의약품 품목변경허가 보고서

접수일자		2023.12.08	접수번호	20230198277
변경신청사항		효능 ·효과 추가 등		
신 청 인 (회사명)		노보노디스크제약(주)		
제 품 명		노보세븐알티주(활성형 엡타코그알파, 유전자재조합 혈액응고인자 VIIa)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		활성형 엡타코그알파(유전자재조합, 혈액응고인자 VIIa)(숙주 BHKtk ts13, 벡터 c13_6-pDX)		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		제형: 용액용동결건조분말주사제 함량: • 1바이알(분말주사제(50KIU) 중 활성형 엡타코그알파(유전자재조합, 혈액응고인자 VIIa)(숙주 BHKtk ts13, 벡터 c13_6-pDX) 50(1.0mg) 킬로 아이.유 • 1바이알(분말주사제(100KIU) 중 활성형 엡타코그알파(유전자재조합, 혈액응고인자 VIIa)(숙주 BHKtk ts13, 벡터 c13_6-pDX) 100(2.0mg) 킬로 아이.유 • 1바이알(분말주사제(250KIU) 중 활성형 엡타코그알파(유전자재조합, 혈액응고인자 VIIa)(숙주 BHKtk ts13, 벡터 c13_6-pDX) 250(5.0mg) 킬로 아이.유		
기 허가 사항	허가일자	2010.05.31		
	효능·효과	1. 혈액응고인자(FVIII 또는 FIX)에 대한 항체를 가진 혈우병 환자의 치료 2. 선천적 혈액응고 제 VII인자 결핍 환자의 치료 3. 혈소판 수혈 불응증이 나타나거나 과거력이 있는 글란즈만 혈소판 무력증 환자의 치료		
	용법·용량	(생략) 용량 - 혈액응고인자(FVIII 또는 FIX)에 대한 항체를 가진 혈우병 용량 이 약은 가능한 한 출혈초기에 투여해야 한다. 권장 초회 투여량은 정맥 내 일시 주사로 체중 kg당 90㎍이다. 이후 초회 투여용량을 반복해서 주사할 수 있다. 치료 기간과 주사간격은 출혈의 정도와 침습적 시술 또는 수술의 정도에 따라 조절할 수 있다. (이하 생략)		
변경	변경허가일자	2024.08.23		

허가 사항	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	허가조건	기 허가사항과 동일		
국외 허가현황		붙임 참조		
허가부서		바이오의약품정책과 (바이오허가 TF)	허가담당자	권성이 심사원, 이내리 연구관, 박현정 팀장
심사부서		생물제제과	심사담당자	(안유) 박송희 주무관, 심영훈 연구관, 김희성 과장
GMP* 평가부서		-	GMP 담당자	-

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 변경허가사항 (변경 항목만 작성)

○ 효능·효과

1. 혈액응고인자(FVIII 또는 FIX)에 대한 항체를 가진 혈우병 환자의 치료 2. 선천적 혈액응고 제 VII인자 결핍 환자의 치료 3. 혈소판 수혈 불응증이 나타나거나 과거력이 있는 글란즈만 혈소판무력증 환자의 치료 4. 자궁수축제로 지혈이 충분하지 않은 중증의 산후 출혈

○ 용법·용량

혈우병 및/또는 출혈 장애 치료 경험이 있는 의사의 감독하에 치료를 시작해야 한다. 중증의 산후 출혈 관리 시, 여러 분야에 걸친 적절한 전문가의 자문을 구해야 한다. 여기에는 산과 전문의 외에, 마취과 전문의, 중환자 치료 전문가 및/또는 혈액학 전문의가 포함된다. 개별 환자의 요건에 따라 표준 치료 관행을 실시해야 한다. 이 약의 치료 유익성을 최적화하기 위해서 적절한 피브리노겐 농도 및 혈소판 수를 유지하는 것이 권장된다. 용법 용제와 혼합하여 액상화한 제품을 정맥 내 일시 주사로 2-5분 동안 주사한다. 수액제제 등과 혼합하거나 점적주사를 해서는 안 된다. 용량 - 혈액응고인자(FVIII 또는 FIX)에 대한 항체를 가진 혈우병 용량 이 약은 가능한 한 출혈초기에 투여해야 한다. 권장 초회 투여량은 정맥 내 일시 주사로 체중 kg당 90㎍이다. 이후 초회 투여용량을 반복해서 주사할 수 있다. 치료 기간과 주사간격은 출혈의 정도와 침습적 시술 또는 수술의 정도에 따라 조절할 수 있다. 소아 용량 현재의 임상 경험에 의하면 소아와 성인 간의 일반적인 용량 차이가 필요하지 않지만, 소아의 청소율이 성인의 청소율보다 빠르다. 그러므로, 소아 환자에서 성인 환자와 유사한 수준의 혈장 농도에 도달하기 위해서는 더 높은 용량이 필요할 수 있다. 투여간격 초기에는 2-3시간 간격으로 주사한다. 지속적인 치료가 필요한 경우, 효과적인 지혈이 이루어지면 치료가 필요하다고 판단되는 한 투여간격을 매 4, 6, 8 또는 12시간 간격으로 연속적으로 늘릴 수 있다. 경증-중등증의 출혈 시(가정 내 자가 주사 포함)

경증-중등증의 출혈 시 치료에는 신속한 시술이 효과적이었다. 두가지 용량을 사용한 치료법이 권장된다. 가정 내 자가 주사를 통한 치료는 24시간을 초과해서는 안 된다.
1) 체중 kg당 90㎍을 1회에서 3회, 3시간 간격으로 주사한다. 만약 추가적인 치료가 요구된다면, 체중 kg당 90㎍의 용량을 1회 추가로 주사할 수 있다.
2) 체중 kg당 270㎍을 1회 주사한다.

중증의 출혈
초회 투여량은 체중 kg당 90㎍이 권장되고 병원으로 환자를 이송하는 중에 투여할 수 있다. 이후 주사용량은 출혈의 종류와 심각성에 따라 달라질 수 있다. 초기의 투여 빈도는 환자의 상태가 호전될 때까지 매 2시간마다 투여한다. 지속적인 치료가 필요한 경우, 투여간격은 1-2일간 3시간으로 증가될 수 있다. 이후, 치료가 필요하다고 판단되는 한 투여간격을 매 4, 6, 8 또는 12시간 간격으로 연속적으로 늘릴 수 있다. 중증의 출혈은 2-3주 동안 치료될 수 있으나 필요하다면 치료기간을 더 연장할 수 있다.

침습적 시술/수술
시술직전 체중 kg당 90㎍을 초회 투여량으로 하여 즉시 주사한다. 최초투여 2시간 후 재 투여하고 환자상태와 시술법에 따라 24-48시간동안 2-3시간 간격으로 반복한다. 대수술(major surgery)을 받는 경우 2-4시간 간격으로 6-7일 동안 주사한다. 이후 2주 동안은 6-8시간으로 투여간격으로 증가할 수 있다. 중요 수술을 하는 환자의 경우 수술 완쾌 시까지 2-3주 동안 투약할 수 있다.
- 제7인자 결핍증(Factor VII deficiency)
용량 및 투여간격
출혈의 치료 및 외과적 수술 또는 침습적 시술을 받는 환자의 출혈 예방을 위하여 4-6시간 간격으로 체중 1kg당 15-30㎍이 권장된다. 주사 용량과 빈도는 개별 환자에 따라 달라져야 한다.
- 글란즈만 혈소판무력증 (Glanzmann's thrombasthenia)
용량 및 투여간격
출혈의 치료 및 외과적 수술 또는 침습적 시술을 받는 환자의 출혈 예방을 위하여 2시간(1.5-2.5시간) 간격으로 체중 1kg당 90㎍(80-120㎍)의 용량이 권장된다. 효과적인 지혈을 보장하기 위해 적어도 3회의 주사를 해야 한다. 권장 투여법은 정맥 내 일시 주사이고 점적주사는 지혈 효과가 적었다. 불응성 환자가 아니면 글란즈만 혈소판무력증의 1차 치료법은 혈소판 투여이다.
- 중증의 산후 출혈
용량 및 투여간격
출혈 치료에 대하여 권장하는 용량 범위는 체중 1kg 당 60-90μg을 정맥 내 일시 주사로 투여하는 것이다. 10분째에 최고 응고 활성이 나타날 것으로 예상할 수 있다. 1회를 초과하는 투여에 대한 유효성 및 안전성은 확립되어 있지 않으나, 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우 30분의 간격을 두고 2회차 투여를 시행할 수 있다.

모니터링
이 약의 치료에 대해 모니터링 해야 할 특별한 실험실적 수치는 없다. 출혈상태의 심각도와 이 약의 투여에 따른 임상적 반응은 용량설정 시 반드시 고려되어야 한다. 이 약의 주사 후 PT(prothrombin time)와 aPTT(activated partial thrombin time)가 짧아졌으나 PT 및 aPTT와 임상적 효과의 연관성은 없다고 판단된다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 이 약의 주성분 또는 첨가물에 대한 과민증 환자
2) 마우스, 햄스터 또는 소의 단백질에 대한 과민증 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 조직인자가 정상보다 과발현하는 병리조건에서, 이 약물 처치와 관련한 혈전성 사건의 발생 또는 파종 혈관 내 응고 유발 위험이 있을 수 있다.
이와 같은 상황은 진행성 죽상 경화성 질환, 압착손상, 패혈증, 파종 혈관 내 응고 등이 있는 환자를 포함할 수 있다. 혈전 색전성 합병증의 위험성 때문에 이 약을 관상동맥 심질환의 이력이 있는 환자, 간질환 환자, 수술 후 환자, 임신 또는 출산 전후 여성, 신생아, 혈전 색전증 사건 또는 파종 혈관 내 응고의 위험성이 있는 환자에게 투여할 때는 주의를 기울여야 한다. 이 경우 치료의 유익성이 이러한 합병증의 위험을 상회하여야 한다.

3. 이상사례
가장 빈번하게 보고된 약물이상반응은 치료 반응 감소, 발열, 발진, 정맥 혈전 색전증 사건, 가려움 및 두드러기이다. 이러한 반응은 흔하지 않게 보고되었다(1/1,000 이상 1/100 미만).
아래 표에 임상시험 및 자발적(시판후) 보고에서 보고된 약물이상반응이 열거되어 있다. 각 빈도의 그룹 안에서 이상반응은 중증도가 감소하는 순서로 나타내었다. 시판후 보고에서만 보고된(예. 임상시험에서는 보고되지 않은) 약물이상반응의 빈도는 '알려지지 않은'으로 표시하였다.
혈우병 A와 B, 후천적 혈우병, 제 VII인자 결핍 또는 글란즈만 혈소판무력증(Glanzmann's thrombasthenia) 환자를 대상으로 484 명의 환자(4297건의 치료 에피소드를 포함)에서 실시된 임상시험에서 약물이상반응은 흔하게(1/100 이상 1/10 미만) 보고되었다. 임상시험에서 발생한 치료 에피소드의 총 건수가 10,000건 미만이기 때문에, 분류 가능한 약물이상반응의 최저 빈도는 드물게(1/10,000 이상 1/1,000 미만)이다.
가장 빈번한 약물이상반응은 발열 및 발진(흔하지 않은: 1/1,000 이상 1/100 미만)이고, 가장 중대한 약물이상반응은 정맥 혈전 색전증 사건(흔하지 않은: 1/1,000 이상 1/100 미만)과 동맥 혈전 색전증 사건(드물게: 1/10,000 이상 1/1,000 미만)이다.
중대한 약물이상반응과 중대하지 않은 약물이상반응 모두의 발현 빈도를 기관계에 따라 아래 표에 표시하였다.
표. 임상시험 및 자발적(시판후) 보고에서 보고된 약물이상반응

MedDRA 기관계 분류	흔하지 않은 (1/1,000 이상 1/100 미만)	드물게 (1/10,000 이상 1/1,000 미만)	빈도가 알려지지 않은
혈액 및 림프계 장애		• 파종 혈관 내 응고 • (생략)	
생략			
임상 검사		• (생략)	
생략			
혈관 장애	정맥 혈전 색전증 사건((생략),간문맥 혈전증을 포함한 간의 혈전 색전증 사건, (생략), 표재성 혈전 정맥염, (생략))	동맥 혈전 색전증 사건(심근경색증, (생략))	심장 내 혈전

* 효과의 부족(치료 반응의 감소)이 보고되었다. 이 약의 권장 용법·용량을 따르는 것이 중요하다.
혈액응고인자 억제제의 형성
시판 후 조사와 임상 경험에서 혈우병 A 또는 B 환자에게 이 약 또는 제7인자의 억제제가 생성된다는 확정적인 보고는 없었다. 선천적 7인자 부족 환자에게서 이 약에 대한 항체 형성이 시판 후 관찰 레지스트리에서 보고되었다.
제7인자 결핍 환자를 대상으로 한 임상시험들에서, 이 약과 7인자에 대한 항체의 생성은 약물이상반응으로 보고되었다(빈도: 흔한(≥1/100에서 <1/10까지). 몇몇의 경우에서는, 항체가 in vitro에서 억제 효과를 나타내었다. 항체가 생성될 수 있는 위험 인자로 이전에 사람 혈장 치료, 혈장 유래 7인자의 치료, 제7인자 유전자의 중증 변이, 이 약의 과용량 투여가 있다. 이 약으로 치료를 받는 제7인자 결핍 환자는 제7인자의 항체에 대한 모니터링이 시행되어야 한다('4. 일반적 주의' 참고).
혈전 색전증 사건-동맥 및 정맥
허가사항 외의 적응증에 이 약을 투여할 때, 동맥 혈전 색전증 사건은 흔하게(1/100이상 1/10미만) 나타났다. 허가사항 외의 적응증을 대상으로 다양한 임상 상황 하에서 진행되어 위약 대조군 시험들로부터 메타 분석을 실시한 결과 더 높은 동맥 혈전 색전증 사건(약물이상반응 표의 혈관장애항 참조)(이 약 치료군 5.6% vs. 위약군 3.0%)이 보고되었다. 이들 각각은 서로 다른 환자의 특성을 나타내며 따라서 다른 위험요인들을 가지고 있다고 볼 수 있다.
이 약의 안전성과 유효성은 허가사항 외의 적응증에 대해 확립되지 않았으며, 따라서 권장하지 않는다.
혈전 색전증 사건은 심정지를 유발할 수 있다.
후천적 혈우병 환자
61명의 후천적 혈우병 환자를 대상으로 진행된 임상 시험에서 총 100건의 치료 에피소드가 이루어졌는데 다음의 약물이상반응이 조금 더 잦은 빈도로 보고되었다(치료 회수를 기준으로 1%): 동맥 혈전 색전증 사건(뇌동맥 폐색, 뇌혈관 사고), 정맥 혈전 색전증 사건(폐색전증과 심부정맥혈전증), 협심증, 구역, 발열, 홍반성 발진, 섬유소 분해산물 증가
중증의 산후 출혈 여성
무작위 배정, 공개 라벨 임상시험에서 이 약(투여 용량 중앙값 58 μg/kg)을 단회 투여 받은 51명의 환자 중 2명에서 정맥 혈전 색전증 사건이 보고되었고 이 약으로 치료받지 않은 33명의 환자에서는 보고되지 않았다. 어느 치료군에서도 동맥 혈전 색전증 사건은 보고되지 않았다.
4건의 비중재 연구에서, 이 약(투여 용량 범위 중앙값 63-105 μg/kg)으로 치료받은 358명의 환자 중 3명(0.8%)에서 정맥 혈전 색전증 사건이 보고되었고 이 약으로 치료받은 환자 1명(0.3%)에서 동맥 혈전 색전증 사건이 보고되었다.
임신 및 중증의 산후 출혈과 관련된 혈전 색전증 위험에 기여하는 것으로 알려진 요인은 '4. 일반적 주의'를 참조한다.

4. 일반적 주의
1) 재조합 혈액응고 제7인자인 이 약물이 마우스 IgG, 소 IgG, 기타 배양 단백질(햄스터, 소혈청 단백질) 등의 표지량을 포함할 수도 있기 때문에, 이 약물로 처치된 환자에서 이 단백질들에 대한 과민증이 발생할 가능성이 있다. 과민증이 발생할 경우 항히스타민의 정맥 투여가 고려되어야 한다.
2) 만약 알러지 또는 아나필락시스 반응이 나타나면, 투약을 즉각 중단해야 한다. 아나필락시스 쇼크의 경우, 쇼크에 대한 표준 치료가 시행되어야 한다. 환자들에게 과민반응의 초기 증상에 대해 알려주어야 한다. 그러한 증상이 나타날 경우 환자들은 이 약의 사용을 즉시 중단하고 주치의에게 연락할 것을 권고한다.
3) 중증 출혈의 경우 이 약물은 혈액응고 제8인자나 9인자 저해제를 가진 혈우병 환자의 치료를 전

문으로 하는 병원이나 의사가 투여해야 한다.
4) 만약 출혈이 조절되지 않으면, 반드시 병원에서 치료해야 한다. 환자/간병인은 의사에게 가장 신속한 방법으로 이 약의 사용에 대한 모든 것을 알려야 한다.
5) 혈액응고 제7인자 결핍환자의 프로트롬빈시간과 혈액응고 제7인자의 활성을 이 약의 주사 전후에 모니터링 해야 한다. 제7인자의 활성이 기대 수치에 도달하지 못하거나 권장용량 투약에도 출혈이 조절되지 않거나, 항체의 생성이 의심되는 경우, 항체분석을 실시해야 한다. 혈전증은 수술 시 이 약을 투여 받은 7인자 결핍 환자에서 보고되었지만 이 약으로 치료받는 7인자 결핍 환자에서 혈전증의 위험성은 알려지지 않았다.
6) 중증의 산후 출혈 및 임신의 경우, 임상 상태(분만, 중증의 출혈, 수혈, 파종 혈관 내 응고, 수술/침습적 시술, 응고병증)가 혈전 색전증 위험(특히, 이 약 투여와 관련된 정맥 혈전 색전증 위험)에 기여하는 요인으로 알려져 있다('3. 이상사례' 참고).

5. 상호작용
1) 이 약과 다른 응고인자 농축물 사이의 잠재적 상호작용 위험성은 알려져 있지 않다. 이 약은 활성형 또는 비활성형 프로트롬빈 복합체 농축물과 병용투여 하지 않는다.
2) 항섬유소용해제는 혈우병 환자의 수술과 관련하여 혈액 손실을 감소시킨다고 보고되어 왔다. 특히, 정형외과적 수술과 구강과 같이 섬유소용해 활동이 풍부한 신체 부분의 수술시에 더욱 그러하다. 또한 항섬유소용해제는 산후 출혈이 있는 여성의 혈액 손실을 감소시키기 위해서도 사용된다. 그러나, 항섬유소용해제와 이 약과의 병용투여에 의한 치료 경험은 제한적이다.
3) 비임상시험을 근거로 이 약과 13인자(유전자재조합)의 병용 투여는 권장하지 않는다. 이 약과 13인자(유전자재조합)의 상호작용에 대한 가용한 임상 자료는 없다.

6. 임부, 수유부, 고령자에 대한 투여
1) 임부
예방책으로서, 임신 중에 이 약의 사용을 피하는 것이 좋다. 허가된 적응증 범위 내에서 임부에게 노출된 제한된 자료에서는 이 약이 임신 또는 태아/신생아에게 미치는 유해반응은 없었다. 지금까지, 그 외 다른 역학적 자료는 없다. 동물연구에서는 임신, 배아/태아 발달, 출산 또는 출생후 발달에 직접 또는 간접적인 유해한 영향을 미치지 않는다.
2) 수유부
이 약이 유즙으로 배설되는지는 알려져 있지 않다. 이 약의 유즙 배설에 대한 동물연구는 시행되지 않았다. 수유를 지속할 것인지 이 약으로의 치료를 계속할 것인지에 대한 결정은 아이에게 수유를 하는 것이 이득인지와 여성에게 이 약으로의 치료가 이득인지가 고려되어 이루어져야 한다.
3) 고령자
고령자에 대한 체중 kg당 270μg을 1회 주사하는 용법에 대한 임상적 경험은 없다.

7. 과량투여시의 처치
1) 이 약의 용량제한독성에 대한 연구는 임상시험에서 시행되지 않았다.
2) 혈우병 환자에게 있어서 과량투여에 대한 케이스가 13년 동안 세 건 보고되었다. 과량투여와 관련하여 보고된 유일한 부작용은 이 약 5.5mg 대신 24mg을 투여 받은 16세의 환자에게서 일시적으로 약간 혈압이 상승한 것이었다.
3) 후천적 혈우병 또는 글란즈만 혈소판무력증 환자에게서는 어떠한 과량투여도 보고되지 않았다.
4) 권장 용량이 15-30μg/kg인 7인자 결핍증이 있는 고령자(>80세) 남자환자에게 이 약을 권장용량

보다 10 내지 20배 처치하였을 때 혈전증(후두부 출혈)이 보고되었다. 또한 이 약에 대한 항체의 생성이 과량투여와 관련하여 제7인자 결핍 환자 1명에게서 보고되었다.
5) 추가적인 위험성에 대한 정보가 없으므로 투여계획은 권장되는 것보다 의도적으로 연장되어서는 안 된다.

8. 운전 및 기계조작 능력에의 영향
운전 및 기계작동 수행능력에 대한 영향에 대해서 연구를 수행한 바 없다.

9. 적용상의 주의
가정 내 자가 주사 시, 이 약의 투여를 시작하기 전 환자들은 의료인으로부터 적절한 주사 기술에 대해 교육을 받아야 한다. 이러한 교육은 부적절한 주사 부위, 주사침 찔림, 불완전한 투여와 같은 투약 실수의 위험성을 줄여줄 수 있다.
이 약의 용제는 프리필드 시린지로 제공된다. 아래의 설명대로 취급한다.
분말 바이알과 용제 프리필드 시린지
깨끗하고 균이 없는 상태에서 조작되어야 한다.
조제(Reconstitution)
A) 조제 시에 이 약의 분말 바이알 및 용제 프리필드 시린지를 실온으로 가져온다.
B) 바이알에서 플라스틱 캡을 제거한다. 캡이 헐겁거나 없는 경우에는 그 바이알은 사용하지 않는다. 바이알에 있는 고무마개를 알코올 스왑으로 닦고 사용 전 건조시킨다. 닦은 후 고무마개를 만지지 않도록 한다.
C) 보호캡을 그대로 둔 채로 보호지를 바이알 아답터에서 제거한다. 보호지가 완전히 붙어있지 않거나 손상되었다면 그 바이알 아답터는 사용하지 않는다.
D) 바이알 아답터를 바이알에 부착한다.
E) 엄지와 검지를 이용하여 바이알 아답터 보호캡을 살짝 돌려 바이알 아답터로부터 빼낸다.
F) 저항이 느껴질 때까지 프리필드 시린지 안으로 플런저 막대를 시계방향으로 돌려 끼워 넣는다.
G) 시린지 캡이 잘릴 때까지 구부려서 프리필드 시린지에서 캡을 제거한다. 시린지 캡 아래 있는 시린지 팁을 만지지 않도록 한다. 만약 시린지 캡이 헐겁거나 없다면 그 프리필드 시린지는 사용하지 않는다.
H) 프리필드 시린지를 바이알 아답터에 단단히 끼운다.
I) 프리필드 시린지를 바이알이 아래쪽을 향하도록 약간 기울여 든다. 플런저 막대를 눌러 용제를 모두 바이알로 주입한다.
J) 플런저 막대를 누른 채로 바이알을 부드럽게 돌려 분말이 모두 용해되도록 한다. 거품이 생길 수 있으므로 흔들지 않는다.
고용량이 필요하다면, 새로운 약으로 위의 과정을 반복한다.
조제한 용액은 무색이며 투여하기 전에 이물질과 변색이 있는지 육안으로 검사해야 한다.
이 약은 조제 후 즉시 사용하는 것을 권장한다. 조제한 용액의 보관 조건은 '10. 보관 및 취급상의 주의 사항'을 참고한다.
투여(Administration)
K) 플런저 막대가 완전히 들어가 있는 상태를 유지한다. 바이알이 위로 향하도록 뒤집는다. 플런저 막대를 누르는 것을 중지하고 플런저 막대가 뒤로 밀리도록 하여 조제된 액이 시린지로 채워지도록 한다. 플런저 막대를 약간 뒤로 당겨서 용액을 시린지로 뽑아낸다. 바이알을 거꾸로 들고 있는 동안 시린지를 살짝 쳐서 공기 방울이 위로 모이도록 한다. 공기 방울이 빠질 때까지 천천히 플런저 막대

를 민다.
만약 총 양이 필요하지 않다면, 시린지의 눈금을 이용하여 필요한 양만큼 취한다.
L) 바이알 아답터를 바이알과 함께 돌려 뺀다. 주사 준비가 되면 의사의 지시에 따라 주입한다.
주의: 프리필드 시린지는 유리로 만들어졌고 표준 루어락 연결장치와 사용할 수 있도록 고안되었다. 주사침이 없는, 내부에 스파이크가 있는 연결장치 중에 프리필드 시린지와 사용이 부적절한 것이 있다. 이 부적절한 사용으로 이 약이 투여되지 않거나, 또는 주사침이 없는 연결장치에 손상을 일으킬 수 있다.
따라서 주사침이 없는 연결장치를 통한 투여를 위해서는 조제된 용액을 10mL의 표준 멸균 루어락 플라스틱 시린지에 옮기는 과정이 필요하며, 이 과정은 J 단계 이후 바로 시행되어야 한다.
M) 주사기, 바이알, 미사용 제품, 기타 폐기물 등을 의사의 지시에 따라 안전하게 폐기한다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 분말 및 용제 25℃ 이하에서 보관한다.
3) 분말 및 용제는 차광하여 보관한다.
4) 동결을 피해야 한다.
5) 조제 후 화학적 및 물리학적 안정성은 25℃에서 6시간, 5℃에서 24시간으로 입증되었다. 미생물학적 관점에서 조제 후 즉시 사용해야 한다. 즉시 사용하지 않을 경우, 사용하기 전 보관 시간과 보관 조건은 조제자의 책임이며, 2℃ - 8℃에서 24시간을 초과해서는 안 된다. 조제한 용액은 바이알에 보관한다.

11. 전문가를 위한 정보
1) 약리작용 정보
(1) 작용 기전 (mechanism of action)
이 약은 활성화된 재조합 혈액응고인자 VII을 주성분으로 한다. 작용 기전에는 노출된 조직 인자에 혈액응고인자 VIIa가 결합하는 것이 포함된다. 이 복합체는 혈액응고인자 IX를 IXa로, 혈액응고인자 X를 Xa로 활성화하여 소량의 프로트롬빈이 트롬빈으로 초기 전환되는 것을 유도한다. 트롬빈은 손상 부위에서 혈소판과 혈액응고인자 V 및 VIII의 활성화를 유도하고 피브리노겐을 피브린으로 전환하여 지혈 마개를 형성한다. 약리학적 용량에서 이 약은 조직 인자와는 무관하게 손상 부위에서 국소적으로 활성화된 혈소판의 표면에서 혈액응고인자 X를 직접적으로 활성화한다. 그 결과 조직 인자와 무관하게 프로트롬빈이 다량의 트롬빈으로 전환된다.
(2) 약력학적 효과
혈액응고인자 VIIa의 약력학적 효과는 혈액응고인자 Xa, 트롬빈 및 피브린의 국소적 형성을 증가시키는 것이다.
이 약 투여 후 건강한 시험대상자와 혈우병 환자에서 최고 응고 활성에 도달할때까지의 시간은 약 10분이었다.
파종 혈관 내 응고에 대한 소인을 기저질환으로 갖는 환자의 경우, 혈액 응고 체계의 전신적인 활성 발달에 대한 이론적 위험을 완전히 배제할 수 없다.
2) 약동학적 정보
중증의 산후 출혈
중증의 산후 출혈 환자에서 이 약에 대한 약동학은 연구되지 않았다.
3) 임상시험 정보

중증의 산후 출혈
이 약의 유효성과 안전성은 다기관 공개 라벨 시험에서 중증의 산후 출혈이 있는 여성 84명을 대상으로 평가되었다. 환자들은 자궁수축제(설프로스톤) 실패 후, 이 약 60μg/kg 단회 투여군(표준 치료에 추가; N=42) 또는 대조군(표준 치료만; N=42)에 무작위 배정되었다. 두 그룹은 인구통계학적 특성과 무작위 배정 전 산후 출혈 치료 측면에서 고르게 균형 잡혀 있었다. 피브리노겐과 트라넥삼산은 표준 치료의 일부였다. 피브리노겐/트라넥삼산 사용에 대한 정보는 이 약 투여군의 약 57%, 대조군의 43%에서 얻을 수 있었다. 이들 중, 두 그룹 모두에서 약 40% 환자들이 피브리노겐 및/또는 트라넥삼산을 투여 받았다. 무작위 배정에 따른 중재 후 출혈이 조절되지 않거나 난치성인 경우 침습적 시술이 고려되었다.
1차 분석에서, 대조군에 비해 이 약 투여군에서 최소 1번의 색전술 및/또는 결찰술을 받은 여성의 수가 더 적었다(21명 대 35명). 이는 대조군에 비해 이 약 투여군에서 통계적으로 유의한 40%의 상대위험감소에 해당한다(상대 위험도 = 0.60(95% 신뢰구간: 0.43 – 0.84, p=0.0012)).
대조군에서는 환자 42명 중 8명이 구제요법인 자궁적출술을 피하기 위한 동정적 치료법으로 이 약을 후기에 투여 받았고, 2건에서 성공하였다.
4) 비임상시험 정보
비임상 안전성 프로그램에서 관찰된 모든 결과는 이 약의 약리작용과 관련되었다. 시노몰구스 원숭이의 진행성 심혈관 모델에서 13인자(유전자재조합)와 이 약을 병용 투여시, 각 약물을 개별적으로 투여할 때보다 더 낮은 용량에서도 약리작용이 과다(혈전증 및 사망)해지는 상승효과의 가능성이 관찰되었다.

1.3 허가조건 (변경 항목만 작성)

○ 해당사항 없음

1.4 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당

* 관련 : 생물제제과-278(2023.03.14.)

1.6 검토이력

구 분	품목변경허가	안전성·유효성 관련 자료
신청일자	2023.12.08	2023.12.08
보완요청일자	2024.02.07	2024.02.06
보완접수일자	2024.07.26	2024.07.26
최종처리일자	2024.08.23	2024.08.20

[붙임 1] 안전성·유효성 심사 결과

[붙임 1] 안전성·유효성 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 「생물학적제제 등의 품목허가·심사규정」(식약처 고시)
[별표1] 제1부 Ⅲ. 당해품목 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	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	△	×	○	×	○	○
제출여부	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	×	○	×	○	○
면제사유																																				

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
5. 약리작용에 관한 자료
   가. 효력시험자료
   다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료
8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- '자궁수축제로 조절되지 않는 중증의 산후출혈' 적응증 추가를 위해 변경허가가 신청됨
- 옥시토신과 설프로스톤 투여 후 출혈이 조절되지 않은 중증 산후출혈 환자를 대상으로 한 핵심임상시험에서 시험군과 대조군의 침습적 시술 시행비율(색전술, 결찰술)을 비교한 결과 표준치료만을 시행한 대조군 대비 상대위험(Relative Risk)이 0.6(95% CI: [0.43, 0.84], p=0.0012)으로 유의성을 입증하였음
- 핵심임상시험에서 노보세븐을 투여받은 환자 51명 중 2명(3.9%)에서, 노보세븐을 투여받지 않은 환자 33명 중 0명에서 혈전색전증이 확인됨. 혈전색전증은 항응고제 투여 후 치료됨. 노보세븐 투여로 인해 혈전색전증 발생 위험이 증가할 수 있어 사용상의 주의사항에 해당 내용을 반영함
- 임상결과를 종합하여 평가한 결과, 신청 적응증에 대한 타당성이 인정됨

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

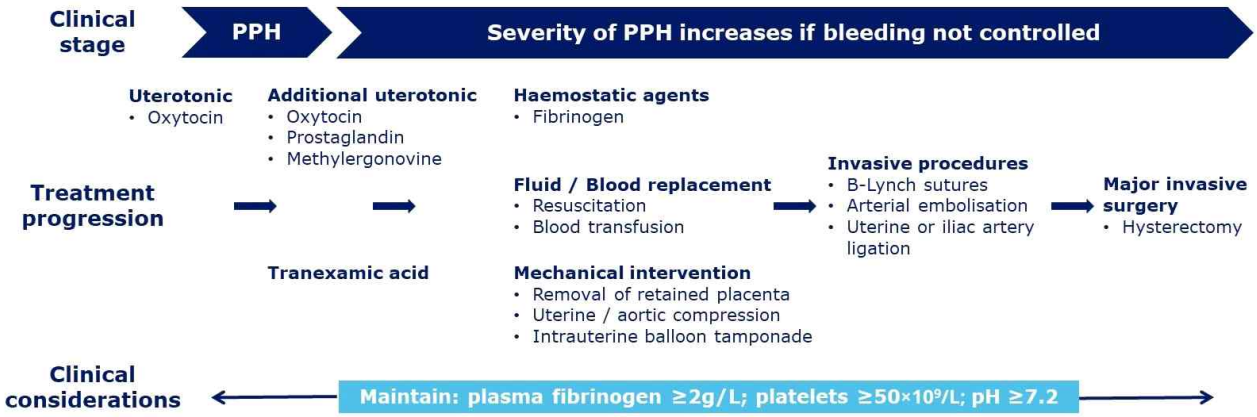
- 제품명 : 노보세븐알티주(활성형엡타코그알파, 유전자재조합혈액응고인자 VIIa)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 332 지혈제
- 약리작용 기전: 약리학적 용량의 노보세븐은 조직인자와 무관하게 손상부위에 존재하는 활성화된 혈소판의 표면에 있는 제10인자를 직접적으로 활성화시킴. 이는 프로트롬빈을 트롬빈으로 전환시키고 이를 통해 응고를 돕고 출혈을 멈추게 함.

1.2. 기원 및 개발경위

- 노보세븐알티주는 혈우병 등 환자의 치료에 대해 2010.5.31.일에 국내 품목허가를 받음.
- 신청 적응증인 자궁수축제로 지혈이 충분하지 않은 중증 산후출혈에 대해 EU(2022년), 영국(2022년), 스위스(2023년) 등 여러나라의 허가를 받음

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 산후출혈은 전체 출산의 6-11%에서, 중증산후출혈은 전체 출산의 1-3%에서 발생하며 지역에 따라 발생률은 차이가 있음. 산후출혈의 원인은 자궁근육무력증, 외상(열상 또는 자궁파열), 비정상 또는 잔류 태반 또는 혈전, 응고병증이며, 이중 가장 흔한 원인은 자궁근육무력증임
- 산후 출혈은 의학적 보조 및 수술적 중재로 출혈을 막지 못하는 경우 사망을 유발할 수 있으며, 모성사망의 주요 원인 중 하나임
- 현재 산후출혈 치료는 질환의 진행경과에 따라 옥시토신, 그 외 자궁수축제, 트라넥삼산 등을 투여하고 있으며 과다출혈에 대한 혈액보충을 위해 혈액제제, 수액 등을 투여하며 이후 침습적 시술, 자궁절제술을 실시할 수 있음



1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 임신을 하면 혈액응고시스템 및 섬유소용해계가 과응고상태가 됨. 따라서 임신 중 또는 산욕기에는 혈전색전성 합병증의 위험이 높아짐. 추가적으로 산후출혈과 관련된 여러 임상상태가 혈전색전증 발생 위험에 기여하는 것으로 알려진 요인들임.(예. 분만, 중증 출혈, 수혈 등)

- 이 약의 알려진 약물이상반응 중 하나는 혈전색전증 사건임. 혈액응고 반응을 촉진하는 작용기전으로 인해 이미 과응고상태에 있는 여성에게 이 약을 투여하는 경우 혈전색전증 발생 위험이 더 높아질 가능성 있음.

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 희귀의약품 지정 (식품의약품안전처 공고 제2023-485호, 2023.10.05.)

- 연번: 353 - 성분명(제형): 활성형엡타코그알파(주사제) - 대상질환: 자궁수축제로 지혈이 충분하지 않은 중증의 산후출혈

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

해당없음

3. 안정성에 관한 자료

해당없음

4. 독성에 관한 자료

해당없음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1 약리작용시험 개요

- 중증 산후출혈에 대한 별도의 약리작용시험은 수행되지 않음.
- 기존 적응증과 중증 산후출혈은 동일한 작용기전(혈액응고)에 근거하므로 기존에 제출된 효력시험 자료가 이 적응증에도 유효함.
- 기존 적응증과 투여경로가 동일하고 투여량도 기허가 범위 이내이므로 기존에 제출된 흡수·분포·대사·배설 자료가 이 적응증에도 유효함.

5.2 약리에 대한 심사자 의견

- 기존 적응증에 대한 약리작용자료 및 흡수·분포·대사·배설 자료로 신청 적응증에 대한 설명 가능함

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1 임상시험자료의 신뢰성(GCP준수)

EMA 제출자료증명서(제출자료 1.10) 제출

6.2 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 임상시험성적자료 : 임상시험 1건, 비중재연구 4건(RWD), 그 외 문헌 리뷰 및 자사 안전성 데이터베이스 분석결과 제출
- 신청적응증을 입증하는 핵심자료는 NN7711-4816 임상시험이며, 보조자료로 비중재연구 4건, 추가 보조자료로 문헌 리뷰 및 자사 안전성 데이터베이스 분석결과 제출

6.3 생물약제학시험

해당없음

6.4 임상약리시험

해당없음

6.5 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

- 안전성·유효성 임상시험 및 임상연구 일람표

<임상시험>

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	평가항목	결과
[NN7711-4816] 중증 산후 출혈에서 산모구제를 위한 재조합 활성화 7인자 투여시기: 침습적 이차요법 전 또는 후							
(4상)	NN7711-4816	다기관, 무작위배정, 공개 대조 시험	설프로스톤에 불응하는 중증 산후출혈 환자 84명	노보세븐 약 60ug/kg (32~73 ug/kg)	단회	일차: 색전술·결찰술 평가 [사후분석] 프로젝트 평가변수: 결찰술, 봉합술, 색전술, 자궁 절제술 출판 평가변수: 결찰술, 봉합술, 풍선 색전술, 자궁 절제술	대조군대비 색전술·결찰술 비율 42% 감소 혈전색전증 2명 발생

<코호트 연구>

단계	임상연구 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 회수	평가항목	결과
[NN7711-4729]							
코호트연구	NN7711-4729	후향적, 단일기관, 비중재 코호트연구	중증 산후출혈 환자 (출산 후 24시간내 1500mL 이상 출혈)	의사재량과 현지 임상관행에 따름	1~2회	침습적 시술 (결찰술, 봉합술, 색전술, 자궁절제술) 및 안전성	대조군대비 유의적 효과 없음 혈전색전증 대조군에서 1명 발생
[NN7711-4733]							
코호트연구	NN7711-4733	후향적, 다국가, 비중재 코호트연구	DK: 출산하고 24시간내 10팩 이상 적혈구를 수혈받은 것이 확인된 여성 NL: 산후출혈로 적혈구 4팩이상 또는 다성분 수혈 또는 적혈구와 혈장을 수혈받은 여성 UK: 임신 20주 이상이며 출산 후 24시간내 적혈구 8팩이상 수혈받은 여성	의사재량과 현지 임상관행에 따름	NL: 1회 DK, UK: 정보없음	침습적 시술 (결찰술, 봉합술, 색전술, 자궁절제술) 및 안전성	대조군대비 노보세븐 투여군의 침습적 시술 비율이 유의하게 높음 DK: 혈전색전증 노보세븐 투여군에서 1명, 대조군에서 3명 발생 UK: 혈전색전증 대조군에서 4명 발생 NL: 혈전색전증 노보세븐 투여군에서 1명, 대조군에서 3명 발생
[NN7711-4731]							

코호트연구	NN7711-4731	후향적, 비중재 코호트연구 (UniSeven registry 분석)	중증 산후출혈 환자(출산후 24시간내 1500mL 이상 출혈)	의사재량과 현지 임상관행에 따름	1~3회	침습적 시술 (결찰술, 봉합술, 색전술, 자궁절제술) 및 안전성	10/43명(23.3%) 침습적시술 받음
[NN7711-4732]							
코호트연구	NN7711-4732	후향적, 비중재 코호트연구 (ANZHR registry 분석)	ANXHR에 등록된 중증 산후출혈 환자	의사재량과 현지 임상관행에 따름	1~3회	침습적 시술 (결찰술, 봉합술, 색전술, 자궁절제술) 및 안전성	22/74명(30%) 침습적 시술 받음 혈전색전증 노보세븐 투여군에서 3명 발생

<기타자료>

단계	임상연구 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 회수	평가항목	결과
문헌 리뷰							
			중증산후출혈 여성의 안전성 등에 대한 문헌 고찰 (1996.01.01.-2020.07.01.)	다양	다양	혈전색전증, 사망 등 안전성	혈전색전증, 사망 비율이 노보세븐 투여시 높으나 통계적으로 차이 있다고 결론내릴 수는 없음
노보노디스크 안전성 DB 분석							
			시판 후 안전성 DB에 보고된 사례 중 중증산후출혈 환자 사례 분석 (1996.01.01.-2020.06.30.)	다양	다양	안전성	123명 여성에서 134건 이상사례 보고됨

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

제목: [NN7711-4816] 중증 산후 출혈에서 산모구제를 위한 재조합 활성화 7인자 투여시기: 침습적 2차 요법(색전술, 혈관결찰술 및 지혈성 자궁 절제술) 전 또는 후

<시험대상자>

설프로스톤 투여에도 출혈 조절에 실패한 중증 산후 출혈 환자. 총 84명이 시험군과 대조군에 1:1 무작위 배정됨. 프랑스 치료 가이드라인에 따라 옥시토신 투여 후에도 출혈이 조절되지 않는 환자들이 설프로스톤을 투여받음.

선정기준	- 다음 중 한가지에 속하는 중증 산후 출혈 환자: 출혈이 1500mL 이상 또는 혈액역학적으로 불안정한 환자 또는 packed cell 수혈이 필요한 환자 - 설프로스톤에 불응인 환자 - 18세 이상 - 재태연령 27주 이상 - 정상 또는 병리학적 임신 후
제외기준	- 미성년자 - 후견인이 있는 성인

	- 정맥 또는 동맥 혈전증 병력을 가진 자

<시험 디자인>

● 치료

동의 후, 혈소판이 ≤50*10^9/L 인 경우 생명을 위협하는 심각한 상황이므로 농축혈소판 수혈 진행 대상자를 시험군(투약+표준치료)과 대조군(표준치료)에 1:1 무작위배정하고 시험군에는 시험약 투여함. 대조군 중 자궁절제술을 실시하기로 결정한 경우(표준치료로는 출혈 조절이 안된 경우) 동정적 사용 계획 하에서 노보세븐 투여 가능

표준치료는 임상시험 수행 당시의 지역 치료 가이드라인(프랑스 2004년 가이드라인)과 각 병원의 진료 지침을 따름

● 노보세븐 투여량

문헌자료에 따라 목표 투여량을 약 60μg/kg으로 하고 산모 체중별 바이알 수 결정하여 투여(아래 표)

산모체중* (kg)	40-45	46-68	69-94	95-110	≥111
투여계획용량(mg)	2.4	3.6	4.8	6.0	6.0

* 산모체중 = 분만전 체중 – 5kg(쌍둥이의 경우 7kg)

● 사전/동시 투여 약물

- 환자의 헤모글로빈 농도가 8g/dL 미만일 경우 적혈구 수혈
- 환자의 혈소판수치가 50*10^9/L 미만일 경우 농축혈소판 수혈
- 피브리노겐 농도가 1g/L 미만일 경우 농축 피브리노겐 투여
- 의사의 판단에 따라 트라넥삼산 (0.5–1 g IV) 사용
- 최초 실혈 1L에 대해 이를 보충하기 위해 혈액증량제 1L 투여, 이후 혈액손실을 보상하기 위해 대부분 젤라틴 투여
- 임상적으로 필요한 경우 신선동결혈장 투여

● 샘플 사이즈: 문헌에 따르면 결찰술이나 시술이 필요한 비율은 약 70%임. 노보세븐 투여 시 이 비율이 40%로 감소한다고 가정하고 α=5% 양측검정, 80% 검정력을 반영하여 각 그룹당 42명 도출됨

● 일차 결과변수: 색전술 및/또는 결찰술 비율, 상대적 위험으로 표시

● 사후분석

프로젝트 결과변수: 최소 한 번의 결찰술, 봉합술, 색전술 및/또는 자궁절제술을 받은 여성의 수 ⇒ 시험간 분석을 위해 Novo Nordisk가 추가

출판 결과변수: 적어도 한건의 결찰술, 봉합술, 색전술, 자궁내 풍선카테터 압박지혈술 및/또는 자궁절제술을 받은 여성의 수 ⇒ 임상시험결과 논문에 사용된 endpoint

<시험결과>

● 인구학 및 베이스라인 특징

연령분포는 시험군 및 대조군에서 유사하나 36세이상 산모의 비율이 시험군에서 조금 더 높음(40.5%, 26.2%). 약 50%의 산모가 제왕절개 출산(시험군 54.8%, 대조군 47.6%). 산후출혈의 원인은 대부분 단일원인이었으나 시험군에서 복합원인인 비율이 높음(31.0%, 11.9%).

● 투여

- 시험군 42명에 노보세븐 단회투여 실시. 대조군 중 자궁절제술이 결정된 8명에게 동정적 투여 실시. 대조군 중 1명에 착오로 노보세븐 투여. 총 51명에 노보세븐이 투여됨
- 실제 투여량은 중앙값 57.6μg/kg, 최대-최소범위 32-73μg/kg, 대부분은 55-65μg/kg 투여받음
- 1명은 계획보다 높은 양 투여받고(4.8mg/66kg(73ug/kg)) 열명은 계획보다 적은 양 투여받음

• 위반
- 대조군 중 1명은 선정기준 부적합(설프로스톤에 반응)
- 시험군 중 1명은 노보세븐 투여 전에 결찰술 시술받음
- 1명은 대조군에 배정되었으나 착오로 노보세븐 투여 실시.

	시험군	대조군	합계
환자 수	42	42	84
Full Analysis Set	42	42	84
Per protocol analysis set	41	40	81

• 유효성 결과
- 일차평가변수 등 침습적 시술 결과(FAS)

	시험군	대조군	차이 (대조군-시험군) (95% CI)	상대위험 (시험군/대조군) (95% CI)	상대감소율 (1-상대위험)	p값
환자수	42	42				
일차 평가변수 최소 한번의 색전술/결찰술, n(%)	**21 (50.00%)**	**35 (83.33%)**	**33.33% (14.47 ; 52.19)**	**0.60 (0.43 ; 0.84)**	**0.40**	**0.0012**
프로젝트 평가변수 최소 한 번의 결찰술, 봉합술, 색전술 및/또는 자궁절제술, n(%)	22 (52.38%)	38 (90.48%)	38.10% (20.58 ; 55.62)	0.58 (0.43 ; 0.79)	0.42	0.0001
출판 결과변수 최소 한 번의 결찰술, 봉합술, 색전술, 자궁내 풍선카테터 압박지혈술 및/또는 자궁절제술, n(%)	22 (52.38%)	39 (92.86%)	40.48% (23.48 ; 57.47)	0.56 (0.42 ; 0.76)	0.44	<0.0001
자궁절제술, n(%)	3 (7.14)	8 (19.05)	11.90 (-2.30 : 26.11)	0.38 (0.11:1.32)	62.50	0.1944
색전술, n(%)	12 (28.57)	24 (57.14)	28.57 (8.31;48.84)	0.50 (0.29;0.86)	50.00	0.0082
결찰술, n(%)	9 (21.43)	12 (28.57)	7.14 (-11.31;25.60)	0.75 (0.35;1.59)	25.00	0.4497

시험군에서 일차평가변수인 최소 한번이상의 색전술·결찰술 비율은 대조군 대비 60%로 통계적으로 유의하게 낮았음. 임상시험시험 결과를 논문으로 보고할 때 사용된 결과변수(출판결과변수, 결찰술·봉합술·색전술·자궁내 풍선카테터·자궁절제술)에서도 시험군이 대조군대비 56% 수준으로 통계적으로 유의하게 추가 시술이 낮았음.

- 그 외 평가변수

출혈량: 모든 기관에서 측정되지는 않아 관련 분석 미수행.

출혈기간: 노보세븐군의 출혈지속시간은 중앙값 115.0분(IQR 60-195)으로 대조군(중앙값 177.5분, IQR 130-250)보다 짧았음

수혈: 적혈구, 신선동결혈장, 혈소판 등을 수혈받은 환자 비율은 무작위배정 후에는 비슷. 무작위배정 전에는 적혈구 수혈 환자비율은 시험군이 높았으나(38% vs 26%) 신선동결혈장과 혈소판 수혈 환자 비율은 유사하였음.

• 안전성 결과

- 노보세븐 투여군의 여성 2명이 정맥 혈전색전증을 경험함. 대조군(노보세븐 동정적 투여 8명 및 오류로 노보세븐 투여한 1명 포함)에서는 혈전색전증 사례 없었음. 혈전색전증 2명은 항응고제 투여 후 회복됨.
- 사망사례 없음.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

해당없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

비-중재연구 4건 제출

1) 4729(Bern) 연구

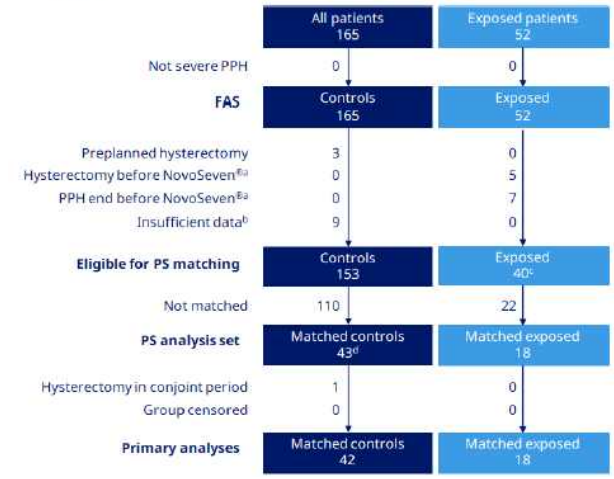
• 제목: 중증산후출혈에서 노보세븐치료의 임상적 결과-베른대학병원에서의 후향적, 단일기관 코호트연구

• 시험설계: 2006.1월 ~ 2016.4월까지 노보세븐 또는 표준치료로 치료받은 중증 PPH 여성 165명의 자료
  ·코호트1('06-'07년): 병원내 가이드라인에 따라 치료(자궁수축제, 수액, 적혈구, 혈장, 피브리노겐, 혈소판 등 투여). 대량 출혈이 지속되는 경우 60ug/kg 용량의 노보세븐 투여. 실혈이 계속되는 경우 이차용량 투여 가능
  ·코호트2('08-'10년): 특정 치료 가이드라인을 따르지 않음
  ·연구코호트('10-'12년): 자궁수축제, 수액 및 트라넥사민산(TXA) 조기 투여를 포함하는 표준화된 관리 프로토콜에 따라 치료 출혈이 지속되는 경우, RBC, FFP, 혈소판, 섬유소원 및 노보세븐(60 ug/kg)을 포함하는 응급 패키지가 투여
  ·신규코호트('13-'16년): 연구코호트와 비슷한 표준화된 관리 프로토콜에 따라 치료. 노보세븐 용량은 90ug/kg으로 증가.
• 일차 목적: Propensity score 매치된 중증 산후출혈 환자군에서 노보세븐 투여 여부에 따른 침습적 시술(결찰술, 색전술, 자궁압박 봉합술, 자궁절제술) 여부 비교.

* PS score: 중증산후출혈이 심할수록 노보세븐을 투여받았을 가능성이 큼. 출산부터 중증산후출혈 발생까지의 시간이나 다른 치료옵션까지의 시간은 개인차가 매우 큼. 따라서 출혈의 중증도나 이전 처치 등의 요소가 노보세븐군과 대조군이 비슷하도록 조정

• 이차 목적: 노보세븐 투여군과 비투여군에서 혈전색전증 빈도 비교, 노보세븐 투여군과 비투여군에서 수혈 상대감소 비교, 노보세븐 투여군과 비투여군에서 실혈량 상대감소 비교, 노보세븐 투여군과 비투여군에서 자궁절제술 발생률 비교
• 일차평가변수: 시점 0 이후 20분부터 24시간까지의 기간 동안의 침습적 시술을 받은 환자 수
• 선정기준: 중증 산후출혈(출산 24시간 내 1500mL 이상의 지속적 출혈), 4개 코호트 중 하나에 포함된 사람
• 샘플사이즈: 공식적 검정력 계산은 없었고 선정기준을 만족하는 모든 여성을 포함함
• 통계분석:
  - FAS : 시험의 선정기준을 만족하는 모든 여성
  - PS(propensity score) analysis set: FAS 중 propensity scoring에서 매치된 모든 여성
• Propensity score matching: 재태연령, PPH 원인, 실혈량, 노보세븐 외 다른 약물 사용 등을 공변량으로 선정하여 수행

• 유효성요약



침습적시술 -PS analysis set

가중된 자료	노보세븐	매칭된 대조군
환자수	18	43
가중된 환자수		18
T=0이후 모든 침습적 시술, n(%)	3 (16.7)	5.6 (31.0)
자궁 절제술	2 (11.1)	3.1 (17.1)
방사선학적 동맥 색전술	1 (5.6)	1.0 (5.6)
자궁 압박 봉합술	1 (5.6)	2.8 (15.3)
자궁 또는 장골 동맥 결찰술	0	0.8 (4.2)

표. 시점 0 이후 20분부터 24시간까지의 기간 동안의 침습적 시술 - 통계학적 분석 - PS 분석 세트

가중된 자료	노보세븐®			매칭된 대조군			노보세븐/ 대조군 비	비율의 95% CI	P-값
	N	n	추정치	N	n	추정치			
모든 침습적 시술 (일차 결과변수)	18	3	16.7	17.8	5.6	31.5	0.33	[0.03; 1.75]	0.2691
자궁 절제술 (이차 결과변수)	18	2	11.1	17.8	3.1	17.4	0.52	[0.05; 3.03]	0.6815

노보세븐 투여받은 환자에서 총 침습적 시술 발생이 매칭된 대조군 대비 적어 보이나 통계적으로 유의한 차이는 아님. 자궁절제술도 노보세븐을 투여받은 환자에서 적게 발생하는 것으로 보이나 통계적으로 유의한 차이는 아님.

그 외 이차평가변수인 실혈량 분석결과 FAS에서 노보세븐 투여환자의 총 실혈량(중앙값 4500mL, IQR 4000-6000mL)이 대조군(중앙값 2000mL, IQR 1500-2800mL)보다 높았음. PS 분석세트에서는 노보세븐 투여군의 총 실혈량(중앙값 4550mL, IQR 3500-5500mL)이 대조군의 총 실혈량(중앙값 4100mL, IQR 2900-5600mL)과 비슷한 수준이었음. time0 전후의 시간 당 혈액제제 투여량은 노보세븐 투여군에서 수혈량이 수치적으로 더 감소했으나 통계적으로 유의한 차이는 아님.

• 안전성요약

PS 분석세트에서 노보세븐 치료여성 또는 매칭된 대조군에서 T0~5일 기간내에 혈전색전증 보고되지 않음

FAS에서 노보세븐 치료여성은 시험기간(입원~퇴원시까지)동안 혈전색전증 보고되지 않음. 대조군에서 보고된 혈전색전증 1건은 분만 13일 후에 보고되었음.

입원부터 퇴원까지 기간동안 다른종류의 이상사례(심정지, 출혈성쇼크, 알레르기반응)가 수집된 여성의 수는 두 군 모두에서 낮았고 사망사례는 없었음. 노보세븐 투여군에서 보고된 출혈성 쇼크 발생 6건 중 2건은 노보세븐 투여전에 발생했고 나머지 4건은 발생시기 정보가 없음.

Table 10-13 Summary of adverse events during the period of hospitalisation – full analysis set

	NovoSeven® N	(%)	E	No NovoSeven® N	(%)	E	Total N	(%)	E
Number of patients	52			113			165		
Total thromboembolic events	0			1	(0.9)	1	1	(0.6)	1
Arterial thromboembolic event	0			0			0		
Venous thromboembolic event	0			1	(0.9)	1	1	(0.6)	1
Allergic reactions	2	(3.8)	2	0			2	(1.2)	2
Cardiac arrest	1	(1.9)	1	1	(0.9)	1	2	(1.2)	2
Haemorrhagic shock	6	(11.5)	6	4	(3.5)	5	10	(6.1)	11

N: Number of patients with events, %: Percentage of patients with events, E: Number of events.

2) 4733(PPH 컨소시엄) 연구

- 제목: 중증산후출혈에서 노보세븐치료의 임상적 사용 및 결과-다국가(UK, DK, FR, NL), 후향적, 관찰 코호트연구로부터의 경험

- 시험설계: 노보세븐 또는 표준치료를 받은 중증산후출혈 환자 코호트에 대해 후향적 분석 수행. 덴마크, 네덜란드, 영국의 3개 코호트 대상 (프랑스 코호트는 코로나19 팬데믹 대응 부담으로 포함하지 않음). 덴마크와 네덜란드 코호트는 노보세븐 투여 환자와 이에 상응하는 대조군 환자를 비교함 (propensity scoring matching) 영국 코호트는 정보가 부족하여 PS matching 미실시.
- 선정기준:

  덴마크: Danishs Medical Birth Registry(DMBR)에서 출산이 확인되고 Danish Transfusion Database(DTD)에서 24시간내 적혈구를 10팩이상 수혈받은 것이 확인된 여성

  네덜란드: 산후출혈을 경험하고 다음 중 하나 이상의 수혈을 받은 여성-적혈구 4팩이상, 다성분 수혈, 적혈구와 혈장

  영국: 24시간내에 적혈구 8팩이상을 수혈받은 여성, 제태연령 20주 이상
- 투여방법: 의사 판단에 따라 지역의 진료 관행에 따라 투여함.
- 투여량: DK 코호트는 투여횟수 정보없음. 네덜란드에서는 28/36명의 환자가 단회투여. 덴마크와 데덜란드 코호트 통합 투여량 중앙값은 5mg(IQR 2.4-7.2mg)임.(PSAS, FAS 모두) 중증산후출혈 발생후 노보세븐 첫 투여까지 시간의 중앙값은 PSAS 144분, FAS 165분임. 영국 FAS에서 투여량 중앙값은 6mg(IQR 4-7mg)이고 투여횟수 정보와 중증산후출혈 발생 후 노보세븐 투여시간 정보는 없음

- 유효성결과

  유효성 결과-PS analysis set

	노보세븐® n (%)	매칭된 대조군 n (%)	승산비 [95% CI]	p-값
환자 수, N	38	108		
가중된 환자의 수, N		38.0		
일차 결과변수				
모든 침습적 시술	22 (57.9)	13.3 (35.1)	2.46 [1.06, 5.99]	0.0355
이차 결과변수				
자궁 절제술	13 (34.2)	7.75 (20.4)	2.23 [0.84, 6.05]	0.1160
기타 침습적 시술				

결찰술	0 (0)	0.75 (2.0)	NA	NA
색전술	9 (23.7)	4.5 (11.8)	NA	NA
자궁 압박 봉합술	1 (2.6)	1.8 (4.8)	NA	NA
기타 침습적 시술	9 (23.7)	5.6 (14.7)	NA	NA

모든 침습적 시술 발생은 노보세븐 투여군이 대조군보다 통계적으로 유의하게 높고, 자궁절제술 발생도 노보세븐투여군에서 더 비율이 높았음

출혈 관리: 덴마크와 네덜란트 코호트(PS analysis set)에서 평균 수혈율(units/hr)은 노보세븐군과 대조군 모두 time0 이후가 time0 이전보다 낮음. time0 전후 비율(after time0/before time0)은 노보세븐군에서 1.09(95% CI 0.70, 1.69; p=0.694), 대조군에서 0.76(95% CI: 0.45, 1.28; p=0.297)임.

• 안전성결과

PS 분석세트: 덴마크에서 노보세븐군 및 매칭된 대조군에서 T0~5일 기간내에 혈전색전증 보고되지 않음(네덜란드에서는 혈전색전증이 색전술의 합병증으로 기록되었기 때문에 PS분석세트에 대한 혈전색전증은 분석되지 않음)

FAS:

-덴마크에서 분만후 6개월까지 기간 동안 노보세븐 투여환자 40명 중 1명(2.5%, 투여후 35일)과 노보세븐 투여받지 않은 여성 3명/190명(1.6%)에서 혈전색전증 보고

-영국에서 퇴원까지 노보세븐 투여환자 0명/13명과 노보세븐 투여받지 않은 여성 4명/149명(2.7%)에서 혈전색전증 보고

-네덜란드에서 색전술을 받은 여성에서 출혈 종료까지 기간 동안 노보세븐 투여환자 23명 중 1명(4.3%)과 노보세븐 투여받지 않은 환자 144명중 3명(2.1%)에서 혈전색전증 보고.(색전술의 합병증으로 보고)

-3개국 전체에 걸쳐 노보세븐 치료받지 않은 여성에서 9건의 사망이 발생했고(DK 2건, NL 5건, UK 2건) 노보세븐 치료받은 여성에서 2건의 사망이 발생(모두 NL)함. 혈전색전증이 발생한 여성 중 사망한 사람은 없었음

- 전체적으로 노보세븐 투여에 따른 혈전색전증 위험 증가 및 사망률 증가는 보이지 않음

3) 4731(UniSeven) 연구

• 제목: 중증산후출혈에서 노보세븐 치료의 임상적 사용 및 결과-UniSeven 등록연구에 포함된 체코 여성에 관한 후향적 코호트 연구

• 자료근거: UniSeven registry(체코 등의 노보세븐 오프라벨 사용에 대한 레지스트리) 2003.7월~2014.4월

• 선정기준: 중증산후출혈(노보세븐 투여 전 출산후 24시간내 출혈량 1500mL 이상)으로 인해 노보세븐을 투여받은 체코 여성. UniSeven에 등록.

• 투여방법: 일반적인 임상관행에 따라, 담당의사의 판단에 따라 시판 노보세븐으로 치료(단일 코호트)

• Study population

해당기간 레지스트리에 등록된 환자 중 총 111명이 산후출혈로 기록되어 있었고 이 중 24명은 출혈량 기준을 만족하지 않아 나머지 87명이 참여기준에 적합함(FAS)

• 투여량: 노보세븐 최초 투여량의 중앙값은 105μg/kg(범위 50-200μg/kg)이었고 2차 및 3차 투여량의 중앙값은 각각 100 μg/kg이었음. 총 투여량 중앙값은 120μg/kg이었음. 대부분 환자(63/87, 72.4%)가 1회 투여받았고 23.0%(20/87)는 두 번, 4.6%(4/87)는 세 번 투여받음. 최초 투여량은 약 2/3(65/87) 정도는 >90μg/kg이었고 17명은 60-90μg/kg, 5명은 <60μg/kg이었음

<결과>

• 일차평가변수: 노보세븐 최초 투여 후 20분-24시간 동안 침습적 시술(결찰술, 색전술, 봉합술, 자궁적출술) 발생여부

FAS 87명 중 44명은 자궁절제술이 노보세븐 투여 전 혹은 동시에 시행되어 일차평가변수 분석에서 제외됨. 나머지 43명(추가적인 침습적 시술 위험군으로 명명)에 대해 분석한 결과

- 43명중 7명은 노보세븐 투여 전 또는 투여 중에 자궁절제술이 아닌 다른 침습적 시술을 받았고 36명은 침습적 시술 받지 않음
- 노보세븐 투여 전 또는 투여 중에 침습적 시술을 받지 않은 36명 중 27.8%(10/36)가 노보세븐 투여 후 20분-24시간 기간에 침습적 시술을 받음.
- 43명 중 33명(76.7%)는 최초 노보세븐 투여 후 침습적 시술을 받지 않음. 10명(23.3%)은 노보세븐 최초 투여 후 침습적 시술을 받음
- 침습적시술을 받은 10명 중 9명은 자궁절제술을, 1명은 동맥 색전술을 받음

• 이차평가변수

- 노보세븐 최초 투여 후부터 퇴원까지 혈전색전증 발생: 0건
- 노보세븐 최초 투여 24시간내 출혈 조절 달성 : 97.7%(85/87) 출혈 조절 달성. 노보세븐 투여 후 평균 출혈량이 감소함(투여 전 출혈량 평균[SD] 3688[1927]mL, 투여 후 출혈량 평균[SD] 868.14[974.73]mL)

• 결과요약

레지스트리에 등록된 산후출혈 111명중 87명이 선정기준(중증산후출혈)을 만족했음. 이들 87명에 대해 노보세븐의 지혈효과를 분석한 결과

- 최초 투여 시 투여량 중앙값은 105μg/kg, 이차·삼차 투여 시 투여량 중앙값은 각 100μg/kg임. 총 투여량 중앙값은 120μg/kg임. 63명은 노보세븐을 1회 투여받았고 20명은 2회, 4명은 3회 투여받음.
- 노보세븐 투여전·중 침습적시술을 받지 않은 36명 중 10명(27.8%)은 노보세븐 투여 후 침습적시술을 받음. 나머지 26명(72.2%)은 노보세븐 투여 후 침습적시술을 받지 않음.
- 97.7%(85/87) 여성이 노보세븐 투여 24시간내에 출혈이 조절됨
- 노보세븐 치료 환자에서 안전성 우려사항, 혈전색전증, 산모사망은 없었음

4) 4732(ANXHR) 연구

• 제목: 중증 산후 출혈에서 노보세븐® 치료의 임상적 사용 및 결과 - 호주 및 뉴질랜드 지혈 등록연구에 포함된 여성에 관한 후향적 코호트 연구

• 자료근거: ANZHR(호주와 뉴질랜드에 위치한 참여병원에서 선천성 혈우병이 없는 환자에서 노보세븐의 허가외사용을 기록한 종합 등록연구). 2000-2009년

• 대상환자: 중증 산후 출혈이 발생했고 위중한 출혈 때문에 노보세븐으로 치료받고 ANZHR(호주와 뉴질랜드에 위치한 참여병원에서 선천성 혈우병이 없는 환자에서 노보세븐의 허가외사용을 기록한 종합 등록연구)에 등록된 호주 및 뉴질랜드 출신 여성

• 선정기준: 중증산후 출혈로 인해 노보세븐을 투여받고 ANZHR에 등록된 여성

• 제외기준: 제태연령 24주 미만 출산

• 투여방법: 일반적인 임상관행에 따라, 담당의사의 판단에 따라 시판 노보세븐으로 치료(단일 코호트)

• Study population

ANZHR에 등록된 3314명 중 산과환자는 177명. 이 중 11명은 제태연령 24주 미만이어서 제외. 남은 166명이 이 연구의 FAS임

• 투여량: 127명(76.5%)는 단회 투여. 27명(16.3%)는 2회 투여, 12명(7.2%)는 3회 투여받음. 최초 투여 시 투여량 중앙값은 96μg/kg(IQR 74-109μg/kg), 이차 투여 투여량 중앙값은 83μg/kg(IQR 62-97μg/kg),

삼차 투여 투여량 중앙값은 80μg/kg (IQR 44-96μg/kg)으로 일차투여보다 용량 낮음.
최초투여용량은 60%(81/135)는 >90μg/kg, 34명은 60-90μg/kg, 20명은 <60μg/kg (자료없음 31명)

<결과>

• 일차평가변수: 노보세븐 최초 투여 후 20분-24시간 동안 침습적 시술(결찰술, 색전술, 봉합술, 자궁적출술) 발생여부

FAS 166명 중 총 92명이 일차평가변수 분석에서 제외됨. 이들은 노보세븐 투여 전 또는 동시에 자궁절제술을 받거나(54명) 침습적 시술을 받은 시기에 대한 정보가 누락되어 있음(31명) 나머지 74명(추가적인 침습적 시술 위험군으로 명명)에 대해 분석한 결과

- 노보세븐 투여 전에 14명은 자궁절제술이 아닌 침습적 시술을 받았고 60명은 침습적 시술을 받지 않음. 이들 60명 중 21명(35%, 95% CI 23-48%)은 노보투여 첫 투여 후 20분-24시간 사이에 침습적 시술을 받았고 39명(65%)는 침습적 시술을 받지 않음
- 노보세븐 첫 투여 후 추가적 침습적 시술의 위험이 있었던 74명의 여성 중 52명(70%)은 노보세븐 투여 이후 침습적 시술을 받지 않았고 22명(30%, 95% CI 20-41%)은 노보세븐 투여 20분-24시간이내에 침습적 시술을 받았음

• 이차평가변수

- 노보세븐 최초 투여부터 마지막 투여 후 7일까지 혈전색전증 발생: 3건 보고. 모두 담당의사는 노보세븐 투여와 관련성이 거의 없는 것으로 판단.
- 노보세븐 투여 후 출혈 조절 달성: 73.9%(105/142)가 출혈이 조절되었음

• 요약

선정제외기준을 만족한 중증산후출혈 여성 166명에 대한 분석결과

- 노보세븐 최초 투여량 중앙값은 96μg/kg, 2차 투여량 중앙값은 83μg/kg, 3차 투여량 중앙값은 80μg/kg, 총투여량 중앙값은 103μg/kg임. 대부분(127/166, 76.5%)은 1회 투여, 16.3%(27/166)은 2회 투여, 7.2%(12/166)은 3회이상 투여받음.
- 60명은 최초 노보세븐 투여 전에 침습적 시술을 받지 않음. 이들 중 39명(65%)는 투여 후 침습적 시술을 받지 않음.
- 74명은 최초 노보세븐 투여 전이나 투여 시에 자궁절제술을 받지 않았고 이들 중 52명(70%)는 투여 후 침습적 시술을 받지 않음
- 73.9%(105/142) 환자가 노보세븐 최종 투여 후 출혈 조절됨
- 노보세븐 1회 투여후 7일까지 혈전색전증 3건 보고. 모두 담당의사는 노보세븐 투여와 관련성이 거의 없는 것으로 판단. 노보세븐 투여 전 혈전색전증 2건 보고.
- 13명 사망사례 보고됨. 이용 가능한 자료에 근거하여 연구담당 임상의는 모두 노보세븐 투여와 관련 가능성이 거의 없는 것으로 평가.

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

1) 혈전색전증 메타분석 결과(제출자료 2.7.4 section 2.2.2, appendix 7.1)

임상시험 및 비중재연구에 대한 통합자료를 이용해 혈전색전증 발생에 대한 메타분석을 수행한 결과 혈전색전증 발생 비율(overall adjusted proportion(95% PI))은 노보세븐 투여받은 여성과 노보세븐을 투여받지 않은 여성에서 각각 1.5%(0.7-3.2%), 1.6%(0.8-3.3%)으로 나타남.

(단, 4733 연구 중 NL 코호트에서는 색전술의 합병증으로 발생한 혈전색전증만 기록되었기 때문에 NL 코호트는 메타분석에 포함되지 않음)

Table 2-1 Proportion of women with all ATEs, VTEs and All TEs across data sources

Data source	Analysis set	ATE		VTE		All TE	
		NovoSeven®	No NovoSeven®[a]	NovoSeven®	No NovoSeven®[a]	NovoSeven®	No NovoSeven®[a]
Trial 4816 (RCT), n/N (%)	FAS	0/51 (0)[b]	0/33 (0)	2/51 (3.9)	0/33 (0)	2/51 (3.9)	0/33 (0)
Study 4729 (Bern), n/N (%)	FAS	0/52 (0)	0/113 (0)	0/52 (0)	1/113 (0.9)	0/52 (0)	1/113 (0.9)
Study 4733 (PPH consortium), n/N (%)	FAS (UK)	0/13 (0)	0/149 (0)	0/13 (0)	4/149 (2.9)	0/13 (0)	4/149 (2.9)
	FAS (DK)[c]	0/40 (0)	1/190 (0.5)[d]	1/40 (2.5)	2/190 (1.1)[d]	1/40 (2.5)	3/190 (1.6)[d]
	FAS (NL)[e]	0/23 (0)	1/144 (0.7)	1/23 (4.3)	2/144(1.4)	1/23 (4.3)	3/144 (2.1)
Study 4731 (UniSeven), n/N (%)	FAS[f]	0/87 (0)	NA	0/87 (0)	NA	0/87 (0)	NA
Study 4732 (ANZHR), n/N (%)	FAS[g]	1/166 (0.6)[h]	NA	2/166 (1.2)	NA	3/166 (1.8)	NA
Meta-analysis[i]							
Raw proportion, n/N (%)	Meta-analysis	1/409 (0.2)	1/485 (0.2)	5/409 (1.2)	7/485 (1.4)	6/409 (1.5)	8/485 (1.6)
Adjusted proportion % (95% PI)	Meta-analysis	0.2 (0, 1.7)	0.2 (0, 1.4)	1.2 (0.5, 2.9)	1.4 (0.7, 3.0)	1.5 (0.7, 3.2)	1.6 (0.8, 3.3)
Literature review report							
Raw proportion, n/N (%)	Meta-analysis	1/669 (0.1)	6/1558 (0.4)	12/669 (1.8)	17/2181 (0.8)	13/669 (1.9)	22/1558 (1.4)
Adjusted proportion, % (95% PI)	Meta-analysis	0.1 (0.02, 1.1)	0.005 (0, 44.5)	1.6 (0.6, 4.8)	0.5 (0.03, 8.1)	1.6 (0.4, 6.6)	0.8 (0.05, 12.2)

Note: Data sources include Trial 4816, Studies 4729, 4733, 4731, 4732 and published studies from the literature review. Data from the literature review overlaps with data described in other clinical data sources (described in Section 1.3.1).

[a]"No NovoSeven®" women who did not receive NovoSeven® (studies 4729 and 4733).

[b]9 women from the reference group were exposed to NovoSeven® and thus the total of women exposed to NovoSeven® was N=51 (details and recalculated proportions in Section 2.2.1.1).

[c]For DK cohort, 1 ATE was reported in NovoSeven® treated women; however, it occurred prior to (15 mins) NovoSeven® administration and hence considered not relevant. The ATE is not included in the above table or for calculation of proportions.

[d]TE data were missing for 9 of the 199 women who did not receive NovoSeven® in the DK cohort.

[e]For NL (FAS), no data on TEs were available except reported as complication of embolisation procedure; type of TEs are based on the clinical expert assessment of the available data (data on file)

[f]A total of 111 women with PPH were exposed to NovoSeven® but this includes 24 women for whom severe PPH was not confirmed (blood loss <1500 mL or no blood loss information)

문헌리뷰 보고서에서는 노보세븐에 노출된 669명의 여성 중 13명에서 14건의 TE(1 ATE, 12 VTE)가 보고됨. 6건의 VTE는 노보세븐 투여일에 발생했고 이 중 1건의 VTE가 약물과 인과관계가 있는 것으로 평가됨. 노보세븐 투여 그룹과 비투여 그룹 간 혈전색전증 발생 조정 비율은 각 1.6%와 0.8%이며 노보세븐 투여그룹의 혈전색전증 발생 조정 비율의 95% 예측구간은 비투여그룹의 95% 예측구간에 포함됨

2) 임상자료 및 문헌연구에서의 **사망사례**

사망원인은 출혈, 장기부전, 패혈증, 폐색전증 등이 있음. 중증산후출혈 환자에서 심각한 예후의 중요 요소는 나이, 교육수준, 출산경험, 제태연령, 출산방법(제왕절개), 인프라 등이 있음. 치료과정에서 사용된 시술-자궁절제술, 대량수혈 등-도 합병증을 유발할 수 있음

임상 자료 및 문헌에서 보고된 사망 비율은 다음과 같음

Table 2-5 Proportion of maternal mortality across data sources[a]

Data source	Analysis set	NovoSeven®	No NovoSeven®[c]
Trial 4816 (RCT), n/N (%)	FAS	0/51 (0)[b]	0/33 (0)
Study 4729 (Bern), n/N (%)	FAS	0/52 (0)	0/113 (0)
	FAS (NL)	2/37 (5.4)	5/1223 (0.4)
Study 4733 (PPH consortium), n/N (%)	FAS (DK)	0/40 (0)	2/199 (1.0)
	FAS (UK)	0/13 (0)	2/149 (1.3)
Study 4731 (UniSeven), n/N (%)	FAS[d]	0/87 (0)	NA
Study 4732 (ANZHR), n/N (%)	FAS	13/166 (7.8)	NA
Literature review report			
Raw proportion, n/N (%)	Meta-analysis	27/664 (4.1)	15/1285 (1.2)
Adjusted proportion, % (95%PI)	Meta-analysis	1.8 (0.1, 26.9)	0.2 (0.0, 25.0)

4733 연구에서 노보세븐투여군에서 보고된 사망 2건은 연구자는 약물연관성이 가능한 것으로 평가했고 신청사는 약물연관성이 거의 없는 것으로 평가함.

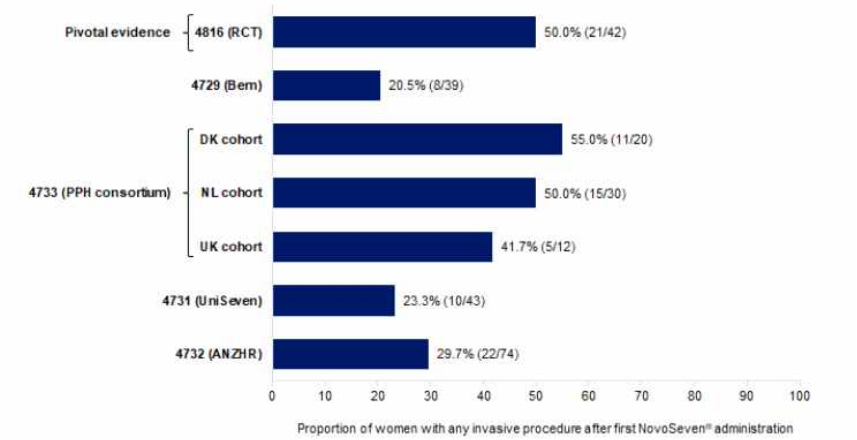
4732 연구에서 발생한 13건의 사망은 연구자와 회사 모두 노보세븐과의 연관성은 낮은 것으로 평가함
문헌자료 분석결과 노보세븐으로 치료받고 사망한 중증 산후출혈 여성의 보정비율은 1.8%이고 노보세븐으로 치료받지 않고 사망한 중증 산후출혈 여성의 보정비율은 0.2% 였다. 그러나 사망률 보정비율 값의 95% 예측구간이 크게 중첩되어 이들 집단의 사망률에 차이가 있다고 결론지을 수는 없음.
노보노디스크 안전성 데이터베이스(Argus)에서 노보세븐으로 치료받은 중증 산후출혈 여성의 시판후 증례 123건 중 28건의 산모사망이 보고됨. 사망률이 높은 것은 중대한 사례일수록 보고 가능성이 높아지는 시판후 보고의 특성때문인 것으로 추측됨.

추가로 내인성·외인성 인자에 따른 TE 및 사망사례를 요약하였으나 전체적으로 사례수가 적어 각 인자와 이상반응 발생간의 관련성을 시사하는 패턴은 확인할 수 없음

3) 임상시험 및 비중재연구에서의 **유효성**

핵심임상시험과 비중재연구에서 노보세븐 투여 후 침습적 시술 발생 비율을 비교함. 이는 Novo Nordisk에서 사후 분석 수행한 것으로 아래와 같이 결과보고서의 분석과 조금 다른 부분 있음.
4816 시험에서는 노보세븐 투여 전에 침습적 시술이 수행된 1명이 FAS에 포함되어 있었으나 사후분석에서는 제외함.
4729와 4733 시험에서는 추가적 침습 시술의 위험이 있는 환자를 아래와 같이 정의함
- 4729 및 4733 중 DK, NL 코호트: FAS 중 사전계획된 자궁적출술, 중증 산후출혈 시작 전 자궁적출술 시행, PS 매칭시 불충분한 자료, 노보세븐 투여 전 또는 투여와 동시에 자궁적출술, 노보세븐 투여 전 산후출혈이 종료된 여성을 제외한 그룹
- 4733 중 UK 코호트: FAS 중 노보세븐 투여 전 또는 투여와 동시에 자궁적출술을 시행한 여성을 제외한 그룹
위의 정의에 따라 침습적 시술 발생을 비교한 결과는 다음과 같음

Figure 2-1 Proportion of women at risk with any invasive procedure after first NovoSeven® administration across data sources



Notes: Invasive procedures are defined as uterine or iliac arterial ligation, radiological arterial embolisation, uterine compression suture, and/or hysterectomy (project endpoint).

비중재연구에 속한 여성들은 임상시험에 참여한 여성에 비해 노보세븐 투여 당시 좀더 중증이거나 더 진행된 상태였음. (임상시험은 설프로스톤 투여 후 60분까지 출혈 조절에 실패한 경우 또는 마취과 전문의가 설프로스톤 사용후 산후출혈이 조절되지 않았다고 평가한 경우 참여대상. 비중재연구에서는 중증 산후출혈 발생부터 노보세븐 투여까지의 시간 중앙값이 연구 4729에서는 127.5(71.0~290.5분)분부터 연구 4732에서의 291.0(160.0-525.0)분이었음

노보세븐 투여 전 적혈구 또는 혈장 수혈량도 임상시험보다 비중재연구에서 더 많아 비중재연구에서 출혈이 좀더 진행되었음을 의미함. 노보세븐을 투여받기 전 침습적 시술을 받은 여성의 비율도 비중재연구에서 높음(임상시험은 침습적 시술 전 등록하는 것을 목표로 함). 비중제연구에서는 노보세븐 투여 전 침습적 시술(자궁절제술 포함)을 받은 여성의 비율이 23.1-61.5% 범위였고 노보세븐 투여 전 자궁절제술을 받은 여성 비율은 5.8-37.5% 범위였음

<신청 용법용량의 근거>

- 핵심임상시험의 투여용량
  목표용량은 60μg/kg이나, 환자 체중 구간 별로 투여할 바이알 수를 정하였음. 투여된 노보세븐용량의 중앙값은 58μg/kg이었으며, 25명의 여성은 <60μg/kg 용량을 투여받았고, 17명의 여성은 60-90μg/kg 용량을 투여받았음.
- 비중재연구에서는 용량이 다양하게 사용됨
- 핵심임상시험과 비중재연구에서 1회차 투여용량 별로 유효성을 분석한 결과는 다음 표와 같음. 비중재연구에서는 <60ug/kg 용량 투여군보다 60~90ug/kg 용량 투여군에서 침습적 시술 비율이 더 낮았음

		노보세븐 투여 후 침습적 시술 시행, n/N (%)		
		<60 μg/kg	60-90 μg/kg	>90 μg/kg
임상시험	4814	13/25 (52.0)	8/17 (47.1)	0/0
비중재연구	4729 (Bern)	3/7 (42.9)	4/31 (12.9)	1/1 (100.0)
	4731 (UniSeven)	2/3 (66.7)	0/7 (0)	8/33 (24.2)
	4732 (ANZHR)[a]	5/10 (50.0)	6/18 (33.3)	8/34 (23.5)

[a]In study 4732 (ANZHR), dosing details were missing for 12 women at risk of further invasive procedure. Three of these 12 women had an invasive procedure within 20 minutes to 24 hours after first NovoSeven®administration.

- 산후출혈 치료 가이드라인에서 노보세븐 투여 시 60~90μg/kg 용량을 투여하도록 제시하는 사례 있음
- 용량과 안전성 프로파일 및 혈전색전증 사건 사이의 연관성이 입증된 바 없음. 핵심임상시험과 비중재연구 결과 혈전색전증이 7명에서 보고되었고 이들의 투여용량은 32, 55, 104, 125μg/kg이었음(나머지 3명은 체중당 용량 미상)
- 핵심임상시험과 비중재연구에서 사용된 용량, 해외허가사항, 산후출혈 치료 가이드라인을 기반으로 투여용량을 60-90μg/kg으로 설정함. 이는 실제 치료 시 전체바이알을 투여함으로서 용량에 편차가 생길 수 있는 상황을 같이 고려함

- 핵심임상시험은 단회투여를 시행하였으나 산후출혈 치료 가이드라인 중 일부는 노보세븐 2회 이상 투여가 가능하다고 제시하고 있음. 비중재연구에서도 일부 여성은 2회(11.5~27.6%) 또는 3회 투여(연구 4731(4/87, 4.6%), 연구 4732(12/166, 7.2%))를 받았음.
- PK/PD 연구에서 투여 10분 후 최대응고활성을 확인함. 해당 자료에 근거하여 일부 산후출혈 치료 가이드라인에서는 노보세븐 1차 투여 후 15-30분에 2차 투여를 제시하고 있음
- 따라서 1회 투여로 출혈조절이 되지 않은 경우 치료의 유익성이 위해성을 상회한다고 판단되는 경우 30분 간격을 두고 2회차 투여를 시행할 수 있도록 기술함.

6.5.6. 시판 후 경험에 대한 보고서

- Novo Nordisk 안전성데이터베이스 분석결과(Argus report) 제출

1996.01.01.-2020.06.30. 기간동안 노보노디스크의 시판 후 안전성 DB인 Argus에 보고된 사례 중 중증산후출혈 사례를 추출하여 분석한 결과 중증산후출혈 123명 중 효과없음 14건, 폐 색전증 13건, 다발성 장기 기능 부전 증후군 8건, 파종 혈관 내 응고 6건, 사망 4건 등이 보고됨

혈전색전증은 39명에서 46건(정맥혈전색전증 21명, 동맥혈전색전증 13명, 다중혈전색전증 5명(ATE 5건,

VTE 7건) 보고됨. 이들 중 11명은 1회, 7명은 2회, 3명은 3회 이상 투여받음. 보고된(n=23) 투여용량의 중앙값은 6mg이며, 보고된(n=7) 체중당 총 투여량의 중앙값은 130ug/kg임.

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

핵심임상시험을 통해 노보세븐투여군의 침습적 시술(색전술 또는 결찰술) 실시 비율이 대조군에 비해 40% 감소함을 확인함. 더 다양한 침습적 시술의 실시 비율(프로젝트 결과변수, 출판 결과변수)도 시험군이 대조군보다 낮았으며, 감소비율은 일차평가변수와 유사한 수준이었음.

비중재연구 4건에서는 유효성을 확인할 수 없었으나 이들 연구는 환자상태 등이 임상시험과 다소 차이가 있으며 근거로서의 중요성은 임상시험 결과에 비해 낮다고 판단됨.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

임신은 응고 및 섬유소 용해 체계의 과응고성 변화와 관련이 있으며, 이는 임신 및 산후기 동안 혈전색전성 합병증 발생 위험을 증가시킴. 추가적으로, PPH와 관련된 다수의 임상 상태가 혈전색전증(TE) 발생 위험에 기여하는 것으로 알려진 요인임 (예, 분만, 중증 출혈, 수혈, DIC, 수술/침습적 시술 및 응고병증). 주산기 및 산후기에는, 제왕 절개, 체질량 지수 >30 kg/m2, 자간-전증/자간증, 전신 감염, 수술 및 수술 후 기간에서의 거동 불가능과 같은 요인들 역시 정맥 TE 발생 위험을 증가시킨다고 알려짐. 산과적 합병증이 있는 여성은 산후 정맥 TE 발생 위험이 가장 높음.

혈액 응고 반응을 촉진하는 작용기전 때문에, 이론적으로는 이미 과응고성 상태에 있는 여성에게 노보세븐을 투여하는 경우 TE 발생 위험이 더 높기 때문에, 중증 PPH 여성에서의 노보세븐® 안전성 평가는 TE와, 노보세븐 투여 후 TE 발생 위험이 증가했는지에 중점을 두고 수행됨

핵심임상시험에서 노보세븐을 투여받은 환자 51명 중 2명(3.9%)에서, 노보세븐을 투여받지 않은 환자 33명 중 0명에서 혈전색전증이 확인됨. 혈전색전증은 항응고제 투여 후 치료됨.

임상시험과 비중재연구 4건에 대해, FAS에서 노보세븐 투여 후 혈전색전증 7건(7명)이 보고됨. 연구 4732(ANZHR)에서 급성 심근경색이라는 치명적인 ATE가 1건 발생했고 나머지 6건은 VTE였음. (시험 4816에서 VTE 2건(난소정맥 혈전증, 하지 심부 정백혈전증+폐색전증), 연구 4733에서 VTE 2건(폐색전증, 보고되지 않음), 연구 4732에서 VTE 2건(심부정맥혈전증, 폐색전증))

임상시험과 비중재연구 4건의 FAS 자료를 모아 메타분석한 결과 혈전색전증 발생 조정 비율(overall adjusted proportion)은 노보세븐 비투여군 대비 투여군에서 증가하는 것이 확인되지 않았음.(0.015(95% PI 0.007-0.032) vs 0.016(95% PI 0.008-0.033))

사망사례는 임상시험에서는 발생하지 않았고 비중재연구에서 15건 보고되었으나 약물관련성은 낮은 것으로 평가됨

6.6 가교자료

해당없음

6.7 임상에 대한 심사자 의견

	신청사항	시정사항	시정근거
효능효과	자궁수축제로 지혈이 충분하지 않은 중증의 산후 출혈	-	-
용법용량	혈우병 및/또는 출혈 장애 치료 경험이 있는 의사의 감독하에 치료를 시작해야 한다. 중증의 산후 출혈 관리 시, 여러 분야에 걸친 적절한 전문가의 자문을 구해야 한다. 여기에는 산과 전문의 외에, 마취과 전문의, 중환자 치료 전문가 및/또는 혈액학 전문의가 포함된다. 개별 환자의 요건에 따라 표준 치료 관행을 실시해야 한다. 이 약의 치료 유익성을 최적화하기 위해서 적절한 피브리노겐 농도 및 혈소판 수를 유지하는 것이 권장된다. (기존 적응증 용법용량 생략) **- 중증의 산후 출혈** 용량 및 투여 간격 출혈 치료에 대하여 권장하는 용량 범위는 체중 1kg 당 60-90μg을 정맥 내 일시 주사로 투여하는 것이다. 10분째에 최고 응고 활성이 나타날 것으로 예상할 수 있다. 1회를 초과하는 투여에 대한 유효성 및 안전성은 확립되어 있지 않으나, 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우 30분의 간격을 두고 2회차 투여를 시행할 수 있다.	-	-

핵심임상시험 결과 등 제출된 자료를 근거로 효능효과와 용법용량이 타당하게 설정됨

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 신청 적응증(중증 산후출혈)에 대해 EMA(2022.5.24.), 영국(2022.8.11.), 스위스(2023.1.24.) 등 국가에서 허가됨

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 산후출혈 적응증으로 국내 허가된 제품과 비교자료 제출