /Final: Clinical R&D/Pharmacokinetic Anova and Graphs/BeneFIX/400/Statistical Pharmacokinetic Documentation

Abbreviations: C_{0hr} = the FIX:C measured before administration of the recovery dose; $C_{0.5hr}$ = the FIX:C measured after administration of the recovery study dose; C_{trough} = FIX:C measured at least 72 hours after previous dose; SD = standard deviation; min = minimum; max = maximum

Figure 11-2: Simulated FIX:C After BeneFIX Prophylaxis of 50 IU/kg (Twice Weekly) or 100 IU/kg (Once Weekly)



Source: /Final: Clinical R&D/Pharmacokinetic Anova and Graphs/BeneFIX/400/Statistical Pharmacokinetic Documentation

1.1.3. 모든 시험의 유효성 결과 비교

•BeneFIX를 사용한 예방적 요법의 ABR은 시험 1010 및 시험 400을 위해 요법별로 통합

표 6. 시험 1010 및 시험 400을 위해 통합된 BeneFIX 예방적 요법에 대한 연간 출혈 발생률

Characteristic	Prophylaxis Regimen 100 IU/kg QW	50 IU/kg BW
Annualized Bleed Rate		
N	69	43
Mean	4.1	2.8
Standard Deviation	8.4	5.7
Median	1.0	0.0
Min, Max	0.0, 50.5	0.0, 24.1

출처: REPORT POOL_400_1010_BLEED4_ABR_ITT

약어: N=시험대상자 수, Min=최소값, Max=최대값, BW=주 2회, QW=주 1회

표 7. 시험 1010 및 시험 400을 위해 통합된 BeneFIX 예방적 요법에 대한 출혈 유형(병인)별 연간 출혈 발생률

Characteristic	Prophylaxis Regimen 100 IU/kg QW	50 IU/kg BW
Traumatic BleedAnnualized Bleed Rate		
N	69	43
Mean	1.0	1.2
Standard Deviation	2.6	2.4
Median	0.0	0.0
Min, Max	0.0, 18.6	0.0, 11.2
Spontaneous BleedAnnualized Bleed Rate		
N	69	43
Mean	3.2	1.7
Standard Deviation	7.5	4.2
Median	0.0	0.0
Min, Max	0.0, 50.5	0.0, 20.7

출처: REPORT POOL_400_1010_BLEED4_ABR_TYP_ITT

약어: N=시험대상자 수, Min=최소값, Max=최대값, BW=주 2회, QW=주 1회

표 8. 시험 1010 및 시험 400을 위해 통합된 BeneFIX 예방적 요법에 대한 출혈 부위(부위 유형)별 연간 출혈 발생률

Characteristic	Prophylaxis Regimen 100 IU/kg QW	50 IU/kg BW
JointAnnualized Bleed Rate		
N	69	43
Mean	3.1	1.9
Standard Deviation	6.9	4.5
Median	0.0	0.0
Min, Max	0.0, 37.3	0.0, 20.7
Soft Tissue/MuscleAnnualized Bleed Rate		
N	69	43
Mean	0.4	0.4
Standard Deviation	1.2	1.1
Median	0.0	0.0
Min, Max	0.0, 7.2	0.0, 3.7
OtherAnnualized Bleed Rate		
N	69	43
Mean	0.4	0.2
Standard Deviation	1.4	0.8
Median	0.0	0.0
Min, Max	0.0, 9.6	0.0, 3.7

출처: REPORT POOL_400_1010_BLEED4_ABR_LOC_ITT

약어: N=시험대상자 수, Min=최소값, Max=최대값, BW=주 2회, QW=주 1회

•투여 권장량과 관련된 임상 정보 분석

- 시험 1010에서 예방적 치료 기간에 대한 평균 ABR은 필요 시 치료 기간에 대한 평균 ABR보다 통계적으로 유의미하게 낮음($p < 0.0001$). 모든 민감도 분석은 1차 평가변수의 결과를 뒷받침했고 예방적 치료 기간에 유의미하게 낮은 평균 ABR이 시기적 효과 때문이 아니라는 것을 제시함.
- 또한, ABR은 출혈 유형(자연 대 외상) 및 출혈 부위(관절, 연조직/근육 및 기타)별로 별도로 요약했을 때 필요 시 치료 기간보다 예방적 치료 기간에 더 낮았음. 주 1회 100IU/kg의 BeneFIX를 사용하는 예방적 요법이 필요 시 치료에 비해 ABR을 유의미하게 감소시켰다는 것을 보여줌.
- 이 결과는 두 예방적 요법(즉, 주 1회 100IU/kg 및 주 2회 50IU/kg)이 필요 시 치료 요법에 비해 조정된 최소 제곱(LS) 평균 ABR을 통계적으로 유의미하게 낮춘다는 시험 400의 결과를 통해 뒷받침되고 주 1회 100IU/kg의 BeneFIX를 사용하는 예방적 요법은 ABR 및 안전성 프로파일 측면에서 주 2회 50IU/kg을 사용하는 예방적 요법과 유사한 유효성을 제공함.

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 12세 이상에 대한 일상적 예방요법(100IU/kg 주1회)이 필요시 치료보다 연간출혈률을 통계적으로 유의미하게 감소시킴을 확인함.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 100IU/kg 일상예방요법을 포함한 두 건의 임상시험에서 특별한 안전성 이슈는 보고되지 않음.

6.7. 임상에 대한 심사자의견

	신청사항	시정사항
효능효과	소아 및 성인 혈우병 B(선천성 IX인자 결핍증 또는 크리스마스병(Christmas disease) 환자의, · 출혈 에피소드(episodes)의 억제 및 예방 (외과적 수술시 출혈억제 및 예방 포함) · 일상적 예방요법(routine prophylaxis)으로서의 출혈 에피소드의 빈도 감소	혈우병 B(선천성 IX인자 결핍증 또는 크리스마스병(Christmas disease) 환자의, · 출혈 에피소드(episodes)의 억제 및 예방 (외과적 수술시 출혈억제 및 예방 포함) · 일상적 예방요법(routine prophylaxis)으로서의 출혈 에피소드의 빈도 감소
용법용량	(일부 생략) ● 예방적 용량 일반적인 이차예방에 대한 임상시험에서의 평균용량은 40IU/kg(13~78IU/kg)을 3~4일 간격으로 투여한 것이었다. 소아 환자의 경우에는 투여간격을 좁히거나 용량을 증가시킬 필요가 있다. ● 일상적 예방요법 출혈을 장기적으로 예방하기 위해서는 주 1회 100 IU/kg투여요법이 권장된다. 어린이(<만12세)의 경우 청소년 및 성인에 비해 낮	(일부 생략) ● 예방적 용량 일반적인 이차예방에 대한 임상시험에서의 평균용량은 40IU/kg(13~78IU/kg)을 3~4일 간격으로 투여한 것이었다. 소아 환자의 경우에는 투여간격을 좁히거나 용량을 증가시킬 필요가 있다. ● 일상적 예방요법 만 12세 이상에 대해 출혈을 장기적으로 예방하기 위해서는 주 1회 100 IU/kg투여요법이 권장된다. 환자의 임상적 반응에 따

	은 회복률, 짧은 반감기 및 높은 청소율(체중 kg 당)을 가지고 있다. 환자의 임상적 반응에 따라 용법 조정(용량 또는 빈도)이 필요하다.	라 용법 조정(용량 또는 빈도)이 필요하다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- FDA 신청 적응증 허가 2020.06.26.

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 의약품등의 특성에 관한 자료 제출