의약품 품목허가 보고서

접수일자		2019.03.27	접수번호	1) 20190044742 2) 20190045664 3) 20190045682 4) 20190045685
신청구분		신약(□ 최초, ■ 변경)		
신 청 인 (회사명)		㈜사노피-아벤티스코리아		
제 품 명		1) 프랄런트펜주75mg(알리로쿠맙) 2) 프랄런트펜주150mg(알리로쿠맙) 3) 프랄런트주75mg(알리로쿠맙) 4) 프랄런트주150mg(알리로쿠맙)		
주성분명 (원료의약품등록번호)		알리로쿠맙		
제조/수입 품목		수입		
제형/함량		기허가사항과 동일		
최종 허가 사항	허가일자	2017.01.20		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	기허가사항과 동일		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		붙임 참조		
허가부서		융복합혁신제품지원단 허가총괄팀	허가담당자	김미애, 남경탁, 오정원
심사부서		(안유)유전자재조합의약품과 (RMP)바이오의약품품질관리과	심사담당자	(안유) 송현, 백대현, 오호정 (RMP) 정유미, 김영림, 최승진
GMP* 평가부서		해당없음	GMP 담당자	해당없음

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

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

1.2 최종 허가사항

○ 효능・효과

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

○ 용법・용량

(기허가사항과 동일) 용량 이 약의 투여를 시작하기 전에, 고지혈증 또는 혼합형 이상지질혈증의 2차 원인 (예: 신장 증후군, 갑상선 기능 저하증)은 먼저 제거되어야 한다. 이 약은 2주에 1회 피하주사로 투여하며, 일반적인 시작 용량은 75mg이다. 단, LDL-콜레스테롤의 큰 감소(60% 이상)가 필요한 환자들에게는 150mg을 시작 용량으로 고려할 수 있다. 이 약의 용량은 기저 LDL-콜레스테롤 수치, 치료 목표 및 치료 반응과 같은 환자의 특성에 따라 개별적으로 조절할 수 있다. 보통 투여 시작 (또는 용량 적정) 4-8주 후에 지질 수치를 평가하여, 그에 따라 용량을 증감할 수 있다. 목표 LDL-콜레스테롤 감소치에 도달하기 위해 환자에게 필수적으로 요구되는 최저 용량을 투여해야 한다. 이 약의 투여를 잊은 경우 환자는 생각난 즉시 이 약을 투여하여야 하며, 이후부터는 기존에 정해진 투여일에 다시 투여하여야 한다. 특수환자군 - 간기능 장애 환자: 경증 및 중등도의 간장애 환자에 대한 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 중증의 간기능 장애 환자에의 투여에 대한 자료는 없다.

- 신기능 장애 환자: 경증 및 중등도의 신장애 환자에 대한 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 중증의 신기능 장애 환자에의 투여에 대한 자료는 제한적이다.
- 체중: 환자의 체중에 따른 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.
용법
이 약은 피하 주사용으로, 넓적다리, 복부 또는 상완 부위에 투여한다. 매 투여 시 마다 주사 부위를 순환하여 투여하는 것이 권고된다.
일광화상, 피부 발진, 염증, 피부 감염과 같은 활성 피부 질환이나 상처가 있는 부위를 통하여 이 약을 주사하여서는 안 된다.
이 약을 다른 약과 동일한 주사 부위에 함께 주사하여서는 안 된다.
이 약은 환자 스스로 주사하거나 또는 보호자가 주사할 수 있다. 그 전에 의료진으로부터 적합한 피하 주사법을 교육받아야 한다.

○ 사용상의 주의사항

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

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 알레르기 반응
이 약의 임상시험에서 과민반응, 동전습진, 두드러기, 과민혈관염과 같이 드물고 때때로 중대한 알레르기 반응뿐만 아니라, 가려움증을 포함한 일반적인 알레르기 반응이 보고된 적이 있다. 중대한 알레르기 반응의 징후나 증상이 나타나면, 반드시 이 약의 투여를 중단하고 적절한 대증요법을 시작해야 한다.

2) 신기능 장애
임상 시험에서 중증의 신기능 장애 환자(eGFR < 30 mL/분/1.73 m^2)에 투여한 경험은 제한적이었다. 이러한 환자에는 신중히 투여해야 한다.

3) 간기능 장애
중증의 간기능 장애 환자(Child-Pugh C)에 대한 시험은 수행되지 않았다. 이러한 환자에는 신중히 투여해야 한다.

3. 약물이상반응
안전성 프로파일 요약
가장 흔하게 발생한 약물이상반응은 국소 주사부위 반응, 상기도 징후 및 증상, 가려움증이었다. 치료 중단으로 이어진 가장 흔하게 발생한 약물이상반응은 국소 주사부위 반응이었다.
ODYSSEY OUTCOMES(장기간 심혈관계 임상 시험)에서 확인된 유일한 이상반응은 주사부위 반응이었다. ODYSSEY OUTCOMES 시험에서 안전성 프로파일은 3상 대조 임상시험에서 기술된 전반적인 안전성 프로파일과 일관되었다.
3상 임상시험에서 75 mg과 150 mg 용량 간 안전성 프로파일의 차이는 관찰되지 않았다.
약물이상반응의 목록
약물이상반응의 빈도는 3상 임상시험 통합자료의 발생률을 근거로 산출되었다.
약물이상반응은 신체 기관계에 따라 분류하였으며, 빈도는 다음과 같이 정의하였다: 매우 흔하게 (10 % 이상); 흔하게 (1 % 이상 10 % 미만); 흔하지 않게 (0.1 % 이상 1

% 미만); 드물게 (0.01 % 이상 0.1 % 미만); 매우 드물게 (0.01 % 미만), 알려지지 않음 (이용 가능한 자료로부터 추정할 수 없음)

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

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

*구강인두통, 콧물, 재채기 포함
**홍반/붉음, 가려움, 부기, 통증/압통 포함

1) 특정 이상사례
국소 주사부위 반응
이 약 투여군의 6.1 %에서, 위약 대조군의 4.1 %에서 홍반/붉음, 가려움증, 부기 및 통증/압통을 포함하는 국소 주사부위 반응이 보고되었다. 대부분의 주사부위 반응은 일시적이었고 경증이었다. 국소 주사부위 반응으로 인한 투여 중단율은 두 군간 유사하였다 (이 약 투여군 0.2 % vs. 위약군 0.3 %).
ODYSSEY OUTCOMES 시험에서, 위약 대조군에 비해 이 약 투여군에서 주사 부위 반응이 빈번하였다 (이 약 투여 군 3.8 % vs. 위약군 2.1 %).
전신 알레르기 반응
전신 알레르기 반응은 위약군 (7.0 %) 대비 이 약 투여군(8.1 %)에서 더 빈번하게 보고되었으며, 주로 가려움증의 발현율 차이 때문이었다. 가려움증 사례는 전형적으로 경증이며 일시적이었다. 또한 이 약의 대조 임상시험에서 과민반응, 동전습진, 두드러기, 과민혈관염과 같이 드물고 때때로 심한 알레르기 반응이 보고된 적이 있다. ODYSSEY OUTCOMES 시험에서, 일반 알레르기 반응은 두 군에서 유사(이 약 투여군 7.9 % vs. 위약군 7.8 %)하였으며, 가려움증 발현율의 차이는 없었다.
2) 특정 환자군
고령자: 75세 이상의 환자에서 안전성 문제가 관찰되지는 않았으나, 고령 환자군에 대한 자료는 제한적이다. 원발성 고콜레스테롤 혈증 및 혼합형 이상지질혈증 환자에 대한 3상 대조 임상시험에서 이 약을 투여 받은 65세 이상의 환자는 총 1158명(34.7 %), 75세 이상의 환자는 241명(7.2 %) 였다. ODYSSEY OUTCOMES 시험에서, 이 약을 투여 받은 65세 이상의 환자는 총 2505명(26.5 %), 75세 이상의 환자는 493명(5.2 %) 이었다. 고령에 따른 이 약의 안전성과 유효성의 유의한 차이는 관찰되지 않았다.
3) 25 mg/dL 미만의 LDL-콜레스테롤
모든 임상시험에서, 지질 저하 치료 배경요법은 시험 설계에 따라 조절할 수 없었다. 25 mg/dL (0.65 mmol/L) 미만의 LDL-콜레스테롤 (LDL-C) 수치는 기저 LDL-C 수치 및 이 약의 용량에 의존적이었다. 비록 이 약 시험에서 매우 낮은 LDL-C와 관련한 이상사례는 확인되지 않았지만, 매우 낮은 수치의 LDL-C의 장기적인 영향은 알려져 있지 않다. 지질 저하 치료제에 대한 임상시험, 관찰 연구 및 유전자 연구에서, 매우 낮은 LDL-C 수치와 당뇨병 발병 위험 증가 사이의 관련성이 언급되었다.
4) 면역반응 / 항약물항체(ADA)

ODYSSEY OUTCOMES 시험에서, 이 약 75 mg 및/또는 150 mg Q2W을 투여한 환자의 5.5 %, 위약군의 1.6 %에서 항약물항체 반응이 나타났으며, 이중 대부분은 일시적이었다. 지속적 ADA 반응이 이 약 투여군의 0.7 %, 위약군의 0.4 %에서 관찰되었다. 이 약 투여군의 0.5 %, 위약군의 0.1 % 미만에서 중화 항체(NAb) 반응이 관찰되었다. NAb를 포함한 ADA 반응은, 낮은 역가였고, ADA 음성인 환자에 비해 높은 국소 주사부위 반응 비율(7.5 % vs 3.6 %)을 제외하면, 이 약의 유효성 또는 안전성에 임상적으로 의미있는 영향을 주지 않았다. ADA의 존재 하에 지속적으로 이 약을 투여하는 것에 대한 장기 결과는 알려진 바 없다.
이 약 투여 시험의 통합 자료에서 ADA 및 NAb 검출의 발생률은 ODYSSEY OUTCOMES 시험에서의 결과와 유사하였다.
면역원성 자료는 항약물항체 분석 시험의 민감도와 특이성에 매우 의존적이다.
5) 국외 시판 후 경험에서, 독감 유사 증후군(Flu-like illness)(빈도불명)이 보고되었다.

4. 일반적 주의
이 약이 운전 및 기계 사용에 미치는 영향은 거의 없다.

5. 상호작용

1) 이 약이 다른 약물에 미치는 영향
이 약은 유전자재조합의약품으로써, 이 약의 약동학적 성질은 다른 약물 및 Cytochrome P450 효소들에 영향을 미치지 않을 것으로 예상된다.

2) 다른 약물이 이 약에 미치는 영향
스타틴 및 다른 지질 저하 치료제들은 이 약의 표적 단백질인 PCSK9의 생산을 증가시키는 것으로 알려져 있다. 이로 인해 목표-매개 청소율(target-mediated clearance)이 증가되고 이 약의 전신 노출은 감소된다. 이 약을 스타틴, 에제티미브 및 페노피브레이트와 병용 투여시, 이 약의 전신 노출은 단독요법 대비 각각 약 40%, 15%, 35% 감소된다. 그러나 이 약을 2주마다 투여하는 용법으로 투여할 때 LDL-C의 감소 효과는 유지된다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

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

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

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

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

8. 고령자에 대한 투여
고령자에 대한 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

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

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

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

12. 전문가를 위한 정보
1) 작용 기전
이 약은 완전 인간 단클론 항체(mAb)로서 전구단백질 전환 효소 섭틸리신 켁신 9형(PCSK9)에 특이적이고 높은 친화도로 결합한다. PCSK9은 간세포 표면에서 저밀도 지단백질 수용체(LDLR)와 결합하여, 간 내에서 LDLR의 분해를 촉진한다. LDLR 은 콜레스테롤이 풍부한 저밀도 지단백질(LDL) 입자가 순환 혈액에서 제거되는 주요 경로이며, 간의 LDL 흡수량은 순환 저밀도 지단백질 콜레스테롤(LDL-C) 농도의 주요 결정인자이다. 이 약은 PCSK9이 LDLR에 결합하는 것을 억제함으로써 LDL 입자를 청소할 수 있는 LDLR 수를 증대시켜 LDL-C 농도를 낮춘다.
LDLR은 TG가 풍부한 초저밀도 지단백(VLDL) 잔여 지단백 및 중밀도 지단백(IDL)과도 결합한다. 따라서, 이 약의 치료는 이러한 잔여 지단백의 감소를 유도하며 이는 ApoB, non-HDL-C 및 TG에서의 감소로 입증된다. 또한, 이 약은 LDL에 아포지단백(a)가 결합한

형태인 Lp(a)를 감소시킨다. 하지만, LDLR은 Lp(a)에 낮은 친화도를 갖는 것으로 나타났으며, 따라서 이 약이 Lp(a)를 낮추는 정확한 기전은 완전히 알려지지 않았다.
사람에서의 유전연구에서, 기능상실 또는 기능획득 PCSK9변이가 확인되었다. 단일 대립유전자 PCSK9의 기능상실변이는 LDL-C 수치를 낮추며, 이는 낮은 관상동맥 심장질환 발생률과 유의하게 관련있었다. 두 대립유전자의 PCSK9 기능상실 변이를 가지고 매우 낮은 LDL-C, 평균 수치의 HDL-C 및 TG 의 케이스가 보고되었다. 반대로, LDL-C 수치가 높고, 임상적으로 가족형 고콜레스테롤혈증을 진단받은 환자에서는 PCSK9유전자의 기능 획득 변이가 확인되었다.
PCSK9 유전자의 기능획득 변이로 인한 이종접합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자 13명을 무작위 배정하여, 다기관, 이중맹검, 위약대조, 14주간, 이 약 150 mg Q2W 또는 위약을 투여하였다. 평균 LDL-C는 151.5 mg/dL(3.90 mmol/L)이었다. 2주차, 기저점으로부터 LDL-C 감소의 평균값은 이 약 투여군에서 62.5 %, 위약군에서 8.8 % 였다. 8주차, 기저점으로부터 LDL-C 감소의 평균값은 이 약 투여군에서 72.4 %였다.
2) 약동학적 특성
(1) 흡수
50 mg에서 300 mg까지 이 약을 피하 투여한 후, 최대 혈청 농도까지의 시간(tmax)중간값은 3~7일이었다. 75 mg을 복부, 상완 또는 대퇴에 피하로 단회 투여한 후 이 약의 약동학은 유사하였다. 피하 투여 후 이 약의 절대 생체이용률은 집단 약동학 분석에서 결정된 대로 약 85%였다. 300 mg을 4주 마다 1회 투여 시 월별 노출은 150 mg 2주마다 1회 투여 시 노출과 유사하였다. Cmax와 Ctrough사이의 변동은 4주마다 1회 투여 요법에서 더 높았다. 항정 상태는 2~3회 투여 후 도달하였고 축적비는 최대 약 2배까지였다.
(2) 분포
정맥내 투여 후, 분포 용적은 약 0.04~0.05 L/kg이었는데, 이는 이 약이 주로 순환계에 분포한다는 점을 시사하는 것이다.
(3) 생체내 변환
이 약은 단백질이므로, 구체적인 대사 연구는 수행하지 않았다. 이 약은 작은 펩티드와 개별 아미노산으로 분해될 것으로 예상된다.
(4) 배설
이 약에 관해 두 가지 배설 단계가 관찰되었다. 낮은 농도에서 배설은 주로 포화 가능한 표적(PCSK9)과의 결합을 통해 이루어지는 반면, 더 높은 농도에서 이 약의 배설은 대개 포화되지 않는 단백질분해 경로를 통해 이루어진다.
집단 약동학 분석에 따르면, 75 mg Q2W 또는 150 mg Q2W 피하 용량으로 이 약 단일요법을 투여받고 있는 환자에서 이 약의 항정 상태 겉보기 반감기 중간값은 17~20일이었다. 스타틴과 병용 투여하는 경우, 이 약의 겉보기 반감기 중간값은 12일이었다.
(5) 선형성/비-선형성
이 약 용량이 75 mg에서 150mg Q2W으로 2배 증가했을 때 총 이 약의 농도는 2.1~2.7배 증가하는 등, 용량 비례보다 약간 더 크게 증가된 결과가 관찰되었다.

3) 임상시험 정보
(1) 약력학적 효과
in vitro 분석에서 이 약은 PCSK9이 있거나 없는 경우 Fc-매개성 효과기 기능 활성(항체 의존성 세포 매개성 독성 및 보체 의존성 세포독성)을 유도하지 않았으며, 이 약이 PCSK9와 결합할 때 보체 단백질과 결합할 수 있는 어떤 가용성 면역 복합체도 관찰되지 않았다.
(2) ‘원발성 고콜레스테롤혈증 및 혼합형 이상지질혈증’ 에서의 임상적 안전성 및 유효성

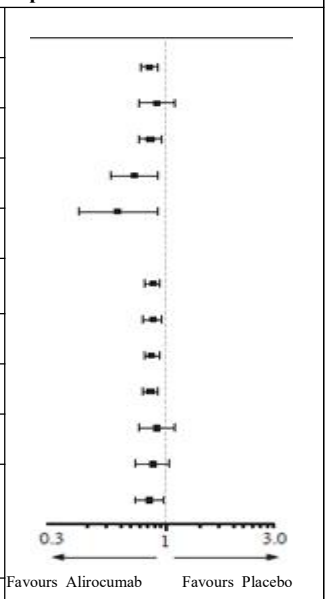
제3상 임상시험 프로그램 요약 - 75 mg 및/또는 150 mg 2주마다 1회(Q2W) 투여 요법
이 약의 유효성은 고콜레스테롤혈증(이종접합 가족성 및 비-가족성) 또는 혼합형 이상지질혈증이 있는 무작위배정 환자 5296명 중, 이 약에 3188명이 무작위 배정된 제3상 시험 10건(위약 대조 시험 5건 및 에제티미브 대조 시험 5건)에서 연구되었다. 제3상 시험에서 환자의 31%가 제2형 당뇨병이 있었고 환자의 64%에게 관상동맥 심장 질환 과거력이 있었다. 시험 10건 중 3건은 이종접합 가족성 고콜레스테롤혈증(heFH) 환자를 대상으로만 수행되었다. 제3상 프로그램에 참여한 환자 대다수는 기타 지질 조절 치료제를 병용하거나 병용하지 않은 상태에서, 최대 내약 용량의 스타틴으로 구성된 지질 조절 배경요법을 투여 받고 있었으며, 심혈관(CV) 고위험군 또는 초고위험군이었다. 스타틴 불내성이 입증된 환자에 대한 시험 1건을 포함해, 시험 두 건은 스타틴을 병용 투여받지 않은 환자를 대상으로 수행되었다.
총 2416명의 환자를 포함하는 두 건의 시험(LONG TERM 및 HIGH FH)은 150 mg 2주마다 1회(Q2W) 용량으로만 시행되었다. 8건의 시험은 75 mg Q2W 용량으로 시행되었으며, 제8주째 환자의 CV 위험 수준에 따라 사전에 규정된 목표 LDL-C에 도달하지 못한 환자를 대상으로 제12주째 150 mg Q2W까지 기준에 근거한 상향 적정을 시행하였다.
제3상 시험 모두에서 일차 유효성 평가변수는 위약 또는 에제티미브와 비교하여 제24주째 LDL-C의 베이스라인 대비 평균 백분율 감소였다. 시험 모두 일차 평가변수를 충족하였다. 일반적으로, 환자가 스타틴을 병용 투여받았는지와 관계없이, 이 약 투여는 총 콜레스테롤(Total-C), 비-고밀도 지질단백질 콜레스테롤(non-HDL-C), 아포지질단백질 B(Apo B) 및 지질단백질 (a)[Lp(a)]에서 위약/에제티미브에 비해 통계적으로 유의하게 더 큰 백분율 감소를 끌어냈다. 또한, 이 약은 위약에 비해 중성지방(TG)을 감소시켰고, 고밀도 지질단백질 콜레스테롤(HDL-C) 및 아포지질단백질 A-1(Apo A-1)을 증가시켰다. LDL-C의 감소는 연령, 성별, 체질량 지수(BMI), 인종, 베이스라인 LDL-C 수치, heFH 및 non-heFH 환자, 혼합 이상지질혈증 환자, 당뇨병 환자에 걸쳐 감소되었다. 75세 이상 환자에게서 유사한 유효성이 관찰되었지만, 이 연령군에 관한 자료는 제한적이다. LDL-C 감소는 병용 사용되는 스타틴 및 용량과 상관없이 일관성이 있었다. 위약 또는 에제티미브와 비교하여 이 약 투여군에서 유의하게 더 높은 비율의 환자가 제12주 및 제24주째 <70 mg/dL (<1.81 mmol/L)의 LDL-C에 도달하였다. 기준에 기반한 상향 적정 요법을 이용한 시험에서, 환자 대다수는 75 mg Q2W 용량 투여 시 사전에 규정된 목표 LDL-C(자신의 CV 위험 수준에 근거)에 도달하였으며, 환자 대다수는 75 mg Q2W 용량으로 투여를 유지하였다. 이 약의 지질 저하 효과는 첫 투여 후 15일 이내에 관찰되었고 대략 4주째 최대 효과에 도달하였다. 장기 치료 시, 유효성은 시험 기간(최대 2년) 동안 지속되었다. 이 약을 중단한 후, LDL-C 반동 현상은 관찰되지 않았으며 LDL-C 수치는 점차 베이스라인 수치로 되돌아갔다.
환자가 75 mg 2주마다 1회 투여 요법을 시작한 8건의 시험에서 제12주째 가능한 상향 적정 전 이루어진 사전 명시된 분석에 따르면, 44.5%에서 49.2%까지 LDL-C의 평균 감소가 달성되었다. 환자가 2주마다 1회 150 mg으로 시작하여 이를 유지한 2건의 시험에서, 제12주째 달성된 LDL-C 평균 감소는 62.6%였다. 상향 적정이 허용된 통합 제3상 시험에 관한 분석에서, 제12주째 이 약 75 mg Q2W부터 150 mg Q2W까지 상향적정한 환자 하위군은, 스타틴 배경요법에서 추가적으로 평균 14%의 LDL-C 감소가 나타났다. 스타틴 배경요법을 투여하지 않은 환자에서, 이 약 상향 적정 시 추가로 3%의 LDL-C 평균 감소가 나타났으며, 효과 대다수는 상향 적정 후 추가로 10% 이상의 LDL-C 저하를 달성한 환자 중 대략 25%에게서 관찰되었다. 150 mg Q2W까지 상향 적정된 환자는 더 높은 평균 베이스라인 LDL-C를 보여주었다.
심혈관(CV) 사건 평가

통합 제3상 시험에 관한 사전 명시된 분석에서, 관상동맥 심장 질환(CHD) 사망, 심근경색, 허혈성 뇌졸중, 입원이 필요한 불안정 협심증, 울혈성 심부전 입원 및 혈관재형성술로 구성된, 판정에 의해 확정된 투여 후 발생한 CV 사건은 이 약 투여군에서 110명(3.5%) 및 대조군(위약 또는 활성 대조약)에서 53명(3.0%)으로 보고되었고 HR은 1.08 (95% CI, 0.78 ~ 1.50)이었다.
판정에 의해 확정된 주요 심혈관 사건(“MACE-plus” , 즉, CHD 사망, 심근경색, 허혈성 뇌졸중, 입원이 필요한 불안정 협심증)은 이 약 투여군에서 환자 3182명 중 52명(1.6%) 및 대조군(위약 또는 활성 대조약)에서 환자 1792명 중 33명(1.8%)으로 보고되었다; HR=0.81 (95% CI, 0.52 ~ 1.25).
LONG TERM 시험의 사전 명시된 최종 분석 시, 판정에 의해 확정된 투여 후 발생한 CV 사건은 이 약 투여군 환자 1550명 중 72명(4.6%) 및 위약군 환자 788명 중 40명(5.1%)에게서 발생하였다; 판정에 의해 확정된 MACE-plus는 이 약 투여군 환자 1550명 중 27명(1.7%) 및 위약군 환자 788명 중 26명(3.3%)에게서 보고되었다. 위험비는 사후 검증을 통해 산출되었다; 모든 CV 사건인 경우, HR=0.91 (95% CI, 0.62 ~ 1.34); MACE-plus인 경우, HR=0.52 (95% CI, 0.31 ~ 0.90).
모든 원인의 사망
제3상 시험에서 모든 원인의 사망은 이 약 투여군에서 0.6%(3182명 중 20명)였고 대조군에서 0.9%(1792명 중 17명)였다. 이러한 환자 대다수에서 주요 사망 원인은 CV 사건이었다.
(3) ‘심혈관계 질환의 예방’에서의 임상적 안전성 및 유효성
ODYSSEY OUTCOMES 연구
다기관, 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험에서 최대 5년 동안 성인 환자 18924명을 추적 연구하였다 (이 약 9462명; 위약 9462명). 환자는 무작위배정 전 4~52주에 급성 관상동맥 증후군(ACS) 사건을 경험하였고 스타틴 강화 요법(아토르바스타틴 40 또는 80 mg 또는 로수바스타틴 20 또는 40 mg으로 정의)인 지질 조절 치료요법(LMT)으로 치료를 받았거나 다른 LMT와 병용하거나 병용하지 않은 상태에서, 해당 스타틴의 최대 내약 용량으로 치료를 받았다. 환자는 이 약 75 mg 2주마다 1회(Q2W) 또는 위약 Q2W 중 하나를 투여받도록 1:1 무작위 배정되었다. 제2개월째, 사전 명시된 LDL-C 기준(LDL-C ≥50 mg/dL 또는 1.29 mmol/dL)을 토대로 추가로 LDL-C를 낮춰야 하는 경우, 이 약을 150 mg Q2W로 조정하였다. 용량을 150 mg Q2W로 조정하였고 연속 2회 LDL-C 수치가 25 mg/dL (0.65 mmol/L) 미만인 환자에 대해서는 150 mg Q2W부터 75 mg Q2W까지의 하향 적정이 시행되었다. 75 mg Q2W 투여 중이며 연속 2회 LDL-C 수치가 15 mg/dL (0.39 mmol/L) 미만인 환자는 눈가림 방식을 통해 위약으로 전환하였다. 이 약을 투여받은 환자 9451명 중 대략 2615명(27.7%)이 150 mg Q2W로 용량을 조정해야 했다. 이러한 2615명 중 805명(30.8%)이 75 mg Q2W로 하향 적정되었다. 전반적으로, 9451명의 환자 중 730명(7.7%)이 위약으로 전환하였다. 환자의 총 99.5%가 임상시험 종료 시점까지 생존에 관해 추적되었다. 추적 관찰 기간 중간값은 33개월이었다.
지표 ACS 사건은 환자의 83.2%에서 심근경색이었고 (STEMI 34.6%, NSTEMI 48.6%), 환자의 16.8%에서 불안정 협심증 에피소드가 있었다. 대부분의 환자(88.8%)는 무작위배정 시점에 다른 LMT를 병용하거나 병용하지 않은 상태에서 고강도 스타틴 요법을 투여받고 있었다.
베이스라인 시점의 평균 LDL-C 수치는 92.4 mg/dL (2.39 mmol/L)였다.
이 약은 관상동맥 심장 질환(CHD) 사망, 비-치명적 심근경색(MI), 치명적 및 비-치명적 허혈성 뇌졸중 또는 입원이 필요한 불안정 협심증(UA)으로 구성된 주요 심혈관 이상반응(MACE-plus)의 첫 발생까지의 시간인 일차 복합 평가변수 위험을 유의하게 감소시켰다 (HR 0.85, 95% CI: 0.78, 0.93; p-값 = 0.0003). 이 약은 다음의 복합 평가변수도 유의하게 감소시켰다: CHD 사건 위험; 주요 CHD 사건; 심혈관 사건; 모든 원인의 사망,

비-치명적 MI 및 비-치명적 허혈성 뇌졸중 복합 사건. 계층적 통계 검정에서 모든 원인의 사망 감소도 관찰되었으며, 이는 명목적으로 유의하였다. (HR 0.85, 95% CI: 0.73, 0.98). 결과는 표 3에 제시된다.

표 3 ODYSSEY OUTCOMES 연구에서 이 약의 유효성 (전체 환자)

평가변수	사건 수		위험비 (95% CI) p-value
	이 약 투여군 N=9462 n (%)	위약 대조군 N=9462 n (%)	
1차 평가변수 (MACE-plus[a])	903 (9.5%)	1052 (11.1%)	0.85 (0.78, 0.93) 0.0003
CHD Death	205 (2.2%)	222 (2.3%)	0.92 (0.76, 1.11) 0.38
Non-fatal MI	626 (6.6%)	722 (7.6%)	0.86 (0.77, 0.96) 0.006[f]
Ischemic Stroke	111 (1.2%)	152 (1.6%)	0.73 (0.57, 0.93) 0.01[f]
Unstable Angina[b]	37 (0.4%)	60 (0.6%)	0.61 (0.41, 0.92) 0.02[f]
2차 평가변수			
CHD Event[c]	1199 (12.7%)	1349 (14.3%)	0.88 (0.81, 0.95) 0.0013
Major CHD Event[d]	793 (8.4%)	899 (9.5%)	0.88 (0.80, 0.96) 0.0060
Cardiovascular Event[e]	1301 (13.7%)	1474 (15.6%)	0.87 (0.81, 0.94) 0.0003
All-cause mortality, non-fatal MI, non-fatal ischemic stroke	973 (10.3%)	1126 (11.9%)	0.86 (0.79, 0.93) 0.0003
CHD Death	205 (2.2%)	222 (2.3%)	0.92 (0.76, 1.11) 0.3824
CV Death	240 (2.5%)	271 (2.9%)	0.88 (0.74, 1.05) 0.1528
All-cause Mortality	334 (3.5%)	392 (4.1%)	0.85 (0.73, 0.98) 0.0261[f]

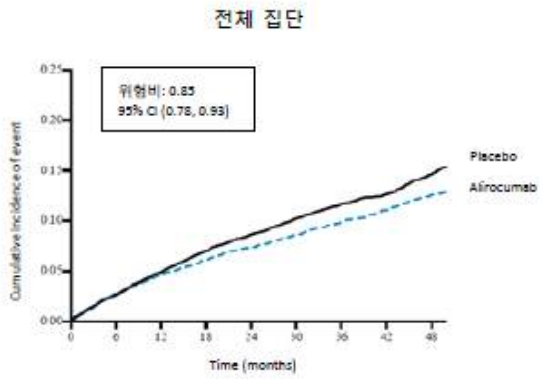


[a] MACE-plus는 다음의 복합 사건으로 정의된다: 관상동맥 심장 질환(CHD) 사망, 비-치명적 심근경색(MI), 치명적 및 비-치명적 허혈성 뇌졸중 또는 입원이 필요한 불안정 협심증(UA)
[b] 입원이 필요한 불안정 협심증
[c] CHD 사건은 다음과 같이 정의된다: 주요 CHD 사건[d], 입원이 필요한 불안정 협심증, 허혈증 유래 관상동맥 혈관재형성술
[d] 주요 CHD 사건은 다음과 같이 정의된다: CHD 사망, 비-치명적 MI
[e] 심혈관 사건은 다음과 같이 정의된다: CV 사망, 어느 것이든 비-치명적 CHD 사건 및 비-치명적 허혈성 뇌졸중
[f] 명목상의 유의성

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

그림1 ODYSSEY OUTCOMES 연구에서 일차 평가변수의 누적 발생률 - 4년 이상

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



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

○ 저장방법 및 사용기간

기허가사항과 동일

1.3 허가조건 (해당하는 경우)

○ (재심사) 「약사법」 제32조제1항, 제42조제5항 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조 제1항제1호가목에 따른 재심사대상 의약품임. 「신약 등의 재심사기준」(식품의약품안전처고시 제2016-97호, 2016.9.6.)을 준수할 것
- 재심사기간 : 2017.1.20.~ 2023.1.19.
- 재심사신청기간 : 2023.1.20. ~ 2023.4.19.

○ (위해성 관리계획) 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조 제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가심사 규정」 제7조의2에 따라 제출된 위해성관리계획(v3.1)을 이행할 것. 위해성관리계획의 평가결과를 포함하여 이행실적을 허가 후 2년까지는 매6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것

1.4 개량생물의약품 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준및시험방법관련 자료	제조및품질 관리기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	'19.3.27					
보완요청 일자	(1차)'19.5.16 (2차)'19.7.30	(1차)'19.5.15 (2차)'19.7.26	-	-	(1차)'19.5.15 (2차)'19.7.22	-
보완접수 일자	(1차)'19.7.8 (2차)'19.8.7	(1차)'19.7.8 (2차)'19.8.7	-	-	(1차)'19.7.8 (2차)'19.8.7	-
최종처리 일자	'19.8.26	'19.8.16	-	-	'19.8.13	-

<붙임 2> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【안전성 · 유효성 심사관련 제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가 · 심사규정(식약처 고시) 제6조 [별표1] II. 자료제출의약품 2) 당해 품목 허가변경 1. 새로운 효능·효과

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	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	x	△	x	○	x	○	○
제출여부	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	x	○	x
면제사유	제5호가목 효력시험 및 다목 흡수분포대사배설시험 자료, 제8호 자료는 기제출 자료로 갈음																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 이 약은 LDL 수용체의 분해에 중요한 역할을 하는 PCSK의 활성을 저해해, LDL 수용체의 재사용 비율을 높이고 이를 통해 혈중 LDL-C 수치를 감소시키는 작용기전을 가지고 있음.
- 기허가된 '원발성 고콜레스테롤혈증 및 혼합형 이상지질혈증'에서 LDL-C 감소를 통해 임상적 유익성을 입증한 결과의 연장선 상에서 '죽상경화성 심혈관계 질환'에 대해서도 기허가된 적응증과 같은 LDL-C 감소를 통해 통계적으로 유의한 주요 심혈관 사건의 감소를 입증하였음.

[약어 및 정의]

- 알리로쿠맙 = SAR236557/REGN727
- PCSK9(Proprotein Convertase Subilisin/Kexin type 9) : 전구단백질 전환효소 서브틸리신/켁신 9형)
- CHD(Coronary Heart Disease) : 관상동맥 심질환
- CAD(Coronary Artery Disease) : 관상동맥 질환
- ACS(Acute coronary syndrome) : 급성 관상동맥 증후군
- CVD(Cardiovascular diasease) : 심혈관질환
- LMT(Lipid Modifying Therapy) : 지질 조절 요법

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 기타 지질 조절 약제
  (분류번호: 218 동맥경화용제)
- 제품명
  1) 프랄런트펜주75mg(알리로쿠맙)
  2) 프랄런트펜주150mg(알리로쿠맙)
  3) 프랄런트주75mg(알리로쿠맙)
  4) 프랄런트주150mg(알리로쿠맙)
- 약리작용 기전 : 알리로쿠맙은 PCSK9(Protein Convertase Subilisin/Kexin type 9)에 높은 친화성과 특이성을 가지고 결합하는 완전 인간 IgG1 단클론항체임. 이 약은 LDL 수용체의 분해에 중요한 역할을 하는 PCSK의 활성을 저해해 LDL 수용체의 재사용 비율을 높이고, 이를 통해 혈중 LDL-C 수치를 감소시킴. LDLR 은 콜레스테롤을 많이 함유하는 LDL 입자가 순환으로부터 제거되는 주요 경로이며, 간의 LDL 흡수는 순환 LDL-C 수준을 결정하는 주요 요인임. 내재화된 LDLR 이 PCSK9 에 결합하면, 이는 LDLR 의 분해를 촉진하여 LDLR 이 세포 표면에 재활용되는 것을 방지함. 알리로쿠맙은 PCSK9 가 LDLR 에 결합하는 것을 저해함으로써 LDL 입자를 제거하는 데 이용될 수 있는 LDLR 수를 증가시키고 이로써 LDL-C 수준을 낮춤.

1.2. 기원 및 개발경위

- 프랄런트(알리로쿠맙)은 LDL 수용체(LDLR)의 분해에 중요한 역할을 하는 PCSK9(Protein Convertase Subilisin/Kexin type 9)의 활성을 저해해 LDL 수용체의 재사용 비율을 높이고, 이를 통해 혈중 LDL-C 수치를 감소시키는 PCSK9 억제제임.
- 국내에서는 '원발성 고콜레스테롤혈증 및 혼합형 이상지질혈증' 치료제로 2017.01.20. 품목허가를 득하였으며, 미국에서는 2015.7.24. 허가(2019.04.26. 효능·효과 추가), 유럽 2015.09.23. 허가를 득하였음.
- 본 허가변경 신청은 '죽상경화성 심혈관계 질환'에 대한 효능·효과 추가 및 사용상의 주의사항 변경을 위해 추가 임상시험자료를 제출하였음.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 심혈관 질환(CVD)
  - 심혈관 질환은 심장 및 혈관 모두를 포함하는 질환 군으로~~(1)~~, 관상동맥 심질환(CHD), 관상동맥 질환(CAD), 및 급성 관상동맥 증후군 (ACS) 등의 상태를 포함. 이들 상태 모두가 죽상경화증을 특징으로 하며, 불안정 협심증 (UA) 및 심근 경색증 (MI)을 포함하는 ACS 를 제외하고는 무증상일 수 있음.
    CVD 환자 중 최근 ACS 를 경험한 환자는 가까운 시일 내에 재발성 관상동맥 사건을 겪을 위험이 높음.
  - 최근 급성 관상동맥 증후군(ACS)을 경험한 환자들은 가까운 미래에 재발 관상동맥 증례를 경험할 위험이 매우 높음.
    ACS 환자들의 약 10%에서 심혈관 질환 사망, 재발성 심근경색 또는 뇌졸중이 1년 내에 발생. 대규모 임상시험 결과에 기반하여, 조기 집중 스타틴 요법이 ACS 환자들에 권장되는 치료로 정식 승인되었으며, 고용량의 스타틴 사용은 대부분 안전하고 내약성이 뛰어난 것으로 입증되었음.
  - 역학 및 약물 중재 시험에서 LCL-C 수준과 CV 사건 사이에 강하고 직접적인 선형 관계가 입증되었음; 예를 들어, 약 170,000 명의 환자를 포함한 26 건의 대규모 스타틴 CV 사건 시험을 검토한 Cholesterol Treatment Trialist (CTT) Collaboration 메타 분석에서, 베이스라인 LDL-C 수준 <2 mmol/L (77 mg/dL) 환자에서 조차

LDL-C 가 1 mmol/L (38.6 mg/dL) 감소할 때마다 주요 CV 사건이 22% 감소하는 것으로 입증되었음.

- 실제로는 많은 CV 고위험 환자가 최적 스타틴 요법으로 치료를 받고 있지 않으며, 받고 있더라도 대부분의 이용가능한 경구 지질 강하 약물로 최적 LDL-C 수준 30 ~ 50mg/dL (0.78 ~ 1.29 mmol/L)에 도달하지 못하기 때문에 잔여 위험이 상당함.

  많은 고위험 CV 환자들이 현재 시판 중인 지질 저하 약물로 이러한 수치를 달성할 수는 없다. 또한 고위험 환자들의 상당수가 권장 LDL-C 목표 수치조차도 달성하지 못하고 실제로 대부분의 CV 증례를 예방하지 못하기에, 환자들에 상당한 "잔존 위험"이 존재하는 것으로 보임. 따라서 관상동맥 심질환(CHD)의 예방을 위한 추가 약리학적 치료가 여전히 필요하고 특히 고위험 ACS 환자들에 이러한 치료가 필요함.

• 치료

- 스타틴, 및 기타 LDL-C 조절제는 더 적은 정도로, 환자에서 PCSK9 혈청 수준을 증가시키는 것으로 나타났는데, 이는 이들 약물의 유효성을 감소시킬 수 있음. 알리로쿠맙을 추가하는 것은 LDL-C 제한을 둔화시키는 것으로 보이는 PCSK9 수준을 감소시킴으로써 상가적 LDL-C 강하 효과를 제공함.
- LDL-C 강하 적응증에 대한 최초의 허가서류에 포함된 10 건의 이중 눈가림 제 3 상 시험에서, 알리로쿠맙 치료는 LDL-C 를 감소시키는 데 있어 위약 및 에제티미브에 비해 우월(베이스라인 대비 평균 LDL-C 감소가 75 mg Q2W 용량에서 45- 50%였고 150 mg Q2W 용량에서 약 60%. 이들 시험에 등록된 대다수 환자가 확립된 CVD 를 가지고 있었으며, (무작위 배정 최소 3 개월 전에) ACS 를 경험한 환자도 포함되었음.

• 스타틴은 HMG CoA 환원효소를 저해함으로써 LDLR 및 PCSK9 유전자 모두 활성화시키는 전사 인자 SREBP-2 의 활성/핵 전위를 증가시켜 LDLR 수를 증가시킴. 이러한 LDLR 발현 증가가 스타틴이 LDL-C 를 낮추는 중심적 기전. 알리로구맙은 PCSK9 가 LDLR 에 결합하는 것을 저해함으로써 LDL 입자를 제거하는 데 이용될 수 있는 LDLR 수를 증가시키고 이로써 LDL-C 수준을 낮춤.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

• 주사부위 반응과 드문 과민반응

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

• 국내 임상시험 승인 현황

승일일자	시험제목
2012.11.09.	스타틴 요법으로 고콜레스테롤혈증이 적절하게 조절되지 않는 심혈관계 고위험군 환자에서 SAR236553/REGN727의 유효성과 안전성을 에제티미브와 비교하여 평가하는 무작위배정, 이중 눈가림, 평행군 시험(EFC11569)
2013.2.21.	최근 급성 관상동맥 증후군을 경험한 환자들에서 심혈관 증례발생에 대한 SAR236553/REGC727의 효과를 평가하기 위한 무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 평행군 연구(EFC11570)
2014.10.27.	한국 및 대만에서 지질 조절 요법으로 고콜레스테롤혈증이 적절하게 조절되지 않는 심혈관계 고위험군 환자에서 알리로쿠맙(SAR236553/REGN727)의 유효성과 안전성을 평가하는 무작위배정,이중 눈가림, 위약대조, 평행군 시험(EFC14074)

5. 약리작용에 관한 자료

• 기제출 자료로 갈음 가능

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적 자료 총 1건(3상)

6.2. 임상약리시험 : 해당사항 없음

6.3. 유효성 및 안전성

6.3.1. 유효성·안전성시험 개요

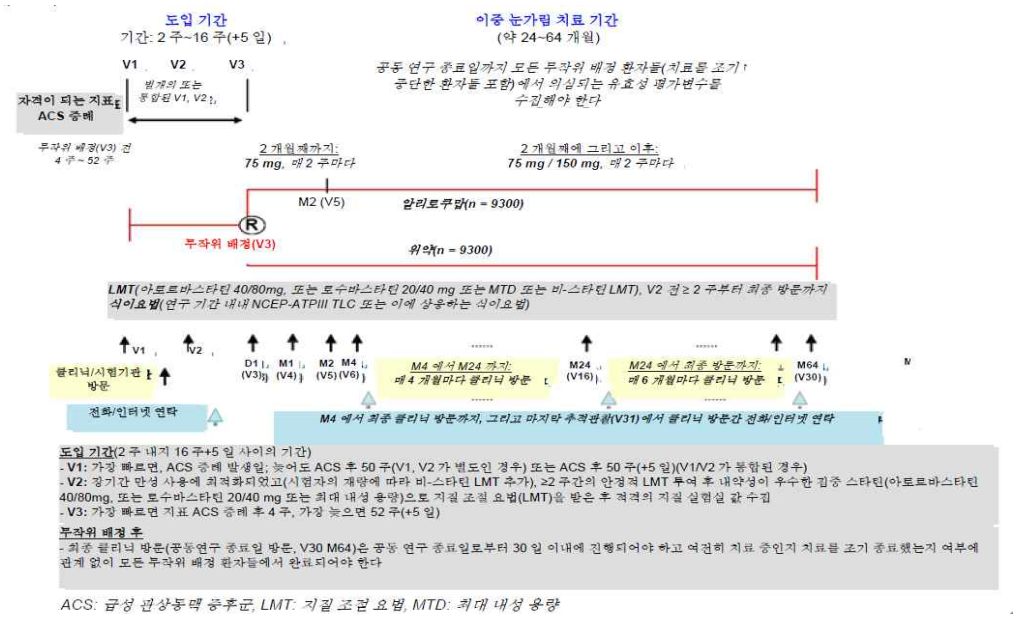
- 고강도 스타틴을 비롯한 최적 배경 LMT 요법에 알리로쿠맙을 추가하는 것이 고강도 LMT 에도 불구하고 사전에 명시된 지질 수준 (LDL-C ≥70 mg/dL [1.81 mmol/L] 또는 Apo B ≥80 mg/dL [0.8 g/L] 또는 non-HDL-C ≥100 mg/dL [2.59 mmol/L])에 도달하지 못하고 (4-52 주 이내에) ACS 사건을 경험한 환자에서 CV 사건의 위험을 추가로 감소시키는 데 있어 위약 대비 추가적 유익성을 제공하는지 확인한 시험 결과 제출

단계	임상시험	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	기본요법	평가항목	결과
3상	EFC 11570 (ODYSSEY OUTCOME_	무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 평행군	무작위배정 4~52주 전에 급성관상동맥증후군 event를 경험, 근거기반의 지질조절약물요법을 적용함에도 불구하고 적절히 지질 수준이 조절되지 않는 환자 18,924명	75 mg Q2W, up-titrated to 150 mg Q2W from Month 2 onwards based on LDL-C level at Month 1, then dose was adjusted (75 mg, 150 mgd, or switch to placebo) based on LDL-C level - SC	24개월 ~64개월	무작위배정 후 집중 스타틴 요법 : 아토르바스타틴 40 또는 80 mg, 또는 로수바스타틴 20 또는 40 mg)이나 이들 2가지 스타틴 중 하나의 최대 내성 용량을 사용하거나 비-스타틴 LMT 추가로(시험자의 재량에 따라) 최적화된 필요한 기본 LMT 요법을 우수한 내약성이 유지되는 한 계속해야	1차 평가변수 : 무작위 배정일로부터 MACE 발생 위험	알리로쿠맙은 위약 대비 1차 평가변수인 MACE의 위험을 15% 감소시켰음 HR: 0.85; 95% CI: 0.78 to 0.93, p=0.0003

6.3.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

• 최근 급성 관상동맥 증후군을 경험한 환자들에서 심혈관 증계 발생에 대한 알리로쿠맙(SAR236553/REGN727)의 효과를 평가하기 위한 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 평행군 연구(EFC11570, ODYSSEY Outcomes)

• 설계 : 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 연구



ACS: 급성 관상동맥 증후군, LMT: 지질 조절 요법, MTD: 최대 내성 용량

• 목적 : 최근 급성 관상동맥 증후군을 경험한 환자들에서 심혈관 증례(관상동맥 심질환(CHD) 사망, 비치명적 심근경색(MI), 치명적 및 비치명적 허혈성 뇌졸중, 입원을 요하는 불안정 협심증의 복합 평가변수) 발생에 대한 알리로쿠맙의 효과를 위약과 비교

• 대상질환 및 시험대상자수

- 무작위 배정 4~52주 전에 급성 관상동맥 증후군(ACS)을 경험하여 집중 스타틴 LMT 요법(**아토르바스타틴 40 또는 80 mg, 또는 로수바스타틴 20 또는 40 mg으로 정의)**으로 치료받았거나 투여한 이들 스타틴의 최대 내성 용량으로 치료받았고 시험자의 재량에 따라 다른 비-스타틴 LMT의 장기간 만성 사용에 최적화된 환자 18,924명

• 용법・용량

- 75mg Q2W 또는 2개월차까지 2주마다 75 mg를 투여한 후 2개월차부터 2주마다 150 mg 투여(상향 적정과 하향 적정의 기준에 따라)

-75 mg Q2W 였으며, 불충분한 반응을 보인 환자의 경우 150 mg Q2W 로 용량 조절이 가능

• 평가변수

(1차 평가변수)

무작위 배정일로부터 CEC(Clinical Events Committee)가 판정하는 다음 임상 증례 중 하나의 첫 번째 발생까지의 시간:

- CHD 사망, 일체의 비치명적 MI, 치명적 및 비치명적 허혈성 뇌졸중, 입원을 요하는 불안정 협심증

(주요 2차 유효성 평가변수)

• 무작위 배정일로부터 일체의 CHD 증례(주요 CHD 증례, 입원을 요하는 불안정 협심증, 허혈-유도 관상동맥 재개통술을 위한 입원)의 첫 번째 발생까지의 시간

• 무작위 배정일로부터 일체의 주요 CHD 증례(CHD 사망, 비치명적 MI)의 첫 번째 발생까지의 시간
• 무작위 배정일로부터 다음으로 정의되는 일체의 CV 증례의 첫 번째 발생까지의 시간: 일체의 비치명적 CHD 증례, 일체의 CV 사망, 비치명적 허혈성 뇌졸중
• 무작위 배정일로부터 모든 원인의 사망, 비치명적 MI, 비치명적 허혈성 뇌졸중의 첫 번째 발생까지의 시간
• 무작위 배정일로부터 사망(모든 원인의 사망)까지의 시간

(안전성 평가변수)

• 안전성 평가변수: 모든 이상반응, 심박수와 혈압, 혈액학 및 생화학 평가,
• 전체 연구 기간 동안 평가하는 항-알리로쿠맙 항체

• 결과

(유효성)

1) 알리로쿠맙은 1차 평가변수인 MACE(CHD death, 비-치명적 MI, 치명적 및 비-치명적 뇌경색 또는 입원이 필요한 불안정 협심증)의 발생 위험을 위약 대비 15% 감소시켰음(HR: 0.85; 95% CI 0.78, 0.93, p=0.0003).
2) LDL-C와 MACE 간의 상관관계 분석 결과,

► Cholesterol Treatment Trialists (CTT) 메타 분석 결과와 일치되는 관찰 결과
: 1 mmol/L LDL-C 감소당 MACE 이 25%감소
► LDL-C 20~50mg/dL 달성에 비해 <20mg/dL 달성한 경우 추가적인 CV 발생 위험 감소

(안전성)

위약군보다 알리로쿠맙 군이 더 빈번히 보고되 TEAE는 주사부위 반응이었음. 주사부위반응의 대부분은 경증이었고, 기간이 짧았으며, 대부분 1회성으로 발생하였음.

6.3.2 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) : 해당사항 없음

6.3.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 확립된 심혈관 질환이 있는 환자 중 무작위 배정 전 4-52 주 이내에 급성 관상동맥증후군(ACS) 사건을 경험한 환자 18,924명을 대상으로 한 EFC11570 시험 결과, 위약과 비교하여 알리로쿠맙은 1차 평가변수인 MACE 위험을 유의하게 감소시켰음. 일차 평가변수가 알리로쿠맙 군의 환자 903 명 (9.5%) 및 위약 군의 환자 1052 명 (11.1%)에서 발생하였으며, 15.0%의 상대 위험 감소에 상응함(HR: 0.85; 95% CI: 0.78 – 0.93, p=0.0003). 주요 2차 평가변수에서도 유사한 결과를 일관되게 보였음. 따라서 알리로쿠맙은 위약 대비 심혈관 사건에 대한 임상적 이익을 입증하였다고 판단됨

6.3.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 알리로쿠맙 군에서 발생률이 ≥2%이고 위약 군과의 차이가 ≥0.5%인 유일한 TEAE는 주사 부위 반응이었음. 위약 군에서 발생률이 ≥2%이고 알리로쿠맙 군과의 차이가 ≥0.5%인 TEAE는 협심증 (알리로쿠맙 및 위약 군에서 각각 4.5% vs 5.0%), 우발적 과량투여 (3.7% vs 4.4%), 어지러움 (3.6% vs 4.1%), 및 불안 (1.7% vs 2.4%)이었음.
- 알리로쿠맙은 전반적으로 양호한 안전성 프로파일을 보였으며, 이전 임상시험과 유사한 경향이라고 판단됨.

6.4. 가교자료

- 해당사항 없음

6.5. 임상에 대한 심사자의견

- 시정사항

신청사항	시정사항
효능·효과 1) 원발성 고콜레스테롤혈증 및 혼합형 이상지질혈증 이 약은 원발성 고콜레스테롤혈증 (이종접합 가족형 및 비가족형) 또는 혼합형 이상지질혈증을 가진 성인 환자의 치료를 위하여, 식이요법에 대한 보조요법으로써 사용한다. - 최대 내약 용량의 스타틴으로 충분히 LDL-콜레스테롤이 조절되지 않는 환자에서, 스타틴 또는 스타틴 및 다른 지질 저하 치료제와 병용하여 사용한다. - 스타틴 불내성 환자 (statin intolerance)에서 단독으로 또는 다른 지질 저하 치료제와 병용하여 사용한다. 2) 죽상경화성 심혈관계 질환 이 약은 죽상경화성 심혈관계 질환을 진단받은 성인 환자에서 LDL-C 수치를 저하시켜 주요 심혈관계 사건 (관상동맥질환에 의한 사망, 심근경색, 뇌졸중, 입원이 필요한 불안정협심증)과 전체 원인 사망(all-cause mortality)을 줄이기 위하여, 다른 위험 인자들의 교정에 대한 보조요법으로 사용한다. - 최대 내약 용량의 스타틴 또는 스타틴 및 다른 지질 저하 치료제와 병용하여 사용한다. - 스타틴 불내성 환자 (statin intolerance) 또는 스타틴이 금기인 환자에서 단독으로 또는 다른 지질 저하 치료제와 병용하여 사용한다.	**효능·효과** 1) 원발성 고콜레스테롤혈증 및 혼합형 이상지질혈증 이 약은 원발성 고콜레스테롤혈증 (이종접합 가족형 및 비가족형) 또는 혼합형 이상지질혈증을 가진 성인 환자의 치료를 위하여, 식이요법에 대한 보조요법으로서 사용한다. <좌동> 2) 죽상경화성 심혈관계 질환 이 약은 확립된 죽상경화성 심혈관계 질환을 가진 성인 환자에서 LDL-C 수준을 저하시켜 심혈관 위험을 감소시키기 위하여, 다른 위험 인자들의 교정에 대한 보조요법으로서 사용한다. <좌동>

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

- 미국 2015.7.24. 허가(2019.4.26. 효능·효과 추가)
- 유럽 2015.9.23. 허가(2019.3.11. 효능·효과 추가)

8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

- 기제출 자료로 갈음 가능

붙임 3> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	㈜사노피-아벤티스코리아	**허가일**	2017.01.20
제품명	1) 프랄런트펜주75mg(알리로쿠맙) 2) 프랄런트펜주150mg(알리로쿠맙) 3) 프랄런트주75mg(알리로쿠맙) 4) 프랄런트주150mg(알리로쿠맙)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	V3.1(2019.8.20)
주성분 및 함량	알리로쿠맙		
효능·효과	1) 원발성 고콜레스테롤혈증 및 혼합형 이상지질혈증 이 약은 원발성 고콜레스테롤혈증 (이종접합 가족형 및 비가족형) 또는 혼합형 이상지질혈증을 가진 성인 환자의 치료를 위하여, 식이요법에 대한 보조요법으로서 사용한다. - 최대 내약 용량의 스타틴으로 충분히 LDL-콜레스테롤이 조절되지 않는 환자에서, 스타틴 또는 스타틴 및 다른 지질 저하 치료제와 병용하여 사용한다. - 스타틴 불내성 환자 (statin intolerance)에서 단독으로 또는 다른 지질 저하 치료제와 병용하여 사용한다. 2) 죽상경화성 심혈관계 질환 이 약은 확립된 죽상경화성 심혈관계 질환을 가진 성인 환자에서 LDL-C 수준을 저하시켜 심혈관 위험을 감소시키기 위하여, 다른 위험 인자들의 교정에 대한 보조요법으로서 사용한다. - 최대 내약 용량의 스타틴 또는 스타틴 및 다른 지질 저하 치료제와 병용하여 사용한다. - 스타틴 불내성 환자 (statin intolerance) 또는 스타틴이 금기인 환자에서 단독으로 또는 다른 지질 저하 치료제와 병용하여 사용한다.		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
면역원성	일반적 의약품 감시(PV) 활동	○ 일반적인 위해성 완화 조치방법 · 첨부문서 - '사용상의 주의사항' 중 3. 약물이상반응 4) 면역반응/항-약물-항체(ADA)

		○ 추가적인 위해성 완화 조치방법: ・의료인용 사용설명서
전신 과민 반응		○ 일반적인 위해성 완화 조치방법 ・첨부문서 -‘사용상의 주의사항’ 중 다음 환자에는 신중치 투여할 것 -1) 알레르기 반응 ○ 추가적인 위해성 완화 조치방법: 환자용 사용설명서 및 의료인용 사용설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
백내장(매우 낮은 LDL-C의 관련)	일반적 의약품 감시 (PV) 활동	해당없음
신경인지 장애		해당없음
3. 중요한 부족정보		
소아 및 청소년에서의 사용	일반적 의약품 감시 (PV) 활동	○ 일반적인 위해성 완화 조치방법 ・첨부문서 - ‘사용상의 주의사항’ 중 7. 어린이에 대한 투여
임신 중 및 수유 중인 여성에서의 사용		○ 일반적인 위해성 완화 조치방법 ・첨부문서 - ‘사용상의 주의사항’ 중 6. 임부 및 수유부에 대한 투여
중증 간 장애가 있는 환자에서의 사용		○ 일반적인 위해성 완화 조치방법 ・첨부문서 - ‘사용상의 주의사항’ 중 2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 3) 간기능 장애
장기 사용(>5년)		해당없음
장기간의 매우 낮은 LDL-C의 임상 영향		○ 일반적인 위해성 완화 조치방법 ・첨부문서 - ‘용법·용량’ 중 용량
알리로쿠맙의 생식선 스테로이드 호르몬 및 생식선 자극 호르몬의 영향(남성과 여성에서)		해당 없음