의약품 품목허가 보고서

접수일자		2025.03.04.	접수번호	20250029047
신청구분		신약(■ 최초, □ 변경)		
신 청 인 (회사명)		노보노디스크제약(주)		
제 품 명		알헤모프리필드펜300mg/3mL(컨시주맙)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		컨시주맙		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		용액주사제 1 프리필드펜(3 밀리리터) 컨시주맙 300 밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2026.05.28.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	제조원	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		미국(FDA) : 2024.12.10. / 유럽(EMA) : 2024.12.13.		
허가부서		바이오의약품허가과	허가담당자	박지혜 주무관, 도희정 연구관, 박현정 과장
심사부서		유전자재조합의약품과 바이오의약품품질관리과	심사담당자	(안유) 김영은 주무관, 김선영 심사원, 진미령 연구관, 김호정 과장 (기시) 박진영 심사원(박혜원 주무관), 권오석 연구관, 김호정 과장 (RMP) 신용관 주무관, 성윤선 사무관(김영림 연구관), 안광수 과장
GMP* 평가부서		바이오의약품품질관리과	GMP 담당자	윤 아 심사원, 문성은 사무관, 안광수 과장

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

성인 및 소아(12세 이상)인 다음의 환자에서 출혈 빈도 감소 또는 예방을 위한 일상적인 예방요법 • 혈액응고 제8인자(FVIII)에 대한 억제인자를 보유한 A형 혈우병(선천성 제8인자 결핍) • 혈액응고 제8인자(FVIII)에 대한 억제인자를 보유하지 않은 중증 A형 혈우병(선천성 제8인자 결핍) • 혈액응고 제9인자(FIX)에 대한 억제인자를 보유한 B형 혈우병(선천성 제9인자 결핍) • 혈액응고 제9인자(FIX)에 대한 억제인자를 보유하지 않은 중증 및 중등증 B형 혈우병(선천성 제9인자 결핍)

○ 용법·용량

혈우병 및/또는 출혈 장애 치료 경험이 있는 의사의 감독 하에 치료를 시작해야 한다. 출혈이 없는 상태에서 치료를 시작해야 한다. 활성형 제7인자(FVIIa) 투여는 이 약 치료를 시작하기 최소 12시간 전에 중단해야 하고, 활성형 프로트롬빈 복합체(aPCC) 투여는 최소 48시간 전에 중단해야 한다. 이 약 예방요법을 시작하기 전에, 제8인자(FVIII) 또는 제9인자(FIX)의 표준 반감기 제제 예방요법은 2 배의 반감기 동안 중단해야 한다. 비응고인자 기반 제품에서 이 약으로 전환하는 환자에 대해 안내하는 이용가능한 임상시험 자료는 없다. 이 약 예방요법을 시작하기 전에, 이전 요법의 허가사항에 명시된 반감기를 기준으로 약 5배의 반감기에 해당하는 휴약기간을 고려할 수 있다. 비응고인자 기반 제품에서 이 약으로 전환하는 동안에는 응고인자 기반 제품이나 우회인자제제를 이용한 지혈 지원이 필요할 수 있다. 권장용량

- 투여 1일차: 부하용량 1 mg/kg을 1회 투여
- 투여 2일차부터 개별 유지용량 설정시까지: 1일 1회 0.20 mg/kg
- 투여 시작 4주 후: 개별 유지용량 설정을 위해 이 약의 혈장 농도를 측정해야 하며, 이는 식품의약품안전처에서 이 약의 사용에 적합하게 허가받은 동반진단의료기기를 사용해야 한다. 이 약의 혈장 농도 결과가 확인되면 아래 표1과 같이 이 약의 혈장 농도에 따라 개별 유지용량을 설정한다. 개별 유지용량은 이 약의 혈장 농도 결과가 확인된 후 가능한 한 신속하게 설정되어야 하며 투여 시작 후 늦어도 8주 이내에 설정하도록 권장된다.

표 1. 컨시주맙 혈장 농도에 따른 개별 유지용량

컨시주맙 혈장 농도	이 약의 1일 1회 개별 유지용량
< 200 ng/mL	0.25 mg/kg
200 - 4,000 ng/mL	0.20 mg/kg
> 4,000 ng/mL	0.15 mg/kg

동일한 개별 유지용량으로 8주간 1일 1회 투여한 후, 항정상태 혈장 농도 확인을 위하여 이 약의 혈장 농도 측정을 실시해야 한다. 출혈 위험 감소를 위해 이 약의 혈장 농도를 대체로 200 ng/mL 이상으로 유지하는 것이 중요하다. 환자의 출혈 빈도가 증가하거나, 체중 변화가 크거나, 유지용량 설정 전에 투여를 놓쳤거나, 전반적인 혈전 색전증 위험을 증가시킬 수 있는 합병증이 발생하는 경우 추가적으로 이 약의 혈장 농도 측정을 고려해야 한다.

이 약은 체중에 근거하여 투여(mg/kg)되므로, 체중 변화가 있는 경우 용량(mg)을 다시 계산하는 것이 중요하다.

○ 용량 계산
용량(mg)은 다음과 같이 계산한다.
환자의 체중(kg) x 용량(1, 0.15, 0.20 또는 0.25 mg/kg) = 이 약의 총 투여용량(mg)

각 프리필드펜은 다이얼을 돌려 다음과 같은 용량 조정 단위(증가분, increment)로 용량을 설정한다.
- 15 mg/1.5 mL 프리필드펜(청색): 0.1 mg
- 60 mg/1.5 mL 프리필드펜(갈색): 0.4 mg
- 150 mg/1.5 mL 및 300 mg/3 mL 프리필드펜(금색): 1.0 mg

계산된 용량은 펜으로 주사 가능한 가장 근접한 용량으로 **반올림**한다. 의사 또는 간

호사는 환자가 펜으로 주사 가능한 적절한 용량으로 반올림할 수 있도록 도움을 제공해야 한다. 이상적으로, 환자들은 필요한 1일 유지용량을 1회의 주사로 투여할 수 있는 펜을 처방받아 사용해야 한다. 주사 가능한 가장 근접한 용량은 펜의 눈금을 돌려서 확인하거나, 다음과 같이 계산할 수 있다.

총 투여용량(mg)을 용량 조정 단위(증가분, increment)로 나눈다.
가장 근접한 정수로 반올림한다.
용량 조정 단위를 곱한다.

예시 1)
환자의 체중이 42 kg이고, 개별 유지용량이 0.15 mg/kg인 경우
투여 1일차: 부하용량 1 mg/kg을 투여
• 42 kg x 1 mg/kg = 이 약 42 mg
투여 2일차부터: 개별 유지용량 설정 시까지 0.20 mg/kg 용량을 투여
• 42 kg x 0.20 mg/kg = 이 약 8.4 mg
유지용량:
• 42 kg x 0.15 mg/kg = 이 약 6.3 mg
이 환자는 이 약 6.3 mg을 투여받아야 하며, 60 mg/1.5mL 프리필드펜이 환자의 체중 고려 시 펜 사용기간(일)이 가장 길다.

주사 가능한 가장 근접한 용량 확인하기:
• 6.3 mg을 용량 조정 단위인 0.4 mg으로 나누면 = 15.75회 증가분
• 15.75회 증가분을 반올림하면 16회 증가분이 된다.
• 16회 증가분을 용량 조정 단위인 0.4 mg과 곱하면 = 6.4 mg
6.4 mg은 60 mg/1.5 mL 프리필드펜에서 다이얼을 돌려 설정할 수 있는 용량으로 이는 6.3 mg에 가장 근접한 주사 가능한 용량이다.

예시 2)
환자의 체중이 67 kg이고, 개별 유지용량이 0.20 mg/kg인 경우
투여 1일차: 부하용량 1 mg/kg을 투여
• 67 kg x 1 mg/kg = 이 약 67 mg
투여 2일차부터: 개별 유지용량 설정 시까지 0.20 mg/kg 용량을 투여
• 67 kg x 0.20 mg/kg = 이 약 13.4 mg
유지용량:
• 67 kg x 0.20 mg/kg = 이 약 13.4 mg

환자는 이 약 13.4 mg을 투여받아야 하며, 300 mg/3mL 프리필드펜이 환자의 체중 고려 시 펜 사용기간(일)이 가장 길다.

주사 가능한 가장 근접한 용량 확인하기:
- 13.4 mg을 용량 조정 단위인 1.0 mg으로 나누면 = 13.4회 증가분
- 13.4회 증가분을 반올림하면 13회 증가분이 된다.
- 13회 증가분을 용량 조정 단위인 1.0 mg과 곱하면 = 13.0 mg

13.0 mg은 300 mg/3 mL 프리필드펜에서 다이얼을 돌려 설정할 수 있는 용량으로 이는 13.4 mg에 가장 근접한 주사 가능한 용량이다.

○ 제품의 함량 선택

펜의 기술적 특징을 고려하여 이 약은 다음의 체중 범위로 사용할 수 있다:

체중 기준 1일 1회 0.15 mg/kg을 투여하는 환자

펜의 함량	체중	용량 조정 단위 (증가분, increment)	최대 1회 주사 용량
15 mg/1.5 mL	5 - 53 kg	0.1 mg	8 mg
60 mg/1.5 mL	19 - 213 kg	0.4 mg	32 mg
150 mg/1.5 mL	47 kg 이상	1.0 mg	80 mg
300 mg/3 mL	73 kg 이상	1.0 mg	80 mg

체중 기준 1일 1회 0.20 mg/kg을 투여하는 환자

펜의 함량	체중	용량 조정 단위 (증가분, increment)	최대 1회 주사 용량
15 mg/1.5 mL	4 - 40 kg	0.1 mg	8 mg
60 mg/1.5 mL	14 - 160 kg	0.4 mg	32 mg
150 mg/1.5 mL	35 kg 이상	1.0 mg	80 mg
300 mg/3 mL	55 kg 이상	1.0 mg	80 mg

체중 기준 1일 1회 0.25 mg/kg을 투여하는 환자

펜의 함량	체중	용량 조정 단위 (증가분, increment)	최대 1회 주사 용량
15 mg/1.5 mL	3 - 32 kg	0.1 mg	8 mg
60 mg/1.5 mL	11 - 128 kg	0.4 mg	32 mg
150 mg/1.5 mL	28 kg 이상	1.0 mg	80 mg
300 mg/3 mL	44 kg 이상	1.0 mg	80 mg

체중 범위에 따라 하나 이상의 펜 함량이 가능하다면 가장 높은 함량의 펜을 선택해야 한다. 더 높은 함량의 펜은 투여할 수 있는 용량을 더 많이 함유하고 있으므로

펜을 더 오래 사용할 수 있다.

○ 투여기간
이 약은 장기간 예방 치료에 사용된다.

○ 투여를 잊은 경우
환자가 1일 용량을 준수하는 것이 중요하다. 특히 첫 4주 동안 이를 준수하는 것이 중요하며, 이는 투여 시작 4주 후 이 약의 혈장 농도에 근거하여 정확한 유지용량을 적절히 설정하기 위함이다. 유지용량이 설정되기 전에 투여를 잊은 환자들은 가능한 한 신속하게 초기의 1일 용량인 0.2 mg/kg으로 투여를 재개하고 담당의에게 알려야 한다.

○ 유지용량이 설정된 후 투여를 잊은 경우
다음 투여 지침은 환자가 1일 1회 유지용량 투여를 잊었거나 투여를 거른 경우에만 적용되어야 한다.
- 1회 투여를 잊은 경우: 환자는 추가 투여 없이 1일 유지용량으로 재개해야 한다.
- 연속적으로 2-6일의 투여를 잊은 경우: 환자는 1일 용량을 2회 투여한 후(각각 1일 용량씩 2회 주사) 다음 날부터 1일 유지용량을 지속적으로 투여해야 한다.
- 연속적으로 7일 이상 투여를 잊은 경우: 환자는 즉시 담당의에게 연락해야 한다. 임상적 상황을 신중하게 고려하여 다음 날 1일 유지용량을 지속적으로 투여하기 전에 새로운 부하용량 투여가 필요할 수도 있다.
  명확하지 않은 경우, 환자는 담당의에게 연락해야 한다.

○ 돌발 출혈의 관리
돌발 출혈이 있는 경우 이 약의 용량을 조절해서는 안 된다.
이 약을 예방요법으로 투여 받는 동안 필요한 경우 의사는 우회인자제제의 용량 및 투여 일정에 대해 환자 및/또는 보호자와 논의해야 한다.

돌발 출혈에는 제8인자, 제9인자, 우회인자제제(예, 활성형 제7인자(rFVIIa) 또는 활성형 프로트롬빈 복합체(aPCC))가 치료에 사용될 수 있으며, 용량과 기간은 출혈의 위치와 중증도에 따라 달라진다.
제8인자, 제9인자, 우회인자제제(예, 활성형 제7인자(rFVIIa) 또는 활성형 프로트롬빈 복합체(aPCC))로 추가 치료가 필요한 경증 및 중등증 출혈의 경우 허가된 가장 낮은 용량과 허가사항에 따른 투여 간격이 권장된다. 또한, 활성형 프로트롬빈 복합체(aPCC)의 경우 24시간 이내에 체중 기준 100 U/kg의 용량이 최대 용량으로 권장된

다.
중증 출혈의 경우, 임상적 판단에 근거하여 각 제품의 허가사항에 제시된 투여 계획을 따르는 것이 권장된다.

○ 수술 전후 관리
경미한 수술의 경우 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.
대수술 전, 혈우병 및/또는 출혈 장애 치료 경험이 있는 의료인과 상담해야 한다.
대수술 중 이 약 사용에 대한 임상 경험은 제한적이므로, 일반적으로 선택적 대수술 최소 4일 전에 이 약 투여를 중단하는 것이 권장된다. 이 약의 투여는 환자의 전반적인 임상적 상황을 고려하여 새로운 부하용량 없이 동일한 유지용량으로 수술 후 10-14일 내에 재개할 수 있다.
대수술의 기준은 3회 이상의 우회인자 치료가 필요한 모든 침습적 수술 및/또는 다음 중 하나 이상이 발생하는 경우이다:
- 체강 내 진입하는 경우
- 중간엽 장벽(예, 흉막, 복막 또는 경막)을 통과하는 경우
- 근막을 연 경우
- 장기를 적출한 경우
- 정상 해부학적 구조가 수술로 변한 경우

○ 면역 관용 요법(Immune tolerance induction(ITI))
억제인자 제거를 위한 탈감작 요법으로 면역 관용 요법(ITI)을 받고 있는 환자에서 이 약의 병용에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다. 이용 가능한 자료가 없다. 면역 관용 요법(ITI) 중 이 약의 지속적인 투여 또는 투여 시작을 고려하는 경우 잠재적인 유익성과 위험성을 신중하게 평가해야 한다.

○ 투여 방법
이 약은 피하주사로만 투여해야 한다.
이 약은 즉시 투여 가능한 프리필드펜으로 공급된다. 주사침은 포함되어 있지 않다.
이 약은 매일 투여해야 하며, 하루 중 언제라도 투여할 수 있고, 매일 같은 시간에 투여할 필요는 없다.
이 약은 의료인에게 적절한 교육을 받고 사용 방법 안내를 읽은 후 자가 투여하거나 보호자에 의해 투여될 수 있다.
이 약은 매일 주사 부위를 바꾸어 복부나 대퇴부에 피하투여해야 한다. 피부가 약하거나 멍이 들었거나 붉거나 딱딱한 부위 또는 점이나 흉터가 있는 부위에는 피하주사를 해서는 안 된다.

매 주사마다 항상 새로운 주사침을 사용해야 한다.
각 프리필드펜은 한 명의 환자가 사용해야 한다. 주사침을 교체하더라도 하나의 프리필드펜을 여러 환자가 함께 사용해서는 안 된다.
투여에 대한 자세한 지침은 사용상의 주의사항 10. 적용상의 주의 항을 참조한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분 또는 첨가제에 과민성이 있는 환자
2) 심근경색 및 그 병력이 있는 환자(엘-아르기닌 함유 제제)

2. 다음 환자의 경우에는 신중히 투여할 것

1) 혈전 색전증 사건

이 약의 임상시험에서 치명적이지 않은 동맥 및 정맥 혈전 색전증 사건이 보고되었다. 이러한 사례들은 고용량 또는 다빈도의 돌발 출혈 치료를 포함한 여러 위험 인자가 있는 환자들에서 발생했다(3. 이상사례 항 참조).
이 약 투여를 받는 환자들에게 혈전 색전증 사건의 징후와 증상의 발생에 대해 알리고 이에 대해 모니터링해야 한다. 혈전 색전증 사건이 의심되는 경우 이 약 투여를 중단하고 추가적인 검사와 적절한 치료를 시작해야 한다. 혈전 색전증 사건의 위험이 높은 것으로 판단되는 환자들의 경우 이 약 치료의 잠재적 유익성이 위험성을 상회하는지 신중하게 고려해야 한다. 이러한 고려 사항은 주기적으로 재평가해야 한다.
조직 인자가 과발현되는 상태(예: 진행성 죽상 경화성 질환, 압궤 손상, 암 또는 패혈증)에서는 혈전 색전증 사건 또는 파종 혈관 내 응고의 위험이 있을 수 있다. 이 경우 이 약 치료의 잠재적 유익성은 이러한 합병증의 위험성과 비교하여 평가되어야 한다.

3. 이상사례

1) 안전성 프로파일 요약

이 약의 전반적인 안전성 프로파일은 임상시험에 근거한다. 이 약의 임상시험에서 가장 중대한 약물이상반응은 혈전 색전증 사건(0.9%) 및 과민성(0.3%)이었다.

2) 약물이상반응 목록표

아래의 약물이상반응은 NN7415-4159(1b상), NN7415-4310(2상), NN7415-4255(2상), NN7415-4311(3상) 및 NN7415-4307(3상) 임상시험의 통합 자료와 시판 후 조사 자료에 근거하며, 억제인자를 보유하거나 보유하고 있지 않은 A형 혈우병 및 억제인자

를 보유하거나 보유하고 있지 않은 B형 혈우병이 있는 총 320명의 남성 환자가 일상적 예방요법으로 이 약을 1회 이상 투여 받았다. 이 환자들은 임상시험에서 총 475 노출 년(exposure years) 동안 노출되었다.
아래 표 2는 MedDRA 기관계 대분류(SOC 및 대표 용어 수준)를 따른다. 빈도는 다음의 기준에 따라 평가되었다: 매우 흔하게(≥1/10); 흔하게(≥1/100 및 <1/10); 흔하지 않게(≥1/1,000 및 <1/100); 드물게(≥1/10,000 및 <1/1,000); 매우 드물게(<1/10,000) 및 알려지지 않음(이용 가능한 자료로부터 추정할 수 없음).

표 2. 이 약의 임상시험 통합 자료에 근거한 약물이상반응

기관계 대분류	약물이상반응	빈도
각종 면역계 장애	과민성	흔하게
각종 혈관 장애	혈전 색전증 사건	흔하지 않게
전신 장애 및 투여 부위 병태	주사 부위 반응	매우 흔하게

3) 특정 약물이상반응에 대한 설명
주사 부위 반응
반복 투여 임상시험에서 주사 부위 반응이 보고되었다. 가장 흔하게 보고된 증상은 주사 부위 홍반(5.9%), 주사 부위 타박상(4.4%) 및 주사 부위 혈종(4.1%)이었다. 대부분 경증으로 보고되었다.
4) 소아 집단
임상시험대상자 중 78명은 소아(12세 이상 - 18세 미만)이었다. 소아와 성인 환자 간에 안전성 프로파일은 유사하였으며 이 연령군에서 예상한 것과 같았다.
12세 미만의 소아에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 이용 가능한 자료가 없다.

4. 일반적 주의
1) 과민 반응
이 약 투여 시 초기 몇 주간 알레르기 유형의 과민 반응이 발생하였으며, 여기에는 입원 및 영구적인 투여 중단이 포함된다. 환자들은 급성 과민 반응의 징후에 대해 안내받아야 한다.
과민성 증상이 발생하는 경우, 환자들은 이 약의 사용을 중단하고 적절한 치료를 받기 위해 의사에게 연락하는 것이 권고된다.
2) 면역원성
항-컨시주맙 중화 항체의 발현이 일부 환자들에서 관찰되었으나 유효성 감소로 이

어지지 않았다(12. 전문가를 위한 정보 항 참조). 다만, 유효성 감소의 임상적 징후(예: 돌발 출혈 사건 증가)가 있는 환자들은 원인 평가를 하여야 하며 항-컨시주맙 중화 항체가 의심되는 경우 다른 치료 옵션이 고려되어야 한다.
3) 응고 검사에 대한 영향
이 약 투여는 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간(aPTT) 및 프로트롬빈 시간(PT)을 포함한 표준 응고 검사에서 임상적으로 유의미한 변화를 일으키지 않는다.

5. 상호작용

약물-약물 상호작용에 관한 임상시험은 실시되지 않았다. 이 약을 투여한 시노몰구스 원숭이에서 활성형 제7인자(rFVIIa)와의 약물-약물 상호작용에 관한 독성시험이 실시되었다. 정상 응고 원숭이에게 이 약 항정상태에서 추가로 최대 1 mg/kg의 활성형 제7인자(rFVIIa)를 3회 연속 투여하였을 때 혈전증이나 기타 이상 소견은 관찰되지 않았다(12. 전문가를 위한 정보 항 참조).
이 약 예방요법을 받고 있는 혈우병 환자에서 취한 혈액에 활성형 제7인자(rFVIIa), 활성형 프로트롬빈 복합체(aPCC), 제8인자(rFVIII) 또는 제9인자(rFIX)를 사용해 in vitro 및 ex vivo 약물-약물 상호작용 시험이 실시되었다. 시험 결과에서 임상적으로 관련된 약물-약물 상호작용을 시사하지 않았다.
이 약으로 예방적 치료를 받고 있는 혈우병 환자의 혈장에 제8인자(rFVIII), 제9인자(rFIX) 또는 활성형 제7인자(rFVIIa)와 활성형 프로트롬빈 복합체(aPCC)를 포함한 우회인자제제가 동시에 존재할 경우, 트롬빈 생성 분석 결과에서 부가적 또는 때로는 상승적 트롬빈 피크의 증가가 관찰되었다. 이 약과 지혈제의 농도에 따라 트롬빈 피크에 미치는 영향은 모든 지혈제에서 부가적으로 나타났으며 활성형 제7인자(rFVIIa)에서는 40%, 활성형 프로트롬빈 복합체(aPCC)에서는 33%, 제8인자(rFVIII)에서는 22%, 제9인자(rFIX)에서는 13% 미만의 추가 효과가 나타났다.
이 약 예방요법을 받고 있는 환자의 돌발 출혈 에피소드 치료를 위한 우회인자제제 사용에 대한 지침은 용법용량 항을 참조한다.

6. 임부, 수유부 및 가임 여성에 대한 투여

1) 가임 여성 및 남성과 여성에서의 피임
이 약을 투여 받고 있는 가임 여성들은 이 약 투여 중 및 투여 종료 후 7주까지 매우 효과적인 피임법을 사용해야 한다. 의사는 사용하는 피임법의 유익성 및 혈전 색전증 위험을 평가하여야 한다.
2) 임부
임부에서의 이 약 사용과 관련해 이용 가능한 자료는 없다. 동물의 생식·발생 독성 시험은 실시되지 않았다. 임부에게 투여 시 이 약이 태아에게 유해할 수 있는지 또

는 생식 능력에 영향을 미칠 수 있는지 여부는 알려지지 않았다. 이 약은 임신 중 임부에 대한 잠재적 유익성이 태아에 대한 잠재적 위험성을 상회하는 경우에만 사용해야 한다.

3) 수유부

이 약이 모유로 분비되는지 여부는 알려지지 않았다. 인간 IgG는 출생 후 처음 며칠간 모유로 분비되는 것으로 알려져 있으며, 이는 곧 낮은 농도로 감소한다. 따라서, 이러한 짧은 기간 동안 모유 수유를 받는 영아에 대한 위험을 배제할 수 없다. 이후, 임상적으로 필요하다면 수유 중 이 약을 사용할 수 있다.

4) 수태능

동물시험에서 수태능과 관련하여 직접적 또는 간접적으로 유해한 영향은 나타나지 않았다(12. 전문가를 위한 정보 항 참조). 사람에서 이용 가능한 자료는 없다. 따라서, 이 약이 남성과 여성의 수태능에 미치는 영향은 알려지지 않았다.

7. 특수 환자군에 대한 투여

1) 고령자

65세 이상의 환자에서 용량 조절은 권장되지 않는다(개별 유지용량 설정은 제외). 65세 이상 환자에 대한 자료는 제한적이다(12. 전문가를 위한 정보 항 참조).

2) 신 기능 장애

신 기능 장애 환자에서 용량 조절은 권장되지 않는다(개별 유지용량 설정은 제외). 경증, 중등증 및 중증 신 기능 장애가 있는 환자에 대한 자료는 제한적이거나 없다(12. 전문가를 위한 정보 항 참조).

3) 간 장애

간 장애 환자에서 용량 조절은 권장되지 않는다(개별 유지용량 설정은 제외). 간 장애 환자에 대한 자료는 제한적이거나 없다(12. 전문가를 위한 정보 항 참조).

4) 소아

12세 미만의 소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 아직 확립되지 않았다. 이용 가능한 자료가 없다.

8. 운전 및 기계 조작에 대한 영향

운전과 기계조작에 대한 이 약의 영향은 없거나, 무시할 만하다.

9. 과량투여 시의 처치

이 약의 과량투여에 대한 경험은 제한적이다. 계획된 용량의 5배까지 투여된 사례가 보고되었으나 관련된 임상적 결과는 없었다. 우발적 과량투여는 과응고를 야기할 수 있으며, 환자는 모니터링을 위해 의사에게 연락해야 한다.

10. 적용상의 주의

1) 이 약의 투여를 시작하기 전 환자 또는 보호자는 의료인으로부터 자가 투여를 위한 적절한 주사 기술에 대해 교육을 받아야 한다. 이러한 교육은 부적절한 주사 부위, 주사침 찔림, 불완전한 투여와 같은 투약 실수의 위험성을 줄여줄 수 있다.
2) 이 약을 다른 의약품과 혼합해서는 안 된다.
3) 주사침은 포함되어 있지 않다. 이 약은 32G, 길이 4 mm인 노보파인® 플러스(NovoFine® Plus) 또는 노보파인®(NovoFine®) 주사침과 함께 사용하도록 고안되었다. 4 mm보다 긴 바늘을 사용할 경우, 근육 내 주사 위험을 최소화하는 주사 기술을 사용해야 한다.
4) 의약품을 냉장 보관한 경우 보다 편안한 주사를 위해 투여 전 상온에 둔다. 인공적인 열원을 사용해서는 안 된다.
5) 사용하기 전 용액을 육안으로 확인해야 한다. 이 약이 변색된 경우 사용해서는 안 된다. 이 약은 투명하거나 약간 불투명하고, 무색 내지 미황색의 액이 든 무색투명한 카트리지가 장착된 용량 조절이 가능한 프리필드펜이다. 약액 내 육안으로 확인할 수 있는 입자는 거의 없으나, 반투명 내지 흰색의 단백질 입자를 포함할 수 있다.
6) 소아와 저체중 환자는 근육 투여의 위험을 최소화하는 주사 기술(예: 피부를 느슨하게 잡고 집어 올려 주사한다)을 사용하도록 교육을 받아야 한다.
7) 사용하지 않은 의약품이나 폐기물은 관련 규정에 따라 폐기해야 한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하도록 주의한다.
2) 처음 사용하기 전: 냉장(2℃ - 8℃) 보관한다.
3) 처음 개봉 후: 30℃ 이하 또는 냉장(2℃ - 8℃)에서 최대 4주간 보관할 수 있다.
4) 차광을 위해 펜의 뚜껑을 닫아서 보관한다.
5) 주사침을 뺀 상태로 보관해야 한다. 이는 정확한 용량을 투여할 수 있도록 하고, 오염, 감염 및 약액이 새는 것을 방지한다.
6) 냉각제로부터 멀리 보관하고 얼지 않도록 해야 한다.
7) 이 약은 열과 빛으로부터 보호해야 하며 직사광선을 피해서 보관해야 한다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용
(1) 작용 기전
컨시주맙은 항-조직인자 경로 억제제(anti-TFPI)에 대한 항체이다. 조직인자 경로 억

제제(TFPI)는 활성형 제10인자(FXa)를 억제한다. 컨시주맙은 조직인자 경로 억제제(TFPI)에 결합하여 활성형 제10인자(FXa) 억제를 막는다. 증가된 활성형 제10인자(FXa) 활성은 응고의 개시 단계를 연장시키고 효과적인 지혈을 위한 충분한 트롬빈 생성을 가능하게 한다. 컨시주맙은 제8인자(FVIII) 및 제9인자(FIX)와 독립적으로 작용한다.

(2) 약력학적 효과

NN7415-4311 및 NN7415-4307시험에서, 컨시주맙 예방요법을 받은 환자의 평균 유리 조직인자 경로 억제제(컨시주맙에 결합되지 않은 혈장 TFPI)는 컨시주맙 부하용량을 투여한 후 24시간 이내에 각각 87% 및 86% 감소하였으며 시간의 경과에 따라 안정적으로 유지되었다. 두 시험에서, 컨시주맙은 정상 혈장 범위 내의 평균 트롬빈 피크로 나타나는 트롬빈 생성 능력을 회복시켰으며, 56주차 기준시점에 환자의 94%는 트롬빈 피크값이 정상 혈장 범위 내에 있었다(26 - 147nM). 일시적으로 NN7415-4311 시험에서 37.6%의 환자, NN7415-4307 시험에서 22.1%의 환자가 트롬빈 피크 수준이 중간 정도로 상승된 것이 보고되었으나, 관련된 안전성 우려사항은 없었다.

반복투여 시험에서 피브린 D-이합체와 프로트롬빈 단편 1.2 수치가 증가한 것으로 보고되었다. 이 약의 혈장 농도는 피브린 D-이합체와 프로트롬빈 단편 1.2 수치와 상관관계가 있으며 이는 이 약의 지혈 효과를 나타낸다. 피브리노겐, 항트롬빈 및 혈소판에서 임상적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았다.

2) 약동학적 특성

약동학 시험 결과, AUC 및 C_{max}로 측정된 컨시주맙에 대한 전신 노출은 용량이 증가함에 따라 용량-비례적으로 증가하는 것보다 더 크게 증가하는 것으로 나타났다. 이러한 비선형적인 약동학적 특성은 컨시주맙이 내피 세포에 고정된 조직인자 경로 억제제(TFPI)에 결합한 후 약물-표적 복합체가 제거될 때 발생하는 표적 매개 약물 분포(target-mediated drug disposition, TMDD)에 기인한다. 표적 매개 약물 분포(TMDD)에 의한 컨시주맙 제거 정도는 내피 세포에 고정된 조직인자 경로 억제제(TFPI)의 양에 따라 결정된다. 이로 인해 낮은 컨시주맙 농도(비선형 경로가 우세한 경우)에서는 신속한 제거/높은 청소율을 나타내고, 높은 컨시주맙 농도(선형 경로가 우세한 경우)에서는 느린 제거/낮은 청소율을 나타낸다.

컨시주맙의 노출은 억제인자의 보유 유무와 관계없이 A형 혈우병과 B형 혈우병 간에 유사했다.

표 3은 24주차에서 항정상태의 컨시주맙 농도 기하 평균을 나타낸다. 투여 전(최저) 혈장 농도는 56주의 투여기간 전체에서 안정적으로 유지되었다.

표 3. 24주차에서 24시간 투여 간격 동안의 항정상태의 컨시주맙 혈장 농도

평가항목	억제인자를 보유하지 않은 A형 혈우병 N=73*	억제인자를 보유하지 않은 B형 혈우병 N=54*	억제인자를 보유한 A형 혈우병 N=62*	억제인자를 보유한 B형 혈우병 N=37*
$C_{max,ss}$(ng/mL), 기하 평균(CV%)	1028.7 (129%)	721.8 (164%)	1165.9 (147%)	1168.9 (103%)
$C_{trough,ss}$(ng/mL), 기하 평균(CV%)	724.4 (153%)	554.9 (216%)	652.1 (256%)	689.6 (172%)
C_{max}/C_{trough} 비, 평균(SD)	1.4(0.4)	1.6(0.6)	2.6(6.6)	1.5(0.5)

$C_{max,ss}$ = 항정상태에서의 최대 혈장 농도
$C_{trough,ss}$ = 항정상태에서의 투여 전(최저) 혈장 농도
* 컨시주맙 투여 요법을 받고 있음

흡수

건강한 시험대상자와 혈우병 시험대상자에게 0.05 – 3 mg/kg의 컨시주맙을 단회 피하 투여했을 때, 컨시주맙의 최대 혈장 농도에 도달하는 시간(t_{max})은 8시간에서 99시간(4.1일)의 범위였다.

생체변환

컨시주맙은 항체이며 다른 큰 단백질과 마찬가지로 주로 리소좀 단백질 분해에 의해 아미노산으로 분해되어 이후 배출되거나 신체에서 재사용된다. 컨시주맙의 이화 경로는 표적 매개 약물 분포(TMDD)를 통한 비선형 제거 경로와 항체에 일반적인 Fc 수용체 결합을 통한 선형 제거 경로를 따를 것으로 예상된다.

제거

컨시주맙은 선형 및 비선형 경로를 통해 제거된다. 건강한 시험대상자와 혈우병 시험대상자에게 0.25 – 3 mg/kg으로 단회 피하 투여하였을 때 말단 반감기(terminal half-life)는 39시간(1.6일)에서 195시간(8.1일) 범위로 측정되었다. 선형 제거가 우세한 항정상태 수준에서는 총 반감기가 더 길어질 수 있다.

특수 집단

연령

연령은 억제인자를 보유하거나 보유하지 않은 A형 혈우병 또는 B형 혈우병 환자에서 컨시주맙 노출에 영향을 미치지 않았다. 임상시험 집단의 연령 범위는 12 – 68세였다.

신 기능 장애

신 기능 장애에 대한 자료는 제한적이다. NN7415-4311, NN7415-4307시험에서 컨시주맙 투여 요법으로 치료를 받은 256명의 환자 중, 19명의 환자는 부하용량 투여 시 경증의 신 기능 장애(eGFR 60 - 90 mL/min/1.73 m^2)를 나타내었고 1명의 환자는 중등증의 신 기능 장애(eGFR 30 - 60 mL/min/1.73 m^2)를 나타내었다. 컨시주맙 노출에 대한 영향은 관찰되지 않았다. 중증 신 기능 장애에 대한 자료는 없다.

간 장애

간 장애에 대한 자료는 제한적이거나 없다. NN7415-4311, NN7415-4307시험에서 컨시주맙 투여 요법으로 치료를 받은 256명의 환자 중, 9명의 환자는 부하용량 투여 시 간 효소 상승(ALT 또는 AST ≥ 1.5 x ULN)을 나타내었다. 컨시주맙 노출에 대한 영향은 관찰되지 않았다.

3) 임상시험 정보

12세 이상의 억제인자를 보유한 A형 혈우병(HAwI) 및 B형 혈우병(HBwI)(NN7415-4311)

NN7415-4311시험은 다국가, 다기관, 공개 제3상 시험으로, 억제인자를 보유한 A형 또는 B형 혈우병이 있는 성인 남성 환자 91명(HAwI 58명, HBwI 33명)과 소아 남성 환자 42명(HAwI 22명, HBwI 20명)을 대상으로 출혈 에피소드 예방에 대한 이 약의 유효성 및 안전성을 연구했다.

이 시험은 무작위 배정되지 않은 두 개의 군을 포함하여 4개의 군으로 구성되었다.

- 1군 및 2군: 이전에 필요시(on-demand) 투여요법으로 치료받은 52명의 환자가 예방요법 미실시군(1군, 우회인자제제로 필요시(on-demand) 투여) 또는 이 약 예방요법 실시군(2군)에 무작위 배정되었고, 환자들은 스크리닝 전 지난 24주간 치료된 출혈이 6회 이상 또는 지난 52주간 치료된 출혈이 12회 이상이거나, NN7415-4322시험으로부터 전환되었다.
- 3군 및 4군: 이 약 예방요법을 실시한 81명의 추가 환자(HAwI 53명, HBwI 28명)

환자는 12세 이상, 체중 > 25 kg, 중증도에 관계없이 억제인자 병력이 기록된(≥ 0.6 BU) 선천성 A형 혈우병 또는 B형 혈우병 환자로, 스크리닝 전 지난 24주 이내에 우회인자제제 치료를 받았거나 또는 필요했던 환자들이었다.

환자들은 허가사항 내 권장 용법용량에 따라 투여 받았다.

이 시험의 1차 목적은 억제인자를 보유한 A형 혈우병 또는 B형 혈우병 성인 및 소아 환자에서 이 약 예방요법 및 예방요법을 실시하지 않는 경우(우회인자제제로 필요시(on-demand) 투여)에서 치료된 출혈 에피소드의 연간 출혈률(ABR)을 추정하여

비교하는 것이었다(표 4 참조).
음이항 모델(negative binomial model)을 사용했을 때 연간 출혈률(ABR) 비는 0.14(p<0.001)로 추정되었으며, 이는 예방요법을 받지 않은 시험대상자에 비해 이 약 예방요법을 받은 시험대상자에서 ABR이 86% 감소한 것과 같다.
연간 출혈률(ABR) 중앙값과 출혈이 없는 환자 수는 표 4에 나와 있다.
2, 3, 4군의 모든 환자가 최소 56주의 투여를 완료하였을 때의 유효성도 평가하였으며, 그 결과는 표 4에 제시된 결과와 일치했다.

표 4. 12세 이상의 억제인자를 보유한 A형 혈우병(HA) 및 B형 혈우병(HB) 환자에서 이 약 예방요법을 실시한 경우 및 예방요법을 실시하지 않은 경우의 연간 출혈률(ABR) 비교(NN7415-4311 시험 1군 및 2군)

	A형 및 B형 혈우병 이 약 예방요법 N=33	A형 및 B형 혈우병 예방요법 미실시 N=19	ABR 비 [95% CI]
치료된 자발적 및 외상성 출혈			
ABR 추정 평균[95% CI]	2.1[1.32; 3.46]	14.8[8.96; 24.35]	0.14[0.07; 0.29] P<0.001
ABR 중앙값(Min; Max)	0.00(0.0; 66.4)	9.76(0.0; 94.7)	
24주의 투여를 마치고 출혈이 0건인 환자 수(%)	17(51.5%)	1(5.3%)	
24주의 투여를 마치지 않고 출혈이 0건인 환자 수(%)	4(12.1%)	1(5.3%)	
치료된 관절 출혈			
ABR 추정 평균[95% CI]	1.7[1.00; 2.97]	11.4[6.60; 19.68]	0.15[0.07; 0.32]
치료된 표적 관절 출혈			
ABR 추정 평균[95% CI]	1.4[0.40; 4.80]	6.8[2.00; 22.87]	0.21[0.04; 1.17]
치료된 및 치료되지 않은 출혈			
ABR 추정 평균[95% CI]	5.2[3.43; 8.02]	15.8[9.59; 26.10]	0.33[0.17; 0.64]

출혈의 정의는 세계 혈우병 연맹의 기준에 따랐다.
유효성은 억제인자를 보유한 A형 및 B형 혈우병 환자에서 1군과 2군의 모든 환자가 시험의 주요기간(각각 최소 24주 또는 최소 32주)을 완료하였을 때, 이 약 예방요법 실시군(2군)과 예방요법 미실시군(1군) 간에 출혈 에피소드 수를 비교하여 평가하였다.
연간 출혈률(ABR) 추정 평균 및 관련 연간 출혈률(ABR) 비는 음이항 회귀 분석을 기반으로 하며, 환자의 출혈 건수는 무작위 배정된 투여 요법, 혈우병의 유형(HAwI 또는 HBwI) 및 출혈 빈도(스크리닝 전 지난 24주간 출혈 에피소드 <9 또는 ≥9)의 함수로 분석되었고 관찰기간의 로그를 이 모델에 오프셋으로

포함했다. 연간 출혈률(ABR) 추정 평균은 시험 집단에 존재하는 공변량 분포를 근거로 한 한계 추정치이다. 이 모델은 무작위 배정된 모든 환자를 기반으로 하며 보조 요법의 사용을 고려한다. 치료된 표적 관절 출혈에 대한 통계적 모델은 베이스라인에 표적 관절이 있는 환자에 대해서만 적용된다.

12세 이상의 A형 혈우병(HA) 및 B형 혈우병(HB)(NN7415-4307)

NN7415-4307 시험은 다국가, 다기관, 공개 제3상 시험으로, 억제인자를 보유하지 않은 A형 혈우병 또는 B형 혈우병이 있는 성인 남성 환자 118명(HA 67명, HB 51명)과 소아 남성 환자 38명(HA 23명, HB 15명)을 대상으로 출혈 에피소드 예방을 위한 이 약에 대한 유효성 및 안전성을 연구했다.

이 시험은 무작위 배정되지 않은 두 개의 군을 포함하여 4개의 군으로 구성되었다:

- 1군 및 2군: 이전에 필요시(on-demand) 투여요법으로 치료받은 63명(HA 27명, HB 36명)의 환자가 예방요법 미실시군(1군, 제8인자(FVIII)/제9인자(FIX)로 필요시(on-demand) 투여) 또는 이 약 예방요법 실시군(2군)에 무작위 배정되었으며, 혈우병 유형(HA, HB) 및 지난 24주간 출혈률(<9 또는 ≥9)에 따라 층화되었다.
- 3군 및 4군: 이 약 예방요법을 실시한 93명의 추가 환자(HA 63명, HB 30명)
  - 이전에 NN7415-4322시험(비중재, 일상적인 임상 관행에 따라 치료)에서 응고인자 제제로 예방요법을 받은 29명의 HA 환자와 22명의 HB 환자, 환자군 내 비교(intra patient comparison)를 위해 사용됨
  - 이 약 예방요법에 배정된 34명의 HA 환자와 8명의 HB 환자

환자는 12세 이상, 체중 > 25kg이고, 스크리닝 전 지난 24주 이내에 응고인자를 포함하는 제제 치료를 받았거나 또는 필요했던 선천성 중증 A형 혈우병(FVIII < 1%) 또는 중등증 및 중증 B형 혈우병(FIX ≤ 2%) 환자였다.

환자들은 허가사항 내 권장 용법용량에 따라 투여받았다.

이 시험의 1차 목적은 중증 A형 혈우병 또는 중등도/중증 B형 혈우병 성인 및 소아 환자에서 이 약 예방요법 및 예방요법 미실시(제8인자(FVIII)/제9인자(FIX) 제제를 이용한 필요시(on-demand) 투여)에서 치료된 출혈 에피소드의 연간 출혈률(ABR)을 추정하여 비교하는 것이었다(표 5 참조). 1, 2, 4군의 모든 환자가 시험의 주요기간(1군은 24주, 2군과 4군은 최소 32주)을 완료하였을 때, 억제인자를 보유하지 않은 A형 혈우병 및 B형 혈우병 환자를 대상으로 효과를 분리하여 평가했다.

1군과 2군의 출혈 에피소드 수 감소를 비교하여 A형 혈우병 또는 B형 혈우병이 있는 성인 및 소아 환자에서 예방요법을 실시하지 않은 경우에 비해 이 약 예방요법의 우월성이 확인되었다. 음이항 모델(negative binomial model)을 사용했을 때 A형 혈우병 환자의 연간 출혈률(ABR) 비는 0.14 ($p<0.001$)로 추정되었으며, 이는 예방요법을 받지 않은 시험대상자에 비해 이 약 예방요법을 받은 시험대상자에서 ABR이

86% 감소한 것과 같다. B형 혈우병 환자에 대해 동일한 모델을 사용하였을 때, 그 비는 0.21 (p<0.001)로 추정되었으며, 이는 예방요법을 받지 않은 시험대상자에 비해 이 약 예방요법을 받은 시험대상자에서 ABR이 79% 감소한 것과 같다.

표 5. 12세 이상의 억제인자를 보유하지 않은 A형 혈우병(HA) 및 B형 혈우병(HB) 환자에서 이 약 예방요법을 실시한 경우 및 예방요법을 실시하지 않은 경우의 연간 출혈률(ABR) 비교(NN7415-4307 시험)

	억제인자를 보유하지 않은 A형 혈우병(HA)			억제인자를 보유하지 않은 B형 혈우병(HB)		
	HA 이 약 예방요법 N=18	HA 예방요법 미실시 N=9	ABR 비 [95% CI]	HB 이 약 예방요법 N=24	HB 예방요법 미실시 N=12	ABR 비 [95% CI]
치료된 자발적 및 외상성 출혈						
ABR 추정 평균 [95% CI]	3.5 [2.18; 5.54]	24.5 [14.50; 41.48]	0.14 [0.07; 0.29] P<0.001	3.2 [2.00; 5.22]	15.4 [8.55; 27.78]	0.21 [0.10; 0.45] P<0.001
ABR 중앙값(Min; Max)	2.92 (0.0; 29.5)	19.57 (3.3; 71.7)		1.62 (0.0; 11.9)	14.92 (0.0; 50.9)	
24주의 투여를 마치고 출혈이 0건인 환자 수(%)	6 (33.3%)	0 (0.0%)		10 (41.7%)	1 (8.3%)	
24주의 투여를 마치지 않고 출혈이 0건인 환자 수(%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)		1 (4.2%)	0 (0.0%)	
치료된 관절 출혈						
ABR 추정 평균 [95% CI]	2.8 [1.71; 4.56]	17.6 [10.19; 30.39]	0.16 [0.08; 0.33]	2.7 [1.58; 4.72]	13.1 [6.63; 26.01]	0.21 [0.09; 0.50]
치료된 표적 관절 출혈						
ABR 추정 평균 [95% CI]	2.0 [1.19; 3.47]	8.8 [4.84; 15.91]	0.23 [0.11; 0.48]	1.9 [0.95; 3.67]	5.4 [2.22; 13.21]	0.34 [0.11; 1.06]
치료된 및 치료되지 않은 출혈						
ABR 추정 평균 [95% CI]	6.2 [4.03; 9.48]	26.8 [15.37; 46.72]	0.23 [0.11; 0.47]	4.2 [2.71; 6.37]	20.2 [11.90; 34.17]	0.21 [0.10; 0.41]

출혈의 정의는 세계 혈우병 연맹의 기준에 따랐다.

유효성은 A형 및 B형 혈우병 환자에서 1군과 2군의 모든 환자가 시험의 주요기간(각각 최소 24주 또는 최소 32주)을 완료하였을 때, 이 약 예방요법군(2군)과 예방요법 미실시군(1군) 간에 출혈 에피소드 수를 비교하여 평가되었다.

연간 출혈률(ABR) 추정 평균 및 관련 연간 출혈률(ABR) 비는 음이항 회귀 분석을

기반으로 하며, 환자의 출혈 건수는 무작위 배정된 투여 요법 및 출혈 빈도(스크리닝 전 지난 24주간 출혈 에피소드<9 또는 ≥9)의 함수로 분석되었고 관찰기간의 로그를 이 모델에 오프셋으로 포함했다. 연간 출혈률(ABR) 추정 평균은 시험 집단에 존재하는 공변량 분포를 근거로 한 한계 추정치이다. 이 모델은 무작위 배정된 모든 환자를 기반으로 하며 보조 요법의 사용을 고려한다. 치료된 표적 관절 출혈에 대한 통계적 모델은 베이스라인에 표적 관절이 있는 환자에 대해서만 적용된다.

이 시험의 2차 목적은 억제인자를 보유하지 않은 A형 혈우병 또는 B형 혈우병의 성인 및 소아 환자에서 출혈 에피소드 횟수를 감소하는 데 있어서 이 약 예방요법의 효과를 이전 예방요법 치료(표준 반감기 또는 연장된 반감기의 제8인자(FVIII) 및 제9인자(FIX) 제제를 사용)와 비교하는 것이다(표 6 참조). 비열등성은 연간 출혈률(ABR) 비의 95% 신뢰구간의 상한값이 2.0 미만인지 여부를 기준으로 평가하였다. 연간 출혈률(ABR)에 대한 추정비(95% CI)는 A형 혈우병의 경우 1.39(0.73; 2.63), B형 혈우병의 경우 1.75(0.81; 3.78)였다.

표 6. 12세 이상의 억제인자를 보유하지 않은 A형 혈우병(HA) 및 B형 혈우병(HB) 환자에서 이 약 예방요법을 실시한 경우 및 이전에 혈액응고인자 예방요법을 실시한 경우의 연간 출혈률(ABR)의 환자군 내 비교(NN7415-4307과 NN7415-4322 시험 비교)

	억제인자를 보유하지 않은 A형 혈우병(HA)			억제인자를 보유하지 않은 B형 혈우병(HB)		
	HA 이 약 예방요법 N=29	HA 이전에 FVIII 예방요법 실시 N=29	ABR 비 [95% CI]	HB 이 약 예방요법 N=22	HB 이전에 FIX 예방요법 실시 N=22	ABR 비 [95% CI]
치료된 자발적 및 외상성 출혈						
ABR 추정 평균[95% CI]	5.1 [2.71; 9.65]	3.7 [2.51; 5.42]	1.39 [0.73; 2.63]	5.4 [2.27; 12.91]	3.1 [2.07; 4.62]	1.75 [0.81; 3.78]
ABR 중앙값(Min; Max)	2.33 (0.0; 46.7)	2.17 (0.0; 13.5)		1.44 (0.0; 50.6)	2.07 (0.0; 10.6)	
초기 24주의 안정적 투여를 마치고 출혈이 0건인 환자 수(%)	11 (37.9%)	10 (34.5%)		9 (40.9%)	7 (31.8%)	
24주의 안정적 투여를 마치지 않고 출혈이 0건인 환자 수(%)	0 (0.0%)			1 (4.5%)		

치료된 관절 출혈						
ABR 추정 평균[95% CI]	3.9 [1.35; 7.58]	2.6 [1.80; 3.72]	1.50 [0.69; 3.28]	4.2 [1.94; 8.95]	2.6 [1.69; 4.13]	1.58 [0.80; 3.11]
치료된 및 치료되지 않은 출혈						
ABR 추정 평균[95% CI]	5.5 [3.13; 9.79]	3.9 [2.68; 5.57]	1.43 [0.80; 2.55]	6.4 [2.94; 13.68]	3.4 [2.22; 5.10]	1.89 [0.90; 3.95]

출혈의 정의는 세계 혈우병 연맹의 기준에 따랐다.

유효성은 A형 및 B형 혈우병 환자에서 4군의 모든 환자가 시험의 주요기간(최소 24주)을 완료하였을 때, 이 약 예방요법(4군)과 이전의 혈액응고인자 예방요법(NN7415-4322) 간에 출혈 에피소드 수를 비교하여 평가되었다.

연간 출혈률(ABR) 추정 평균 및 관련 연간 출혈률(ABR) 비는 음이항 회귀 분석을 기반으로 하며, 환자의 출혈 건수는 무작위 배정된 투여 요법의 함수로 분석되었고 관찰기간의 로그를 이 모델에 오프셋으로 포함했다. 환자 내 반복 측정은 비구조적 공분산 행렬을 사용해 통합되었다.

환자가 최소 56주의 투여를 완료하였을 때의 유효성도 평가하였으며, 그 결과는 표 5와 6에 제시된 결과와 일관되었다.

면역원성

NN7415-4159(11주), NN7415-4310 및 NN7415-4255(≥76주), NN7415-4311(이 약 투여군의 경우 ≥56주) 및 NN7415-4307(이 약 투여군의 경우 ≥56주) 시험의 투여기간 동안, 이 약 투여를 받은 320명의 환자 중 71명(22.2%)이 항-컨시주맙 항체에 대한 검사에서 양성 반응을 보였고, 이 중 18명(5.6%)은 in vitro 중화 항체에 대한 검사에서 양성 반응을 보였으며 2명(2.8%)은 유리 조직인자 경로 억제제(TFPI) 수치의 회복과 동시에 나타났다. 나머지 69명의 환자(97.2%)에서는 항체가 이 약의 약동학, 약력학, 안전성 또는 효과에 임상적으로 유의한 영향을 미치는 것으로 확인되지 않았다.

4) 비임상 안전성 정보

비임상 자료는 반복투여 독성연구에 근거할 때 인체에 특별한 위험이 없음을 보여준다.

시노몰구스 원숭이를 대상으로 ≥1 mg/kg/day의 피하용량(AUC_{0-24h}에 근거한 인체 노출의 300배에 해당)을 투여한 52주 독성시험에서 약리학적으로 매개된 혈전 형성이 관찰되었다.

발암성

이 약의 발암 가능성을 평가하기 위한 동물시험이나 이 약이 유전 독성에 미치는 영향을 확인하기 위한 시험은 실시되지 않았다.

수태능
성적으로 성숙한 수컷 및 암컷 시노몰구스 원숭이를 대상으로 최대 9 mg/kg/day의 피하 용량(AUC_{0-24h}에 근거한 인체 노출의 3,400배에 해당)을 투여한 26주 독성시험에서 이 약은 수태능(고환 크기, 정자 기능 또는 월경 주기)에 영향을 미치지 않았으며 수컷 또는 암컷 생식 기관에 어떠한 변화도 일으키지 않았다.

최기형성
이 약이 배태자 발달에 미치는 잠재적인 부작용과 관련하여 이용 가능한 자료는 없다.

약물-약물 상호작용
항정상태에 도달하기 위해 매일 1 mg/kg의 컨시주맙을 투여한 시노몰구스 원숭이에 대한 28일간의 약물-약물 상호작용 독성시험에서, 이 약을 투여한 동물에게 최대 1 mg/kg의 활성형 제7인자(rFVIIa)를 2시간 간격으로 3회 연속 정맥 투여했다. AUC_{0-24h}에 근거하였을 때 인체 노출의 200배에 해당하는 이 약 노출에서 유해한 결과는 관찰되지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

- 사용(유효)기간 : 제조일로부터 36개월
- 저장방법 : 밀봉용기, 동결을 피하여 냉장(2℃~8℃)보관, 차광을 위해 펜의 뚜껑을 닫아 보관

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
전공정위탁제조(제조의뢰자)	Novo Nordisk A/S	덴마크	Novo Allé 1, DK-2880 Bagsværd
일부공정위탁제조(제조자)	Patheon Biologics LLC	미국	4766 LaGuardia Drive, St. Louis, MO 63134
일부공정위탁제조(제조자)	Novo Nordisk A/S	덴마크	Hallas Allé 1, DK-4400 Kalundborg
일부공정위탁제조	Novo Nordisk A/S	덴마크	Kirke Værløsevej 30,

(제조자)			DK-3500 Værløse
수입(수입자)	노보노디스크제약(주)	대한민국	서울특별시 송파구 올림픽로35길 137, 16층(신천동, 한국광고문화회관)

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(신약)** 「약사법」 제32조의2

○ **(위해성 관리계획)** 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」제7조의2 <붙임 2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준 및 시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (통계)
신청일자	2025.03.04.	2025.03.04.	2025.03.04.	-	2025.03.04.	2025.03.06.
보완요청 일자	2025.06.16.	2025.06.13.	2025.10.24.	-	2025.06.13.	2025.06.05.
보완접수 일자	2026.01.19.	2026.01.19.	2026.03.25.	-	2026.01.19.	2026.01.20
최종처리 일자	2026.05.28.	2026.03.18.	2026.04.01.	-	2026.02.10.	2026.01.28.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물의약품의 품목허가·심사 규정(식약처고시) 제6조 [별표1] 제2부 > I. 신약 > 1. 유전자재조합의약품

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	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	X	X	X	○	○	○	○	○	○	○	○	○
면제사유	4호 다목 및 라목의 경우 ICH S6에 따라 면제 4호 마목의 경우, 대부분 남성에서 발생하는 혈우병의 특성을 고려하여 반복투여 독성시험 자료에서의 생식기관에 대한 영향 평가 자료로 갈음																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 구조 또는 구성성분 등에 관한 자료
      2) 물리화학적 · 생물학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료(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 근거자료
      5) 시험성적에 관한 자료
      6) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
      7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험
      2) 가속시험자료
      3) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험

2) 가속시험자료

3) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 발암성시험자료

마. 생식발생독성시험자료

바. 기타 독성시험자료

1) 항원성시험

2) 면역독성시험

3) 국소독성시험(국소내성시험 포함)

4) 의존성

5) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

라. 기타 약리작용에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료(기타 WHO 가이드라인 및 공정서 수재내용 등의 자료 등)

8. 기타 해당 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 알헤모프리필드펜(컨시주맙)은 성인 및 소아(12세 이상)에서 억제인자를 보유하지 않은 중증 A형 혈우병 및 중증/중등증 B형 혈우병 환자 또는 억제인자를 보유한 A형 혈우병 및 B형 혈우병 환자의 출혈 빈도 감소 또는 예방을 위한 일상적인 예방요법으로 신약 품목허가를 신청하였음.
- 컨시주맙은 조직인자 경로 억제제(TFPI, Tissue Factor Pathway Inhibitor)의 Kunitz 도메인 2(K2)에 대한 인간 IgG4 단클론항체로, TFPI 활성을 중화하여 혈액 응고를 촉진함.
- 독성 및 약리에 관한 자료는 적합함.
  - 교차반응성이 있었던 원숭이에서 단회투여 독성시험 및 반복투여 독성시험 결과 약리기전에 따른 혈전 및 국소혈관변화를 나타냈음. 원숭이 반복투여 독성시험에서의 NOAEL (0.5mg/kg/day)은 핵심 임상시험에서 사람에서 관찰된 노출보다 약 50~90배 높아 신청 용법·용량(0.15~0.25 mg/kg/day)에 대한 안전역을 확보하였음.
  - 컨시주맙의 TFPI에 대한 결합력, 작용기전을 효력시험에서 확인하였으며, 혈우병 토끼 모델 등 여러 토끼 질환 모델에서 컨시주맙의 혈액응고 특성을 확인하였음.
- 신청 용법·용량은 핵심 임상시험에서 사용된 용법·용량과 동일하며 부하용량 1 mg/kg 피하투여 이후 유지용량으로 0.20 mg/kg의 매일 피하투여함. 투여 시작 4주 후 이 약의 혈장 농도를 측정하여 그 결과에 따라 개별 유지용량(0.15 mg/kg, 0.20 mg/kg 또는 0.25 mg/kg) 설정하여야 함.
  핵심 임상시험((NN7415-4311 및 NN7415-4307)의 약동학 결과를 고려 시, 개별 유지용량 설정 이후에도 이 약의 혈장 농도 확인을 위한 추가적인 측정이 필요한 것으로 판단되어 해당 내용을 용법·용량에 반영 조치하였음.
- 억제인자를 보유한 12세 이상의 A형 혈우병 또는 B형 혈우병 환자를 대상으로 실시한 핵심 임상시험(NN7415-4311) 및 억제인자를 보유하지 않은 12세 이상의 중증 A형 혈우병(FVIII 활성 <1%) 또는 중등도 내지 중증 B형 혈우병(FIX 활성≤2%) 환자를 대상으로 실시한 핵심 임상시험(NN7415-4307) 결과를 제출하였음.
  - (유효성)
    NN7415-4311 임상시험 결과, 억제인자를 보유한 12세 이상의 A형 혈우병 또는 B형 혈우병 환자에서 컨시주맙은 일차 유효성 평가변수인 치료된 출혈 사례의 연간 출혈 발생률(annualized bleeding rate, ABR)로 측정 시, 혈액응고인자 필요시(on-demand) 투여요법에 비해 우월성을 입증하였음.
    NN7415-4307 임상시험 결과, 억제인자를 보유하지 않은 12세 이상의 중증 A형 혈우병 또는 중등도 내지 중증 B형 혈우병 환자에서 컨시주맙은 ABR로 측정 시 혈액응고인자 필요시(on-demand) 투여요법에 비해 우월성을 입증하였음. 또한, 컨시주맙은 혈액응고인자 일상적 예방요법과 비교시 유사한 ABR을 나타냈음.
  - (안전성) 컨시주맙의 임상시험에서 혈전색전증이 보고되었으며 이에 따라 최초 계획보다 유지용량을 감량하여 임상시험을 수행하였으며 이를 반영하여 용법·용량을 신청하였음. 주요 약물이상반응으로 주사부위반응 및 과민성이 보고되었으며 이에 대한 정보가 사용상의 주의사항에 반영되어 있음.
- 가교자료로 핵심 임상시험 NN7415-4311 및 NN7415-4307에 총 10명의 한국인 대상자가 포함되어 평가되었으며 유효성, 안전성 측면에서 한국인에서 용량조절 등 조치가 요구되지 않음.
- 이 약은 A형 혈우병 또는 B형 혈우병에 대하여(기존 치료제가 한정적인 억제인자를 보유한 환자 포

함) 유효성을 입증하였으며 신청 적응증에 대하여 관리 가능한 안전성 프로파일을 보이는 점 등을 고려하였을 때 새로운 치료 옵션을 제공한다는 점에서 위험보다 이익이 기대된다고 볼 수 있음.

- 위해성관리계획에 규명된 위해성 항목으로 혈전색전증을 설정하였으며, 6년간 시판 후 조사 수행 예정임.

[약어 및 정의]

- ABR Annualised Bleeding Rate : 연간 출혈률
- ADA anti-drug antibody : 항 약물 항체
- AESI adverse event of special interest :특별 관심대상 이상사례
- aPCC Activated Protrombin Complex Concentrates : 활성화 프로트롬빈 복합체 농축물
- aPTT activated partial thromboplastin time : 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간
- CACO confirmatory analyses cut-off : 확증적 분석을 위한 자료 기준일
- FEIBA Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity : 훼이바
- FIX Factor IX : 제9인자
- FVIIa Activated Coagulation Factor VII : 활성화 제7인자
- FVIII Factor VIII : 제8인자
- FXa Factor X activated : 활성화된 제10인자
- HA Haemophilia A : A형 혈우병
- Haem-A-QoL Hemophilia Quality of Life Questionnaire : 성인용 혈우병 삶의 질 설문지
- HAwI : Haemophilia A with Inhibitors : 억제인자가 있는 A형 혈우병
- HB Haemophilia B : B형 혈우병
- HBwI Haemophilia B with Inhibitors : 억제인자가 있는 B형 혈우병
- PACO primary analysis cut-off : 일차 유효성 평가변수 분석을 위한 자료 기준일
- HJHS Hemophilia Joint Health Score : 혈우병 관절 건강 점수
- HRQoL health-related quality-of-life : 건강 관련 삶의 질
- INR international normalized ratio : 국제 표준화된 비율 (혈전 용해 지표)
- OD on-demand : 필요시 투여
- OP Observational Phase : 관찰 단계
- PPX Prophylaxis : 예방 요법
- PF 1+2 prothrombin fragment 1+2 : 프로트롬빈 단편 1+2
- TFPI issue factor pathway inhibitor : 조직 인자 경로 억제제
- TGA thrombin generation assay : 트롬빈 생성 분석
- TMDD Target Mediated Drug Disposition : 표적 매개 약물 분포
- WFH World Federation of Hemophilia : 세계 혈우병 연맹

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 명칭 : 알헤모프리필드펜300mg/3mL(컨시주맙)
- 성분명 : 컨시주맙
- 작용기전 : 컨시주맙은 항-조직인자 경로 억제제(anti-TFPI)에 대한 항체이다. 조직인자 경로 억제제(TFPI)는 활성형 제10인자(FXa)를 억제한다. 컨시주맙은 조직인자 경로 억제제(TFPI)에 결합하여 활성형 제10인자(FXa) 억제를 막는다. 증가된 활성형 제10인자(FXa) 활성은 응고의 개시 단계를 연장시키고 효과적인 지혈을 위한 충분한 트롬빈 생성을 가능하게 한다. 컨시주맙은 제8인자(FVIII) 및 제9인자(FIX)와 독립적으로 작용한다.
- 신청 적응증 : 성인 및 소아(12세 이상) 환자에서 출혈 빈도 감소 또는 예방을 위한 일상적인 예방요법
  - 혈액응고 제8인자(FVIII)에 대한 억제인자를 보유한 A형 혈우병(선천성 제8인자 결핍)
  - 혈액응고 제8인자(FVIII)에 대한 억제인자를 보유하지 않은 중증 A형 혈우병(선천성 제8인자 결핍)
  - 혈액응고 제9인자(FIX)에 대한 억제인자를 보유한 B형 혈우병(선천성 제9인자 결핍)
  - 혈액응고 제9인자(FIX)에 대한 억제인자를 보유하지 않은 중증 및 중등증 B형 혈우병(선천성 제9인자 결핍)

1.2. 기원 및 개발경위

- 컨시주맙
  - 컨시주맙은 CHO 세포에서 유전자재조합 기술로 생산된 인간화 IgG4 단클론항체이다. 컨시주맙은 TFPI에 결합하여 혈액응고 제Xa인자(FXa)의 억제를 방지한다. 증가된 FXa 활성은 응고 시작 단계를 연장시키고 효과적인 지혈에 충분한 트롬빈 형성을 가능하게 한다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 컨시주맙은 억제인자를 보유하고 있거나 보유하지 않은 A형 혈우병 및 B형 혈우병 환자에서 출혈을 방지하거나 출혈 빈도를 감소시키기 위한 일상적 예방요법으로 허가 신청하였다. A형 혈우병 및 B형 혈우병은 각각 VIII인자, IX인자 유전자의 돌연변이로 발생하는 질환으로, X염색체 연관 열성 유전되는 질환이므로 여성 환자는 드물다.

[억제인자를 보유한 HAwI 및 HBwI]

- 억제인자란, 혈우병 치료에 사용되는 응고인자에 대한 항체를 말한다. 억제인자를 보유한 환자들은 치료용 항체의 치료 효과가 감소되거나 무효화된다. 억제인자의 발현은 혈우병 인자 대체요법의 가장 중대한 합병증이며, 재조합 FVIII 제품을 투여받는 중증 HA 환자의 24-45%에서, HB 환자 5-14%에서 억제인자가 발생한다.
- 억제인자를 보유한 환자는 제 VIII 인자 또는 제 IX 인자에 대한 억제인자를 제거하기 위해 면역 관용 유도요법(immune tolerance induction [ITI])를 받을 수 있다. ITI는 항체를 제거하고 환자가 예방적 대체요법을 재개할 수 있도록 시간의 경과에 따라 제 VIII 인자 또는 제 IX 인자를 자주 투여한다. ITI는 일부 환자에서 성공적이지만, 상당한 실패율을 가진다.
- 우회인자 제제(aPCC, rFVIIa)를 출혈 예방에 사용할 수 있다. 이러한 약물들의 유효성은 응고인자 대

체요법에 비해 불안정하다. aPCC는 전신 과민 반응을 촉진할 수 있으며, rFVIIa는 반감기가 짧아 출혈 에피소드의 치료에 사용할 경우 2-3시간마다 IV치료가 필요하다.

- HAwI에 허가된 비인자요법 피하투여 주사제로는 에미시주맙(헴리브라)가 있다. WFH는 HA 환자 및 면역 관용 유도에 실패하거나 면역 관용 유도를 받은 적이 없는 지속성 억제인자 보유 환자에게 우회인자 제제보다 에미시주맙으로 예방요법을 할 것을 권장한다.
- 대다수의 HBwI 환자는 일상적 예방요법 치료 옵션을 이용할 수 없다. ITI는 성공률이 낮고 이상사례의 위험이 높다. WFH는 아나필락시스 및 중증 과민반응의 위험 때문에 aPCC 사용을 피할 것을 권장한다. HBwI의 주된 치료는 출혈 발생시 우회인자를 대응요법(on-demand)으로 투여하는 것이며 HBwI는 의학적 미충족 수요가 가장 높은 적응증이다.

[억제인자를 보유하지 않은 HA 및 HB]

- 기존에는 FVIII 및 FIX을 사용한 혈액응고인자 대체요법으로 치료를 받았다. 최근에는 에미시주맙이 HA 환자에게 점점 더 많이 사용되고 있다. 마스타시맙은 컨시주맙과 동일한 작용기전을 가지며 HA 및 HB가 있는 12세 이상 환자에서 주 1회 SC 치료 선택으로 사용할 수 있다.
  - WFH(World Federation of Hemophilia) 2020, ISTH(International Society on Thrombosis and Haemostatis) 2024 가이드라인 모두 혈우병 환자의 대응요법(on-demand) 치료만 진행하는 것보다 일상적 예방요법을 권고하고 있다. 마스타시맙은 비교적 최근에 허가되어 두 가이드라인에서 언급되지 않았다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 혈전색전증

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 임상시험계획 승인

승인일자	계획서 번호	제목
2019.10.15	NN7415-4311	억제인자가 있는 A형 또는 B형 혈우병 환자에서 컨시주맙 예방요법의 유효성 및 안전성
2019.11.06	NN7415-4307	억제인자가 없는 A형 또는 B형 혈우병 환자에서 컨시주맙 예방요법의 유효성 및 안전성

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : Concizumab
- 분자식 : $C_{6462}H_{10004}N_{1712}O_{2046}S_{46}$

2.1.2 원료의약품 시험항목

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

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- L-히스티딘, L-아르기닌염산염, 염화나트륨, 백당, 폴리소르베이트80, 페놀, 염산, 수산화나트륨, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

완제의약품 ■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 ■보존제(페놀, 폴리소르베이트80) ■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성) ■기타(삼투압, 순도)

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

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

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- -80±10℃, 제조일로부터 60개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-80±10℃, 60개월	원료의약품과 동일 재질	품질의 대표성이 인정되는 배치의 60개월 장기보존시험 결과 기준 내 적합하였음
가속시험	5±3℃, 6개월		품질의 대표성이 인정되는 배치의 가속시험 자료를 제출하였음
가혹시험	25±2℃, 1개월		품질의 대표성이 인정되는 배치의 가혹시험 자료를 제출하였음

3.2. 완제의약품의 안정성

- 밀봉용기, 동결을 피하여 냉장(2℃~8℃)보관, 차광을 위해 펜의 뚜껑을 닫아 보관, 제조일로부터 36개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3℃, 36개월	Cartridge 및	품질의 대표성이 인정되는 배치의 장기보존시험 결과 기준 내 적합하였음

가속시험	30±2℃, 75±5%RH, 6개월	Pen-injector/ 완제의약품과 동일 재질	품질의 대표성이 인정되는 배치의 가속시험 자료를 제출하였음
가혹시험	40℃, 12주		품질의 대표성이 인정되는 배치의 가혹시험 자료를 제출하였음
광안정성	ICH Q1B		품질의 대표성이 인정되는 배치에서 광안정성 자료를 제출하였음
사용중 안정성	5℃, 4주(매일 30℃ 2시간 노출 포함) 및 30℃, 4주		품질의 대표성이 인정되는 배치에서 사용중 안정성 자료를 제출하였음

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 저장방법으로 '밀봉용기, 동결을 피하여 냉장(2℃~8℃)보관, 차광을 위해 펜의 뚜껑을 닫아 보관'을 신청함.
- EMA 허가사항 참조

SPECIAL STORAGE CONDITIONS
Before use: Store in a refrigerator. Do not freeze.
After first use: Store in refrigerator or outside refrigerator but keep below 30 °C.
Do not freeze or store in direct sunlight.
Keep the cap on the pen to protect from light.
Do not store the pen with a needle attached.
Shelf life
3 years

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조제1항제3호에 따라 검토 결과 신청한 보관조건 및 사용(유효)기간 '밀봉용기, 동결을 피하여 냉장(2℃~8℃)보관, 차광을 위해 펜의 뚜껑을 닫아 보관, 제조일로부터 36개월'은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	study #	결과
단회투여 독성시험	원숭이	정맥	단회	2, 20	N	LEEH081101	약물 관련 유해효과 관찰되지 않음.
	원숭이	정맥	14일 간격 2회 투여	0, 0.1, 0.5, 1	Y	210156	약물 관련 유해효과 관찰되지 않음.
	원숭이	피하	14일 간격 3회 투여 (총 4주)	2/ 20/ 80 20/ 80/ 160 80/ 160/ 200	N	208250	약물 관련 유해효과 관찰되지 않음. NOAEL: 200 mg/kg
반복투여 독성시험	원숭이[a]	정맥 피하	주 1회 일 1회 (총 4주)	IV: 0, 30 SC: 3, 9	Y	210130	약물 관련 유해효과 관찰되지 않음. NOAEL: IV 30 mg/kg, SC 9mg/kg

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	study #	결과
		원숭이[a]	정맥 피하	주 1회 일 1회 (총 13주)	200 0, 1, 10, 50	Y	209206	혈전, 국소혈관변화 NOAEL: SC 1 mg/kg
		원숭이[b]	정맥 피하	주 1회 일 1회 (총 26주)	30 0, 3, 9	Y	211087	혈전, 국소혈관변화
		원숭이[b]	피하	일 1회 (총 52주)	0, 0.5, 1, 9	Y	213542	혈전, 국소혈관변화 NOAEL: 0.5 mg/kg
유전독성 시험		-						
생식・발생 독성시험		-						
발암성시험		-						
기타	국소독성 시험 (국소내성)	반복투여 독성 시험, 약물 상호작용 시험에서 평가함.						
	조직 교차 반응성 시험 (TCR)	사람, 원숭이	N/A	N/A	N/A	N Y	209125 209280	컨시주맙 결합 양상 유사
	단량체 및 다합체 특성화	N/A	N/A	N/A	N/A	N	215027 CCOC130901 215094 214488 CNGU131001 CNGU130901	26주 독성시험 결과에 대한 HMWP의 영향은 주로 면역원성과 관련됨.
	면역복합체 매개 병리 기전 연구	N/A	N/A	N/A	N/A	N	KAHL130402 214449 214471 214391 214400	국소혈관변화는 ADA 형성에 따른 국소적 면역복합체 침전에 의해 매개됨.
	rFVIIa와의 약물-약물 상호작용 독성시험	원숭이	컨시주맙 피하	일 1회 (총 4주)	- 1그룹 (대조군): 0 (1일-28일차) - 2,3,4그룹: 9 (1일-4일차), 1 (5-28일차)	Y	215431	컨시주맙이 rFVIIa 에 미치는 영향을 평가함. 약리작용에서 상가작용을 보임. rFVIIa의 안전성 프로파일에 유해한 영향 관찰되지 않음.
			rFVIIa 정맥	2시간 간격 3회	- 1,4그룹: 1 (28일차) - 2그룹: 0.25 (28일차) - 3그룹: 0.5 (28일차)			

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

4.2.1.1 시노몰구스 원숭이에서 실시한 단회 정맥내 투여 약동학 시험(독성 평가변수 수반) (LEEH081101)

- 정상적인 응고 시스템을 가진 (비-혈우병) 수컷 시노몰구스 원숭이를 대상으로 하였다 (군당 1마리). 이 시험은 PK 시험이었으나, 독성 평가변수를 포함하였다. 2 mg/kg, 20 mg/kg을 정맥 투여한 결과, 사망을 비롯한 임상적 독성(임상 소견, 병리학, 체중, 혈액학, 육안 및 조직검사)은 나타나지 않았다.

4.2.1.2 시노몰구스 원숭이에서 실시한 반복 단회투여 PK/PD 시험(독성 평가변수 수반) (210156)

- 제 1일, 제 15일에 0.1, 0.5, 1 mg/kg을 정맥 투여하였다(군당 수컷 2마리, 암컷 2마리). 이 시험은 독

성 평가변수를 포함한 PK 시험이었으며, 최고 용량까지 유해효과가 관찰되지 않았다.

4.2.1.3 시노몰구스 원숭이에서 실시한 반복 단회투여 독성시험 - 용량 범위 탐색 (208250)

- 세 개군으로 나누어 서로 다른 용량의 컨시주맙을 투여하였다 (군당 수컷 1마리, 암컷 1마리). 1군은 2, 20, 80 mg/kg, 2군은 20, 80, 160 mg/kg을, 3군은 80, 160, 200 mg/kg의 컨시주맙을 2주 간격으로 순차적으로 피하 투여 받았다.

  사망은 없었으며, 컨시주맙과 관련된 것으로 여겨지는 이상 소견과 ADA는 관찰되지 않았다. 본 시험에서의 NOAEL은 최고 용량인 200 mg/kg (피하) 였다. 20 mg/kg 이상의 용량에서는 피브리노젠 수치 감소가 관찰되어 피브리노겐에 대한 NOEL은 2 mg/kg (피하)였다.

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

- 유년기와 성적으로 성숙한 수컷 및 암컷 시노몰구스 원숭이에서 실시하였다.

Species	Duration	Dose levels (mg/kg)[a]	NOAEL (mg/kg)	Finding(s) defining NOAEL	Study ID
Cynomolgus monkey	4 weeks	i.v.: 0, 30 s.c.: 3, 9	i.v.: 30 s.c.: 9	No treatment-related adverse findings	210130
Cynomolgus monkey	13 weeks (11 weeks of recovery)	i.v.: 200 s.c.: 0, 1, 10, 50	i.v.: None s.c.: 1	Thrombi	209206
Cynomolgus monkey	26 weeks (13 weeks of recovery)	i.v.: 30 s.c.: 0, 3, 9	i.v.: None s.c.: None	Thrombi	211087
Cynomolgus monkey	52 weeks (13- & 26-week interim groups)	s.c.: 0, 0.5, 1, 9	s.c.: 0.5	Thrombi	213542

[a]Dosing frequency: i.v.: weekly dosing; s.c.: daily dosing.

- 52주까지 피하로 매일 1회 투여하거나 정맥으로 매주 1회 투여하였다. 13, 26, 52주 시험에서 뚜렷한 이상사례로 혈전과 국소 혈관 변화가 관찰되었다.

  혈전은 폐와 심장을 비롯한 여러 기관에서도 관찰되었으며, 52주 시험에서의 NOAEL은 0.5 mg/kg/day이었다. 혈전은 비혈우병 원숭이에서의 과도한 약리학적 반응으로 인해 발생한 것으로 간주되었다. 국소 혈관 변화로는 내피 비대, 내피하 비후, 염증세포 침윤이 발생하였으며, 이는 ADA 발생과 관련된 면역작용에서 기인한 것으로 평가되었다.

1) 4주 시험

시노몰구스 원숭이에서 실시한 4주 정맥투여 및 피하투여 독성시험

1일 1회 피하로 3 또는 9 mg/kg 또는 주 1회 정맥으로 0 또는 30 mg/kg을 투여하였다 (군당 수컷 3마리, 암컷 3마리). 뇨검사, 안과학적 검사는 시행되지 않았다. 각 개체의 사료 섭취량을 측정하는 대신, 우리 단위로 먹이가 얼마나 줄었는지를 육안으로 확인하였으며, 먹이 섭취량에 약물 관련 효과는 나타나지 않았다. 약물투여를 받은 모든 시험동물에서 8일차부터 투여 종료시까지 피브리노겐이 감소하였고, 첫 투여 24시간 경과 후부터 TAT와 D-dimer 수치가 증가되었다. 피하 9mg/kg을 투여한 암컷에서 비장 무게가 증가하였으며, 이는 치료와 관련된 것으로 여겨지는 다른 변화와 관련이 없었다. 이 조직에서 조직병리학적 변화는 관찰되지 않아 독성학적 중요성은 equivocal(모호)로 평가되었다. 피하 3mg/kg, 9mg/kg 투여군에서 주사 부위에 inflammatory cell foci/ perivascular cuffing이 보고되었으나, 본 연구에

서는 다른 확증적 변화가 없었기 때문에 adverse하지 않은 것으로 간주되었다. 전신 독성은 보고되지 않았으며 NOAEL은 피하투여와 정맥투여에서 각각 투여 최대 용량이었던 9mg/kg/day, 30mg/kg/week이었다.
독성동태시험 결과, 모든 투여 동물에서 컨시주맙 노출이 확인되었고, 반복투여 후 혈장에 축적되었다.

2) 13주 시험
시노몰구스 원숭이에서 실시한 11주 회복기를 둔 13주 정맥투여 및 피하투여 독성시험
1일 1회 피하로 0, 1, 10, 50 mg/kg 또는 주 1회 정맥으로 200 mg/kg을 투여하였다 (군당 각 성별로 본시험 3마리, 회복기 2마리). 피하 50 mg/kg 투여에서 심장 혈전, 폐에서의 혈관 내막 증식을 동반한 혈관 혈전이 발생하였고, 정맥 200 mg/kg 투여에서는 폐 혈관 내막 증식과 동맥 혈전이 발생하였다. 10 mg/kg 피하 투여를 받은 수컷 개체 한 마리가 소화관 병변으로 인해 안락사되었으나, 사망은 치료와 연관되지 않은 것으로 간주되었다. 이 개체의 간에서 초기 혈전이 발견되었는데, 혈전은 약물과 잠재적으로 관련된 것으로 나타났다.
모든 용량 투여군에서 응고 관련 혈액학적 변화가 관찰되었으며, 회복 기간 중 가역성이 확인되었다. 피하투여의 NOAEL은 1 mg/kg 이었으며, 정맥투여의 NOAEL은 확인할 수 없었다 (유일한 투여용량이었던 200 mg/kg 투여시 혈전 발생함). 안과학적 검사 방법이 기재되어있지 않았다.
독성동태시험 결과, 모든 투여 동물에서 컨시주맙 노출이 확인되었고, 동태는 성별과 무관하였다. ADA 양성 개체 중 1 mg/kg을 투여받은 2마리에서는 컨시주맙 노출이 감소되었고, ADA는 중화 능력이 있었다.

3) 26주 시험
시노몰구스 원숭이에서 실시한 13주 회복기를 둔 26주 정맥투여 및 피하투여 독성시험
1일 1회 피하로 0, 3, 9 mg/kg 또는 주 1회 정맥으로 30 mg/kg을 투여하였다 (군당 각 성별로 본시험 3마리, 회복기 2마리). 이 시험에서는 컨시주맙 다량체 (HMWP)의 함량이 증가된 (12.8%) 컨시주맙의 독성을 평가하였다. (허가 신청한 컨시주맙의 HMWP 기준은 3.4%였다.) 시험동물이 단체 우리 생활을 하였기 때문에 각 개체 사료섭취량을 측정하는 대신, 매일 육안으로 관찰하였다.
9 mg/kg을 투여받은 암컷 개체 한 마리가 빈사로 인해 18주차에 시험을 조기 종료하였다. 빈사의 원인은 폐 혈전 및 괴사와 빈혈이었다. 응고성 괴사는 혈전과 관련이 있었고, 폐에서 관찰된 혈관 변화도 치료와 관련 가능성이 있다고 간주되었다.
시험 동물에서는 다양한 기관에서 혈전 국소 혈관 변화가 나타났다. 회복기 동물 두 마리를 포함한 모든 컨시주맙 투여군에서 폐 혈전이 관찰되었으며, 한 개체에서는 여러 기관에서 혈전이 발견되었다. 혈전 생성은 컨시주맙의 약리학적 작용과 일치했다. 혈관 변화(뇌, 맥락얼기, 폐에서의 내피 비대/과형성 등)도 모든 투여군에서 관찰되었으며 회복기 후 혈관 이상 소견을 나타낸 동물은 없었다. 면역조직화학 검사 결과, 혈관변화 병변이 있는 모든 동물에서 면역복합체가 관찰되었으며, 이는 원숭이에게 인간화 단백질을 투여한 것에 기인한 면역학적 반응의 결과로 추정된다. 모든 투여군에서 혈전과 혈관 변화가 관찰되어 NOAEL과 NOEL은 확인할 수 없었다.
컨시주맙을 투여한 동물 13마리 중 7마리에서 ADA가 확인되었고, 역가가 매우 높았다. ADA 양성 동물 5마리에서는 컨시주맙의 농도가 감소되었으며, 일부 증례에서는 피브리노겐 및 D-dimer 수치가 부분적

으로 정상화되어 ADA가 중화능 또는 제거능을 가진다는 것을 시사하였다.
독성동태시험 결과, 모든 투여 동물에서 노출이 확인되었고, 예측된 것처럼 컨시주맙의 축적이 관찰되었다.

4) 52주 시험
시노몰구스 원숭이에서 피하투여로 실시한 52주 반복투여 시험 (213542)
피하로 0, 0.5, 1, 9 mg/kg을 투여하였고 (9 mg/kg 군은 26마리, 나머지 투여군은 각 18마리), 13주, 26주 투여 이후 시험 동물을 희생하여 중간 분석을 시행하였다 (13주, 52주에 군당 각 성별로 5마리 중 3마리).
수컷 한 마리가 다른 개체와 싸워 심각한 부상을 입었고 제 20주차에 안락사되었다. 이 개체에서 컨시주맙과 관련 임상 징후나 병리적 소견은 관찰되지 않았다.
약리효과로 인한 부작용으로 피브리노젠 및 혈소판 수 감소, D-dimer 증가가 관찰되었다. 최고 용량인 9 mg/kg 투여군에서 수컷은 6주 이후로, 암컷은 44주 이후로 혈소판 수가 대조군에 비해 각각 0.44-0.86배, 0.58-0.89배로 감소하였으며, 0.5, 1 mg/kg 투여군의 일부 개체에서도 34주 이후에 혈소판 수가 감소하였다.
조직병리검사 결과 다양한 기관에서 혈전과 국소 혈관 변화 (주로 폐, 뇌의 맥락얼기, 주사부위)가 관찰되었다. 혈전은 9 mg/kg 투여군에서는 13, 26, 52주 후에 나타났고, 1 mg/kg 투여군에서는 52주 후에 나타났다. 혈전증에 대한 NOAEL은 0.5 mg/kg이었다. 국소혈관변화 병변을 보인 모든 동물에서 면역복합체가 발견되었고, 이는 ADA 발생에 따른 면역복합체 침착과 연관된 것으로 간주되었다.
면역 반응의 일환으로 림프 형질 세포 침윤이 주사 부위와 뇌의 맥락얼기에서도 관찰되었다. 9 mg/kg 투여군에서는 13주 이후에, 나머지 투여군에서는 26주, 52주 이후에 림프 형질 세포 침윤이 발생하였다. 기전 연구 결과, 이러한 염증반응은 시험 약물의 면역 작용과 연관된 것으로 확인되었다.
독성동태 시험 결과, 컨시주맙에 대한 노출이 용량 비례보다 더 많이 증가하여 비선형적 동태를 보였다. 예측했던 것과 같이 52주에 걸쳐 컨시주맙의 축적이 관찰되었다. 0.5, 1 mg/kg를 투여받은 일부 동물에서는 ADA 발생으로 인해 컨시주맙 전신 노출이 감소하였다. 약물에 대한 노출은 암컷에서 약간 더 낮았다.
원숭이 NOAEL(0.5mg/kg)에서의 컨시주맙 노출은 임상시험 4311에서 관찰된 사람 노출보다 약 70배 더 높았다. 원숭이에서 혈전이 관찰된 최저 용량 수치인 1mg/kg에서의 AUC0-24h는 사람에서의 308배였다.

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

- ICH S6에 따라 유전독성 시험은 수행되지 않았다. 컨시주맙은 자연발생 내인성 아미노산으로 구성된 단일클론항체로, 유전독성을 나타내거나 DNA를 비롯한 염색체 물질과 직접적인 상호작용을 일으킬 것으로 예측되지 않는다.

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5) (신약만 해당)

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험 (신약만 해당)

- 별도의 수태능 및 초기배 발생시험은 실시되지 않았다. 26주 반복투여 독성시험에서 (#211087) 수태능 파라미터로 월경 주기, 고환 크기, 정자, 성호르몬을 평가하였다. (암컷에서의 수정, 난관 내 수송, 수컷에서의 성적 충동 등은 조사되지 않았다.) 난소 주기 모니터링 및 질 도말 검사 결과, 치료군과 대조군 모두에서 규칙적이고 일정한 주기를 가진 동물과 불규칙적인 주기 기간을 가진 동물이 관찰되었다. 컨시주맙 치료는 전반적으로 월경 주기에 영향을 미치지 않았다. 약물이 고환 크기, 정자의 수와 형태, 운동성에도 영향을 주지 않았다. 유년기 및 성적으로 성숙한 암수 원숭이에서 진행한 52주 반복투여 독성시험의 조직병리 검사에서도 생식기관에 미치는 유해한 효과는 없었다.

4.2.4.2. 배・태자발생시험 (신약만 해당)

- 마우스에서는 TFPI 유전자가 비활성화되면 배아 치사를 초래하는 것으로 나타났다[Ellery et al. 2015, Huang et al. 1997]. 총 TFPI의 결핍은 임상적으로 기술된 바 없다[Wood Et al. 2014]. 그러나 사람에서의 기관 생성 과정은 주로 임신 1기에 집중되어있고, 이 시기에는 IgG의 태반 통과가 매우 한정적이다[DeSesso et al. 2012]. 활성형 단백질 C 저항성 표현형과 TFPI 결핍을 동반한 여성, 그리고 항 인지질 항체와 항 TFPI 항체를 함께 보유하고 있는 여성에서 습관성 유산과의 연관성이 기술된 바 있어, TFPI가 정상적인 임신 유지에 중요할 수도 있음을 시사하였다[Gardiner et al. 2006, Martinuzzo et al. 2005]. 임부에서의 단일클론 항체에 의한 TFPI 차단이 암시하는 바는 명확하지 않다.

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

- 혈우병 모집단은 거의 전적으로 남성이므로 실시되지 않았다.

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타 (신약만 해당)

- 사람의 지혈 시스템은 생후 몇 주에서 몇 개월간 성숙이 일어나며, 만기 출생아와 조산아 모두에서 대부분의 지혈 단백질 농도는 생후 6개월에는 성인 수준에 가까워진다[Chalmers et al. 2004, Albisetti et al. 2003]. 컨시주맙의 독성은 유년기(2-3세) 및 성적으로 성숙한 (3.5-6세) 동물에서 실시한 일반 독성학 프로그램을 통해 적절하게 특성이 규명된 것으로 간주되어 유년기 동물에서의 별도의 시험은 실시되지 않았다.

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

- ICH S6에 따라 발암성 시험은 수행되지 않았다.

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

1) 국소독성시험

국소내성시험은 반복투여 독성시험과 rFVIIa와의 약물-약물 상호작용 시험에서 평가되었다. 26주 반복투여 독성시험에서 30 mg/kg/week을 정맥 투여받은 한 개체에서 혈전이 생성되었고, 이를 제외하면 시험약물의 정맥주사와 관련된 조직병리적 소견은 없었다. 피하 주사에 대한 결과로는, 모든 투여군의 주사부위 조직병리 검사에서 염증세포 병소와 혈관 주위 백혈구 축적이 나타났다. 이 현상은 4주 독성 시험

에서는 용량 의존적인 경향이 있었으나, 13주 독성 시험에서는 뚜렷한 용량 관계가 없었다. 26주 독성시험에서는 발생률이 더 높았는데, 이 시험에서는 HMWP 함유율이 높았다. 52주 독성시험에서는 모든 투여군에서 혈관주위 세포 침윤이 관찰되었다. rFVIIa 와의 4주 약물-약물 상호작용 시험에서는 컨시주맙과 rFVIIa 각각에 대한 주사부위 반응이 관찰되지 않았다. 피하 주사 부위에서 관찰된 국소 반응은 여타 사람 단백질을 동물에 주사했을 때와 비슷한 반응이었으며, 주사 부위 반응은 가역적이었다.

2) 조직 교차반응성(TCR)

조직 교차반응성 시험은 잠재적인 표적 이외의 결합을 평가하여 사람에서의 컨시주맙의 결합 특성을 규명하기 위해 실시되었다.

① 예비시험

TCR 예비시험에서, 사람 및 원숭이 조직을 대상으로 컨시주맙의 조직결합을 시험하였다. 12개의 사람 조직과 원숭이 조직에서 유사한 염색 패턴이 관찰되었고, 염색된 조직은 TFPI가 발현된다고 알려진 조직이었다. 사람 조직에서는 염색되지 않았지만 원숭이 조직에서만 염색된 조직이 있었고(대뇌, 췌장, 비장), 이러한 염색 패턴 차이는 개체 간 차이, 연령, 질환 상태, 사멸 과정, 또는 종간 차이를 나타내는 것으로 평가되었다.

② TCR 시험

GLP 조건을 준수하여 시행한 조직 교차반응성 시험에서도 컨시주맙은 사람과 원숭이 조직에서 비슷한 결합양상을 보였다. 두 종 모두에서 동일한 세포 유형이 염색되었지만, 탈락막세포는 인간 태반에서만 염색되었고, 고환 정자 생성 세포, 태반 대식세포(호프바우어 세포), 태반 영양막 상피는 원숭이 조직 패널에서만 염색되었다. 염색된 조직은 대부분 TFPI가 발현된다고 알려진 조직이었으나, 그렇지 않은 조직도 있었다 (조혈전구세포, 탈락막세포, 호프바우어세포, 정자생성세포). 이 경우 TFPI가 발현되는 새로운 조직이거나, 조직 교차 반응성이 있을 것으로 평가되었다. 이 연구에서 관찰된 모든 세포 염색은 세포질이나 세포질 구조에 국한되었으며, 시험 물질이 in vivo에서 세포질 구조에 접근할 가능성은 낮다.

사람 조직에서의 결합 양상) 시험 대상 조직이었던 내피세포, 방추세포, 조혈 전구세포, 단핵세포, 세포외 단백질성 물질에서 여러 조직에서 광범위하게 컨시주맙의 결합이 관찰되었다. TFPI는 내피세포에서 합성되어 혈액에서 순환하며, 단핵세포와 방추세포, 영양막에서도 발현된다고 알려져있다. 그러나 조혈전구세포, 탈락막세포, 호프바우어세포, 정자생성세포에서의 TFPI 발현은 문헌상 보고된 적 없다.

3) rFVIIa와의 약물-약물 상호작용 독성 시험 (215431)

항정상태 농도의 컨시주맙이 존재하는 상태에서 rFVIIa(노보세븐)을 투여했을 때의 안전성 프로파일과 약력학적 상호작용 가능성을 조사하기 위해 진행한 시험으로, 컨시주맙 투여 여부에 따른 rFVIIa의 독성을 비교하고자 하였다. 시노몰구스 원숭이 3개 군에(군당 각 성별 3마리) 처음 4일간은 컨시주맙 부하량 9 mg/kg를, 제 5일부터 제 28일까지는 1 mg/kg/day를 피하주사하여 항정상태에 이르도록 하였다. rFVIIa는 제 28일에 군마다 각각 0.25, 0.5, 1 mg/kg/dose를 2시간 간격으로 3회 정맥 볼루스 주사하였으며, 첫 번째 투여는 마지막 컨시주맙 투여 직후에 진행하였다. 대조군은 컨시주맙 대신 대조시약을 28일간 피하 투여 받았고, 이후 제 28일에 rFVIIa 1 mg/kg을 3회 투여받았다.

시험 결과, 컨시주맙 항정상태에서 rFVIIa를 투여하였을 때 혈전을 비롯한 병리학적 소견은 없었다. 컨시주맙 투여로 예상되었던 약리학적 효과(혈장 피브리노겐 감소, 유리 TFPI 및 잔여 TFPI 기능성 감소

등)가 관찰되었고, rFVIIa의 효과로 PT 감소가 관찰되었다. 컨시주맙 투여 후 rFVIIa를 투여한 경우, 혈장 TAT 와 D-dimer 농도 상승에서 상가 작용을 보였다. 컨시주맙 항정상태가 rFVIIa 의 안전성 프로파일에 미치는 유해한 영향에 대한 근거는 발견되지 않았다. 이 결과를 기반으로, 컨시주맙 항정상태에서 rFVIIa에 대한 NOAEL은 투여 최고 농도인 1 mg/kg였다.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 설치류(마우스 및 랫드)에서는 컨시주맙의 교차반응성이 없었음. 단회투여독성시험, 반복투여독성시험은 관련종인 시노몰구스 원숭이 1종에 대해서만 실시되었으며 타당함.
- 원숭이에서 시행한 반복투여독성시험에서 공통적으로 혈전 및 국소혈관변화가 나타났음. 원숭이의 NOAEL에서의 컨시주맙 노출은 인간에 비해 약 70배 더 높았으며(Cmax 기준), 원숭이에서 혈전이 관찰된 최저 용량 수치인 1mg/kg에서의 AUC는 사람의 약 308배였음. 혈전은 비혈우병 원숭이에서 나타난 과도한 약리반응으로, 국소혈관 변화는 ADA 발생에 따른 면역복합체와 관련된 반응으로 해석.
- 유전독성시험, 발암성시험, 생식・발생독성시험은 실시되지 않았음. 생식발생독성은 대부분 남성에서 발생하는 대상 적응증(혈우병)의 특성을 고려하여 반복투여 독성시험 자료에서 생식 기관에 대한 영향을 평가한 자료로 갈음하였음.
- 원숭이를 대상으로한 컨시주맙과 rFVIIa와의 병용 약물-약물 상호작용 독성시험 결과 혈전증을 비롯한 기타 이상소견이 관찰되지 않았으며, 해당내용은 사용상의 주의사항 5. 상호작용과 12. 전문가를 위한 정보에 rFVIIa와의 약물-약물 상호작용 내용으로 반영되었음.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 효력시험, 안전성약리시험, 약물동태시험(흡수)을 수행하였다. 추가로 컨시주맙 치료를 받는 혈우병 환자에서의 출혈 치료를 위해 rFVIIa, aPCC, rFVIII, rFIX과의 약물 상호작용 시험을 수행하였다.

5.2. 효력시험

1) 시험관 내(in Vitro)

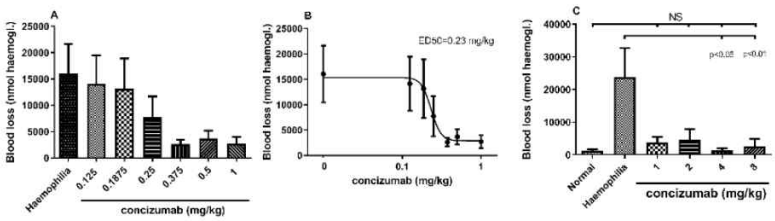
구분	시험결과
항원결정부위 맵핑	TFPI의 쿠니츠 2 (K2) 도메인이 컨시주맙과 함께 공동-결정화되었으며, X선 결정술로 그 구조를 규명하였다. K2 도메인의 항원결정부위는 FXa 결합 계면과 겹쳤고, 항원결정부위의 R17이 FXa 억제에 핵심적인 역할을 하는 잔기였다. 데이터베이스 조사로 다른 종의 TFPI 아미노산 서열과 비교했을 때, 토끼와 원숭이의 TFPI K2 도메인에서만 사람과 동일한 항원결정인자가 확인되었다.
항원-항체 결합 특성화 분석 (SPR 분석)	SPR (surface plasmon resonance) 시험을 통해 컨시주맙이 유전자 재조합 토끼, 시노몰구스 원숭이, 그리고 사람 TFPI에 결합하는 것을 확인하였다. (항원결정부위 맵핑 시험에서 예측된 결과와 일치함) 이들 종에서 결합상수 (binding constant) K_D는 서로 유사하였고, 나노몰 이하 단위였다. 결합 속도 상수 k_a와 해리 속도 상수 k_d도 서로 유사하였다. 컨시주맙이 사람, 시노몰

구분	시험결과
	구스 원숭이, 토끼의 TFPI 모두에 높은 친화성으로 유사한 정도로 잘 결합한다는 것을 보여준다. 이 시험 결과를 토대로 독성, 약리, PK/PD의 동물 모델을 채택하였다. (독성: 시노몰구스 원숭이, 약리: 혈우병 모델 토끼, PK/PD: 시노몰구스 원숭이, 토끼)
컨시주맙의 TFPI의 Xa 억제작용 중화	TFPI와 Xa의 결합 현상과, 컨시주맙이 이 결합을 중화시키는 능력을 평가하기 위해 수행하였다. FXa를 60-90% 가량 억제시키는 농도의 TFPI(6 nM)에 컨시주맙을 농도별로 처리하여 (0.24-15 nM) 배양한 후, FXa 5 nM을 첨가하였다. 이후 발색성 FXa 기질을 사용하여 (5 nM) 잔류 FXa의 활성을 측정하였다. FXa 활성도는 컨시주맙 농도 의존적인 방식으로 증가하였으며, 본 시험에서의 컨시주맙에 대한 EC50 값은 0.8 nM이었다.
컨시주맙의 TFPI의 FVIIa/TF/FXa 억제작용 중화	TFPI의 FVIIa/TF/FXa의 결합 현성과, 컨시주맙이 이 결합을 중화시키는 능력을 평가하기 위해 수행하였다. 일정한 농도의 TFPI (1 nM)을 FX (160 nM), FVIIa (10pM), 그리고 지질화 TF(10 pM)과 다양한 농도의 컨시주맙 (0.2-200 nM) 함께 배양하였다. 발색성 FXa 기질을 사용하여 FX 활성화를 측정하였다. FXa 활성도는 컨시주맙 농도에 의존적으로 증가하였으며, 컨시주맙에 대한 EC50 값은 1.1 nM이었다.
내피세포 상의 TFPI의 FVIIa/TF 매개 FXa 활성화 억제작용 중화	내피세포 상에 존재하는 TFPI 억제를 분석하기 위해 1차 인간 제대정맥 내피세포(HUVEC, human umbilical vein endothelial cell)과 내피유사세포주(ECV304)를 사용하였다. HUVEC 및 ECV304 세포를 컨시주맙(0.3-20 nM)이 존재 또는 부재하는 상태에서 FVIIa (50pM) 및 FX (50nM)과 함께 배양하였다. FX 활성은 발색성 FXa 기질을 사용하여 평가하였다. FX 활성은 컨시주맙을 첨가했을 때 약 2배 강화되어, 세포에 결합한 TFPI를 중화시켰고, FVIIA/TF를 매개로 한 FX 활성화가 억제 효과가 사라졌다. 두 세포 유형 모두에서 EC50 값은 0.5 nM 보다 작았다.
사람 혈장 TFPI 억제작용	혈장 TFPI의 중화는 Actichrome® TFPI activity assay를 활용하여 측정하였다. TFPI를 함유한 혈장에 FVIIa/TF와 FX를 첨가하고, FX 활성화를 측정하였다. 컨시주맙을 혈장에 처리했을 때 FXa 생성이 컨시주맙 농도 의존적으로 증가하였고, EC50은 약 6 nM이었다.
희석 PT(dPT) 응고 시간 단축	기능적 교차반응성을 평가하기 위해 개선된 응고 시험법 (희석 프로트롬빈 시간, dPT)를 활용하였다. 마우스, 랫트, 기니피그, 토끼, 개, 시노몰구스 원숭이, 돼지, 사람에서 유래한 혈장을 대상으로 시험하였다. 사람의 경우, 일반 혈장과 FVIII 결핍 혈장을 사용하였다. TF를 가하기 전 혈장에 컨시주맙을 처리했을 때 사람, 시노몰구스 원숭이, 토끼 혈장에서 dPT 응고시간이 단축되었으며 (그림), 이는 컨시주맙이 이들 혈장에서 내인성 TFPI를 중화할 수 있음을 보여주었다. (토끼와 시노몰구스 원숭이에서만 교차 반응성이 확인됨). 사람의 FVIII 결핍 혈장에서도 dPT를 단축시켰다.
혈우병 환자 혈장에서 트롬빈 생성 강화	환자의 혈장에서 컨시주맙이 트롬빈 생성을 강화하는 효과가 있는지 평가하기 위해 수행하였다. HAwI (n=6), HA (n=9), HB (n=3) 환자의 혈장에 컨시주맙을 가했을 때, TF에 의해 유발된 트롬빈 형성이 용량 의존적으로 증가하였다. 10 nM 이상인 컨시주맙 농도 (150 ng/mL)에서 트롬빈피크와 내인성 트롬빈 포텐셜 (ETP, 트롬빈 농도-시간 곡선의 아래 면적에 해당) 모두가 건강한 대조군의 수준에 도달하였다. ETP의 경우, 컨시주맙 농도 약 1nM 이상에서 건강한 대조군 이상으로 상승하는 모습을 보였다.
HA, HB 유사 사람 전혈의 혈병 형성 강화	혈전 탄성 묘사법 (TEG, thromboelastography)를 이용해 컨시주맙의 약리학적 효과를 확인하였다. TEG는 혈병 형성의 전단 탄력과 역학, 강도와 안전성을 평가하는 시험 방법이다. 정상 혈액에 FVIII에 대한 중화항체를 가하여 A형 혈우병을 모방하였고, B형 혈우병은 FIX에 대한 중화항체를 가하여 모방하였다. 혈전 형성에 대한 지표로는 R(응고시간, Clot time, 그래프의 진폭이 2mm에 도달하는데 걸린

구분	시험결과
	시간), 과 MTG (최대 혈전 형성 속도, maximal velocity of thrombus formation, 그래프의 최대 기울기)를 사용하였으며, 컨시주맙 0.01 – 500 nM를 농도별로 분석하였다. 시험 결과 공여자별 변이가 뚜렷했으며, 컨시주맙은 농도 의존적으로 응고시간 R을 단축시키고, MTG를 증가시켜 혈전 발생을 강화시켰다. HA 유사 혈액과 HB 유사 혈액의 MTG에 대한 EC50과 R에 대한 EC50을 비교하였을 때, 두 지표 모두에서 통계적으로 유의미한 차이는 없었다. 컨시주맙은 HA 환자와 HB 환자 모두에서 비슷한 효과를 가질 것을 예상된다.
시노몰구스 전혈의 혈병 형성 강화	사람 전혈 시험과 마찬가지로 TEG 기법을 사용하여 시험하였다. 6마리의 시노몰구스 원숭이를 대상으로 진행하였다. 시노몰구스 원숭이의 HA 유사 혈액에 컨시주맙 0.01 nM – 50 nM을 처리하였다. 컨시주맙은 HA 유사 혈액에서 농도의존적으로 응고 시간을 단축시켰고, 혈병 생성을 강화하였다. 응고 시간 R에 대한 EC50은 0.38±0.09, 혈전 발생 MTG에 대한 EC50은 0.54 ±0.26 nM (혈중 농도 기반 값)로, 사람과 유사하였다.
FVIII 농도가 낮은 혈소판 풍부 혈장에서 트롬빈 생성과 혈병 형성 강화	TF가 유발하는 트롬빈 생성과 혈병 형성 효과에 대한 컨시주맙 효과를 평가하기 위해 수행하였다. 이 시험에서는 정상적인 사람 혈소판과 다양한 농도의 FVIII를 (0-1 IU/mL) 함유한 HA 환자의 혈장에 컨시주맙의 마우스 버전 (Mu4F36, 10 nM, 150 ng/mL)를 가하였다. CAT (트롬빈 생성 분석, calilbrated automated thrombin generation measurement), TEG (혈전탄성묘사법) 두 검사법을 사용하였다. 두 시험방법 모두에서, FVIII 인자가 결핍된 혈장에 Mu4F36을 투여했을 때 응고 시간이 짧아졌다. Mu4F36 10 nM을 투여했을 때 소요된 응고시간은 100% rFVIII를 보충하여 혈장을 정상화했을 때의 응고 시간과 거의 동일하였다. Mu4F36은 초기 트롬빈 생성을 촉진하였으며, 트롬빈 농도는 피브린 혈전 생성을 유발하는 역치값인 약 1nM 수준을 초과하였다. Mu4F36은 FVIII 인자가 없는 혈장에서도 이후의 트롬빈 생성을 촉진하였다. 하지만, 이차적 트롬빈 폭발은 일반 혈장에서보다 덜 강력했다 (피크의 높이가 낮고, 기간이 길었음). FVIII 결핍 혈장에 Mu4F36 10nM를 처리했을 때와 25nM rFVIIa를 추가하였을 때, 지연시간(lag time)과 트롬빈생성 양상이 유사했다. 혈우병 혈장에 존재하는 낮은 농도의 FVIII은 Mu4F36과 함께 작용하여 트롬빈 폭발을 촉진한다.
내피세포로부터의 TFPI 방출 유발	TFPI 길항제는 내피세포로부터의 TFPI 방출을 유발할 수 있어 잠재적으로 항응고 효과를 가진다 (Dockal M, et al. 2012). 본 시험은 컨시주맙이 내피세포의 TFPI 방출에 미치는 효과를 파악하기 위해 수행되었다. ECV304, EAhy926 내피세포를 사용하였으며, TFPI ELISA로 방출된 TFPI의 양을 측정하였다. 시험 약물로는 컨시주맙 (10, 100, 1000 nM), 헤파린 (5 U/mL), TFPI K3 도메인에 대한 항체, 대조용 항체를 사용하였다. 헤파린, K3 도메인 항체를 처리한 경우에는 통계적으로 유의하게 TFPI 방출이 증가되었으나, 컨시주맙은 높은 농도를 처리했을 때만 (1,000 nM) 통계적으로 유의하게 TFPI 방출이 증가되었다. 컨시주맙이 유도한 TFPI 방출은 헤파린 (5 U/mL) 및 TFPI의 K3 도메인에 대한 항체가 유발한 방출보다 낮았다. 한 편, 유세포분석을 통해 TFPI와 컨시주맙의 결합이 확인되었다. 컨시주맙이 TFPI 방출 유도가 낮은 이유는 결합이 내피세포와 결합이 안 되기 때문은 아님을 확인하였다.
내피세포에서 protein C, antithrombin 작용 활성화	본 시험은 컨시주맙이 Protein C 활성화와 antithrombin 활성(혈액응고의 negative regulator)에 예측하지 않은 효과가 있는지 확인하기 위해 실시되었다. Protein C와 antithrombin은 혈액 응고 단계에서 TFPI와 독립적으로 작용하는 음성 조절자로, 혈액 응고를 억제한다. 컨시주맙은 HUVEC 세포 표면에 발현된 TFPI와 결합하였으며, ELISA 분석에서 밝혀진 결합상수 K_D는 0.42 nM (0.06 μg/mL) 이었다. 또한, 컨시주맙 농도 50, 250 μg/mL에서는 모든 TFPI가 컨시주맙으로 포화되었다.

구분	시험결과
	트롬빈이 내피세포에 발현된 트롬보모듈린에 결합하면 Protein C가 활성화된다 (트롬빈 매개 Protein C 활성화). 트롬빈과 Protein C가 있는 환경에서 HUVEC를 30분간 배양하였을 때, 컨시주맙은 트롬빈 매개 protein C 활성화 과정에 영향을 끼치지 않았다. 컨시주맙은 안티트롬빈의 트롬빈 억제 과정에도 영향을 주지 않았다. 그러나 30분보다 짧은 시간에 일어나는 초기 억제 효과는 본 시험에서 측정되지 않아 알 수 없다.

2) 생체 내(in Vivo)

구분	시험결과
혈우병 토끼의 각피 출혈에 대한 컨시주맙의 효과 (iv)	본 시험은 혈우병 토끼에서 컨시주맙의 용량 반응을 평가하기 위해 시행하였다. 토끼에게 FVIII 인자에 대한 항체를 주입하여 HA를 유발하였다. 10분 후, 동형대조항체 또는 컨시주맙 0.125, 0.1875, 0.25, 0.375, 0.5, 1.0 mg/kg (LBZ110403), 1, 2, 4, 8 mg/kg (BLZ110701)을 iv로 투여하였다. 35분 후 각피 출혈을 유발하고, 60분간 혈액을 채취하였다. 실혈은 컨시주맙에 대해 용량 의존적으로 감소하였다. 최대 효과는 0.375mg/kg 이상에서 최대 효과를 보였으나, 4mg/kg, 8mg/kg 투여 군에서만 HA 대조군에 비해 통계적으로 유의한 효과가 관찰되었다. ED50은 0.23 mg/kg이었다. 부작용의 징후는 관찰되지 않았다.  **Note:** A) Cuticle blood loss in rabbits with antibody-induced haemophilia A, when pre-treated with concizumab (n=6-8) or isotype control antibody (n=12). B) From the fitted sigmoidal curve an ED50 of 0.23 mg/kg was estimated. C) Cuticle blood loss in rabbits with antibody-induced haemophilia A, when pre-treated with concizumab or isotype control antibody (n=8-10) before induction of bleeding.
혈우병 토끼의 각피 출혈에 대한 컨시주맙 “필요시 투여”의 효과	출혈이 진행 중인 HA 토끼에 concizumab을 투여하였을 때 그 효과를 평가하기 위해 시행하였다. 토끼에 FVIII 인자에 대한 항체를 주입하여 HA를 유발하였다. 45분 후, 각피 출혈을 유발하였고, 출혈 유도로부터 5분 후 컨시주맙 또는 2mg/kg, 또는 rFVIIa 9mg/kg, 또는 동형대조항체를 투여하였고, 이후 60분간 관찰하였다. 2mg/kg의 컨시주맙은 rFVIIa 9mg/kg과 비슷한 정도로 실혈 양과 출혈 시간을 감소시켰다. 실혈 양으로는 통계적으로는 유의미한 감소 효과를 보였으나, 출혈 시간의 변화는 통계적으로 유의미하지 않았다. 부작용의 징후는 관찰되지 않았다.
혈우병 토끼의 각피 출혈에 대한 컨시주맙 “필요시 투여”의 효과, 용량-반응	BLZ090801과 유사한 방법으로 진행되었으나, 여러 농도의 컨시주맙을 투여해 용량-반응을 파악하고자 하였다. 출혈 유발 5분 후 컨시주맙 0.5, 1, 2, 4 mg/kg 또는 동형 대조 항체를 iv로 투여하였다. 1,2,4 mg/kg을 투여한 토끼에서 통계적으로 유의하게 실혈이 감소하였다. 부작용의 징후는 관찰되지 않았다. 그러나 손상 15분 또는 30분 후에 투여하였을 때는 컨시주맙 2mg/kg에서 효과가 관찰되지 않아 컨시주맙이 효과적이기 위해서는 손상 전이나 직후에 투여되어야 하는 것으로 나타났다.
혈우병 토끼의 각피 출혈에 대한 컨시주맙의 효과 (i.v.) PK/ PD	토끼에서의 컨시주맙의 PK/PD 관계를 보기 위해 본 시험을 수행하였다. 컨시주맙 20mg/kg를 투여하고 선정된 시점에 혈액을 채취하여 PK 프로파일을 확인하였다. 투여 4일, 7일 후에는 출혈에 대한 컨시주맙의 효과를 평가하였다. PK 프로파일은 컨시주맙이 표적 매개 매커니즘으로 제거됨을 시사했으며, 효과를 보이는 혈장 농도는 투여 7일 후까지 유지되었다.

구분	시험결과
	약물 투여로부터 4일 및 7일 후에는 유의미한 실혈 감소가 관찰된 반면 (n=8) 10일 후에는 효과가 관찰되지 않았고, 혈장에서 컨시주맙을 측정해낼 수 없었다 (정량 한계 미만으로 검출되었음).
혈우병 토끼의 각피 출혈에 대한 컨시주맙의 효과 (s.c.)	토끼에게 컨시주맙 10 mg/kg 또는 유사한 양의 동형대조항체를 피하 투여하였다. 24시간 후 FVIII항체를 투여하여 혈우병을 유도하고, 그로부터 45분 후 각피 출혈을 유발하였다. 컨시주맙을 투여한 토끼에서 대조 항체를 투여한 토끼에 비해 실혈과 출혈시간 모두 유의하게 감소되었다. 부작용의 징후는 관찰되지 않았다.
토끼 정맥 울혈 모델에서의 컨시주맙의 효과	정맥 울혈 (statis) 토끼 모델에서 컨시주맙과 동등 대조항체의 혈병 형성 효과를 비교하였다. (토끼에 혈우병을 유도하지 않았음.) 암컷 토끼의 안면 정맥을 드러내고, 컨시주맙 2mg/kg을 정맥주사하였다. 10분 후 정맥을 결찰 (clamp) 하여 30분간 혈류를 차단하였다. 결찰 정맥에서의 혈병의 수, 크기, 혈소판 수, PT, TAT, 피브리노젠 수치는 컨시주맙 투여군과 대조군에서 통계적으로 유의미한 차이가 없었다. 조직병리 검사에서는 컨시주맙 투여군 6마리 중 3마리의 폐에서, 대조군 4마리 중 1마리의 심장에서 혈전이 나타났다. 회사는 다음와 같이 주장하였다. 혈전은 결찰된 정맥에서의 혈병 형성과는 명확한 관계가 보이지 않으며, 응고 시스템의 활성화를 나타내는 명확한 근거도 없다. 심장과 폐의 혈전과 컨시주맙의 투여와의 연관성을 배제할 수 없지만, 외과적 수술과 마취로 인해 발생했을 것으로 보인다.
정맥 손상 토끼 모델에서 LMWH이 컨시주맙의 혈병 형성 효과 억제	토끼에 컨시주맙을 투여한 후, 표준화된 방법으로 결찰 안면 정맥 외부 혈관벽을 손상시켰다. (토끼에 혈우병을 유도하지 않았음.) 국소 혈병 형성은 컨시주맙 2mg/kg을 iv 주사했을 때 동형 대조군에 비해 유의하게 증가되었다. (혈병 무게 15.3 ± 2.5 mg, 4.4 ± 1.5 mg) 컨시주맙을 투여하고 혈관 손상을 일으키기 전에 저분자량 헤파린을 주사했을 때는 혈병 형성이 예방되었다. 컨시주맙만 투여한 군에서는 APTT가 약간 감소하였지만 (66.1 ± 1.1 vs. 73.5 ± 1.1), 헤파린을 투여했을 때는 이러한 효과가 관찰되지 않았다. 대조군과 컨시주맙 투여군을 비교했을 때, 측정된 응고 파라미터 (혈소판 수, PT, aPTT, 피브리노겐)에 차이는 없었다.

3) 기타약리: 약리학적 약물 상호작용

구분	시험결과
트롬빈 형성에서의 컨시주맙 + rFVIIa 컨시주맙 + aPCC 상호작용 (in vitro, ex vivo)	임상시험 4310, 4255에 참여한 HA 환자의 혈장을 활용하여 in vitro, ex vivo 시험하였다. (non-GLP) HA 혈장 혼합액(plasma pool)과, 컨시주맙 예방요법을 받고 있으면서 억제인자를 보유하거나 보유하지 않은 HA 환자 유래 혈장을 대상으로 시험하였다. In vitro 시험에서는 1-100 nM 농도의 컨시주맙과 rFVIIa 25 또는 75 nM 또는 aPCC 0.5 또는 1U/mL를 처리하였다. Ex vivo 시험에서는 aPCC 0.25-1 U/mL 또는 rFVIIa 25, 75 nM을 처리하였다. FVIIa, aPCC 모두 컨시주맙의 유무와 무관하게 트롬빈 피크를 상승시켰다. **[FVIIa]** 혈장 혼합액에서는 (왼쪽), 컨시주맙과 rFVIIA의 효과가 주로 상가적이었다. 컨시주맙 1500 ng/mL (10 nM) 과 FVIIa 25 nM 또는 75 nM 에서는 통계적으로 유의한 상승 효과가 관찰되었다 ($p<0.05$). 위와 같은 환경에서, 상가효과는 약 85%를 차지하였다 (n=3 에 대한 평균값). 억제인자를 보유하거나 보유하지 않은 HA 환자 유래 혈장에 rFVIIa를 투여했을 때는 트롬빈 피크가 증가되었다. 컨시주맙과 rFVIIa의 병용 효과는 주로 상가적이었고, 총 관찰효과의

구분	시험결과
	60±38% (25 nM rFVIIa, NN7415-4255, n=28, mean±SD), 67±8 % (75 nM rFVIIa, NN7415-4255, n=24, mean±SD), 78±14% (75 nM rFVIIa, NN-7415-4310, n=15, mean±SD)를 차지하였다. 전반적으로, 통계적으로 유의미한 상승효과는 전체 효과의 최대 40%까지 차지했다.
	[aPCC] aPCC는 컨시주맙 유무에 관계없이 트롬빈 피크를 강화시켰다. 컨시주맙과 aPCC의 효과는 주로 상가적이었고, 혈장 혼합액에서의 관찰된 효과의 83%(150 ng/mL 컨시주맙 + 1 U/mL aPCC), 67% (1500 ng/mL 컨시주맙 + 0.5 U/mL aPCC) 사이를 차지하였다. 환자 검체에서는 컨시주맙과 1U/mL aPCC의 상가 효과가 총 관찰 효과의 80±22% (NN7415-4310, n=15, mean±SD) 에 해당하였다. 임상시험 NN7415-4255에서는 통계적으로 유의한 상승 효과가 관찰되지 않았다. 전체적으로, 컨시주맙과 aPCC의 효과는 주로 상가적이며, 통계적으로 유의한 상승 효과는 전체 효과의 최대 33%까지 차지하였다.
혈우병 토끼 각피 출혈에서의 컨시주맙 + rFVIIa 상호작용	항체로 HA를 유발한 토끼의 각피 출혈 모형에서 컨시주맙이 존재하거나 부재한 상태에서의 rFVIIa 효과를 분석하였다. (non-GLP) 컨시주맙은 0.25-2 mg/kg을, rFVIIa는 1-9 mg/kg을 투여하였다. 본 시험에서 상가 작용이나 상승 작용의 징후는 발견되지 않았다. 뿐만 아니라, 투여 후 1시간의 관찰기 동안에도 혈소판 수 감소를 비롯한 유해효과의 징후가 관찰되지 않았다. 이는 토끼에서의 응고 작용과 혈소판 소비가 크지 않았다는 것을 보여준다.
HA, HB 환자 혈장의 트롬빈 형성에서의 컨시주맙 + rFVIII 컨시주맙 + rFIX 상호작용	임상시험 4255의 HA, HB 환자의 혈장을 이용하여 컨시주맙과 rFVIII인자, rFIX와의 상호작용을 평가하였다. In vitro 시험의 경우, 컨시주맙 10-100 nM에 rFVIII 또는 9인자 0.25-1 IU/mL를 처리하였고, ex vivo 시험에서는 FVIII 0.5-1.5 IU/mL을 처리하였다. FVIII과 FIX은 모두 컨시주맙 유무와 관계없이 트롬빈 피크를 강화시켰다. [rFVIII] rFVIII과 컨시주맙의 효과는 주로 상가적이였다 (총 관찰 효과의 약 78%-90%). 혈장 혼합액에서는, 통계적으로 유의한 상승효과가 1 IU/mL rFVIII와 1,500, 4,500, 15,000 ng/mL 컨시주맙을 병용한 경우, 0.5 IU/mL rFVIII와 1500 및 4,500 ng/mL 컨시주맙을 병용한 경우, 0.25 IU/mL rFVIII와 4,500 및15,000 ng/mL 컨시주맙을 병용한 경우에서 관찰되었다. 환자의 혈장에서는 rFVIII과 컨시주맙 간의 유의한 상승 효과가 관찰되지 않았다.
	[rFIX] HB 혈장 혼합액에 단독으로 또는 컨시주맙과 함께 첨가되었다. 유의한 길항적 상호작용이 1 IU/mL rFIX와 컨시주맙 1,500 ng/mL, 4,500 ng/mL, 15,000 ng/mL을 병용한 경우와 0.5 IU/mL rFIX와 100 nM 컨시주맙을 병용한 경우에서 관찰되었다 (최대 10%). 컨시주맙과 1 IU/mL rFIX의 상가 작용은 총 관찰 효과의 111% (1,500 ng/mL 컨시주맙)와 113% (15,000 ng/mL 컨시주맙) 사이에 해당하였고, 0.5 IU/mL rFIX와 15,000 ng/mL 컨시주맙의 상가 효과는 총 관찰 효과의 112%에 해당하였다. 이는 rFIX와 컨시주맙을 병용할 때 효과가 감소됨을 시사한다.

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 별도의 안전성 약리 시험은 수행하지 않았다. 용량 범위 탐색 단회투여 독성시험, 13주 반복투여 독성시험, 52주 반복투여 독성시험에서 안전성약리시험 평가변수를 확인하였다. 단회투여 독성시험과 13주 반복투여 독성시험에서는 사이토카인 방 (IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, TNF-α, IFN-γ), 요분석, 중추신경계, 심혈관계(혈압, 박동수, ECG), 호흡기계(호흡수) 변수를 측정하였다. 52주 반복투여독성시험에서는 요분석과 ECG 검사가 포함되었다. 시험 결과, 컨시주맙 반복투여 최고 시험 용량까지 (200mg/kg/week 정맥, 50mg/kg/day 피하) 컨시주맙이 안전성 약리학 평가변수에 미치는 효과는 관찰

되지 않았다.

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

- 단회투여 약동학

토끼와 시노몰구스 원숭이를 대상으로 진행된 단회 정맥 및 피하투여 시험에서 약동학 평가를 진행하였다.

토끼와 원숭이 모두에서, 컨시주맙 용량이 증가함에 따라 CL와 Vd는 감소하여 비선형적 약동학을 보였다. 성별에 따른 약동학 차이는 관찰되지 않았다. 원숭이에서 단회 정맥투여 후 혈중농도 프로파일에서 저용량 군에서는 컨시주맙의 혈중 농도가 빠르게 감소하였으나, 고용량군에서는 혈중농도가 비교적 평탄하게 유지되다가 10,000-20,000 ng/mL 이하의 농도에서 제거 속도가 증가하였다. 이는 표적 매개 약물 분포(target mediated drug disposition, TMDD)와 일치하는 양상이었다. 고농도의 컨시주맙을 투여했을 때 원숭이에서의 반감기는 약 200시간으로, 일반적인 단일클론항체의 반감기 11-19일과 비교했을 때 유사하지만 약간 짧았다.

단회 피하투여 후 투여용량이 증가함에 따라 보정용량 AUC(AUC/Dose)가 증가하였다. Tmax도 용량이 증가함에 따라 증가하였다(2mg/kg에서 36시간, 20 mg/kg에서 120시간). 이러한 결과도 TMDD를 뒷받침한다. 생체이용률은 토끼 2, 20mg/kg 투여시와 원숭이에 20mg/kg 투여시 평가하였으며 약 80%였다.

- 반복투여 후 약동학

독성동태시험은 단회투여 용량범위 탐색시험과 반복투여 독성시험에서 평가하였다. GLP 시험에서 투여한 컨시주맙의 용량은 0.5-50 mg/kg/day(피하), 30-200 mg/kg/week(정맥) 범위였다. 약동학 결과는 아래 표와 같았다.

Study ID	Dose[a] (mg/kg/day)	Route	C_{max} (ng/mL)	AUC_{tau}[b] (h*ng/mL)	R_{ac}	Duration
210130	3	s.c.	638,000	14,100,000	162	4 weeks
	9	s.c.	1,730,000	37,400,000	73	
	30	i.v.	1,290,000	154,000,000	2.7	
209206	1	s.c.	282,000	5,930,000	385	13 weeks
	10	s.c.	4,200,000	83,600,000	108	
	50	s.c.	14,700,000	326,000,000	58	
	200	i.v.	11,800,000	1,580,000,000	2.8	
211087	3	s.c.	992,000	21,400,000	130	26 weeks
	9	s.c.	3,310,000	76,500,000	58	
	30	i.v.	2,650,000	307,000,000	3.8	
213542	0.5	s.c.	82,600	1,910,000	-[c]	52 weeks
	1	s.c.	309,000	6,890,000	232	
	9	s.c.	5,070,000	99,300,000	88	

Note: The exposure values shown are the mean values of male and female animals.

[a]mg/kg/week in i.v. groups. [b]$AUC_{0\text{-}24h}$ for s.c. and $AUC_{0\text{-}168h}$ for i.v. [c]R_{ac} could not be calculated due to very low exposure after the first dose in most animals.

Abbreviations: AUC = area under the concentration–time curve; C_{max} = maximum concentration; R_{ac} = ratio of accumulation

1) 4주 반복투여 독성시험 (210130)

0, 3, 9 mg/kg sc qd 또는 0, 30 mg/kg iv qw으로 투여하였다 (군당 수컷 3마리, 암컷 3마리). 첫 번째 및 마지막 투여 후에 독성동태학을 조사하였다. 모든 투여 동물에서 컨시주맙 노출이 확인되었다. 노출은 iv, sc 모두 암컷에서 더 낮은 경향이 있었지만, 통계적으로 유의하지는 않았다. 제 1일에 3, 9mg/kg

sc을 투여했을 때 컨시주맙의 노출은 용량 비례보다 더 크게 증가하였다. 그러나 4주간 sc 반복 투여 후 측정하였을 때는 노출 증가가 용량 증가와 비례하였다. 이때의 컨시주맙 농도는 20,000 ng/mL 이상으로, TMDD 작용이 포화되는 농도였다. 컨시주맙은 qd sc 투여 시 상당히 축적되었다. 축적비 Rac(steady state에서의 AUC/ 단회노출시 AUC)는 50 이상의 높은 값이 기록되었으며, 저용량일수록 높았다 (3mg/kg에서 최대 275배). 짧은 투여간격, 단일클론항체의 긴 반감기, 그리고 저용량에서의 비선형적 프로파일로부터 예측되었던 현상이었다. qw iv 투여의 축적비는 2.7배로 sc에 비해 낮았다. iv 투여군 중 한 마리에서는 마지막 투여 후 컨시주맙 노출이 오히려 감소되어 ADA가 생성되었을 가능성을 시사하였지만, 본 시험에서 ADA 분석이 시행되지 않았다.

2) 11주의 회복기를 포함한 13주 반복투여 독성시험 (209206)

0, 1, 10, 50 mg/kg sc qd 또는 200 mg/kg iv qw의 컨시주맙을 각 군별 수컷 5마리, 암컷 5마리에 투여하였다. 검체는 첫 투여 후, 마지막 투여 후, 회복단계에서 채취하였다. 성별에 따른 노출에는 일관된 차이는 없었다. 컨시주맙 노출은 제 30일부터 감소하였다.

첫 번째 투여 후, 컨시주맙의 노출은 1-10 mg/kg 범위에서 용량비례보다 크게 증가했다. 10-50 mg/kg 범위에서는 용량 증가에 거의 비례하게 노출이 증가하였다. 제 91일(14주)에는 모든 sc 투여군에서의 노출이 용량비례와 비례하여 증가하였다. 예측된 바와 같이, 매일 반복 투여 후 컨시주맙의 광범위한 축적이 일어났고 (>50배), 축적비는 저용량군에서 약 400까지 측정되었다. qw iv 군에서의 축적비는 약 3이였다. 최종 반감기는 저용량에서 더 짧았고 (70-80시간), 고용량에서 더 길었다 (400-500시간).

시험 종료 시, 1 mg/kg 투여군 10마리 중 4마리에서 ADA가 검출되었고, 회복기 종료 시 이 4마리 모두와 10mg/kg 투여군의 한 마리에서 ADA가 검출되었다. (10mg/kg 이상을 투여받은 군은 컨시주맙의 농도가 항체 검출을 위한 허용량을 초과하여 ADA를 측정할 수 없었다.)

본 시험에서 모든 투여군에서 혈장 TFPI 기능이 억제되었다. 회복기 동안 저용량군에서는 TFPI 기능성이 베이스라인 수준으로 돌아왔으나, 10mg/kg 이상의 고용량군에서는 회복기에도 억제된 상태로 유지되었다. 이러한 소견은 회복 단계에 걸쳐 중간 용량 및 고용량 투여군에서 높은 컨시주맙 혈장 수치가 나타난 것과 일치한다. 혈장 TFPI 기능성은 컨시주맙 노출이 감소된 ADA 양성 동물에서는 회복되었다.

3) 13주의 회복기를 포함한 26주 반복투여 독성시험 (211087)

컨시주맙을 0, 3, 9 mg/kg sc qd 또는 30mg/kg iv qw로 투여하였다. 검체는 첫 번째 및 마지막 투여 후, 회복단계 동안 채취하였다. 피하투여시 암컷 동물에서 노출이 대체로 더 낮았다. 회복단계에 있는 동물은 회복단계 동안 컨시주맙에 노출되었다.

sc 투여 시 첫 번째 투여 후에는 노출이 용량 비례보다 큰 방식으로 증가하였으나, 26주에는 노출이 용량과 비례하여 증가하였다. 반복투여 후에는 컨시주맙이 상당한 범위로 축적되었다. sc 투여 시에는 개별 축적비가 29-191였고, 3mg/kg 군에서 가장 높았다. iv 군에서는 축적비가 비교적 낮았다.

그룹내, 그룹간 차이가 있었지만, 베이스라인 값을 보정한 TFPI 활성은 대조군에 비해 약물투여군에서 대체로 더 낮았다.

회복단계 동물 2마리를 포함한 동물 7마리에서 ADA가 검출되었다. ADA 양성 동물 중 2마리(30F, 36F)는 ADA 음성 동물에 비해 컨시주맙의 농도가 감소되었다. ADA 양성이었던 일부 동물을 제외하면, 실험군 동물의 유리 TFPI 농도가 제 6주 (투여 시작 후 첫 측정) 이후로 감소되었다 (213391). 반면, 총 TFPI

의 농도는 컨시주맙 투여 후 증가하였다. 회복기 종료 시에는 일부 동물에서 총 TFPI 농도가 베이스라인 수준으로 감소하였고, 나머지에서는 상승된 상태로 유지되었으며 이는 컨시주맙 농도와 상관성이 있었다. (컨시주맙 수치가 높았던 동물에서 총 TFPI 수치가 높았다.) 결과가 다소 가변적이기는 하였으나, 투여동물에서는 TFPI 기능성이 대체로 감소하였다. 컨시주맙 농도가 감소되었을 때는 TFPI 기능성이 베이스라인 수준으로 회복됐다.

4) 52주 반복투여 독성시험 (213542)
컨시주맙을 0, 0.5, 1, 3, 9 mg/kg sc qd로 투여하였다. 중간군은 13주 (0, 9 mg/kg), 26주 (모든 용량) 후에 희생시켰다. PK 프로파일용 검체는 제 1, 13, 26, 52주에 채취하였다.
암컷에 대한 노출이 수컷에 비해 약간 낮았다. 컨시주맙에 대한 노출은 첫 번째 투여 후와 반복 투여 후 모두 용량 비례적이지 않은 방식으로 증가했으며 (특히 저용량에서), 비선형 약동학을 시사하였다. 컨시주맙은 특히 0.5 및 1mg/kg/day에서 대량으로 축적되었으며, 이 경우 축적비가 최대 639까지 관찰되었다.
컨시주맙에 대한 전신 노출은 ADA의 존재에 의해 영향받으며, 본 시험에서 현저하게 나타났다. ADA 양성이었던 동물에서는 컨시주맙의 농도가 감소하는 경향을 보였다(0.5mg/kg 투여군 총 18마리 중 16마리에서 ADA로 인한 컨시주맙 노출이 감소되었다.) ADA 음성 동물에서는 유리 TFPI 수치가 감소하거나 검출한도 미만이었으나, ADA 양성 동물에서는 유리 TFPI가 베이스라인 수준으로 돌아오는 경향이 있었으며, TFPI 기능성도 유사한 경향을 보였다.

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

- 컨시주맙에 대한 분포 시험은 실시되지 않았고, 토끼에서의 면역조직화학 검사와 조직 교차반응성 시험 (209125, 209280), 시노몰구스 원숭이에서 실시한 면역조직화학검사 (KAHL130402)로 갈음하였다. 컨시주맙은 대체로 혈중에 존재하면서 내피세포와 관련이 있었고, 사람과 원숭이 간에 주요한 차이는 없었다.

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

5.4.5. 기타 약리작용에 관한 자료 - 약물 상호작용

[rFVIIa와의 4주간의 약물-약물 상호작용 시험 (215431)]
시노몰구스 원숭이에서 실시한 4주 약물 상호작용 시험에서는, 28일간 매일 투여하여 달성한 컨시주맙 항정상태가 rVIIa 인자의 약동학에 영향을 미치지 않았다.
컨시주맙 항정상태에 이른 원숭이에 rFVIIa를 3회 정맥투여하였다(각 군별로 0.25, 0.5, 1 mg/kg/dose). 모든 동물에서 컨시주맙 노출이 확인되었으며, 수컷에서 노출이 조금 더 높았다. 한 마리가 ADA 양성이었

고, 인해 컨시주맙 노출에 영향이 있었다(rFVIIa 0.5mg/kg 투여 군).
rFVIIa의 평균 최종 반감기는 1.4-1.8 시간이었고, 암수 차이는 없었다. rFVIIa의 응고 활성은 rFVIIa 용량 비례적 양상으로 증가하였다. 또한, 컨시주맙을 투여한 경우와 투여하지 않은 경우 rFVIIa 의 독성동태에 뚜렷한 차이는 없었다. 혈액 응고 약리활성 측면에서는 컨시주맙과 rFVIIa가 상가작용을 나타냈다.
제 26일과 28일에 유리 TFPI 농도를 측정하였으며, 이 때의 유리 TFPI 농도는 ADA 양성이었던 동물을 제외한 모든 동물에서 분석법 하한 미만이었다. TFPI의 기능성은 컨시주맙을 투여한 모든 동물에서 베이스라인 수준으로 감소하였으며, ADA 양성인 동물에서도 TFPI 기능성이 여전히 억제되었다.

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 효력시험에서 컨시주맙이 사람 TFPI 및 토끼, 원숭이의 TFPI에 대해 결합력이 있음을 확인하였음. 컨시주맙은 in vitro 및 in vivo에서 FXa 활성, 트롬빈 생성을 증가시켰고, 응고 시간과 실혈을 감소시켰으며 혈병 형성을 증가시켰음. 혈우병 토끼 모델에서 약리활성을 확인함.
- 별도의 안전성 약리 시험은 수행되지 않았으나 반복투여 독성시험에서 평가 결과 안전성 약리학 평가변수에 미치는 영향은 없었음.
- 독성동태 시험 결과 컨시주맙은 원숭이에서 용량 의존적이었으며, 낮은 용량에서 소실이 더 빠른 특징을 보여 TMDD를 시사하였음.
- 컨시주맙은 rFVIIa, aPCC, rFVIII과 주로 상가적으로 작용하였음.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 제출(허가국 : 유럽)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 임상 1상 4건, 2상 2건, 비중재연구 1건, 3상 3건 제출
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 4311(HAwI, HBwI) 및 4307(HA, HB)임.

6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	PK 결과	PD 결과
1상	3813	1차: 안전성 2차: PK, PD	다기관, 무작위배정, 위약대조, 이중맹검, 단회투여,	남성 52명 - 건강인 28명 (21 컨시주맙, 7 위약)	· **정맥 단회** 건강인 0.0005, 0.005, 0.05, 0.25mg/kg	· 컨시주맙 노출이 용량 비례보다 더 큰 증가 양상을 보임 (C_{max}, AUC) · iv, sc 투여 모두에서 비	· 건강인, 혈우병 환자 모두에서, iv, sc 투여 모두에서 컨시주맙 농도가 증가함에 따라 유리 TFPI 농도가 감소하였음.

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	PK 결과	PD 결과
			용량 증가 안전성 시험	- HA 21명 (15 컨시주맙, 6 위약) - HB 3명 (3 컨시주맙)	혈우병 환자 0.25, 1, 3, 9mg/kg · **피하 단회** 건강인 0.05, 0.25, 1mg/kg 혈우병 환자 1, 3mg/kg	선형성이 입증됨. · 다른 PK 평가변수들도 비선형성을 뒷받침함. · 건강인과 혈우병 환자 사이에, 그리고 HA, HB 환자 사이에 PK 프로파일은 유사하였음.	· 컨시주맙 농도가 증가할수록 유리 TFPI 억제 기간이 길어짐. · 유리 TFPI 프로파일은 PK 프로파일과 음의 상관관계를 보임. · 건강인과 혈우병 환자 사이에, 그리고 HA, HB 환자 사이에 유리 TFPI 프로파일은 유사하였음.
1상	3981	1차: PK 2차: 안전성, PD	단일기관, 무작위배정, 위약대조, 이중맹검, 단회투여	일본인 8명 (6 컨시주맙, 2 위약)	피하 단회 0.25, 1mg/kg	· 높은 용량 수준에서 컨시주맙 노출이 증가함 (C_{max}, $AUC_{0-\infty}$)	· 컨시주맙 투여 후 농도 의존적으로 유리 TFPI 농도가 감소함. · 유리 TFPI 프로파일은 PK 프로파일과 음의 상관관계를 보임.
1상	3986	1차: 안전성 2차: PK, PD	다기관, 공개, 반복투여	건강한 남성 4명	피하 0.25mg/kg Q2D, 8회	· 개별 PK 프로파일은 대상자 간 변이가 컸음.	· 컨시주맙 투여 후 유리 TFPI 농도가 감소함. · 트롬빈 생성 지표들이 컨시주맙 PPX에 의해 영향 받음 (평균 ETP, 속도 지표, 트롬빈 피크 상승; 피크까지의 시간과 지연시간 감소)
1상	4159	1차: 안전성 2차: PK, PD, 면역원성	다국가, 다기관, 무작위배정, 위약대조, 이중맹검, 반복투여, 용량증가	HA 남성 24명 - 18 컨시주맙 - 6 위약	피하, 반복 0.25, 0.5, 0.8mg/kg Q4D, 12 회	· 용량 증가에 따라 C_{max}, AUC_{τ}, C_{trough}가 비선형적으로 증가함 (TMDD)	· 컨시주맙 농도가 증가함에 따라 유리 TFPI 농도가 감소함; 유리 TFPI 프로파일은 PK 프로파일과 음의 상관관계를 보임. · 트롬빈 생성 지표들이 컨시주맙 PPX에 의해 영향 받음 (트롬빈 피크, ETP, 속도 지표 상승; 트롬빈 피크는 용량 의존적으로 상승
2상	4255	1차: 유효성 2차: 장기 유효성, 안전성, 면역원성	다국가, 다기관, 단일군, 공개, 반복, 유효성 안전성 시험	HA 남성 36명 (중증)	피하, 반복 0.15mg/kg QD 개인별 출혈 양상에 따라 용량 증가 가능 (0.20, 0.25 mg/kg) 주요기간) 24주	· 24주, 76주+에 컨시주맙 농도는 개인별 편차가 컸음.	· 컨시주맙 예방요법 후 유리 TFPI 농도가 시험 24주, 76주+에서 감소함. · 컨시주맙 예방요법 후 트롬빈 피크, ETP, 속도 지표는 24주, 76주+에서 정상 범위 내였음
2상	4310	1차: 유효성 2차: 장기 유효성, 안전성, 면역원성	다국가, 다기관, 무작위배정, 공개, 대조군, 유효성 안전성 시험	혈우병 남성 25명 (HAwI 15, HBwI 10) - 17명 컨시주맙 (주요)	피하, 반복 · 단회 부하 0.5mg/kg · 유지 0.15mg/kg QD,		

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	PK 결과	PD 결과
				- 8명 rFVIIa on-demand 중이던 환자 (연장)	개인별 출혈 양상에 따라 용량 증가 가능 (0.20, 0.25 mg/kg) 주요기간) 24주		
3상	4311	1차: 유효성 2차: 안전성, PK, PD 탐색: 선호도	다기관, 부분 무작위배정, 공개	혈우병 남성 112명 (67 HAwI, 45 HBwI)	피하, 반복 · 단회 부하 1mg/kg · 유지 0.20mg/kg QD, 4주 후 0.15, 0.20, 0.25mg/kg	· 컨시주맙 노출 범위는 시간이 지나도 안정적이었음. · 개별 유지 용량 설정 후, 대부분의 환자들이 안정적인 컨시주맙 노출 범위 내에 있었음. · 1mg/kg 단회투여 후, 컨시주맙 혈장 농도가 정상 상태까지 빠르게 상승하였고, 유지용량 투여로 이 농도가 유지되었음.	· 컨시주맙 PPX 후 유리 TFPI 농도가 감소하였고, 시간이 지나도 안정적으로 유지됨. · 컨시주맙 PPX 후 트롬빈 피크가 증가하여 정상범위 내였으며, 시간이 지나도 안정적으로 유지됨. · 컨시주맙 PPX 후 24주차에 트롬빈 지연 시간, 속도 상수, ETP, ETP 비율, 트롬빈 피크까지의 시간이 정상 혈장 범위로 들어옴.
3상	4307	1차: 유효성 2차: 안전성, PK, PD 참색: 선호도	다기관, 부분 무작위배정, 공개	혈우병 환자 127명 (73 HA, 54 HB)	피하, 반복 · 단회 부하 1mg/kg · 유지 0.20mg/kg QD, 4주 후 0.15, 0.20, 0.25mg/kg		

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

- 컨시주맙은 비선형 PK를 나타냈다. 컨시주맙 노출은 건강한 시험 대상자와 혈우병 환자 모두에서 i.v. 및 s.c. 투여, 단회 및 반복투여 후 용량 의존적이지만 비선형적 방식으로 증가했다. 이러한 현상은 표적 매개 약물분포(TMDD)의 결과로 간주된다. 하위군 간의 컨시주맙 PK 특성에 대해 주목할 만한 차이는 관찰되지 않았다: 혈우병 아형 (HAwI 및 HBwI), 연령군 (청소년 및 성인), BMI 및 신장 또는 간 장애.

1) 1상, 정맥 및 피하 단회투여 증량시험 [3813]

컨시주맙 IV, SC 투여의 안전성, PK, PD를 시험하기 위해 실시한 무작위배정, 이중맹검, 위약 대조군, 단회투여, 증량시험이다. 건강한 사람과 혈우병 환자를 대상으로 하였으며, 총 52명의 환자가 무작위배정되고 시험을 완료하였다. (건강한 대상자 28명, 혈우병 환자 24명)

정맥투여(건강한 대상자)

총 12명의 건강한 시험 대상자는 0.0005, 0.005, 0.05 또는 0.25mg/kg의 컨시주맙을 단회 i.v. 투여받았다. 총 4명의 시험 대상자가 위약을 투여받았다. 건강한 시험대상자에 대한 i.v. PK 프로파일은 컨시주맙에 대한 용량 선형성으로부터의 편차를 보여주었다.

정맥투여(혈우병 환자)

총 12명의 혈우병 환자(HA 9명, HB 3명)는 0.25, 1, 3 또는 9mg/kg의 컨시주맙을 단회 I.V.로 투여받았다. 총 4명의 환자에게 위약을 투여하였다. 0.25, 1 및 3 mg/kg 용량 코호트에는 각각 1명의 HB 환자가 포함되었으며 나머지는 HA 환자였다. 혈우병 환자에 대한 i.v. PK 프로파일도 비선형성을 나타내었다 (그림3-1). 혈우병 환자에서 컨시주맙의 PK는 건강한 시험대상자의 PK와 유사했으며, 이는 두 집단의 일부가 투여한 0.25mg/kg 용량에 대한 거의 동일한 평균 PK 프로파일에 의해 입증되었다. 혈우병 아형 간에도 유사성을 나타내었는데, HB 환자는 동일한 용량 수준에서 HA 환자와 유사한 PK 프로파일을 나타

냈다.

Cmax 및 AUC로 측정한 컨시주맙 iv 투여에 대한 전신 노출은 용량 비례적 방식보다 크게 증가하였다. 기하평균 CL (확인된 AUC0-t기준)은 최저 용량 수준에서 최고 용량 수준까지 1750mL/h/kg에서 0.27mL/h/kg으로 감소하였다. 기하평균말단 t½(마지막 데이터 포인트 기준)는 최대 3mg/kg까지 용량 증가에 따라 증가하며 범위는 25.7 -73.1시간(1.1-3일)이었다.

표 3-1 건강한 시험대상자 및 혈우병 환자에서 컨시주맙 정맥 투여 후 약동학 파라미터 - 시험 3813

Parameter	Healthy subjects – i.v. – 시험 3813			
	0.0005 mg/kg[a]	0.005 mg/kg	0.05 mg/kg	0.25 mg/kg
N	2	3	3	3
C_{max} (ng/mL) (geometric mean (CV[%])	6.19 (15.3)	45.3 (36.7)	785 (16.0)	4457 (5.9)
$AUC_{0-\infty}$ (ng*h/mL) (geometric mean (CV[%])	0.288 (11.1)	28.5 (81.0)	1513 (33.6)	44575 (15.1)
CL (ml/h/kg) (geometric mean (CV[%])	1750 (10.0)	176 (75.9)	33.4 (38.2)	5.78 (16.6)
$t_{½}$ (h) (geometric mean (CV[%])	-	-	-	25.7 (4.4)

Parameter	Haemophilia patients – i.v. – 시험 3813			
	0.25 mg/kg	1 mg/kg	3 mg/kg	9 mg/kg
N	3	3	3	3
C_{max} (ng/mL) (geometric mean (CV[%])	3997 (8.7)	35252 (14.7)	74342 (3.1)	239053 (30.8)
$AUC_{0-\infty}$ (ng*h/mL) (geometric mean (CV[%])	38256 (9.8)	1175441 (24.5)	5176337 (9.3)	32865565 (30.0)
CL (ml/h/kg) (geometric mean (CV[%])	6.53 (11.0)	0.913 (24.5)	0.564 (13.0)	0.27 (30.2)
$t_{½}$ (h) (geometric mean (CV[%])	31 (12.3)	49.3 (9.8)	73.1 (21.6)	65.2 (16.7)

Notes: [a] 3 subjects in the cohort were dosed with concizumab, but 1 subject had concizumab plasma measurements below the lower limit of quantification (5 ng/mL).

피하투여 (건강한 대상자)

총 9명의 건강한 시험 대상자가 0.05, 0.25 또는 1mg/kg의 컨시주맙을 1회 투여받았고, 총 3명의 시험대상자가 위약을 투여받았다. I.V. 투여에서와 마찬가지로 S.C. 투여 후 건강한 시험대상자에서 컨시주맙의 비선형 PK가 입증되었다.

피하투여 (혈우병 환자)

총 6명의 HA 환자는 1 또는 3mg/kg의 컨시주맙을 단회 s.c. 로 투여받았다. 총 2명의 HA 환자에게 위약을 투여하였다. 혈우병 환자에서 컨시주맙에 대한 s.c. PK 프로파일은 i.v. 프로파일과 유사하게 비선형성을 나타냈다. 컨시주맙의 PK는 건강한 시험 대상자와 혈우병 환자 간에 유사했으며, 이는 두 집단의 일부가 투여받은 1mg/kg 용량에 대한 유사한 평균 PK 프로파일로 입증되었다.

컨시주맙의 기하평균 CL/F는 용량과 관련된 방식으로 감소했으며 범위는 30.6mL/h/kg (0.25mg/kg)에서 1.39mL/h/kg (3mg/kg)이었다. 기하평균 t½는 69.4시간에서 114시간 (2.9일에서 4.8일) 사이였으나 뚜렷한 용량관련성이 없고 시험 대상자 간에 상당한 차이가 있었다. 또한, 중앙값 tmax는 12시간에서 70.4시간 (0.5-2.9일) 범위였으나 뚜렷한 용량 관련성은 없었다(표3-2). 생체이용률(F)과 평균 흡수 시간은 시험계획서에서 평가 변수로 포함되었지만, TMDD로 인해 이러한 파라미터에 대한 의미있는 해석을 허용하지 않았기 때문에 결과는 생략되었다.

표 3-2 컨시주맙 피하 투여 후 건강한 시험대상자 및 혈우병 환자에서 약동학 파라미터 - 시험 3813 및 3981

PK parameter	Healthy subjects – s.c. – 시험 3813		
	0.05 mg/kg[a]	0.25 mg/kg	1 mg/kg
N	3	3	3
C_{max} (ng/mL) (geometric mean (CV[%])	8.93 (27.3)	35.5 (18.8)	934 (42.7)
$AUC_{0-\infty}$ (ng*h/mL) (geometric mean (CV[%])	-	8197 (93.4)	52375 (36.8)
CL/F (ml/h/kg) (geometric mean (CV[%])	-	30.6 (60.7)	19.1 (33.6)
$t_{½}$ (h) (geometric mean (CV[%])	-	89.4 (20.1)	114 (4.8)
t_{max} (h) (median)	12	24	36
PK parameter	**Haemophilia patients – s.c. – 시험 3813**		
	1 mg/kg	**3 mg/kg**	
N	3	3	
C_{max} (ng/mL) (geometric mean (CV[%])	838 (88.6)	15437 (42.4)	
$AUC_{0-\infty}$ (ng*h/mL) (geometric mean (CV[%])	83244 (70.8)	2163346 (52.0)	
CL/F (ml/h/kg) (geometric mean (CV[%])	12 (103.0)	1.39 (71.9)	
$t_{½}$ (h) (geometric mean (CV[%])	104 (59.5)	69.4 (42.0)	
t_{max} (h) (median)	46.4	70.4	

2) 1상, 건강한 일본인 단회투여 시험 [3981]

컨시주맙 단회 피하투여의 PK를 평가하기 위해 실시한 무작위배정, 위약대조, 이중맹검 시험이다.

총 8명의 환자가 컨시주맙 0.25mg/kg 또는 1mg/kg을 피하투여로 한 번 투여받았다. 각 용량에서 3명은 시험 약물을, 1명은 위약을 투여받았다.

건강한 일본인 시험 대상자에서의 컨시주맙 전신 노출은 낮은 용량수준 (0.25mg/kg)에 비해 높은 용량수준 (1mg/kg)에서 증가하였다. 각각 0.25 및 1mg/kg으로 투여 후 기하 평균 Cmax는 55.1ng/mL 및 252.4ng/mL인 반면, 기하평균 AUC0-∞은 7067.8 및 24988ng×h/mL였다. 기타 PK 파라미터는 두 용량 코호트에서 유사한 수준이었다: 각각 0.25 및 1mg/kg 투여 후 평균 CL/F는 35.5 및 40mL/h/kg, 컨시주맙의 평균 t½은 96.1 및 109시간 (4일 및 4.5일), 중앙값 tmax 12.1시간 및 11.8시간.

PK parameter	Healthy Japanese subjects – s.c. – 시험 3981	
	0.25 mg/kg	1 mg/kg
N	3	3
C_{max} (ng/mL) (geometric mean (CV[%])	55.1 (7.0)	252.4 (55.2)
$AUC_{0-\infty}$ (ng*h/mL) (geometric mean (CV[%])	7067.8 (9.7)	24988.0 (23.3)
CL/F (ml/h/kg) (geometric mean (CV[%])	35.5 (8.6)	40.0 (20.9)
$t_{½}$ (h) (geometric mean (CV[%])	96.1 (10.5)	109.0 (15.1)
t_{max} (h) (median)	12.1	11.8

PD) 컨시주맙 투여 후 농도 의존적으로 유리 TFPI 농도가 감소하였으며, 유리 TFPI 프로파일은 PK 프로파일과 음의 상관관계를 보였다. TFPI 평균 수치는 두 용량 코호트 모두에서 투여 후 14일에 베이스라인 수준으로 회복되었다.

3) 1상, 건강한 남성에서의 반복투여 시험 [3986]

건강한 남성과 혈우병 환자에서의 컨시주맙 피하투여의 안전성, PK, PD를 평가하기 위해 시행한 공개, 반복투여 시험이다. 본 시험은 건강한 남성에게 0.25mg/kg, 혈우병 환자에게 0.5mg/kg 또는 1mg/kg를 EoD로 8회 투여하고자 계획되었다(4명/군). 그러나, 본 시험 진행 도중 비임상 시험에서 안전성 문제가 발견되었고, 추가적인 사람 노출을 진행하기 전 연구가 필요하여 본 시험은 일시 중단 및 조기 종료되어 4명의 건강한 대상자만 시험이 진행되었다.

개별 PK 프로파일은 시험 대상자간 높은 변동성을 보였다. 컨시주맙의 마지막 투 (시험 제15일) 전 PK 파라미터 Ctrough을 측정하였다: 평균(CV[%]) Ctrough은 66.1(18.3) ng/mL인 반면, 개별 수치는 50－75 ng/mL 범위였다.

PD) 컨시주맙 투여 후 유리 TFPI 농도가 감소하였다. 트롬빈 생성 지표들이 컨시주맙 PPX에 의해 영향 받았으며, (평균 ETP(endogenous thrombin potential), 속도 지표, 트롬빈 피크 상승; 피크까지의 시간과 지연시간 감소) 몇몇 트롬빈 생성 지표에 대해서는 대상자 간 차이가 컸다. 평균 유리 TPFI 혈장 수치는 베이스라인의 79.9ng/mL에서 컨시주맙 투여 마지막날 (15일)에 25.5ng/mL로 68.1% 감소했으며 시험 종료 후 방문 시 베이스라인 수준으로 회복되었다.

4) 1상, HA 피하 반복 투여 증량 시험 [4159]

HA 남성 환자에서의 안전성, PK, PD, 면역원성을 평가하기 위해 실시된 무작위배정, 위약 대조, 이중맹검, 반복 투여, 증량시험이다. 총 24명이 참여하여 각 군마다 8명이 배정되었으며, 2명은 위약을, 6명은 컨시주맙을 투여받았다. 컨시주맙 0.25, 0.5, 0.8mg/kg이 4일 간격으로 총 12회 투여하였으며, 항정상태에 빠르게 도달하기 위해 첫 2회 투여는 이틀 연속으로 투여하였다. 본래는 1.1mg/kg, 1.5mg/kg까지 증량이 계획되었으나, 응고 관련 약리학적 결과와 개인별로 크게 나타난 PK 편차를 바탕으로 더 이상 증량하지 않고 시험을 중단하였다. (피브리노젠 수치 감소, D-dimer 증가, F1+2가 정상 범위를 벗어나는 등 두드러진 약리학적 반응을 보였다.)

컨시주맙 노출은 농도 의존적인 방식보다 더 크게 증가하였으며, 고용량에서 대상자 간 편차가 컸다. 회사는 TMDD로 이를 설명하였다.

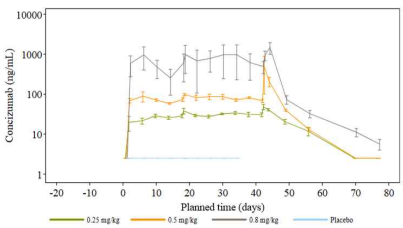


Figure 1. Mean profiles of concizumab (ng/mL) (log scale) - safety analysis set
Data points show the mean and error bars represent ±SEM. Blood samples were taken at pre-dose (trough). In addition, two 4h post-dose blood samples were taken: one on planned day 18 and one on planned day 42 (last dosing visit). Treatment period: planned day 1-42. Follow-up period: planned day 43-77.

Table 11–1 Concizumab PK parameters – safety analysis set

Concizumab (ng/mL)	0.25 mg/kg	0.50 mg/kg	0.80 mg/kg
AUCτ[a] (days×ng/mL)			
Geometric mean	135	396	1470
Min ; Max	113 ; 187	353 ; 441	353 ; 8020
C_{max}[b] (ng/mL)			
Geometric mean	52	265	1442
Min ; Max	42 ; 83	108 ; 2450	154 ; 4630
C_{trough} (ng/mL)			
Geometric mean	30	67	350
Min ; Max	20 ; 42	49 ; 93	90 ; 1180

AUCτ is the area under the plasma concentration–time curve calculated from the pre-dose sample taken at the second last dose administration (planned day 38) to the pre-dose sample taken at the last dose administration (planned day 42).
[a] Calculated according to the actual dosing interval
[b] Maximum plasma concentration: measured 4 hours after first dose of concizumab

컨시주맙 농도가 증가함에 따라 유리 TFPI 농도가 감소하였으며 유리 TFPI 프로파일은 PK 프로파일과 음의 상관관계를 보였다. 유리 TFPI 농도는 각 투여군에서 베이스라인에 비해 약 27%, 55%, 75% 감소하였다. ADA는 검출되지 않았으며, 사망과 SAE는 보고되지 않았다.

5) 2상, HA 피하 QD 반복 투여 시험 [4255, explorer 5]

HA 남성 환자에서의 유효성, 장기 유효성, 안전성, 면역원성을 평가하기 위해 실시된 2상, 단일군, 공개,

반복투여 시험이다. HA 남성 환자 36명이 컨시주맙 0.15mg/kg QD를 투여받았으며, 용량을 0.20 또는 0.25mg/kg으로 증량할 수 있었다. 시험의 주요 기간(24주)의 주요 목적은 출혈 에피소드 예방이라는 임상적 개념을 증명하는 것이었다.

24 주차 마지막 투여 전에 컨시주맙 농도를 측정하였다. 컨시주맙 농도는 같은 용량을 받은 환자들 간에 편차가 컸다 (CV 높았음). 0.25mg/kg 군에서의 평균 노출은 한 환자에 의해 큰 영향을 받았으며 (10794ng/mL), 0.2mg/kg 군에서는 노출이 매우 낮았던 환자 두 명에 의해 영향받았다.

Table 11-8 Concizumab concentration (ng/mL) prior to last dose administration at 24 weeks - summary - full analysis set

	Last dose level		
	0.15 mg/kg	0.20 mg/kg	0.25 mg/kg
Number of subjects	21	7	8
Concizumab (ng/mL)			
N	18	4	6
Mean (SD)	195.2 (147.0)	374.4 (644.0)	2640.8 (4085.6)
Min ; Max	66.5 ; 538.0	26.9 ; 1340.0	280.0 ; 10794.0
Median	132	65	924
P25 ; P75	95.0 ; 204.0	40.5 ; 708.4	327.0 ; 2596.0
CV (%)	75.31	172.01	154.71

N: number of subjects, SD: standard deviation, P25/75 is the 25th/75th percentile, Min: minimum, Max: maximum, CV: coefficient of variation.

nn7415/nn7415-4255/ctr_20190130_er
30JAN2019:13:19:24 - t_adpc_eff_fas.sas/t_adpc_eff_conc_24w_fas.txt
Cross-reference: EOT Table 14.2.24

6) 2상, HAwI, HBwI 피하 QD 반복 투여 시험 [4310, explorer 4]

억제인자를 보유한 혈우병 남성 환자에서의 유효성, 안전성, 면역원성을 평가하기 위해 시행된 무작위배정, 공개, 대조군 시험이다. 이 시험의 일차 목적은 억제인자를 보유한 혈우병 환자에서 컨시주맙 피하 QD 반복 투여의 유효성을 평가하는 것이었다. 총 25명의 환자 (HAwI 15명, HBwI 10명)가 시험의 주요 기간 (24주)을 완료하였으며, 17명의 환자가 컨시주맙군에, 나머지 9명의 환자는 대조군에 배정되어 rFVIII를 on-demand로 투여받았다. 컨시주맙 군은 초기 단회 부하용량 0.5mg/kg를 투여받고 이후 0.15mg/kg의 유지용량을 투여받았으며, 유지용량은 0.20, 또는 0.25mg/kg으로 증량할 수 있었다.

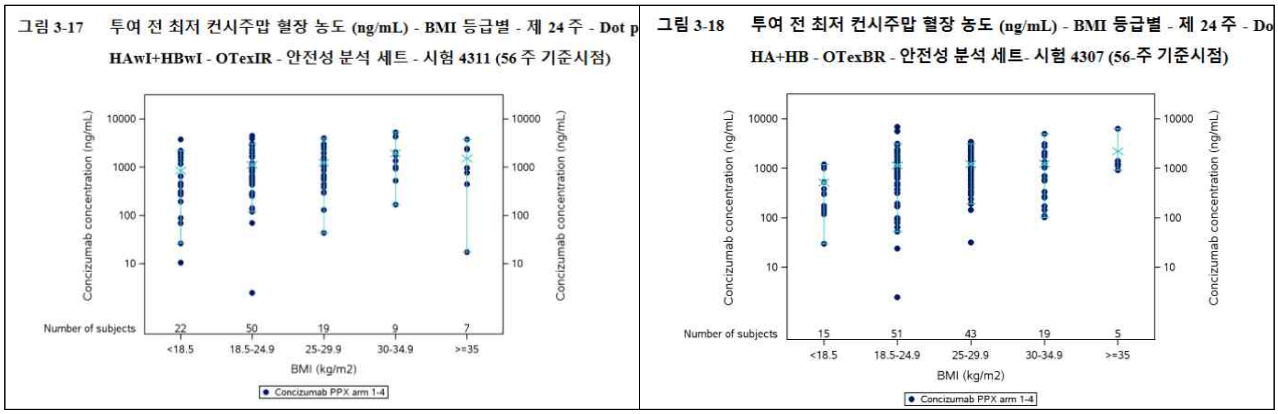
4255 시험과 마찬가지로 24 주차 마지막 투여 전에 컨시주맙 농도를 측정하였다. 컨시주맙 농도는 같은 용량을 받은 환자들 간에 편차가 컸다 (높은 CV 수치).

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 혈우병 아형: 시험 4311, 4307에서 혈우병 아형에 따른 유의미한 PK 차이는 없었다.
- 연령: 임상적으로 유의미한 PK 차이는 없었다. 시험 4311, 4307 기술통계 결과 청소년에서 성인에 비해 약간 더 낮은 기하 평균 Ctrough, (제24, 32 및 56주) 및 기하평균 Cmax, AUC0-τ (제24주)를 나타내었지만, PK 모델링에서 연령군 간에 통계적으로 유의한 차이가 관찰되지 않았다. 이는 체중이 컨시주맙 노출을 예측하는데 가장 중요한 공변량이었기 때문에 청소년의 컨시주맙 노출이 약간 낮은 것은 체중이 낮기 때문일 수 있음을 시사한다.

  시험 4307에서는 3명의 HA 노인환자가 포함되었으며, 모두 0.20mg/kg의 유지용량을 투여받았다. 3명의 노인환자에 대한 컨시주맙 혈장 농도는 전체 시험 집단의 노출 범위에 속하였으며, 시간의 경과에 따라 안정적 수치를 유지하였다.

- 체중: 체중 증가할수록 겉보기 CL와 Vd 증가하였다. 그러나 약물 투여 4주 후 유지용량 재설정이 이루어졌기 때문에 체중에 따른 PK에 대한 추가적인 조정은 필요치 않은 것으로 평가되었다.
- BMI: 시험 4311, 4307에서 평가되었으며, 제 24주 Ctrough 수치는 다양한 BMI 등급의 환자에서 동등하였으나, 그룹 내에서는 뚜렷한 변동성이 있었다.



- 신장애: 신장애의 효과를 평가하기 위해 별도의 시험이 수행되지 않았다. 단일클론항체이므로 신기능에 따라 컨시주맙의 노출이 바뀔 가능성은 낮다. 시험 4311 과 4307에서 평가되었다. eGFR<90mL/min/1.73m2 인 환자는 eGFR 감소로 간주되었으며, 30 이하인 환자는 임상시험에서 제외되었다. 시험 4311에서 신기능이 감소된 5명의 환자, 4307에서 신기능이 감소된 15명의 환자에서 시간의 경과에 따른 개별 컨시주맙 혈장 농도는 전체 노출 범위 내에 있었다.
- 간장애: 간장애의 효과를 평가하기 위해 별도의 시험이 수행되지 않았다. 단일클론항체이므로 신기능에 따라 컨시주맙의 노출이 바뀔 가능성은 낮다. 시험 4311 과 4307에서 평가되었다. ALT 또는 AST가 정상 상한치(ULN)의 ≥ 1.5x 인 환자는 ALT 또는 AST 상승으로 간주되었으며, AST 또는 ALT > 3x ULN와 함께 총 빌리루빈> 1.5x ULN인 환자는 임상시험에서 제외되었다. 시험 4311에서 AST 또는 ALT가 감소된 4명의 환자, 4307에서 5명의 환자에서 시간의 경과에 따른 개별 컨시주맙 혈장 농도는 전체 노출 범위 내에 있었다.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 약물-약물 상호작용에 대한 별도의 임상 연구는 진행되지 않았다. 단일클론항체 특성상 다른 의약품과 PK 상호작용이 발생할 가능성이 낮다.

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

1) 약동학 모델

제 3상 임상시험에서 컨시주맙의 PK는 모든 제 1상 및 2상 데이터, 제 3상 임상시험 4307 (HA 및 HB 환자) 및 4311 (HAwI 및 HBwI 환자)의 56주 기준 시점일까지 확보된 데이터를 근거로 선형 청소율 및 TMDD가 결합된 2-구획 모델로 설명되었다.최종 집단 약동학 모델은 367명의 대상자에서 7262개의 PK 관측치로 이루어졌다.

컨시주맙 PK 모델은 예측된 항정 상태의 평균 컨시주맙 혈장 농도를 근거로 컨시주맙 노출에 대한 공변량의 영향 및 컨시주맙 노출에 대한 유지 용량 설정의 영향을 평가하기 위해 사용되었다.

최종 PK 모델에서의 PK 파라미터 추정치는 아래 표에 요약되었다.

Table 10-5 Parameter estimates of the final population PK model

Parameter	Label	Units	Estimates	RSE (%)	95% CI	Shrinkage (%)
CL	Clearance	L/h	0.00814	Fixed	Fixed	NA
V2	Volume of distribution	L	2.96	Fixed	Fixed	NA
Q	Inter-compartmental clearance	L/h	0.0603	Fixed	Fixed	NA
KA	Absorption rate	1/h	0.00963	Fixed	Fixed	NA
BA	Bioavailability	fraction	0.777	Fixed	Fixed	NA
BWCLEXP	Body weight factor on CL and Q	NA	0.750	Fixed	Fixed	NA
BWVEXP	Body weight factor on V	NA	1.00	Fixed	Fixed	NA
KCOM	Elimination rate for complex at endothelium	1/h	0.188	Fixed	Fixed	NA
KM	Concentration for 50% saturation of TMDD	ng/mL	108	6.28	[94.4; 121]	NA
KTR	Transit rate constant	1/h	1.97	Fixed	Fixed	NA
RTOT	Total capacity of TMDD	mg	3.49	2.28	[3.34; 3.65]	NA
BASE	Complex in plasma	ng/mL	7.88	Fixed	Fixed	NA
BWRTOT	Body weight factor on RTOT	NA	0.591	3.48	[0.551; 0.631]	NA
COV_PH3_KM	Phase 3 factor on KM	NA	0.745	23.2	[0.407; 1.08]	NA
RTOT.IIV	IIV on RTOT (CV%)	%	25.4	7.55	NA	7.60
AddErr	Additive error on log data (SD)	NA	0.799	2.65	NA	2.35

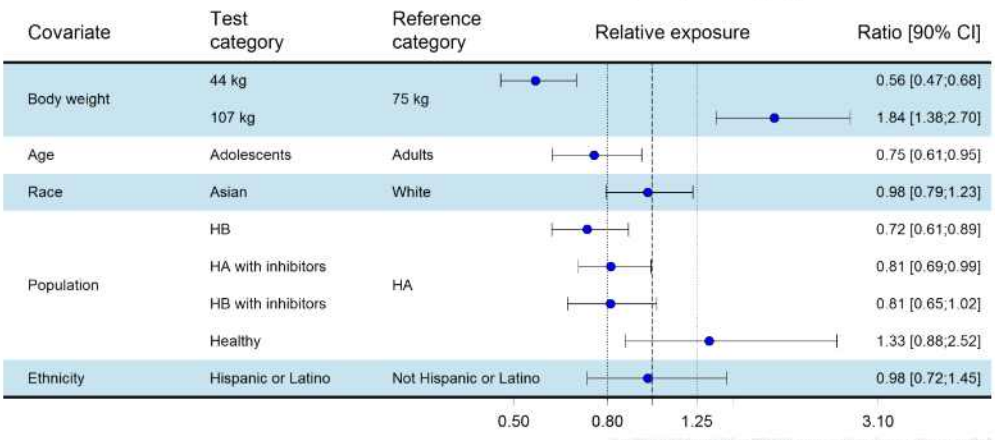
V_p was not estimated, and was instead set to be the same as V_c.
IIV: inter-individual (or between-subject) variability

최종 모델은 4311 및 4307 시험 재개 후 평균 노출을 적절히 반영하였으며, 2상 임상시험의 노출도 적절히 예측하였다. GOF 도표는 최종 모델이 임상시험 결과를 잘 반영한다는 것을 보였다.

2) 공변량

모든 시험 대상자에서 0.20mg/kg 컨시주맙에 대한 시뮬레이션된 항정 상태 노출을 근거로 그림 3-42 에 제시된 바와 같이 표준시험대상자(비히스패닉 또는 라틴계, 백인, 18세 이상의 성인 남성, 체중 75kg; 표준군은 상대 노출 1.0으로 정의됨)에 대한 다양한 공변량의 영향을 연구하였다. 컨시주맙 노출을 예측하는데 가장 중요한 공변량은 체중이었다). 그러나 컨시주맙 투여 4주 후, 환자들은 혈장농도를 기준으로 컨시주맙 유지용량을 재설정 하였으므로 체중에 따른 PK 조정을 위한 별도 조치는 필요하지 않은 것으로 평가되었다.

그림 3-42 컨시주맙 노출에 대한 공변량의 영향 Forest plot (0.20 mg/kg)



3) 유지용량 설정

컨시주맙 노출에 대한 유지용량 설정의 영향에 대한 PK 시뮬레이션을 수행하였다. 시뮬레이션은 유지용

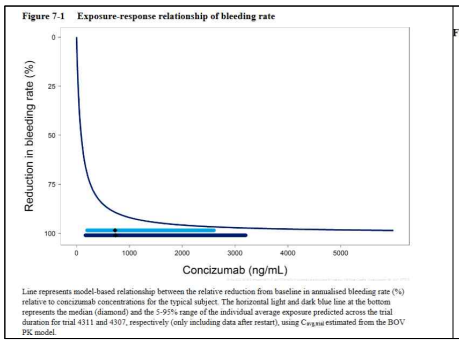
량 설정이 컨시주맙 노출에서의 집단 수준 변동성을 감소시킨다는 것을 시사하며, 유지 용량 설정 기준에 따라 컨시주맙 노출이 낮거나 높은 환자에 대해 용량을 조절해야하며, 그 결과 환자 간에 더 유사한 노출을 나타낼 수 있음을 뒷받침한다.

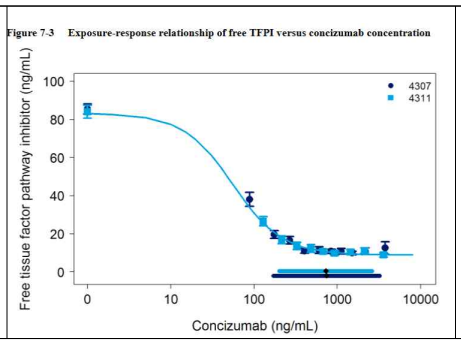
4) 소아에서의 노출

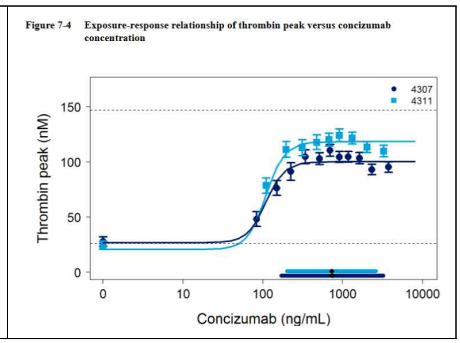
3상 임상시험 4311과 4307에서, 0.20 mg/kg을 투여받은 청소년 (12-17세)의 개별 항정 상태 노출 추정치는 어른에서의 노출 추정치와 겹치는 범위에서 나타났다.

5) 노출-반응 평가

4311, 4307 임상 결과를 바탕으로 노출-반응 평가를 수행하였다. 유리 TFPI, 트롬빈 피크, 출혈률 감소를 약리 반응으로서 평가하였다. 출혈률, 유리 TFPI, 트롬빈 피크에 대해 약물 농도가 최대 효과에 가까운 값으로 유지되었다.







6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

- 건강한 사람과 환자에서의 PD 및 PK/PD

유리 TFPI는 PD 및 안전성 파라미터 중에서 가장 일관된 노출-반응 관계를 보였으며 유효성 및 안전성에 대한 우수한 대체물질로 간주되었으므로, 유리 TFPI는 시험 3813 이후에 주요 PD 마커로 선택되었다. 컨시주맙 투여는 유리 TFPI 혈장 수치를 감소시켰으며, 이에 따라 TFPI의 억제인자로서 컨시주맙의 생물학적 작용 기전을 확인할 수 있었다. 시간의 경과에 따른 유리 TPFI 혈장 수치는 컨시주맙 혈장 수치와 반비례의 상관관계를 보였는데, 이는 컨시주맙 용량이 증가하면 유리 TFPI 수치가 감소하고 유리 TFPI가 억제되는 기간이 증가했기 때문이다. 유리 TFPI에 대한 컨시주맙의 영향은 건강한 시험대상자와 혈우병 환자, 그리고 혈우병 아형간에 유사하였다. 트롬빈 생성은 측정된 모든 파라미터에 대하여 컨시주맙 투여에 의해 영향을 받았다. 트롬빈 피크 수치는 컨시주맙 투여 후 용량 의존적 방식으로 증가했다. 트롬빈 생성 파라미터는 장기적 컨시주맙 PPX 투여 후 정상 혈장범위 내에 속하였다. 노출-반응 분석에 따르면, 시험 4307 및 4311에서의 용량 수준은 유리 TFPI 및 트롬빈 피크에 대한 효과의 정체기에서 컨시주맙 노출을 유지하며, 이는 제안된 용법을 뒷받침한다.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

단계 임상시	디자인	기간	대상 환자	투여용량, 투여기간	1차 평가항목

험					
2상 4255	**유효성 안전성** 공개, 반복투여	주요: 최소 24주 연장: 52-102주	36명 HA 36 (18세 이상)	매일 0.15mg/kg sc 투여하며, 12주 동안 자발성 출혈 발생 횟수에 따라 0.20mg/kg 지 증량하고, 이후 0.25mg/kg 지 증량 가능	치료 시작으로부터 최소 24주간의 출혈 에피소드 횟수
2상 4310	**유효성 안전성** 무작위배정, 공개, 반복투여	주요: 최소 24주 연장: 52-94주	26명 HAwI 16 HBwI 10 (18세 이상)	1일차: 0.5mg/kg 단일 sc 부하 용량 2일차-: 0.15mg/kg sc qd, 12주 동안 자발성 출혈 발생 횟수에 따라 0.20mg/kg 지 증량하고, 이후 0.25mg/kg 지 증량 가능	치료 시작으로부터 최소 24주간의 출혈 에피소드 횟수
NIS (비중재 연구) 4322	**배경 집단 조사** 비중재, 일상적 임상 요법으로 치료받은 환자 (컨시주맙으로 치료받지 않았음)	115주 이하	231명 HA 75 HB 72 HAwI 53 HBwI 31 (12세 이상)	해당 없음. (컨시주맙으로 치료받지 않음)	등록부터 최대 115주까지 치료된 출혈 에피소드 수
3상 핵심 4311 (HAwI, HBwI)	**유효성, PK, PD, 안전성** 무작위배정, 공개, 중재, 대조, 반복투여	주요: 최소 24주 연장: 128-136주	133명 HAwI 80 HBwI 53 (12세 이상)	1일차: 1mg/kg 단일 sc 부하 용량 2일차-: 초기 0.20mg/kg sc qd, 개별 유지 용량은 치료 4주 후 컨시주맙 노출에 따라 0.15, 0.20, 또는 0.25mg/kg으로 설정함.	치료된 자발성 및 외상성 출혈 에피소드 수 * 연간 출혈률(ABR)은 해당 출혈 에피소드 수를 1년 기준으로 환산한 값임
3상 핵심 4307 (HA, HB)	**유효성, PK, PD, 안전성** 무작위배정, 공개, 중재, 반복투여	주요: (arm1) 24주 (arm 2,3,4) 32주 연장: 최대 265주	156명 HA 90 HB 66 (12세 이상)	1일차: 1mg/kg 단일 sc 부하 용량 2일차-: 초기 0.20mg/kg sc qd, 개별 유지 용량은 치료 4주 후 컨시주맙 노출에 따라 0.15, 0.20, 또는 0.25mg/kg으로 설정함.	치료된 자발성 및 외상성 출혈 에피소드 수에 기반한 연간 출혈률(ABR)
3상 4616 (진행 중)	**유효성, PK, PD, 안전성** 공개, 비무작위배정, 반복투여, 104주	주요: 최소 32주 연장: 64-72주	HA, HB, HAwI, HBwI Arm1: (예상) 최소	1일차: 1mg/kg 단일 sc 부하 용량 2일차-: 초기 0.20mg/kg sc qd, 개별 유지 용량은 치료 4주 후 컨시주맙 노출에 따라 0.15, 0.20, 또는	등록 전 최소 26주간 on-demand 치료를 받았던 억제인자 환자들의 치료된 자발성 및 외상성 출혈 에피소드 수 (0주부터 분석 시점까지)

			80명 (12세 미만) Arm2: 동적 적 프로그램의 환자 약 10명 (모든 연령)	0.25mg/kg으로 설정함.	

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[NN7415-4311] (Explorer 7)

시험명: 억제인자를 보유한 A형 또는 B형 혈우병 환자에서의 컨시주맙 예방요법의 유효성과 안전성

1) 임상시험 설계

Explorer 7(4311)은 성인 및 청소년의 HAwI 또는 HBwI 환자를 대상으로 출혈 에피소드 수의 감소에 대하여 매일 피하투여한 컨시주맙 PPX 치료의 효과를 PPX를 투여하지 않은 군(보충요법으로 우회인자제제 사용)과 비교하기 위해 설계된 제3상, 중재적, 다국적, 무작위 배정, 공개, 확증적 임상시험이다.

총 4개 군으로 진행되었으며, 시험참여자들은 무작위 배정되거나 (1군, 2군), 시험 참여 전 치료 요법에 따라 배정되었다 (3군, 4군). 시험을 중단했다가 재시작한 환자의 경우, 초기에 배정되었던 군으로 유지되었다.

1군과 2군은 무작위 배정군으로, 이전에 보충요법 투여를 받은 환자들로 구성된다. 1군인 PPX 미실시군(필요시 치료) 과 2군인 컨시주맙 PPX 군으로 나뉘며, 1:2 비율로 배정되었다.

3군과 4군은 컨시주맙 PPX 투여에 배정된 환자들로 구성된다. 2상 4310에서 이동한 환자들은 3군, 이전에 PPX 또는 보충요법으로 치료받은 환자는 4군에 배정되었다. 1군 환자들은 예방요법을 투여하지 않았다.

초기 디자인에서, 2, 3, 4군 환자들은 컨시주맙 예방요법으로 초회 부하용량 1.0mg/kg을 피하 투여 받은 후, 초기 유지용량으로 0.25mg/kg sc를 매일 투여받았다. 시험의 연장 기간 동안 0.25mg/kg을 투여받은 환자에서 출혈이 발생하면 0.35mg/kg으로 증량할 수 있었다. (Figure 1)

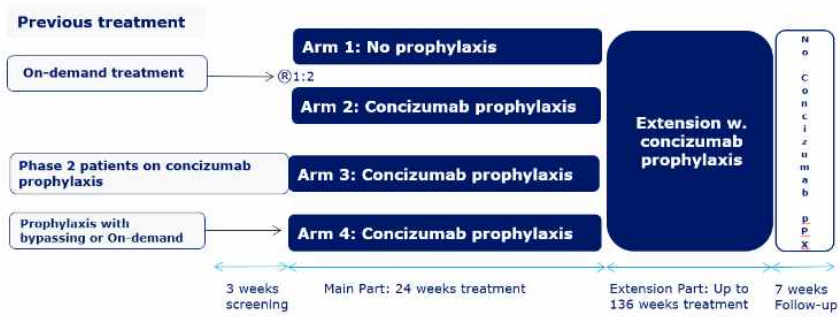
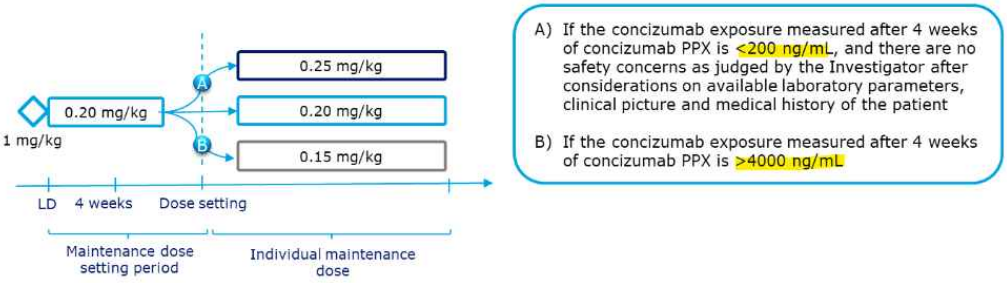


Figure 1 Trial design.

3명의 임상시험 시험 환자에서 혈전 색전증 사례가 발생하여 컨시주맙 투여가 중단되었으며, 시험이 보류되었다. 이후 디자인을 수정하여 임상시험이 재개되었다. 유지용량은 0.20 mg/kg으로 감소되었고, 개별 유지 용량이 설정되며 치료 4주 후 컨시주맙 노출에 따라 0.15, 0.20, 또는 0.25mg/kg의 용량을 투여받았다. 개별 유지 용량이 도입됨에 따라 2, 3, 4군에서의 주요 기간이 24주에서 32주로 변경되었다.

그림 1-5 시험 4311 에서 재개시 컨시주맙 용법

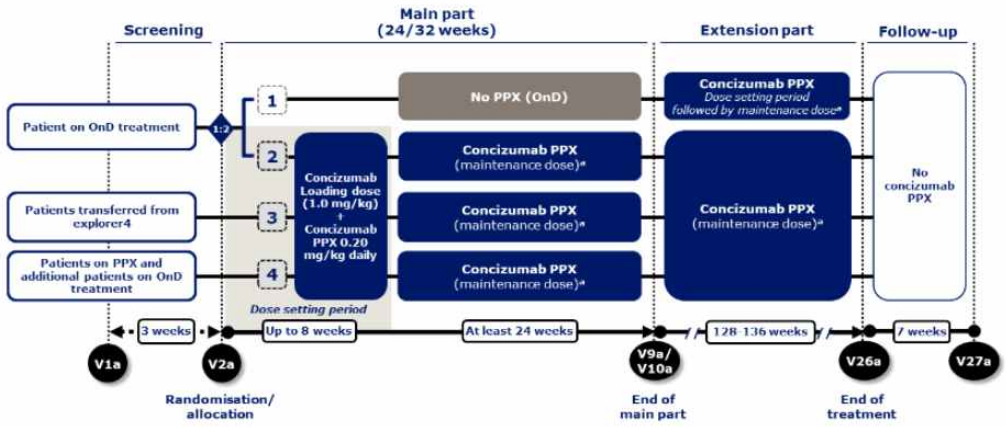


본 시험은 3주간의 스크리닝 기간, 주요 기간 (24주-32주 투여기간), 연장 기간(128-136주) 및 7주의 추적기간으로 구성된다. 주요 기간을 완료한 환자들은 연장 기간을 이어갈 수 있었다. (1군 136주, 2군 128주).

1차 분석 기준시점 (PACO, primary analysis cut-off) 1군에 속한 모든 환자가 방문 9/9a를 완료 (또는 철회)하고 2군의 모든 환자가 방문10a를 완료(또는철회)한 경우로 정의되었다. 또한, 장기적 노출에 대한 정보를 제공하는 56주 기준시점은 2, 3, 4군의 모든 환자가 방문 13a를 완료하거나 영구적으로 투여를 중단한 경우로 정의되었다.

1군과 2군은 혈우병 아형 (HAwI, HBwI), 스크리닝 전 24주 동안의 출혈 빈도 (9회 미만, 9회 이상)에 대해 층화될 예정이다.

그림 1-3 임상시험 디자인 – 4311



Notes: aThe individual maintenance dose was either 0.15, 0.20, or 0.25 mg/kg concizumab, explorer4 = trial 4310.
Abbreviations: OnD = on demand; PPX = prophylaxis; V = visit.

2) 등록된 환자군 정보

(1) 시험 대상자 수

	Arm	목표 환자 수	실제 환자 수
무작위 배정	Arm 1 (On-demand)	16	19
	Arm 2 (컨시주맙 PPX)	32	33
배정	Arm 3 (4310 등록 환자)	30	21
	Arm 4 (PPX 치료 중이었던 환자 + on-demand)	60	60

(2) 시험 대상군

주요선정기준

- 모든 임상시험 관련 활동 전에 사전 동의를 받아야 함. 임상시험 관련 활동이란 임상시험의 일부로 수행되는 모든 절차를 의미하며, 임상시험 적합성 판단을 위한 활동도 포함됨.
- 사전 동의서 서명 기준 12세 이상 남성
- 억제인자 0.6BU 이상의 병력이 있는 선천성 A형 혈우병, B형 혈우병 환자 (중증도와 무관)
- 선별검사 전 24주 이내에 우회인자 치료를 처방 받았거나 필요로 하는 환자 (4310 explorer 4에 등록되지 않은 환자의 경우)

주요 제외기준

- 임상시험용 의약품 또는 관련 제품의 구성 성분에 대한 과민증이 있거나 의심되는 경우
- 선천성 혈우병 이외의 유전성 또는 후천성 응고 장애가 있는 경우
- 현재 진행 중이거나 계획된 면역 관용 유도 치료를 받는 경우
- 혈전색전증 병력a. 혈전색전증의 현재 임상 징후 또는 치료 중인 경우. 연구자가 혈전색전증 발생 위험이 높은 것으로 판단하는 환자b.

a) 심근경색, 폐색전증, 뇌경색/혈전증, 심부정맥혈전증, 기타 임상적으로 중요한 혈전색전증 사건 및 말초동맥폐쇄를 포함한 동맥 및 정맥 혈전증이 포함됨.

b) 혈전색전증 위험 요인에는 고콜레스테롤혈증, 당뇨병, 고혈압, 비만, 흡연, 혈전색전증 사건의 가족력, 동맥경화증, 혈전색전증 사건의 위험 증가와 관련된 기타 질환이 포함될 수 있지만 이에 국한되지는 않음.

3) 시험 목적

1차 목적: 억제인자를 보유하고 있는 HA 또는 HB 성인 및 청소년 환자에서 출혈 에피소드 수를 줄이는 데 있어 컨시주맙 PPX와 PPX를 실시하지 않은 경우 (우회인자 제제를 사용한 보충요법)의 영향을 비교한다.

유효성 2차 목적: 억제인자를 보유하고 있는 HA 또는 HB 성인 및 청소년 환자에서 컨시주맙 PPX 투여 후 환자 자기 평가 결과(PRO)를 PPX 실시하지 않은 경우와 비교한다.

탐색적 목적: 억제인자를 보유하고 있는 HA 또는 HB 성인 및 청소년 환자에서 컨시주맙 PPX에 대한 선호도를 PPX를 실시하지 않거나, 이전에 PPX 투여간 경우와 비교하여 탐색한다.

4) 평가변수

(1) 유효성 평가변수

・치료된 자발성 및 외상성 출혈 에피소드 수
・치료된 자발성 출혈 에피소드 수
・치료된 자발성 및 외상성 관절 출혈 수
・치료된 자발성 및 외상성 표적 관절 출혈 수
・SF-36v2 신체 통증 변화
・SF-36v2 신체적 기능 변화
(2) 안전성 평가변수
・이상사례
・혈전색전증 발생 수
・과민반응 발생 수
・주사 부위 반응 발생 수
・면역원성

5) 통계분석방법

(1) 대상자 수 설정

표본 크기는 1차 평가변수에 대한 추정대상 모수에 근거하여 결정되었다. 계산에 따르면 치료 기간은 1군과 2군에서 각각 24주, 32주로 설정되었다. 시험 중단 전에 약물에 노출된 환자의 관찰 기간과 유효성에서 예상되는 차이는 표본 크기 계산에 반영되지 않았다. 이 시험에서는 5%의 유의수준을 사용하여 컨시주맙 PPX가 PPX를 실시하지 않은 경우에 비해 우월함을 입증하고자 하였다. 우월성을 결론짓기 위한 추정대상 모수 검정력은 42명의 환자를 가질 때 최소 88%로 추정되었다. 이때 환자는 2:1로 컨시주맙 투여군과 (28명), PPX 미실시군 (14명)에 배정되고, 연간 과산포 (yearly overdispersion)을 13으로, PPX 미실시군에서의 ABR을 13으로, 컨시주맙 투여군에서의 ABR을 3-5로 가정하였을 때였다. 탈락 환자 발생을 고려하여 주요 기간의 1군과 2군을 완료한 환자가 최소 42명이 되도록 51명의 환자를 목표로 하였다.

(2) 통계적 방법

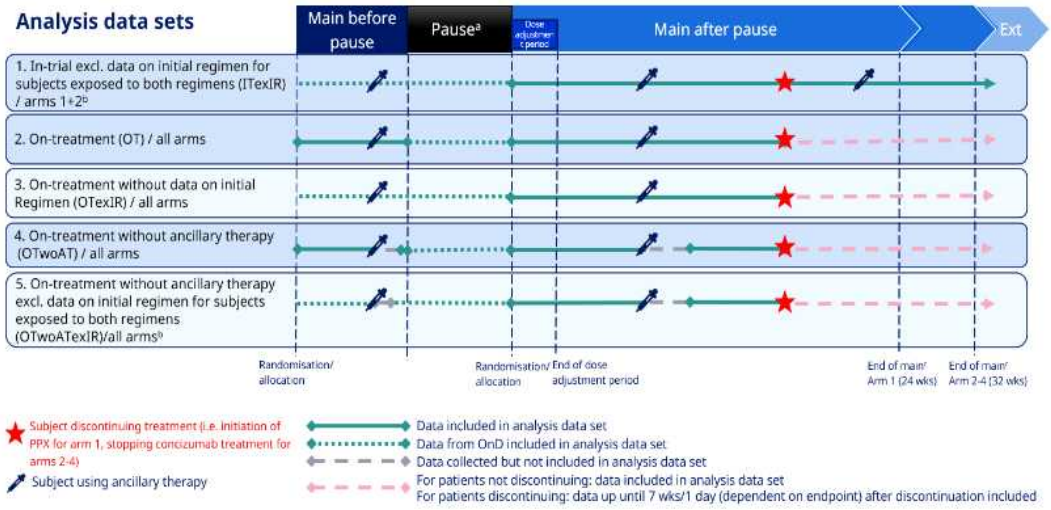
분석 세트의 정의

FAS: 컨시주맙 PPX군 또는 PPX 미실시군에 무작위 배정되거나, 3군 또는 4군에 배정된 모든 환자. 1군과 2군의 환자들은 '무작위 배정(as randomizsed)' 평가에 포함되었다.

SAS: 컨시주맙 PPX군 또는 PPX 미실시군에 무작위 배정된 모든 환자. 모든 환자는 '치료받은 (as treated)' 평가에 포함되었다.

각 평가변수마다 특정 관찰 기관을 설명하는 여러 분석 세트가 정의되었다(Figure 9-4).

Figure 9-4 Defined analysis data sets



[a]For data sets 2 and 4: concizumab data up until 7 weeks after start of pause was included

[b]In case a patient from arm 2 did not re-start concizumab treatment after the pause, the data from before the pause was to be included

[c]End of period was defined as the first of 1) death, 2) withdrawal date, 3) last contact for LTFU patients, 4) start of concizumab (only arm1, On demand), 5) primary analysis cut-off

'excluding data on initial regimen for subjects exposed to both regimens (분석 데이터 세트 1 및 5)'이라는 말은 치료 일시 중단 후 컨시주맙 요법이 변경되었다는 사실을 뜻한다. 새로운 컨시주맙 요법에 노출되지 않은 환자들의 경우, 초기 요법의 투여 기간이 분석 세트 1,2,4,5에 포함되었다. 나머지 환자의 경우, 새로운 컨시주맙 투여 요법의 기간만 분석 세트 1 및 5에 포함되었다. 'ancillary therapy (보조요법)' 란 출혈 치료와 관련 없는 인자 함유 제품의 사용을 의미한다.

출혈 에피소드와 관련된 평가변수는 FAS 및 OTwoATexIR 세트 (5번)를 이용하여 분석하였다. 이는 환자가 on-demand 치료 또는 새로운 컨시주맙 용법 (환자가 새로운 요법에 노출되지 않은 경우, 초기 요법)에 노출된 기간을 반영한다. 보조 요법 (ancillary therapy)을 사용한 기간은 포함되지 않는다 (출혈 치료와 관련이 없는 인자 함유 제품의 사용으로 정의한다- 수술 및 의료 시술에 사용되는 경우는 제외). 영구 투여 중단 후 수집된 데이터는 포함되지 않는다. 추가적인 병발성사건은 임상시험 재개 후 일시적 투여 중단, 경미한 수술이 있으며, 이 기간 동안의 자료는 포함된다. 초기 및 새로운 컨시주맙에 모두 노출된 2-4군 환자의 경우, 초기 투여 요법의 데이터는 포함되지 않는다.

OTwoATexIR 세트는 새로운 투여 용법에 대해 수집된 데이터가 계획된 용법을 평가하기에 가장 적절하기 때문에 선택되었다. 무작위 배정을 무효화하지 않기 위해, 시험을 재개하지 않는 환자에 대해서는 환자가 초기 요법으로 투여받은 동안 수집된 데이터가 포함된다. PACO 시점까지 모든 1군에서의 데이터가 포함된다 (사용가능한 모든 데이터를 사용하여 통계 분석을 강화하기 위해). 보조 요법을 사용하는 기간동안 수집된 데이터는 제외된다. 통계 분석에 포함된 데이터에 대한 선택은 민감도 분석을 통해 추가로 조사된다.

PRO 관련 평가변수는 FAS 및 OTexIR 세트를 이용하여 분석하였다. 이는 환자가 on-demand 또는 새로운 컨시주맙 투여 요법에 노출되는 기간을 반영한다. 새로운 컨시주맙 용법 동안 수집된 데이터가 PRO 데이터를 평가하기 가장 적합한 것으로 간주되고, 초기 투여 요법에 따라 24주 평가를 받은 환자가 없었기 때문에 OTexIR이 선택되었다. SF-36v2 설문지는 4주간의 회상 기간을 가지므로 보조 요법을 사용

한 기간은 제외되지 않았다. 초기 컨시주맙 투여 요법 중 관찰 기간 및 영구 투여 중단 후 수집된 데이터는 포함되지 않는다.

[1차 유효성 평가변수]

1차 유효성 평가변수에 대한 가설은 1군과 2군의 출혈 에피소드 수를 비교하였을 때 1군의 우월성을 입증하기 위해 설계되었다. (단측 검정)

H0: $\mu \geq 1$ against HA: $\mu < 1$

이때 μ는 평균 치료 비율이다. (분자: 2군-컨시주맙, 분모: 1군-on-demand)

무작위 배정군(1군, 2군)의 ABR 비교는 FAS 및 OTwoATexIR 데이터 세트에서 분석하였다. 음이항 회기 분석으로 출혈 횟수를 분석하였으며, 인자로는 (factor) 무작위 배정된 치료 요법, 혈우병 유형 (HAwI, HBwI) 및 출혈 빈도 (스크리닝 전 지난 24주 동안 출혈 에피소드 9회 미만/ 9회 이상)를, 오프셋(offset)으로는 관찰 기간의 로그를 사용하였다.

통계 모델로부터 1군과 2군의 ABR의 비율 추정치와 95% CI, 그리고 우위성 검정에 대한 p값이 도출되었다. 또한, 1군과 2군에 대해 해당 95% CI를 포함한 실제 ABR의 추정치가 제공되었다. HBwI, HAwI에 대한 별도의 추정치도 제공되었다.

[다중성 보정]

제 1형 오류는 5%의 유의수준으로 통제하였고, 계층적 (순서 고정) 방법을 이용하였다. 1차 유효성 평가변수인 출혈 횟수 우월성 → SF-36v2 신체 통증 변화 우월성 → SF-36v2 신체적 기능 변화 우월성 순서로 진행되었다.

6) 인구학적 특성/기저질환 특성

환자 분포

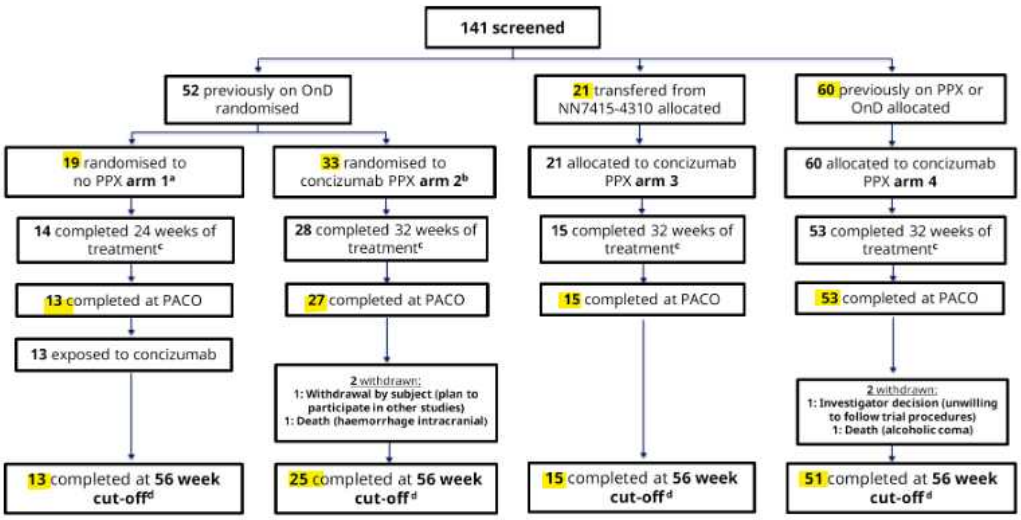
총 141명의 남성 HAwI 또는 HBwI 환자가 스크리닝되었고, 8명이 스크리닝에 실패하여 133명의 환자가 무작위배정/할당되으며, 이 중 HAwI는 80명, HBwI는 53명이었다. 52명의 환자가 1군 또는 2군에 무작위 배정되었고, 81명의 환자가 3군 또는 4군에 할당되었다. PPX 치료를 받지 않는 1군에는 19명이, 컨시주맙 투여군(2군)에 33명의 환자가, 3군에는 시험 4310에 참여 중이던 환자 21명, 그리고 4군(이전 PPX 또는 On-demand 치료를 받던) 환자 60명 이 무작위배정되거나 할당되었다.

PPX를 실시하지 않는 군(1군) 에 무작위배정된 19명을 제외한 114명의 환자가 시험의 주요 기간동안 컨시주맙에 노출되었다. 이후 1군 환자 13명은 연장 기간에 계속 참여하여 컨시주맙에 노출되었다.

대부분의 환자는 시험 재개 전에 무작위 배정되었다. 1군에 배정된 환자 19명 중 13명은 시험 재개 전에 배정되었으며, 6명은 재개 후 배정되었다(5명은 시험을 재개하지 않았다). 2군 환자 33명 중 28명은 시험 재개 전에, 5명은 시험 재개 후에 배정되었다(4명은 시험을 재개하지 않았다).

1군과 2군에서 각각 6명의 환자가 시험을 중단하였으며, 1군에서의 가장 흔한 원인은 시험자의 철회였고 (5건), 2군에서의 가장 흔한 이유는 사망(3건) 이었다.

그림 3-1 PACO 및 56 주 기준시점시 환자 분포 – HAwI+HBwI - trial 4311



Notes: [a]Of the 19 patients randomised to no PPX (arm 1), 13 patients were randomised before the restart and 6 were randomised after restart. [b]Of the 33 patients randomised to the concizumab PPX arm 2, 28 patients were randomised before the restart and 5 were randomised after the restart. [c]Main part of the trial is completed when patients have completed at least 24 weeks of participation (arm 1) or 32 weeks of participation (arms 2, 3 and 4). [d]Randomised/ allocated patients who did not discontinue concizumab treatment prior to the 56-week cut-off. The 56-week cut-off is defined as when all patients in arms 2, 3 and 4 have completed visit 13a (or permanently discontinued treatment).

Abbreviations: HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OnD: on demand, PACO: primary analysis cut-off, PPX: prophylaxis.

시험재개 전 무작위배정된 환자는 총 41명(78.8%), 재개 후 무작위배정된 환자는 11명(21.2%)이었다. 1군의 경우, 13명(68.4%)이 시험 중단 전에 무작위배정되었고, 6명 (31.6%)가 시험 중단 후 무작위배정되었다. 2군은 28명(84.8%)의 환자가 시험 중단 전에 무작위배정되었고, 5명 (15.2%)가 시험 중단 후에 무작위배정되었다.

인구학적 특성

인구학적 특성은 OTexIR 세트에서 분석되었으며, 본 세트에서는 최초 컨시주맙 요법에 대한 정보가 제외된다. 인구통계학적 특성은 아래 표 10-2를 참고한다.

Table 10-2 Demograhics and baseline characteristics - summary - HAwI+HBwI - OTexIR - full analysis set

	No PPX	Concizumab PPX			Total
	(arm 1) N (%)	(arm 2) N (%)	(arm 3) N (%)	(arm 4) N (%)	N (%)
Number of subjects	19	29	15	55	118
Age group (years)					
Adolescents (12-17 years)	6 (31.6)	16 (55.2)	0	18 (32.7)	40 (33.9)
Adults (18-64 years)	12 (63.2)	13 (44.8)	15 (100)	37 (67.3)	77 (65.3)
Elderly/very elderly (65-84 years)	1 (5.3)	0	0	0	1 (0.8)
Ethnicity					
Hispanic or Latino	1 (5.3)	3 (10.3)	0	2 (3.6)	6 (5.1)
Not Hispanic or Latino	16 (84.2)	25 (86.2)	15 (100)	52 (94.5)	108 (91.5)
Not Reported	2 (10.5)	1 (3.4)	0	1 (1.8)	4 (3.4)
Race					
American Indian or Alaska Native	1 (5.3)	1 (3.4)	0	1 (1.8)	3 (2.5)
Asian	6 (31.6)	13 (44.8)	4 (26.7)	12 (21.8)	35 (29.7)
Black or African American	1 (5.3)	4 (13.8)	0	3 (5.5)	8 (6.8)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0	0
White	9 (47.4)	9 (31.0)	11 (73.3)	38 (69.1)	67 (56.8)
Not Reported	2 (10.5)	2 (6.9)	0	1 (1.8)	5 (4.2)

14.1.4 Demographics and baseline characteristics - descriptive statistics - HAwI+HBwI - OTexIR - full analysis set

	No PPX	Concizumab PPX			Total
	Arm 1	Arm 2	Arm 3	Arm 4	
Number of subjects	19	29	15	55	118
Age(years)					
N	19	29	15	55	118
Median	27.0	17.0	34.0	24.0	25.0
P25 ; P75	16.0 ; 46.0	15.0 ; 34.0	27.0 ; 45.0	16.0 ; 36.0	16.0 ; 38.0
Mean (SD)	32.3 (17.6)	24.8 (14.4)	35.1 (10.0)	26.4 (11.5)	28.1 (13.5)
Min ; Max	15.0 ; 67.0	12.0 ; 61.0	20.0 ; 53.0	12.0 ; 51.0	12.0 ; 67.0
Height (m)					
N	19	29	15	55	118
Median	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7
P25 ; P75	1.6 ; 1.8	1.6 ; 1.7	1.7 ; 1.8	1.6 ; 1.8	1.6 ; 1.8
Mean (SD)	1.7 (0.1)	1.7 (0.1)	1.7 (0.1)	1.7 (0.1)	1.7 (0.1)
Min ; Max	1.5 ; 1.9	1.4 ; 1.9	1.5 ; 1.8	1.3 ; 1.9	1.3 ; 1.9
Body weight (kg)					
N	19	29	15	55	118
Median	62.3	61.6	63.6	64.9	64.2
P25 ; P75	53.0 ; 95.1	49.4 ; 74.4	57.3 ; 79.5	53.4 ; 79.9	53.4 ; 78.0
Mean (SD)	69.5 (22.1)	65.3 (19.3)	68.3 (13.8)	67.7 (20.5)	67.5 (19.6)
Min ; Max	40.0 ; 107.0	39.3 ; 115.3	52.5 ; 98.5	31.2 ; 127.1	31.2 ; 127.1
BMI, (kg/m^2)					
N	19	29	15	55	118
Median	21.5	22.0	23.2	22.2	22.5
P25 ; P75	18.7 ; 28.3	19.8 ; 27.7	19.8 ; 25.5	18.9 ; 26.0	19.5 ; 26.2
Mean (SD)	23.7 (6.1)	23.8 (6.3)	23.6 (4.6)	23.2 (5.6)	23.5 (5.7)
Min ; Max	15.1 ; 36.5	15.1 ; 42.4	17.4 ; 34.0	14.6 ; 41.0	14.6 ; 42.4

기저질환 특성

총 71명(60.2%)의 환자가 HAwI였고, 47명(39.8%)이 HBwI였다. 1군에서는 HAwI가 47.2%, HBwI가 52.6%였으며, 2군에서는 HAwI가 58.6%, HBwI가 41.4%였다. 58명(49.2%)의 환자에서 혈우병 가족력이 있었다.

14.1.10 Haemophilia details - summary - HAwI+HBwI - OTexIR - full analysis set

	No PPX	Concizumab PPX			Total
	(arm 1) N (%)	(arm 2) N (%)	(arm 3) N (%)	(arm 4) N (%)	N (%)
N in FAS	19	33	21	60	133
N in FAS and ADS	19	29	15	55	118
Classification of haemophilia type					
N	19 (100.0)	29 (100.0)	15 (100.0)	55 (100.0)	118 (100.0)
Haemophilia A	9 (47.4)	17 (58.6)	8 (53.3)	37 (67.3)	71 (60.2)
Haemophilia B	10 (52.6)	12 (41.4)	7 (46.7)	18 (32.7)	47 (39.8)
Inhibitor test result [1]					
N	16 (100.0)	26 (100.0)	15 (100.0)	49 (100.0)	106 (100.0)
< 0.6 BU	3 (18.8)	3 (11.5)	2 (13.3)	7 (14.3)	15 (14.2)
>= 0.6 and < 5 BU	4 (25.0)	11 (42.3)	5 (33.3)	18 (36.7)	38 (35.8)
>= 5 BU	10 (62.5)	13 (50.0)	15 (100.0)	30 (61.2)	68 (64.2)
Family history of haemophilia					
N	19 (100.0)	29 (100.0)	15 (100.0)	55 (100.0)	118 (100.0)
Yes	8 (42.1)	12 (41.4)	8 (53.3)	30 (54.5)	58 (49.2)
No	8 (42.1)	12 (41.4)	7 (46.7)	21 (38.2)	48 (40.7)
Unknown	3 (15.8)	5 (17.2)	0 (0.0)	4 (7.3)	12 (10.2)
Family history of prothrombotic disorders					
N	19 (100.0)	29 (100.0)	15 (100.0)	55 (100.0)	118 (100.0)
Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
No	8 (42.1)	8 (27.6)	11 (73.3)	23 (41.8)	50 (42.4)
Unknown	11 (57.9)	21 (72.4)	4 (26.7)	32 (58.2)	68 (57.6)
Family history of thromboembolism					
N	19 (100.0)	29 (100.0)	15 (100.0)	55 (100.0)	118 (100.0)
Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
No	8 (42.1)	8 (27.6)	11 (73.3)	23 (41.8)	50 (42.4)
Unknown	11 (57.9)	21 (72.4)	4 (26.7)	32 (58.2)	68 (57.6)
Family history of inhibitors					
N	19 (100.0)	29 (100.0)	15 (100.0)	55 (100.0)	118 (100.0)
Yes	3 (15.8)	4 (13.8)	2 (13.3)	14 (25.5)	23 (19.5)
No	11 (57.9)	17 (58.6)	11 (73.3)	31 (56.4)	70 (59.3)
Unknown	5 (26.3)	8 (27.6)	2 (13.3)	10 (18.2)	25 (21.2)

이전 투여 요법은 87명(77.7%)에서 보충요법, 36명(32.1%)에서 PPX였으며, 이전 투여 요법의 평균(SD) 기간은 보충요법의 경우 31.3개월(51.8), PPX 요법의 경우 30.0개월(33.7)이었다. ABR의 평균(SD)은 이전에 보충 요법을 받은 HAwI 또는 HBwI 환자 모두에서 26.5(41.5)였고, 이전에 PPX를 투여한 환자의 경우

37.2(76.5)였다.

표적 관절의 상태는 투여 일시 중단 후 재개 전에 다시 기록되었다(2-4군). 표적 관절의 정의와 회복은 각각 이전 6개월 및 12개월 동안의 출혈 경향에 따라 변하기 때문이다. PACO 시점에, 베이스라인에서 60명의 환자(50.8%)가 총 103개의 표적 관절 수를 보고하였다. 투여군 간에 분포는 유사하였다. 가장 흔한 표적 관절 위치는 무릎 (32.2%), 팔꿈치(20.3%), 발목(12.7%)이었다. 스크리닝 전 12개월 이내에 지정된 관절에서 발생한 출혈의 평균(SD) 건수는 6.8(4.9)이었다.

14.1.13 Haemophilia treatment and bleed history - summary - HAwI+HBwI - OTexIR - full analysis set

	No PPX	Concizumab PPX			Total
	(arm 1)	(arm 2)	(arm 3)	(arm 4)	
N in FAS	19	33	21	60	133
N in FAS and ADS	19	29	15	55	118
Type of previous treatment, N (%)					
N	17 (100.0)	28 (100.0)	15 (100.0)	52 (100.0)	112 (100.0)
On demand	17 (100.0)	27 (96.4)	15 (100.0)	28 (53.8)	87 (77.7)
Prophylaxis	1 (5.9)	3 (10.7)	1 (6.7)	31 (59.6)	36 (32.1)
Time on prophylaxis, (months)					
N	1	3	1	25	30
Median	7.7	12.0	0.0	20.3	14.0
P25 ; P75	7.7 ; 7.7	2.3 ; 12.5	0.0 ; 0.0	12.2 ; 37.0	11.8 ; 32.6
Mean (SD)	7.7	8.9 (5.8)	0.0	34.7 (35.1)	30.0 (33.7)
Min ; Max	7.7 ; 7.7	2.3 ; 12.5	0.0 ; 0.0	3.6 ; 124.0	0.0 ; 124.0
Time on on demand, (months)					
N	8	22	15	21	66
Median	15.9	12.0	12.0	18.3	12.0
P25 ; P75	9.9 ; 25.8	9.0 ; 18.7	7.2 ; 12.0	7.7 ; 69.0	8.2 ; 24.0
Mean (SD)	20.7 (24.6)	24.1 (33.5)	10.7 (4.8)	57.5 (78.5)	31.3 (51.8)
Min ; Max	-11.7 ; 73.7	1.4 ; 128.3	3.1 ; 23.7	0.1 ; 244.2	-11.7 ; 244.2
Number of bleeding episodes during the prophylaxis treatment period					
N	1	3	1	31	36
Median	56.0	23.0	1.0	9.0	9.5
P25 ; P75	56.0 ; 56.0	5.0 ; 32.0	1.0 ; 1.0	5.0 ; 23.0	5.0 ; 23.5
Mean (SD)	56.0	20.0 (13.7)	1.0	27.6 (48.8)	27.0 (45.8)
Min ; Max	56 ; 56	5 ; 32	1 ; 1	0 ; 200	0 ; 200
ABR during the prophylaxis treatment period					
N	1	3	1	25	30
Median	87.4	26.1	365.3	5.5	8.0
P25 ; P75	87.4 ; 87.4	23.0 ; 30.8	365.3 ; 365.3	1.5 ; 16.6	1.9 ; 30.0
Mean (SD)	87.4	26.6 (3.9)	365.3	23.3 (47.6)	37.2 (76.5)
Min ; Max	87.4 ; 87.4	23.0 ; 30.8	365.3 ; 365.3	0.0 ; 196.4	0.0 ; 365.3
Number of spontaneous bleeding episodes during the prophylaxis treatment period					
N	1	3	1	30	35
Median	56.0	9.0	1.0	8.0	9.0
P25 ; P75	56.0 ; 56.0	2.0 ; 12.0	1.0 ; 1.0	3.0 ; 24.0	2.0 ; 24.0
Mean (SD)	56.0	7.7 (5.1)	1.0	25.0 (44.1)	23.7 (41.6)
Min ; Max	56 ; 56	2 ; 12	1 ; 1	0 ; 180	0 ; 180
Type of factor product during the prophylaxis treatment period, N (%)					
N	1 (100.0)	3 (100.0)	1 (100.0)	31 (100.0)	36 (100.0)
BAY 1093884	1 (100.0)	0	0	0	1 (2.8)
BENEFIX	0	0	0	1 (3.2)	1 (2.8)
BIOSTATE	0	0	0	1 (3.2)	1 (2.8)
BYCLOT	0	0	0	1 (3.2)	1 (2.8)
FEIBA	0	3 (100.0)	0	13 (41.9)	16 (44.4)
FEIBA =APCC	0	0	0	1 (3.2)	1 (2.8)
FEIBA TIM 500 IU	0	0	0	1 (3.2)	1 (2.8)
HEMLIBRA	0	0	0	1 (3.2)	1 (2.8)
IMMUNATE	0	0	0	1 (3.2)	1 (2.8)
IMMUNINE, OCTANINE	0	0	0	1 (3.2)	1 (2.8)
NOVO SEVEN HI SYRINGE	0	0	1 (100.0)	0	1 (2.8)
NOVO*SEVEN	0	0	0	1 (3.2)	1 (2.8)
NOVOSEVEN	0	0	0	8 (25.8)	8 (22.2)
NOVOSEVEN 2 MG	0	0	0	1 (3.2)	1 (2.8)
OCTANATE	0	0	0	1 (3.2)	1 (2.8)
OCTONATE	0	0	0	1 (3.2)	1 (2.8)
PLASMA DERIVED	0	0	0	1 (3.2)	1 (2.8)
Approximate number of doses to treat a bleed, during the prophylaxis treatment period					
N	1	3	0	24	28
Median	1.0	1.0		3.0	2.5
P25 ; P75	1.0 ; 1.0	0.0 ; 3.0		1.5 ; 5.0	1.0 ; 4.0

Table 14. Additional Patient Characteristics, Study 4311

Characteristic	No PPX Arm 1 Main N=19 n, (%)	Concizumab PPX Arm 2 Main N=33 n, (%)	Concizumab PPX Arm 3 Overall N=21 n, (%)	Concizumab PPX Arm 4 Overall N=60 n, (%)	Total Overall N=133 n, (%)
Hemophilia type					
HAwI	9 (47.4)	18 (54.5)	13 (61.9)	40 (66.7)	80 (60.2)
HBwI	10 (52.6)	15 (45.5)	8 (38.1)	20 (33.3)	53 (39.8)
Inhibitor test results					
< 0.6 BU	3 (15.8)	3 (9.1)	2 (9.5)	9 (15.0)	17 (12.8)
≥ 0.6 and < 5 BU	4 (21.1)	13 (39.4)	6 (28.6)	19 (31.7)	42 (31.6)
≥ 5 BU	10 (52.6)	16 (48.5)	13 (61.9)	32 (53.3)	71 (53.4)
Not reported	2 (10.5)	1 (3.0)	0 (0)	0 (0)	3 (2.3)
Baseline bleeding 24 weeks before					
<9 bleeds	7 (36.8)	10 (30.3)	NA	NA	NA
>9 bleeds	12 (63.2)	23 (69.7)	NA	NA	NA
History of target joint bleed[a]					
Any target joint bleed[b]	10 (52.6)	12 (36.4)	8 (38.1)	30 (50.0)	60 (45.1)
Median number target joint bleeds within 12 months (range)	5 (3-22)	6 (3, 10)	4 (3, 7)	6 (3, 30)	6 (3, 30)

Source: Reviewer's table derived from CSR 4311.
[a] Ankle, elbow, hip, knee, shoulder.
[b] Bleeding may be in more than 1 target.
Abbreviation: BU, Bethesda units; HAwI, hemophilia A with inhibitors; HBwI, hemophilia B with inhibitors; N, number of subjects; n, number of subjects with specific characteristics; NA, not applicable; PPX, prophylaxis

7) 유효성 결과

출혈 에피소드와 관련된 평가변수는 FAS 및 OTwoATexIR 세트를 이용해서 분석하였다.

표 2-1 출혈 에피소드의 통계적 분석 – HAwI+HBwI - full analysis set – PACO 에서으 시험 4311 (OTwoATexIR)

	No PPX (arm 1) Estimated mean ABR [95% CI]	Concizumab PPX (arm 2) Estimated mean ABR [95% CI]	ABR ratio [95% CI]
Primary endpoint Treated spontaneous and traumatic bleeding episodes	11.8 [7.03; 19.86]	1.7 [1.01; 2.87]	0.14 [0.07; 0.29] p<0.001
Treated spontaneous bleeding episodes	9.4 [5.20; 16.99]	1.3 [0.71; 2.31]	0.14 [0.06; 0.30]
Treated spontaneous and traumatic joint bleeding episodes	9.1 [5.13; 16.05]	1.4 [0.77; 2.46]	0.15 [0.07; 0.32]
Treated spontaneous and traumatic target joint bleeding episodes	1.1 [0.25; 5.20]	0.1 [0.02; 0.85]	0.12 [0.02; 0.84]
All treated and untreated spontaneous and traumatic bleeding episodes	13.3 [7.89; 22.51]	4.4 [2.84; 6.86]	0.33 [0.17; 0.64]

1차 평가변수

본 시험의 1차 평가변수는 1군의 경우 무작위배정(0주)부터 컨시주맙 투여 시작(최소 24주)까지, 그리고 2군의 경우 새로운 컨시주맙 투여 요법 시작(0주)부터 PACO(최소 32주)까지 치료된 자발적 및 외상성 출혈 에피소드의 수였다.

PPX를 실시하지 않은 경우와 비교한 컨시주맙 PPX의 우위가 확인되었다. 컨시주맙 PPX를 투여한 환자(2군)와 PPX를 투여하지 않은 환자(1군) 간의 추정 ABR 비율은 0.14 [0.07; 0.29]95%CI (p<0.001), 이는 컨시주맙 PPX를 투여 받은 환자(2군)에 대한 ABR이 PPX를 투여하지 않은 환자(1군)에 비해 86% 감소한 것에 해당한다. 추정 ABR 평균은 컨시주맙 PPX를 투여 받은 HAwI 및 HBwI 환자에서(2군) 1.7 [1.01; 2.87]95%CI 이고, PPX를 투여받지 않은 HAwI 및 HBwI 환자에서(1군) 11.8 [7.03; 19.86]95%CI 이었다.

Table 11-2 Bleeding episodes - treated spontaneous and traumatic - statistical analysis - HAwI+HBwI - OTwoATexIR - full analysis set

	No PPX (arm 1)		Concizumab PPX (arm 2)
N in FAS	19		33
N in FAS and ADS	19		33
Treated spontaneous and traumatic bleeding episodes			
ABR estimate	11.8		1.7
95% CI	[7.03;19.86]		[1.01;2.87]
ABR ratio		0.14	
95% CI		[0.07;0.29]	
% reduction		86	
p-value		<0.001	

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTwoATexIR: On-treatment without ancillary therapy excl. data on initial regimen for subjects exposed to both regimens. N: number of subjects, FAS: Full analysis set, ADS: Analysis data set, ABR: annualised bleeding rate, CI: Confidence interval, PPX: prophylaxis. Includes bleeding episodes with missing cause. p-values are for two-sided tests of no difference from 1. Bleeding endpoints are analysed using a negative binomial regression model with the logarithm of the length of the observation period included (in years) as offset with treatment, type of haemophilia and bleeding frequency prior to screening as factors.

PACO에서 컨시주맙 PPX를 투여받은(1-4군) 127명의 환자에 대한 치료된 자발적 및 외상성 출혈 에피소드에 대해 관찰된 전체 ABR 중앙값은 0.0이었다. 컨시주맙 PPX를 투여받은(2군) HAwI 및 HBwI 환자의 ABR 중앙값은 0.0이었고, PPX를 받지 않은 (1군) HAwI 및 HBwI 환자의 ABR 중앙값은 9.8이었다(표 3-2)

표 3-2 1 차 평가변수 - 출혈 에피소드- 기술 통계 - HAwI+HBwI, HA 및 HB - full analysis set - trials 4311 at the PACO (OTwoATexIR) and 4307 at the CACO (OTwoATexBR)

	Trial 4311			Trial 4307					
	HAwI + HBwI			HA			HB		
	No PPX	Concizumab PPX		No PPX	Concizumab PPX		No PPX	Concizumab PPX	
	Arm 1	Arm 2	Total	Arm 1	Arm 2	Total	Arm 1	Arm 2	Total
N in FAS and ADS	19	33	127	9	18	80	12	24	64
Person years of exposure in ADS	11.6	24.2	92.8	4.6	15.3	79.0	6.0	18.2	45.2
Weeks of exposure in ADS; Mean (SD)	31.9 (18.3)	38.3 (15.6)	38.1 (16.7)	26.7 (4.5)	44.4 (19.7)	51.5 (25.7)	26.3 (5.8)	39.7 (16.8)	36.8 (21.4)
Treated spontaneous and traumatic bleeding episodes									
Number of bleeding episodes	166	59	280	122	63	247	97	56	204
ABR									
Median	9.8	0.0	0.0	19.6	2.9	1.6	14.9	1.6	1.7
Mean (SD)	18.4 (24.7)	3.8 (11.7)	3.1 (8.1)	27.5 (20.1)	4.5 (7.0)	4.2 (7.1)	16.2 (15.4)	3.2 (4.0)	6.7 (14.4)
Min; Max	0; 94.7	0; 66.4	0; 66.4	3.3; 71.7	0.0; 29.5	0.0; 37.1	0.0; 50.9	0.0; 11.9	0.0; 91.3
P25; P75	6.5; 20.2	0; 3.3	0; 3.6	17.3; 30.4	0.0; 5.2	0.0; 4.9	3.3; 22.1	0.0; 4.8	0.0; 6.4

Notes: Total = concizumab PPX (arms 1–4). P25/P75 is the 25th/75th percentile. **Abbreviations:** ABR: annualised bleeding rate, ADS: analysis data set, FAS: full analysis set, HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HB: haemophilia B without inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of patients, OTwoATexBR: On-treatment without ancillary therapy excluding data before restart, OTwoATexIR: On-treatment without ancillary therapy excl. data on initial regimen for subjects exposed to both regimens, PPX: prophylaxis, SD: standard deviation.

56주 기준 시점 시 치료된 자발적 및 외상성 출혈 에피소드에 대한 설명 결과는 PACO에서의 기술적 결과와 일치하였다. (표3-3)

표 3-3 출혈 에피소드 - 치료된 자발적 및 외상성 출혈 - 기술 통계 - HAwI+HBwI - full analysis set - trial 4311 - 56 주 기준시점 (OTwoATexIR)

	Concizumab PPX	
	Arm 2	**Total**
N in FAS and ADS	33	127
Person years of exposure in ADS	36.3	140.6
Weeks of exposure in ADS; Mean (SD)	57.3 (23.5)	57.8 (23.5)
Treated spontaneous and traumatic bleeding episodes		
Number of bleeding episodes	89	403
ABR		
Median	0.9	0.8
Mean (SD)	3.9 (11.7)	3.0 (8.0)
Min; Max	0; 66.4	0; 66.4
P25; P75	0; 2.8	0; 3.2

Notes: Total = concizumab PPX (arms 1-4). P25/P75 is the 25th/75th percentile. **Abbreviations:** ABR: annualised bleeding rate, ADS: analysis data set, FAS: full analysis set, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of patients, OTwoATexIR: On-treatment without ancillary therapy excl. data on initial regimen for subjects exposed to both regimens, PPX: prophylaxis, SD: standard deviation.

민감도 분석

1차 분석의 우위에 대한 견고성은 4건의 민감도 분석과 2건의 추가분석에 의해 뒷받침되었다. 4건의 민감도 분석은 컨시주맙 투여중단으로 인한 잠재적 편향의 영향과 4311 임상시험 설계에 도입된 후속 변경사항을 시험하기 위해 도입되었다. 특히, 기존 무작위 배정에 따라 시험을 분석할 수 없다는 문제를 해결해야 했다.

시험 중단 전 컨시주맙 PPX군(2군) 에 배정된 환자 4명은 시험을 재개하지 않았다.

모든 계획된 민감도분석은 일차 분석의 우월성에 대한 완건성을 뒷받침하였으며, 1차 분석 결과는 치료 중단에 의해 영향받지 않았다는 것을 시사하였다.

(민감도 분석 1) 2군에서 새로운 컨시주맙 요법을 사용하지 않은 환자 4명에 대한 정보 부족이 (초기 요법에서의 출혈 데이터를 사용하는 것이) 1차 분석에 영향을 주지 않았다.

(민감도 분석 2) PACO 시점까지 2군에 대한 모든 정보를 포함하는 것이 1차 분석 결과의 결론에 영향을 주지 않았다.

(민감도 분석 3) 시험 중단 전에 실시된 초기 무작위배정과, 시험 재개 이후 진행된 무작위배정 간의 치료효과가 서로 유사하였다.

(민감도 분석 4) 우월성에 대한 결론을 바꾸기 위해 재개하지 않은 환자의 출혈 패턴이 얼마나 더 악화되어야 했는지를 시험하는 티핑 포인트 분석을 진행하였으며, 그 값은 25였다.

1차 평가변수에 대해 2개의 계획된 추가분석이 수행되었으며, 둘 다 1차 분석의 우위에 대한 결론의 견고성을 뒷받침하였다.

하위군 분석 결과

본 시험에서 연령군(청소년 12-17세, 성인 18세 이상), 혈우병 아형(HAwI, HBwI), 인종 (아시아인, 흑인 또는 아프리카계 미국인, 백인 또는 기타/보고되지 않음) 및 민족 (히스패닉 또는 라틴계, 히스패닉 또는 라틴계 아님, 보고되지 않음) 별로 조사되었다. 하위 집단 간의 비교는 주로 요약 및 기술적 통계를 기반으로 한다. 환자수가 제한적이라 주의가 필요하지만, 결과는 대체로 FAS 분석 결과와 유사하였다.

주요 2차 평가변수

1차 평가변수가 통계적 유의성을 만족하였기 때문에 두 이차 유효성 평가변수에 대한 검정이 시행되었다. 두 이차 평가변수는 다중대치(MI) 분석으로 두 이차 평가변수를 분석하고자 계획하였으나, 환자 수가 적어 실시할 수 없었다. 대신 MMRM을 사용하여 사후분석을 진행하였다.

SF-36v2 신체 통증 변화

MMRM 모델은 컨시주맙 PPX를 투여하거나(2군) PPX를 실시하지 않은(1군) HAwI 및 HBwI 환자 간에 통계적으로 유의한 차이가 없음을 보여주었다. 베이스라인으로부터 제24주의 신체 통증의 추정된 변화 평균은 2군에서 9.2(95% CI 5.1,13.3), 1군에서 2.2(-5.1,9.5), p=0.109였다.

SF-36v2 신체적 기능 변화

첫 번째 주요 2차 평가변수였던 SF-36v2가 통계적 유의성을 보이는데 실패하였기 때문에, 신체적 기능 변화에 대한 통계적 검정은 이루어지지 않았고 기술적 분석만 진행되었다. 베이스라인으로부터 제 24주의 신체적 기능의 추정된 변화 평균은 2군에서 4.5 (95% CI 0.8,8.2), 1군에서 1.2 (-4.8,7.1), p=0.347이었다.

기타 2차 평가변수

기타 2차 출혈 관련 평가변수(치료된 자발적 출혈 에피소드, 치료된 자발적 및 외상성 관절 출혈 에피소드, 치료된 자발적 및 외상성 표적 관절 출혈 에피소드)의 결과와 모든 치료되지 않은 자발적 및 외상성 표적 관절 출혈 에피소드에 대한 평가는 1차 분석 결과와 일치했으며, 이는 HAwI 및 HBwI 그리고 HA 및 HB 환자에서 ABR을 감소시키는 컨시주맙 PPX의 효과를 뒷받침하였다.

치료된 자발적 및 출혈 에피소드가 없는 환자 수

투여 시작부터 24주까지 출혈 에피소드가 없는 환자의 수를 평가하였다. 일반적으로, 투여 후 첫 24주 이내에 자발적 및 외상성 출혈 에피소드가 전혀 없는 환자의 비율은 PPX를 실시하지 않은 환자에 비해 컨시주맙 PPX를 투여한 환자에서 더 높았다(10.5%, 63.6%).

8) 안전성 결과

(1) 노출

주요 기간동안 총 114명의 환자가 컨시주맙에 노출되었다. PACO 시점에 127명의 환자가 컨시주맙에 노출되었으며, 이는 1군에서 시험 연장을 통해 컨시주맙에 노출된 환자 13명을 포함한 수이다. OTwoATexIR 분석 세트에서 컨시주맙 노출 시간은 각 군에서 9.3, 24.2, 17.9, 41.3 인년이었으며, 전체 노출 시간은 92.8 년이었다.

시험을 재시작할 때, OTexIR 세트에는 99명의 환자가 있었다. 그 중 2명은 시험을 중단하였고, 나머지 97명의 환자 중 72명 (74.2%) 은 0.20 mg/kg을 유지하였고, 24명(24.7%)는 0.25mg/kg으로 증량하였으며, 1명 (1.0%)은 0.15mg/kg으로 감량하였다.

Table 10-3 Concizumab maintenance dose level - summary - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set

	Concizumab PPX			Total
	(arm 2) N (%)	(arm 3) N (%)	(arm 4) N (%)	N (%)
Number of subjects	29	15	55	99
Maintenance dose level				
N	28	15	54	97
0.15 mg/kg	0	1 (6.7)	0	1 (1.0)
0.25 mg/kg	8 (28.6)	2 (13.3)	14 (25.9)	24 (24.7)
0.20 mg/kg	20 (71.4)	12 (80.0)	40 (74.1)	72 (74.2)

(2) 이상사례

본 시험에서의 컨시주맙 안전성은 OT, OTexIR 세트를 이용하여 분석하였다. 컨시주맙 PPX 군(arm2)에서 더 높은 환자들이 TEAE를 경험하였다. 1군에서 8건의 AE가 보고되었으며 (42.1%), 컨시주맙을 투여받은 2군에서 보고된 AE는 20건 (60.6%)이였다. 모든 투여군에서, 대부분의 AE는 경증 혹은 중등도로, 심각하지 않았으며, 시험 약물과 연관되었을 가능성이 낮다고 평가되었다. 가장 흔하게 보고된 치료와 관련성 있는 (possibly, probably) AE는 주사부위 홍반, 프로트롬빈 1+2 상승, 피브린 d-dimer 상승이었다.

Table 12-1 Overview of adverse events - HAwI+HBwI - safety analysis set

	No PPX	Concizumab PPX					
	Arm 1 N (%) E [R]	Arm 1 N (%) E [R]	Arm 2 N (%) E [R]	Arm 3 N (%) E [R]	Arm 4 N (%) E [R]	Arms 2-4 N (%) E [R]	Total N (%) E [R]
N in SAS	19	13	33	21	60	114	127
N in SAS and ADS (OT)	19(100)	13(100)	33(100)	21(100)	60(100)	114(100)	127(100)
N in SAS and ADS (OTexIR)	19(100)	13(100)	29(100)	15(100)	55(100)	99(100)	112(100)
PYE (OT)	12	9	32	24	46	102	112
PYE (OTexIR)	12	9	24	17	41	81	90
Total events (OT)	8(42.1) 25[2.1]	5(38.5) 16[1.7]	20(60.6) 60[1.9]	16(76.2) 83[3.4]	39(65.0) 197[4.2]	75(65.8) 340[3.3]	80(63.0) 356[3.2]
Total events (OTexIR)	8(42.1) 25[2.1]	5(38.5) 16[1.7]	15(51.7) 34[1.4]	11(73.3) 47[2.8]	36(65.5) 154[3.8]	62(62.6) 235[2.9]	67(59.8) 251[2.8]
Serious							
Yes (OT)	3(15.8) 5[0.4]	0	6(18.2) 9[0.3]	1(4.8) 1[0.0]	7(11.7) 8[0.2]	14(12.3) 18[0.2]	14(11.0) 18[0.2]
Yes (OTexIR)	3(15.8) 5[0.4]	0	3(10.3) 6[0.3]	0	4(7.3) 4[0.1]	7(7.1) 10[0.1]	7(6.3) 10[0.1]
No (OT)	7(36.8) 20[1.7]	5(38.5) 16[1.7]	18(54.5) 51[1.6]	16(76.2) 82[3.4]	37(61.7) 189[4.1]	71(62.3) 322[3.1]	76(59.8) 338[3.0]
No (OTexIR)	7(36.8) 20[1.7]	5(38.5) 16[1.7]	13(44.8) 28[1.2]	11(73.3) 47[2.8]	34(61.8) 150[3.7]	58(58.6) 225[2.8]	63(56.3) 241[2.7]
Severity							
Severe (OT)	3(15.8) 4[0.3]	0	6(18.2) 9[0.3]	1(4.8) 1[0.0]	6(10.0) 9[0.2]	13(11.4) 19[0.2]	13(10.2) 19[0.2]
Severe (OTexIR)	3(15.8) 4[0.3]	0	3(10.3) 6[0.3]	0	3(5.5) 3[0.1]	6(6.1) 9[0.1]	6(5.4) 9[0.1]
Moderate (OT)	2(10.5) 5[0.4]	1(7.7) 1[0.1]	6(18.2) 11[0.3]	5(23.8) 10[0.4]	13(21.7) 37[0.8]	24(21.1) 58[0.6]	25(19.7) 59[0.5]
Moderate (OTexIR)	2(10.5) 5[0.4]	1(7.7) 1[0.1]	3(10.3) 7[0.3]	1(6.7) 4[0.2]	11(20.0) 30[0.7]	15(15.2) 41[0.5]	16(14.3) 42[0.5]
Mild (OT)	6(31.6) 16[1.3]	5(38.5) 15[1.6]	15(45.5) 40[1.3]	15(71.4) 72[3.0]	35(58.3) 151[3.3]	65(57.0) 263[2.6]	70(55.1) 278[2.5]
Mild (OTexIR)	6(31.6) 16[1.3]	5(38.5) 15[1.6]	11(37.9) 21[0.9]	11(73.3) 43[2.6]	32(58.2) 121[3.0]	54(54.5) 185[2.3]	59(52.7) 200[2.2]
Relationship to trial product							
Probable (OT)	0	1(7.7) 1[0.1]	7(21.2) 11[0.3]	3(14.3) 4[0.2]	13(21.7) 43[0.9]	23(20.2) 58[0.6]	24(18.9) 59[0.5]
Probable (OTexIR)	0	1(7.7) 1[0.1]	4(13.8) 4[0.2]	2(13.3) 2[0.1]	12(21.8) 34[0.8]	18(18.2) 40[0.5]	19(17.0) 41[0.5]

Possible (OT)	0		0		3(9.1)	3[0.1]	1(4.8)	1[0.0]	12(20.0)	40[0.9]	16(14.0)	44[0.4]	16(12.6)	44[0.4]
Possible (OTexIR)	0		0		2(6.9)	2[0.1]	0		10(18.2)	33[0.8]	12(12.1)	35[0.4]	12(10.7)	35[0.4]
Unlikely (OT)	0		5(38.5)	15[1.6]	17(51.5)	41[1.3]	15(71.4)	78[3.2]	33(55.0)	109[2.3]	65(57.0)	228[2.2]	70(55.1)	243[2.2]
Unlikely (OTexIR)	0		5(38.5)	15[1.6]	13(44.8)	27[1.1]	11(73.3)	45[2.7]	31(56.4)	83[2.0]	55(55.6)	155[1.9]	60(53.6)	170[1.9]
Missing (OT)	8(42.1)	25[2.1]	0		2(6.1)	5[0.2]	0		2(3.3)	5[0.1]	4(3.5)	10[0.1]	4(3.1)	10[0.1]
Missing (OTexIR)	8(42.1)	25[2.1]	0		1(3.4)	1[0.0]	0		1(1.8)	4[0.1]	2(2.0)	5[0.1]	2(1.8)	5[0.1]
Outcome														
Fatal (OT)	1(5.3)	1[0.1]	0		2(6.1)	4[0.1]	0		0		2(1.8)	4[0.0]	2(1.6)	4[0.0]
Fatal (OTexIR)	1(5.3)	1[0.1]	0		2(6.9)	4[0.2]	0		0		2(2.0)	4[0.0]	2(1.8)	4[0.0]
Not recovered/not resolved (OT)	3(15.8)	4[0.3]	3(23.1)	4[0.4]	7(21.2)	11[0.3]	10(47.6)	24[1.0]	11(18.3)	28[0.6]	28(24.6)	63[0.6]	31(24.4)	67[0.6]
Not recovered/not resolved (OTexIR)	3(15.8)	4[0.3]	3(23.1)	4[0.4]	4(13.8)	7[0.3]	7(46.7)	18[1.1]	9(16.4)	26[0.6]	20(20.2)	51[0.6]	23(20.5)	55[0.6]
Recovered/resolved with sequelae (OT)	1(5.3)	1[0.1]	0		1(3.0)	1[0.0]	0		0		1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
Recovered/resolved with sequelae (OTexIR)	1(5.3)	1[0.1]	0		0		0		0		0		0	
Recovering /resolving (OT)	0		0		1(3.0)	1[0.0]	1(4.8)	1[0.0]	5(8.3)	6[0.1]	7(6.1)	8[0.1]	7(5.5)	8[0.1]
Recovering /resolving (OTexIR)	0		0		1(3.4)	1[0.0]	0		4(7.3)	5[0.1]	5(5.1)	6[0.1]	5(4.5)	6[0.1]
Recovered/resolved (OT)	7(36.8)	19[1.6]	5(38.5)	12[1.3]	18(54.5)	43[1.4]	14(66.7)	58[2.4]	36(60.0)	163[3.5]	68(59.6)	264[2.6]	73(57.5)	276[2.5]
Recovered/resolved (OTexIR)	7(36.8)	19[1.6]	5(38.5)	12[1.3]	12(41.4)	22[0.9]	9(60.0)	29[1.7]	34(61.8)	123[3.0]	55(55.6)	174[2.1]	60(53.6)	186[2.1]
Unknown (OT)	0		0		0		0		0		0		0	

(3) 흔하게 발생하는 이상사례/ 기관계별 이상사례 분석

5% 이상의 환자에서 발생한 이상사례는 그림 2-4에 나타냈다. 컨시주맙 투여군 (1-4군)에서 가장 흔하게 발생한 이상사례는 관절통, 주사 부위 홍반, 상기도 감염, 프로트롬빈 1+2 상승 등이었다.

(4) 이상사례의 중증도

모든 투여군에서, 대부분의 AE는 경증 혹은 중등증이었다. 컨시주맙을 투여받은 환자(2군-4군) 13명에서 중증 AE 19건이 보고되었다(0.2AE /PYE). 1군에서는 3명의 환자에서 4건의 중증 AE가 보고되었으며 (0.3AE/PYE), SAE가 보고되었다(Table 12-1). 대부분의 중증 AE는 컨시주맙과 관련될 가능성이 낮거나, 회복된 것으로 기록되었다. 컨시주맙 치료를 받은 환자 4명에서 보고된 6건의 중증 AE (신경색, 과민반응, 흑색변, 토혈)는 치료와 관련되었을 가능성이 있는 것으로 평가되었다. 신경색을 제외하고는, 모두 회복되었다.

(5) 임상시험약과의 연관성

대부분의 AE(68,3%)는 연구자에 의해 컨시주맙과 연관되었을 가능성이 낮은 것으로 평가되었다. 33명의 환자에서 보고된 103개의 AE가 컨시주맙과 관련성이 있는 것으로 보고되었다(Table 12-2). 주사 부위 반응, 피브린 D-dimer 상승, 프로트롬빈 1+2 상승을 제외한 대부분의 AE는 1명 또는 2명의 환자에서만 보고되었다.

Table 12-2 Adverse events with possible or probable relation to trial product by system organ class and preferred term - HAwI+HBwI - OT – safety analysis set

	Concizumab PPX											
	Arm 1 N (%) E [R]		Arm 2 N (%) E [R]		Arm 3 N (%) E [R]		Arm 4 N (%) E [R]		Arms 2-4 N (%) E [R]		Total N (%) E [R]	
N in SAS	13		33		21		60		114		127	
N in SAS and ADS	13(100)		33(100)		21(100)		60(100)		114(100)		127(100)	
PYE	9.3		31.7		24.3		46.4		102.5		111.8	
Total events	1(7.7)	1[0.1]	8(24.2)	14[0.4]	4(19.0)	5[0.2]	20(33.3)	83[1.8]	32(28.1)	102[1.0]	33(26.0)	103[0.9]
General disorders and administration site conditions	1(7.7)	1[0.1]	4(12.1)	6[0.2]	2(9.5)	2[0.1]	15(25.0)	33[0.7]	21(18.4)	41[0.4]	22(17.3)	42[0.4]
Injection site erythema	0		1(3.0)	1[0.0]	1(4.8)	1[0.0]	7(11.7)	11[0.2]	9(7.9)	13[0.1]	9(7.1)	13[0.1]
Injection site urticaria	0		1(3.0)	3[0.1]	0		2(3.3)	4[0.1]	3(2.6)	7[0.1]	3(2.4)	7[0.1]
Injection site bruising	0		0		0		2(3.3)	5[0.1]	2(1.8)	5[0.0]	2(1.6)	5[0.0]
Injection site haematoma	0		1(3.0)	1[0.0]	1(4.8)	1[0.0]	1(1.7)	3[0.1]	3(2.6)	5[0.0]	3(2.4)	5[0.0]
Injection site pruritus	1(7.7)	1[0.1]	0		0		2(3.3)	3[0.1]	2(1.8)	3[0.0]	3(2.4)	4[0.0]
Injection site reaction	0		1(3.0)	1[0.0]	0		1(1.7)	1[0.0]	2(1.8)	2[0.0]	2(1.6)	2[0.0]
Injection site swelling	0		0		0		2(3.3)	2[0.0]	2(1.8)	2[0.0]	2(1.6)	2[0.0]
Injection site haemorrhage	0		0		0		1(1.7)	1[0.0]	1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
Injection site induration	0		0		0		1(1.7)	1[0.0]	1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
Injection site pain	0		0		0		1(1.7)	1[0.0]	1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
Injection site rash	0		0		0		1(1.7)	1[0.0]	1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
Investigations	0		1(3.0)	2[0.1]	1(4.8)	2[0.1]	8(13.3)	22[0.5]	10(8.8)	26[0.3]	10(7.9)	26[0.2]
Prothrombin fragment 1.2 increased	0		1(3.0)	1[0.0]	1(4.8)	2[0.1]	5(8.3)	9[0.2]	7(6.1)	12[0.1]	7(5.5)	12[0.1]
Fibrin D dimer increased	0		1(3.0)	1[0.0]	0		5(8.3)	10[0.2]	6(5.3)	11[0.1]	6(4.7)	11[0.1]
Blood fibrinogen decreased	0		0		0		1(1.7)	1[0.0]	1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
C-reactive protein increased	0		0		0		1(1.7)	1[0.0]	1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
Fibrinolysis	0		0		0		1(1.7)	1[0.0]	1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
Nervous system disorders	0		0		0		3(5.0)	19[0.4]	3(2.6)	19[0.2]	3(2.4)	19[0.2]

Adverse events - possibly or probably related to trial product - by system organ class and preferred term - summary - HAwI+HBwI - OT - safety analysis set

	Concizumab PPX											
	Arm 1 N (%) E [R]		Arm 2 N (%) E [R]		Arm 3 N (%) E [R]		Arm 4 N (%) E [R]		Arms 2-4 N (%) E [R]		Total N (%) E [R]	
Migraine	0		0		0		1(1.7)	12[0.3]	1(0.9)	12[0.1]	1(0.8)	12[0.1]
Migraine with aura	0		0		0		1(1.7)	4[0.1]	1(0.9)	4[0.0]	1(0.8)	4[0.0]
Aura	0		0		0		1(1.7)	1[0.0]	1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
Dizziness	0		0		0		1(1.7)	1[0.0]	1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
Headache	0		0		0		1(1.7)	1[0.0]	1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0		1(3.0)	1[0.0]	0		1(1.7)	5[0.1]	2(1.8)	6[0.1]	2(1.6)	6[0.1]
Arthralgia	0		0		0		1(1.7)	4[0.1]	1(0.9)	4[0.0]	1(0.8)	4[0.0]
Musculoskeletal stiffness	0		0		0		1(1.7)	1[0.0]	1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
Spinal osteoarthritis	0		1(3.0)	1[0.0]	0		0		1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
Gastrointestinal disorders	0		1(3.0)	2[0.1]	0		1(1.7)	1[0.0]	2(1.8)	3[0.0]	2(1.6)	3[0.0]
Abdominal pain	0		0		0		1(1.7)	1[0.0]	1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
Haematemesis	0		1(3.0)	1[0.0]	0		0		1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
Melaena	0		1(3.0)	1[0.0]	0		0		1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
Immune system disorders	0		1(3.0)	1[0.0]	0		1(1.7)	1[0.0]	2(1.8)	2[0.0]	2(1.6)	2[0.0]
Hypersensitivity	0		1(3.0)	1[0.0]	0		1(1.7)	1[0.0]	2(1.8)	2[0.0]	2(1.6)	2[0.0]
Skin and subcutaneous tissue disorders	0		0		0		1(1.7)	2[0.0]	1(0.9)	2[0.0]	1(0.8)	2[0.0]
Pruritus	0		0		0		1(1.7)	2[0.0]	1(0.9)	2[0.0]	1(0.8)	2[0.0]
Cardiac disorders	0		0		1(4.8)	1[0.0]	0		1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
Congestive cardiomyopathy	0		0		1(4.8)	1[0.0]	0		1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
Eye disorders	0		1(3.0)	1[0.0]	0		0		1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
Vitreous floaters	0		1(3.0)	1[0.0]	0		0		1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]

Adverse events - possibly or probably related to trial product - by system organ class and preferred term - summary - HAwI+HBwI - OT - safety analysis set

	Concizumab PPX											
	Arm 1 N (%) E [R]		Arm 2 N (%) E [R]		Arm 3 N (%) E [R]		Arm 4 N (%) E [R]		Arms 2-4 N (%) E [R]		Total N (%) E [R]	
Renal and urinary disorders	0		1(3.0)	1[0.0]	0		0		1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
Renal infarct	0		1(3.0)	1[0.0]	0		0		1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]

(6) 사망 및 중대한 이상사례

사망

56주 기준 시점일 (2022년6월13일)까지 7건의 사망이 보고되었으며 그 중 5건의 사망이 투여기간 중 보

고되었다. 컨시주맙 투여군에서 총 4명 (3.1%), 대조군에서 1명 (5.3%)이 사망하였다. 컨시주맙 투여군에서 한 환자는 교통사고, 대퇴골절, 상완골절로 사망하였고, COVID-19, 알콜성 혼수, 두 개 내 출혈로 사망한 환자가 각 1명이었다. PPX를 시행하지 않은 환자는 폐렴으로 사망하였다. 나머지 2명의 환자는 2군에 배정되었으나, 환자가 투여를 중단하고 주치의의 판단에 따라 치료를 받았을 때 사망하였다. 각각 혈종과 위장관 출혈로 인한 사망이었다. 시험 4311에서 발생한 사망사례는 모두 시험자에 의해 컨시주맙과 관련되었을 가능성이 희박할 것으로 판단되었다. 56주 기준 시점일과 안전성 데이터 베이스 기준 시점일 (2022년8월02일) 사이에 추가 사망은 보고되지 않았다.

두개-내 출혈의 사건은 HBwI 환자에서 발생하였다. 환자는 증상이 시작된 다음 날까지 진단을 받지 못했다. 급성 혈종 배액술을 시행하였으나 환자는 심폐정지(사망 진단: 뇌사)로 6일 후 사망하였다. 컨시주맙 혈장 농도 프로파일은 환자의 컨시주맙 노출 수준이 24시간 PK 방문(방문 9a) 시 2890ng/mL에서 사건 8일 전 마지막 방문(방문 12a)에 28.1ng/mL로 감소했음을 보여준다. 환자의 전자 수첩에서 누락된 용량 데이터와 관련하여 환자에 대한 임상시험 계획서 위반이 보고되었다. 컨시주맙 노출 수준이 감소하는 것은 환자의 전자 수첩에 입력되지 않은 투여 시기와 일치한다. 56주 기준시점과 신청 기준시점 사이에 시험 4311에서 추가 사망은 보고되지 않았다.

중대한 이상사례

SAE의 수가 적고, SOC, PT분류상 집중되지 않고 퍼져있었다. 시험의 주요 기간동안 SAE를 경험한 환자의 비율은 두 군간에 비슷했다. 컨시주맙 PPX를 투여받은 환자(1-4군) 중 14명(11%) 가 18건의 SAE를 보고하였고 이는 모두 2-4군에 해당하는 환자였다. 컨시주맙 PPX를 받지 않은 1군 환자 중에서는 3명(15.8%)가 5건의 SAE를 보고하였다.

Table 12-4 Serious adverse events by system organ class and preferred term – summary – HAwI+HBwI - OT – safety analysis set

	No PPX	Concizumab PPX					
	Arm 1 N (%) E [R]	Arm 1 N (%) E [R]	Arm 2 N (%) E [R]	Arm 3 N (%) E [R]	Arm 4 N (%) E [R]	Arms 2-4 N (%) E [R]	Total N (%) E [R]
N in SAS	19	13	33	21	60	114	127
N in SAS and ADS	19(100)	13(100)	33(100)	21(100)	60(100)	114(100)	127(100)
PYE	12.0	9.3	31.7	24.3	46.4	102.5	111.8
Total events	3(15.8) 5[0.4]	0	6(18.2) 9[0.3]	1(4.8) 1[0.0]	7(11.7) 8[0.2]	14(12.3) 18[0.2]	14(11.0) 18[0.2]
Injury, poisoning and procedural complications	1(5.3) 2[0.2]	0	1(3.0) 3[0.1]	0	1(1.7) 1[0.0]	2(1.8) 4[0.0]	2(1.6) 4[0.0]
Road traffic accident	1(5.3) 1[0.1]	0	1(3.0) 1[0.0]	0	0	1(0.9) 1[0.0]	1(0.8) 1[0.0]
Femur fracture	0	0	1(3.0) 1[0.0]	0	0	1(0.9) 1[0.0]	1(0.8) 1[0.0]
Humerus fracture	0	0	1(3.0) 1[0.0]	0	0	1(0.9) 1[0.0]	1(0.8) 1[0.0]
Ligament sprain	0	0	0	0	1(1.7) 1[0.0]	1(0.9) 1[0.0]	1(0.8) 1[0.0]
Lower limb fracture	1(5.3) 1[0.1]	0	0	0	0	0	0
Infections and infestations	1(5.3) 1[0.1]	0	2(6.1) 2[0.1]	0	2(3.3) 2[0.0]	4(3.5) 4[0.0]	4(3.1) 4[0.0]
COVID-19	1(5.3) 1[0.1]	0	1(3.0) 1[0.0]	0	1(1.7) 1[0.0]	2(1.8) 2[0.0]	2(1.6) 2[0.0]
Catheter site infection	0	0	0	0	1(1.7) 1[0.0]	1(0.9) 1[0.0]	1(0.8) 1[0.0]
Encephalitis	0	0	1(3.0) 1[0.0]	0	0	1(0.9) 1[0.0]	1(0.8) 1[0.0]
Investigations	0	0	0	1(4.8) 1[0.0]	1(1.7) 2[0.0]	2(1.8) 3[0.0]	2(1.6) 3[0.0]
Fibrin D dimer increased	0	0	0	0	1(1.7) 1[0.0]	1(0.9) 1[0.0]	1(0.8) 1[0.0]
Haemoglobin decreased	0	0	0	1(4.8) 1[0.0]	0	1(0.9) 1[0.0]	1(0.8) 1[0.0]
Prothrombin fragment 1.2 increased	0	0	0	0	1(1.7) 1[0.0]	1(0.9) 1[0.0]	1(0.8) 1[0.0]

Serious adverse events - by system organ class and preferred term - summary - HAwI+HBwI - OT - safety analysis set

	No PPX	Concizumab PPX									
	Arm 1	Arm 1		Arm 2		Arm 3		Arm 4		Arms 2-4		Total	
	N (%) E [R]	N (%) E [R]		N (%) E [R]		N (%) E [R]		N (%) E [R]		N (%) E [R]		N (%) E [R]	
Gastrointestinal disorders	0	0		1(3.0)	2[0.1]	0		0		1(0.9)	2[0.0]	1(0.8)	2[0.0]
Haematemesis	0	0		1(3.0)	1[0.0]	0		0		1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
Melaena	0	0		1(3.0)	1[0.0]	0		0		1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	0		0		0		2(3.3)	2[0.0]	2(1.8)	2[0.0]	2(1.6)	2[0.0]
Haemarthrosis	0	0		0		0		1(1.7)	1[0.0]	1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
Muscle haemorrhage	0	0		0		0		1(1.7)	1[0.0]	1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
Immune system disorders	0	0		1(3.0)	1[0.0]	0		0		1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
Hypersensitivity	0	0		1(3.0)	1[0.0]	0		0		1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
Nervous system disorders	0	0		0		0		1(1.7)	1[0.0]	1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
Dizziness	0	0		0		0		1(1.7)	1[0.0]	1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
Renal and urinary disorders	0	0		1(3.0)	1[0.0]	0		0		1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
Renal infarct	0	0		1(3.0)	1[0.0]	0		0		1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1(5.3)	1[0.1]	0	0		0		0		0		0	
Pneumonitis	1(5.3)	1[0.1]	0	0		0		0		0		0	
Vascular disorders	1(5.3)	1[0.1]	0	0		0		0		0		0	
Haematoma	1(5.3)	1[0.1]	0	0		0		0		0		0	

(7) 시험요법 중단으로 이어진 이상사례

시험 중단으로 이어진 이상사례

CSR 데이터 마감 시점에, AE로 인해 시험 참여를 철회한 환자는 없었다.

시험 약물 영구 중단으로 이어진 이상사례

컨시주맙 PPX군(2-4군) 환자 4명이 on-treatment 기간동안 시험약물 영구 중단으로 이어진 AE를 경험하였다. COVID-19를 제외한 3건은 약물과의 인과성이 있을 가능성이 있다고(possible) 판단되었다. 또한, 시험 중단에 기여한 이상사례였던 치명적이지 않은 신경색은 AESI로 분류되었다.

컨시주맙 PPX 1군의 환자 중에서는 AE로 인해 약물을 영구중단한 환자는 없었다.

Table 12-5 AEs leading to permanent discontinuation of trial product – HAwI+HBwI – OT – safety analysis set

Subject ID/Treatment arm Haemophilia subtype	Age / BMI	AE no./ Study day[a]/ Period	AE preferred term	SAE/ Severity/ Causality	Outcome
[redacted]/ Concizumab PPX arm 2/HBwI	[redacted]	2/21/ Main before treatment pause	Renal infarct	Y/ Severe/ Possible	Recovered/resolved with sequelae
[redacted]/ Concizumab PPX arm 2/HBwI	[redacted]	5/553/ Extension	COVID-19	Y/ Severe/ Unlikely	Fatal
[redacted] Concizumab PPX arm 3/HAwI	[redacted]	1/4/ Main (before treatment pause)	Congestive cardiomyopathy	N/ Moderate/ Possible	Recovering/resolving
[redacted] Concizumab PPX Arm 4/HBwI	[redacted]	2/18/ Follow-up (after treatment restart)	Hypersensitivity	N/ Moderate/ Possible	Recovered/resolved

Notes: Age in years. [a]Study day is calculated based on the treatment start date, either before the treatment pause (visit 2) for patients exposed to both the initial and new concizumab dosing regimen or after treatment restart (visit 2a) for patients exposed to only the new concizumab dosing regimen (see Section 9.5.1 for details).

Abbreviations: AE: adverse event; BMI: body mass index (kg/m^2) at baseline; HAwI: haemophilia A with inhibitors; HBwI: haemophilia B with inhibitors; OT: on-treatment analysis data set; SAE: serious adverse event.

시험 약물 일시 중단으로 이어진 이상사례

8명의 환자가 총 9건의 AE로 인해 컨시주맙 예방요법을 일시적으로 중단하였다. 1건의 AE (과민반응)을

제외한 나머지 모든 이상반응은 치료 재개 이후에 발생하였다. 이 AE들은 여러 SOC에 넓게 퍼져있었으며, 대부분 (8건/9건)은 데이터 마감 시점에 회복된 것으로 보고되었다. 그 중 2명의 환자는 치료를 일시중지하였다가 추후 치료를 영구 중단하였는데, 그 이유는 각각 연구자 판단과 이상반응 (과민반응) 이었다. 프로토콜에 따라, COVID-19 사례 2건과 코로나 시험 양성 사례 1건으로 인해 3명의 환자가 치료를 일시중단했다.

4명의 환자에서 발생한 5건의 AE가 연구자에 의해 시험물질과 관련성이 있는 것으로 평가되었으며, 이 중 4건은 중대한 이상사례였다.

Table 12-6 Adverse events leading to temporary discontinuation of trial product – HAwI+HBwI - OT - safety analysis set

Subject ID (case number)/ Treatment arm Haemophilia subtype	Age/ BMI	AE no./ Study day[a]/ Period/duration (days)	AE preferred term	SAE/ Severity/ Causality	Outcome
[redacted]/HAwI	[redacted]	2/ 21/ Main (after treatment restart)/7	Headache	N/mild/unlikely	Recovered/resolved
[redacted]/ 2/HBwI		8/39/Main (before treatment pause)/8	Hypersensitivity	Y/severe/probable	Recovered/resolved
[redacted]/ 4/HAwI		1/8/Main (after treatment restart)/78	Dizziness	Y/moderate/possible	Recovered/resolved
[redacted]/ 4/HAwI		1/106/Main (after treatment restart)/11	COVID-19	Y/mild/unlikely	Recovered/resolved
[redacted]/HBwI		1/14/Main (after treatment restart)/7	Injection site rash	N/moderate/probable	Recovered/resolved (see Section 12.4.2)
[redacted]/HAwI		1/326/Main (after treatment restart)/	COVID-19	N/mild/unlikely	Not recovered/ not resolved
[redacted]/HAwI		1/453/Main (after treatment restart)/20	SARS-CoV-2 test positive	N/mild/unlikely	Recovered/resolved
[redacted]/ 2/HAwI		2/367/Main (after treatment restart)/12	Melaena	Y/severe/probable	Recovered/resolved
[redacted]/ 2/HAwI		1/368/Main (after treatment restart)/11	Haematemesis	Y/severe/possible	Recovered/resolved

용량 감소 또는 증가로 이어진 이상사례

프로토콜에 따라, 치료 재개 후 컨시주맙 노출을 근거로 했을 때만 용량을 변경할 수 있었으며, 치료 재개 전에는 시험의 주요 기간동안 용량 조절이 허락되지 않았다.

컨시주맙 PPX 2군에서 시험약 용량 조절로 이어진 AE가 1군보다 더 높은 비율로 보고되었다(15.2% vs. 0%). 컨시주맙 PPX 2군에서 1명의 환자가 용량 감소로 이어진 AE를 3건 경험하였다: 피브린 d-dimer 상승, 프로트롬빈 1+2 증가(치료 중단 전 발생), 유리체 부유물(viterious floaters, 치료 재개 이후 발생). 3건의 AE 모두 중대하지 않았고, 경증 혹은 중등도였으며, 컨시주맙과 관련된 가능성이 있는 것으로 평가되었다. 유리체 부유물의 경우, 데이터 마감 시점에 아직 해결되지 않은 것으로 보고되었다. 치료 재개 후, 2명의 환자가 AE(주사 부위 홍반, 활액막염)로 인해 용량을 감량했다. 두 이상반응 모두 중대하지 않고 경증이었다.

(8) 특별 관심대상 이상사례

혈전색전 사건이 특별 관심 이상사례로 정의되었으며, MedDRA를 통해서도 조사하였다. 시험 재개 시

점부터 데이터 마감 시점까지, AESI로 보고되거나 MedDRA 조사에서 보고된 혈전색전 사건은 없었다. 치료 중단 전 1명의 환자에서 혈전색전 사건(신경색)이 보고되었다. (Table 12-7)
연구자로부터 한 환자에서 4건의 AESI가 보고되었으나, 이 사건들은 컨시주맙을 중단하고 7주 이상 지났을 때 발생한 것으로, OT 데이터세트에 포함되지 않았다. 4개의 AESI 중, 대정맥 혈전증 1건이 사전 정의된 AESI에 부합하였다. 4개의 AE요로 폐색, 망막 혈관 폐색, 대정맥 혈전증, 혈종)은 연구자에 의해 컨시주맙과 관련되었을 가능성이 낮다고 평가되었다(unlikely). 혈종은 치명적이었다.

(9) 임상실험실적 평가
임상시험실적 평가는 OTexIR 분석 세트를 대상으로 시행하였다. 혈액학적, 생물화학적, 응고 관련 파라미터들을 측정하였다.
생물화학적 파라미터: ALT, 알부민, ALP, AST, 크레아티닌, 총 빌리루빈, CRP, GGT 등을 조사하였다. 전반적으로, 임상시험의 주요 기간동안 컨시주맙 투여군(2-4군) 과 PPX를 하지 않은 1군에서 임상적으로 유의미한 차이점은 관찰되지 않았다.
혈청 알부민(Alb), 크레아티닌(Cr), 알칼리성 인산분해효소(AlkP), 총 빌리루빈(Tbili), 추정 사구체 여과율(eGFR, Cockroft-Gault)의 유의한 임상 검사실 변화는 없었다. 혈청 AST, ALT(각각 ULN의 3배 이상, 5배 이상, 10배 이상)가 상승한 것으로 보고된 환자는 3명이었다. 그러나 무작위 배정 연구에서는 혈청 Tbili 상승을 보고한 환자가 없었다. 연장 연구에서는 혈청 Tbili가 ULN의 3배 이상이라고 보고한 환자가 3명, ULN의 5배 이상이라고 보고한 환자가 1명, ULN의 10배 이상이라고 보고한 환자가 1명이었다. 그러나 혈청 AST 또는 ALT에 상응하는 유의한 변화를 보고한 환자는 없었다.
혈액학적 파라미터: 적혈구, 헤모글로빈, 백혈구, 혈소판, 각 백혈구 종류별 수치를 평가하였다. 전반적으로, 임상시험의 주요 기간동안 컨시주맙 투여군 (2-4군) 과 PPX를 하지 않은 1군에서 임상적으로 유의미한 차이점은 관찰되지 않았다. 컨시주맙 PPX 군 (2-4군) 환자 3명에서 혈소판이 LLN보다 낮아졌다. 이 중 한명은 스크리닝 방문 때도 혈소판 수치가 LLN보다 낮았다. 이들 중 AE로 보고된 것은 없었다. 1군에서는 LLN 이하의 혈소판 수치가 관찰되지 않았다.
응고 관련 파라미터: 안티트롬빈, d-dimer, 프로트롬빈 1+2 단편, 피브리노젠, aPTT, PT, INR, 총 TFPI를 포함하였다. 임상시험의 주요기간 동안 컨시주맙 PPX 투여군 2~4군과 PPX 투여군 1군 모두에서 D-dimer의 변동이 관찰되었다. 컨시주맙 PPX 투여군 2~4군과 PPX 투여군 1군의 베이스라인 대비 24주차 D-dimer의 평균(표준편차) 변화는 각각 299(918)ng/mL와 -215(443) ng/mL였다. 평균(SD) 기준치 168(133) pmol/L에서 초기 증가 후, 컨시주맙 PPX 투여군 2~4의 프로트롬빈 단편 1+2 수치는 시간 경과에 따라 안정적으로 유지되었다(베이스라인 대비 24주차 평균[SD] 변화: 382[509] ng/mL). PPX 실시하지 않은 1군의 경우, 기준치 대비 24주차 프로트롬빈 단편 1+2의 평균(SD) 변화는 89(39) pmol/L였다. 컨시주맙 농도는 d-dimer와 프로트롬빈 1+2 단편과 양의 상관관계를 가졌고, 이는 컨시주맙의 지혈효과를 보여준다.
총 TFPI 평균 수치는 베이스라인에서 약간 증가한 이후에 고원에 도달하였다. 총 TFPI의 베이스라인부터 24주차까지의 평균 변화는 컨시주맙 PPX군 (2-4군)에서 48.9 ng/mL, PPX를 실시하지 않은 군 (1군)에서는 3.8 ng/mL 이었다. 피브리노젠 수치는 주요 기간 동안 기준 범위 내에서 안정적으로 유지되었으며 (치료 재개 후), 컨시주맙 노출과 분명한 상관성을 보이지 않았다. 컨시주맙 투여군 (2-4군) 과 1군간에 피브리노젠과 다른 응고 관련 파라미터에 분명한 임상적으로 의미있는 변화나 치료적 차이가 관찰되

지 않았다.

(10) 활력징후, 신체검사 소견

평균 수축기/이완기 혈압, 맥박, 체온 등을 측정하였다.

1군 환자와 2군 환자 간에 활력 징후에서 임상적으로 유의미한 위험 차이는 보고되지 않았다. 주요 기간동안 1군의 중앙 수축기/이완기 혈압은 119/77mmHg (102-191/62-118mmHg)였고, 2군의 중앙 수축기/이완기 혈압은 122/80mmHg (101-150/53-103mmHg)였다. 베이스라인 대비 중앙 수축기/이완기 변화는 1군에서 3/1mmHg(-16-23/-9-22mmHg)였고, 2군에서는 2/1mmHg (-26-33/-17-32mmHg)였다. 전반적으로, 주요 기간동안 24주간 치료 후 두 치료군 모두 중앙 심박수는 73-76회/분 (55-129회/분)으로 유사했다. 베이스라인 대비 24주차 심박수 중앙 변화는 두 치료군 모두 -1회/분 (-29-50회/분)이었다.

8) 면역원성 결과

ADA는 컨시주맙에 노출된 모든 환자를 대상으로 평가하였으며, 컨시주맙에 노출된 환자라면 시험 중단기간을 포함한 모든 기간에 대해 분석되었다. 컨시주맙에 노출된 환자(1-4군) 127명 중, 33명(26%) 가 ADA 양성으로 검출되었다. 혈청 전환은 치료 시작과 재개 후 서로 다른 시점에서 발생하였다. 이 중 4명(3%)은 치료 중단기간 동안에만 ADA 양성이었고, ADA 역가는 매우 낮았다 (100-200). 8명(6.3%)은 in-vitro 중화능이 있는 ADA에 양성이었다. ADA 역가는 대부분 낮게 유지되었다. 한 환자는 일시적으로 25,600에 이르렀으나, 이를 제외하면 역가가 100-6400 범위에 있었다. ADA assay 민감도가 1ng/mL임을 고려하면, 낮은 역가였다. ADA는 출혈 양상, AE, PK, PD에 확연한 영향을 미치지 않았다.

[NN7415-4307] (Explorer 8)

시험명: 억제인자를 보유하지 않은 A형 또는 B형 혈우병 환자에서의 컨시주맙 예방요법의 유효성과 안전성

1) 임상시험 설계

Explorer 8 (4307)은 성인 및 청소년의 HA 또는 HB 환자를 대상으로 출혈 에피소드 수의 감소에 대하여 매일 S.C. 투여한 컨시주맙 PPX 치료의 효과를 PPX를 투여하지 않은 군(보충요법으로 우회인자제제 사용)과 비교하기 위해 설계된 제3상, 중재적, 다국적, 무작위 배정, 공개, 확증적 임상시험이다.

총 4개 군으로 진행되었으며, 시험참여자들은 무작위 배정되거나 (1군,2군), 시험 참여 전 치료 요법에 따라 배정되었다(3군, 4군). 시험을 중단했다가 재시작한 환자의 경우, 4군으로 변경되었다. 무작위 배정 환자들은 PPX 미실시군 (필요시 치료) 과 컨시주맙 PPX 군으로 1:2 비율로 배정되었다.

3군에는 2상 4255에서 연결된 환자들이 배정되었고, 4군에는 비중재 연구 4322에서 24주 이상 안정적으로 PPX를 받은 환자와, 투여 중단 전에 1군과 2군에 무작위 배정되었던 환자, 투여 중단시 2상 4255에 참여 중이었으며, 본 시험 재개 시점에 4255를 완료한 환자, 1군, 2군 중단 후 추가적인 보충요법을 받은 환자들이 배정되었다.

1군 환자들은 예방요법을 투여하지 않았다. 초기 디자인에서, 2, 3, 4군 환자들은 컨시주맙 예방요법으로 초회 부하용량 1.0mg/kg을 피하 투여 받은 후, 초기 유지용량으로 0.25mg/kg sc를 매일 투여받았다 (Figure 1).

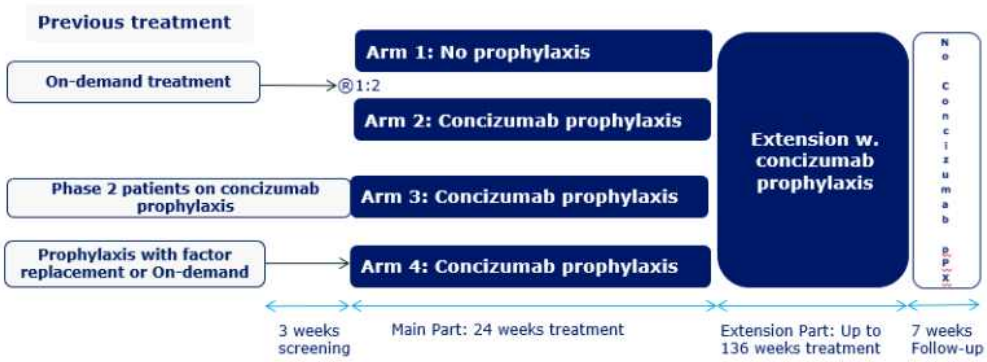
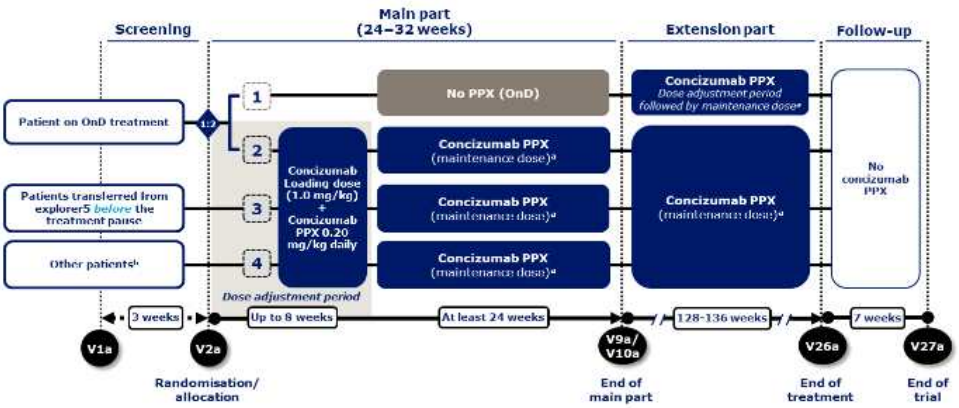


Figure 1 Trial design.

이후 디자인을 수정하여 임상시험이 재개되었다. 유지용량은 0.20 mg/kg으로 감소되었고, 개별유지용량이 설정되며 치료 4주 후 컨시주맙 노출에 따라 0.15, 0.20, 또는 0.25mg/kg의 용량을 투여받았다. 개별유지 용량이 도입됨에 따라 2,3,4군에서의 주요 기간이 24주에서 32주로 변경되었다.

본 시험은 3주간의 스크리닝기간, 주요 기간 (24주-32주 투여기간), 연장 기간(128-136주) 및 7주의 추적기간으로 구성된다. 주요 기간을 완료한 환자들은 연장 기간을 이어갈 수 있었다 (1군 136주, 2군 128주) 확증적 분석 기준시점 (CACO, confirmatory analysis cut-off) 1군에 속한 모든 환자가 24주 방문(9a)을 완료(또는 중단)한 시점으로 정의되며, 컨시주맙 PPX를 투여한 (2, 4군) 모든 환자가 32주 방문(10a)를 완료하거나 중단한 시점으로 정의된다.

그림 1-2 시험 4307의 설계



Notes: [a]The individual maintenance dose was either 0.15, 0.20 or 0.25 mg/kg concizumab. [b]Additional patients on OnD treatment or patients on PPX with factor replacement, patients from trial 4255 enrolled after the treatment pause and patients randomised to arms 1 or 2 before the treatment pause.
Abbreviations: OnD: on demand, PPX: prophylaxis, V: visit.

2) 등록된 환자군 정보

(1) 시험 대상자 수

	Arm	질환	목표 환자 수	실제 환자 수
무작위 배정 (1:2)	Arm 1 (On-demand)	HA	8	9
		HB	12	12
	Arm 2 (컨시주맙 PPX)	HA	16	18
		HB	24	24
배정	Arm 3 (4255 등록 환자)	HA	최대 30	9
		HB	N/A	0
	Arm 4 (4322에서 24주 이상 PPX 받은 환자)	HA	30	46
		HB	30	30

(2) 시험대상군

주요선정기준

- 모든 임상시험 관련 활동 전에 사전 동의를 받아야 함. 임상시험 관련 활동이란 임상시험의 일부로 수행되는 모든 절차를 의미하며, 임상시험 적합성 판단을 위한 활동도 포함됨.
- 사전 동의서 서명 기준 12세 이상 남성.
- 선천성 중증 A형 혈우병 환자(VIII 인자<1%) 또는 중등도/중증 B형 혈우병 환자 (IX인자 ≤2%)

주요 제외기준

- 임상시험용 의약품 또는 관련 제품의 구성 성분에 대한 과민증이 있거나 의심되는 경우
- 선천성 혈우병 이외의 유전성 또는 후천성 응고 장애가 있는 경우
- 혈전색전증 병력a. 혈전색전증의 현재 임상 징후 또는 치료 중인 경우. 연구자가 혈전색전증 발생 위험이 높은 것으로 판단하는 환자b.

a) 심근경색, 폐색전증, 뇌경색/혈전증, 심부정맥혈전증, 기타 임상적으로 중요한 혈전색전증 사건 및 말초동맥폐쇄를 포함한 동맥 및 정맥 혈전증이 포함됨.

b) 혈전색전증 위험 요인에는 고콜레스테롤혈증, 당뇨병, 고혈압, 비만, 흡연, 혈전색전증 사건의 가족력, 동맥경화증, 혈전색전증 사건의 위험 증가와 관련된 기타 질환이 포함될 수 있지만 이에 국한되지는 않음.

- 스크리닝에서 0.6 BU 이상의 억제제가 있는 경우.

3) 시험 목적

1차 목적:

억제인자를 보유하지 않은 HA 성인 및 청소년 환자에서 출혈 에피소드 수를 줄이는 데 있어 컨시주맙 PPX와 PPX를 실시하지 않은 경우 (필요시 인자 보충요법)의 영향을 비교한다.

억제인자를 보유하지 않은 HB 성인 및 청소년 환자에서 출혈 에피소드 수를 줄이는 데 있어 컨시주맙 PPX와 PPX를 실시하지 않은 경우 (필요시 인자 보충요법)의 영향을 비교한다.

유효성 2차 목적:

억제인자를 보유하지 않은 HA 성인 및 청소년 환자에서 출혈 에피소드 수를 줄이는 데 있어 컨시주맙 PPX와 이전 PPX의 효과를 비교한다.

억제인자를 보유하지 않은 HB 성인 및 청소년 환자에서 출혈 에피소드 수를 줄이는 데 있어 컨시주맙

PPX와 이전 PPX의 효과를 비교한다.

탐색적 목적:

억제인자를 보유하지 않은 HA 또는 HB 성인 및 청소년 환자에서 컨시주맙 PPX를 받은 환자의 PRO를 PPX를 실시하지 않은 환자와 비교한다

억제인자를 보유하지 않은 HA 또는 HB 성인 및 청소년 환자에서 컨시주맙 PPX에 대한 선호도를 PPX를 실시하지 않거나, 이전에 PPX 투여간 경우와 비교하여 탐색한다.

4) 평가변수

(1) 유효성 평가변수[HA/HB 각각]

- 치료된 자발성 및 외상성 출혈 에피소드 수
- 치료된 자발성 출혈 에피소드 수
- 치료된 자발성 및 외상성 관절 출혈 수
- 치료된 자발성 및 외상성 표적 관절 출혈 수

(2) 안전성 평가변수

- 이상사례
- 혈전색전증 발생 수
- 과민반응 발생 수
- 주사 부위 반응 발생 수
- 면역원성

5) 통계분석방법

(1) 대상자 수 설정

표본 크기는 1차 및 확정적 2차 목적에 대한 추정대상 모수에 근거하여 결정되었다. 계산에 따르면 치료 기간은 1군과 2군에서 각각 24주, 32주로 설정되었다. 1차 평가변수와 관련된 1차 추정대상 모수는 음이항 회기 분석을 이용해 처리하였다. 노출 시간을 offset으로, 치료를 인자로 하여 이 분석의 검정력을 평가할 때, PPX를 실시하지 않은 HA 및 HB 환자에 대해 각각 24 및 18의 ABR을 가정하였다. 컨시주맙 PPX에 대한 ABR은 3-5로 예상되었다. 연간 과잉 분산을 13으로 가정할 때, 21명의 환자에서(컨시주맙 투여군 21명, 대조군 7명) HA환자에서의 우위성을 결론짓는 검정력은 최소 82%로 추정되었다. HB의 경우, 33명의 환자에서(각 군 22명, 11명) 최소 79%로 추정되었다.

확증적 2차 평가변수와 관련된 추정대상 모수도 음이항 회기분석을 이용해 처리하였다. A형, B형 각 혈우병에 대해 이전 PPX 치료에 비해 컨시주맙 PPX 치료의 비열등성을 보이기 위한 검정력은 최소 79%였으며, 이때의 가정은 다음과 같다: 컨시주맙의 ABR 3-5, 이전 PPX의 ABR 4, 상대저거 척도에 대한 비열등성 경계 2.0, 환자수 30, 연간 과잉분산 13, 이전 PPX 투여과 컨시주맙 PPX 투여시 출혈에 대한 취약성은 완전한 상관관계에 있음.

(2) 통계적 방법

분석 세트의 정의

FAS: 새로운 컨시주맙 PPX 요법 또는 시험 일시 중단 후 on-demand로 무작위 배정되었거나, 3군 또는

4군에서 새로운 컨시주맙 요법에 배정된 모든 환자. 1군과 2군의 환자들은 '무작위 배정 (as randomizsed)' 평가에 포함되었다.

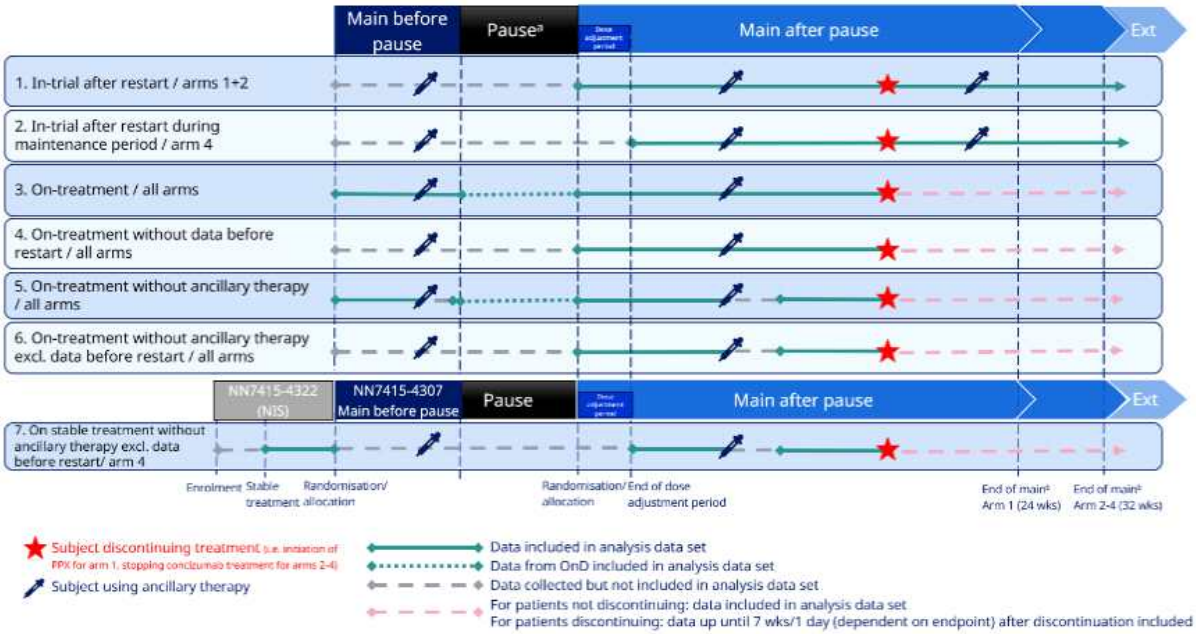
SenAS (Sesitivity analysis set): 1군, 2군으로 무작위 배정되거나 3군, 4군으로 배정된 모든 환자. 1군과 2군의 환자들은 '무작위 배정 (as randomizsed)' 평가에 포함되었다.

IPAS (Intra-patient analysis set): 4군 환자 중 임상 4322에서 최소 24주간 안정적인 PPX 요법을 받고 본 시험에서 유지 기간에 참여한 환자.

SAS: 컨시주맙 PPX에 노출되었거나 PPX 미실시군에 무작위 배정된 모든 환자. 모든 환자는 '치료받은 (as treated)' 평가에 포함되었다.

각 평가변수마다 특정 관찰 기관을 설명하는 여러 분석 세트가 정의되었다 (Figure 9-4).

Figure 9-4 Analysis data sets describing different observation periods in the trial



Notes: [a]For data sets 3 and 5: Concizumab data up until 7 weeks after start of treatment pause are included.
[b]End of period was defined as the first of 1) death, 2) withdrawal date, 3) last contact for LTFU patients, 4) start of concizumab (only arm 1, OnD), 5) primary analyses cut-off.
Abbreviations: EXT: extension period; NIS: non-interventional study; OnD: on-demand treatment; PPX: prophylaxis.

1차 유효성 평가는 FAS 및 OTwoATexBR 세트에서(그림 9-4에서 6번) 분석하였다. 이는 투여가 재개된 후, 환자들이 새로운 컨시주맙 요법 또는 on-demand 치료에 노출된 기간을 반영한다. 영구 투여 중단 후 수집된 데이터는 포함되지 않는다. OTwoATexBR 세트는 새로운 투여 용법에 대해 수집된 데이터가 계획된 용법을 평가하기에 가장 적절하다고 간주되어 선택되었다. 보조 요법을 사용하는 동안 수집된 데이터는 제외된다.

2차 유효성 평가는 IPAS 및 OT stable woATexBR 세트에서 분석하였다. 이는 환자가 4322에서 안정적인 PPX를 투여받거나, 4307에서 안정적인 컨시주맙 PPX를 투여 중인 것으로 간주되는 기간을 반영한다. 본 시험의 프로토콜에 따라, 계획된 주요 수술은 허용되지 않았으며, 4322에서도 이러한 기가능ㄹ 제외하였다. 보조 요법을 사용한 기간과 영구 투여 중단 후 수집된 데이터는 분석에 포함되지 않았다. PRO 관련 평가는 FAS 및 OTexBR 세트로(그림 9-4의 4번) 분석하였다.

본 시험의 유효성과 관련된 모든 통계분석은 HA 및 HB 집단에 대해 별도로 실시되었다.

[1차 유효성 평가변수]

본 시험의 통계적 가설은 HA와 HB 각각에 대해 수립되었고, 두 1차 평가변수는 Co-primary endpoint였다. 1군과 2군의 출혈 에피소드 수를 비교하였을 때 1군의 우월성을 입증하기 위해 설계되었다. (단측 검정)

For HA patients: H0: $\mu A \geq 1$ against HA: $\mu A < 1$

For HB patients: H0: $\mu B \geq 1$ against HA: $\mu B < 1$

이때 μ는 평균 치료 비율이다. (분자: 2군 컨시주맙, 분모: 1군 on-demand)

무작위 배정군(1군, 2군)의 ABR 비교는 FAS 및 OTwoATexBR 데이터 세트에서 분석하였다. 음이항 회기 분석으로 출혈 횟수를 분석하였으며, 인자로는 (factor) 무작위 배정된 치료 요법, 출혈 빈도 (스크리닝 전 지난 24주 동안 출혈 에피소드 9회 미만/ 9회 이상)를, 오프셋(offset)으로는 관찰 기간의 로그를 사용하였다.

통계 모델로부터 1군과 2군의 ABR의 비율 추정치와 95%CI, 그리고 p값이 도출되었다. 또한, 1군과 2군에 대한 실제 ABR과 95% CI 추정치가 제공되었다.

[확증적 2차 유효성 평가변수]

확증적 2차 유효성 평가에서는 이전 PPX 대비 컨시주맙 PPX의 비열등성을 평가하고자 하였다 (4군; 이전 시험 4322에서의 PPX와 본 시험 4307의 컨시주맙 PPX의 출혈 에피소드 수 비교). 가설은 HA, HB 각각에 대해 수립되었고, 비열등성 경계는 2로, 95% fixed margin 방식으로 결정되었다.

For HA patients: H0: $\mu A \geq 2$ against HA: $\mu A < 2$

For HB patients: H0: $\mu B \geq 2$ against HA: $\mu B < 2$

이때 μ는 평균 치료의 비율(mean treatment ratio)이며 (분자 컨시주맙 PPX, 분모: 이전 PPX), 비열등성 한계는 2였다.

분석 세트는 IPAS 와 OT stable woATexBR 세트를 분석하였으며, 음이항 회기모델을 사용하였다. 노출 시간의 로그를 오프셋으로, 투여군을 인자로 출혈 에피소드 수를 분석하였다. 환자 내 반복 측정은 비주고 공분산 행렬을 사용하여 통합되었다. 이 모델을 통해 95% CI와 함께 두 군 간의 ABR 추정 비율을 제시하였다.

사후검정 비모수 Wilcoxon 부호순위 검정 및 Hodges-Lehman 추정을 통해 ABR 중앙값과 95% CI의 차이를 조사했다.

[다중성 보정]

HA와 HB 두 집단에 대해서는 다중성 보정을 하지 않았으나, 각 질환군 안에서의 두 가설의 1종 오류는 5% 유의수준으로 통제되었다. 계층적 (순서 고정) 방법을 이용하였다. 계층적 순서는 1차 평가변수 우월성을 확인 한 후, 확증적 2차 평가변수의 비열등성을 평가하는 순서로 진행되었다.

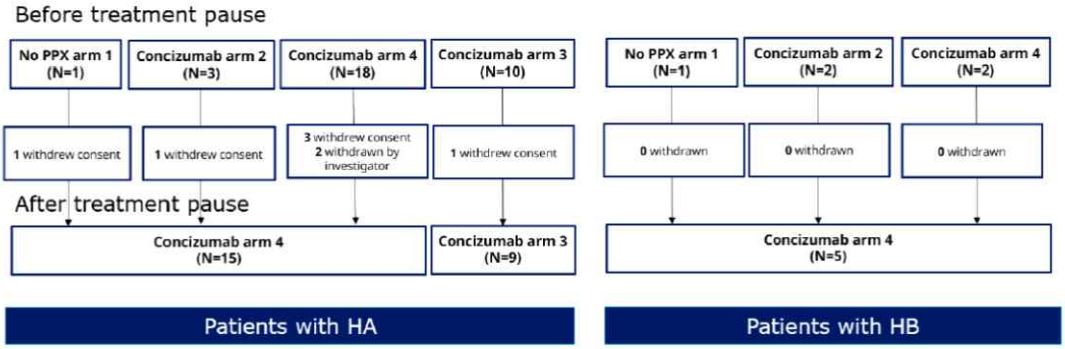
제 1형 오류를 5%의 유의수준으로 통제되었고, 계층적 (순서 고정) 방법을 이용하였다. 1차 유효성 평가 변수인 출혈 횟수 우월성 → 확증적 2차 평가변수인 기존 PPX 대비 비열등성 순서로 진행되었다.

6) 인구학적 특성/기저질환 특성

환자 분포

시험이 중단되기 전에 37명의 환자가 등록되었으며, 1군, 2군, 4군에 배정되었던 환자들은 시험 재개시 4군으로 통합되었다.

그림 3-1 투여 일시 중단 전 등록된 환자의 분포- 시험 4307



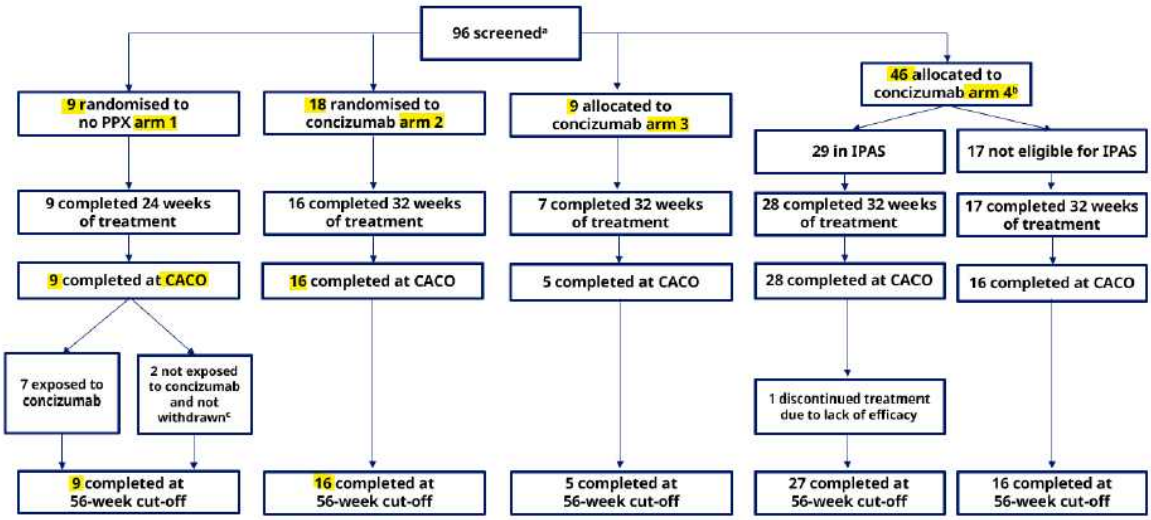
Abbreviations: HA = haemophilia A; HB = haemophilia B; N = number of patients; PPX = prophylaxis

HA 및 HB 환자에 대하여, 스크리닝 시점부터 CACO까지 그리고 56주 기준시점까지의 환자 분포를 그림 3-2 및 그림 3-3에 각각 제시하였다. 투여 중단 전후로 총 96명의 HA 환자와 77명의 HB 환자가 스크리닝되었다. 그 중 148명의 혈우병 환자는 투여 재개 후 무작위 배정/할당되었으며, 이 중에는 HA 환자 82명과 HB 환자 66명이 포함되었다. 4명의 환자(HA 2명, HB 2명)는 컨시주맙에 노출되지 않았다. 따라서, 총 144명의 혈우병 환자 (HA 80명, HB 64명)이 컨시주맙에 노출되었다.

투여가 재시작 되었을 때 컨시주맙 PPX에 무작위 배정/할당된 127명의 환자(HA 73명, HB 54명)와 1군의 17 명의 환자(HA 7명 및 HB 10명)는 임상시험의 연장 기간에 계속 참여하며 컨시주맙에 노출되었다. 투여 일시중단 후 투여군에 무작위 배정/할당된 82명의 HA 환자 중 74명의 환자가 CACO 시점에 투여를 완료하였다. 이들은 PPX를 실시한 2-4군의 환자 65명과 PPX를 실시하지 않은 1군의 환자 9명(그림 3-2)으로 구성되었다. 8명의 환자가 CACO 시점에서 컨시주맙 PPX 투여를 영구 중단하였다(시험자의 결정으로 인해 2명, AE로 인해 2명(PTs: 심부전 및 복강-내 출혈), 유효성 부족으로 인해 1명, 기타 사유로 3명).

56주 기준 시점시 71명의 HA 환자가 컨시주맙 PPX 1-4군에서 투여를 마쳤다. 4군의 환자 1명은 유효성 부족으로 인해 컨시주맙 PPX 투여를 중단하였고, 환자 2명은 컨시주맙에 노출되지 않았으나, 시험에 원격으로 참여하여 중단되지 않았다.

그림 3-2 투여 일시 중단 후 등록된 HA 환자의 구성 - CACO 및 56 주 기준시점 시점- 시험 4307



Notes: [a]Before or after the treatment pause. Patients transferred from trial 4255 after the treatment pause were allocated to arm 4. [b]Excluding 1 patient who withdrew before the treatment restart. The IPAS was used for a comparison of stable previous PPX regimen in study 4322 to concizumab PPX. [c]Note that 2 patients were not exposed to concizumab after fleeing [redacted] due to the [redacted]; these patients (patient ID [redacted] and [redacted]) were not withdrawn.

Abbreviations: CACO = confirmatory analyses cut-off; HA = haemophilia A without inhibitors; IPAS = intra-patient analysis set; PPX = prophylaxis.

투여 중단 후 투여군에 무작위 배정/할당된 HB 환자 66명 중 59명의 환자가 CACO 시점에 투여를 완료했다: PPX 2-4군의 환자 48명과 PPX를 실시하지 않는 환자(1군) 11명. CACO에서 6명의 환자가 컨시주맙 PPX 투여를 영구 중단하고 임상시험에서 탈락하였다(시험자 결정으로 인해 1명, AE로 인해 1명(PT: 주사 부위 통증), 시험계획서 위반으로 1명, 기타 사유로 3명). 56주 기준 시험시 58명의 HB환자가 PPX 1-4군에서 투여를 완료하였다.

인구학적 특성

인구학적 특성은 OTexBR 세트에서 분석되었으며, 본 세트에서는 초기 컨시주맙 요법에 대한 정보가 제외된다. 인구통계학적 특성은 아래 표 3-1를 참고한다.

표 3-1 인구학 및 베이스라인 특성 - 요약 - full analysis set - 시험 4307 (OTexBR) 및 4311 (OTexIR)

	No PPX	Concizumab PPX			Total
	(arm 1) N (%)	(arm 2) N (%)	(arm 3) N (%)	(arm 4) N (%)	N (%)
Trial 4307 - HA+HB					
Number of patients	21	42	9	76	148
Age group (years)					
Adolescents (12-17 years)	7 (33.3)	10 (23.8)	0	21 (27.6)	38 (25.7)
Adults (18-64 years)	12 (57.1)	32 (76.2)	7 (77.8)	55 (72.4)	106 (71.6)
Elderly/very elderly (65-84 years)	2 (9.5)	0	2 (22.2)	0	4 (2.7)
Ethnicity					
Hispanic or Latino	2 (9.5)	1 (2.4)	2 (22.2)	7 (9.2)	12 (8.1)
Not Hispanic or Latino	19 (90.5)	41 (97.6)	7 (77.8)	68 (89.5)	135 (91.2)
Not Reported	0	0	0	1 (1.3)	1 (0.7)
Race					
American Indian or Alaska Native	0	0	0	3 (3.9)	3 (2.0)
Asian	7 (33.3)	18 (42.9)	3 (33.3)	14 (18.4)	42 (28.4)
Black or African American	1 (4.8)	2 (4.8)	0	1 (1.3)	4 (2.7)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0	0
White	13 (61.9)	21 (50.0)	6 (66.7)	57 (75.0)	97 (65.5)
Not Reported	0	0	0	1 (1.3)	1 (0.7)
Other	0	1 (2.4)	0	0	1 (0.7)

모집단은 선천성 중증 HA 또는 중등도/중증 HB를 나타내는 12세 이상의 남성 환자 148명으로 구성되었다. 이중 82명 (55.4%)은 HA, 66명(44.6%)은 HB환자였다. 연령, 인종 및 민족에 대한 베이스라인 인구분포는 1군에서 4군까지 전반적으로 유사했다. 무작위배정된 1군과 2군에서 환자의 대부분은 성인, 백인, 그리고 히스패닉 또는 라틴계가 아닌 인종에 속하였다. 신장, 체중 및 BMI의 신체측정의 베이스라인 분포는 투여군 간에 전반적으로 유사하였다(Table 14.1.9).

대한민국에서는 1군에 1명 (4.8%), 2군에 4명 (9.5%)의 환자가 참여하였으며, 모두 HA 환자였다.

14.1.9 Demographics and baseline characteristics - descriptive statistics - HA+HB - OTexBR - full analysis set

	No PPX	Concizumab PPX			Total
	Arm 1	Arm 2	Arm 3	Arm 4	
N in FAS	21	42	9	76	148
N in FAS and ADS	21	42	9	76	148
Age (years)					
N	21	42	9	76	148
Median	26.0	29.5	43.0	32.5	31.0
P25 ; P75	15.0 ; 49.0	19.0 ; 36.0	32.0 ; 60.0	16.0 ; 39.0	17.0 ; 39.5
Mean (SD)	32.2 (18.8)	29.2 (11.0)	43.7 (18.0)	30.9 (13.3)	31.4 (14.2)
Min ; Max	12.0 ; 72.0	12.0 ; 57.0	21.0 ; 68.0	12.0 ; 63.0	12.0 ; 72.0
Height (m)					
N	20	42	9	76	147
Median	1.7	1.7	1.8	1.7	1.7
P25 ; P75	1.6 ; 1.8	1.7 ; 1.8	1.7 ; 1.8	1.7 ; 1.8	1.7 ; 1.8
Mean (SD)	1.7 (0.1)	1.7 (0.1)	1.7 (0.1)	1.7 (0.1)	1.7 (0.1)
Min ; Max	1.5 ; 1.9	1.5 ; 2.0	1.6 ; 1.9	1.5 ; 1.9	1.5 ; 2.0
Body weight (kg)					
N	21	42	9	76	148
Median	65.0	69.6	79.6	77.6	75.0
P25 ; P75	50.8 ; 80.4	55.2 ; 91.2	65.2 ; 88.3	67.3 ; 91.6	61.0 ; 90.3
Mean (SD)	65.4 (17.3)	72.3 (20.9)	77.9 (19.9)	80.3 (18.9)	75.7 (19.9)
Min ; Max	37.2 ; 94.3	38.0 ; 107.2	49.6 ; 109.5	47.0 ; 132.5	37.2 ; 132.5
BMI (kg/m^2)					
N	20	42	9	76	147
Median	22.5	23.8	27.3	26.5	25.3
P25 ; P75	19.0 ; 25.7	19.9 ; 28.1	19.7 ; 29.3	22.8 ; 29.3	21.3 ; 28.6
Mean (SD)	22.4 (4.3)	24.0 (5.8)	25.5 (4.9)	26.5 (5.3)	25.2 (5.5)

기저질환 특성

총 82명(55.4%)의 환자가 HA였고, 66명(44.6%)이 HB였다. 무작위배정군인 1군과 2군간의 분포는 유사했다. 총 81명(54.7%)의 환자에서 혈우병 가족력이 있었으며, 아형간에 동등한 분포를 나타내었다: HA 환자에서 57.3%, HB 환자에서 51.5%.

14.1.19 Haemophilia details - summary - HA+HB - OTexBR - full analysis set

	No PPX	Concizumab PPX			Total
	(arm 1) N (%)	(arm 2) N (%)	(arm 3) N (%)	(arm 4) N (%)	N (%)
N in FAS	21	42	9	76	148
N in FAS and ADS	21	42	9	76	148
Classification of haemophilia type					
N	21 (100.0)	42 (100.0)	9 (100.0)	76 (100.0)	148 (100.0)
Haemophilia A	9 (42.9)	18 (42.9)	9 (100.0)	46 (60.5)	82 (55.4)
Haemophilia B	12 (57.1)	24 (57.1)	0 (0.0)	30 (39.5)	66 (44.6)
Factor VIII level at diagnosis					
N	7 (100.0)	12 (100.0)	9 (100.0)	15 (100.0)	43 (100.0)
< 1%	7 (100.0)	11 (91.7)	9 (100.0)	13 (86.7)	40 (93.0)
Factor IX level at diagnosis					
N	8 (100.0)	16 (100.0)	0	3 (100.0)	27 (100.0)
< 1%	5 (62.5)	13 (81.3)	0	2 (66.7)	20 (74.1)
1-2%	1 (12.5)	2 (12.5)	0	1 (33.3)	4 (14.8)
Family history of haemophilia					
N	21 (100.0)	42 (100.0)	9 (100.0)	76 (100.0)	148 (100.0)
Yes	10 (47.6)	25 (59.5)	6 (66.7)	40 (52.6)	81 (54.7)
No	5 (23.8)	14 (33.3)	1 (11.1)	25 (32.9)	45 (30.4)
Unknown	6 (28.6)	3 (7.1)	2 (22.2)	11 (14.5)	22 (14.9)
Family history of prothrombotic disorders					
N	21 (100.0)	42 (100.0)	9 (100.0)	76 (100.0)	148 (100.0)
Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
No	13 (61.9)	27 (64.3)	7 (77.8)	16 (21.1)	63 (42.6)
Unknown	8 (38.1)	15 (35.7)	2 (22.2)	60 (78.9)	85 (57.4)
Family history of thromboembolism					
N	21 (100.0)	42 (100.0)	9 (100.0)	76 (100.0)	148 (100.0)
Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
No	13 (61.9)	27 (64.3)	7 (77.8)	16 (21.1)	63 (42.6)
Unknown	8 (38.1)	15 (35.7)	2 (22.2)	59 (77.6)	84 (56.8)
Family history of inhibitors					
N	21 (100.0)	42 (100.0)	9 (100.0)	76 (100.0)	148 (100.0)
Yes	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	2 (2.6)	3 (2.0)
No	14 (66.7)	35 (83.3)	7 (77.8)	55 (72.4)	111 (75.0)
Unknown	7 (33.3)	6 (14.3)	2 (22.2)	19 (25.0)	34 (23.0)

환자가 이전에 투여받은 치료요법은 71명(50.7%)에서 보충요법, 79명(56.4%)에서 PPX였으며, 이전 투여 요법의 평균(SD) 기간은 각각 36.2개월(69.2개월)과 45.7개월(42.3개월)이었다. 평균(SD) ABR은 이전에 보충요법을 받은 환자에서 24.0(30.9)이었고 (N=57), 이전에 PPX를 사용한 환자의 경우 31.7(198.4)이었다 (N=54)

69명의 환자(46.6%)가 베이스라인에 최소 1개의 표적관절이 있다고 보고하였다. 가장 흔한 표적 관절 위치는 무릎 (23.0%), 팔꿈치 (20.3%), 발목(16.2%)이었다. 스크리닝전 12개월 이내에 지정된 관절에서 발생한 출혈의 평균(SD) 횟수는 8.0(8.5)이었다.

3) 유효성 결과

표 2-1 출혈 에피소드 – 통계 분석 (균형적 공변량 분포)- HA - 시험 4307 CACO - full analysis set (OTwoATexBR)

	No PPX (arm 1) Estimated mean ABR [95% CI]	Concizumab PPX (arm 2) Estimated mean ABR [95% CI]	ABR ratio [95% CI]
Primary endpoint Treated spontaneous and traumatic bleeding episodes	19.3 [11.25; 33.03]	2.7 [1.63; 4.59]	0.14 [0.07; 0.29] p<0.001
Treated spontaneous bleeding episodes	13.3 [7.44; 23.81]	1.9 [1.04; 3.35]	0.14 [0.06; 0.30]
Treated spontaneous and traumatic joint bleeding episodes	13.9 [7.96; 24.40]	2.2 [1.28; 3.83]	0.16 [0.08; 0.33]
Treated spontaneous and traumatic target joint bleeding episodes[a]	5.8 [2.90; 11.78]	1.4 [0.69; 2.66]	0.23 [0.11; 0.48]
All treated and untreated spontaneous and traumatic bleeding episodes	23.8 [13.26; 42.68]	5.5 [3.52; 8.56]	0.23 [0.11; 0.47]

표 2-2 출혈 에피소드 - 통계 분석 (균형적 공변량 분포)- HB - Trial 4307 CACO - full analysis set (OTwoATexBR)

	No PPX (arm 1) Estimated mean ABR [95% CI]	Concizumab PPX (arm 2) Estimated mean ABR [95% CI]	ABR ratio [95% CI]
Primary endpoint Treated spontaneous and traumatic bleeding episodes	14.8 [8.14; 26.86]	3.1 [1.91; 5.04]	0.21 [0.10; 0.45] p<0.001
Treated spontaneous bleeding episodes	10.4 [5.66; 19.27]	1.8 [1.02; 3.03]	0.17 [0.08; 0.37]
Treated spontaneous and traumatic joint bleeding episodes	12.5 [6.29; 25.04]	2.6 [1.50; 4.55]	0.21 [0.09; 0.50]
Treated spontaneous and traumatic target joint bleeding episodes[a]	4.8 [1.88; 12.35]	1.7 [0.84; 3.30]	0.34 [0.11; 1.06]
All treated and untreated spontaneous and traumatic bleeding episodes	19.3 [11.31; 32.99]	4.0 [2.58; 6.13]	0.21 [0.10; 0.41]

1차 평가변수

본 시험의 1차 평가변수는 1군의 경우 무작위배정(0주)부터 컨시주맙 투여 시작(24주)까지, 그리고 2군의

경우 새로운 컨시주맙 투여 요법 시작(0주)부터 CACO (최소 32주)까지 치료된 자발적 및 외상성 출혈 에피소드의 수였다.

HA, HB 각각에 대하여 PPX를 실시하지 않은 경우와 비교한 컨시주맙 PPX의 우위가 확인되었다.

컨시주맙 PPX를 투여한 환자(2군)와 PPX를 투여하지 않은 HA 환자(1군) 간의 추정 ABR 비율은 0.14 [0.07; 0.29]95%CI (p<0.001), 이는 컨시주맙 PPX를 투여 받은 환자(2군)에 대한 ABR이 PPX를 투여하지 않은 환자(1군)에 비해 86% 감소한 것에 해당한다. 추정 ABR 평균은 컨시주맙 PPX를 투여 받은 HA 환자에서(2군) 2.7 [95%CI 1.63; 4.59] 이고, PPX를 투여받지 않은 HA 환자에서(1군) 19.3 [95%CI 11.25; 33.03] 이었다.

Table 11-3 Bleeding episodes - treated spontaneous and traumatic - statistical analysis - HA - OTwoATexBR - full analysis set

	No PPX (arm 1)		Concizumab PPX (arm 2)
N in FAS	9		18
N in FAS and ADS	9		18
Treated spontaneous and traumatic bleeding episodes			
ABR estimate	19.3		2.7
95% CI	[11.25; 33.03]		[1.63; 4.59]
ABR ratio		0.14	
95% CI		[0.07; 0.29]	
% reduction		86	
p-value		<0.001	

HB에서의 추정 ABR 비율은 0.21 [0.10; 0.45]95%CI (p<0.001), 이는 컨시주맙 PPX를 투여 받은 환자(2군)에 대한 ABR이 PPX를 투여하지 않은 환자(1군)에 비해 79% 감소한 것에 해당한다. 추정 ABR 평균은 컨시주맙 PPX를 투여 받은 HA 환자에서(2군) 3.1 [1.91; 5.04]95%CI이고, PPX를 투여받지 않은 HA 환자에서(1군) 14.8 [8.14; 26.86]95%CI이었다.

Table 11-4 Bleeding episodes - treated spontaneous and traumatic - statistical analysis - HB - OTwoATexBR - full analysis set

	No PPX (arm 1)		Concizumab PPX (arm 2)
N in FAS	12		24
N in FAS and ADS	12		24
Treated spontaneous and traumatic bleeding episodes			
ABR estimate	14.8		3.1
95% CI	[8.14; 26.86]		[1.91; 5.04]
ABR ratio		0.21	
95% CI		[0.10; 0.45]	
% reduction		79	
p-value		<0.001	

56주 기준 시점시 치료된 자발적 및 외상성 출혈 에피소드에 대한 기술적 결과는 CACO에서의 기술적 결과와 일치하였다. (표3-3)

표 3-3 출혈 에피소드- 치료된 자발적 및 외상성 출혈 - 기술 통계 – HA 및 HB - full analysis set - 시험 4307 - 56-주 기준시점 (OTwoATexBR)

	Patients with HA				Patients with HB			
	No PPX	Concizumab PPX			No PPX	Concizumab PPX		
	Arm 1	Arm1	Arm 2	Total	Arm 1	Arm1	Arm 2	Total
N in FAS and ADS	9	7	18	80	12	10	24	64
Person years of exposure in ADS	4.6	6.0	22.5	111.9	6.0	7.2	28.7	71.7
Weeks of exposure in ADS; Mean (SD)	26.7 (4.5)	44.6 (17.7)	65.2 (23.7)	73.0 (28.3)	26.3 (5.8)	37.5 (14.6)	62.4 (18.5)	58.5 (25.1)
Treated spontaneous and traumatic bleeding episodes								
Number of bleeding episodes	122	32	87	349	97	35	89	302
ABR								
Median	19.6	2.6	2.0	1.7	14.9	3.3	2.3	2.8
Mean (SD)	27.5 (20.1)	4.7 (6.9)	4.2 (7.0)	3.9 (6.6)	16.2 (15.4)	4.4 (3.9)	3.1 (3.4)	6.4 (14.2)
Min; Max	3.3; 71.7	0.0; 19.9	0.0; 29.5	0.0; 37.1	0.0; 50.9	0.0; 11.6	0.0; 12.2	0.0; 91.3
P25; P75	17.3; 30.4	0.0; 4.9	0.0; 5.0	0.0; 4.5	3.3; 22.1	1.6; 7.3	0.0; 4.7	0.0; 6.4

민감도 분석과 보충분석

1차 분석의 우위에 대한 견고성은 2건의 민감도 분석과 2건의 추가분석에 의해 뒷받침되었다.

(민감도 분석 1) 32주 이전에 투여를 영구 중단한 2군 환자의 결측 데이터를 분석하기 위해 티핑포인트 분석을 시행하였다. 32주 이전에 투여를 영구 중단한 2군 HA 환자 2명과 HB 환자 1명에 대한 출혈 에피소드 수를 보정하고 이들 환자에 대한 보정된 에피소드 수에 페널티를 부과하였을 때, 1차 분석의 우위를 판단하기 위해 필요한 출혈 에피소드수의 증가는 HA 환자에서 55회였으며, HB에서는 28회였다.
(민감도분석 2) 1차 분석에서 시험 재개 후 무작위 배정된 환자들만 포함한 것에 대한 영향을 분석하기 위해 수행되었다. 수집된 데이터의 초기 무작위배정 (투여 중단전)에서 HA 환자 4명과 HB 환자 3명을 포함하여 두 무작위 배정의 전체를 다시 분석하였을 때, 1차 분석의 결과나 결론에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.
(보충 분석 1) 영구적인 치료 중단 후(첫번째 intercurrent event) 관찰된 데이터와, 출혈 치료와 관계 없는 인자 제품을 사용하는(세번째 intercurrent event) 동안 수집된 데이터를 제외하는 것의 효과를 관찰하기 위해 실시하였다. 모든 병발성 사건을 치료 정책 전략에 포함하여 재분석한 결과, 1차 분석 결과에 영향을 주지 않았다.
(보충 분석 2) 일차 분석에 사용된 모수적 접근의 모델 가정에 대한 의존성을 평가하기 위해 시행하였다. 비모수적 Van Elteren 검정을 통해 2군과 1군의 ABR을 비교하였다. 분석 결과, ABR 간에 통계적으로 유의미한 차이가 도출되었고, 그 차이는 1차 분석에서 사용된 모수적 접근법의 모델 가정에 의존적이지 않다는 것을 보여준다.

확증적 2차 평가변수: 기존 PPX 대비 컨시주맙 PPX의 비열등성은 확증되지 못했다.
확증적 2차 평가변수는 IPAS와 OT stable woATexBR 세트를 대상으로, 기존 PPX (시험 4322, PPX는 FVIII/FIX, 우회인자로 실시함) 와 컨시주맙 (4307)의 치료된 자발성 및 외상성 출혈 에피소드를 비교하여 컨시주맙 PPX의 비열등성을 보이고자 하였다.
95% CI의 상한은 사전 정의된 비열등성 기준인 2보다 높았기 때문에 HA와 HB 환자 모두에서 이전 PPX(시험4322)에 대한 컨시주맙PPX(시험4307)의 비열등성은 확인되지 않았다. ABR 중앙값은 기존 PPX 대비 컨시주맙 PPX에서 수치적으로 비슷하거나 낮았다.

표 2-4 확증적 2 차 평가변수 – 치료된 자발적 및 외상성 출혈 에피소드 - 통계 분석 – HA 및 HB – 환자 내 분석셋트 - 시험 4307, CACO (OT stable woATexBR)

	Estimated mean ABR [95% CI]		ABR ratio [95% CI]
	Previous PPX (study 4322)	Concizumab PPX (trial 4307)	
Patients with HA (N = 29)	3.7 [2.51; 5.42]	5.1 [2.71; 9.65]	1.39 [0.73; 2.63]
Patients with HB (N = 22)	3.1 [2.07; 4.62]	5.4 [2.27; 12.91]	1.75 [0.81; 3.78]

Abbreviations: ABR = annualised bleeding rate; CI = confidence interval; HA = haemophilia A without inhibitors; HB = haemophilia B without inhibitors; OT stable woATexBR = On stable treatment without ancillary therapy excluding data before restart; PPX = prophylaxis.

출혈 횟수가 0이었던 환자의 수는 기존 PPX 대비 컨시주맙 PPX에서 HA에서는 유사했고(4307 37.9%, 4322 34.5%), HB에서는 더 높았다(4307 45.5%, 4322 31.8%).

기타 2차 평가변수:
기타 2차 출혈 관련 평가변수 (치료된 자발적 출혈 에피소드, 치료된 자발적 및 외상성 관절 출혈 에피소드, 치료된 자발적 및 외상성 표적 관절 출혈 에피소드의 수, 치료되거나 최료되지 않은 모든 자말적 및 외상성 에피소드의 수)의 결과와 모든 치료되지 않은 자발적 및 외상성 표적 출혈 에피소드의 평가 결과는 1차 평가변수의 결과와 일치하였으며, 이 결과는 HA, HB 환자에서 ABR을 감소시키는데 있어서

컨시주맙 PPX의 유효성을 추가로 뒷받침한다.

표 3-6 출혈 에피소드 - 보충적 2 차 평가변수 - 기술 통계 – HA, HB 및 HAwI+HBwI - full analysis set - 시험 4307 에서 CACO 시점 (OTwoATexBR) 및 4311 에서 PACO 시점(OTwoATexIR)

	Trial 4307						Trial 4311		
	HA			HB			HAwI + HBwI		
	No PPX	Concizumab PPX		No PPX	Concizumab PPX		No PPX	Concizumab PPX	
	Arm 1	Arm 2	Total	Arm 1	Arm 2	Total	Arm 1	Arm 2	Total
N in FAS and ADS	9	18	80	12	24	64	19	33	127
Person years of exposure in ADS	4.6	15.3	79.0	6.0	18.2	45.2	11.6	24.2	92.8
Treated spontaneous bleeding episodes									
Number of bleeding episodes	85	45	143	83	39	131	123	40	181
ABR									
Median	19.3	1.6	0.7	10.8	0.3	1.0	8.4	0.0	0.0
Mean (SD)	19.6 (18.0)	3.3 (5.2)	2.7 (5.5)	13.7 (14.0)	2.2 (3.6)	5.2 (13.8)	13.3 (16.3)	3.2 (11.7)	2.2 (7.4)
Min; Max	3.3; 63.0	0.0; 20.2	0.0; 37.1	0.0; 50.9	0.0; 11.7	0.0; 91.3	0.0; 58.2	0.0; 66.4	0.0; 66.4
P25; P75	7.2; 20.5	0.0; 4.1	0.0; 2.8	3.3; 17.8	0.0; 2.0	0.0; 3.9	3.9; 14.3	0.0; 1.3	0.0; 1.6
Treated spontaneous and traumatic joint bleeding episodes									
Number of bleeding episodes	86	52	174	80	47	157	124	47	204
ABR									
Median	13.0	2.9	0.7	10.0	1.3	1.3	6.5	0.0	0.0
Mean (SD)	19.4 (18.5)	3.6 (4.3)	3.0 (5.6)	13.8 (15.0)	2.7 (3.9)	4.4 (8.5)	14.9 (22.5)	3.4 (11.6)	2.3 (7.3)
Min; Max	2.2; 60.9	0.0; 15.5	0.0; 37.1	0.0; 50.9	0.0; 11.9	0.0; 52.2	0.0; 81.2	0.0; 66.4	0.0; 66.4
P25; P75	10.7; 28.3	0.0; 4.9	0.0; 3.5	3.3; 18.0	0.0; 4.0	0.0; 5.3	3.2; 13.1	0.0; 2.6	0.0; 2.5
Treated spontaneous and traumatic target joint[a] bleeding episodes									
Number of bleeding episodes	40	37	48	34	28	54	28	12	76
ABR									
Median	10.9	1.8	1.6	2.9	0.0	0.0	1.9	0.0	0.0
Mean (SD)	12.0 (12.2)	3.0 (3.8)	2.7 (3.7)	7.0 (8.5)	1.9 (3.3)	3.1 (8.4)	7.1 (15.8)	3.9 (12.7)	2.0 (6.9)
Min; Max	1.6; 37.0	0.0; 14.0	0.0; 14.0	0.0; 24.4	0.0; 11.9	0.0; 52.2	0.0; 51.7	0.0; 49.8	0.0; 49.8
P25; P75	2.1; 14.9	0.0; 3.5	0.0; 3.3	2.2 ; 10.0	0.0; 2.1	0.0; 3.2	0.0; 4.8	0.0; 1.3	0.0; 1.1
All treated and untreated spontaneous and traumatic bleeding episodes									
Number of bleeding episodes	131	101	339	128	72	259	181	136	426
ABR									
Median	27.9	3.9	2.6	16.5	3.2	3.9	10.9	2.6	2.2
Mean (SD)	29.7 (19.6)	6.3 (7.6)	5.4 (8.5)	21.3 (19.9)	4.1 (4.4)	8.1 (14.7)	19.4 (24.6)	7.0 (16.2)	4.6 (10.1)
Min; Max	3.3; 71.7	0.0; 29.5	0.0; 45.1	0.0; 63.9	0.0; 13.2	0.0; 91.3	0.0; 94.7	0.0; 83.0	0.0; 83.0
P25; P75	17.3; 30.4	1.6; 9.7	0.6; 5.7	5.4; 30.5	0.6; 5.1	1.3; 8.1	6.5; 20.2	0.0; 5.5	0.0; 5.0

Notes: Total = concizumab PPX (arms 1-4). P25/P75 is the 25th/75th percentile.
[a]'Treated spontaneous and traumatic target joint bleeds' only include patients having target joint(s) at baseline.

CACO 시점에서, 모든 기타 2차 출혈 관련 평가변수에 대하여 컨시주맙 PPX(1-4군) 환자에서 관찰된 전체ABR 중앙값은 HA 환자의 경우 0.7 −1.6, HB 환자의 경우 0.0 −1.3 사이였으며, 이는 1차 평가변수에 대한 기술적 결과와 일치한다(표3-6). 모든 치료된 및 치료되지 않은 자발적 출혈 및 외상성 출혈 에피소드의 평가에서, 컨시주맙 PPX (1-4군)에서 관찰된 전체 ABR 중앙값은 HA 환자의 경우 2.6, HB 환자의 경우 3.9였다. CACO 시점의 모든 출혈 관련 평가에서 컨시주맙 PPX(2군)에 대한 ABR 중앙값은 PPX를 실시하지 않은 군(1군)에 대한 ABR 중앙값보다 일관되게 낮았다.

치료된 출혈 에피소드가 없는 환자

투여 시작부터 24주까지 출혈 에피소드가 없는 환자의 수를 평가하였다. 투여 첫 24주 이내에 치료된 자발적 및 외상성 출혈 에피소드가 없는 환자의 비율은 컨시주맙 PPX 투여군이 PPX를 실시하지 않은 군에 비해 더 높았다. (HA: 0% vs. 33.3%. HB: 8.3% vs. 37.0%)

표 3-10 출혈 에피소드 - 투여 시작 후 24 주 이내에 치료된 자발적 및 외상성 출혈 에피소드가 0 인 환자 - 요약 – HA, HB 및 HAwI+HBwI - full analysis set - 시험 4307 에서 CACO 시점 (OTwoATexBR) 및 4311 에서 PACO 시점 (OTwoATexIR)

	Trial 4307						Trial 4311		
	HA			HB			HAwI + HBwI		
	No PPX	Concizumab PPX		No PPX	Concizumab PPX		No PPX	Concizumab PPX	
	Arm 1 N (%)	Arm 2 N (%)	Arms 2-4 N (%)	Arm 1 N (%)	Arm 2 N (%)	Arms 2-4 N (%)	Arm 1 N (%)	Arm 2 N (%)	Arms 2-4 N (%)
N in FAS	9	18	73	12	24	54	19	33	114
N in FAS and ADS	9 (100)	18 (100)	73 (100)	12 (100)	24 (100)	54 (100)	19 (100)	33 (100)	114 (100)
Zero Treated spontaneous and traumatic bleeds									
Yes	0	6 (33.3)	32 (43.8)	1 (8.3)	11 (45.8)	20 (37.0)	2 (10.5)	21 (63.6)	68 (59.6)
Yes, and completed 24 weeks	0	6 (33.3)	31 (42.5)	1 (8.3)	10 (41.7)	18 (33.3)	1 (5.3)	17 (51.5)	54 (47.4)
Yes, but discontinued before week 24	0	0	1 (1.4)	0	1 (4.2)	2 (3.7)	1 (5.3)	4 (12.1)	14 (12.3)
No	9 (100)	12 (66.7)	41 (56.2)	11 (91.7)	13 (54.2)	34 (63.0)	17 (89.5)	12 (36.4)	46 (40.4)

4) 안전성 결과

(1) 노출

CACO 및 56주 기준 시점에, 1-4군에서 144명의 환자가 투여 재개 후 새로운 컨시주맙 투여요법에 노출되었다(OTwoATexBR): 투여가 재개되었을 때 무작위배정/할당된 환자 127명과 연장 기간에 참여하여 컨시주맙에 노출된 1군의 환자 17명이 포함된다. 1-4군에서, CACO 시점에서 HA 환자 80명과 HB 환자 64명의 전체 컨시주맙 노출은 79.0 및 45.2 환자-인년이였다.

시험을 재시작한 후, OTexBR의 HA 환자 73명이 컨시주맙에 노출되었다 (2군-4군). 3군의 환자 두 명은 시험에서 철회하였고, 용량 조절을 받지 않았다. 남은 71명의 환자 중, 54명 (76.1%) 는 0.20mg/kg을 유지하였고, 13명 (18.3%)는 0.25mg/kg으로 증량하였고, 4명 (5.6%)는 0.15mg/kg으로 감량하였다.

Table 10-3 Concizumab maintenance dose level - summary - HA - OTexBR - safety analysis set

	Concizumab PPX			Total
	(arm 2) N (%)	(arm 3) N (%)	(arm 4) N (%)	N (%)
Number of patients	18	9	46	73
Maintenance dose level				
N	18	7	46	71
0.15 mg/kg	1 (5.6)	0	3 (6.5)	4 (5.6)
0.20 mg/kg	12 (66.7)	6 (85.7)	36 (78.3)	54 (76.1)
0.25 mg/kg	5 (27.8)	1 (14.3)	7 (15.2)	13 (18.3)

HA: haemophilia A, PPX: prophylaxis, OTexBR: On-treatment without data before restart.
N: number of patients, %: percentage of patients.
The following patients missed the maintenance dose: [redacted].

HB의 경우, 시험을 재시작한 후 OTexBR에 54명이 컨시주맙이 노출되었다 (2군-4군). 총 4명의 환자 (2군 1명, 4군 3명)가 시험을 중단하였고, 나머지 50명의 환자 중 27명 (54.0%)는 0.20mg/kg을 유지하였고, 18명 (36.0%)은 0.25mg/kg으로 증량하였고, 5명 (10.0%)는 0.15mg/kg으로 감량하였다.

Table 10-4 Concizumab maintenance dose level - summary - HB - OTexBR - safety analysis set

	Concizumab PPX			Total
	(arm 2) N (%)	(arm 3) N (%)	(arm 4) N (%)	N (%)
Number of patients	24	0	30	54
Maintenance dose level				
N	23	0	27	50
0.15 mg/kg	1 (4.3)	0	4 (14.8)	5 (10.0)
0.20 mg/kg	13 (56.5)	0	14 (51.9)	27 (54.0)
0.25 mg/kg	9 (39.1)	0	9 (33.3)	18 (36.0)

HB: haemophilia B, PPX: prophylaxis, OTexBR: On-treatment without data before restart.
N: number of patients, %: percentage of patients.
The following patients missed the maintenance dose: [redacted].

(2) 이상사례

본 시험에서의 컨시주맙 안전성은 OT, OTexBR 세트를 이용하여 분석하였다. 컨시주맙 PPX 군(arm2)에서 더 높은 비율의 환자들이 TEAE를 경험하였다.

HA 환자는 예방요법을 실시하지 않은 1군에서 2건의 이상사례가 보고되었으며 (22.2%), HB 환자는 예방요법을 투여받지 않은 1군에서 13건의 AE(33.3%)가 보고되었다. 컨시주맙을 투여받은 1-4군 환자에서 보고된 AE는 408 건이었다 (68.9%). 모든 투여군에서, 대부분의 AE는 경증 혹은 중등도로, 심각하지 않았으며, 시험 약물과 연관되었을 가능성이 낮다고 평가되었다.

가장 흔하게 보고된 치료와 관련성 있는 (possibly, probably) 이상사례는 주사부위 홍반, 주사부위 반응, 프로트롬빈 1+2 상승, 피브린 d-dimer 상승이었다.

Table 12-1 Adverse events - overview - by haemophilia type - summary - HA, HB and HA+HB - OT - safety analysis set

	Concizumab (arms 1-4)								
	HA			HB			Total		
	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]
N in SAS	87			64			151		
N in SAS and ADS	87	(100)		64	(100)		151	(100)	
PYE	87.0			47.0			133.9		
Total events	62	(71.3)	235 [2.7]	42	(65.6)	173 [3.7]	104	(68.9)	408 [3.0]
Serious									
Yes	7	(8.0)	12 [0.1]	7	(10.9)	10 [0.2]	14	(9.3)	22 [0.2]
No	61	(70.1)	223 [2.6]	39	(60.9)	163 [3.5]	100	(66.2)	386 [2.9]
Severity									
Severe	5	(5.7)	7 [0.1]	5	(7.8)	8 [0.2]	10	(6.6)	15 [0.1]
Moderate	21	(24.1)	36 [0.4]	17	(26.6)	27 [0.6]	38	(25.2)	63 [0.5]
Mild	58	(66.7)	192 [2.2]	36	(56.3)	138 [2.9]	94	(62.3)	330 [2.5]
Relationship to trial product									
Probable	18	(20.7)	31 [0.4]	13	(20.3)	29 [0.6]	31	(20.5)	60 [0.4]
Possible	17	(19.5)	22 [0.3]	8	(12.5)	9 [0.2]	25	(16.6)	31 [0.2]
Unlikely	57	(65.5)	182 [2.1]	37	(57.8)	133 [2.8]	94	(62.3)	315 [2.4]
Missing				2	(3.1)	2 [0.0]	2	(1.3)	2 [0.0]
Outcome									
Fatal	1	(1.1)	1 [0.0]	0			1	(0.7)	1 [0.0]
Not recovered/not resolved	30	(34.5)	49 [0.6]	18	(28.1)	37 [0.8]	48	(31.8)	86 [0.6]
Recovered/resolved with sequelae	4	(4.6)	4 [0.0]	0			4	(2.6)	4 [0.0]
Recovering/resolving	9	(10.3)	12 [0.1]	3	(4.7)	3 [0.1]	12	(7.9)	15 [0.1]
Recovered/resolved	57	(65.5)	168 [1.9]	40	(62.5)	132 [2.8]	97	(64.2)	300 [2.2]
Unknown	1	(1.1)	1 [0.0]	1	(1.6)	1 [0.0]	2	(1.3)	2 [0.0]
Action taken to trial product									
Drug withdrawn	4	(4.6)	6 [0.1]	2	(3.1)	2 [0.0]	6	(4.0)	8 [0.1]
Drug interrupted	11	(12.6)	14 [0.2]	5	(7.8)	5 [0.1]	16	(10.6)	19 [0.1]
Dose reduced	0			1	(1.6)	1 [0.0]	1	(0.7)	1 [0.0]
Dose increased	0			1	(1.6)	1 [0.0]	1	(0.7)	1 [0.0]
Dose not changed	54	(62.1)	187 [2.1]	36	(56.3)	147 [3.1]	90	(59.6)	334 [2.5]
Unknown	0			0			0		
N/A	15	(17.2)	28 [0.3]	7	(10.9)	8 [0.2]	22	(14.6)	36 [0.3]
Missing				5	(7.8)	9 [0.2]	5	(3.3)	9 [0.1]
AESI									
Thromboembolic events	2	(2.3)	4 [0.0]	0			2	(1.3)	4 [0.0]
Events with additional data collection									
Hypersensitivity type reaction	0			0			0		
Injection site reaction	11	(12.6)	13 [0.1]	12	(18.8)	27 [0.6]	23	(15.2)	40 [0.3]
Medication error	1	(1.1)	2 [0.0]	3	(4.7)	3 [0.1]	4	(2.6)	5 [0.0]

(3) 흔하게 발생하는 이상사례/ 기관계별 이상사례 분석

5% 이상의 환자에서 발생한 이상사례는 그림 2-5에 나타냈다. 컨시주맙 투여군 (1-4군)에서 가장 흔하게 발생한 이상사례는 COVID-19, 피브린 D-이합체 증가, 및 상기도감염이었다.

(4) 이상사례의 중증도

모든 투여군에서, 대부분의 AE는 경증 혹은 중등증이었다. 컨시주맙을 투여받은 환자 (1군-4군) 10명 (6.6%)에서 중증 AE 15건이 보고되었다. (HA: 5명, 7건, 0.1AE/PYE, HB: 5명, 8건, 0.2AE/PYE). 1군에서는 3명의 환자에서 4건의 중증 AE가 보고되었다 (0.3AE/PYE). (Table 12-1). 대부분의 중증 AE는 컨시주맙과 관련되었을 가능성이 낮거나, 회복된 것으로 기록되었다. 컨시주맙 치료를 받은 환자 3명에서 보고된

3건의 중증 AE (2명의 환자에서 보고된 2건의 복강 내 출혈: 1건은 치명적이었음, 1건의 급성 심근경색)가 보고되었다. 치명적이지 않았던 사건 2건은 모두 약물을 중단하고 해결되었다.

(5) 임상시험약과의 연관성

대부분의 AE (77.2%)는 연구자에 의해 컨시주맙과 연관되었을 가능성이 낮은 것으로 평가되었다. 47명의 환자에서 보고된 91개의 AE가 컨시주맙과 관련성이 있는 것으로 보고되었다 (Table 12-1). 컨시주맙 PPX를 받은 HA와 HB 환자에서 발생율은 서로 유사했다. 주사 부위 반응 (주로 주사 부위 홍반), 피브린 D-dimer 상승 (11건), 프로트롬빈 1+2 상승 (10건을 제외한 대부분의 AE는 1명 또는 2명의 환자에서만 보고되었다.

14.3.1.13 Adverse events - possibly or probably related to trial product - by system organ class and preferred term - summary - HA, HB and HA+HB - OT - safety analysis set

	Concizumab (arms 1-4)								
	HA			HB			Total		
	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]
N in SAS	87			64			151		
N in SAS and ADS	87	(100)		64	(100)		151	(100)	
PYE		87.0			47.0			133.9	
Total events	29	(33.3)	53 [0.6]	18	(28.1)	38 [0.8]	47	(31.1)	91 [0.7]
General disorders and administration site conditions	11	(12.6)	12 [0.1]	13	(20.3)	27 [0.6]	24	(15.9)	39 [0.3]
Injection site erythema	3	(3.4)	4 [0.0]	3	(4.7)	9 [0.2]	6	(4.0)	13 [0.1]
Injection site reaction	2	(2.3)	2 [0.0]	4	(6.3)	6 [0.1]	6	(4.0)	8 [0.1]
Injection site rash	1	(1.1)	1 [0.0]	1	(1.6)	5 [0.1]	2	(1.3)	6 [0.0]
Injection site bruising	1	(1.1)	1 [0.0]	1	(1.6)	2 [0.0]	2	(1.3)	3 [0.0]
Injection site haematoma	1	(1.1)	1 [0.0]	2	(3.1)	2 [0.0]	3	(2.0)	3 [0.0]
Injection site pain	1	(1.1)	1 [0.0]	1	(1.6)	1 [0.0]	2	(1.3)	2 [0.0]
Injection site pruritus	1	(1.1)	1 [0.0]	1	(1.6)	1 [0.0]	2	(1.3)	2 [0.0]
Fatigue	1	(1.1)	1 [0.0]	0			1	(0.7)	1 [0.0]
Injection site nodule	0			1	(1.6)	1 [0.0]	1	(0.7)	1 [0.0]
Investigations	12	(13.8)	23 [0.3]	5	(7.8)	6 [0.1]	17	(11.3)	29 [0.2]
Fibrin D dimer increased	8	(9.2)	9 [0.1]	2	(3.1)	2 [0.0]	10	(6.6)	11 [0.1]
Prothrombin fragment 1.2 increased	7	(8.0)	9 [0.1]	1	(1.6)	1 [0.0]	8	(5.3)	10 [0.1]
Fibrinolysis	2	(2.3)	2 [0.0]	1	(1.6)	1 [0.0]	3	(2.0)	3 [0.0]
Aspartate aminotransferase increased	0			1	(1.6)	1 [0.0]	1	(0.7)	1 [0.0]
Blood alkaline phosphatase increased	0			1	(1.6)	1 [0.0]	1	(0.7)	1 [0.0]
Hepatic enzyme increased	1	(1.1)	1 [0.0]	0			1	(0.7)	1 [0.0]
Prothrombin level increased	1	(1.1)	1 [0.0]	0			1	(0.7)	1 [0.0]
Von Willebrand's factor antigen increased	1	(1.1)	1 [0.0]	0			1	(0.7)	1 [0.0]
Skin and subcutaneous tissue disorders	3	(3.4)	5 [0.1]	1	(1.6)	1 [0.0]	4	(2.6)	6 [0.0]
Pruritus	2	(2.3)	3 [0.0]	0			2	(1.3)	3 [0.0]
Dermatitis atopic	1	(1.1)	1 [0.0]	0			1	(0.7)	1 [0.0]

Adverse events - possibly or probably related to trial product - by system organ class and preferred term - summary - HA, HB and HA+HB - OT - safety analysis set

	Concizumab (arms 1-4)								
	HA			HB			Total		
	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]
Erythema	1	(1.1)	1 [0.0]	0			1	(0.7)	1 [0.0]
Umbilical erythema	0			1	(1.6)	1 [0.0]	1	(0.7)	1 [0.0]
Blood and lymphatic system disorders	2	(2.3)	2 [0.0]	1	(1.6)	1 [0.0]	3	(2.0)	3 [0.0]
Neutropenia	2	(2.3)	2 [0.0]	0			2	(1.3)	2 [0.0]
Eosinophilia	0			1	(1.6)	1 [0.0]	1	(0.7)	1 [0.0]
Injury, poisoning and procedural complications	1	(1.1)	1 [0.0]	2	(3.1)	2 [0.0]	3	(2.0)	3 [0.0]
Contusion	1	(1.1)	1 [0.0]	0			1	(0.7)	1 [0.0]
Incorrect dose administered	0			1	(1.6)	1 [0.0]	1	(0.7)	1 [0.0]
Overdose	0			1	(1.6)	1 [0.0]	1	(0.7)	1 [0.0]
Vascular disorders	2	(2.3)	3 [0.0]	0			2	(1.3)	3 [0.0]
Deep vein thrombosis	1	(1.1)	1 [0.0]	0			1	(0.7)	1 [0.0]
Hypertension	1	(1.1)	1 [0.0]	0			1	(0.7)	1 [0.0]
Superficial vein thrombosis	1	(1.1)	1 [0.0]	0			1	(0.7)	1 [0.0]
Cardiac disorders	2	(2.3)	2 [0.0]	0			2	(1.3)	2 [0.0]
Acute myocardial infarction	1	(1.1)	1 [0.0]	0			1	(0.7)	1 [0.0]
Tachycardia	1	(1.1)	1 [0.0]	0			1	(0.7)	1 [0.0]
Gastrointestinal disorders	1	(1.1)	1 [0.0]	1	(1.6)	1 [0.0]	2	(1.3)	2 [0.0]
Intra-abdominal haemorrhage	1	(1.1)	1 [0.0]	1	(1.6)	1 [0.0]	2	(1.3)	2 [0.0]
Ear and labyrinth disorders	1	(1.1)	1 [0.0]	0			1	(0.7)	1 [0.0]
Tinnitus	1	(1.1)	1 [0.0]	0			1	(0.7)	1 [0.0]
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1	(1.1)	1 [0.0]	0			1	(0.7)	1 [0.0]
Arthralgia	1	(1.1)	1 [0.0]	0			1	(0.7)	1 [0.0]
Nervous system disorders	1	(1.1)	1 [0.0]	0			1	(0.7)	1 [0.0]
Cognitive disorder	1	(1.1)	1 [0.0]	0			1	(0.7)	1 [0.0]

	Concizumab (arms 1-4)								
	HA			HB			Total		
	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1	(1.1)	1 [0.0]	0			1	(0.7)	1 [0.0]
Pulmonary embolism	1	(1.1)	1 [0.0]	0			1	(0.7)	1 [0.0]

(6) 사망 및 중대한 이상사례

사망

데이터 마감일까지, 컨시주맙 PPX를 받던 환자 1명이 사망하였다. 치명적인 복강내 출혈이 발생하여 사망하였으며, 시험자에 의해 시험약과 관련된 가능성이 있는 것으로(possible) 보고되었다. 데이터 마감일로부터 안전성 데이터 마감일까지 추가적으로 보고된 사망은 없었다.

Table 12-2 Adverse events with fatal outcome – safety analysis set

Patient ID (case number)/ Age/BMI/ Haemophilia subtype	Preferred term / Onset;End (study day[a])/ Period	Other relevant details (investigator reported)
Concizumab PPX		
[redacted]	Intra-abdominal haemorrhage/ Day 276;Day 276/ Follow-up (after treatment restart)	The patient was treated with concizumab PPX for approximately 8 months prior to event onset and was also treated with concizumab PPX in trial 4255.[b] The exact day of death is unknown, as the patient was found dead at home. Cause of death based on autopsy: 'bleeding to death by diffuse intraabdominal bleed of 1.7 L without a clearly localizable bleed source'. Alternative causality was reported as 'underlying disease severe haemophilia A'. There were no signs of venous or arterial thromboembolic event, no vascular rupture or dissection, no intestinal bleeding, no cerebral haemorrhage, no sign of traumatic effects, liver and spleen intact, no muscle or joint bleed. Current conditions: elevated blood pressure, haemophilic arthropathy both [redacted] joints, haemophilic arthropathy both [redacted] joints. Concomitant medications: Bisoprolol (since 2001) and COVID-19 vaccine. Investigator-judged causality: possible.

Notes: Age: Age in years (at event onset); BMI is at event onset; [a]Study day is calculated based on the treatment start date, either before the treatment pause (visit 2) for patients exposed to both the initial and new concizumab dosing regimen or after treatment restart (visit 2a) for patients exposed to only the new concizumab dosing regimen (see Section 9.5.1 for details);
[b]The patient had no reported bleeds while treated with concizumab PPX in trial 4255 and trial 4307.

중대한 이상사례

SAE의 수가 적고, SOC, PT 분류상 집중되지 않고 퍼져있었다. HA 또는 HB 환자에서 5% 이상의 빈도로 보고된 SAE는 없었다. 컨시주맙 PPX를 투여받은 환자 (1-4군) 중 14명 (9.3%) 가 22건의 SAE를 보고하였고 이는 모두 2-4군에 해당하는 환자였다. HA: 7명 (8.0%) 12건, HB: 7명 (10.9%) 10건. 컨시주맙 PPX를 받지 않은 1군 환자 중에서 보고된 SAE는 HA에서 0건, HB에서는 7건으로, 2명의 환자에서 보고되었다.

14.3.1.17 Serious adverse events - by system organ class and preferred term - summary - HA - OT - safety analysis set

	No PPX		Concizumab PPX											
	Arm 1		Arm 1		Arm 2		Arm 3		Arm 4		Arm 2-4		Total	
	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]
N in SAS	9		7		18		10		52		80		87	
N in SAS and ADS	9(100)		7(100)		18(100)		10(100)		52(100)		80(100)		87(100)	
PYE	4.6		2.9		15.5		13.3		55.3		84.1		87.0	
Total events	0		0		0		1(10.0)	1[0.1]	6(11.5)	11[0.2]	7(8.8)	12[0.1]	7(8.0)	12[0.1]
Cardiac disorders	0		0		0		1(10.0)	1[0.1]	1(1.9)	1[0.0]	2(2.5)	2[0.0]	2(2.3)	2[0.0]
Acute myocardial infarction	0		0		0		0		1(1.9)	1[0.0]	1(1.3)	1[0.0]	1(1.1)	1[0.0]
Cardiac failure	0		0		0		1(10.0)	1[0.1]	0		1(1.3)	1[0.0]	1(1.1)	1[0.0]
Gastrointestinal disorders	0		0		0		0		2(3.8)	2[0.0]	2(2.5)	2[0.0]	2(2.3)	2[0.0]
Intra-abdominal haemorrhage	0		0		0		0		1(1.9)	1[0.0]	1(1.3)	1[0.0]	1(1.1)	1[0.0]
Retroperitoneal haemorrhage	0		0		0		0		1(1.9)	1[0.0]	1(1.3)	1[0.0]	1(1.1)	1[0.0]
Infections and infestations	0		0		0		0		2(3.8)	2[0.0]	2(2.5)	2[0.0]	2(2.3)	2[0.0]
COVID-19	0		0		0		0		1(1.9)	1[0.0]	1(1.3)	1[0.0]	1(1.1)	1[0.0]
Pneumonia	0		0		0		0		1(1.9)	1[0.0]	1(1.3)	1[0.0]	1(1.1)	1[0.0]
Vascular disorders	0		0		0		0		1(1.9)	2[0.0]	1(1.3)	2[0.0]	1(1.1)	2[0.0]
Deep vein thrombosis	0		0		0		0		1(1.9)	1[0.0]	1(1.3)	1[0.0]	1(1.1)	1[0.0]
Superficial vein thrombosis	0		0		0		0		1(1.9)	1[0.0]	1(1.3)	1[0.0]	1(1.1)	1[0.0]
Injury, poisoning and procedural complications	0		0		0		0		1(1.9)	1[0.0]	1(1.3)	1[0.0]	1(1.1)	1[0.0]
Craniocerebral injury	0		0		0		0		1(1.9)	1[0.0]	1(1.3)	1[0.0]	1(1.1)	1[0.0]
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0		0		0		0		1(1.9)	1[0.0]	1(1.3)	1[0.0]	1(1.1)	1[0.0]
Haematoma muscle	0		0		0		0		1(1.9)	1[0.0]	1(1.3)	1[0.0]	1(1.1)	1[0.0]
Nervous system disorders	0		0		0		0		1(1.9)	1[0.0]	1(1.3)	1[0.0]	1(1.1)	1[0.0]

Serious adverse events - by system organ class and preferred term - summary - HA - OT - safety analysis set

	No PPX		Concizumab PPX											
	Arm 1		Arm 1		Arm 2		Arm 3		Arm 4		Arm 2-4		Total	
	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]
Hemiparesis	0		0		0		0		1(1.9)	1[0.0]	1(1.3)	1[0.0]	1(1.1)	1[0.0]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0		0		0		0		1(1.9)	1[0.0]	1(1.3)	1[0.0]	1(1.1)	1[0.0]
Pulmonary embolism	0		0		0		0		1(1.9)	1[0.0]	1(1.3)	1[0.0]	1(1.1)	1[0.0]

14.3.1.18 Serious adverse events - by system organ class and preferred term - summary - HB - OT - safety analysis set

	No PPX		Concizumab PPX											
	Arm 1		Arm 1		Arm 2		Arm 3		Arm 4		Arm 2-4		Total	
	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]
N in SAS	12		10		24		0		30		54		64	
N in SAS and ADS	12(100)		10(100)		24(100)		0		30(100)		54(100)		64(100)	
PYE	6.0		3.0		18.3		0		25.7		44.0		47.0	
Total events	2(16.7)	7[1.2]	0		5(20.8)	8[0.4]	0		2(6.7)	2[0.1]	7(13.0)	10[0.2]	7(10.9)	10[0.2]
Gastrointestinal disorders	1(8.3)	1[0.2]	0		1(4.2)	1[0.1]	0		1(3.3)	1[0.0]	2(3.7)	2[0.0]	2(3.1)	2[0.0]
Enterocolitis	0		0		1(4.2)	1[0.1]	0		0		1(1.9)	1[0.0]	1(1.6)	1[0.0]
Intra-abdominal haemorrhage	0		0		0		0		1(3.3)	1[0.0]	1(1.9)	1[0.0]	1(1.6)	1[0.0]
Ascites	1(8.3)	1[0.2]	0		0		0		0		0		0	
Renal and urinary disorders	1(8.3)	1[0.2]	0		1(4.2)	2[0.1]	0		0		1(1.9)	2[0.0]	1(1.6)	2[0.0]
Urinary retention	0		0		1(4.2)	2[0.1]	0		0		1(1.9)	2[0.0]	1(1.6)	2[0.0]
Renal failure	1(8.3)	1[0.2]	0		0		0		0		0		0	
Injury, poisoning and procedural complications	0		0		2(8.3)	2[0.1]	0		0		2(3.7)	2[0.0]	2(3.1)	2[0.0]
Abdominal injury	0		0		1(4.2)	1[0.1]	0		0		1(1.9)	1[0.0]	1(1.6)	1[0.0]
Post procedural haematoma	0		0		1(4.2)	1[0.1]	0		0		1(1.9)	1[0.0]	1(1.6)	1[0.0]
Infections and infestations	1(8.3)	1[0.2]	0		1(4.2)	1[0.1]	0		0		1(1.9)	1[0.0]	1(1.6)	1[0.0]
Lower respiratory tract infection	0		0		1(4.2)	1[0.1]	0		0		1(1.9)	1[0.0]	1(1.6)	1[0.0]
COVID-19	1(8.3)	1[0.2]	0		0		0		0		0		0	
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1(8.3)	1[0.2]	0		1(4.2)	1[0.1]	0		0		1(1.9)	1[0.0]	1(1.6)	1[0.0]
Haemophilic arthropathy	0		0		1(4.2)	1[0.1]	0		0		1(1.9)	1[0.0]	1(1.6)	1[0.0]
Arthropathy	1(8.3)	1[0.2]	0		0		0		0		0		0	
Hepatobiliary disorders	1(8.3)	3[0.5]	0		0		0		0		0		0	

Serious adverse events - by system organ class and preferred term - summary - HB - OT - safety analysis set

	No PPX		Concizumab PPX											
	Arm 1		Arm 1		Arm 2		Arm 3		Arm 4		Arm 2-4		Total	
	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]
Hepatic failure	1(8.3)	1[0.2]	0		0		0		0		0		0	
Hepatorenal syndrome	1(8.3)	1[0.2]	0		0		0		0		0		0	
Liver disorder	1(8.3)	1[0.2]	0		0		0		0		0		0	
Nervous system disorders	0		0		1(4.2)	1[0.1]	0		0		1(1.9)	1[0.0]	1(1.6)	1[0.0]
Dizziness	0		0		1(4.2)	1[0.1]	0		0		1(1.9)	1[0.0]	1(1.6)	1[0.0]
Psychiatric disorders	0		0		0		0		1(3.3)	1[0.0]	1(1.9)	1[0.0]	1(1.6)	1[0.0]
Suicidal ideation	0		0		0		0		1(3.3)	1[0.0]	1(1.9)	1[0.0]	1(1.6)	1[0.0]

(7) 시험요법 중단으로 이어진 이상사례

시험 중단으로 이어진 이상사례

CSR 데이터 마감 시점에, AE로 인해 시험 참여를 철회한 환자는 없었다. 그러나, 1명의 사망한 환자가 있었고, AE로 인해 치료를 영구 중단한 환자 4명은 추후 의사 결정에 따라 시험을 중단하였다. (심부전, 급성 심근 경색, 복강내 출혈, 주사 부위 통증).

시험 약물 영구 중단으로 이어진 이상사례

컨시주맙 PPX군 (1-4군)에서 환자 6명(4.0%)이 on-treatment 기간 동안 시험 약물 영구 중단으로 이어진 AE 8건을 경험하였다. HA: 6건, 4명 (4.6%). HB: 2건, 2명 (3.1%). dl 중 6건의 AE는 시험약과의 관련성이 possible, probable로 평가되었으며, 7건은 중대한 이상반응이었으며, 그 중 4건은 AESI로 분류되었다.

시험 약물 일시 중단으로 이어진 이상사례

16명의 환자가 on-treatment 기간 동안 총 19건의 AE로 인해 컨시주맙 예방요법을 일시적으로 중단하였다. HA: 11명, 14건, HB: 5명, 4건. 모든 AE는 치료가 재시작되고 해결되었다. 대부분의 AE는 경증 혹은 중등증이었다. 나머지 2건의 중증 이상사례는 컨시주맙 PPX와 연관성이 낮은 것으로 (unlikely) 평가되었으며, HA 환자 1명에서 보고되었다. 이 환자는 이상사례로부터 회복되었다. 2건은 시험약과 연관되었을 가능성이 있다고(possible) 평가되었으며, 4건은 심각한 이상반응이나, 시험약과 관련성이 낮다고(unlikely) 평가되었다. 대부분의 이상사례는(10/19) COVID-19으로, 프로토콜에 따라 치료를 일시중단하였다.

(8) 특별 관심대상 이상사례

혈전색전 사건이 특별 관심 이상사례로 정의되었으며, MedDRA를 통해서도 조사하였다. 데이터 마감 시점까지, AESI로 보고되거나 MedDRA 조사에서 보고된 혈전색전 사건은 없었다.

시험 중단 전, 컨시주맙 PPX를 받은 환자 2명에서 4건의 중대한, 치명적이지 않은 혈전색전 사건이 발생하였고, 연구자로부터 AESI로 보고되었다(한 환자에서 급성 심근경색, 또 다른 환자에서 심부정맥혈전, 폐색전, 표재성 정맥 혈전증). MedDRA에서는 위 4건의 사건을 감지하였고, 1건의 반신 불완전 마비(hemiparesis)도 중대한 이상반응으로 감지되었다. 이 환자는 HA 환자로, 컨시주맙 PPX를 시작하고 약 1달 후에 반신 불완전 마비를 겪었다. 이 이상반응은 중증이었으며, 중증의 두개 뇌 손상과 함께 보고되었다. 환자는 계단에서 떨어졌으며, 두 이상반응 모두 컨시주맙 PPX와 관련성이 낮은 것으로 평가되었다(unlikely). 마비는 회복되지 않았으며, 두개 뇌 손상으로 인해 시험 약물을 영구중단하였다.

PPX를 실시하지 않은 1군에서는 혈전색전 사건이 보고되지 않았다.

(9) 임상실험실적 평가

임상실험실적 평가는 OTexBR 분석 세트를 대상으로 시행하였다. 혈액학적, 생물화학적, 응고 관련 파라미터들을 측정하였다. 생물화학적 파라미터: ALT, 알부민, ALP, AST, 크레아티닌, 총 빌리루빈, CRP, GGT 등을 조사하였다. 전반적으로, 임상시험의 주요 기간동안 컨시주맙 투여군 (2-4군) 과 PPX를 하지 않은 1군에서 임상적으로 유의미한 차이점은 관찰되지 않았다.

혈액학적 파라미터: 적혈구, 헤모글로빈, 백혈구, 혈소판, 각 백혈구 종류별 수치를 평가하였다. 전반적으로, 임상시험의 주요 기간동안 컨시주맙 투여군 (2-4군) 과 PPX를 하지 않은 1군에서 임상적으로 유의미한 차이점은 관찰되지 않았다. 평균 피브리노젠 수치는 안정적으로 유지되었으며, 시험의 주요 기간동안 기준 수치 내에 머물렀고, 컨시주맙 노출과 분명한 상관성을 보이지 않았다.

응고 관련 파라미터: 안티트롬빈, d-dimer, 프로트롬빈 1+2 단편, 피브리노젠, aPTT, PT, INR, 총 TFPI를 포함하였다. 컨시주맙 농도는 d-dimer와 프로트롬빈 1+2 단편과 양의 상관관계를 가졌고, 이는 컨시주맙의 지혈효과를 보여준다. 초기 상승이 있고 나서, 프로트롬빈 1+2 와 d-dimer 수치는 컨시주맙 PPX를 받은 2-4군의 HA, HB 환자에서 안정적으로 오랜 시간 동안 유지되었다. PPX를 실시하지 않은 1군에서, 두 지표는 시간에 따라 안정적으로 유지되었다.

D-dimer: HA의 경우, 컨시주맙 PPX 투여군 2~4군과 PPX 투여군 1군의 베이스라인 대비 24주차 D-dimer의 평균(표준편차) 변화는 각각 734(787)ng/mL와 -265(213) ng/mL였다. HB의 경우, 컨시주맙 PPX 투여군 2~4군과 PPX 투여군 1군의 베이스라인 대비 24주차 D-dimer의 평균(표준편차) 변화는 각각 704(841)ng/mL와 16 (826)ng/mL였다.

프로트롬빈 단편 1+2: HA의 경우, 컨시주맙 PPX 투여군 2~4군과 PPX 투여군 1군의 베이스라인 대비 24주차 평균(표준편차) 변화는 각각 514 (550)ng/mL와 0(40) ng/mL였다. HB의 경우, 컨시주맙 PPX 투여군 2~4군과 PPX 투여군 1군의 베이스라인 대비 24주차 평균(표준편차) 변화는 각각 362 (863)ng/mL와 5 (63)ng/mL였다.

총 TFPI 평균 수치는 베이스라인에서 약간 증가한 이후에 plateau에 도달하였다. 총 TFPI의 베이스라인부터 24주차까지의 평균 변화는 HA에서 컨시주맙 PPX군 (2-4군)에서 60.2 (74.3) ng/mL, PPX를 실시하지 않은 군 (1군)에서는 -7.1 (5.9)ng/mL이었다. HB에서의 24주차까지의 평균 변화는 PPX군 (2-4군)에서 50.2 (76.1) ng/mL, PPX를 하지 않은 군 (1군)에서는 -3.8 (8.2) ng/mL 였다.

시험의 주요 기간동안 HA와 HB 환자 모두에서, 컨시주맙 PPX 군 (2-4군) 과 PPX를 실시하지 않은 1군 사이에 피브리노젠과 기타 다른 응고 관련 파라미터에 주목할만한 차이점은 없었다.

(10) 활력징후, 신체검사 소견

평균 수축기/이완기 혈압, 맥박, 체온 등을 측정하였다. 베이스라인으로부터의 평균 변화는 1군과 2-4군 간에서로 유사했다. 컨시주맙 PPX를 받은 HA 환자 1명이 중대하지 않은 AE로 혈압상승을 보고하였다. 이는 경증이며, 컨시주맙과의 연관성이 낮은 것으로 (unlikely) 보고되었다.

1군 환자와 2군 환자 간에 활력징후에서 임상적으로 유의미한 위험 차이는 보고되지 않았다. 주요 기간 동안 1군의 중앙 수축기/이완기 혈압은 119/77mmHg (102-191/62-118mmHg)였고, 2군의 중앙 수축기/이완기 혈압은 122/80mmHg (101-150/53-103mmHg)였다. 베이스라인 대비 중앙 수축기/이완기 변화는 1군에서 3/1mmHg(-16-23/-9-22mmHg)였고, 2군에서는 2/1mmHg (-26-33/-17-32mmHg)였다. 전반적으로, 주요 기간동안 24주간 치료 후 두 치료군 모두 중앙 심박수는 73-76회/분 (55-129회/분)으로 유사했다. 베이스라인 대비 24주차 심박수 중앙 변화는 두 치료군 모두 -1회/분 (-29-50회/분)이었다.

8) 면역원성 결과

ADA는 컨시주맙에 노출된 모든 환자를 대상으로 평가하였으며, 컨시주맙에 노출된 환자라면 시험 중단 기간을 포함한 모든 기간에 대해 분석되었다. 컨시주맙에 노출된 환자 (1-4군) 151명 중, 18명 (11.9%)가 ADA 양성으로 검출되었다. 혈청 전환은 치료 시작과 재개 후 서로 다른 시점에서 발생하였다. 이 중 3명 (2.0%)은 치료 중단 기간 동안에만 ADA 양성이었고, ADA 역가는 매우 낮았다 (100-200). 5명 (3.3%)은 in-vitro 중화능이 있는 ADA에 양성이었으나, 임상적으로 분명한 영향을 끼치지 않았다. ADA 역가는 대부분 낮게 유지되었다(50-6400).

ADA는 출혈 양상, AE, PK, PD에 눈에 띄는 영향을 끼치지 않았다.

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

<Explorer 5: NN7415-4255>

억제인자가 없는 중중 A형 혈우병 환자에서의 컨시주맙 예방요법의 유효성과 안전성을 평가하는 다기관 임상시험 (2상)

1) 디자인 및 시험 모집단

컨시주맙 100mg/mL 0.15mg/kg을 매일 피하주사로 투여하였으며, 0.20mg/kg, 0.25mg/kg으로 증량할 수 있었다. 첫 2주간의 컨시주맙 0.15mg/kg 투여는 준비기간 (run-in)으로 여겨졌다. 시험의 주요 기간은 24주였다. 돌발출혈은 VIII인자 대체요법으로 치료하였다. 1차, 2차 임상적 개념 증명 기준은 추정 ABR의 95% CI 가 12 보다 낮은 경우, 효과가 있다고 판단하였다.

39명의 환자가 스크리닝되었고, 3명의 환자가 기준에 부합하지 않아 36명의 환자가 본 시험에 포함되었다. 그 중 4명은 시험 주요 기간 중에 중단하였다.

36명의 남성 환자의 평균 연령은 36.9세였고, 평균 체중은 77.0kg, 평균 BMI는 24.9 kg/m2 였다. 스크리닝 시점의 가장 흔한 병존질환은 기저 혈우병으로 인한 것이었다(관절병증,혈관절증,활막절제술). 31명의 환자가 스크리닝 전 12개월동안 예방요법을 받았다고 보고하였다.

2) 유효성

1차 유효성 평가변수는 치료 시작부터 최소 24주간 출혈 에피소드의 수였다. 마지막 투여에서의 추정 ABR은 7.0 [4.6;10.7] , ABR 중앙값은 4.5로, 1차 임상적 개념 증명 기준을 충족하였다. 시험 시작부터 추정된 ABR은 13.9[9.5,20.3], ABR 중앙값은 9.5로, 2차 임상적 개념 증명 기준은 충족하지 못했다. 컨시주맙 농도는 같은 용량에서도 환자간에 상당히 차이가 컸다. 컨시주맙 농도가 증가할수록, 유리 TFPI 수치가 낮아졌고, 내인성 트롬빈 생성 포텐셜은 정상 범위 내에 머물렀다. 베이스라인에서 24주까지의 SF-36v2의 신체 통증 점수, TSQM의 유효성, 편의성 점수는 향상되었다.

3) 안전성

29명의 환자가 130건의 이상사례를 보고하였다; 2명이 2건의 SAE를 보고하였다. 시험을 중단하거나, 시험약을 영구 중단하게 만든 이상사례는 없었다. 사망이나 혈전색전 사건은 보고되지 않았다. 14명의 환자 (38.9%) 가 25건의 주사 부위 반응을 보고하였다. 시험 중 FVIII을 사용한 돌발성 출혈 치료에 대해서는 안전성 이슈가 발견되지 않았다. 모든 컨시주맙 투여군에서 D-dimer와 피브린 1+2 수치가 증가하였으며, 컨시주맙의 응고 효과를 시사하였다. 실험실적 이상이나 활력징후 측면 안전성 이슈는 없었다. 3명의 환자에서 ADA가 발견되었지만, 분명한 효과는 없었다.

<Explorer 4, NN7415-4310>

억제인자를 보유한 A형 혈우병, B형 혈우병 환자에서의 컨시주맙 예방요법의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 공개, 대조시험 (2상)

1) 디자인 및 시험 모집단

컨시주맙 100mg/mL 0.15mg/kg을 매일 피하주사로 투여하였으며, 0.20mg/kg, 0.25mg/kg으로 증량할 수 있었다. 초기 부하 용량으로 0.5mg/kg을 투여하여 항정상태에 이르고자 하였다. 대조군은 rVIIa인자를 on-demand로 투여받았다. 시험의 주요 기간(24주)이 중료된 후, 연장 기간(-94주)에 참여하여 컨시주맙

PPX로 스위치하였다. 돌발출혈은 FVIIa인자 대체요법으로 치료하였다. 1차, 2차 임상적 개념 증명 기준은 치료 비율의 95% CI 가 1보다 낮은 경우, 효과가 있다고 판단하였다.
28명의 남성 혈우병 환자들이 스크리닝 되었고, 2명은 기준을 충족하지 못해 26명이 무작위배정되었다. 1명의 환자가 시험 주요 기간에서 탈락하였다.
베이스라인 시점에, 26명 남성 환자의 평균 연령은 36.5세, 평균 체중은 71.2kg, 평균 BMI는 24.2kg/m2이었다. 17명은 컨시주맙 투여군에, 9명은 대조군에 무작위배정되었다.

2) 유효성

1차 유효성 평가변수는 치료 시작부터 최소 24주간 출혈 에피소드의 수였다. 마지막 투여에서의 컨시주맙 추정 ABR은 4.5 [3.2;6.4], FVIIa와의 ABR 비율은 0.22 [0.13,0.36]으로, 1차 임상적 개념 증명 기준을 충족하였다. 시험 중 추정된 ABR은 5.4[3.8,7.6], FVIIa와의 ABR 비율은 0.26 [0.15,0.44]으로, 2차 임상적 개념 증명 기준을 충족하였다. 컨시주맙 농도는 같은 용량에서도 환자간에 상당히 차이가 컸다. 컨시주맙 농도가 증가할수록, 유리 TFPI 수치가 낮아졌고, 내인성 트롬빈 생성 포텐셜은 정상 범위 내에 머물렀다. 베이스라인에서 24주까지의 SF-36v2 점수가 향상되었다.

3) 안전성

컨시주맙을 투여받은 환자 17명 중 13명이 43건의 이상사례를, 대조군의 9명 중 7명의 환자가 18건의 이상사례를 보고하였다: 4명이 5건의 SAE를 보고하였다. 29명의 환자가 130건의 이상사례를 보고하였다; 2명이 2건의 SAE를 보고하였다. 시험을 중단하거나, 시험약을 영구 중단하게 만든 이상사례는 없었다. 사망이나 혈전색전 사건은 보고되지 않았다. 컨시주맙 투여 환자 4명 (23.5%)이 12건의 주사 부위 반응을 보고하였다.
3명의 환자에서 ADA가 발견되었지만, 분명한 효과는 없었다. 모든 컨시주맙 용량군에서 D-dimer와 피브린 1+2 수치가 증가하였으며, 컨시주맙의 응고 효과를 시사하였다. 다른 실험실적 이상이나 활력징후 측면 안전성 이슈는 없었다. 컨시주맙 투여군에 FVIIa를 투여하였을 때, 24시간 내에 보고된 이상사례는 없었다. 또한, 시험 중 FVIIa을 사용한 돌발성 출혈 치료에 대해서는 안전성 이슈가 발견되지 않았다.

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

<Explorer 6, NN7415-4322>

일상적 임상 치료 관행으로 치료받은 억제인자를 보유하거나 보유하지 않은 A형 혈우병 및 B형 혈우병 환자에 대한 전향적, 다국가, 비중재 연구

1) 배경

컨시주맙 개발 과정에서 혈우병 환자의 베이스라인 정보를 수집하기 위해 실시한 시험으로, 시험 등록부터 최대 115주까지 일상적 임상 치료 관행을 실시했을 때 출혈 에피소드 수를 조사하는 것이 목적이었다.
환자들은 의사 판단 하에 상업적으로 이용 가능한 일상적 임상 치료를 받았다. (환자에게 시험 약물이 제공되지 않았음)

2) 시험 모집단

총 231명의 HAwI, HBwI, HA, HB 환자가 스크리닝 되었다(HA/HB 147명, HAwI/HBwI 84명). HA/HB 147명 중 138명이 시험을 완료하였고, 9명 (6.1%)는 탈락하였다. HAwI.HBwI 84명의 환자 중 80명이 시험을 완료하였고, 4명 (4.8%)는 탈락하였다.

환자의 평균 연령은 30.2세, 평균 체중은 73.0kg, 평균 BMI는 24.7kg/m2이었다. 대부분의 환자 (65.4%)는 성인이었고(18-64세), 32.0%는 청소년(12-17세), 일부는(2.6%)는 65-84세에 속했다. 베이스라인에서, HAwI/HBwI 환자 107명은 예방적 치료를 받고 있었으며, 평균 ABR(SD)는 6.0이었다. 51명은 on-demand 치료를 받고 있었으며, 평균 ABR은 23.8(17.7) 이었다. HA/HB 환자 37명은 예방적 치료를 받고 있었으며, 평균 ABR은 21.3(35.2)였고, 55명은 on-demand치료를 받으며 평균 ABR이 26.2(34.5) 였다.

3) 유효성

HAwI, HBwI환자 147명 중, 108명 (73.5%) 1129건의 치료된 출혈 사건을 보고하였다. HA, HB환자 84명 중, 74명 (88.1%) 733건의 치료된 출혈 사건을 보고하였다. 혈우병 유형에 걸쳐, 대부분의 출혈은 외상성 또는 신체 활동에 의해 발생한 출혈에 뒤이어 발생한 자발성 출혈이었다. HA/HB on-demand 치료 환자에서의 추정 ABR(95% CI)는 각각 21.4(13.5; 33.9), 10.7(6.6; 17.3) 이었고, 예방요법을 받은 환자에서는 각각 4.2(3.1; 5.7), 2.3(1.6; 3.2)이었다. HAwI/HBwI on-demand 치료 환자에서의 추정 ABR (95% CI)는 각각 14.3(10.6; 19.3) 및 9.8(5.2; 18.3)이었고, 예방요법을 받은 환자에서는 각각 10.0(6.6; 15.1), 12.7(7.5; 21.8) 이었다.

4) 안전성

안전성 데이터에서는 임상적 관측에서 이상사례의 경향성이나 군집성은 확인되지 않았다.

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

<안전성 통합자료>

안전성 평가의 주요 근거는 HAwI, HBwI, HA 및 HB 환자를 대상으로 실시된 5건의 제1-3상 반복투여 시험으로 구성된 안전성 통합자료였다 (시험 4159, 4310, 4255, 4311 및 4307). 컨시주맙은 안전하고 내약성이 우수한 것으로 확인되었다.

1) 노출

총 320명의 HA, HB, HAwI 및 HBwI 환자가 반복 투여 시험 4307, 4255, 4311, 4310 및 4159에서 컨시주맙에 노출되었으며, 노출기간은 총 474.7 환자-노출-년(PYE)에 해당한다. 5건의 반복 투여 임상시험은 개발 프로그램 동안 컨시주맙에 대한 환자 노출의 대부분을 차지한다. HA와 HB 환자의 총 노출은 각각 195.8 PYE 및 73.5 PYE였으며, HAwI 및 HBwI 환자의 총 노출은 각각 121.3 PYE 및 84.0 PYE였다.

2) 이상사례

전반적으로, 4가지 혈우병 아형(HA, HB, HAwI 및 HBwI) 모두에서 컨시주맙 PPX 투여에 대해 동등한 안전성 및 내약성 프로파일이 관찰되었다. HAwI 및 HBwI 적응증에 대한 시판 허가 신청이 제출된 이후 새로운 안전성 우려는 확인되지 않았으며, 컨시주맙 PPX는-HA 및 HB 환자에게 안전하고 내약성이 우수한 것으로 판단된다. 대부분의 AE는 중대하지 않고 경증 또는 중등도였으며 대부분의 환자들은 각 임상시험의 자료 기준시점시까지 회복되었다. 임상시험 전체에서, SAE를 나타낸 환자의 비율은 13.2%(시험 4307)에서 20.0%(임상시험 4310)까지 다양했으며, 시험자 판단에 따르면 대부분의 SAE는 컨시주맙과 관련 가능성이 거의 없을 것으로 판단되었다. 전반적으로, 컨시주맙의 안전성 프로파일은 혈우병 아형 간에 일치하였다.

3) 안전성 중점사항 평가

(1) 혈전색전증 사건

안전성 통합 자료에서 컨시주맙 PPX 투여를 받은 사전 지정된 MedDRA 검색에서 320명의 환자 중 6명

(1.9%)이 총 11건의 혈전 색전증을 나타내었다. 혈전 색전증은 HAwI 및 HBwI 환자 각각 1명 및 HA 환자 4명에서 보고되었다. HB 환자에서 혈전 색전증은 보고되지 않았다. MedDRA 검색에서 확인된 11건의 AE 중 6건은 중대한 것으로 나타났으며, 그 중 3명의 환자에서 5건의 SAE가 AESI로 보고되었다(시험 4307에서 2명의 환자에서 4건, 시험 4311에서 1건).

투여 일시 중단 후 시험 4307 및 4311에 대한 56주 기준시점까지 혈전 색전증은 보고되지 않았으며, MedDRA 검색에 의해 확인된 모든 AE는 이전에 HAwI 및 HBwI 적응증에 대한 시판 허가 신청서에 포함되었다. 56주 기준시점 후 시험 4307에서 2건의 치명적이지 않은 중대한 혈전 색전증이 보고되었다. 시험 4616에서 신청 기준시점 전까지 혈전 색전증은 보고되지 않았다. 파종 혈관 내 응고(DIC) 또는 혈전성 미세 혈관 병증(TMA)의 사건은 어떤 임상시험에서도 보고되지 않았다.

(2) 과민반응

임상시험용 의약품 또는 관련 제품의 구성 성분에 대해 과민성이 있거나 의심되는 환자는 컨시주맙을 사용한 임상시험에서 제외되었다. 안전성 통합 자료에 대하여 소분류 표준 MedDRA 쿼리(SMQ) 검색 '과민 반응'을 사용한 사전 정의된 MedDRA 검색이 실시되었다. 29명(9.1%)의 환자에서 51건(PYE당 0.1건)의 AE를 확인하였다. 1건을 제외한 모든 AE는 중대하지 않았고 경증(43건) 또는 중등도(7건)였다. 대부분의 AE는 시험자에 의해 컨시주맙 PPX와 관련 가능성이 희박한 것으로 판단되으며, 환자 10명(3.1%)에서 보고된 23건의 AE가 컨시주맙 PPX와 관련 가능성이 있거나 가능성이 높을 것으로 판단하였다. 이들 중 대다수는 주사 부위 반응(주사 부위 발진 및 주사 부위 두드러기)이었다. 1건을 제외한 모든 사건은 결과가 '회복됨'으로 보고되었다. 2건의 과민반응은 영구 투여 중단으로 이어졌다.

(3) 주사부위반응

안전성 통합 집단에서, 사전 정의된 MedDRA 검색을 근거로 79명(24.7%)의 환자에서 총 159건의(PYE당 0.3건) 주사 부위 반응이 확인되었다. 주사 부위 반응(천자 부위 출혈) 1건을 제외한 모든 반응은 중대하지 않았고, 경증(159건 중 151건) 또는 중등도(159건 중 7건)였다. 3건을 제외한 모든 사건이 '회복됨' 또는 '회복 중' 결과로 보고되었다. 사건의 발현 시기에 대한 뚜렷한 경향성은 없었다. 컨시주맙을 포함한 모든 s.c. 주사 약물들은 주사 부위 반응이 예상된다.

(4) 투약 오류

안전성 통합 자료의 경우, 투약 오류의 AE를 다루기 위해 사전 정의된 MedDRA 검색이 정의되었다. 시험 4311, 4310, 4307, 4159에서 10명(3.1%)의 환자에서 총 12건의 투약 오류가 보고되었다:

(5) 간 이상사례

간 장애는 컨시주맙의 작용 기전 및 제거 기전(컨시주맙은 간 대사가 아닌 이화작용을 통해 제거됨) 및 혈우병의 병태생리학에 근거할 때 컨시주맙에 대한 임상 개발 프로그램에서 사전 지정된 안전성 관심 영역이 아니었다. 컨시주맙이 간 기능 전반의 생화학적 지표 평가에 근거하여 간 독성을 유발한다는 징후는 없다.

(6) 신장 이상사례

신장 이상사례 평가에 근거하였을 때, 혈우병 아형(HAwI, HBwI, HA 및 HB)에서 컨시주맙 PPX 투여 시 신장애의 위험이 증가하지 않았다. 신장 사건 6건 중 4건은 중대하지 않았고, 경증 또는 중등도였으며, 컨시주맙 PPX와 관련 가능성이 희박한 것으로 간주되었다.

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

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 4311) PPX를 실시하지 않는 경우와 비교한 컨시주맙 PPX의 우위는 치료된 자발적 및 외상성 출혈 에피소드 수의 1차 평가변수에 대해 확인되었으며, 사전 계획된 모든 민감도 분석은 1차 분석의 우위에 대한 결론의 견고성을 뒷받침하였고, 이는 1차 분석의 결과가 투여 중단에 의해 영향을 받지 않았음을 시사한다. 보충적 2차 출혈 관련 평가변수 (치료된 자발적 출혈 에피소드, 치료된 자발적 및 외상성 관절 출혈 에피소드, 치료된 자발적 및 외상성 표적 관절 출혈 에피소드)의 결과와 모든 치료되지 않은 자발적 및 외상성 표적 관절 출혈 에피소드에 대한 평가로부터 ABR은 컨시주맙 PPX를 투여한 HAwI 및 HBwI 환자들에서(2군) PPX를 실시하지 않는 군에 비해(1군) 통계적으로 유의하게 더 낮았다.
- 4307) 컨시주맙 PPX (2군)를 투여한 HA 및 HB 환자에서 PPX를 실시하지 않은 군(1군)에 비해 전반적으로 일관되고 통계적으로 유의한 ABR의 감소를 보였다. 컨시주맙 PPX 투여 환자 중 치료된 자발적 및 외상성 출혈 에피소드가 없는 HA 및 HB 환자의 비율이 PPX를 실시하지 않는 환자에 비해 더 높았다. HA 및 HB 환자의 출혈 에피소드 수를 줄이는 데 있어 컨시주맙 PPX는 임상적으로 유의한 효과를 보여주었다. 유효성의 장기적 지속성은 56주 기준 시점시 실시된 출혈 관련 평가에서 일관된 효과로 추가 확인되었다. HAwI 및 HBwI의 승인된 적응증에 대해 입증된 출혈 발생률의 감소는 시험 4307의 HA 및 HB 환자에서 관찰된 출혈률의 감소와 확실하게 일치한다 (시험 4311의 결과에 근거). 시험 4307의 HA 및 HB 환자에 대한 장기적 (56주 기준 시점) 효과의 지속성은 시험 4311의 56주 기준시점시 HAwI 및HBwI 환자에 대한 관찰과 전반적으로 일치한다. 확증적 2차 평가변수에서 이전 PPX(시험 4322)에 대한 컨시주맙 PPX(시험 4307)의 비열등성은 확인되지 않았지만, 이전 PPX에서 컨시주맙 PPX로 전환된 환자들은 최근 승인된 항-TFPI 요법인 마스타시맙(Hympavzi®)으로 전환한 환자와 동등한 추정 평균 ABR을 나타내었다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 전반적인 AE 패턴은 혈우병 환자집단에서 예상되는 것으로 간주되었으며, 컨시주맙을 투여받은 환자의 AE 프로파일은 안전성 통합집단을 구성하는 5건의 반복투여시험에서 전반적으로 일치하였다. 안전성 통합집단전체에서 하위군에 대한 평가결과, 새로운 안전성 우려사항이나 하위군에서 컨시주맙에 대한 뚜렷하게 다른 안전성 프로파일이 나타나지 않았다.
- 전체 안전성 통합 자료에서 PT별로 가장 자주 보고된 AE (전체의 ≥5%에서 보고됨)는 비인두염, COVID-19, 관절통, 두통, 피브린 D-이합체증가, 상기도감염, 발열, 주사 부위 홍반 및 프로트롬빈 절편 1+2 증가였다. 이 사건들은 대부분 경증의 중대하지 않은 사건들이었고 임상 시험용 의약품에 대한 조치없이 회복된 것으로 보고되었다. 의학적 평가를 바탕으로 과민성, 피브린 D-이합체증가, 프로트롬빈 절편 1+2 증가, 주사 부위 반응 및 가려움증과 같은 AE가 ADR로확인되었으며 컨시주맙에 대해 제안된 표시사항에 포함되었다.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- (억제인자를 보유한 혈우병) 억제인자를 보유하고 있는 혈우병환자에게 컨시주맙 투여 시 확인된 유

익성과 위해성 간의 균형은 양호한 것으로 판단된다. HAwI의 비인자 예방요법에는 헴리브라가 허가되어있으나, HBwI은 비인자 예방적 치료 요법이 특히 제한적인 상황이다. 알헤모 허가 시 HBwI 환자의 출혈 예방요법의 치료 선택폭이 확장될 것으로 기대된다. 컨시주맙 투여는 PPX를 실시하지 않은 경우에 비해 ABR이 86%로 통계적으로 유의하고 임상적으로 유의한 상대적 감소를 제공하였다. HAwI 및 HBwI에 대한 추정평균 ABR은 컨시주맙 PPX(2군)에서 1.7, PPX를 실시하지 않은 경우 (1군)에서 11.8이었으며, 기타 출혈 관련 평가변수, 건강과 관련된 삶의 질 및 컨시주맙에 대하여 인식되는 치료부담에 대한 결과는 긍정적이었다. 컨시주맙은 전반적으로 안전하고 내약성이 우수하였다. 결론적으로, 전체 자료를 근거로 할 때, 일상적인 컨시주맙 PPX는 HAwI 및 HBwI 환자의 출혈 에피소드를 효과적으로 예방하며, 두 혈우병 아형 모두에 대해 긍정적인 유익성-위해성 프로파일을 제공한다.

혈전, 과민반응, 피브린 D-이합체, 프로트롬빈 1+2 상승 등의 이상반응이 발생하였으며, 주사부위 반응, 두드러기가 가장 흔한 이상반응 중 하나였다. 혈전 및 출혈 위험은 컨시주맙 농도에 따른 개별 용량 설정을 통한 조절이 필요하여 용법용량에 반영하였다.

따라서 미충족 의학적 요구를 해결하는 컨시주맙은 억제인자를 보유하고 있는 혈우병 환자가 정상적인 삶에 가까운 생활을 할 수 있도록 함으로써 억제인자를 보유하고 있는 혈우병 환자의 치료에 상당한 기여와 개선을 나타낸다.

- (억제인자를 보유하지 않은 혈우병) HA 또는 HB 환자에게 컨시주맙 투여 시 확인된 유익성과 위해성 간의 균형은 양호한 것으로 판단된다.

  컨시주맙 투여는 PPX를 실시하지 않은 경우에 비해 ABR이 HA 환자에서 86%, HB 환자에서 79%로 통계적으로 유의하고 임상적으로 유의한 상대적 감소를 제공하였다. 기타 출혈 관련 평가변수, 건강과 관련된 삶의 질 및 컨시주맙에 대하여 인식되는 치료 부담에 대한 결과는 긍정적이었다. 컨시주맙은 혈전색전증 사건의 주요 위험이 있는 HA 및 HB 환자에서 전반적으로 안전하고 내약성이 우수하였다.

6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

- 별도 가교시험 미실시

  핵심 3상 임상시험(4307, 4311)에서 포함된 한국인 결과를 발췌하여 분석하였다.

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

Pharmacokinetics	Linear	Nonlinear	PK 시험 (3813 및 3981임상시험)은 AUC 및 Cmax로 측정한 컨시주맙에 대한 전신 노출이 용량 증가에 따라 용량 비례적 방식보다 더 크게 증가한다는 것을 보여주었다. 이러한 비선형의 PK 특성은 컨시주맙이 내피 세포 고정 TFPI에 결합하여 약물-표적 복합체를 제거할 때 발생하는 표적 매개 약물 분포 (TMDD)에 따른 것이다. 이는 포화 과정이며 TMDD에 의한 컨시주맙 제거 정도는 사용 가능한 내피 세포 고정 TFPI의 양에 따라 결정된다. 그 결과 낮은 컨시주맙 농도 (비선형

			경로가 우세함)에서 빠른 제거/높은 제거율이 발생하고 높은 컨시주맙 농도 (선형 경로가 우세함)에서 더 느린 제거/낮은 제거율이 발생하게 된다.
Pharmacodynamic	Flat	Steep	혈장 내 유리 TFPI는 컨시주맙 부하용량 투여 후 24시간 이내에 신속하게 감소하며 시간의 경과에 따라 낮은 수준으로 안정적으로 유지된다. 컨시주맙 PPX 투여 기간 중 평가된 유리 TFPI 혈장 수치의 기하 평균에 대한 컨시주맙의 영향에 있어 한국, 한국 및 일본 그리고 전체 환자 집단 간 차이가 관찰되지 않았다. 유리 TFPI 혈장 수치는 컨시주맙 혈장 농도의 증가에 따라 감소하였다. 유리 TFPI의 가장 현저한 감소는 컨시주맙 혈장 농도 ≥ 200 ng/mL에서 관찰되었으며, 유리 TFPI는 LLoQ (9.6ng/mL)에 근접하여 제안된 용법을 뒷받침하였다.
Metabolism	Minimal or Multiple pathways	Extensive, single pathway-genetic polymorphism	컨시주맙은 항체이며 다른 거대 단백질과 마찬가지로 주로 리소좀 단백질 분해에 의해 이화 작용을 받은 후 체내에서 제거되거나 체내에서 재사용된다. 컨시주맙은 TMDD를 통한 비선형 제거와 항체에 공통적인 Fc 수용체 결합을 통한 선형 제거 경로의 2가지 이화 (catabolic) 경로를 동시에 따를 것으로 예상된다. 이 두 가지 제거 경로는 컨시주맙의 서로 다른 농도에서 우세하다. 컨시주맙 대사는 여러 경로에 분산되어 있기 때문에 민족적 요인에 민감할 가능성이 희박하다. 또한, 컨시주맙은 약물 대사 CYP450 효소에 의해 대사되지 않으며 혈장 단백질에 유의하게 결합하지도 않는다. 따라서 ICH S6에 따라 체외 또는 체내 대사 또는 약물 상호 작용 시험이 수행되지 않았다. 유전적 다형성(genetic polymorphism) 역시 컨시주맙 대사에 영향을 미치지 않을 것으로 예상된다.
Bioavailability	High-moderate	Low	컨시주맙의 집단 PK 모델링에 근거할 때, 피하 투여된 컨시주맙의 생체이용률은 78%이다. 컨시주맙은 피하 투여되므로 식이 흡수의 영향에 민감하지 않다.
Protein Binding	Low-moderate	High	남아시아 집단에서 컨시주맙의 항원 결정기 부근에 다른 민족 집단에 비해 약간 더 높은 빈도의 대립유전자 변이(T147K)가 존재한다. TFPI-K2에 대한 컨시주맙의 항원 결정기는 전장 TFPI의 아미노산 E128, E129, D130, P131, R135, Y137, T139, Q149, C150, E151, R152, Q152, R152, R152, K154, L168에 해당하는 E10, E11, D12, D130, P131, R135, K36, L50으로 구성되는 것으로 확인되었다. T147은 컨시주맙 결합에 관여하는 TFPI의 아미노산 잔기로 직접 확인되지는 않지만, 트레오닌(T) 대신 이 위치에 있는 라이신 잔기(K)가 국소 구조에 영향을 미치고 잠재적으로 컨시주맙의 결합 특성을 변경할 수 있다는 점을 배제할 수 없다. T147K의 일반 대립유전자 빈도는 0.002인 반면, 남아시아 집단의 대립유전자 빈도는 0.01이며, 즉, 남아시아 인구의 2%가 147.12 위치에 라이신이 있다. 이 중 대부분은 이형 접합체이며, 분석된 41721명의 시험대상자 중 16명(0.04%)만 동형접합체이다. 따라서 TFPI에 대한 컨시주맙의 항원 결정기 내 다형성은 남아시아 집단에서도 낮을 것으로 판단되며, 컨시주맙은 한국의 시험대상자에서 다른 지역의 시험대상자와 동일한 결합력과

			유효성으로 TFPI와 결합하고 중화할 것으로 예상된다.
Drug interaction	Little	High	컨시주맙 예방 치료를 받고 있는 혈우병 환자의 혈장 내 aPCC 및 재조합 인자 rFVIIa, rFVIII 또는 rFIX를 사용하여 체외 및 생체외 약물-약물 상호 작용 시험을 실시하였다. 이러한 시험들은 임상적으로 유의한 약물-약물 상호작용을 시사하지 않았다. 컨시주맙은 피하 투여되므로, 식이의 영향은 제한적일 것으로 예상된다.
Drug-disease interaction	Low-medium	High	
Mode of Action	Non-systemic	Systemic	전신투여 제제임
Inappropriate Use	Low	High	컨시주맙은 A형 또는 B형 혈우병, 즉 내인성 FVIII 또는 FIX가 결핍된 환자를 위한 예방 요법으로 설계되었다. 환자는 의료 전문가로부터 적절한 교육을 받고 사용 지침을 읽은 후에 자가 투여 치료를 시작해야 한다. 따라서 노보 노디스크는 컨시주맙의 부적절한 사용 가능성이 매우 낮다고 판단한다.
Multiple-Co-medication	Low	High	컨시주맙은 돌발 출혈 치료를 위해 FVIII, FIX 또는 우회인자 제제(예: rFVIIa 또는 aPCC)를 사용하고 통증 관리를 위한 진통제를 사용할 가능성이 있는 혈우병 환자에게 사용하기 위한 약물이다. 이러한 환자들은 일반 집단에 비해 일반적으로 언급된 약물 외 다른 병용 약물을 사용할 가능성이 높지 않다. 또한 컨시주맙은 TFPI에 대한 특이적 항체이고 약물대사 CYP450 효소에 의해 대사되지 않으므로 여러 병용약물의 사용은 우려사항으로 판단되지 않는다(Sections 5.4 , 5.6 및 5.7). FVIII, FIX 또는 우회인자 제제(예: rFVIIa 또는 aPCC)로 추가적인 치료가 필요한 경증 및 중등증의 출혈에 대하여, 허가사항에 따른 투여 간격으로 승인된 가장 낮은 용량을 투여하는 것이 권장된다. 또한, aPCC의 경우에는 24 시간 내 100 U/kg 체중의 최대 용량이 권장된다. 중증 출혈의 경우 임상적 판단에 근거하여 의사의 평가 후 치료한다.

6.6.3. 가교자료평가

1) 분석대상군 분포

제3상 4311 임상시험 및 4307에서 한국인 총 10명의 환자, 한국 및 일본의 환자 집단에서 총 28명의 환자, 그리고 전체 환자 집단에서 총 289명의 환자가 무작위 배정되거나 임상 치료에 배정되었다.

억제인자를 보유하고 있는 A형 또는 B형 혈우병 환자(4311 임상시험)

4311임상시험의 한국인 HAwI 및 HBwI 환자 집단에는 총 2명의 환자가 무작위 배정되거나 시험약 치료군에 배정되었다 (컨시주맙 PPX군[2-4군] 또는 PPX 미실시군[1 군]). 이 중 1명은 1군에 포함되어 PPX를 실시하지 않았고 주요 기간을 완료하기 전에 임상시험을 중단하였으므로(보고된 사유는 동의의 철회) 연장 기간에 컨시주맙을 투여하지 않았다. 나머지 1명의 환자는 2군에서 컨시주맙 PPX를 투여 받았고 56주의 투여를 완료했지만, 56주 기준시점 이전에 투여를 중단하였다.

억제인자를 보유하지 않은 A형 또는 B형 혈우병 환자(4307 임상시험)

4307임상시험에 참여한 전체 국가의 HA 및 HB 환자 집단에서 총 156명의 환자가 무작위 배정되거나 시험약 치료군에 배정되었다(컨시주맙 PPX군[2-4군] 또는 PPX 미실시군[1 군]). 이 중 21명은 1군에 포함되어 PPX를 실시하지 않았고, 그 중 17명은 연장 기간에서 컨시주맙을 투여 받았다. 나머지 135명의 환자는 2-4군에서 컨시주맙 PPX를 투여받았고 그 중 112명은 56주 기준시점에 투여를 완료하였다(즉, 56주 기준시점 이전에 투여를 중단하지 않음).

4307임상시험에 참여한 한국인 HA 및 HB 환자는, 총 8명의 환자가 무작위 배정되거나 시험약 치료군에 배정되었다(컨시주맙 PPX군[2-4군] 또는 PPX 미실시군[1 군]). 이 중 1명은 1군에 포함되어 PPX를 실시하지 않았고 연장 기간에 컨시주맙을 투여하였다. 나머지 7명의 환자는 2-4군에서 컨시주맙 PPX를 투여받았으며, 이들은 모두 56주 기준시점에 투여를 완료하였다.

4311 임상시험에서 시험약을 투여받은 환자는 1명이므로, 검토서에는 4307 임상시험 위주로 한국인과 전체간의 자료를 정리하였다.

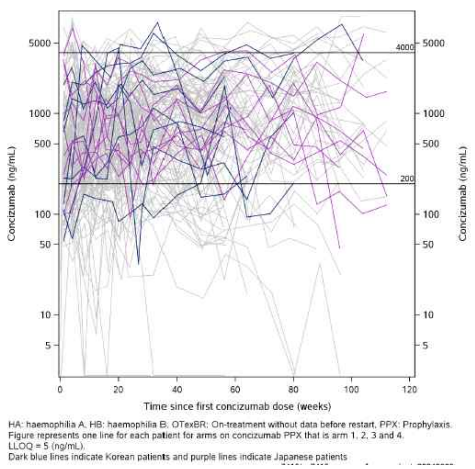
2) 약동학

4307 시험에서 전체 환자 집단과 비교하였을 때, 한국 및 일본 환자 집단에서 컨시주맙 PPX를 재개 후 용법용량으로 투여한 HA 및 HB 환자(1-4군)에 대하여 56주 기준시점까지의 시간의 경과에 따른 개별 컨시주맙 혈장 농도를 그림 3-2 에 제공하였다.

전체 임상시험 집단에 대한 컨시주맙 노출 범위는 56 주 기준시점 시까지 시간의 경과에 따라 안정적이었다. 한국 및 일본의 환자 집단에 대한 개별 컨시주맙 혈장 농도 시간 프로파일은 모든 국가의 전체 환자 집단과 뚜렷한 차이가 없었다. 1 mg/kg의 단회 부하용량 투여 후 컨시주맙 혈장 농도는 항정 상태 수준으로 신속하게 증가하였으며 일일 유지 용량에서도 이 수준을 유지했다.

제24주에 컨시주맙 PPX를 투여한 환자들 (1－4군; HA 및 HB)에 대한 Ctrough는 3개의 집단 간에 동등하였으며, 기하 평균 (기하 CV[%]) 값은 한국 환자 집단에서 616.6 (448.2) ng/mL, 한국 및 일본 환자 집단에서 594.3 (245.0) ng/mL, 전체 환자 집단에서 642.1 (198.7) ng/mL였다. Ctrough는 제56주에 유사한 수준으로 유지되었다(표 3-2).

그림 3-2 투여 전 최저 컨시주맙 혈장 농도 (ng/mL) (1–4 군) - spaghetti plot - HA+HB - OTexBR - 안전성 분석 세트 - 4307 시험 - 56-주 기준시점 - 한국 및 일본 환자 전체 환자



HA: haemophilia A; HB: haemophilia B; OTexBR: On-treatment without data before restart, PPX: Prophylaxis.
Figure represents one line for each patient for arms on concizumab PPX that is arm 1, 2, 3 and 4.
LLOQ = 5 (ng/mL).
Dark blue lines indicate Korean patients and purple lines indicate Japanese patients

표 3-2 투여 전 최저 컨시주맙 혈장 농도 (ng/mL) (1–4 군) - 기술 통계 - HA+HB - trial 4307 - OTexIR+OTexBR - 56 주 기준시점 - 안전성 분석 세트 - 한국 환자 vs 한국 및 일본 환자 vs 전체 환자

Parameter	Concizumab PPX (arms 1–4) Week 24	Concizumab PPX (arms 1–4) Week 56
Patients from Korea		
N in SAS and ADS	7	8
Geometric mean (CV[%])	616.6 (448.2)	1083.7 (166.4)
Min ; Max	31.6 ; 3150.0	158.0 ; 3880.0
Median	1280.0	1505.0
P25 ; P75	103.0 ; 2800.0	453.5 ; 2810.0
Patients from Korea and Japan		
N in SAS and ADS	16	17
Geometric mean (CV[%])	594.3 (245.0)	1058.5 (136.4)
Min ; Max	31.6 ; 3150.0	138.0 ; 4140.0
Median	556.5	1210.0
P25 ; P75	312.0 ; 2125.0	660.0 ; 2320.0
Patients from all countries		
N in SAS and ADS	133	118
Geometric mean (CV[%])	642.1 (198.7)	682.7 (239.1)
Min ; Max	2.5 ; 6850.0	2.5 ; 5430.0
Median	808.0	1023.5
P25 ; P75	323.0 ; 1490.0	317.0 ; 1890.0

3) 약력학 및 유효성

(1) 출혈 에피소드

4307임상시험의 컨시주맙 PPX(1-4군)를 투여한 환자에서 56주 기준시점 시 치료된 자발적 및 외상성 출혈 에피소드의 ABR 중앙값은 한국, 한국 및 일본 그리고 전체 환자의 3개 모든 집단에서 PPX를 실시하지 않은 환자 (1군)에 비해 낮았다. PPX를 투여받지 않았다가 컨시주맙 PPX로 전환한 1군 환자의 ABR 중앙값은 환자가 PPX를 투여 받지 않았을 때에 비해 PPX를 투여 받았을 때 낮았다.

표 3-8 치료된 자발적 및 외상성 출혈 에피소드 - 기술
통계 - HA+HB - trial 4307 - OTwoATexBR - 56 주 기준시점 - 전체 분석
세트 - 한국 환자 vs 한국 및 일본 환자 vs 전체 환자

	No PPX (arm 1)	Concizumab PPX (arm 2)	Concizumab PPX (arms 1–4)
Patients from Korea			
N in FAS and ADS	1	4	8
Person years of exposure in ADS	0.5	5.7	11.0
Weeks of exposure in ADS; Mean (SD)	-	74.7 (22.3)	71.8 (16.8)
Number of bleeding episodes	33	41	100
ABR – Median	71.7	2.0	6.3
ABR – P25 ; P75	71.7; 71.7	0.0; 16.8	1.3; 17.5
ABR – Mean (SD)	-	8.4 (14.2)	10.0 (11.0)
ABR – Min ; Max	71.7; 71.7	0.0; 29.5	0.0; 29.5
Patients from Korea and Japan			
N in FAS and ADS	1	4	17
Person years of exposure in ADS	0.5	5.7	28.5
Weeks of exposure in ADS; Mean (SD)	-	74.7 (22.3)	87.6 (21.6)
Number of bleeding episodes	33	41	124
ABR – Median	71.7	2.0	2.3
ABR – P25 ; P75	71.7; 71.7	0.0; 16.8	0.0; 4.7
ABR – Mean (SD)	-	8.4 (14.2)	5.4 (8.6)
ABR – Min ; Max	71.7; 71.7	0.0; 29.5	0.0; 29.5
Patients from all countries			
N in FAS and ADS	21	42	144
Person years of exposure in ADS	11.6	51.2	183.7
Weeks of exposure in ADS; Mean (SD)	28.9 (10.8)	63.6 (20.7)	66.5 (27.8)
Number of bleeding episodes	222	176	651
ABR – Median	16.2	2.0	1.9
ABR – P25 ; P75	6.5; 26.1	0.0; 4.7	0.0; 5.0
ABR – Mean (SD)	20.6 (18.2)	3.6 (5.2)	5.0 (10.7)
ABR – Min ; Max	0.0; 71.7	0.0; 29.5	0.0; 91.3

(2) 유리 TFPI

컨시주맙 PPX를 투여 받은 환자(1−4 군, HA 및 HB)에 대한 혈장 내 투여 전 유리 TFPI는 베이스라인에 비해 낮은 수준으로 감소했으며, 제24주에 한국 환자 집단의 경우 14.4 ng/mL, 한국 및 일본 환자 집단의 경우 11.8 ng/mL, 전체 환자 집단에 대해 11.1 ng/mL의 기하 평균값으로 3개 집단 간에 동등하였다. 투여 전 유리 TFPI 혈장 수치의 베이스라인 기하 평균은 3개의 집단 모두에서 동등하였다. 혈장 내 투여 전 유리 TFPI는 제56주에 낮게 유지되었고, 동등한 수준을 유지하였다.

(3) 트롬빈 피크

트롬빈 피크는 제6주 (방문 4a.1) 및 30주 (방문 9a.3)를 제외한 모든 방문에서 투여 전에 측정되었다. 컨시주맙 PPX를 투여 받은 환자 (1−4 군, HA 및 HB)에서 투여 전 트롬빈 피크 수치는 베이스라인에 비해 정상 혈장 범위 내에 속하는 수치로 증가하였으며, 제24주에 세 집단 간에 동등한 수준으로, 기하 평균값은 한국 환자 집단의 경우 65.5 ng/mL, 한국 및 일본 환자 집단의 경우 76.3 ng/mL, 전체 환자 집단은 81.3 ng/mL였다. 투여 전 트롬빈 피크 수치의 베이스라인 기하 평균은 세 집단 모두에서 동등하였다. 투여 전 트롬빈 피크는 제56주에서 정상 혈장 범위 내의 동등한 수준을 유지하였다. 제24주에 PPX를 실

시하지 않은(1군) 환자에서의 혈장 내 투여 전 트롬빈 피크는 세 집단 모두에서 베이스라인과 유사한 수준으로 안정적으로 유지되었다.

4) 안전성(4307 임상시험)

표 4-2 전체 이상사례의 개요 - HA+HB - trial 4307 - 투여(OT) 기간 - 56 주 기준시점 - 한국 환자 vs 한국 및 일본 환자 vs 전체 환자

	Patients from Korea		Patients from Korea and Japan		Patients from all countries	
AEs	N (%)	E (R)	N (%)	E (R)	N (%)	E (R)
Total events	7 (87.5)	22 (2.0)	17 (94.4)	84 (2.7)	118 (78.1)	528 (2.7)
			Severity			
Severe	0	0	0	0	16 (10.6)	22 (0.1)
Moderate	0	0	6 (33.3)	18 (0.6)	52 (34.4)	83 (0.4)
Mild	7 (87.5)	22 (2.0)	17 (94.4)	66 (2.1)	103 (68.2)	423 (2.2)
			Relation to trial product			
Probable	4 (50.0)	6 (0.5)	9 (50.0)	19 (0.6)	34 (22.5)	69 (0.4)
Possible	2 (25.0)	2 (0.2)	8 (44.4)	9 (0.3)	26 (17.2)	32 (0.2)
Unlikely	6 (75.0)	14 (1.3)	16 (88.9)	56 (1.8)	111 (73.5)	424 (2.2)
SAE	1 (12.5)	1 (0.1)	3 (16.7)	5 (0.2)	20 (13.2)	30 (0.2)
Fatal	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.0)
Treatment discontinued[a]	0	0	2 (11.1)	2 (0.1)	6 (4.0)	6 (0.0)
Thromboembolic events[b]	0	0	1 (5.6)	3 (0.1)	3 (2.0)	5 (0.0)
Hypersensitivity reaction[c]	2 (25.0)	2 (0.2)	5 (27.8)	6 (0.2)	10 (6.6)	16 (0.1)
Injection site reactions[d]	2 (25.0)	2 (0.2)	4 (22.2)	5 (0.2)	26 (17.2)	45 (0.2)
Medication errors[e]	0	0	0	0	4 (2.6)	4 (0.0)

- 4307 시험의 한국인 환자 집단에서 사망은 보고되지 않았다.
- 4307 시험의 한국인 환자 집단에서, 컨시주맙의 영구 중단으로 이어진 것으로 보고된 AE를 나타낸 환자는 없었다.
- 대부분의 AE는 한국 (87.5%), 한국 및 일본 (88.9%) 및 전체 (73.5%) 환자 집단에서 컨시주맙과 관련이 없는 것으로 평가되었다.
- 중대한 이상사례 : 한국인 환자 1명에서 COVID-19의 중대한 이상사례가 보고되었으나 경증이었고 회복되었으며 시험약과의 관계은 unlikely였다.

혈전색전성 사건 : 한국인에서 보고되지 않았다.

과민반응 : 전체적으로, MedDRA 검색에서 확인된 AE의 발생비는 낮았으며, 한국 환자집단 (발생비: 0.2), 한국 및 일본의 환자 집단 (발생비: 0.2)과 전체 환자 집단 (발생비: 0.1)에서 동등하였다. 4307 시험의 한국 환자 집단에서, 2명의 환자에서 총 2건의 AE가 MedDRA 검색에서 확인되었다. 보고된 사례는 PT '주사부위 발진' 및 '습진"으로 각 1명에서 1건씩 보고되었다. 두 사례 모두 중대하지 않고 경도의 중증도로 보고되었으며 결과는 회복되었다.

주사부위 반응 : 4307 시험의 한국 환자 집단에서 2명의 환자에서 총 2건의 AE가 MedDRA 검색에서 확인되었다. 보고된 이상사례 유형은 PT '주사 부위 멍', 및 '주사부위 발진'으로 각각 환자 1명당 1건이 발생하였다. 두 이상사례는 중대하지 않았고, 경증이었으며 결과는 회복되었다.

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 한국인은 4311 임상시험에 2명, 4307 임상시험에 8명이 포함되었으며, 이 중 시험약을 투여받은 한국인 대상자는 4311임상시험에 1명, 4307임상시험 8명(1명은 대조군이었으나 연장 기간에 컨시주맙을 투여받음)이었음. 4311임상시험은 제한된 한국인 수로 인하여 분석이 불가능한 것으로 판단되어 4307임상시험에 대한 자료를 중점적으로 검토하였음. 컨시주맙을 투여받은 한국인 대상자 9명은 모두 A형 혈우병 환자였으며, 1명의 청소년이 포함되었음.
- 투여 전 최저 컨시주맙 혈장 농도에 대한 한국인 결과는 다른 인종 그룹 대상자의 노출 범위 내에 포함되었음. 유효성 측면에서 4307 임상시험에서 한국인의 ABR이 전체 결과보다 높게 나타났으나, 이는 극단적 ABR 수치를 나타낸 1명의 영향이 있었음. 약력학 평가변수와 관련하여 24주에서 한국인과 전체군 모두에서 컨시주맙 투여 후 유리 TFPI는 감소하였으며, 트롬빈 피크는 증가함을 확인하였음. 안전성 프로파일은 한국 환자 집단 및 한국과 일본의 환자 집단에서 전체 환자 집단과 비교했을 때 전반적으로 유사하였음.

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 NN7415-4311(HAwI 및 HBwI) 및 NN7415-4307(HA 및 HB)로, on-demand 치료 대비 컨시주맙의 우월성을 평가하는 3상 임상시험임. 4311 및 4307 시험은 초기 1회 부하용량 1.0mg/kg 투여 후, 0.25mg/kg의 유지용량을 1일 1회 투여하는 것이었음. 그러나 시험 진행 중 혈전 색전 사건이 발생하였고, 컨시주맙 농도에 따라 개별 유지용량을 조정하는 방식으로 용량이 변경됨: <200ng/mL인 경우 0.25mg/kg, 200-4000ng/mL인 경우 0.20mg/kg, >4000 ng/mL인 경우 0.15mg/kg.
- 유효성의 타당성
  - NN7415-4311: 억제인자를 보유한 중증 A형 혈우병 또는 중등도 내지 중증 B형 혈우병 환자를 대상으로 수행한 NN7415-4311 임상시험에서 이 약은 1차 평가변수인 연간 출혈률(ABR)에서 컨시주맙 PPX를 투여한 군과 on-demand 치료를 실시한 군 간의 추정 ABR 비율은 0.14 [0.07; 0.29]95%CI (p<0.001)로 이 약이 on-demand 치료 대비 우월성을 입증하였음.
  - NN7415-4307: 억제인자를 보유하지 않은 A형 혈우병 또는 B형 혈우병 환자를 대상으로 수행한 NN7415-4311 임상시험에서 이 약은 1차 평가변수인 연간 출혈률(ABR)에서 HA, HB 각각에 대하여 혈액응고인자 대응요법(on-demand) 대비 우월성을 입증하였음. 혈액응고인자 예방요법(PPX) 대비 컨시주맙의 비열등성은 확증되지 못하였음. 비열등성은 연간 출혈률(ABR) 비의 95% 신뢰구간의 상한값이 2.0 미만인지 여부를 기준으로 평가하였으며 연간 출혈률(ABR)에 대한 추정비(95% CI)는 A형 혈우병의 경우 1.39(0.73; 2.63), B형 혈우병의 경우 1.75(0.81; 3.78)였음.
- 안전성의 타당성
  - 2건의 3상 임상시험(4311, 4307 - 각 56주까지), 2건의 2상 임상시험 (4255, 4310), 1건의 1상 임상시험(4159)을 안전성 통합 집단으로 구성하여 안전성 평가를 진행하였으며, 총 320명의 환자가 컨시주맙에 노출되었고, 474.7 환자-노출-년(PYE)에 해당함. 억제인자 보유 여부에 따라 안전 프로파일에 실질적인 차이가 관찰되지 않았음. 컨시주맙의 동정적 사용 프로그램(4807)에 포함되어 컨시주맙을 투여받은 환자의 안전성 정보를 수집하였음.

- 320명의 환자 중 255명(79.7%)의 환자가 1471건의 AE(PYE 당 3.1AE)를 보고함. 혈우병 아형 간에, 이상사례 발생률은 유사하였음.
- 3상 시험 진행 중 3명의 환자에서 혈전 색전증 사건이 발생하여 임상시험이 중단되었으며, 컨시주맙 투여 용량 변경을 비롯한 추가 완화 조치가 실시되었음. 시험 재개부터 56주 시점까지 새롭게 보고된 혈전색전증 사건은 없었음. 혈전색전증 관련 MedDRA 검색 결과 320명의 환자 중 6명(1.9%)이 총 11건이 보고되었음. 혈전 색전증 사건은 위해성 관리계획에 중요한 규명된 위해성으로 설정하였음.
- 전체 안전성 통합자료에서 가장 흔하게 보고된 AE는 COVID-19(14.7%), 비인두염(12.5%), 관절통(10.9%), 두통 및 상기도감염 (각 9.4%), 피브린 D-이합체 증가(9.1%), 발열(7.2%), 주사 부위 홍반(5.9%) 및 프로트롬빈 절편 1+2 증가(5.6%)였음. 대부분 경정의 중대하지 않은 사건이었고, 임상시험용 의약품에 대한 조치 없이 회복된 것으로 보고됨.

• 가교자료의 타당성 : 가교평가에 대한 심사자 의견 참고

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

• 미국(FDA) : 2024.12.20.
• 유럽(EMA) : 2024.12.13.
• 일본(PMDA) : 2023.09.25.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

• 헴리브라피하주사, 노보세븐알티주와의 비교자료 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	노보노디스크제약(주)	**허가일**	2026.05.28.
제품명	알헤모프리필드펜300mg/3 mL(컨시주맙)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	v1.1
주성분 및 함량	1 프리필드펜(3 밀리리터) 컨시주맙 300 밀리그램		
효능·효과	성인 및 소아(12세 이상)인 다음의 환자에서 출혈 빈도 감소 또는 예방을 위한 일상적인 예방요법 • 혈액응고 제8인자(FVIII)에 대한 억제인자를 보유한 A형 혈우병(선천성 제8인자 결핍) • 혈액응고 제8인자(FVIII)에 대한 억제인자를 보유하지 않은 중증 A형 혈우병(선천성 제8인자 결핍) • 혈액응고 제9인자(FIX)에 대한 억제인자를 보유한 B형 혈우병(선천성 제9인자 결핍) • 혈액응고 제9인자(FIX)에 대한 억제인자를 보유하지 않은 중증 및 중등증 B형 혈우병(선천성 제9인자 결핍)		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
혈전 색전증 사건	• 일반적 의약품 감시활동 • 추가적 의약품 감시활동	• 첨부문서(안) • 환자용 사용설명서 • 전문가용 설명자료 • 환자 알림 카드
2. 중요한 잠재적 위해성		
-	-	-
3. 중요한 부족정보		
-	-	-

* 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)