의약품 품목허가 보고서

접수일자		2024.10.02	**접수번호**	20240165543
신청구분		자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)		(주)사노피-아벤티스코리아		
제 품 명		알투비오주[에파네스옥토코그알파(혈액응고인자VIII-Fc-VWF-XTEN 융합단백, 유전자재조합)]		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		에파네스옥토코그알파(혈액응고인자VIII-Fc-VWF-XTEN 융합단백, 유전자재조합)		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	**전문/일반**	■ 전문 □ 일반
제형/함량		제형: 용액용동결건조분말주사제 함량: • 1 바이알 중 에파네스옥토코그알파(혈액응고인자VIII-Fc-VWF-XTEN 융합단백, 유전자재조합) 250 아이.유 • 1 바이알 중 에파네스옥토코그알파(혈액응고인자VIII-Fc-VWF-XTEN 융합단백, 유전자재조합) 500 아이.유 • 1 바이알 중 에파네스옥토코그알파(혈액응고인자VIII-Fc-VWF-XTEN 융합단백, 유전자재조합) 1000 아이.유 • 1 바이알 중 에파네스옥토코그알파(혈액응고인자VIII-Fc-VWF-XTEN 융합단백, 유전자재조합) 2000 아이.유 • 1 바이알 중 에파네스옥토코그알(혈액응고인자VIII-Fc-VWF-XTEN 융합단백, 유전자재조합) 3000 아이.유 • 1 바이알 중 에파네스옥토코그알(혈액응고인자VIII-Fc-VWF-XTEN 융합단백, 유전자재조합) 4000 아이.유		
최종 허가 사항	**허가일자**	2025.12.23		
	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: ’23.02.22. 유럽: ’24.06.17.		
허가부서	바이오의약품정책과(바이오 허가TF)	**허가담당자**	권성이 심사원, 이지은 사무관, 박현정 팀장
심사부서	신속심사과 바이오의약품품질관리과	**심사담당자**	(안유) 서지연 심사원, 채희지 주무관, 임숙 연구관, 박재현 과장 (기시) 김용국 전문관, 박송희 연구관, 박재현 과장 (RMP) 서지숙 주무관, 성윤선 사무관, 안광수 과장
GMP* 평가부서	바이오의약품품질관리과	**GMP 담당자**	인경실 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

이 약은 소아 및 성인 혈우병 A형 환자(선천성 Ⅷ 인자 결핍)에서 다음의 경우에 사용한다. - 출혈 빈도 감소를 위한 일상적 예방요법 (Routine prophylaxis) - 출혈 시 보충 요법(on-demand) 및 출혈 억제 - 수술 전후 출혈의 관리 이 약은 폰 빌레브란트 (von Willebrand disease) 치료에는 사용하지 않는다.

○ 용법·용량

이 약은 재구성한 후 정맥주사용으로만 사용한다. 이 약은 A형 혈우병에 대한 치료경험이 있는 의사의 감독 하에 치료를 개시하여야 한다. • 이 약 각 바이알 라벨에 국제단위(IU)로 표시된 재조합 Ⅷ 인자 역가가 명시되어 있다. 1 IU는 정상 사람 혈장 1 mL에 포함된 Ⅷ 인자 활성에 해당한다. • 이 약의 용량 및 투여 기간은 Ⅷ 인자의 결핍 정도, 출혈 부위 및 범위, 환자의 임상적 상태에 따라 결정한다. 생명을 위협하는 출혈의 경우 보충요법에 대한 주의깊은 모니터링이 필요하다. • 역가는 1단계 응고분석법(one-stage clotting assay)을 사용하여 결정한다. 검증된 1단계 응고분석법을 사용하여 Ⅷ 인자 활성을 측정하는 것을 권장한다. (’4. 일반적 주의’ 항 참조) 투여량 계산 이 약 1 IU는 체중 kg 당 Ⅷ 인자의 혈중 활성도를 2 %(IU/dL)까지 증가시킬 것으로 예상한다. 50 IU/kg 투여 시 IU/dL (또는 정상 %)로 표현되는 Ⅷ 인자 활성의 예상 증가치는 다음과 같이 계산한다. Ⅷ 인자의 예상 증가치(IU/dL 또는 정상 %) = 50 IU/kg x 2(IU/kg당 IU/dL) 특정 목표 Ⅷ 인자 활성도를 달성하기 위한 용량은 다음의 식을 사용하여 계산한다: 투여량(IU) = 체중(kg) x 필요한 Ⅷ 인자 증가치(IU/dL 또는 정상 %) x 0.5(IU/dL당 IU/kg) 일상적 예방요법 (Routine prophylaxis) 성인 및 소아에서의 일상적 예방을 위한 권장 투여량은 50 IU/kg을 주 1회 투여한다. 출혈 시 보충 요법 (on-demand) 및 출혈 억제

이 약의 용량 및 투여빈도는 환자의 임상적 상태에 따라 결정한다. 출혈 시 보충 요법 및 출혈 억제를 위한 이 약의 투여는 표 1과 같다.

표 1: 보충 요법 및 출혈 억제를 위한 투여량

출혈 유형	권장 용량	추가 정보
경증 및 중등증 예: 합병증이 없는 관절 출혈, 경미한 근육 출혈, 점막 또는 피하 출혈	50 IU/kg 단회 투여	예방요법 투여 후 2~3일 이내에 발생하는 경증 및 중등증 출혈 에피소드의 경우, 보다 낮은 용량인 30 IU/kg을 사용할 수 있다. 2~3일마다 30 또는 50 IU/kg의 추가 용량을 고려할 수 있다.
중증 예: 두개내, 후복막, 장요근 및 목 출혈, 구획 증후군을 동반한 근육 출혈 및 헤모글로빈 수치의 유의한 감소와 관련된 출혈	50 IU/kg 단회 투여	2~3일마다 30 또는 50 IU/kg의 추가 용량을 고려할 수 있다.

출혈 치료 후 예방요법(해당되는 경우) 재개의 경우, 출혈 치료를 위한 마지막 투여와 예방요법 투여 재개 사이에 최소 72시간의 간격을 두는 것을 권장한다. 이후 환자의 정기 투여 일정으로 평소와 같이 예방요법을 지속할 수 있다.

수술 전후 출혈 관리

수술 전후 출혈 관리를 위한 이 약 투여는 표 2와 같으며, 이는 수술 전 최소 6주간의 예방요법을 받은 참여자들의 결과에 기반한다.

표 2: 수술 전후 출혈 관리를 위한 투여량

수술 유형	수술 전 용량	수술 후 용량
경미한 수술 예: 발치	50 IU/kg 단회 투여	수술 전 용량 투여 2~3일 후 30 또는 50 IU/kg의 추가 용량을 고려할 수 있다.
대수술 예: 두개내, 복강내, 관절 치환술 또는 복잡한 치과 시술	50 IU/kg 단회 투여	임상적으로 필요한 경우 2~3일마다 30 또는 50 IU/kg의 추가 용량을 투여할 수 있다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약 및 이 약 성분에 대해 아나필락시스를 포함한 중증 과민반응을 보인 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 과민반응

아나필락시스를 포함한 알레르기성 과민반응은 혈액 인자의 대체 치료법에서 나타날 수 있다. 이 약에서 과민반응이 보고되었다. 아나필락시스로 진행될 수 있는 과민반응의 징후(두드러기, 호흡 곤란, 가슴 답답함, 천명, 저혈압 및 가려움증 등)에 대해 환자에게 알린다. 이 약으로 치료받는 환자에서 과민반응 증상이 발생하는 경우, 이 약 사용 중단을 권고하고 즉각적인 응급 치료를 받도록 조치해야 한다.

2) 중화 항체(억제인자)

이 약 투여 후 이 약에 대한 중화 항체(억제인자)가 형성될 수 있다. A형 혈우병의 치료 시 혈액 인자 대체 치료법에서 중화항체 형성이 보고되었다. 이 약을 사용하는 환자는 모두 적절한 임상적 관찰 및 실험실 검사를 통해 Ⅷ 인자 중화항체(억제인자) 발생에 대해 모니터링해야 한다. 환자의 혈장 Ⅷ 인자 수치가 예상대로 증가하지 않거나 이 약 투여 후 출혈이 조절되지 않는 경우, 억제인자(중화 항체)의 존재 여부를 검사해야 한다.('4. 일반적 주의 1) 실험실적 검사 모니터링' 항 참조)

3) 심혈관 위험

기존 심혈관 위험인자가 있는 혈우병 환자에서 Ⅷ 인자 대체요법은 심혈관 위험을 증가시킬 수 있다.

3. 이상사례

1) 임상시험

이 약의 안전성은 일상적 예방요법, 출혈 에피소드의 보충 요법 또는 수술 전후 관리를 위해 이 약을 1회 이상 투여 받은 중증 A형 혈우병(내인성 Ⅷ 인자 활성이 1% 미만)이 있는 이전에 치료받은 환자(previously treated patients, PTP)를 대상으로 진행 중인 임상시험 1건과 완료된 임상시험 2건에서 총 479.4 시험대상자-년 동안 모니터링되었다. 3상 임상시험에 참여한 277명의 시험대상자 중 성인(18세 이상)은 161명 (58.2%), 청소년(12세~18세 미만)은 37명(13.4%), 12세 미만 소아는 79명(28.5%)이었다. 249명(89.9%)의 시험대상자가 최소 50일의 노출일을 달성했으며, 총 노출일 중앙값 92.0일(범위 2~141)이었다.

임상시험에서 보고된 약물이상반응은 아래 표3에 기관계 분류 및 발현빈도별에 따라 나타내었다: 매우 흔하게(≥10%), 흔하게(≥1%이고 <10%), 흔하지 않게(≥0.1%이고 <1%), 드물게(≥0.01%이고 <0.1%). 매우 드물게(<0.01%), 빈도 불명(이용 가능한 자료로부터 추정할 수 없음).

약물이상반응은 일상적 예방 요법 또는 보충 요법으로 치료받은 277명의 시험대상자 중 111명(40.1%)에서 보고되었다. 성인 및 청소년에서 가장 흔한 약물이상반응은 관절통 및 두통(각 23.9%)과 12세 미만 소아에서 발열(13.5%) 및 구토(10.8%)였다. 이 시험들에서 Ⅷ 인자에 대한 억제인자는 검출되지 않았으며 아나필락시스 사례는 보고되지 않았다.

표 3: 이 약에 대해 보고된 약물이상반응

기관계 분류(SOC)	선호 용어(PT)	N=277*	
		시험대상자 수(%)	빈도
각종 신경계 장애	두통[1]	44(16.2)	매우 흔하게
근골격 및 결합 조직 장애	관절통	46 (16.6)	매우 흔하게
	사지 통증	16 (5.8)	흔하게
	등허리 통증	12 (4.3)	흔하게
전신 장애 및 투여 부위 병태	발열	17 (6.1)	흔하게
	주사 부위 반응	2 (0.7)	흔하지 않게
각종 위장관 장애	구토	10 (3.6)	흔하게
피부 및 피하조직 장애	습진	6 (2.2)	흔하게
	발진[2]	5 (1.8)	흔하게
	두드러기[3]	3 (1.1)	흔하게

* 3 건의 제 3 상 임상시험들에서 277 명의 시험대상자
[1] 두통 (편두통을 포함)
[2] 발진 (반상-구진 발진을 포함)
[3] 두드러기 (구진 두드러기를 포함)

혈전색전증 사건은 시험대상자의 1%(3/277)에서 발생했으며, 이들 모두 기존의 위험인자(대퇴골 골절, 혈관종, 심방세동, 이상지질혈증, HIV 감염)를 가지고 있었다.

2) 시판 후 경험

시판 후 경험에서 다음과 같은 이상반응이 보고되었다:

- VIII 인자 억제인자 발생
- 아나필락시스를 포함한 알레르기 유형의 과민 반응(현재까지 모든 반응은 처음 3회 투여 내에 발생하였다.)

3) 면역원성

임상 프로그램에서 모든 시험대상자를 대상으로 VIII 인자에 대한 면역원성(억제인자)에 대해 모니터링한 결과, VIII 인자에 대한 중화 항체가 발생한 시험대상자는 없었다. VIII 인자에 반응하는 항체의 검출은 분석의 민감도 및 특이성을 포함한 많은 인자에 크게 의존한다. 따라서 이 약에 대한 항체 발생률과 다른 VIII 인자 제품에 대한 항체 발생률의 유의미한 비교는 어렵다.

이 약 3 상 시험(치료 기간 중앙값 96.3 주) 동안 평가 가능한 환자 276 명 중 4 명(1.4%)에서 일시적 치료 후 항 약물 항체(ADA, anti-drug antibodies)가 발생했다.

ADA 가 VIII 인자 수치 또는 PK 노출 매개변수에 미치는 영향은 관찰되지 않았다. 출혈 에피소드 또는 안전성과 관련하여 ADA 의 영향은 관찰되지 않았다.

이 약에 대하여 이전에 치료받지 않은 환자 (PUP, Previously Untreated Patients)를 대상으로 한 연구는 실시되지 않았다.

4. 일반적 주의

1) 실험실적 검사 모니터링

임상시험 경험을 근거로 예방적 용량 조절을 위한 VIII 인자 활성 수치의 일상적인 모니터링은 필요하지 않다. 생명을 위협하는 출혈 혹은 대수술의 경우, 후속 주사의 용량 및 빈도 결정을 위해 VIII 인자 활성 수치의 모니터링이 필요하다. 혈장 VIII 인자 활성 평가가 필요한 경우 검증된 in vitro 트롬보플라스틴 시간(aPTT) 기반의 1단계 응고분석법(one-stage clotting assay)을 사용하는 것이 권장된다. 환자 혈액 샘플에서 VIII 인자 활성을 측정할 때 1단계 응고분석법을 사용하는 경우, VIII 인자 활성 결과는 사용하는 aPTT 시약의 종류 및 분석에 사용된 표준품에 따라 크게 영향을 받을 수 있다. 임상시험에서는 Actin-FSL을 기반으로 한 1단계 응고분석법이 사용되었다.

발색분석법(chromogenic assay) 및 Actin-FS 시약을 사용한 1단계 응고분석법에서는 VIII 인자 활성 수치가 약 2.5배 높게 측정되는 것으로 나타났다. 이러한 분석법을 사용하는 경우 결과를 2.5로 나누어 환자의 VIII 인자 활성 수준을 추정한다. 추가적으로, SYnthASil을 사용한 1단계 응고분석법에서는 VIII 인자 활성 수치가 30% 낮게 나타났다.

이 약으로 출혈이 조절되지 않고 예상되는 VIII 인자 활성 혈장 수치에 도달하지 못하는 경우 VIII 인자 억제인자가 존재하는지 확인하기 위한 분석을 실시한다. VIII 인자 억제인자를 측정하기 위해, 임상시험에서는 1단계 응고분석법(Actin-FSL을 시약으로 사용)을 적용한 Nijimegen-Bethesda assay를 사용하였다.

2) 치료 경험이 없는 환자(PUP)

이전 치료 경험이 없는 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 이전 치료 경험이 없는 환자에 대해서 중화 항체(억제인자)의 생성 및 출혈률 등을 주의깊게 모니터링해야 한다.

3) 카테터 관련 합병증

중심정맥장치(Central Venous Access Device, CVAD)가 필요한 경우, 국소감염, 균혈증, 카테터 부위 혈전증을 포함하는 CVAD 관련 합병증의 위험을 고려해야 한다.

4) 운전 및 기계조작에 미치는 영향

이 약은 운전 또는 기계 조작 능력에 영향을 미치지 않거나, 영향이 있더라도 무시할 수 있는 수준이다.

5. 상호작용

이 약에 대해 보고된 알려진 약물 상호작용은 없다. 약물 상호작용 시험은 수행되지 않았다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

이 약에 대한 동물의 수태능 및 생식 연구는 수행되지 않았다. 이 약을 임부에게 투여할 때 생식 능력에 영향을 미치거나 태아에게 해를 끼칠 수 있는지에 대해서는 알려져 있지 않다. 이 약은 잠재적인 이익이 위험을 상회하는 경우에만 임부에게 사용해야 한다.

2) 수유부

이 약은 수유에 대한 연구가 수행되지 않았다. 이 약이 모유로 분비되는지에 대해서는 알려지지 않았다. 이 약은 잠재적인 이익이 위험을 상회하는 경우에만 수유부에게 사용해야 한다.
3) 생식력
이 약이 DNA와 상호작용하거나 돌연변이 유발성이 있을 것으로 예상되지는 않지만, 이 약이 A형 혈우병 환자의 수태능 또는 정자 발달에 영향을 미칠 수 있는지 여부는 알려져 있지 않다. 독성 시험에서 수컷 또는 암컷 생식 기관에 대한 영향은 나타나지 않았다.

7. 소아에 대한 투여
소아에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다('13. 전문가를 위한 정보' 항 참조).

8. 고령자에 대한 투여
임상시험에서 65세 이상의 대상자가 젊은 대상자와 다르게 반응하는지 여부를 판단하기에 충분한 수의 대상자가 포함되지 않았다.

9. 신장애 환자에 대한 투여
신장애 환자를 대상으로 한 임상시험은 수행되지 않았다.

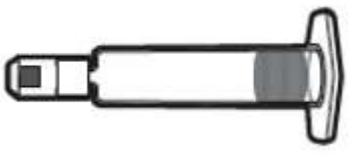
10. 간장애 환자에 대한 투여
간장애 환자를 대상으로 한 임상시험은 수행되지 않았다.

11. 적용상의 주의사항
1) 준비 및 재구성
① 주사액 조제는 무균 조작으로 수행되어야 하며 평평한 작업대를 사용해야 한다.


수동식의약품혼합용기구(미포함)


동결건조분말이 든 바이알(포함)

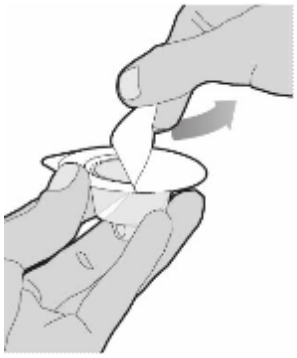

플런저 막대(포함)


희석액 프리필드시린지(포함)

② 백색 내지 미백색의 동결건조분말이 들어 있는 이 약 바이알과 희석액 프리필드시린지를 사용 전에 실온에 도달하도록 한다.

③ 바이알의 플라스틱 캡을 제거하고 알코올 솜으로 바이알의 고무 마개를 닦은 후 고무 마개가 마를 때까지 기다린다.

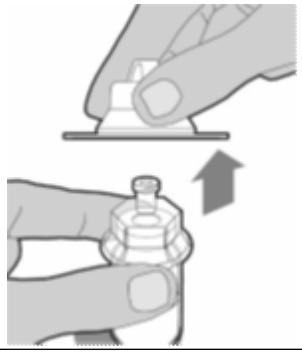
④ 수동식의약품혼합용기구 포장의 뚜껑을 완전히 제거한다. 수동식의약품혼합용기구를 포장에서 꺼내거나 수동식의약품혼합용기구 포장의 안쪽을 만지지 말아야 한다.



⑤ 바이알을 평평한 작업대에 놓는다. 한 손으로 바이알을 안정적으로 잡는다. 다른 손으로는 수동식의약품혼합용기구를 바이알 위에 놓는다. 수동식의약품혼합용기구의 스파이크(뾰족한 부분)는 고무 마개 중앙 바로 위에 위치해야 한다. 스파이크가 바이알 마개의 중앙에 구멍을 뚫고 완전히 삽입될 때까지 수동식의약품혼합용기구를 똑바로 아래로 누른다.



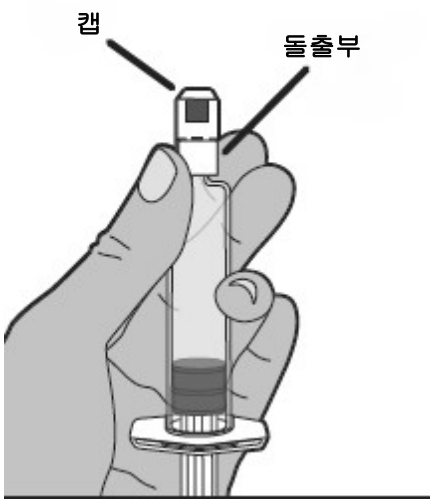
⑥ 수동식의약품혼합용기구에서 포장 커버를 들어 올려 커버를 제거한다.



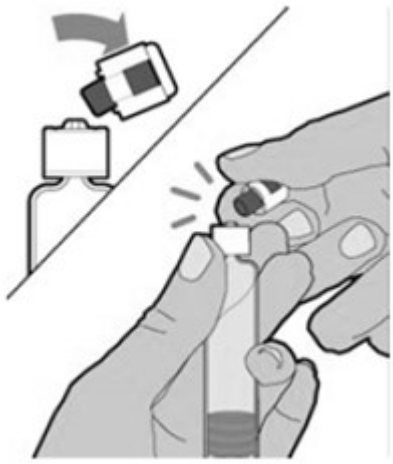
⑦ 분말형 약물을 재구성할 때는 제공된 희석액 프리필드시린지만 사용한다. 플런저 막대의 끝 둥근 부분(Circular disk)을 잡고, 플런저 막대의 팁을 희석액 프리필드시린지 끝에 넣는다. 플런저 막대가 단단히 부착될 때까지 시계방향(오른쪽)으로 돌린다.



⑧ 한 손으로 희석액 프리필드시린지의 캡 바로 아래 부분을 잡아 캡이 위를 향하도록 한다. 희석액 프리필드시린지의 캡 바로 아래 돌출부를 잡고 있는지 확인한다. 캡이 제거되었거나 단단히 부착되어 있지 않은 경우에는 사용하지 않는다.



⑨ 다른 손으로 캡을 잡고 90도 각도로 구부려서 캡을 제거하면 프리필드시린지의 유리팁이 보인다. 프리필드시린지의 유리 팁 또는 캡 내부를 만지지 않는다.



⑩ 바이알이 평평한 작업대에 놓여 있는지 확인한다. 희석액 프리필드시린지의 팁을 수동식의약품혼합용기구 입구에 삽입한다. 수동식의약품혼합용기구에 단단히 부착될 때까지 희석액 프리필드시린지를 시계방향(오른쪽)으로 돌린다.



⑪ 플런저 막대를 천천히 아래로 눌러 용제를 바이알에 모두 주입한다. 플런저 막대는 이 과정 이후에 약간 올라갈 수 있다. 이것은 일반적인 현상이다.

⑫ 프리필드시린지가 수동식의약품혼합용기구에 여전히 연결된 상태에서 바이알을 부드럽게 빙빙 돌려 분말을 완전히 용해시킨다. 최종 용액은 투명하고 무색 내지 유백색이어야 한다. 흔들지 않는다. 육안으로 보이는 입자가 들어 있거나 탁한 경우 조제된 이 약을 사용하지 않는다.

⑬ 플런저 막대를 끝까지 누르고 희석액 시린지가 수동식의약품혼합용기구에 단단히 부착되어 있는지 확인한 후 바이알을 거꾸로 돌려 세운다. 플런저 막대를 천천히 아래로 당겨 바이알의 모든 용액을 희석액 시린지로 빨아들인다. 이 때 플런저 막대를 희석액 시린지에서 완전히 꺼내지 않도록 주의한다.

⑭ 수동식의약품혼합용기구에서 희석액 시린지를 시계방향(오른쪽)으로 돌려 부드럽게 푼다. 수동식의약품혼합용기구가 부착된 바이알은 폐기한다. 이 때 주사기 팁이나 캡 안쪽을 만지지 않는다.



⑮ 재구성된 이 약은 즉시 사용한다. 직사광선을 피해야 하며 조제 후 냉장 보관해서는 안된다.

2개 이상의 바이알을 필요로 하는 용량의 경우, 위에 기술된 ③~⑫ 단계까지 진행한 후

다음 절차를 따른다.
① 빈 시린지를 반시계 방향(왼쪽)으로 돌려 수동식의약품혼합용기구부터 제거한다. 더 큰 루어락(luer lock) 시린지를 다음 바이알에 연결할 준비가 될 때까지 희석액 프리필드시린지를 바이알에서 분리하지 않는다.
② 수동식의약품혼합용기구는 더 큰 루어락 주사기를 연결할 때 필요하므로 바이알에 계속 부착된 상태로 유지한다.
③ 루어락 시린지를 시계 방향(오른쪽)으로 완전히 안쪽에 자리잡을 때까지 돌려 부착한다.
④ ⑬~⑭단계에 설명을 참조하여 재구성된 바이알의 내용물을 시린지에 합친다.
⑤ 사용할 각 바이알에 대해 이 통합(pooling) 절차를 반복한다. 필요한 용량을 통합(pooling)한 후 보다 큰 루어락 시린지를 사용하여 투여를 진행한다.
2) 주사방법
• 이 약은 정맥 주사용으로만 사용한다.
조제한 용액은 투여 전에 입자 및 변색에 대해 육안으로 검사해야 한다. 용액이 투명하고 무색 내지 약간 유백색임을 확인하고, 이 약이 탁하거나 변색되었거나 육안으로 보이는 입자가 들어있는 경우 사용하지 않는다.
• 재구성한 이 약을 다른 약물과 동일한 튜브 또는 용기에 투여하지 않는다.
• 이 약은 자가 투여가 가능하다.
• 이 약을 처방받은 환자 또는 보호자는 의료진으로부터 이 약의 투여에 대한 교육을 받아야 한다.
투여 단계:
① 시린지가 단단히 부착될 때까지 시계방향(오른쪽)으로 돌려 비이식형혈관접속용기구 관의 연결부 끝에 시린지를 부착한다.
② 시린지에서 모든 공기가 제거되고 이 약이 비이식형혈관접속용기구 바늘을 채울 때까지 플런저 막대를 민다. 바늘을 통해 이 약 용액을 밀어 내지 않는다.
③ 비이식형혈관접속용기구 바늘에서 바늘 보호 커버를 제거한다.
④ 이 약의 투여 속도는 환자가 편안한 수준에서 결정되어야 하고, 1~10분에 걸쳐 천천히 정맥 주사를 실시한다 (‘13. 전문가를 위한 정보 3) 임상시험 정보’ 항 참조).
⑤ 이 약을 주입한 후, 비이식형혈관접속용기구를 제거하고 적절히 폐기한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 미개봉 바이알은 차광하여 냉장(2° C~8° C) 하에 보관해야 한다.
2) 냉동보관하지 않는다.
3) 이 약은 6개월 동안 실온(최대 30° C)에서 보관할 수 있다. 제품을 냉장에서 꺼낸 날짜를 상자에 기록해야 한다.
4) 상자와 바이알에 인쇄된 사용기한 또는 상자를 냉장 보관에서 꺼낸 후 6개월 중 기한이 더 빠른 날짜가 지나면 사용하지 않는다.

13. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보

(1) 약력학

혈우병 A형은 기능적 응고 Ⅷ 인자 결핍을 특징으로 하는 출혈 장애로, 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간(aPTT) 기반 1단계 응고분석법(one-stage clotting assay)에서 응고 시간 연장을 초래한다. 이 약 투여는 혈장 내 Ⅷ 인자 수치를 증가시켜 혈우병 A형 환자의 응고 결손을 일시적으로 교정한다.

(2) 작용기전

이 약(에파네스옥토코그 알파) 또는 재조합 응고 Ⅷ 인자 Fc-폰 빌레브란트 인자-XTEN 융합 단백질(rFⅧFc-VWF-XTEN)은 효과적인 지혈에 필요한 결핍된 응고 Ⅷ 인자를 일시적으로 대체하는 재조합 융합 단백질이다. 에파네스옥토코그 알파는 다른 표준 반감기 Ⅷ 인자 분자에 비해 약 4배 더 긴 반감기를 보였고, 연장 반감기 Ⅷ 인자 분자에 비해 약 2.5~3배 더 긴 반감기를 보였다.

(3) 반감기 연장 기전

에파네스옥토코그 알파는 Ⅷ 인자-VWF 상호작용에 의해 제한된 반감기를 극복하기 위해 내인성 VWF와 독립적으로 작용하도록 설계된 Ⅷ 인자 단백질이다. VWF의 D' D3 영역은 Ⅷ 인자와 상호작용하는 영역이다. VWF의 D' D3 도메인을 rFⅧ-Fc 융합 단백질에 추가하면 Ⅷ 인자에 대한 보호 및 안정성을 제공하고 내인성 VWF와의 Ⅷ 인자 상호작용을 방지하여, VWF 제거에 의해 제한되는 Ⅷ 인자 반감기를 극복한다. 인간 면역글로불린 G1(IgG1)의 Fc 부위는 신생아 Fc 수용체(FcRn)에 결합한다. FcRn은 면역글로불린을 순환계로 다시 재사용하여 융합 단백질의 혈장 반감기를 연장함으로써 면역글로불린의 리소좀 분해를 지연시키는 자연 발생 경로의 일부이다. 이 약에는 2개의 XTEN 폴리펩타이드가 포함되어 있으며, 이는 융합 단백질의 반감기를 연장한다. 이 약에서 천연 Ⅷ 인자 B 도메인(5개의 아미노산 제외)은 Ⅷ 인자 N745와 E1649 아미노산 잔기 사이에 삽입된 제1 XTEN 폴리펩타이드로 대체되고 제2 XTEN 폴리펩타이드는 D' D3 도메인과 Fc 사이에 삽입된다.

2) 약동학적 정보

(1) 약동학

이 약의 약동학(PK)은 50 IU/kg의 주 1회 IV 주사를 투여 받은 성인 및 18세 미만 청소년 159명 대상 3상 임상시험(XTEND-1) 및 12세 미만 소아 74명 대상 3상 임상시험(XTEND-Kids)에서 평가되었다. 12세 미만 소아 중 37명의 시험대상자에서 이 약 단회 투여 PK 프로파일이 이용 가능했다.

이 약 단회 투여 후 PK 매개변수는 표 4에 제시하였다. PK 매개변수는 aPTT 기반 1단계 응고분석으로 측정한 혈장 Ⅷ 인자 활성에 기반했다. 이 약은 연령 코호트 전반에서 50 IU/kg의 단회 투여 후 긴 반감기와 함께 지속적으로 높은 Ⅷ 인자 활성을 보였다. 소아 코호트에서 연령이 증가함에 따라 AUC가 증가하고 청소율이 감소하는 경향이 있었다. 항정상태(26주)에서의 PK 프로파일은 첫 투여 후 얻은 PK 프로파일과 유사했다.

표 4: 연령별 이 약 단회투여 후 약동학 매개변수(1단계 응고분석법)

PK 매개변수 (평균SD)	소아 시험		성인 및 청소년 시험	
	1 ~ < 6세 N=18	6 ~ < 12세 N=18	12세~< 18세 N=25	성인 N=134
AUC(IU*h/dL)	6800 (1120)[b]	7190 (1450)	8350 (1550)	9850(2010)[a]
$t_{1/2}$ (h)	38.0 (3.72)	42.4 (3.70)	44.6 (4.99)	48.2 (9.31)
CL(mL/h/kg)	0.742 (0.121)	0.681 (0.139)	0.582 (0.115)	0.493 (0.121)[a]
V_{ss} (mL/kg)	36.6 (5.59)	38.1 (6.80)	34.9 (7.38)	31.0 (7.32)[a]
MRT(h)	49.6 (5.45)	56.3 (5.10)	60.0 (5.54)	63.9 (10.2)[a]

AUC_{0-tau} = 투여 간격 동안 활성-시간 곡선하 면적, CL = 청소율, MRT = 평균 체류 시간, SD = 표준 편차, $t_{1/2z}$ = 최종 반감기, V_{ss} = 항정상태에서의 분포용적
[a] 128개 프로파일에 기반한 계산.
[b] N=17

XTEND-1 시험에서 이 약은 성인 대상 주 1회 예방요법 시 항정상태에서 평균(SD) 4.1(0.7)일 동안 정상 내지 거의 정상(>40 IU/dL)의 VIII 인자 활성을 유지했다. 전체 시험 기간 동안 성인 및 18세 미만 청소년 시험대상자의 83.5%에서 10 IU/dL를 초과하는 VIII 인자 활성이 유지되었다. 12세 미만 소아 대상 XTEND-Kids 시험에서 이 약은 2~3일 동안 정상 내지 거의 정상(>40 IU/dL)의 VIII 인자 활성을 유지했고 약 7일 동안 >10IU/dL의 VIII 인자 활성을 유지했다. (표 5 참조)

표 5: 연령별 이 약의 항정상태에서 약동학 매개변수(1단계 응고분석법)

PK 매개변수 평균(SD)	소아 시험[a]		성인 및 청소년 임상시험[a]	
	1 ~ <6 세	6 ~ <12 세	12 세~ <18 세	성인
	N=37	N=36	N=24	N=125
최고치(Peak)(IU/dL)	136 (48.9) (N=35)	131 (36.1) (N=35)	124 (31.2)	150 (35.0) (N=124)
IR(kg*IU/dL/IU)	2.22 (0.83) (N=35)	2.10 (0.73) (N=35)	2.25 (0.61) (N=22)	2.64 (0.61) (N=120)
150 IU/dL 까지의 시간(h)	3.80 (4.66)[b]	6.81 (4.22)[b]	4.03 (4.75)[c]	7.99 (6.01)[c]
40 IU/dL 까지의 시간(h)	68.0 (10.5)[b]	80.6 (12.3)[b]	81.5 (12.1)[c]	98.1 (20.1)[c]
20 IU/dL 까지의 시간(h)	109 (14.0)[b]	127 (14.5)[b]	130 (15.7)[c]	150 (27.7)[c]
10 IU/dL 까지의 시간(h)	150 (18.2)[b]	173 (17.1)[b]	179 (20.2)[c]	201 (35.7)[c]
최저치(Ctrough)(IU/dL)	10.9 (19.7) (N=36)	16.5 (23.7)	9.23 (4.77) (N=22)	18.0 (16.6) (N=123)

최고치(Peak) = 항정상태에서 투여 후 15분, IR = 증가 회수율, 최저치(Ctrough) = 항정상태에서 투여 전 VIII 인자 활성 값, SD = 표준 편차
VIII 인자 참고치는 70-150IU/dL이다.
[a] 항정상태 최고치(Peak), 최저치(Ctrough) 및 IR은 52주/시험 종료 PK 검체 채취 방문에서 이용 가능한 측정치를 이용하여 산출했다.
[b] VIII 인자 활성까지의 시간은 소아 시험의 모집단 PK 모델을 사용하여 예측했다. 150 IU/dL까지의 시간의 경우, <6세는 3 명이었고 6~<12세는 8 명이었다.
[c] VIII 인자 활성까지의 시간은 성인 시험의 모집단 PK 모델을 사용하여 예측했다. 150 IU/dL까지의 시간의 경우, 12~<18세는 4 명이었고 성인은 63 명이었다.

집단 약동학

공변량 분석은 1-구획 기본 모델을 기반으로 수행하였다. 최종 공변량(PopPK) 모델에서는 체중이 분포 용적과 청소율에 영향을 미치는 것으로 확인되었으며, 인종에 따른 영향으로는 아시아인 환자에서 비아시아인 환자 대비 청소율이 10.4% 낮은 것으로 나타났다. 모델이 예측한 10, 20, 40 및 150 IU/dL 까지의 시간이 표 5에 제시되어 있다.

3) 임상시험 정보

이 약의 안전성, 유효성 및 약동학은 이전에 치료받은 중증 A형 혈우병(내인성 VIII 인자 활성이 1% 미만) 환자(PTP)를 대상으로 한 2건의 다기관, 전향적, 공개라벨 임상시험에서 평가되었다(성인 및 청소년 대상 시험(XTEND-1) 및 12세 미만 소아 대상 시험(XTEND-Kids)). 이 약의 장기 안전성과 유효성은 장기 연장 연구에서 평가되고 있다.

모든 시험에서 주 1회 50 IU/kg 용량으로 일상적 예방요법의 유효성을 평가했으며 대수술 또는 경미한 수술을 받은 시험대상자의 출혈 에피소드 치료 및 수술 전후 관리에서 지혈 유효성을 확인했다. 임상시험 시 환자당 평균(SD) 총 주입 시간은 6세 미만에서 8(2)분, 6세 이상 12세 미만에서 6(3)분, 12세 이상 환자에서 8(1)분이었다.

성인 및 청소년 시험(XTEND-1)은 이전에 치료받은(PTP) 중증 A형 혈우병 환자 총 159명(남성 158명 및 여성 1명)이 등록되었다. 시험대상자는 12~72세였고 12~17세의 청소년 시험대상자 25명을 포함했다. 등록된 시험대상자 159명 모두 이 약을 1회 이상 투여 받았고 유효성에 대해 평가 가능했다. 154명(96.9%)의 시험대상자가 최소 26주 동안, 98명(61.6%)이 최소 52주 동안 투여받았다. 총 152명(95.6%)의 시험대상자가 최소 25일의 노출일을 달성했고, 115명(72.3%)의 시험대상자가 최소 50일의 노출일을 달성했으며, 시험대상자당 모든 노출일과 주사의 중앙값은 53.0(범위 2~63)이었다. 총 149명의 시험대상자(93.7%)가 시험을 완료했다.

12세 미만의 소아 시험(XTEND-Kids)은 이전에 치료받은(PTP) 중증 A형 혈우병 남성 환자 74명이 등록되었다(1~5세 38명, 6~11세 36명). 등록된 시험대상자 74명 모두 이 약을 최소 1회 이상 투여 받았다. 66명(89.2%)의 시험대상자가 최소 50일의 노출일을 달성했으며, 중앙값은 53.0(범위 3~72)이었다.

성인 및 청소년 시험 또는 소아 시험을 완료한 시험대상자는 장기 연장 시험에 등록할 자격이 있었다. 장기 연장 시험이 등록 중이며 진행 중이다.

(1) 출혈 빈도 감소를 위한 일상적 예방요법

성인 및 청소년 시험(XTEND-1)

일상적 예방요법으로서 이 약 주 1회 50 IU/kg의 유효성은 평균 연간 출혈률(ABR)로 추정하

고 시험 중 예방요법 중 ABR과 시험 전 VIII 인자 예방요법 중 ABR을 비교하여 평가했다. 시험 전 VIII 인자 예방요법을 받고 있었던 총 133명의 성인 및 청소년이 52주 동안 주 1회 50 IU/kg IV 용량으로 일상적 예방요법을 위해 이 약을 투여 받도록 배정되었다(A군). VIII 인자로 시험 전 간헐적(필요시) 치료를 받고 있었던 추가26명의 시험대상자는 26주 동안 50 IU/kg IV 용량으로 이 약의 간헐적(필요시) 치료를 받은 후 26주 동안 주 1회 50 IU/kg IV 용량으로 일상적 예방요법을 받았다(B군). 전체적으로 A군에서 115명의 시험대상자가 최소 총 50일 노출일(ED)을 투여 받았고, B군에서 17명의 시험대상자가 최소 25일 ED의 일상적 예방요법을 완료했다.
유효성에 대해 평가 가능한 시험대상자의 ABR은 표 6에 요약되어 있다. 일상적 예방요법 동안 연간 전체 소비량 중앙값은 2756.99 IU/kg(Q1 2705.66; Q3 2805.81)이었다.

표 6: ≥12세 시험대상자에서 이 약 예방요법, 이 약 보충 요법 및 예방요법으로 전환한 후 연간 출혈률(ABR) 요약

평가변수[1]	A군 예방요법[2]	B군 보충 요법 (on demand)[3]	B군 예방요법[3]
	N=133	N=26	N=26
출혈			
평균 ABR(95% CI)[4]	0.71 (0.52, 0.97)	21.41 (18.81, 24.36)	0.70 (0.33, 1.48)
ABR 중앙값(IQR)	0.00 (0.00, 1.04)	21.13 (15.12, 27.13)	0.00 (0.00, 0.00)
출혈이 없는 시험대상자 %	64.7	0	76.9
자연 출혈			
평균 ABR(95% CI)[4]	0.27 (0.18, 0.41)	15.83 (12.27, 20.43)	0.44 (0.16, 1.20)
ABR 중앙값(IQR)	0.00 (0.00, 0.00)	16.69 (8.64, 23.76)	0.00 (0.00, 0.00)
출혈이 없는 시험대상자 %	80.5	3.8	84.6
관절 출혈			
평균 ABR(95% CI)[4]	0.51 (0.36, 0.72)	17.48 (14.88, 20.54)	0.62 (0.25, 1.52)
ABR 중앙값(IQR)	0.00 (0.00, 1.02)	18.42 (10.80, 23.90)	0.00 (0.00, 0.00)
출혈이 없는 시험대상자 %	72.2	0	80.8
모든 출혈			
평균 ABR(95% CI)[4]	1.11 (0.83, 1.48)	22.21 (19.41, 25.42)	0.88 (0.42, 1.84)
ABR 중앙값(IQR)	0.00 (0.00, 1.15)	21.13 (16.80, 27.13)	0.00 (0.00, 1.93)

출혈이 없는 시험대상자 %	56.4	0	73.1

ABR = 연간 출혈률; CI = 신뢰 구간; IQR = 사분위 범위, 25번째 백분위수 ~ 75번째 백분위수.
[1]출혈 평가변수에 대한 모든 분석은 치료된 출혈에 기반한다.
[2]52주 동안 이 약 예방요법을 받도록 배정된 시험대상자
[3]26주 동안 이 약을 투여받도록 배정된 시험대상자
[4]음이항 모델에 기반

XTEND-1 시험에 등록하기 전에 전향적 관찰 연구(OBS16221)에 참여한 시험대상자를 대상으로 이 약 예방 요법의 유효성을 이전 예방적 VIII 인자와 비교하여 동일 시험자 내 분석을 통해 평가했다. 시험 중 및 시험 전 예방 요법 동안 ABR의 시험대상자 내 비교는 시험 전 VIII 인자 예방 요법과 비교하여 이 약을 사용한 일상적 예방요법 동안 ABR의 통계적으로 유의한 77% 감소(95% CI: -87%, -58%)를 입증했다. 이는 평균 ABR의 2.3건 감소(95% CI: -3.4건, -1.1건)에 해당한다.

소아 시험(XTEND-Kids)

12세 미만 소아 대상 일상적 예방 요법으로서 이 약 주 1회 50 IU/kg의 유효성을 평균 ABR로 추정하여 평가했다. 총 74명의 소아(6세 미만 38명 및 6세 이상 12세 미만 36명)가 등록하여 52주 동안 주 1회 50 IU/kg IV 투여량으로 일상적 예방을 위해 최소 1회 이상 이 약을 투여 받았다. 총 74명의 시험대상자에서, 일상적 예방요법은 치료된 출혈에 대해 전체 평균 ABR(95% CI) 0.9 (0.6; 1.4) 및 중앙값(Q1; Q3) 0 (0; 1.0)을 나타냈으며, 프로토콜에 명시된 주 1회 예방 요법을 장기간 받지 않은 1명을 제외하고 수행한 민감도 분석 결과는 표 7에 요약되어 있다.

표 7: 12세 미만 환자에서 이 약 예방요법을 사용한 연간 출혈률(ABR) 요약

평가변수*	<6세	6 ~ < 12세	전체
	N = 38	N = 35+	N = 73+
치료된 출혈			
평균 ABR(95% CI)±	0.5 (0.3, 0.8)	0.8 (0.4, 1.4)	0.6 (0.4, 0.9)
ABR 중앙값(Q1, Q3)	0 (0, 1.0)	0 (0, 1.1)	0 (0, 1.0)
출혈이 없는 시험대상자 n(%)	24 (63.2)	23 (65.7)	47 (64.4)
치료된 자연 출혈			
평균 ABR(95% CI)±	0.2 (0.1, 0.4)	0.2 (0, 0.6)	0.2 (0, 0.3)
ABR 중앙값(Q1, Q3)	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0 (0, 0)
출혈이 없는 시험대상자 n(%)	32 (84.2)	32 (91.4)	64 (87.7)
치료된 관절 출혈			
평균 ABR(95% CI)±	0.2 (0.1, 0.6)	0.4 (0.2, 0.9)	0.3 (0.2, 0.6)
ABR 중앙값(Q1, Q3)	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0 (0, 0)

출혈이 없는 시험대상자 n(%)	34 (89.5)	27 (77.1)	61 (83.6)
모든 출혈(치료 및 미치료)*			
평균 ABR(95% CI)‡	2.8 (1.4, 5.6)	2.3 (1.3, 4.1)	2.6 (1.6, 4.0)
ABR 중앙값(Q1, Q3)	0 (0, 2.0)	1.0 (0, 2.9)	0 (0, 2.0)
출혈이 없는 시험대상자 n(%)	21 (55.3)	16 (45.7)	37 (50.7)

ABR = 연간 출혈률; CI = 신뢰 구간; Q1= 25번째 백분위수, Q3=75번째 백분위수.
*이 약을 투여하지 않은 환자를 포함하여 환자가 보고한 모든 출혈을 반영한다.
†2건의 외상성 고관절 출혈 치료 후 집중 강화 치료(15주 동안 주 2~3회 주사)를 받은 6~<12세 연령군의 한 시험대상자는 임상시험 계획서에 명시된 대로 주 1회 예방 치료를 연장 기간 받지 않았으므로 유효성 분석에서 제외되었다.
‡음이항 모델에 기반.

(2) 출혈 조절

<u>성인 및 청소년 시험(XTEND-1)</u>

성인 및 청소년 시험(XTEND-1)에서 총 362건의 출혈 에피소드가 이 약으로 치료되었으며, 대부분은 B군에서 보충 요법 중에 발생했다. 대부분의 출혈 에피소드는 관절에서 국한되었다. 첫 번째 주사에 대한 반응은 투여 후 최소 8시간 시점에 시험대상자가 평가했다. 우수(excellent), 양호(good), 보통(moderate), 무반응(no response)의 4점 평가 척도를 사용하여 반응을 평가했다. 12세 이상 시험대상자에서 출혈 조절의 유효성은 표 8에 요약되어 있다. 출혈 조절은 투여 군 전반에서 유사했다.

표 8: 12세 이상 시험대상자에서 출혈 조절에 대한 유효성

출혈 에피소드 수		(n=362)
출혈 에피소드를 치료하기 위한 주사 횟수(%)	1 회 주사 2 회 주사 > 2 회 주사	350 (96.7) 11 (3.0) 1 (0.3)
출혈 에피소드를 치료하기 위한 총 용량 중앙값(IU/kg) (IQR)		50.93 (50.00; 51.85)
평가 가능한 주사 횟수		(n=332)
출혈 에피소드 치료에 대한 반응(%)	우수 또는 양호 보통 무반응	315 (94.9) 14 (4.2) 3 (0.9)

<u>소아 시험(XTEND-Kids)</u>

12세 미만 소아의 출혈 조절에 대한 이 약의 유효성은 임상시험계획서에 명시된 대로 주 1회 예방 치료를 연장된 기간에 받지 않은 1명의 시험대상자를 제외하고 평가되었다. 총 43건의 출혈 에피소드가 이 약으로 치료되었다. 출혈 에피소드의 95.3%에서 이 약 50 IU/kg 단회투여로 출혈이 해소되었다. 출혈 에피소드를 치료하기 위한 총 용량 중앙값(Q1; Q3)은 52.6 IU/kg(50.0; 55.8)이었다.

(3) 수술 전후 출혈 관리

대수술

수술 전후 지혈은 임상시험 전반에서 41명의 시험대상자(성인 32명, 소아 9명)를 대상으로 49건의 대수술에서 평가하였다. 49건의 대수술 중, 수술 중 지혈을 유지하기 위해 수술 당일/또는 수술 전날에 1회 투여로 44건의 수술을 실시했다. 수술 당 수술 전 용량 중앙값은 50 IU/kg(범위 12.7~84.7)이었다. 이 약의 지혈 효과는 수술 49건 중 48건(98%)에서 “우수/양호(excellent/good)“로 평가되었다. “불량/없음(poor/none)“ 또는 “결측(missing)“으로 평가된 결과가 있는 수술은 없었다. 수술 전후 기간 동안 (수술 전날부터 수술 후 14일까지) 평균(SD) 총 소비량 및 주사 횟수는 각각 171.85(51.97) 및 3.9(1.4) IU/kg이었다. 평가된 대수술의 유형에는 관절 치환술(무릎, 고관절, 팔꿈치의 관절 치환술), 관절 교정술, 발목 융합술과 같은 주요 정형외과 시술이 포함된다. 기타 대수술에는 어금니 발치, 치아 수복 및 발치, 포경수술, 혈관 기형 절제, 탈장 복구, 코성형술/턱성형술이 포함되었다.

경미한 수술

수술 전후 지혈은 3상 시험 전반에 걸쳐 28명의 시험대상자(성인 15명, 소아 13명)를 대상으로 한 32건의 경미한 수술에서 평가하였다. 이러한 경미한 수술 중 25건에서 시험자/외과의가 지혈 반응을 평가했으며, 모두(100%)에서 우수한 반응이 보고되었다.

4) 비임상 정보

랫트와 원숭이 대상 최대 750 IU/kg/dose의 IV 용량으로 4주 반복 투여한 독성 시험에서 전반적으로 인간에서의 사용과 관련된 안전성 소견은 없었다. 랫트와 원숭이에서 주사 부위 평가에 기반하여 국소 내성에 대한 우려사항은 없었다.

이 약이 혈우병 A형 환자의 수태능 또는 정자 발달에 영향을 미칠 수 있는지 여부는 알려져 있지 않다. 반복 투여 독성 시험에서 수컷 또는 암컷 생식 기관에 대한 영향은 나타나지 않았다. 이 약의 작용기전을 고려할 때 VIII 인자 대체 의약품은 배태자 발생에 영향을 미칠 것으로 예상되지 않는다.

이 약은 인간 전혈을 사용한 시험관 내 혈액적합성 시험에서 최대 4.1㎍/mL의 농도에서 용혈가능성과 응집가능성을 보이지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

사용(유효)기간 : 제조일로부터 48개월

저장방법 : 밀봉용기, 냉장(2-8℃) 보관, 빛을 피하고 얼리지 않는다.

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
수입(수입자)	(주)사노피-아벤티스코리아	대한민국	서울특별시 서초구 반포대로 235 (반포동, 반포동오피스빌딩1)
전공정위탁제조(제조의뢰자)	Bioverativ Therapeutics, Inc.	미국	225 Second Avenue, Waltham, MA 02451

일부공정위탁제조(제조자)	Biogen MA Inc.	미국	5000 Davis Drive, Research Triangle Park, North Carolina(NC) 27709
일부공정위탁제조(제조자)	Biogen U.S. Corporation	미국	900 Davis Drive, Research Triangle Park, North Carolina(NC) 27709
일부공정위탁제조(제조자)	Genzyme Ireland Limited	아일랜드	IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford
일부공정위탁제조(제조자)	Rechon Life Science AB	스웨덴	[redacted]
일부공정위탁제조(제조자)	Rechon Life Science AB	스웨덴	
일부공정위탁제조(제조자)	Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG	독일	

※민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건

○ **(위해성 관리 계획) 대상**

1.5 개량생물의약품 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준 및 시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조 및 품질관리 기준 관련 자료	RMP 관련 자료
신청일자	2024.10.02	2024.10.02	2024.10.02	2024.10.02	2024.10.02
보완요청 일자	2025.01.09 /2025.10.30	2025.01.09 /2025.10.24	2025.01.09	2025.08.04 /2025.12.05	2025.01.08 /2025.10.24
보완접수 일자	2025.09.30 /2025.11.07	2025.09.30 /2025.11.07	2025.09.30	2025.11.14 /2025.12.12	2025.09.30 /2025.11.07
최종처리 일자	2025.12.23	2025.11.20	2025.11.20	2025.12.17	2025.11.18

[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 : 생물학적제제 등의 품목허가심사 규정(식약처 고시) 제6조 [별표1] 제2부, Ⅱ.자료제출의약품 10. 기타 따로 분류되지 않은 품목

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																				비고
	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)	1)	2)																		
제출자료	제출자료의 범위는 개개 의약품의 특성에 따라 판단한다																																				
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	X	○	X	X	X	O	○	X	X	O	○	X	○	○				
면제사유	제6호나목(가교자료): 희귀의약품으로 가교자료 제출 면제 가능																																				

○ 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
      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

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

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

독성 및 약리에 대한 검토의견

- 신청품목은 에파네스옥토코그 알파(efanesoctocog alfa), rFVIIIFc-VWF-XTEN, BIIB073 혹은 BIVV001로도 알려져 있으며, 유전자재조합의약품인 BIVV001은 단쇄 B-도메인을 제거한 인간 FVIII, 인간 IgG1의 Fc 도메인, FVIII에 결합하는 인간 폰 빌레브란트 인자(VWF)의 D' D3 도메인, 두 XTEN 폴리펩티드로 이루어진 새로운 융합 단백질임. 해당 분자의 Fc, VWF, XTEN 폴리펩티드 부분은 각각 혈장 내 FVIII 분자의 제거 반감기($t_{1/2}$)를 연장하기 위해 설계되어 환자에게 투여하는 빈도를 줄이려는 의도임.
- BIVV001의 독성시험은 랫드 및 원숭이 대상 GLP 준수 4주간 반복투여 독성시험과 시험관내 혈액 적합성 시험(in vitro hemocompatibility)만 수행하여 자료를 제출하였으며, 이외의 수행되지 않은 시험들에 대해 ① "현재까지 재조합 인간 FVIII 단백질에 대한 동물에서의 항체 반응은 사람에서의 항체 반응을 예견하지 않으므로 부가적인 비임상 독성시험이 필요하지 않다"에 동의한 점과, ② ICH 가이드라인 S6(R1)에 따라 유전자재조합의약품인 BIVV001의 유전독성 잠재력, 발암성 시험은 실시하지 않음을 근거로 제시하였음
- 랫드 및 원숭이 대상 4주간 반복투여 독성시험은, 3상 임상시험 사용 용량인 50IU/kg의 15배인 750IU/kg/dose까지 임상 투여경로에 맞춰 정맥내(IV) 투여되었으며, 결과에 따르면, 임상 화학 파라미터에서 미미하고 유해하지 않은 가역적인 변화가 있었으나, 시험 물질 관련 육안적 변화, 장기 중량 변화, 현미경적 변화가 없었고, 성별 간 노출 차이는 없었으며, Cmax 및 AUC는 대체로 용량 비례하여 증가하였으며, 반감기(t1/2)는 모든 군에서 성별 간 유사하여, 두 시험종 모두에서 NOAEL은 750 IU/kg/dose인 것으로 간주되었음. 그러나 반복투여로 인한 항약물항체(ADA; anti-drug antibody)가 형성되었으며, 특히 원숭이 대상 한 건의 반복투여 독성시험에서는 사인이 ADA 유도 후천성 혈우병인 사망이 관찰되었음
- 또한 인간 전혈에 미치는 BIVV001의 영향을 평가하기 위해 실시한 혈액 적합성 시험 결과에 따르면, 시험관 내에서 인간 전혈에 4.1㎍/mL의 농도까지 BIVV001을 처리한 후 용혈이나 혈장 엉김의 가능성은 없었으며, 이는 50IU/kg 투여를 받은 혈우병 A 환자에서의 항정상태 노출(Cmax: 135 IU/dL) 대비 7.4배에 해당함
- 마우스 모델에서 BIVV001의 예방적인 유효성이 지속된 기간은 애드베이트 대비 3배 더 길었음. 이는애드베이트 대비 BIVV001는 연장된 제거 반감기와 연장된 응고 활성과 일치하는 결과임
- 안전성 약리시험은 실시하지 않았지만, 랫드 및 원숭이 대상 3~4일마다 최고 용량인 750 IU/kg까지 반복투여 시의 안전성 약리학 평가 변수와 연관된 BIVV001 관련 우려사항은 없었음
- HemA 마우스, WT Sprague Dawley 랫드, WT 사이노몰거스 원숭이 대상 BIVV001의 PK 특성을 분석한 결과, BIVV001의 전신 노출은 용량에 따라 Cmax 및 AUC의 비례적 증가를 나타냈고, BIVV001의 반감기가 애드베이트(전체 길이의 rFVIII 분자)의 반감기보다 약 3배 더 긴 것을 통해, BIVV001는 순환계에서 내인성 VWF와 무관하여 rFVIII를 VWF로부터 분리하므로, VWF 결합이 부과하는 반감기 제한의 대상이 아니며, 알려진 기존 연구에서 FcRn이 매개하는 재순환도 BIVV001의 반감기 연장에 기여하므로, 새로운 계열의 연장된 반감기 인자로 판단되며, 예측되는 안전성 프로파일 및 연장된 반감기는 혈우병 A의 치료를 위한 연장된 반감기 FVIII 대체 제제의 임상시험에서의 사용 및 시판허가를 뒷받침하는 비임상 자료로 사료됨
- 또한 서로 다른 규모인 서로 다른 공정으로 제조된 BIVV001 원료의약품(1K 예비용 대조물질, 제1/2a상 임상시험용 2K, 제3상 임상시험용이며 상품화용으로 의도된 15K)의 PK 파라미터는 HemA 마우스에서 서로 동등함을 입증하여 임상시험에서 사용한 원료의약품과 상품화를 위한 15K 생물반응기 원료의약품의 적합성을 뒷받침하였음.
- 따라서 신청 품목은 유전자재조합의약품이며, 「생물의약품의 품목허가심사 규정」 (식품의약품안전처고시) 제2

조제2호에 따라 <자료제출의약품> 중, <기타 따로 분류되지 않은 품목>에 해당하여, “자료 제출 범위가 개개 의약품의 특성에 따라 판단”되므로, 앞서 신청사가 제시한 비임상 결과와 관련 근거로 볼 때, 일부 독성시험의 자료들이 제출(=수행)되지 않음은 적합하다고 판단됨.

임상시험자료 및 신청사항에 대한 검토의견

- 임상시험 자료 총 6건(1상 1건, 1/2상 2건, 3상 3건)을 제출함. 신청 효능·효과를 입증하는 3상 임상시험은 총 2건임.

  출혈 감소를 위한 일상적 예방 요법

  - (EFC16293) 중증 A형 혈우병이 있는 159명의 성인 및 청소년 PTP(previously treated patients) 대상 임상시험에서 BIVV001 주 1회 50 IU/kg 투여의 유효성은 평균 ABR 0.71(95% CI: 0.52~0.97)로, 단측 97.5% 신뢰구간 상한이 사전 지정 값인 6보다 훨씬 낮음을 보임으로써 입증함. 주요 이차 유효성 지표인 대상자-내 비교 결과(기존 FVIII 예방요법 vs BIVV001 예방요법), ABR 차 -2.3[95% CI : -3.49, -1.11]으로 단측 97.5% 신뢰구간 상한이 사전 정의된 비열등성 한계인 4보다 작아 비열등성을 입증함.

  - (EFC16295) 중증 A형 혈우병이 있는 12세 미만 PTP 74명을 대상 임상시험에서 BIVV001 주 1회 50IU/kg 투여 시 전체 평균 ABR은 0.89(95% CI: 0.56~1.42)임. 연장된 시험 기간 동안 프로토콜에 따른 주 1회 예방치료를 받지 않은 대상자의 자료를 제외한 ad-hoc 민감도 분석에서는 전체 평균 ABR이 0.61(95% CI: 0.42~0.90)로 더 낮게 나타남.

  출혈 에피소드 관리

  - (EFC16293) 대부분의 출혈은 BIVV001 50 IU/kg IV 1회 주사로 조절되었으며, 첫 주사의 94.9%에서 지혈 효능이 우수하거나 양호한 것으로 평가됨.

  - (EFC16295) 대부분의 출혈 에피소드(81.3%)는 BIVV001 1회 투여로 해결되었으며, 에피소드당 평균(SD) 총용량은 63.02(33.26) IU/kg임. 임시 민감도 분석 결과, 출혈 에피소드의 95.3%가 1회 주사로 해결되었으며, 에피소드당 평균(SD) 총용량은 51.14(11.10) IU/kg임.

  수술 전후 관리

  - 수술 전후 관리에 대한 유효성은 3상 시험(EFC16293, EFC16295, LTS16294)에 참여한 41명의 대상자에 대해 시행된 대수술 49건에서 평가되었으며, 대다수의 수술은 정형외과 및 복잡한 치과 수술임.

  - 대상자의 수술 중 지혈 반응은 시험자 또는 외과의에 의해 대다수의 대수술에서 우수하다고 평가됨.

  - 3 상 프로그램 동안 발생한 대부분의 대수술(89.8%)에서 수술 중 지혈을 유지하기 위해 수술 전 BIVV001 1 회 부하 용량이 필요함.

  - 전체 수술 전후 기간 동안(수술 전날부터 14일차까지) 평균(SD) 총 BIVV001 소비량은 171.85(51.97) IU/kg임. BIVV001 평균(SD) 주사 횟수는 3.9(1.4)회임.

- (용법·용량) 출혈 감소를 위한 일상적 예방 요법, 출혈 관리, 수술 전후 관리를 위한 이 약 투여에 대한 임상적 근거가 제출됨. 임상시험에서 투여 용량 결정 시, 가장 가까운 250IU 증분/바이알로 반올림하고(32.7kg 환자 예시: 32.7kg*50IU/kg = 1,635IU이므로 1,750IU로 반올림함), 총 바이알 수(총 주사 부피)를 최소화하는 바이알 함량을 조합하도록 지침이 제공됨. 또한 수크로스 신장병증의 위험을 최소화하도록 첨가제인 수크로스의 3mg/kg/분 노출을 보장하는 체중 구간별 최소 주입 시간 권고안이 프로토콜에 명시됨. 핵심 임상시험 종료 후 권장 주입 시간 이탈을 경험한 환자를 포함하여 분석한 결과, 주입 지속 시간 변화가 신장 장애에 미치는 영향은 없었음. 이에 환자가 느끼는 편안함 수준에 따라 전체 용량을 1-10분 사이 투여하도록 하는 권장안이 제안됨. 임상

시험 시 연령군 별 환자당 평균 총 주입 시간은 전문가를 위한 정보 항에 기재됨.

- (사용상의 주의사항) 임상시험 중 가장 흔하게 보고된 이상반응은 관절통(16.6%), 두통(16.2%)임. 8인자 제제 치료 경험이 없는 환자(PUP, previously untreated patients)를 대상으로 한 연구는 진행되지 않음. PUP는 억제인자 생성 위험이 높으므로 억제인자 생성 및 출혈률 등을 주의깊게 모니터링 해야한다는 주의 문구가 추가됨.
- 신청 품목은 A형 혈우병 환자 대상 임상시험에서 안전성·유효성을 입증함.

[약어 및 정의]

ABR	Annualized Bleed Rate
ADA	Anti-Drug Antibodies
ADR	Adverse Drug Reaction
AE	Adverse Event
AESI	Adverse Events of Special Interest
CNS	Central Nervous System
CS	Chromogenic Substrate
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EHL	Extended Half Life
EMA	European Medicines Agency
FcRn	Neonatal Fc Receptor
FDA	Food and Drug Administration (also referred to as “the Agency”)
GCP	Good Clinical Practice
GLP	Good Laboratory Practice
GMP	Good Manufacturing Practice
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
Ig	Immunoglobulin
IRR	Infusion-Related Reaction
ISE	Integrated Summary of Efficacy
IV	Intravenous
MRT	Mean Residence Time
OSC	One-Stage Clotting
PCSA	Potentially Clinically Significant Abnormality
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
PD	Pharmacodynamic(s)
PK	Pharmacokinetic(s)
SAE	Serious Adverse Event
SC	Subcutaneous
SHL	Standard Half Life
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Event

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 기타의 혈액 및 체액용약(339)
- 약리작용 기전: A형 혈우병 환자에게 결핍된 제8인자(Factor VIII, FVIII)를 일시적으로 대체함. 활성화된 FVIII은 활성화된 제9인자의 보조인자로 작용하여 제10인자의 활성화를 촉진해 궁극적으로 프로트롬빈을 트롬빈으로 전환함. 트롬빈은 피브리노겐을 피브린으로 전환하여 응혈(clot)을 형성함.

1.2. 기원 및 개발경위

- 에파네스옥토코그 알파(BIVV001)는 인간 배아 신장 293(human embryonic kidney 293, HEK293) 세포에서 생산되는 재조합 응고 제8인자 Fc-폰빌레브란트인자-XTEN 융합 단백질(rFVIIIFc-VWF-XTEN)임. A형 혈우병 환자에서 사용하는 FVIII 대체 요법으로 개발됨.
- 국내・외 개발현황에 관한 자료 : 미국 허가(2023.02.22.), 일본 허가(2023.09.25.), 유럽연합 허가(2024.06.17.)

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- (진단) A형 혈우병은 혈액 응고 과정에 관여하는 FVIII의 결핍을 특징으로 함. 진단은 출혈 증상, 가족력, 그리고 APTT 및 Factor VIII 검사를 포함한 실험실 검사에 근거함. 의심 증상은 쉽게 멍이 들거나 자발적인 출혈, 외상이나 수술 후 과도한 출혈임. A형 혈우병의 확정 진단은 혈액 검사에서 감소된 Factor VIII 활성 수준을 확인함으로써 이루어짐. Factor VIII 검사 방법은 일단계 응고 검사와 크로모제닉 검사가 있음. 특히, 폰 빌레브란트 질환(von Willebrand disease)과 감별진단이 필요함.
- (임상 증상 및 중증도) 출혈, 근골격계 합병증, 기타 후유증이 주요 증상임. 질병의 중증도는 혈장에서 측정된 내인성 FVIII 활성 수준에 따라 결정되며, 출혈 위험과 연관됨. 경증 환자는 수술이나 사고로 인해 출혈이 발생하지만, 중증 환자는 예방요법을 받지 않으면 자발적 출혈이 발생하며 특히 관절과 근육 출혈이 흔함. 중등증 환자는 중간 출혈 표현형을 보이지만 표현형이 중증 환자와 유사할 수 있음. WFH(World Federation of Hemophilia) 가이드라인(2020)에 따르면 FVIII 활성 수준에 따른 중증도 분류 기준은 다음과 같음: 경증(내인성 FVIII 활성 수준 5-40% 즉, 5-40 IU/dL), 중등증(내인성 FVIII 활성 수준 1-5% 즉, 1-5 IU/dL) 중증 A형 혈우병(내인성 FVIII 활성 수준 <1% 즉, <1 IU/dL).
- (유병률) A형 혈우병의 전 세계 유병률은 남성 10만 명당 24.6 명으로 추정됨(중증은 10만명 당 9.5명). 한국혈우재단에 따르면 2023년 12월 1일 기준으로 전국에 1,824명의 A형 혈우병 환자가 있으며 중증 1,288명(70.6%), 중등증 284명(15.6%), 경증 233명(12.8%)임.
- (기존 치료법) 혈우병 치료의 주요 목표는 생명을 위협하는 출혈 예방 및/또는 관절, 근육의 출혈 치료임. 모든 중증 A형 혈우병 환자의 표준 치료는 일차 예방 요법임.
  - 응고인자 농축 제제(Clotting factor concentrates; CFC) 보충 요법: 혈장 유래 FVIII와 유전자 재조합 혈액 응고 제8인자(recombinant FVIII; rFVIII)가 있음. rFVIII은 표준 반감기(SHL) 및 반감기 연장(EHL) FVIII 제제로 나뉨. 모든 SHL FVIII 제제는 성인에서 반감기 10-12시간, EHL 제제는 14-19시간의 반감기를 보임.
  - 우회 제제: FVIII에 대한 억제인자가 생긴 환자에서 출혈 예방 및 치료를 위해 사용하는 요법으로 rFVIIa(Recombinant activated factor VIIa)와 aPCC(activated prothrombin comples concentrate)가 있음.
  - 비응고인자 대체 요법: 에미시주맙은 억제인자 유무와 상관없이 A형 혈우병 환자의 일상적인 예방요법으로 허가

된 피하투여가 가능한 비응고인자 대체요법임. 에미시주맙은 활성화된 응고인자 제 9 인자와 제 10 인자의 가교 역할을 하여 누락된 FVIII 의 기능을 모방하여 트롬빈 형성을 증가시키는 이중 특이적 단클론 항체임.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 이 약과 관련하여 사용상의 주의사항 참조

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 국내 3상 임상시험 2건 승인 이력 있음
  - (EFC16293) 12 세 이상의 과거 치료 경력이 있는 중증 혈우병 A 환자에서 정맥 내 재조합 응고인자 VIII Fc-폰 빌레브란트 인자-XTEN 융합 단백질(rFVIIIFc-VWF-XTEN; BIVV001)의 안전성, 유효성 및 약동학에 대한 제3상 공개군, 다기관 시험(2020.10. 승인)
  - (LTS16294) 중증 A 형 혈우병을 치료받은 적이 있는 환자를 대상으로 한 정맥 내 재조합 응고 VIII 인자 Fc-폰 빌레브란트 인자-XTEN 융합 단백질(rFVIIIFc-VWF-XTEN; BIVV001)의 장기 안전성과 유효성에 대한 3 상 공개형, 다기관 임상시험(2021.02. 승인)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 주성분: 에파네스옥토코그알파(혈액응고인자VIII-Fc-VWF-XTEN 융합단백, 유전자재조합) (숙주: HEK293, 벡터: MT0024, MT0025, SP001)

2.1.2 원료의약품 시험항목

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

※민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 히스티딘, 아르기닌염산염, 염화칼슘이수화물, 백당, 폴리소르베이트80

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■pH ■성상(재구성 ■전/■후) □단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제 ■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 ■함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 □실용량 ■제제균일성) ■기타(■■■■, ■■■■, 순도)

※민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 저장방법 및 사용기간 : -60℃~-90℃, 60개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존	[redacted]	PC	적합
가속			제출
가혹			제출

※민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

3.2. 완제의약품의 안정성

- 저장방법 및 사용기간 : 밀봉용기, 냉장(2~8℃) 보관, 빛을 피하고 얼리지 않는다, 48개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존	5±3℃	바이알/유리	적합
가속	30±2℃/75±5%		제출
가혹	40±2℃/75±5%		제출
	광안정성		제출

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 저장방법과 사용기한이 근거자료에 따라 적절히 제출되었음

4. 독성에 관한 자료

- 신청 품목은 유전자재조합의약품으로, 「생물의약품의 품목 허가·심사 규정」(식품의약품안전처 고시) 제2조제2호에 따라 〈자료제출의약품〉 중, 〈기타 따로 분류되지 않은 품목〉에 해당하여, “자료 제출 범위는 개개 의약품의 특성에 따라 판단”되며, 신청사가 제시한 일부 독성시험 미수행에 대한 여러 근거들을 종합하여 판단해 볼 때, 일부 독성시험의 자료들의 미제출은 수용가능한 것으로 판단됨.

- (유전독성시험 미실시) ICH S6(R1)의 4.7항 <결합단백질의 유기적 링커 분자(organic linker molecules)의 존재로 인한 물질에 대한 우려가 있는 경우를 제외한 펩타이드/단백질 등 분자량이 큰 경우는, DNA 또는 유전물질과 직접적인 상호작용이 예상되지 않으므로, 유전독성시험이 필요하지 않다>에 근거하여, 시험 물질 BIVV001의 분자량이 312kDa 가량이므로, 유전독성시험 미실시는 수용가능함
- (발암성시험 미실시) ICH S6(R1)의 4.8항 <임상 용량 투여 간격, 시험 물질의 생물학적 활성(예, 성장인자, 면역억제제제 등)에 의존적인 경우(예. 변형된 세포의 증식 유도 또는 지지, 신생물의 클론 확장의 잠재성이 있을 시, 다양한 종양세포와 정상 인간 세포에서 수용체 발현에 관한 평가 필요)를 제외하고, 일반적으로 생명공학 유래 제제는 표준적인 발암성 시험이 적절하지 않다>에 근거하여, 시험 물질의 발암 위해성 증거에 대한 신청인의 고찰 내용을 검토한 결과, 발암성 시험 미실시는 수용가능함
- (생식・발생 독성시험 미실시) 이는 시판된 다른 제8인자(FVIII) 제제와 동일함; 비임상 시험종에서 이러한 외래(인간) 단백질 제제의 4주 이상 지속 노출은 시험물질에 대한 항체(ADA) 발생을 유도하므로, 생식・발생 독성시험 실시는 불가능하므로, 생식・발생 독성시험 자료의 미실시는 수용가능함

4.1. 독성시험자료 개요

- 독성시험에 사용된 시험물질: 에파네스오토코그 알파(efanesoctocog alfa), rFVIIIFc-VWF-XTEN, BIIB073 혹은 BIVV001로도 알려짐
- 독성시험에서 사용된 BIVV001의 원료의약품 배치(임상시험용 및 시판용 제제를 대표함)의 고유활성도는 2,458IU/mg임(1단계 활성 측정법에 근거함; 활성화 부분 트롬보플라스틴)

- 시험물질 관련 독성학 프로그램: 스프라그 다울리 랫드 및 사이노몰구스 원숭이에서 GLP를 준수하여 임상시험 투여경로에 맞춰 정맥내(IV) 투여로 4주간 반복투여 독성시험과 시험관내 혈액 적합성 시험이 실시하였는데, 항약물 항체(ADA; anti-drug antibody) 형성으로 인해 4주 이상의 소요되는 반복투여 독성시험, 생식・발생시험은 실시되지 않았음
- 참고로, 반복투여 독성시험에서 사용된 최고 용량인 750IU/kg/dose는 제3상 임상시험에서 사용된 용량인 50IU/kg의 15배임

시험 종류	종/ 계통	투여 방법	투여 기간	용량	개체수 /성별/군	GLP 준수	결과
단회 투여	- 실시하지 않았음 - 랫드 및 원숭이 대상 GLP 준수 반복투여독성시험에서 750IU/kg까지 투여 제1일에 유해한 영향이나 임상 징후도 확인되지 않았음으로 갈음함						
반복 투여	스프라그 돌리 랫드	IV	4주간 3일마다 총 10회 투여)	BIVV001 (IU/kg/dose) 0, 75, 250, 750	-주시험: 10마리 -회복군: 5마리 (750IU군) -TK군: 3마리	○	- NOAEL: 750 IU/kg/dose인 것으로 간주됨.
	사이노몰거스 원숭이	IV	4주간 4일마다 총 8회 투여	BIVV001 (IU/kg/dose) 0, 25, 75, 250, 750	-주시험: 4마리 -회복군: 2마리 (75 또는	○	- NOAEL: 직접적인 독성 영향은 없음에 근거하여 750IU/kg/dose(시험된 최고 용량)으로 설정되었음.

시험 종류	종/ 계통	투여 방법	투여 기간	용량	개체수 /성별/군	GLP 준수	결과
					750IU 군만 해당)		
유전독성	- 실시하지 않았음 - BIVV001(312kDa)은 분자량이 100kDa이 넘는 복합 혈장 단백질로서, 온전한 분자가 세포막 및 핵막을 가로지르거나, DNA와 직접적으로 상호작용하지 않을 것으로 예상되므로, 유전독성시험은 실시하지 않음 - ICHS6(R1)에 따라 이러한 계열/분자의 크기/작용 메카니즘에 유전독성시험은 필요하지 않음						
발암성	- 실시하지 않았음 - 기술적인 측면에서 설치류 대상 인간 단백질의 장기간 투여 시, 시험종에서 일어나는 ADA 형성 때문에 발암성 시험이 가능하지 않음 - 과학적인 측면에서 ICH 가이드라인 S6(R1)(1)에 따라 BIVV001에 대한 발암 위해성을 평가하고자 증거의 가중치 접근법을 사용하여 평가한 결과, BIVV001의 발암 가능성을 시사하는 증거는 없으며, 이는 종합적인 발암성 위해 평가로 충분하다고 판단함						
생식 발생	- 실시하지 않았음 - 생식·발생시험 미실시는 시판된 다른 제8인자(FⅧ) 제제와 동일함; 비임상 시험종에서 이러한 제제의 4주 이상 지속적 노출은 시험물질에 대한 항체(ADA) 발생을 유도하므로, 생식·발생 독성시험의 실시는 불가능함. 참고로, 랫드 및 원숭이 대상 4주간 반복투여 독성시험에서도 BIVV001에 대한 항체(시험종에서 예상되는 외래(인간) 단백질에 대한 면역반응임)가 발생함이 확인되었음 - 참고로, 대체로 FⅧ 대체 제제에 대한 생식·발생 관련 위해성은 낮다고 여겨짐						
국소 내성	- 랫드 및 원숭이 대상 반복투여 독성시험에서 정맥내 투여 후 국소 내성을 평가한 결과, 투여 부위에서 관찰된 BIVV001 관련 육안적 및/또는 현미경적 변화는 없었음						
기타 독성	인간 전혈 및 혈장	in vitro	NA	배양혼합물 +BIVV001 (㎍/ml) 0, 0.41, 1.2, 4.1 이외 음성대조군, 용혈양성대조군, 엉김양성대조군, BIVV001 희석액	3명/ 성별/ 전혈 및 혈장 시료	○	- 음성대조군(0.9% NaCl), 용혈양성대조군(20% 사포닌), 엉김양성대조군(20% Intralipid®), BIVV001 희석액 또는 배양혼합물에 최종 농도로 0, 0.41, 1.2, 4.1 ㎍/ml의 BIVV001을 첨가함 - 적혈구에서 혈장으로 방출된 혈색소의 결과에 근거하여, 0.41, 1.2, 4.1μg/mL의 BIVV001는 용혈성 영향이 관찰되지 않았음. 참고로, 남성 및 여성과 관련한 군 평균 백분율 용혈이 0.2% 이하였음. - 시료 내의 탁도 지수 측정 및 시각적인 엉김 평가 결과, 0.41, 1.2, 4.1μg/mL의 BIVV001는 엉김이 관찰되지 않았음 - (결론) 시험관내에서 인간 전혈에 BIVV001을 처리한 후, 용혈 및 혈장 엉김이 관찰되지 않았음
	면역원	- 실시하지 않았음					

시험 종류	종/ 계통	투여 방법	투여 기간	용량	개체수 /성별/군	GLP 준수	결과
	성						- 참고로, 랫드 및 원숭이 대상 750 IU/kg/doase 용량까지 4주간 반복투여 시(시험종에 따라 3 또는 4일마다 투여), ADA 증가가 관찰되었음 - 랫드의 ADA 양성 결과(4주 투여 후): 75 IU/kg/dose군 42.1%, 250 IU/kg/dose군 65.8%, 750 IU/kg/dose군 89.6% - 원숭이의 ADA 양성 결과(4주 투여 후): 25 IU/kg/dose군 25%, 75 IU/kg/dose군 66.7%, 250 IU/kg/dose군 100%, 750 IU/kg/dose군 91.7%, 특히 원숭이의 ADA 형성은 aPTT 연장과 연관이 있었음
	약물 남용 가능성 평가						- 전반적으로 BIVV001 관련 의존 가능성이나 남용 가능성을 시사할만한 비임상 약리시험, 독성시험 또는 문헌에서의 증거는 없었음 - 신청사는 남용에 관여하는 수용체나 수송체, 예를들어 아편 수용체나 세로토닌 수용체, 도파민성 수용체와 결합 가능성을 시사하는 문헌, FDA 지침(2017.01)의 약물의 남용 가능성 평가를 근거로, 관련 내용을 충분히 고찰하여 시험물질의 약물 남용 가능성을 평가하였으며, 관련 내용이 타당함을 검토하였음
	불순물						- 독성시험에 사용된 BIVV001 완제의약품의 품질은 임상용 배치와 시판용 배치 또는 어느 한쪽에 사용된 배치의 품질을 대표하였음. - BIVV001 제제에 존재하거나 존재할 가능성이 있는 불순물을, 세 가지 범주, 즉 제품 관련 불순물, 공정 관련 불순물, 오염물질로 설명하였으며, 이러한 잠재적인 불순물과 관련된 평가는 모듈 3.2.S.3.2 순도 및 모듈 3.2.P.5.5 불순물 특성 항목에서 고찰하였음 (확인된 제출자료 CTD 3.2.S.3.2 (제품 관련 불순물과 공정 관련 불순물에 대한 안전성 평가 및 오염물질, 용기 관련 불순물의 결과 및 고찰), CTD 3.2.P.5.5 (불순물의 특성에 관한 결과 및 고찰))
	추출물 및 침출물						- BIVV001의 시판용에서 사용될 용기 및 포장 성분(모든 공급업체에서 나온 바늘, 피스톤 및 바늘 보호장치를 포함하는 유리 주사기 통)에 대해 추출물과 침출물 연구를 실시함 - 해당 용기 및 포장 성분과 연관된 어떠한 안전상의 우려사항도 밝혀지지 않았음 - 이러한 용기 및 포장 성분과 관계가 있는 정보는 모듈 3.2.P.2.4 및 모듈 3.2.P.7 (용기 및 포장 항목 및 용기 폐쇄 시스템에 대한 결론)로 제출함

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- BIVV001에 대한 단회투여 독성시험은 실시되지 않았음
- 랫드 및 원숭이 대상 GLP 준수 반복투여 독성시험에서 투여 제1일 차에 750IU/kg 용량까지 투여한 결과, 악영향이나 임상징후는 관찰되지 않음

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

- 회복기 14일 포함 랫드 대상 4주 반복투여 독성시험 (GLP 준수)

  스프라그다울리 랫드에게 시험물질 BIVV001을 0, 75, 250, 750IU/kg/dose의 용량으로 4주간 총 10회(3일마다 1회) 정맥내 투여하고, 14일의 회복기 후 관찰한 결과, 임상 화학 파라미터에서 미미하고 유해하지 않으며 가역적인 변화가 있었으며, 시험물질 관련 육안적 변화, 장기 중량 변화나 현미경적 변화도 미미하였음. 이 시험의 조건 하에 NOAEL은 시험 최고 용량인 750 IU/kg/dose으로 간주되었음

- 회복기 21일 포함 원숭이 대상 4주 반복투여 독성시험(GLP 준수)

  사이노몰거스 원숭이에게 시험물질 BIVV001을 0, 25, 75, 250, 750 IU/kg/dose 용량으로 4주간 총 8회 정맥내 투여한 결과, 29일차 TK용 혈액 채취 후 750 IU/kg/dose 군에서 관찰된 사망은 정맥 천자, ADA 형성으로 인한 aPTT 연장 및 FVIII 활성 감소와 연관된 지혈 장애에 속발한 혈액 손실이었음. 또한 시험 물질 관련 소견은

시간 및 용량에 따른 aPTT 연장이었으며, 이는 원숭이의 내인성 FVIII와 교차 반응하는 BIVV001에 대한 중화 항체 발생과 일치함. 재조합 인간 FVIII 단백질에 대한 비임상 시험종에서의 이러한 항체 반응은 사람에서의 반응을 예상되지 않으므로, ADA 연관 사망 및 용량 의존적인 aPTT 연장 결과는 NOAEL 결정으로부터 제외되었음. 혈액학 및 임상화학 파라미터에서 미미하고 유해하지 않은 변화가 있었으며, 75 IU/kg/dose 군에서 관찰된 단일 비장 혈종 이외에 시험 물질과 관련 현미경적 소견이 없었음. 이 조건 하에 BIVV001은 내약성이 우수하다고 간주되었음.

- (NOAEL) 이 조건 하에 직접적인 독성 영향이 없음에 근거하여 750 IU/kg/dose(검사한 최고 용량)인 것으로 간주되었음

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

- 시험물질 BIVV001에 대한 유전독성시험은 실시하지 않았음
- BIVV001의 분자량은 312kDa 가량으로, 온전한 분자로서 세포막 및 핵막을 가로지르거나 DNA와 직접적으로 상호 작용하리라 예상되지 않는, 분자량이 100kDa이 넘는 복합 혈장 단백질이기 때문임
- ICH 가이드라인 S6(R1)(1)에 따라 유전독성시험은 이러한 계열/크기의 분자나 이의 작용 메커니즘에 필요하지 않음

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

- 시험물질 BIVV001에 대한 생식・발생시험은 실시하지 않았음
- 이는 시판된 다른 제8인자(FVIII) 제제와 일관된 것으로, 대체로 FVIII 대체 제제에 대한 생식・발생 관련 위해성은 낮다고 간주됨
  - (수태능에 미치는 영향): 시험물질 BIVV001은 DNA와 상호 작용할 수 있는 알려진 메커니즘은 없기 때문에 시험물질의 변이원성 잠재력 및 염색체 이상 유발 가능성은 낮음. 이 밖에도 Fc 융합 단백질은 유전독성 관련 위해성을 제기하지 않음. 또한 반복투여 독성시험에서 생식기를 평가한 결과, 각 성별에서 시험물질 관련 유해 소견은 없었음. 따라서 수태능에 미치는 BIVV001의 악영향은 개연성이 낮다고 간주됨
  - (배・태자 발생에 미치는 영향) 파악된 작용 메커니즘을 근거로 FVIII 대체 제제는 배・태자 발생에 미치는 영향을 미치리라 예상되지 않음. 시험물질에 대한 동물 대상의 발생독성시험이 실현 가능하다고 여겨지지 않는 부가적인 이유는 응고인자 대체의 약리학적 활성과 관계가 있는데, 임신한 동물은 자연스러운 응고 파라미터의 변경을 보였음.
    - 임신한 랫드는 섬유소원, 혈소판 수, 프로트롬빈 시간(PT), aPTT, 항트롬빈 시간 증가를 보이고, 임신한 토끼는 임신 후반부로 갈수록 항트롬빈, 혈소판 수 증가, PT 단축, aPTT 연장을 나타냄. 이러한 변화는 분만 시에 장시간의 출혈, 지나친 출혈, 지나친 응고로부터 해당 동물을 보호하기 위한 생리학적 반응으로 간주됨.
    - 과응고는 재발성 유산에 대한 위험인자이므로, BIVV001 투여로 인한 과응고는 시험동물의 재흡수나 자연유산 증가로 이어질 수 있으며, 정상적인 지혈을 하는 임신한 동물에게 대체 인자를 투여하면 응고인자의 생성 증가, 단백질 S 활성 감소, 섬유소용해의 억제로 인해 임신의 과응고 상태가 악화되므로. 응고인자 대체 제제에 대한 생식・발생 독성시험은 시판 제품의 등록을 위해 실시하는 비임상시험에서 대개 시험하지 않음.
- 시험물질 BIVV001에 대한 생식・발생 독성시험을 실시하지 않는 접근법은 FDA, EMA, PMDA와 논의되었음;

FDA에서는 2019년 4월 4일자 임상2상 종료 후 회의와 이후 연락으로 동의, EMA는 2019년 3월 28일자 과학적 자문 의견으로 동의, PMDA에서는 2019년 7월 5일 자 임상2상 종료 회의에서 동의하였음.

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

- 시험물질 BIVV001에 대한 발암성시험은 실시하지 않았음
- 기술적 측면에서 설치류의 경우, 인간 단백질 장기 투여 시, ADA 형성 때문에 가능하지 않았음
- 과학적인 측면에서 ICH 가이드라인 S6(R1)에 따라 시험물질 BIVV001에 대한 발암 위해성을 평가하고자 증거의 가중치 접근법(a weight-of-evidence approach)을 사용하였으며, 다음 사항들이 평가에 포함되었음
  - 시험물질 BIVV001과 DNA와의 상호작용 가능성 평가:
    - BIVV001(312 kDa 가량) 등의 고분자량 재조합 단백질이므로, 환자에게 투여한 후 유전적인 손상을 야기할 가능성은 거의 없음. BIVV001과 같은 대형 단백질의 경우 DNA와 직접적으로 상호작용하여 DNA 부가물을 만들어내는 알려진 메커니즘이 없음. 간접적인 돌연변이 유발의 메커니즘(예, DNA 대사의 변경, 세포 성장 메커니즘에의 변화 또는 전이 가능성)은 혈우병 A에 대한 대체 FVIII이며, BIVV001은 제9인자(FIX) 단백분해효소 활성에 대한 보조인자 역할을 하므로, 개연성이 낮음.
  - FVIII 대체 요법을 사용한 임상에서의 경험:
    - BIVV001은 환자의 혈행에서 FVIII 활성을 제공하기 때문에 잠재적인 발암 위해성을 시사하는 방식으로 작용하지 않음. 대체 요법은 인간 혈장에서 정제된 FVIII 농축물로 개발되고, 이후 세포 배양 상층액에서 정제된 재조합 FVIII로 40년 넘게 이용되었는데, 환자에서 이들 제제의 발암성 영향이나 변이원성 영향과 관련한 어떠한 우려 사항도 제기되지 않았음
  - 표적에 대한 문헌 평가:
    - FVIII 관련 발표 문헌들을 검토한 결과, 종양 촉진 또는 형성 관여를 시사할 만한 증거, 종양 촉진/형성의 증례는 없었음.
  - BIVV001의 대사
    - BIVV001은 반감기가 길어진 새로운 계열의 혈액응고인자(FVIII)로, Fc, VWF-D' D3, XTEN 폴리펩티드 부분이 혈장 내 FVIII 분자의 제거 반감기를 연장하기 위해 설계되어 있음. rFVIIIFc(엘록테이트/엘록타)가 FcRn에 결합하면, 세포 내 분해대사로부터 이를 보호한다고 알려져 있으므로, 더 긴 제거 반감기를 제외하면 BIVV001의 분해대사는 다른 FVIII 제제나 임의의 다른 폴리펩티드에 대한 분해대사와 유사한 방식일 것으로 예상됨.
  - 독성시험
    - 랫드 및 원숭이 대상 반복투여 독성시험은 ADA로 인해 4주만 수행되었으나, 이 시험결과 내에서 BIVV001 투여 관련 과다형성이나 종양 소견의 증거가 없었음
- (결론) 시험물질 BIVV001의 발암 가능성은 없음을 뒷받침하는 충분한 증거들을 토대로 한 논거는, 종합적인 발암성 위해 평가의 역할을 하기에 충분함

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

- (국소 내성 시험) 랫드 및 원숭이 대상 반복투여 독성시험에서 정맥내 투여 후의 국소 내성을 평가한 결과, 투여 부위에서 관찰된 BIVV001 관련 육안적/현미경적 변화는 없었음
- (인간 전혈에 따른 시험관 내 혈액 적합성 시험)

- 시험관 내에서 인간 전혈에 BIVV001을 처리한 후 어떠한 용혈 및 혈장 엉김도 관찰되지 않았음
- 고농도인 4.1㎍/mL(10 IU/mL)은, 50IU/kg 투여를 받은 혈우병 A 환자에서의 항정상태 노출 Cmax 135IU/dL(1단계 aPTT 응고 측정법에 근거) 대비 7.4배임

• (면역원성 시험) BIVV001에 대한 구체적인 비임상 면역원성 시험은 실시하지 않았음. 참고로, 랫드 및 원숭이 대상 반복투여 독성시험에서 750 IU/kg/dose까지의 용량으로 4주간 3일 또는 4일마다 투여 시, 용량과 관계가 있는 BIVV001에 대한 ADA 증가가 관찰되었음.
- (랫드의 ADA 양성 비율) 4주 투여 종료 시, 75IU/kg/dose군 42.1%, 250IU/kg/dose군 65.8%, 750IU/kg/dose군의 89.6%
- (원숭이의 ADA 양성 비율) 4주 투여 종료 시, 25IU/kg/dose군 25%, 75IU/kg/dose군 66.7%, 250IU/kg/dose군 100%, 750IU/kg/dose군 91.7%이었으며. 원숭이의 ADA 형성은 aPTT 연장과 연관되었음

• (약물 남용 가능성 평가)
- BIVV001에 대한 남용 가능성 평가를 수행한 결과, 전반적으로 BIVV001 관련 의존 가능성이나 남용 가능성을 시사할 만한 비임상 약리시험, 독성시험 또는 문헌에서의 증거가 없었음
  · (BIVV001의 분자량 측면) 시험물질은 분자량이 312kDa 가량이므로, 뇌혈관 장벽을 가로지를 가능성이 낮음; 치료제인 분자의 분자량이 400Da~ 600Da 미만이고 지용성이 아니면, 뇌 투과는 제한적인 것으로 알려져 있음.
  · (FVIII 및 BIVV001의 구조적 측면) FVIII 및 BIVV001을 구성하는 다른 성분들도, 남용 약물과 구조적 관계에 대한 알려진 것은 없으며, 또한 시험물질은 남용 약물에 대해 알려진 잠재적인 전구물질이 아님.
  · (FVIII는 남용 가능성에 대한 우려 대상인 수용체/계 관련 결합 특성) BIVV001이 남용에 관여하는 수용체나 수송체(예, 아편 수용체, 세로토닌성 수용체나 도파민성 수용체)와 결합함을 시사할 만한 증거는 없음
  · (BIVV001의 약물 계열도 작용 메커니즘) FDA 지침(2017년 1월)인 약물의 남용 가능성 평가(Assessment of Abuse and Potential of Drugs)에 의하면, BIVV001의 약물 계열은 남용 가능성 관련 우려 사항으로 밝혀져 있지 않음. FVIII 단백질뿐만 아니라 시판된 응고인자 대체 제제에 대한 남용 가능성 및 의존 가능성은 보고되지 않았음
  · (BIVV001에 대한 반복투여 독성시험에서의 약물 남용 가능성) 랫드 및 사이노몰거스 원숭이 대상 최대 750IU/kg/dose의 시험물질을 4주간(3일 또는 4일마다) 투여한 후, 중추신경계(CNS)에 어떠한 기능적 영향이나 해부병리학적 영향도 관찰되지 않았음. BIVV001 관련 비정상적인 행동 및 CNS와 관계가 있다고 여겨진 관찰 사항은 없었음. CNS 조직에서의 해부병리학 소견은 관찰되지 않았음.
- 의존성이나 남용 가능성의 실마리정보, 화학적인 구조, 약리학, 작용 메커니즘, 독성학적 자료(안전성 약리학 평가변수 포함)에 따라, BIVV001은 알려진 남용 약물과의 유사성을 보이지 않음. 또한 BIVV001은 큰 분자량 때문에 뇌 혈관 장벽을 가로지를 가능성이 낮음. 현재까지의 자료에 근거하여 BIVV001에 남용 가능성이 없다고 생각하므로, 추가적인 비임상시험(예컨대 자가 투여, 약물 구별)이 필요하거나 적절하다고 여겨지지 않음. 2021년 3월 12일 자 FDA C형 회의에서 FDA는 원개발사의 이러한 평가와 동일한 결론을 내렸음

• (불순물) 독성시험에 사용된 BIVV001 완제의약품의 품질은 임상용 배치와 시판용 배치 또는 그 중 어느 한쪽에 사용된 배치의 품질을 대표하였음. BIVV001 제제에 존재하거나 존재할 가능성이 있는 불순물은, 세 가지 범주, 즉 제품 관련 불순물, 공정 관련 불순물 및 오염물질로 설명되어 있으며, 잠재적인 불순물과 관련된 평가는 모

듈 3.2.S.3.2 순도 및 모듈 3.2.P.5.5 불순물 특성 항목에서 고찰되었음

- (추출물과 침출물) BIVV001과 함께 시판용으로 사용될 용기 및 포장 성분(모든 공급업체에서 나온 바늘, 피스톤 및 바늘 보호장치를 포함하는 유리 주사기 통)에 대해 추출물과 침출물 연구를 실시한 결과, 용기 및 포장 성분과 연관된 안전상의 우려 사항은 밝혀지지 않았음. 용기 및 포장 성분과 관계가 있는 보조적인 정보는 모듈 3.2.P.2.4 및 모듈 3.2.P.7 용기 및 포장 항목에 있음.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 신청 품목은 에파네스옥토코그 알파(efanesoctocog alfa), rFVⅢFc-VWF-XTEN, BIIB073 혹은 BIVV001로도 알려져 있음. 단쇄 B-도메인을 제거한 인간 FVIII, 인간 IgG1의 Fc 도메인, FVIII에 결합하는 인간 폰 빌레브란트 인자(VWF)의 D' D3 도메인, 두 XTEN 폴리펩티드로 이루어진 새로운 융합 단백질로, 유전자재조합의약품임. 해당 분자의 Fc, VWF, XTEN 폴리펩티드 부분은 혈장 내 FVIII 분자의 제거 반감기(t1/2)를 연장하기 위해 설계되어 환자 투여 빈도를 줄일 수 있음.
- 독성시험에서 사용된 BIVV001의 원료의약품 배치(임상시험용 및 시판용 제제를 대표함)의 고유활성도는 2,458IU/mg (1단계 활성 측정법 근거; 활성화 부분 트롬보플라스틴)임
- GLP를 준수한 BIVV001 관련 독성시험은 스프라그 다울리 랫드 및 사이노몰구스 원숭이 대상 4주 반복투여 독성시험과 시험관내 혈액 적합성 시험(in vitro hemocompatibility)만 수행되었고, 이외 수행되지 않은 시험들에 대해 신청사는 타당한 근거 및 고찰을 제시하였음; ICH 가이드라인 S6(R1)에 따라 유전자재조합의약품인 BIVV001의 유전독성 및 발암성 시험은 실시하지 않음을 근거로 제시하였음
- 랫드 및 원숭이에서 수행된 4주간 반복투여 독성시험은, 임상시험에서의 투여경로에 동일하게 정맥내 투여로 최고 750IU/kg/dose까지 시험되었으며, 이는 3상 임상시험에서 사용된 용량인 50IU/kg의 15배임. 회복기 후 관찰 결과에 따르면, 임상 화학 파라미터에서 미미하고 유해하지 않은 가역적인 변화가 있었으나, 시험 물질 관련 육안적 변화, 장기 중량 변화, 현미경적 변화는 없었으며, 성별 간 노출 차이 없이 Cmax 및 AUC는 대체로 용량에 비례하여 증가하였고, 반감기는 모든 군에서 성별 간 유사하여, 두 시험종의 NOAEL은 750 IU/kg/dose으로 설정되었음. 그러나 반복투여로 인한 항-약물항체(ADA; anti-drug antibody)가 형성이 되었고, 특히 원숭이에서 정맥 천자, ADA 형성으로 인한 aPTT 연장, FVIII 활성 감소와 연관된 지혈 장애에서 속발한 혈액 손실로 인한 조기 사망이 관찰되었으며, 이는 ADA 유도 후천성 혈우병에 의한 것으로 결론 내려졌음. 이 외 시험 물질 관련 소견으로 장기간 투여 시, 용량에 따른 aPTT 연장이 관찰되었음
- 또한 인간 전혈에 미치는 BIVV001의 영향을 평가하기 위해 실시한 혈액 적합성 시험 결과, 시험관내에서 인간 전혈에 4.1㎍/mL(10IU/mL)까지의 BIVV001 처리 후에 용혈이나 혈장 엉김의 가능성은 없었으며, 이는 50IU/kg 투여를 받은 혈우병 A 환자에서의 항정상태 노출(Cmax: 135 IU/dL) 대비 7.4배에 해당함
- 이러한 독성시험 결과들을 종합해 볼 때, FVⅢ 대체 인자인 BIVV001에 대해 예측되는 안전성 프로파일과 연장된 반감기는 임상시험에서의 사용을 뒷받침한다고 판단됨.
- 결론적으로, 신청 품목은 유전자재조합의약품으로, 「생물의약품의 품목 허가·심사 규정」(식품의약품안전처 고시) 제2조제2호에 따라 〈자료제출의약품〉 중, 〈기타 따로 분류되지 않은 품목〉에 해당하여, "자료 제출 범위는 개개 의약품의 특성에 따라 판단" 되며, 신청사가 제시한 일부 독성시험 미수행에 대한 여러 근거들을 종합하여 판단해 볼 때, 일부 독성시험의 자료들의 =미제출은 적합하다고 판단됨.

5. 약리작용에 관한 자료

- 신청 품목은 유전자재조합의약품으로, 별개의 안전성 약리시험이 실시되지(=제출되지) 않았으며, 독성시험 결과로 관련 결과를 갈음하였음.
- 이는 ICH S6(R1)의 4.1항 안전성 약리학(“안전성 약리학 연구는 ~ 독성 연구 설계에 통합할 수 있습니다.”)에 대한 관련 가이드라인과, 「생물의약품의 품목 허가·심사 규정」(식품의약품안전처 고시) 제2조제2호에 따라 <자료제출의약품>에 해당(별표 1의 제2부 Ⅱ.10. 기타 따로 분류되지 않은 품목에 해당하여, 자료 제출 범위가 개개 의약품의 특성에 따라 판단됨)하므로, 일부 약리시험 자료의 미제출은 수용가능하다고 판단됨

5.1. 약리작용시험 개요

- 시험 목표는 급성 출혈을 조절하기 위한 치료제이면서, 예방요법을 위한 지속형 응고 촉진제로서 BIVV001을 평가하는 것으로, 이들 시험에서는 의도된 임상에서의 BIVV001 용도를 모델링하였음.
- 모든 비임상 약리시험(Rsch-2015-043 제외)은 제제화된 BIVV001 원료의약품(DS) 로트 C16-09를 사용하였으며, 임상시험에 사용된 DS를 대표함(10mM의 히스티딘, 250mM의 아르기닌염산염, 5%(w/v)의 수크로오스, 5mM의 CaCl2, 0.05%의 폴리소르베이트 80). 시험 Rsch-2015-043에서는 연구용 등급의 원료를 이용했음

5.2. 효력시험

- 시험물질 BIVV001 관련 비임상 약리학 평가는 1차 약력학(PD)에 초점을 맞춰 시험관내 시험과 혈우병(HemA) 마우스에서의 생체내 시험을 통해 전반적인 지혈의 회복을 시험하였음
- PD 실험과 관련하여 BIVV001 활성을 다케다 제약(Takeda Pharmaceutical)에서 나온 전체 길이의 재조합 제8인자 분자인 애드베이트(Advate)®와 비교하였음. 애드베이트의 경우, 혈우병 연구에서 구할 수 있는 PK 및 유효성 자료가 광범위하며, 널리 사용되는 rFVIII 분자이기 때문에 대조약으로 선택되었음
- BIVV001의 시험관내 약리학 특성 분석을 위해 BIVV001의 FVIII 활성은 aPTT 기반의 1단계 응고 측정법과 2단계 발색 측정법으로 평가하고, 생체내 약리시험에서 HemA에 대한 FVIII 대체 요법인 BIVV001을 평가하기 위해 FVIII가 결핍된 HemA 마우스를 이용하였음
- 시험물질 BIVV001은 HemA에서 결손이거나 제기능을 하지 않는 FVIII에 대한 대체 요법이므로, BIVV001에 따른 2차 PD 시험은 실시하지 않았음

(1) 1차 약력학				
시험항목	**시험계/ 개체수/용량**	**시험 경로**	**시험성적**	**GLP 시험**
시험관내(In vitro)				
aPTT 기반 1단계 응고 검사 및 발색 검사에 의한 활동 평가	인간 FVIII가 고갈된 혈장	In vitro	- 몰 기준으로(molar basis), BIVV001과 Advate의 활성은 발색 분석에서 유사했으며, aPTT 기반 1단계 분석에 의한 BIVV001의 고유 활성도는 발색 시험보다 2배 이상 낮았음	X
TGA, ROTEM 및 피브린 생성에 의한 BIVV001 응고 잠재력 평가	인간 HemA 환자 혈장 또는 전혈	In vitro	- BIVV001과 Advate에 의한 전혈 응고, 트롬빈 생성 및 피브린 중합은 BIVV001 효능이 aPTT 기반 1단계 시험으로 지정되었을 때 비슷했음	X
SDS-PAGE에 의한 BIVV001 및 BDD FVIII의 트롬빈 활성화 동역학	인간 α-트롬빈	In vitro	- BIVV001과 자체적으로 생산한 BDD rFVIII의 트롬빈 활성화 프로파일은 비슷했음	X
트롬빈 분해 BIVV001의 역상 액체 크로마토그래피 분석	인간 α-트롬빈	In vitro	- BIVV001의 여러 GMP 배치의 트롬빈 활성화 프로필은 비슷했음	X
생체내 시험(in vivo)				

꼬리 클립 출혈 모델에서 rFVIIIFc-VWF-XTEN*과 애드베이트(Advate®)의 급성 효능	- HemA 마우스 또는 C57BL/6 - 14M/군 - rFVIIIFc-VWF-XTEN* 37.5, 75, 150 IU/kg - 애드베이드: 37.5, 75, 150 IU/kg	정맥	(aPTT-기반 1단계 응고 분석 결과) - 대조군 대비 3가지 용량에서 rFVIIIFc- VWF-XTEN과 Advate는 HemA 마우스에 대한 급성 출혈을 예방하고, 혈액 손실을 크게 감소시킴 - rFVIIIFc-VWFXTEN과 Advate의 급성 효능은 비슷하며, 용량 의존적임	X
TVT 모델에서 BIVV001과 Advate®의 예방 효능	- HemA 마우스 - 5~20M/군 - BIVV001: 1.5, 5, 15, 50, 100 IU/kg -애드베이트: 1.5, 5, 15, 50, 100 IU/kg	정맥	(aPTT-기반 분석) - TVT 72시간 전에 투여한 BIVV001과 TVT 24시간 전에 투여한 Advate의 생존율과 재출혈율은 비슷했음 - BIVV001의 예방 효능 지속 기간은 Advate보다 3배 더 길었음.	X
(2) 2차 약력학: 해당 없음				
(3) 안전성 약리학: 수행하지 않음				
(4) 약력학적 약물 상호작용: 해당 없음				
약어: 애드베이트(Advate): 다케타 제약의 전장 재조합 인자 VIII 분자; aPTT: 활성화된 부분 트롬보플라스틴 시간; HemA: 혈우병 A; IU: 국제단위; M: 수컷; F: 암컷; rFVIIIFc-VWF-XTEN: 재조합 FVIIIFc-von Willebrand 인자-XTEN; TVT: 꼬리 정맥 절단(tail vein transection); XTEN 폴리펩타이드는 6가지 천연 아미노산(Gly, Ala, Pro, Glu, Ser, Thr 또는 G, A, P, E, S, T)의 반복 모티프로 구성된 비구조화된 친수성 폴리펩타이드임.				

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 안전성 약리학 시험은 별개로 실시하지 않았으며, GLP 준수 반복투여 독성시험의 일부에 포함되었음
  - 신청 품목은 유전자재조합의약품으로, ICH S6(R1) 가이드라인에 따라 BIVV001가 심혈관계, 호흡기계나 중추신경계(CNS)에 미칠 수 있는 영향을 연구하기 위한 안전성 약리시험은 실시하지 않음.
  - 다만, 사이노몰거스 원숭이 대상 GLP 준수 반복투여 독성시험에서 심전도, 호흡곤란, 비정상적인 CNS 영향에 대한 징후 등을 포함하여 안전성 약리 관련 평가를 실시함
  - 랫드 및 원숭이 대상 4주간 3~4일마다 최고 750IU/kg/dose의 시험물질을 반복하여 투여했을 때, 심전도 평가에 근거하여 심혈관 유해 소견은 없었으며, 신경학상이나 호흡기 악영향은 없었음
- 약력학적 약물 상호작용은 해당 사항이 없으므로, 실시하지 않았음

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

- BIVV001의 약동학(PK)은 약리시험(HemA 마우스) 및 독성시험(랫드, 원숭이)에서 사용된 동일한 동물종으로 평가하였음
- 모든 PK 시험은 BIVV001의 원료의약품, 약리시험, 독성시험, 임상시험에 사용된 원료를 대표하는 제제로 실시하였음. (10mM 히스티딘, 250mM 아르기닌염산염, 5%(w/v) 수크로오스, 5mM CaCl2, 0.05% 폴리소르베이트80;)
- PK 시험 3건(시험번호 #R-BV001-11, #Rsch-2015-44, #PD15-118)에서는 각각 BIVV001 전구체나 BIVV001 연구용 등급 원료를 사용하였음
- rFVIIIFc-VWF-XTEN이라는 용어는 연구용 등급의 원료의약품이나 BIVV001 전구체에서 나온 원료의약품에 해당하며, BIVV001이라는 용어는 최종 제조용 클론에서 나온 원료의약품(DS)에 해당함
- PK 파라미터는 시간의 경과에 따른 혈장 FⅧ의 활성 및 농도를 측정하여 결정하였음
- 다케다 제약의 Advate®(= rFⅧ 분자)는, 혈우병 연구와 관련하여 구할 수 있는 PK 및 유효성 자료가 광범위하게 널리 사용되므로, 시험 물질의 PK 시험에 대한 대조약으로 선택되었음. 마우스와 랫드 대상 BIVV001과 Advate® 간의 PK 직접 비교, 원숭이 대상 BIVV001의 PK는 이전 Advate®의 PK 결과들과 비교하였음

- 개발 중에 이뤄진 BIV001 제조공정에서의 변경 사항(정제공정 변경 및 2,000L에서 15,000의 GMP 준수 생물 반응기로 제조공정 규모 확대)을 뒷받침하기 위해 비임상 PK 시험을 실시하여 비교 동등성 연구를 보완하였음
- 이러한 PK 시험 결과를 통해 BIVV001은, VWF와 무관하게 일반 FVⅢ 분자 대비 반감기가 3배 더 길며, 시험한 여러 용량 수준에서 용량 직선성을 보였음
- FVⅢ 활성 분석법으로 측정한 BIVV001의 PK 프로파일은 농도(항원) 측정법으로 측정한 PK 프로파일과 중첩됨.

시험항목	시험계/ 개체수/용량	시험 경로	시험성적	GLP 시험
BIVV001의 단독 투여 시험				
aPTT 기반 1단계 응고 분석과 2단계 발색 분석에 의한 BIVV001 PK 분석의 비교	- HemA Mice - BIVV001: 200 IU/kg	IV	(용량 기반 발색 분석) - BIVV001의 말단 t1/2는 두 분석 모두에서 유사함 • aPTT 기반 1단계 응고 분석: 28.2시간 • 2단계 발색 분석: 28.6시간	X
BIVV001 대 Advate의 단일 투여 PK 특성화	- HemA 마우스 - BIVV001: 25, 50, 100IU/kg - Advate: 100IU/kg	IV	(1단계 응고 분석을 기준으로 투여) - HemA 마우스에서 BIVV001의 말단 t1/2는 Advate에 비해 2.8배 연장됨 - BIVV001: 25 IU/kg: 31.2시간, 50 IU/kg: 30.2시간, 100 IU/kg: 25.0시간 - Advate: 100 IU/kg: 10.2시간	X
내인성 VWF에서 rFVIIIFc-VWF-XTEN (FVIII169/VWF059) PK의 독립성을 보여주는 연구	- HemA 마우스, VWF Het 마우스, FVIII/VWF DKO 마우스 - rFVIIIFc-VWF-XTEN, rFVIII, rFVIIIFc 125-258 IU/kg	IV	(발색 분석에 따라 투여) - rFVIIIFc-VWF-XTEN (FVIII169/VWF059)의 말단 t1/2는 모든 3가지 종에서 유사하지만(27-32시간), rFVIII 및 rFVIIIFc의 반감기는 DKO 및 VWF Het 마우스에서 더 짧았음.	X
BIVV001의 3개 배치의 PK 비교 연구: 1K Pilot, 2K GMP, 15K GMP	- HemA 마우스 - BIVV001:50 IU/kg	IV	(1단계 응고 분석을 기준으로 투여) - 3개의 다른 규모 생물 반응기에서 나온 3개의 BIVV001 배치는 말단 t1/2(아래), AUC 및 Cmax 측면에서 비슷한 PK 프로필을 나타냈음 • 1K: 26.8시간 • 2K: 24.9시간 • 15K: 25.3시간	X
rFVIIIFc-VWF-XTEN을 포함하는 WT Fc 서열과 FVIII316/VWF078 (rFVIIIFc-VWF-XTEN을 포함하는 Fc-IHH 삼중 돌연변이)의 PK 비교	- HemA 마우스 - rFVIIIFc-VWF-XTEN[a]: 100 IU/kg - FVIII316/VWF078: 100IU/kg	IV	(1단계 응고 분석을 기준으로 투여) - rFVIIIFc-VWF-XTEN을 포함하는 Fc-IHH 돌연변이의 말단 t1/2는 약 20% 더 짧았음 • WT: 37.2시간 • FVIII316/VWF078(IHH 돌연변이): 29.4시간	X
정상 랫드에서 rFVIIIFc-VWF-XTEN 대 Advate의 단일 투여 PK 연구[b]	- Sprague-Dawley 랫드 - rFVIIIFc-VWF-XTEN[a]: 150IU/kg (발색 분석에 의함)	IV	- Sprague-Dawley 랫드에서 rFVIIIFc-VWF-XTEN의 말단 t1/2은 Advate에 비해 ~3.5배 연장됨 • rFVIIIFc-VWF-XTEN: 22.4시간 • Advate: 150IU/kgIVAdvate: 6.3시간	X
정상 비인간 영장류에서 BIVV001의 단일 투여 PK 연구	- 사이노몰구스 원숭이 - BIVV001: 100, 300 IU/kg	IV	- 발색 분석에 의한 BIVV001의 말단 t1/2 • 100 IU/kg: 32.7시간 • 300 IU/kg: 33.6시간 - 농도 분석에 의해 • 100 IU/kg: 29.3시간 • 300 IU/kg: 34.0시간	X
랫드에서 BIVV001의 4주 반복 투여 독성학 연구	- Sprague Dawley 랫드 - BIVV001: 75, 250, 750 IU/kg (1단계 응고 검정)	IV	- 말단 t1/2: • 19.4시간(색소 검정) • 20.0시간(농도 검정)	O
비인간 영장류에서 BIVV001의 4주 반복 투여 독성시험	- 사이노몰구스 원숭이 - BIVV001: 25, 75, 250, 750 IU/kg (1 단계 응고 분석		- 말단 t1/2 • 수컷: 30.7시간(발색 분석)/30.2시간(농도 분석) • 암컷: 27.3시간(발색 분석)/25.0시간(농도 분석)	O

약어: 15K: 15000L; 1K: 1000L; 2K: 2000L; Advate: 전장 재조합 인자 VIII 분자; AUC: 혈장 활성 또는 농도 곡선 아래의 면적; aPTT: 활성화된 부분 트롬보플라스틴 시간; Cmax: 관찰된 최대 혈장 활성 또는 농도; DKO: 이중 녹아웃; Fc; IgG1의 단편 결정화 가능 영역; FVIII: 인자 VIII; GLP: 우수 실험실 관리 기준; GMP: 우수 제조 관리 기준; HemA: 혈우병 A; IHH: I253A, H310A 및 H435A Fc 삼중 돌연변이; FcRn과의 상호 작용을 방지하는 돌연변이; IV: 정맥 주사; IU: 국제 단위; PK: 약동학; rFVIII: 재조합 인자 VIII; rFVIIIFc: BDD 인자 VIII과 Fc를 포함하는 재조합 융합 단백질; rFVIIIFc-VWF-XTEN: 재조합 응고 인자 VIII Fc-폰 빌레브란트 인자-XTEN 융합 단백질; t1/2: 말단 반감기; VWF: 폰 빌레브란트 인자; VWF Het:

VWF 이형 접합체; XTEN 폴리펩타이드: 구조화되지 않은 친수성 폴리펩타이드, 6개의 천연 아미노산(Gly, Ala, Pro, Glu, Ser, Thr 또는 G,A,P,E,S,T)의 반복 모티프로 구성됨; WT: 야생형

a. Rsch-2015-044와 PD15-118은 최종 BIVV001과 비교하여 D'D3에 부착된 144개 XTEN 폴리펩타이드에 2개의 추가 아미노산이 포함된 연구 안정 세포주 풀에서 생성된 연구 등급 재료를 사용했음. 이 2개 아미노산은 분자의 PK 또는 PD에 영향을 미치지 않음.

b. 마우스 연구 PD15-118에서 최종 BIVV001 분자도 테스트되었지만, 투여 전 잘못된 완충액에서 재구성하는 데 오류가 있어 PK 결과가 혼동되었음. 이러한 결과는 이 문서에서 논의되지 않았음. 자세한 내용은 원래 보고서 참조.

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

- BIVV001는 IV 경로로 투여하기 때문에 해당 사항 없음

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

- BIVV001의 분포를 평가하기 위한 구체적인 시험은 수행하지 않았음
  - BIVV001은 312 kDa가량의 분자량이 큰 재조합 FVIII로, 정맥주사를 목적으로 함.
  - 체내 분포 용적이 약 50~150mL/kg 범위로, 시험종에서 총 체수분량(600~700mL/kg)보다 훨씬 낮아, 전신에서 혈관 계통(혈액 및 혈장)에 존재하리라 예상됨
  - 조직 분포, 단백 결합, 태반 이동 시험은 실시하지 않았음

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

- 저분자 의약품에 요구되는 전통적인 생체내 변환 시험은, ICH S6(R1) 가이드라인에 따라 분자량이 큰 BIVV001에 대해 실시하지 않았음
  - 분자량이 큰 대형 단백질인 BIVV001은 비포화성인 단백질 분해 대사 과정에 의해 대사될 것으로 예상됨. 이러한 분해 경로는 잘 파악되어 있으므로, 전통적인 생체 내 변환 시험은 필요하지 않음.

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

- ICH S6(R1)에 따라 생물학적 분자인 BIVV001에 대한 배설 추정치를 평가하지 않았음.
- 다양한 동물 종에서의 제거 반감기는위의 요약표에 제시하였음.

5.5.7. 약동학적 약물 상호작용 (CTD 4.2.2)

- BIVV001는 FVIII 대체 제제이므로, 이에 대한 PK 약물 상호작용 시험은 실시되지 않음

5.5.8. 기타 약동학 시험 (CTD 4.2.2)

- BIVV001에 대한 기타 약동학 시험은 실시되지 않음

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- BIVV001에 대한 비임상 약리학 평가에는 aPTT 기반의 1단계 응고 측정법 및 발색 측정법, ROTEM(Rotational thromboelastography), TGA(Thrombin Generation Assay), 섬유소 중합 및 트롬빈 활성화 속도론으로 시험관내 약리학 특성 분석이 포함되었음
- 생체내 약리학은 HemA 마우스에서의 두 가지 출혈 모델, 즉 급성 유효성을 평가하기 위한 꼬리 자르기 출혈

모델과 예방적인 유효성을 평가하기 위한 TVT(tail vein transection) 모델로 평가되었음. 그 결과, (1) BIVV001의 급성 유효성은 HemA 마우스에서의 생체 내 출혈 모델(꼬리 자르기 모델)에서 애드베이트와 비슷했고, 이는 전혈에서 BIVV001 및 애드베이트의 동등한 급성 응고 활성 결과와 일치함 (2) BIVV001의 유효성은 HemA 마우스에서의 예방적인 출혈 모델(꼬리 정맥 가로절단 모델)에서 애드베이트 대비 연장되었고, 이는 연장된 BIVV001의 반감기와 일치함 (3) 생체내 유효성은 활성제인 Actin FSL을 사용한 aPTT 기반의 1단계 응고 측정법으로 할당된 활성과 상관관계가 있음을 보여줌

- aPTT 기반의 1단계 응고 측정법은 BIVV001의 효력 배정에 적합한 방법으로, 시험관내 응고 측정법(TGA, ROTEM, 섬유소 중합)의 결과를 기반으로, 1단계 응고 측정법에 의해 배정된 효력으로 시험할 때 BIVV001이 애드베이트(전체 길이의 rFVIII)와 유사한 응고 잠재력을 나타냈으며, 마우스에서의 생체 내 유효성 결과로 확인되었음. 활성제가 Actin FSL인 1단계 응고 측정법은 기관에서 나온 IND(임상시험 계획 승인신청) 전의 피드백에 근거하여 효력 측정법으로 합의되어 있음.
- 마우스 모델에서 BIVV001의 예방적인 유효성이 지속된 기간은 애드베이트 대비 3배 더 길었음. 이는 애드베이트 대비 BIVV001는 연장된 제거 반감기와 연장된 응고 활성과 일치하는 결과임
- 안전성 약리시험은 실시하지 않았으나, 3~4일마다 최고 용량 750 IU/kg까지 평가한 랫드 및 원숭이에서의 반복투여 독성시험에서 안전성 약리학 평가 변수와 연관된 BIVV001 관련 우려 사항은 없었음
- 결론적으로 비임상 약리시험 결과는, BIVV001이 혈액 순환에서 rFVIII를 VWF로부터 분리하여 rFVIII 제제 대비 연장된 반감기 및 유효성을 가진 새로운 계열의 인자로서, 혈우병 A의 치료를 위한 연장된 반감기를 가진 제8인자 대체 제제임을 뒷받침함
- HemA 마우스, WT 스프라그 다울리 랫드, WT 사이노몰거스 원숭이 대상 BIVV001의 PK 특성을 분석한 결과, 비임상시험에서 BIVV001의 반감기가 전체 길이의 rFVIII 분자인 애드베이트의 반감기보다 3배 가량 더 긴 것을 통해, BIVV001의 연장된 반감기는 내인성 VWF와 무관하여 VWF 결합이 부과하는 반감기 제한의 대상이 아님을 확인할 수 있으며, 기존의 연구에서 알려진 FcRn이 매개하는 재순환도 BIVV001의 반감기 연장에 기여하는 것으로 유추해 볼 수 있음.
- 마우스, 랫드, 원숭이 대상 BIVV001의 전신 노출은 용량이 증가함에 따라 모든 종에서 Cmax 및 AUC의 비례적 증가를 나타냈음(마우스 25~200 IU/kg, 랫드 75~750 IU/kg, 원숭이 25~750 IU/kg)
- 서로 다른 규모인 서로 다른 공정으로 제조된 BIVV001 원료의약품(1K 예비용 대조물질, 제1/2a상 임상시험용 2K, 제3상 임상시험용이며 상품화용으로 의도된 15K)의 PK 파라미터는 HemA 마우스에서 서로 동등함을 입증하여, 임상시험에서 사용한 원료의약품과 상품화를 위한 15K 생물반응기 원료의약품의 적합성을 뒷받침하였음.
- 결론적으로, BIVV001의 비임상 PK 시험의 결과는 순환계에서 rFVIII를 VWF로부터 분리하여 반감기가 연장되는 새로운 계열의 반감기 연장 인자로 판단되며, 혈우병 A의 치료를 위한 연장된 반감기를 가지는 FVIII 대체 제제의 시판 허가를 뒷받침하는 적합한 비임상 자료를 제시하였음.

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 희귀의약품으로 가교자료 면제 가능함.

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- GCP를 준수한 임상시험 결과 보고서를 제출함. 미국 허가 및 허가 변경 시 제출 자료임을 증명하는 서류를 제출함.

6.2. 임상시험자료집 개요

- 중증 A형 혈우병 환자를 대상으로 한 임상시험 6건(1상 1건, 1/2상 2건, 3상 3건)을 제출함. 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 EFC162936, EFC16295임.

6.3. 생물약제학시험

- FVIII 활성 평가를 위해 사용되는 생체시료 분석법
  - 혈장 FVIII 활성은 임상 샘플에서 FVIII 대체 제제의 PK를 평가하기 위한 주요 평가변수임. BIVV001 개발 프로그램에서 혈장 FVIII 활성은 두 가지 다른 측정법으로 측정됨: 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간(aPTT) 기반 1 단계 응고시간(OSC) 측정법과 2 단계 색소 생성 기질(CS) 측정법. 두 측정법 모두 세계보건기구(WHO) 국제 표준과 비교하여 보정된 혈장 표준으로 검증됨. OSC 측정법은 역가를 할당하는 데 사용되는 측정법이며 BIVV001의 PK 평가를 위한 주요 측정법으로도 사용됨.
  - CS 측정법은 BIVV001 FVIII 활성을 약 2.5 배 과대평가하는 것으로 밝혀졌으며, 이는 OSC 측정법 대비 CS 측정법으로 측정한 BIVV001 몰 특이적 활성의 차이와 일치함. 임상 현장에서 CS 측정 결과와 특정 엘라그산 기반의 aPTT 시약을 사용하는 환자에게 결과를 2.5로 나누는 변환을 권고함.
- FVIII 면역원성 평가를 위해 사용되는 생체시료 분석법
  - 모든 BIVV001 임상시험에서 FVIII 억제인자(즉, FVIII 에 대한 중화 항체)와 항-약물 항체(ADA; 중화 및 비중화)의 발생을 평가함. 검증된 Nijmegen-변형 Bethesda 분석법을 사용하여 FVIII 억제인자를 검출함. 효소 결합 면역 흡착 분석법(ELISA)이 개발되어 계층형 접근법으로 ADA 평가를 위한 검증을 거침.

6.4. 임상약리시험

- BIVV001의 임상약리시험은 이전에 치료받은 이력이 있는(PTP) 중증 A형 혈우병 환자를 대상으로 한 6건의 임상시험으로 구성됨.

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험 목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
[242HA101(TDU16220)] 중증 A형 혈우병이 있는 성인 PTP 대상 BIVV001 단회 IV 투여 후 BIVV001의 안전성, 내약성, PK 평가를 위한 1/2a상 공개, 용량증량 연구								
1/2a 상	242HA101 17.08.28-18.11.12	Advate 대비 BIV001 단회 투여의 PK 평가	공개, 다기관, 용량증량	이전 FVIII 치료를 최소 150 ED 투여 받은 중증 A형 혈우병 18-65세 남성 환자 16명 저용량 코호트: 7명 고용량 코호트: 9명	**투여방법** 8±2분간 IV 주사 **투여용량** <u>저용량 코호트</u>: 25IU/kg Advate 투여 최소 72시간 후 25IU/kg BIVV001 투여 <u>고용량 코호트</u>: 65IU/kg Advate 투여 최소 96시간 후 65IU/kg BIVV001 투여	단회투여 추적관찰 ~28일	FVIII 활성, Cmax, t½, CL, Vss, AUC∞, MRT, IR, FVIII 활성 1% 이상 유지하는 시간	-Advate 치료에 비해, BIVV001 치료 후 두 가지 분석 방법(CS 및 OSC Aassay)로 측정한 FVIII 활동도 AUC_{∞}는 25 IU/kg에서 7.0배 및 3.49배, 65 IU/kg에서 6.54배 및 3.99배 증가함. -두 가지 분석 방법으로 측정한 BIVV001 $t_{1/2}$는 25 IU/kg에서 37.61시간 및 39.84시간, 65 IU/kg에서 42.54시간 및 45.82시간임. Advate 치료에 비해, BIVV001 치료 후 $t_{1/2}$는 25 IU/kg에서 4.13배 및 3.19배, 65 IU/kg에서 3.24배 및 3.20배 길어짐.
[242HA102(TDR16219)] BIVV001 반복 투여의 제1상, 공개, 단일기관, 안전성, 내약성, PK 연구								

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험
(번호/
저널명)</th><th>시험
목적</th><th>디자인</th><th>대상
환자</th><th>투여용량 및
방법</th><th>투여기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td>1/2a
상</td><td>242HA102

18.10.10-19.
04.12</td><td>BIV001
반복 투
여(총 4
회)의 PK
평가</td><td>공개,
단일기관</td><td>이전 FVIII 치료를
최소 150 ED 투여
받은 중증 A형 혈
우병 18-65세 남성
환자 24명

50IU/kg 코호트: 10
명
65IU/kg 코호트: 14
명</td><td>BIVV001
25IU/kg 또는
50IU/kg 주 1회
IV 주사 투여</td><td>22일
(총4회)

추적관찰 :
마지막 투
여 후 28일</td><td>FVIII 활성,
Cmax, t½,
CLss, AI,
Vss,, AUC_{0-tau},
MRT, IR,
$C_{trough,}$ FVIII
활성 1% 이상
유지 시간</td><td>- 22일 차 반감기 기하 평균(OSC 및 CS assay 기반): 41.25, 43.87시간(50IU/kg), 37.31, 42.51 시간(65IU/kg)
-
- 22 일 차 $C_{max,ss}$ 및 AUC_{0-tau} 수치는 1일 차와 유사했고, 이는 50 또는 65 IU/kg 의 매주 투여가 최소한의 축적을 야기함을 나타냄: OSC 및 CS assay 기반 AI(accumulating index): 1.07, 1.08(50IU/kg), 1.05, 1.07(65IIU/kg)
-
- 22일 차 IR(incremental recovery) 기하 평균(OSC 및 CS assay 기반): 2.43, 2.15IU/dL per IU/kg(50IU/kg), 2.45, 2.52IU/dL per IU/kg(65IU/kg)</td></tr>
<tr><td colspan="9">[PKM17085] 중증 A형 혈우병이 있는 성인 PTP에서 BIVV001, SHL, EHL FVIII의 단회 정맥 투여 이후 PK 평가를 위한 제1상 공개, 단일기관, 고정 순서 교차 시험</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>PKM17085

21.08.11-21.
11.24</td><td>(1차)
단회 IV
투여
이후
SHL,
EHL
FVIII와
BIVV001
의
반감기
평가

(2차)
-단회 IV
투여
이후
SHL,
EHL
FVIII와
BIVV001
의 추가
PK 지표
규명

-BIVV001
단회
투여의
안전성
및
내약성
평가</td><td>공개,
단일기관,
단일군,3-
기간,고정
순서 교
차</td><td>이전 FVIII 또는 동
결침전제제 치료를
최소 150 일 간 투
여받은 중증 A형
혈우병 18-65세 남
성 환자 13명</td><td>투여방법
모든 약물
8±2분간 느린
IV 주사

투여용량
Advate
50IU/kg 단회
투여
-최소 4일→
Adynovi
50IU/kg 단회
투여
-최소 7일→
BIVV001
50IU/kg 단회
투여</td><td>각각 단회
투여

추 적 관 찰
:BIVV001
투여 후 28
일</td><td>-SHL, EHL
FVIII 와
BIVV001 의 반
감기
-FVIII 활성,
Cmax, CL,
Vss, AUC∞,
MRT, IR

<안전성>
신체검사, 활
력징후, AE,
SAE, 실험실
검사, 면역원
성</td><td colspan="2">PK 파라미터 기하 평균±SD[CV%]
<table><tr><th>PK Parameters</th><th>Advate</th><th>Adynovi</th><th>BIVV001</th></tr><tr><td>N</td><td>13</td><td>13</td><td>13</td></tr><tr><td>IR
((IU/dL)/(IU/kg))</td><td>2.37 ± 0.295
(2.36) [12]</td><td>3.02 ± 0.605
(2.96) [20]</td><td>2.80 ± 0.338
(2.78) [12]</td></tr><tr><td>Cmax
(IU/dL)</td><td>119 ± 14.7
(118) [12]</td><td>151 ± 30.3
(148) [20]</td><td>140 ± 16.9
(139) [12]</td></tr><tr><td>tmax[a]
(h)</td><td>0.17
(0.17, 0.50)</td><td>0.17
(0.17, 1.00)</td><td>0.17
(0.17, 1.00)</td></tr><tr><td>AUClast
(IU・h/dL)</td><td>1760 ± 687
(1630) [39]</td><td>2910 ± 872
(2780) [30]</td><td>10100 ± 1630
(9910) [16]</td></tr><tr><td>AUC
(IU・h/dL)</td><td>1820 ± 748
(1670) [41]</td><td>2950 ± 905
(2820) [31]</td><td>10200 ± 1560
(10100) [15]</td></tr><tr><td>t1/2z
(h)</td><td>11.7 ± 4.55
(11.0) [39]</td><td>16.3 ± 5.63
(15.4) [35]</td><td>44.4 ± 10.4
(43.3) [24]</td></tr><tr><td>CL
(mL/(h*kg))</td><td>3.26 ± 1.48
(2.99) [45]</td><td>1.86 ± 0.618
(1.77) [33]</td><td>0.503 ± 0.0974
(0.496) [19]</td></tr><tr><td>Vss
(mL/kg)</td><td>40.1 ± 6.82
(39.5) [17]</td><td>34.5 ± 6.60
(33.9) [19]</td><td>31.3 ± 3.44
(31.1) [11]</td></tr><tr><td>MRTinf
(h)</td><td>14.6 ± 6.76
(13.2) [46]</td><td>20.4 ± 7.73
(19.2) [38]</td><td>63.4 ± 9.41
(62.7) [15]</td></tr></table>CV: coefficient of variation
a Median (Min, Max)</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험
(번호/
저널명)</th><th>시험
목적</th><th>디자인</th><th>대상
환자</th><th>투여용량 및
방법</th><th>투여기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td colspan="9">[EFC16293] 12세 이상 중증 A형 혈우병 PTP에서 BIVV001 정맥 주입의 안전성, 유효성, PK에 관한 3상 공개, 다기관 연구</td></tr>
<tr><td>3상</td><td>EFC16293(XTEND-1)

19.11.19-22.02.03</td><td>(2차)
BIVV001의 PK 평가</td><td>다 국 가 , 다 기 관 , 공개, 평행군</td><td>이전 FVIII 또는 동결 침전 제제 치료를 최소 150일 간 투여받은 중증 A형 혈우병 12세 이상 환자 159명

<u>A군(133명)</u>:시험 전 예방요법 중인 자로, BIVV001 예방요법을 받음
-순차적 PK 하위군(17명): 1일 차, 26주차 투여 이후 14일에 걸쳐 PK 샘플 수집
-단축 PK 하위군(116명): 매주 투여 간격에 걸쳐 PK 샘플 수집

<u>B군(26명)</u>: 시험 전 필요에 따른 치료를 받은 자로, 26주 간 BIVV001 필요 시 투여 요법을 받은 후 26주 간 BIVV001 예방요법을 받음.

모두 단축 PK하위군</td><td>투여방법
8±2분간 느린 IV 주사

자가투여 시, 50kg 이하 환자는 최소 2분/바이알, 50kg 초과 시 1분/바이알

투여용량
<u>예방요법</u>
50IU/kg 주1회 IV투여

-출혈 시 50IU/kg 단회 투여. 미개선 시, 2-3일마다 30 또는 50IU/kg 추가 투여 고려

-소수술 수술 전 50IU/kg 단회 투여

-대수술 수술 전 50IU/kg 단회 투여 및 2-3일마다 30 또는 50IU/kg 추가 투여할 수 있음</td><td>총52주

(주입 14일 후 PK 샘플링을 위해 순차적 PK 하위군은 2주차, 27주차 약물 투여하지 않음)</td><td>(2차)
Cmax, t½, CL,CLss, AI, Vss,, AUC, MRT, IR, $C_{trough,}$ FVIII 활성 사전 정의된 수준 이상 유지 시간</td><td>
<table>
<tr><th></th><th>n</th><th>Mean</th><th>SD</th></tr>
<tr><td>Cmaxss (IU/dL)</td><td>17</td><td>154</td><td>29.7</td></tr>
<tr><td>IR (IU/dLper IU/kg)</td><td>17</td><td>3.05</td><td>0.592</td></tr>
<tr><td>AUC_{0-tau} (h*IU/dL)</td><td>17</td><td>11800</td><td>2720</td></tr>
<tr><td>DN_AUC_{0-tau} (h*kg*IU/dL/IU)</td><td>17</td><td>234</td><td>53.5</td></tr>
<tr><td>CLss(mL/h/kg)</td><td>17</td><td>0.449</td><td>0.101</td></tr>
<tr><td>Vss(mL/kg)</td><td>17</td><td>29.6</td><td>8.26</td></tr>
<tr><td>$t_{1/2z}$(h)</td><td>17</td><td>47.9</td><td>9.27</td></tr>
<tr><td>MRT</td><td>17</td><td>65.9</td><td>11.3</td></tr>
<tr><td>C_{trough}(IU/dL)</td><td>17</td><td>18.5</td><td>8.71</td></tr>
<tr><td>AI</td><td>15</td><td>1.17</td><td>0.16</td></tr>
</table>
AI = accumulation index (AI is computed as AUCDay183/AUCDay1 ratio); AUC0-tau = area under the activity-time curve over the dosing interval; CLss = total clearance at steady state; Cmaxss = maximum FVIII activity at steady state; Ctrough = trough activity; DN_AUC0-tau = dose normalized area under the activity-time curve over the dosing interval; FVIII = coagulation factor VIII; IR = incremental recovery; MRT = mean residence time; OSC = one-stage clotting; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation; t1/2z = terminal half-life; Vss = volume of distribution at steady state.

Source: Adapted from 5.3.5.1 EFC16293 (Table 41)</td></tr>
<tr><td colspan="9">[EFC16295(XTEND-Kids)] 12세 미만 중증 A형 혈우병 PTP에서 BIVV001 정맥 주입의 안전성, 유효성, PK에 관한 3상 공개, 다기관 연구</td></tr>
<tr><td>3상</td><td>EFC16295

21.02.19-23.01.18</td><td>(2차)
BIVV001의 PK 평가</td><td>다 국 가 , 다 기 관 , 공개, 단일군</td><td>이전 FVIII 또는 동결 침전 제제 치료를 최소 150일(6-11세) 또는 50일(6세 미만) 간 받은 중증 A형</td><td>투여방법
느린 IV 주사
10-<20kg: 최소 6분/바이알, 20-<30kg: 최소 3분/ 바이</td><td>총 52주</td><td>(2차)
Cmax, t½, C L , C L s s , Vss,, AUC, D N A U C , MRT, IR,</td><td>
<table>
<tr><th colspan="4">Age <6 years</th></tr>
<tr><td></td><td>n</td><td>Mean</td><td>SD</td></tr>
<tr><td>Cmax (IU/dL)</td><td>19</td><td>143</td><td>58</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험 목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
				혈우병 12세 미만 환자 74명 6세 미만: 38명 6-11세: 36명 *PK 하위군은 각 연령군 별 최소 12명이상 포함되도록 함	알 30kg 이상: 최소 2분/바이알 최대 총 주입 시간: 15분 **투여용량** <u>예방요법</u> 50IU/kg 주1회 (6세 미만에서 투여 간격 1-2일 감소 가능) -출혈 시 50IU/kg 단회 투여. 미개선 시, 2-3일마다 30 또는 50IU/kg 추가 투여 고려 -소수술 수술 전 50IU/kg 단회 투여 -대수술 수술 전 50IU/kg 단회 투여 및 2-3일 마다 30 또는 50IU/kg 추가 투여할 수 있음		C_{trough}, FVIII 활성 사전 정의된 수준 이상 유지 시간	

IR (IU/dL per IU/kg)	19	2.81	1
AUC_{0-tau} (h*IU/dL)	17[a,b]	6800	1120
DN_AUC_{0-tau} (h*kg*IU/dL/IU)	17[a,b]	134	22
CL (mL/h/kg)	18[a]	1	0
Vss (mL/kg)	18[a]	36.6	5.59
$t_{1/2z}$ (h)	18[a]	38	4
MRT (h)	18[a]	50	5
Age 6 to <12 years			
	n	Mean	SD
Cmax (IU/dL)	18	113	23
IR (IU/dL per IU/kg)	18	2.24	0
AUC_{0-tau} (h*IU/dL)	18	7190	1450
DN_AUC_{0-tau} (h*kg*IU/dL/IU)	18	143	28
CL (mL/h/kg)	18	0.681	0
Vss (mL/kg)	18	38.1	6.80
$t_{1/2z}$ (h)	18	42.4	4
MRT (h)	18	56.3	5

AUC0-tau = area under the activity-time curve over the dosing interval; AUCext = extrapolated area under the activity-time curve; CL = clearance; Cmax = maximum FVIII activity; DN_AUC0-tau = dose-normalized area under the activity-time curve over the dosing interval; FVIII = coagulation factor VIII; IR = incremental recovery; MRT = mean residence time; OSC = one-stage clotting; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation; t1/2z = terminal half-life; tmax = time to maximum FVIII activity; Vss = volume of distribution at steady state

[a] One participant had evaluable PK data at predose and 15 minutes postdose, parameters other than Cmax, tmax and IR could not be calculated

[b] One participant had evaluable PK data at predose, 15 minutes, 3 and 24 hours postdose, AUCext was greater than 30%

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험 목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
								and AUC0-tau was not reported Source: Adapted from 5.3.5.2 EFC16295 (Table 41)
[LTS16294(XTEND-ed)] 중증 A형 혈우병 PTP에서 BIVV001 정맥 주입의 장기 안전성, 유효성에 관한 3상 공개, 다기관 연구								
3상	LTS16294 데이터컷오프 일 : 23.1.17	**(2차)** BIVV001의 PK 평가(B, C군만)	다 국 가 , 다 기 관 , 공개	총 260명 A군(216명):이전BIVV001 임상시험을 완료한 환자 - 6 개 월 마 다 peak trough 농도 측정 B군(37명): 새로 BIVV001 예방요법을 시작하는중국인 남성 PTP -순차적 PK 하위군(12명): 1일 차, 26주차 투여 이후 14일에 걸쳐 PK 샘플 수집 -단축 PK 하위군: 매주 투여 간격에 걸쳐 PK 샘플 수집 C군(7명): 새로 BIVV001 예방요법을 시작하고, 26주 내 대수술을 예정에 있는 남성 PTP 모두 단축PK 하위군	**투여방법** 느린 IV 주사 10-<20kg: 최소 6분/바이알, 20-<30kg: 최소 3분/ 바이알 30-55kg: 최소 2분/바이알 >55kg: 최소 1분/바이알 최대 총 주입 시간: 15분 **투여용량** EFC16295와 동일	A군: 누적 노출일 최소 100일. 최대 4년간 시험 지속 가능 B,C군: 총 52주	**(2차)** Cmax, t½, CL,CLss, AI, Vss,, AUC, MRT, IR, $C_{trough,}$ FVIII 활성 사전 정의된 수준 이상 유지 시간	-7 명의 C 군 대상자 전반에서 베이스라인 -보정된 FVIII 활성 수치는 첫 투여 72시간 후 49.9-118.3 IU/dL, 168시간 후 9.7-17.2 IU/dL임. -총 3명(A 군 2 명, B 군 1 명)의 수술을 받은 대상자는 2022 년 1 월 24 일의 자료 마감일에 이용 가능한 자료를 바탕으로 집단 PK 분석에 포함됨. 총 205명(A군 161명, B군 37명, C군 7명)의 FVIII 활성 자료가 집단 PK 분석에 포함됨(BAY0113).

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

- BIVV001 단회 투여 후, 25-65 IU/kg 용량 범위에서 CL 및 Vss는 용량과 무관하고, Cmax, AUC_{0-tau}는 용량 비례성을 보임. 단회 투여 또는 주 1회 반복 투여 이후 BIVV001의 PK는 시험 전반에 걸쳐 동일한 용량 수준 (50 또는 65 IU/kg)에서 유사한 노출을 나타냈는데 (Cmax 및 AUC_{0-tau}), 이는 최소한의 축적을 나타냄.
- BIVV001은 25-65 IU/kg 용량에 대해 31.3~ 38.3 mL/kg 에 이르는 범위의 제한적 분포 용적으로 설명되는 바와 같이 순환 시스템에 주로 분포됨. BIVV001 은 단백질이기 때문에 작은 펩티드와 개별 아미노산으로의 분해를 통해 대사됨.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 체중: 체중(범위: 12.5-133.0kg)이 CL 및 V에 미치는 영향이 집단 약동학 모델에 포함됨. 체중 증가에 따른 FVIII 노출 증가가 예측됨.
- 인종: 집단 약동학 분석에서 아시아인 환자에서 동일한 체중의 비아시아인 환자에 비해 10.4% 더 낮은 청소율과 더 높은 노출이 예측됨.
- 성별, 폰 빌레브란트 인자 항원 수준, 헤마토크릿, 혈액형 (A, B, O), HCV 감염 상태 및 HIV 감염 상태는 집단 약동학 모델 공변량 스크리닝에서 통계학적으로 유의한 것으로 확인되지 않음.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 수행되지 않음.

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

6.4.4.1. POH0731

- 목적: A형 혈우병이 있는 성인, 청소년, 소아 임상시험 결과를 포함해 BIVV001의 집단 PK 추가 규명, 공변량의 PK에 미치는 영향 규명, BIVV001의 예방적 투여, 수술 전후 관리, 출혈 에피소드 치료를 위한 투여 시나리오 기간 동안 FVIII 활성 프로파일 시뮬레이션
- 대상자 수: 260명, OSC 분석을 사용한 3054 건의 FVIII 활성 결과
- 방법:
  - 집단 PK 모델이 모델 추정을 위한 상호작용 (FOCE INTER) 방법으로 1차 조건부 추정을 사용하여 NONMEM (버전 7.4.1)을 통해 개발됨. NONMEM 출력 후 처리 및 시뮬레이션은 R 통계학적 소프트웨어(버전 3.6.1)을 사용하여 수행됨. 앞서 개발된 1-구획 집단 PK 모델(POH0727)이 3상 시험(EFC16293, EFC16295, 및 LTS16294) 자료를 포함하여 업데이트됨. 적합도 (GOF), 시각적 예측 점검 (VPC), 전반적 모델 수행도, 및 절약의 원리(principle of parsimony)에 근거하여, BIVV001 IV 투여 이후의 FVIII 활성을 규명하기 위한 구조적 모델을 선정함. 공변량 스크리닝이 단계적 순방향 추가 ($p < 0.01$) 및 역방향 제거($p<0.001$)를 이용해 CL 및 V에 대한 체중의 영향을 이미 포함한 모델을 대상으로 수행됨. 시험된 공변량은 VWF 항원 수준, 헤마토크릿, 인종 (코카서스인, 아시아인), 혈액형(A, B, O), HCV 상태, 및 HIV 상태임. 최종 공변량 모델 (최종 집단 PK 모델로 지칭)은 GOF, VPC, 부트스트랩 (bootstrap) 및 전반적 모델 수행도를 기반으로 평가됨.
  - 시뮬레이션은 일상적 예방, 필요에 따른 치료와 출혈 에피소드 관리, 그리고 수술 전후 출혈 관리에 대한 투여 요법을 뒷받침하기 위해 최종 집단 PK 모델을 사용하여 가상 집단을 대상으로 수행됨. 각 연령 그룹에 대해, 가상 집단 체중 분포는 임상시험에서 관찰된 베이스라인 체중 분포와 유사함. 예방을 위해, 각 연령 그룹에서 50 IU/kg 주 1 회 요법에 대해 시뮬레이션이 수행됨. 수술 전후 관리 (대수술 및 소수술) 및 출혈 에피소드 치료 (주요 및 경미한 출혈)에 대해, 세계 혈우 연맹 (WFH) 지침을 만족하는 제 3 상 시험의 권장 투여 요법 가운데 최소 허용 투여 요법을 확인하기 위한 시뮬레이션이 수행됨. 이러한 시뮬레이션은 환자가 출혈 에피소드 치료를 위해 최근 FVIII 대체 없이 필요에 따른 치료를 받았다고 가정하여 수행됨.
- 결과:
  - 최종 집단 약동학 모델 파라미터 추정치

Parameter	Estimate	RSE (%)	95% CI[a]
Typical value of CL (θ1, dL/h)	0.433	1.43	[0.421 ; 0.445]

Typical value of V (θ2, dL)	30.2	1.04	[29.6 ; 30.8]
Power coefficient of body weight on CL	0.677	3.91	[0.614 ; 0.724]
Power coefficient of body weight on V	0.791	3.15	[0.744; 0.839]
Proportional coefficient of Asian on CL	0.896	2.56	[0.851 ; 0.941]

Parameter	Interindividual variability Estimate (%CV)	RSE (%)	95% CI (% shrinkage)
CL	0.0354 (19.0)	14.5	[0.0268 ; 0.0491] (6.07)
V	0.0209 (14.6)	14.5	[0.0151 ; 0.0268] (12.6)
Corr-CL-V	0.0148	21.6	[0.00905 ; 0.0214]

Parameter	Residual variability Estimate	RSE (%)	95% CI[a]
Proportional term	0.182	5.70	[0.163 ; 0.199]
Additive term (IU/dL)	0.837	39.4	[0.455; 1.42]

CI = confidence interval; CL = clearance from central compartment; %CV: coefficient of variation; RSE (%) = percentage of relative standard error (100% * SE / Estimate); V = volume of central compartment; θ = population estimate of PK parameter.
[a] 95% CI computed using bootstrap
Source: 5.3.3.5 POH0731 (Table 12) and (Table 13))

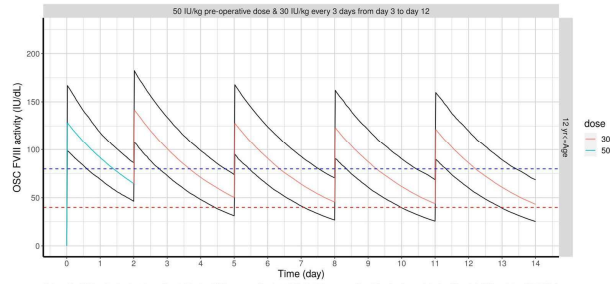
- 예방요법(50 IU/kg 주 1회) 항정 상태에서 FVIII 시뮬레이션 결과

Age group	Statistic	C_{trough} (IU/dL)	C_{maxss} (IU/dL)	Time to 40 IU/dL FVIII activity (h)	Time to 150 IU/dL FVIII activity (h)[a]
≥12 years	Mean (SD)	13.5 (6.21)	143 (22.6)	89.3 (20.4)	8.12 (6.43)
	Median (5^{th} percentile; 95^{th} percentile)	12.7 (5.39; 25.6)	141 (108; 183)	87.5 (59.0; 127)	6.00 (1.00;21.0)
6 to <12 years	Mean (SD)	8.8 (4.25)	117 (19.1)	68.2 (16.5)	5.13 (4.11)
	Median (5^{th} percentile; 95^{th} percentile)	8.04 (3.28; 17.0)	115 (89.6; 151)	67.0 (45.0; 98.0)	4.00 (1.00;13.2)
1 to <6 years	Mean (SD)	6.01 (2.97)	98.5 (15.5)	53.0 (13.0)	4.00 (2.83)
	Median (5^{th} percentile; 95^{th} percentile)	5.53 (2.14; 11.7)	97.6 (75.7; 128)	52.0 (35.0; 76.0)	4.00 (2.20;5.80)

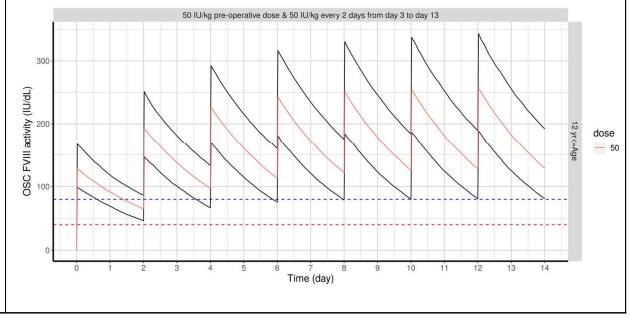
Cmax = maximum FVIII activity; Cmaxss = maximum FVIII activity at steady state; Ctrough = trough FVIII activity; FVIII = coagulation factor VIII; SD = standard deviation.
[a] For Time to 150 IU/dL FVIII activity (h), statistics are only shown considering the subset of patients with Cmax >150 IU/dL
Source: Adapted from 5.3.3.5 POH0731 (Table 25) and (Table 26) (summary statistics for non-Asians)

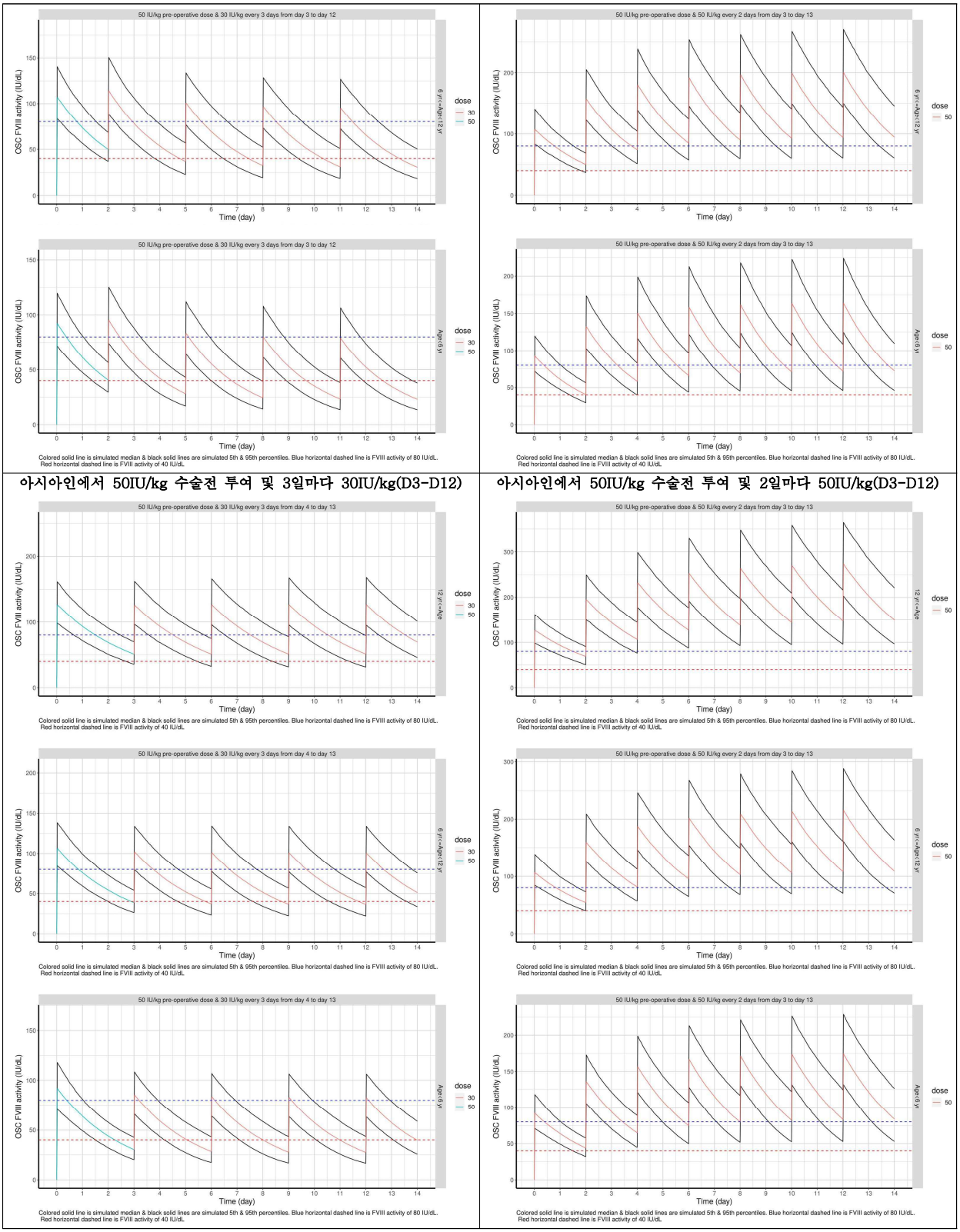
- (대수술 시뮬레이션) WFH 지침에 따라 최대 FVIII 활성 수준은 수술-전 80~ 100IU/dL, 수술-후 3일까지 60~ 80IU/dL, 수술-후 6일까지 40~ 60IU/dL, 수술-후 14일까지 30~ 50 IU/dL 달성이 요망됨. 50 IU/kg 수술-전 투여와 이후 매 3일마다 30 IU/kg 또는 50 IU/kg 추가 투여가 WFH 지침에 따른 FVIII 활성을 제공하는 보수적 요법으로 사용될 수 있음:

비 아시아인에서 50IU/kg 수술전 투여 및 3일마다 30IU/kg(D3-D12)



비 아시아인에서 50IU/kg 수술전 투여 및 2일마다 50IU/kg(D3-D12)





아시아인에서 50IU/kg 수술전 투여 및 3일마다 30IU/kg(D3-D12)

아시아인에서 50IU/kg 수술전 투여 및 2일마다 50IU/kg(D3-D12)

- (소수술 시뮬레이션) WFH 지침에 따라 최대 FVIII 활성 수준은 수술-전 50~80IU/dL, 수술-후 1-5 일 30~80IU/dL 달성이 요망됨. 50IU/kg 단회투여는 환자의 > 95%에서 원하는 수술전 최대 FVIII 활성 수준 (> 50 IU/dL) 달성에 도움이 될 수 있음을 보여줌.

- (주요 출혈 에피소드 시뮬레이션) WFH 지침에 따라 주요 출혈 사건(신경혈관 손상 또는 상당한 혈액 손실을 동반하는 장요근 [iliopsoas] 또는 심부 근육과 같은) 치료 시 최대 FVIII 활성 수준은 첫 2일간 80~ 100 IU/dL, 유지 치료의 다음 3일간 30~ 60IU/dL 달성이 요망됨. 주요 출혈일에 50 IU/kg 투여, 3일 후 30 또는 50IU/kg 추가 투여는 지침에 따른 FVIII 활성을 제공할 수 있음.

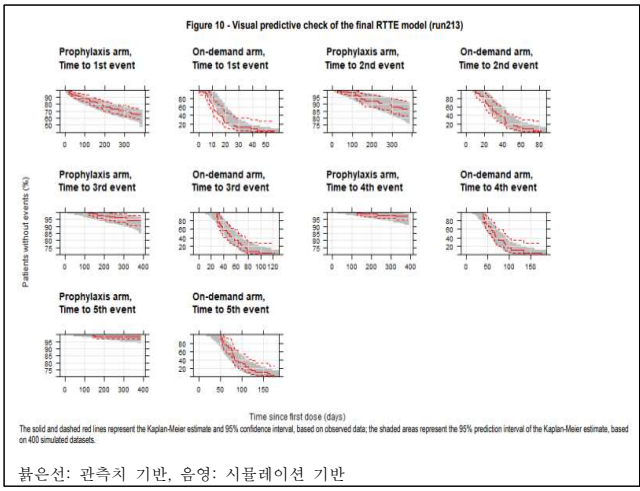
- (경미-중등도 출혈 에피소드 시뮬레이션) WFH 지침에 따라 경미-중등도 출혈 사건(예: 단순 관절 출혈)은 1~2일의 제안된 치료 기간에 40-60 IU/dL 최대 FVIII 활성 수준 달성이 요망됨. BIVV001 50 IU/kg 단회투여는 각 연령 그룹 환자의 > 95%에서 원하는 최대 FVIII 활성 수준 (> 40 IU/dL)을 제공할 수 있음.

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

6.4.5.1. POH0989

- 목적: POH0731에서 예측된 개별 모델 PK 파라미터를 사용하여 개발된 RTTE 모델에서 FVIII 활성 수준과 출혈 사건 사이의 관련성을 평가하기 위함. 출혈 사건에 대한 공변량 영향을 평가하고, 다양한 BIVV001 투여 시나리오를 통한 치료 시작 후 1년 이내의 첫 출혈 확률을 시뮬레이션하고 가상 집단에서 BIVV001 50IU/kg 주 1회 요법을 받은 첫 해 동안 연례 출혈률(ABR)을 예측함.
- 대상자 수: 159명(EFC16293; A군 133명, B군 26명), BIVV001 치료 시작 후 각 대상자가 경험한 치료된 출혈 에피소드 포함
- 방법: 첫 예방 치료 시작 시 연령, 치료(필요에 따른 또는 예방적), 베이스라인 시 혈우병 관절 건강 점수, 베이스라인 시 목표 관절 수가 잠재적 공변량으로 시험됨. 기본 위험, FVIII 활성이 기본 위험에 미치는 영향, 기본 위험에 영향을 미치는 공변량이 확인되면, 해당 모델은 최종 RTTE 모델로 간주됨. 최종 RTTE 모델은 두 치료군(필요에 따른 및 예방적)에 대한 다수의 사건에 대해 관찰된 자료, 파라미터 추정치의 정밀도, 성공적인 수렴(convergence) 및 추정의 공분산 단계를 설명하기 위해 카플란 마이어 (K-M) VPC 평가를 통해 평가됨. 연례 출혈률(ABR) 시뮬레이션이 Table 28에 기술된 1000명의 가상 집단(≥12세)을 대상으로 1년(52주) 동안 BIVV001 50IU/kg 주 1회 투여에 대해 최종 RTTE 모델을 사용하여 수행됨. 또한 78.3 kg(TDU16220, TDR16219, EFC16293 기저 몸무게 중앙값)인 전형적 환자에서 치료 시작 1년 (52주) 이내의 첫 출혈 확률을 예측하기 위해 다양한 BIVV001 투여 요법에 대한 시뮬레이션이 수행됨. 각 투여 시나리오에 대한 시뮬레이션은 샘플링 중요도 재샘플링(SIR) 방법론을 사용하여 최종 RTTE 모델 파라미터의 불확실성을 반영하여 수행됨. 모든 분석은 NONMEM(ver 7.4.4 이상), R 통계학적 소프트웨어(ver 3.5.3 이상)를 이용함.
- 결과:
  - RTTE 데이터세트는 361건의 치료된 출혈 사건을 포함함(70.1% 자발성 사건, 29.9% 외상성 사건). 위치가 특정된 출혈 사건의 79.5% 관절 출혈, 20.5% 비-관절 위치 출혈임. 최종 RTTE 모델에서 FVIII 활성 영향이 기본 위험에 추가된 주요 인자(통계학적으로 유의한)로 확인됨. 치료 요법(필요에 따른 또는 예방적 치료)이 기본 위험에 대해 통계학적으로 유의한 유일한 공변량으로 확인되었는데, 이는 예방적 치료에 비해 필요에 따른 치료에서 2.21 배 더 높음. 필요에 따른 치료에 대한 위험이 예방적 치료보다 9.12배 더 높음을 의미함(위험비 [HR] = e2.21 = 9.12). 이는 EFC16293 에서 필요에 따른 군 및 예방적 군 간 ABR 차이에 대한 관찰 결과와 일치함. 관찰된 K-M 곡선에 중첩된 출혈 위험을 보이는 대상자 백분율에 대한 K-M VPC는 최종 RTTE 모델이 예방적/필요에 따른 치료군 모두에서 최대 5건의 출혈 사건까지 관찰된 자료를 합리적으로 설명할 수 있었음을 보여줌.

- 가상 집단에서 BIVV001 일상적 예방 1년간 출혈 사건 시뮬레이션 결과는 ABR 평균(SD) 0.71(1.50), 중앙값(첫 번째 사분위수-3 번째 사분위수[Q1-Q3]) 0(0-1)이고, 이는 EFC16293 A군에서 관찰된 ABR 평균(SD) 0.71(1.43), 중앙값 (Q1-Q3) 0(0-1.04)과 유사함. 0건의 출혈을 보일 것으로 예측된 환자의 백분율은 64.1%로, EFC16293 A군에서 관찰된 64.7%와 유사함.



붉은선: 관측치 기반, 음영: 시뮬레이션 기반

Table 12 - Parameter estimates of final RTTE model with 95% CI using SIR

Run	run213				
OFV	5334.632				
Condition number	81.9				
Parameter	**Unit**	**Estimate**	**SIR 95% CI**	**RSE (%)**	**SHR (%)**
Constant of the base hazard (λ)	hour^{-1}	0.00247	0.00112:0.00508	36	-
Shape parameter of the base hazard (γ)	-	1.02	0.900:1.16	6	-
Constant of the FVIII effect (β)	(IU/dL)$^{-1}$	-1.73	-2.35 : -1.24	15	-
Shape parameter of the FVIII effect (α)	-	0.247	0.191:0.311	11	-
On-demand arm effect on the base hazard	-	2.21	1.58:2.90	14	-
IIV Base hazard	CV (%)	114	87.3:147	13	33

OFV: objective function value; SIR: sampling importance resampling, CI: confidence interval; RSE: relative standard error from NONMEM; SHR: shrinkage on standard deviation scale; CV: coefficient of variation

- 78.3 kg의 전형적 환자에서 시뮬레이션 결과, BIVV001 50IU/kg Q1W 치료 시작 후 1년 이내 첫 출혈 확률은 29%(95% CI: 17%~50%), 이는 보통 위험성이 낮은 것으로 간주됨. 항정 상태에서 10.8-16.1 IU/dL FVIII 활성을 달성하는 가상의 BIVV001 연속 주입 요법의 경우, 1년 내 첫 출혈 확률은 64.0%-52.0%임. 이러한 결과는 BIVV001 주 1회 50IU/kg 요법이 연속 주입 BIVV001 요법과 비교하여 35% 더 낮은 치료 시작 후 1 년 내 첫 출혈 확률을 보이는 것으로 입증됨. 즉 BIVV001 50IU/kg 주 1회 요법을 통해 제공된 높고 지속적인 FVIII 활성이 투여 간격 전반에 걸쳐 10IU/dL에 가까운 FVIII 수준을 유지하는 요법보다 1년 내 출혈 위험성을 상당히 낮출 것이라고 예측함.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	평가항목	결과
[EFC16293] 12세 이상 중증 A형 혈우병 PTP에서 BIVV001 정맥 주입의 안전성, 유효성, PK에 관한 3상 공개, 다기관 연구							
핵심 3상	EFC16293 (XTEND-1) 19.11.19-22.02.03	다국가, 다기관, 공개, 평행군	이전 FVIII 또는 동결 침전 제제 치료를 최소 150 일 간 투여받은 중증 A형 혈우병 12세 이상 환자 159명 A군(133명)	**투여방법** 8±2분간 느린 IV 주사 자가투여 시, 50kg 이하 환자는 최소 2분/바이알, 50kg 초과 시 1분/바이알	총52주	**<유효성>** **(1차)** A군(BIVV001 매주 예방요법)에서 ABR **(주요 2차)** -BIVV001 매주 예방요법 중 ABR 과 과거(즉, 시험 전) 예방요법 동안 ABR의 대상자 내 비교 - 비열등성 분석. -BIVV001 매주 예방요법 중	**<유효성>** **(1차)** Mean ABR: 0.71[95%CI: 0.52, 0.97] **(주요 2차)** -Mean difference: -2.30[95%CI: -3.49, -1.11], p<0.0001 -Rate ratio: 0.23[95%CI:0.13, 0.42], p<0.0001

			:시험 전 예방요법 중인 자로, BIVV001 예방요법을 받음 B군(26명): 시험 전 필요에 따른 치료를 받은 자로, 26주 간 BIVV001 필요 시 투여 요법을 받은 후 26주 간 BIVV001 예방요법을 받음.	**투여용량** 예방요법 50IU/kg 주1회 IV투여 -출혈 시 50IU/kg 단회 투여. 미개선 시, 2-3일마다 30 또는 50IU/kg 추가 투여 고려 -소수술 수술 전 50IU/kg 단회 투여 -대수술 수술 전 50IU/kg 단회 투여 및 2-3일마다 30 또는 50IU/kg 추가 투여할 수 있음		ABR 과 과거(즉, 시험 전) 예방요법 동안 ABR의 대상자 내 비교 - 우월성 분석. **(2차-통계적 검정)** -Haem-A-QoL 신체 건강 영역(기저 대비 52주차 변화) -PROMIS 통증 강도 3a 첫 번째 항목(즉, PAINQU6): 지난 7일간 가장 나빴던 통증 강도 점수(기저 대비 52주차 변화) -혈우병 관절 건강 점수(HJHS) 총점(기저 대비 52주차 변화) **(2차)** -AjBR -연간 BIVV001 소비량 - 출혈 에피소드를 치료하기 위한 주사 횟수 & 용량 **<안전성>** (2차) -AE, SAE, 신체검사, 활력징후, 실험실 검사, 면역원성, 색전성 및 혈전성 사건	**(2차-통계적 검정)** -LS mean: -6.74[95%CI: -10.13, -3.36], p=0.0001 -LS mean: -0.21[95%CI: -0.41, -0.02], p=0.0276 -LS mean: -1.54[95%CI: -2.70, -0.37], p=0.0101 **(2차)** -A군 Mean AjBR: 0.51[95%CI: 0.36, 0.72] -A군 평균(SD): 3131.75(4113.19IU/kg) -전체 1.0(0.2)회 & 51.18(10.00)IU/kg **<안전성>** (2차) -FVIII 에 대한 억제인자, 중대한 과민반응, 아나필락시스, 혈관 혈전 사건는 보고된 바 없음. -임상적으로 유의한 실험실 검사 이상, 활력징후 측정 결과는 발견되지 않음. -약물 중단 유발 TEAE 2건임(약물 관련 CD4 림프구 감소, 약물 미관련 골절) -연령, BMI, 인종, HIV 상태, HCV 상태, 지역에 따른 TEAE 보고 특이한 패턴이나 경향은 발견되지 않음.
[EFC16295(XTEND-Kids)] 12세 미만 중증 A형 혈우병 PTP에서 BIVV001 정맥 주입의 안전성, 유효성, PK에 관한 3상 공개, 다기관 연구							
3상	EFC16295 21.02.19-23.01.18	다 국가, 다기관, 공개, 단일군	이전 FVIII 또는 동결침전 제제 치료를 최소 150 일 (6-11세) 또는 50일(6세 미만) 간 받은 중증 A형 혈우병 12세 미만 환자 74명	**투여방법** 느린 IV 주사 10-<20kg: 최소 6분/바이알, 20-<30kg: 최소 3분/ 바이알 30kg 이상: 최소 2분/바이알 최대 총 주	총 52주	**<유효성>** **(2차)** -ABR -AjBR	**<유효성>** **(2차)** 전체 Mean ABR: 0.89 [95%CI: 0.56, 1.42] <6세 : 0.48 [95%CI: 0.30. 0.77] 6~<12세 : 1.33 [95%CI: 0.64. 2.76] 전체 Mean AjBR: 0.59 [95%CI: 0.27, 1.28] <6세 Mean AjBR: 0.19 [95%CI: 0.06. 0.62]

			6세 미만 38명 6-11세: 36명	입 시간: 15분 **투여용량** <u>예방요법</u> 50IU/kg 주1회 (6세 미만에서 투여 간격 1-2일 감소 가능) -출혈 시 50IU/kg 단회 투여. 미개선 시, 2-3일마다 30 또는 50IU/kg 추가 투여 고려 -소수술 수술 전 50IU/kg 단회 투여 -대수술 수술 전 50IU/kg 단회 투여 및 2-3일마다 30 또는 50IU/kg 추가 투여할 수 있음		-혈우병 관절 건강 점수(기저 대비 52주차 변화) -연간 BIVV001 소비량 - 출혈 에피소드를 치료하기 위한 주사 횟수 & 용량 등 **<안전성>** **(1차)** -억제인자 발생 **(2차)** -AE, SAE, 신체검사, 활력징후, 실험실 검사, 색전성 및 혈전성 사건	6~<12세 Mean AjBR: 0.99 [95%CI: 0.38. 2.60] 전체 평균 변화(SD): -0.6(6.0) <6세: 0.2(8.3) 6~<12세: -1.1(4.3) 전체 평균(SD): 3003.24 (394.01)IU/kg <6세: 3115.57(488.64)IU/kg 6~<12세: 2884.67 (207.88) IU/kg 전체 평균(SD): 1.25(0.62)회 & 63.02(33.26)IU/kg <6세 평균(SD): 1.12(0.33)회 & 52.29(15.84)IU/kg 6~<12세 평균(SD): 1.30(0.69) 회 & 66.9(37.01)IU/kg **<안전성>** **(1차)** 발생하지 않음. 전체 발생률 0.0%[95%CI: 0.0, 5.5] **(2차)** -중대한 과민반응, 아나필락시스, 혈관 혈전 사건는 보고된 바 없음. -임상적으로 유의한 실험실 검사 이상, 활력징후 측정 결과는 발견되지 않음. -사망 또는 약물 중단 유발 TEAE는 보고된 바 없음. -인종, 지역에 따른 TEAE 보고 특이한 패턴이나 경향은 발견되지 않음.
[LTS16294(XTEND-ed)] 중증 A형 혈우병 PTP에서 BIVV001 정맥 주입의 장기 안전성, 유효성에 관한 3상 공개, 다기관 연구							
3상	LTS16294 데이터 컷오프일: 23.1.17	다 국가, 다기관, 공개	총 260명 <u>A군(216명)</u>: 이전 BIVV001 임상시험을 완료한 환자 <u>B군(37명)</u>: 새로 BIVV001 예방요법	**투여방법** 느린 IV 주사 10-<20kg: 최소 6분/바이알, 20-<30kg: 최소 3분/ 바이알 30-55kg: 최소 2분/바이알	A군: 누적 노출일 최소 100일. 최대 4년간 시험 지속 가능 B, C군: 총 52주	**<유효성>** **(2차)** -ABR -관절 건강 결과 -연간 BIVV001 소비량 -삶의 질 평가 -수술 후 대상자 지혈 반응의 시험자/외과의 평가 -출혈 에피소드를 치료하기 위한 주사 횟수 & 용량 등 **<안전성>**	결과 보고서 제출하지 않음.

			을 시작하는 중국인 남성 PTP C군(7명): 새로 BIVV001 예방요법을 시작하고, 26주 내 대수술을 예정에 있는 남성 PTP	>55kg: 최소 1분/바이알 최대 총 주입 시간: 15분 **투여용량** EFC16293, 16295와 동일		**(1차)** -억제인자 발생 **(2차)** -AE, SAE, 신체검사, 활력징후, 실험실 검사, 색전성 및 혈전성 사건	
[242HA101(TDU16220)] 중증 A형 혈우병이 있는 성인 PTP 대상 BIVV001 단회 IV 투여 후 BIVV001의 안전성, 내약성, PK 평가를 위한 1/2a상 공개, 용량증량 연구							
1/2a상	242HA101 17.08.28-18.11.12 (미국 및 일본)	공개, 다기관, 용량증량	이전 FVIII 치료를 최소 150 ED 투여 받은 중증 A형 혈우병 18-65세 남성 환자 16명 저용량 코호트: 7명 고용량 코호트: 9명	**투여방법** 8±2분간 느린 푸시 IV 주사 **투여용량** 저용량 코호트: 25 IU/kg Advate 투여 후(wash out 기간: 최소 72 시간) 25 IU/kg BIVV001 투여 고용량 코호트: 65IU/kg Advate 투여 후(wash out 기간:최소 96 시간) 65 IU/kg BIVV001 투여	단회 투여 추적관찰 ~28일	**(1차)** **<안전성>** 병력, 수술력, 혈우병 이력, 신체검사, 활력징후, 체중, 병용약물 및 처치, AE, SAE, 실험실 검사, 면역원성	**<안전성>** -FVIII 에 대한 억제인자, 중대한 과민반응, 아나필락시스는 보고된 바 없음. -실험실 수치에서 임상적으로 의미 있는 이상 패턴은 관찰되지 않음. -BIVV001 치료 기간 동안 저용량과 고용량 코호트 간 TEAE 는 대체로 유사함.
[242HA102(TDR16219)] BIVV001 반복 투여의 제1상, 공개, 단일기관, 안전성, 내약성, PK 연구							
1/2a상	242HA102 18.10.10-19.04.12 (불가리아)	공개, 단일기관	이전 FVIII 치료를 최소 150 ED 투여 받은 중증 A형 혈우병 18-65세 남성 환자 24명	BIVV001 25IU/kg 또는 50IU/kg 주 1회 IV 주사 투여	22일 (총4회) 추적관찰 : 마지막 투여 후 28일	**(1차)** **<안전성>** 병력, 수술력, 혈우병 이력, 신체검사, 활력징후, 체중, 병용약물 및 처치, AE, SAE, 실험실 검사, 면역원성	**<안전성>** -FVIII에 대한 억제인자, 과민증, 아나필락시스 또는 혈관 혈전 사건에 대해 보고된 바 없음. -총 24 명 중 12 명(50.0%)이 TEAE 25건을 보고함. 가장 흔한 TEAE는 비염(16.7%), 관절통(8.3%), 상기

			50IU/kg 코호트: 10명 65IU/kg 코호트: 14명				도 감염(8.3%), 두통(8.3%)임. 대부분 경증임(중등증 2건). -시험약 관련 TEAE, 시험 중단을 초래한 TEAE, TESAE, 또는 사망은 보고되지 않음 -혈액학, 임상 화학, 응고 매개변수, 활력징후 매개변수 중 어느 것에서도 베이스라인 대비 의미 있는 변화가 관찰되지 않음. 잠재적으로 임상적으로 유의한 실험실 검사 이상, 활력징후 측정을 모두 검토한 결과, BIVV001 치료의 유해 영향은 발견되지 않음. -1명이 제50일(EOS) 방문 시 ADA 양성(Fc 성분에 대한 항체만 양성)임.
[PKM17085] 중증 A형 혈우병이 있는 성인 PTP에서 BIVV001, SHL, EHL FVIII의 단회 정맥 투여 이후 PK 평가를 위한 제1상 공개, 단일기관, 고정 순서 교차 시험							
1상	PKM17085 21.08.11-21.11.24	공개, 단일기관, 단일군, 3-기간, 고정 순서 교차	이전 FVIII 또는 동결침전제제 치료를 최소 150일 간 투여받은 중증 A형 혈우병 18-65세 남성 환자 13명	**투여방법** 모든 약물 8±2분간 느린 IV 주사 **투여용량** Advate 50IU/kg 단회 투여 -최소 4일→ Adynovi 50IU/kg 단회 투여 -최소 7일→ BIVV001 50IU/kg 단회 투여	각각 단회투여 추적관찰 :BIVV001 투여 후 28일	**(2차)** **<안전성>** 신체검사, 활력징후, AE, SAE, 실험실 검사, 면역원성	**<안전성>** -FVIII 에 대한 억제인자, 중대한 알레르기 반응, 아나필락시스 또는 혈관 혈전 사건 보고된 바 없음. -SAE, 약물 관련 또는 중증 AE, 시험 중재 영구 중단 또는 시험 참여 중단을 초래한 TEAE는 없음. -애드베이트 또는 애디노비 치료 기간 동안 실험실 또는 활력징후 매개변수에서 잠재적으로 임상적으로 유의한 이상 없음. -2명은 기저 시점 ADA 양성으로 평가 내내 지속됨. 1명은 모든 ADA 하위유형(VWF D'D3, FVIII, IgG1 Fc 및 XTEN 폴리펩티드)에 대해 음성이었고, 다른 대상자의 경우 애디노비 기간의 제 1일 평가를 제외한 대부분의 평가에서 FVIII에 대한 ADA 양성임. 치료로 증강된 ADA 결과는 없음. -1명은 치료 후 ADA 발생함(BIVV001 제 16일 양성(역가 <20[1/dil]). ADA 하위유형(VWF D'D3, FVIII, IgG1 Fc 및 XTEN 폴리펩티드)에 대해 모두 음성이었으며, 이

							후 EOS 평가 시 음성 평가 받음. 이 대상자에서 보고된 TEAE 없음.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[EFC16293] 12세 이상 중증 A형 혈우병 PTP에서 BIVV001 정맥 주입의 안전성, 유효성, PK에 관한 3상 공개, 다기관 연구

1) 개요

- 시험기간: 2019.11.19. - 2022.02.03.
- 시험목적(유효성 및 안전성)

  -(1차) BIVV001의 예방요법으로서 효능 평가

  -(2차) BIVV001의 예방요법, 출혈 치료제로서 효능 평가, 출혈 예방/치료 목적 BIVV001 의 소비량 평가, BIVV001 예방요법의 관절 건강 영향 평가, BIVV001의 QoL 영향 평가, BIVV001의 수술 후 관리에 대한 효능 평가, BIVV001의 안전성/내약성 평가

  -(탐색적)JADE 및/또는 HEAD- US를 이용해 초음파를 통한 관절 건강 구조 결과 평가, 신체활동과 PRO 평가에 대한 BIVV001 치료 영향 평가

2) 적합 기준

- 이전 FVIII 또는 동결침전제제 치료를 최소 150일간 투여받은 12세 이상 중증 A형 혈우병(내인성 FVIII 활성 수준 <1%, 즉 <1IU/dL 또는 중증 A형 혈우병을 유발하는 것으로 알려진 유전형이 문서화) 환자 중 억제인자 검사 양성 이력이 없고 스크리닝 검사에서 억제인자 음성인 자

  - B군: 시험 등록 전 지난 12개월 동안 최소 12건의 출혈 에피소드 또는 지난 6개월 동안 최소 6건의 출혈 에피소드가 있는 자

선정 기준	제외 기준
Participants are eligible to be included in the study only if all of the following criteria apply: **Age** 1. Participant must be equal to or greater than 12 years of age inclusive, at the time of signing the informed consent. **Type of participant and disease characteristics** 2. Severe hemophilia A, defined as <1IU/dL(<1%) endogenous FVIII activity as documented either by central laboratory testing at Screening or in historical medical records from a clinical laboratory demonstrating <1% FVIII coagulant activity (FVIII:C) or a documented genotype known to produce severe hemophilia A 3. Previous treatment for hemophilia A (prophylaxis or on demand) with any recombinant and/or	Participants are excluded from the study if any of the following criteria apply: **Medical conditions** 1. Any concurrent clinically significant liver disease that, in the opinion of the Investigator, would make the participant unsuitable for enrollment. This may include, but is not limited to cirrhosis, portal hypertension, and acute hepatitis. 2. Serious active bacterial or viral infection (other than chronic hepatitis or HIV) present within 30 days of Screening. 3. Other known coagulation disorder(s) in addition to hemophilia A. 4. History of hypersensitivity or anaphylaxis associated with any FVIII product 5. History of a positive inhibitor test defined as ≥0.6

plasma-derived FVIII, or cryoprecipitate for at least 150 EDs.

4. Current regimen includes one of the following:

- Prophylactic treatment regimen with a FVIII product or prophylactic emicizumab therapy for at least 6 months during the previous 12 months. Appropriate washout time needs to be taken into account.
- On-demand regimen with a FVIII product with a history of at least 12 bleeding episodes in the previous 12 months or at least 6 bleeding episodes in the previous 6 months prior to study enrollment.
  - On-demand participant is accepting to move to a prophylaxis treatment regimen after 26-week on-demand period.

5. Platelet count ≥100,000 cells/μL at Screening.
6. A participant known to be human immunodeficiency virus (HIV) antibody positive, either previously documented or identified from screening assessments, must have the following results prior to enrollment.
   a. CD4 lymphocyte count >200 cells/mm^3
   b. Viral load of <400 copies/mL

   Documented results of CD4 lymphocyte count and viral load will be accepted if samples were collected within 26 weeks prior to Screening or if samples were collected during Screening and evaluated by the central laboratory.

   Participants who have previously tested negative for HIV must have a repeat test by the central laboratory during Screening
7. Willingness and ability of the participant or surrogate (a caregiver or a family member ≥18 years of age) to complete training in the use of the study electronic Patient Diary(ePD) and to use the ePD throughout the study.

Sex

8. Male or Female

   Contraceptive use by men or women should be consistent with local regulations regarding the methods of contraception for those participating in clinical studies.

   a) Male participants

BU/mL, or any value greater than or equal to the lower sensitivity cut-off for laboratories with cut-offs for inhibitor detection between 0.7 and 1.0 BU/mL, or clinical signs or symptoms of decreased response to FVIII administrations. Family history of inhibitors will not exclude the participant.

6. Positive inhibitor result, defined as ≥0.6 BU/mL at Screening.
7. Abnormal renal function, defined as serum creatinine >2.0 mg/dL taken at Screening. For Italy-specific 7 requirements refer to Section 10.11.2.
8. Serum alanine aminotransferase (ALT) or aspartate aminotransferase (AST) >5 x upper limit of normal (ULN) taken at Screening.
9. Serum total bilirubin >3 x ULN, taken at Screening.

Prior/concomitant therapy

10. Vaccination within 30 days of Screening.
11. Treatment with acetylsalicylic acid (ASA) or non-NSAID anti-platelet therapies within 2 weeks prior to screening.
12. Treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) above the maximum dose specified in the regional prescribing information within 2 weeks prior to Screening.
13. Systemic treatment within 12 weeks prior to Screening with chemotherapy and/or other immunosuppressive drugs (except for the treatment of hepatitis C virus [HCV] or HIV). Use of corticosteroids is allowed, except for systemic corticosteroid treatment given daily or on alternate days for >14 days. Local, topical, and/or inhaled steroid use is permitted.

Prior/concurrent clinical study experience

14. Emicizumab use within the 20 weeks prior to Screening.
15. Previous enrolment in this study; participants who fail Screening may re-screen.
16. Treatment with an investigational product within 30 days or 5.5 half-lives prior to Screening, whichever is longer. For investigational products with a pharmacodynamic effect that persists

- No contraceptive measures required for this study.

b) Female participants

- A female participant is eligible to participate if she is not pregnant or breastfeeding, and at least one of the following conditions applies:

- Is not a woman of childbearing potential (WOCBP), as defined in Section 10.4

or

- Is a WOCBP and using an acceptable contraceptive method as described Section 10.4 during the intervention period (at a minimum until Safety Follow-up Call or Visit). The investigator should evaluate the effectiveness of the contraceptive method in relationship to the first dose of study intervention.

and

- A WOCBP must have a negative highly sensitive pregnancy test before the first dose of study intervention as described in Section 10.2. A serum pregnancy test should be performed at screening. For all other time points, the choice of the pregnancy test (urine or serum) is at the discretion of the Investigator.

Additional requirements for pregnancy testing during and after study intervention are located in Section 10.2.

The investigator is responsible for review of medical history, menstrual history, and recent sexual activity to decrease the risk for inclusion of a woman with an early undetected pregnancy.

Informed Consent

9. Capable of giving signed informed consent as described in Appendix 1 (Section 10.1) which includes compliance with the requirements and restrictions listed in the informed consent form (ICF) and in this protocol. [In countries where legal age of majority is above 18 years, a specific ICF must also be signed by the participant's legally authorized representative].
10. Ability of the participant or his or her legally authorized representative (eg., parent or legal

longer than the half-life, the maximal pharmacodynamic effect must return to baseline prior to Screening.

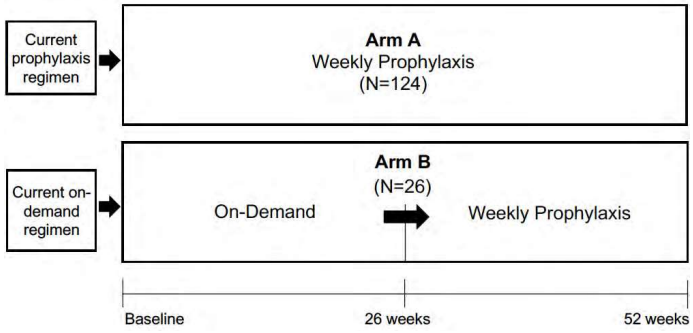
Other exclusions

17. Major surgery within 8 weeks prior to Screening. Major surgery is defined as any surgical procedure (elective or emergent) that usually, but not always, involves general anesthesia and/or respiratory assistance, in which a major body cavity is penetrated and exposed, or a substantial impairment of physical or physiological functions is produced (eg, laparotomy, thoracotomy, craniotomy, joint replacement, or limb amputation).
18. Individuals accommodated in an institution because of regulatory or legal order; prisoners or participants who are legally institutionalized.
19. Any country-related specific regulation that would prevent the participant from entering the study – see Appendix 10 (Section 10.11) (country specific requirements).
20. Participant not suitable for participation, whatever the reason, as judged by the Investigator, including medical or clinical conditions, or participants potentially at risk of noncompliance to study procedures.
21. Participants are dependent on the Sponsor or Investigator (in conjunction with Section 1.61 of the ICH-GCP Ordinance E6).
22. Participants are employees of the clinical study site or other individuals directly involved in the conduct of the study, or immediate family members of such individuals.
23. Sensitivity to any of the study interventions, or components thereof, or drug or other allergy that, in the opinion of the Investigator, contraindicates participation in the study. For additional France-specific exclusion criteria refer to Section 10.11.1.

guardian) to understand the purpose and risks of the study and provide signed and dated informed consent or assent (as applicable) and authorization to use protected health information in accordance with national and local participant privacy regulations.	

3) 투여 방법

- 치료군 배정: 시험 전 치료요법에 따라 두 시험군 중 하나에 배정됨. 이 시험은 대상자들이 치료 목표가 시험 전 요법과 일치하거나 더 우수할 것으로 예상되는 시험군에 배정되도록 설계됨. 시험 전 예방 치료를 받은 대상자는 52주 동안 BIVV001 50IU/kg 주 1회 투여하는 예방치료 A 군에 등록됨. 시험 전 필요에 따른 치료 요법을 받은 대상자는 26주 동안 BIVV001 50IU/kg을 필요시 투여하는 B군에 등록되었고 이후 26 주 동안 BIVV001 50IU/kg 주 1회 투여하는 예방 치료로 전환됨.
  - A군에 등록된 대다수 대상자는 OBS16221(시판 FVIII 대체요법을 최대 12개월 동안 투여받은 환자를 대상으로 한 관찰 연구)을 완료했으며 안정적인 시험 전 치료요법을 받고 있는 것으로 간주됨.



- 투여 경로: IV 투여
- 투여 속도: 대상자의 편안함 정도에 따라 8±2분간 천천히 IV 급속 주사함(slow push IV injection). 최소 투여 속도는 아래 표와 같음.

Table 7 - Home Injection: BIVV001 weight-based vial injection rate recommendations

Participant Weight	Minimum Injection Duration Per Vial
<=55 kg	2 minutes per vial
>55 kg	1 minute per vial

- 투여 용량:

Table 2 - BIVV001 dosing regimens in the Phase 3 program

Indication	Dosage	Frequency
Prophylaxis	50 IU/kg	Once weekly
Bleeding episode[a]	50 IU/kg	Single dose for all bleeding episodes. Additional and adjusted doses only after consultation with the Investigator based on the participant's clinical condition: If a bleeding episode did not improve, additional doses of 30 or 50 IU/kg every 2 to 3 days were to be considered. For minor/moderate bleeding episodes occurring within 2 to 3 days after a recent prophylactic dose, an initial 30 IU/kg dose could have also been used.
Minor surgery	50 IU/kg	Single dose prior to surgery
Major surgery, allowed after 6 EDs	50 IU/kg	Additional doses of 30 or 50 IU/kg every 2 to 3 days could have been administered.

•병용 약물: 시험 등록 전 최소 3주간 안정적이고 시험 기간 동안 용량 변경이 예상되지 않는 경우, 기존 의학적 상태에 따라 정기적으로 복용하던 약물은 유지함.

- 병용 금지 약물: 아세틸살리실산 또는 비 NSAID 항 혈소판 약제, 최대용량을 넘는 NSAIDs, 전신 화학항암요법 또는 면역억제제(C형 간염 또는 HIV 치료목적 제외), 스테로이드(전신 스테로이드의 경우 14일을 초과해서는 안 되고, 국소/외용/흡입용 스테로이드는 허용), 다른 FVIII 제제, 에미시주맙, 항응고제제(카테터 관류 및 단기 혈전색전증 예방을 위한 헤파린 사용 제외)

•투여를 잊을 시 지침: 바로 투여하며, 연속하는 두 예방 용량이 최소 72시간 간격을 유지하도록 함

4) 평가 변수

(1) 일상적 예방요법

- 연간 출혈 발생률(annualized bleeding rate, ABR)
  - 정의: (대상자가 경험한 총 출혈 에피소드 수)/(유효성 기간 총 일수) *365.25
  - 출혈 에피소드: 출혈의 첫 징후부터 시작하여 출혈 에피소드를 치료하기 위한 마지막 주사 후 72시간 이내에 종료된 에피소드임(ISTH 정의). 유형(외상성, 자발성), 위치(관절, 근육, 내부, 피부/점막)별로 요약되었으며, 모든 출혈(치료받음 및 치료받지 않음)에 대해서도 요약됨.
  - A군의 추정 ABR(일차 평가 변수), 과거 예방 치료와 BIVV001 예방 치료 사이 ABR 차이(주요 이차 평가 변수, OBS16221 참여 A군 대상), 예방요법과 필요에 따른 치료 사이 ABR 차이(B군)를 분석함.
- FVIII 활성 수준 유지
  - PK 자료는 새로운 FVIII 제제의 유효성에 대한 중요한 대리 평가변수로, A군에서 매주 예방요법의 투여 간격 종료 시 사전 지정된 항정 상태의 최저 FVIII 활성 수준을 1%, 5%, 10%, 15%, 20% 초과하여 유지한 대상자 수/비율을 요약함.
- 연간 BIVV001 소비량
  - 출혈 에피소드 예방 및 치료를 위한 연간 총 BIVV001 소비량(IU/kg)은 각 대상자에 대해 총 BIVV001 IU/kg을 유효성 기간의 총 일수로 나눈 값에 365.25를 곱해서 산출함.
- 관절 건강 결과
  - (혈우병 관절 건강 점수,HJHS) 혈우병성 관절병증의 일차 결과로 종종 사용되며, 신뢰도와 타당도는 성인 및 소아집단에서 광범위하게 시험됨. 숙련된 보건의료전문가가 발목, 무릎, 팔꿈치를 사용하여 굴곡, 신전, 운동 범위, 근력, 부종, 부종 지속기간, 마찰음, 보행, 통증 및 근육 위축을 평가하는 관절 건강의 확립된 기능 척도임. 8개 영역에 대한 6개 관절 점수(0-120)와 보행 점수(0-4)를 산출함(0-124, 0: 정상, 124: 가장 중증

질환). A군 HJHS 총점 및 영역 점수는 이차 지표로, B군 총점 및 영역 점수는 탐색적 지표로 평가됨.

- (연간 관절 출혈 발생률) 관절 출혈은 중증 혈우병 환자에게 만성 통증과 장애를 일으키는 주요 원인임.
- (표적 관절 해소) ISTH 기준에 따라 시험자가 평가함. 표적 관절은 연속 6개월간 3건 이상 자발성 출혈이 발생한 주요 관절(예: 고관절, 팔꿈치, 손목, 어깨, 무릎 또는 발목)로 정의됨. 12개월간 IMP에 노출되는 동안 해당 관절 출혈이 2건 이하 발생 시 해소 달성으로 간주함.

• 삶의 질

- (Haem-A-QoL/Haemo-QoL) 혈우병 삶의 질 설문지인 ≥17세 대상자용 Haem-A-QoL 및 <17세 대상자용 Haemo-QoL은 여러 상황에서 효용이 입증된 혈우병 전용 도구임. A군 Haem-A-QoL 총점과 신체 건강 영역 점수 변화는 이차 지표로, 군별 Haem-A-QoL/Haemo-QoL 총점 및 영역 점수 변화는 탐색적 지표로 평가됨.
- (PROMIS-도구) 은 대상자가 보고한 건강 상태를 신뢰할 수 있고 정확하게 측정하는 시스템임. 신체적, 정신적, 사회적 건강 측정을 포함하며 많은 만성 질환에 사용할 수 있음. 5개 도구(신체 기능, 소아 신체 활동, 통증 강도, 통증 간섭, 소아 통증 간섭)가 사용됨. 5점 리커트 답변 척도를 사용하며 신체 기증 측정 도구 외에 7일의 회상 기간 둠. A군 통증 강도 3a 변화, 신체 기능(≥18세) 변화는 이차 지표로, 군별 신체 기능(≥18세), 소아 신체 활동(<18세), 통증 간섭(≥18세), 소아 통증 간섭(<18세) 변화는 탐색적 지표로 평가됨.

(2) 출혈 에피소드 치료

• 출혈 에피소드를 치료하기 위한 주사 횟수 및 용량

- 출혈에 대한 치료가 더 이상 필요하지 않은 경우 출혈 에피소드 해소로 간주함.

• 출혈 에피소드에 대한 BIVV001 치료 반응

- 급성 출혈 치료의 ISTH 4점 평가 척도는 출혈 에피소드에 대한 BIVV001 치료의 대상자 반응을 평가하는 데 사용됨. 출혈 초기 치료 후 약 72시간 시점에 실시됨.

Table 5 - ISTH assessment of treatment of acute bleeds

Excellent	Complete pain relief within 8 h and/or complete resolution of signs of bleeding after the initial injection and not requiring any further replacement therapy for relief of persistent symptoms and signs in the same joint within 72 h
Good	Significant pain relief and/or improvement in signs of bleeding within approximately 8 h after a single injection, but requiring more than one dose of replacement therapy within 72 h for complete resolution
Moderate	Modest pain relief and/or improvement in signs of bleeding within approximately 8 h after the initial injection and requiring more than one injection within 72 h but without complete resolution
None	No or minimal improvement, or condition worsens, within approximately 8 h after the initial injection

• 의사의 전반적 평가(PGA)

- 베이스라인 후 예정된 각 방문 시, 4점 척도를 사용해 평가함.

Table 6 - Physician's global assessment

Excellent	• Bleeding episodes responded to fewer than or the usual number of injections or less than or the usual dose of FVIII, **OR** • The rate of breakthrough bleeding during prophylaxis was less than or equal to that usually observed.
Effective	• Most bleeding episodes responded to the same number of injections and dose, but some required more injections or higher doses, **OR** • There was a minor increase in the rate of breakthrough bleeding.
Partially effective	• Bleeding episodes most often required more injections and/or higher doses than expected, **OR** • Adequate breakthrough bleeding prevention during prophylaxis required more frequent injections and/or higher doses.
Ineffective	• Routine failure to control hemostasis or hemostatic control required additional agents.

(3) 수술 전후 관리

- 선택적/응급 수술은 시험자 결정에 따라, 대소술/소수술 분류는 아래 정의에 따라 분류됨
  - (대수술)주요 체강(예: 복부, 흉곽, 두개골)의 개방술, 관절 수술, 장기 제거, 일체의 어금니 또는 ≥3개 어금니 이외 치아 발치, 정상 해부학적 구조의 수술적 변경, 중간엽 장벽(예: 흉막, 복막, 경막) 통과 중 하나라도 필요한 모든 침습적인 수술 절차
  - (소수술)피부, 점막, 상피 결합 조직이 조작되는 침습적 수술 절차로서 대수술에 해당하지 않는 수술
- 대수술에 대해 다음의 평가 변수를 평가함.
  - ISTH 4 점 반응 척도에 근거한 수술 후 24시간에 수집된 BIVV001 치료에 대한 대상자 지혈 반응의 시험자/외과의 평가, 지혈을 유지하기 위한 주사 횟수 및 용량, 총 BIVV001 소비량, 혈액 성분 수혈 횟수 및 유형, 추정 출혈량.

(4) 안전성 평가 변수

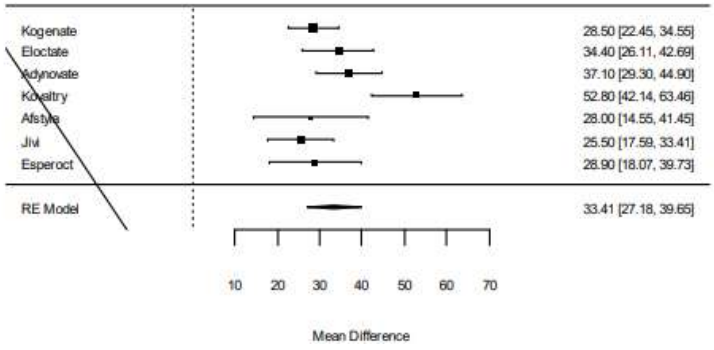
- AE, SAE, 신체검사, 활력징후, 실험실 검사, 면역원성, 색전성 및 혈전성 사건

5) 통계 분석 방법

(1) 표본 크기 계산

- 면역원성에 대한 허용 범위를 넘어선 위험을 배제하도록 표본 크기를 산출함.
  - 중도 탈락률 15% 가정 시, 예방요법군 대상자 124명은 최소 50일의 ED가 있는 104명의 평가 가능한 대상자를 제공하고, 그 중 ≤2명에서 억제인자 발생 시 95% 신뢰구간(CI)의 상한은 2003년 FDA 제 8인자 억제인자 워크숍에서 결정된 임계값인 6.8%를 제외하게 됨
- (일차 유효성 목적) A 군에서 평균 ABR 과 단측 97.5% CI로 추정된 BIVV001 매주 예방요법의 유효성 평가
  - Eloctate®에 대한 제 3상 시험에서 개별화된 예방요법군의 평균 ABR 은 2.9, 분산 인자는 2.3으로 추정됨(자사 자료). 평균 ABR 2.9, 분산 인자 2.3인 음이항 회귀모델에 대한 2000회의 시뮬레이션에 따르면, 중도탈락률을 15%로 가정할 때 124명의 표본 크기는 6보다 큰 ABR 을 배제하기 위한 신뢰구간 상한에서 90% 이상의 검정력을 제공함.
- (주요 이차 유효성 목적) A군(EFC16293에 6개월 이상 참여 및 OBS16221에서 예방요법에 대한 6개월 이상 과거 자료 보유)의 시험 전 예방요법 대비 BIVV001 매주 예방치료의 대상자 내 ABR 비교(비열등성 검정)
  - (비열등성 한계) 필요시 및 예방요법 치료군이 모두 포함된 재조합 FVIII 제제에 대한 제 3상 등록 시험의 메타분석에 따르면 필요시 및 예방치료 요법 간에 연간 평균 31건의 출혈이 감소한 것으로 추정됨. 이 치료 효과의 하한은 연간 27건의 출혈임. 치료 효과의 상당 부분(85%)을 유지하기 위해 고정 한계 접근법을 사용했을 때 비열등성 한계는 4가 됨(27*0.15).

Figure 2 - Forest plot for mean difference in annualized bleeding rates between on-demand and prophylaxis treatment regimens



- (비열등성 검정) 귀무가설(ABR 중앙값 차이가 비열등성 한계를 초과하거나 같음) 대 대립가설(ABR 중앙값 차이가 비열등성 한계보다 낮음)의 비열등성 검정의 경우, 63명의 표본 크기는 실제 쌍별 차이의 평균이 0, 비열등성 한계가 4, 쌍별 차이의 표준편차 10(사전지식이 없어 보수적 추정)인 경우 0.025 유의 수준에서 단측 쌍별 Wilcoxon 부호 순위 검정을 사용해 비열등성을 검출할 90% 검정력을 달성함. 중도탈락과 임상시험계획서 순응군의 사용을 고려하기 위해 관찰 연구 OBS16221에서 6개월 이상 참여를 완료한 75명 이상의 대상자가 A 군에 등록될 것임.

(2) 분석 대상

Table 3 - Populations for analyses

Population	Description
All-Enrolled Analysis Set	All participants who were enrolled in the study, regardless of whether they were dosed with study drug or not. Participants will be considered enrolled when the Investigator has verified that they are eligible according to the criteria in Section 5 of the protocol. Participant disposition and enrollment summaries will be based on the All-Enrolled Analysis Set.
Full Analysis Set (FAS)	All participants who receive at least one dose of study drug. All analyses of demographics, baseline characteristics, and efficacy will be based on the FAS, unless otherwise specified.
Per Protocol Set	A subset of the Full Analysis Set including participants who do not have important protocol deviations potentially impacting efficacy. The Per Protocol Set will be utilized for analysis of the key secondary efficacy endpoint, as well as sensitivity analysis of the primary endpoint.
Safety Analysis Set	The safety analysis set is the same as the full analysis set and will include all participants who receive at least one dose of study drug. All analyses of safety will be based on the Safety Analysis Set, unless otherwise specified.
PK Analysis Set (PKAS)	All participants who have completed adequate blood sample collection to assess key PK parameters, as determined by the PK scientist. All analyses of PK will be based on the PKAS, unless otherwise specified.
Sequential Pharmacokinetic Subgroup	All participants who have evaluable PK profiles for both the Baseline and Repeat PK profiles, as determined by the PK scientist.
Surgery Subgroup	All participants who have undergone major surgery after the first dose of study drug.

(3) 일차 유효성 분석

•(주요 분석) A군(FAS)에서 음이항 회귀모델을 통해 분석한 ABR의 97.5% 신뢰구간 상한이 ≤6*일 경우, 주1회 예방요법은 적절한 출혈 통제를 제공하는 것으로 간주됨

•(민감도 분석) Per Protocol Set(PPS) 분석 및 유효성 기간이 최소 26주인 FAS 분석

•(하위그룹 분석)

- 연령군: 12-17세, 18-64세, 65세 이상
- 기저 시점 출혈 표현형(지난 12개월간 출혈): 0건, >0-5건, >5-10건, >10건
- 스크리닝 시점 표적 관절 수: 없음, ≤중앙값, >중앙값
- 투여 및 투여 간격 순응도: <80%, ≥80%

* 현재 시판 FVIII 제제에 근거해 임상 시험 중 평균 ABR 은 일반적으로 연간 약 2~5건의 출혈 범위였지만 연간 6건의 출혈만큼 높을 수도 있으므로 임상 출혈 표현형의 다양성 고려함.

(4) 주요 이차 유효성 분석

•(비열등성 분석) 6개월 이상 EFC16293에 참여하고, 6개월 이상 과거 자료(OBS16221)가 있는 A군(PPS)에서 음이항 회귀모델을 통해 분석한 쌍별 ABR 차이(BIVV001 prophylaxis-historical prophylaxis)의 97.5% 신뢰구간 상한이 <4일 경우, BIVV001 주1회 예방요법은 과거 치료 대비 비열등한 것으로 간주됨

-(보조 분석) PPS에서 Wilcoxon 부호 순위 검정을 통해 쌍별 ABR 차이 중앙값에 대한 비열등성 분석을 진행함. Walsh 평균과 Hodges-Lehmann 추정치를 이용해 중앙값의 95% CI를 계산함.

• (우월성 분석) 비열등성 달성 시 우월성 분석을 진행함. FAS에서 음이항 회귀모델을 통해 분석한 쌍별 ABR 비(BIVV001 prophylaxis:historical prophylaxis)의 97.5% 신뢰구간 상한이 <1일 경우, BIVV001 주1회 예방요법은

과거 치료 대비 우월한 것으로 간주됨.

- (보조분석) FAS에서 음이항 회귀모델을 통해 분석한 쌍별 ABR 차이의 97.5% 신뢰구간 상한이 <0일 경우 BIVV001 예방요법이 과거 치료 대비 우월한 것으로 간주됨.

(5) 다른 이차 유효성 분석

- 일상적 예방요법 평가에 사용된 통계 방법
  - 모든 이차 유효성 지표는 따로 명시되지 않는 한 FAS 기반으로 분석하며, 모든 출혈에 대한 ABR을 제외하고 모든 출혈 지표는 치료된 출혈 에피소드에 기반함.
  - 다중성 문제를 해결하기 위해 계층적 검정 구조를 통해 이차 평가변수에 대한 제 1 종 오류를 통제함(α 수준은 0.05). 계층에 포함된 평가변수는 A 군에서 다음과 같은 순서로 측정됨:

1. 일차 평가변수: BIVV001 매주 예방요법 중 ABR.
2. 주요 이차 평가변수: BIVV001 매주 예방요법 중 ABR 과 과거(즉, 시험 전) 예방요법 동안 ABR 의 대상자 내 비교 - 비열등성 분석.
3. 주요 이차 평가변수: BIVV001 매주 예방요법 중 ABR 과 과거(즉, 시험 전) 예방요법 동안 ABR 의 대상자 내 비교 - 우월성 분석.
4. 선택된 이차 평가변수: Haem-A-QoL 신체 건강 영역 - 베이스라인부터 제52 주까지의 변화.
5. 선택된 이차 평가변수: PROMIS 통증 강도 3a 첫 번째 항목(즉, PAINQU6): 지난 7일간 가장 나빴던 통증 강도 점수 - 베이스라인부터 제 52 주까지의 변화.
6. 선택된 이차 평가변수: 혈우병 관절 건강 점수(HJHS) 총점 - 베이스라인부터 제52주까지의 변화.

6) 연구 결과

(1) 노출도 및 환자 참여상태

- 환자 참여상태

-총 149 명(93.7%)의 대상자가 시험을 완료했고 10명(6.3%)이 조기 중단함. 가장 빈번하게 보고된 시험 중단 사유는 금지된 병용 약물 사용과 동의 철회임(각각 3명[1.9%]).

n (%)	Arm A	Arm B		
	Prophylaxis (N=133)	On-Demand (N=26)	Prophylaxis (N=26)	Overall (N=159)
Number of participants in				
Full Analysis Set[a]	133 (100)	26 (100)	26 (100)	159 (100)
Participants with an efficacy period[b]	133 (100)	26 (100)	26 (100)	159 (100)
Safety Analysis Set[c]	133 (100)	26 (100)	26 (100)	159 (100)
Per-protocol Set[d]	129 (97.0)	25 (96.2)	25 (96.2)	154 (96.9)
PK Analysis Set[e]	133 (100)	26 (100)	26 (100)	159 (100)
Sequential PK subgroup[f]	17 (12.8)	0	0	17 (10.7)
Surgery subgroup[g, h]	10 (7.5)	0	1 (3.8)	13 (8.2)
Number of major surgeries	11	0	1	14
Participants with at least one minor surgery[h]	12 (9.0)	2 (7.7)	1 (3.8)	15 (9.4)
Number of minor surgeries	15	2	1	19
COVID19 non-impacted population[i]	132 (99.2)	26 (100)	26 (100)	158 (99.4)
Completion status				
Completed	124 (93.2)	26 (100)	25 (96.2)	149 (93.7)
Discontinued	9 (6.8)	0	1 (3.8)	10 (6.3)
Adverse event	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
Lost to Follow-Up	0	0	0	0
Protocol violation	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
Death	0	0	1 (3.8)	1 (0.6)
Consent withdrawn	3 (2.3)	0	0	3 (1.9)
Inability/Unwillingness to comply with protocol	0	0	0	0
Prohibited concomitant medications due to medical need as determined by investigator	3 (2.3)	0	0	3 (1.9)
Investigator decision	0	0	0	0
Withdrawal Criteria	0	0	0	0
Other	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)

Note: Percentages are based on the number of participants in the All-Enrolled Analysis Set. Participants are included in each study arm and treatment regimen they participated in for the duration of time on that regimen and, as such, may appear in more than one treatment regimen. Each participant is counted only once in the overall column.

a All participants who received at least one dose of study drug.
b FAS population with at least 1 day of treatment for episodic regimen or at least 2 prophylactic injections for prophylactic regimen.
c All participants who received at least one dose of study drug.
d A subset of FAS including participants who do not have important protocol deviations potentially impacting efficacy.
e Participants who have completed adequate blood sample collection to assess key PK parameters, as determined by the PK scientist.
f Participants who have evaluable PK profiles for both the baseline and repeat PK profiles, as determined by the PK scientist.
g Participants who have undergone major surgery after the first dose of study drug.
h Surgery reported after the last BIVV001 injection is not counted in the specific treatment arm and regimen, but counted in the overall column.
i Participants are without any major deviation related to COVID19.

PGM=PRODOPS/BIVV001/EFC16293/CSR_01/REPORT/PGM/disp_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/disp_t_i.rtf (05MAY2022 14:51)

그림 34 연구 참여자 분포

- 노출도
  - BIVV001 평균(SD) 투여 기간은 전체 49.64(8.34)주, A군 49.76(8.74)주, 필요에 따른 치료 B군 26.13(1.21)주, 예방치료 B군 22.89(6.00)주임. 총 ED 평균(SD) 일수는 전체 48.4(10.5), A군 50.9(9.1), 필요에 따른 치료 B군 11.9(4.3), 예방치료 B군 23.8(6.1)임.
  - 모든 BIVV001 예방요법 대상자에서 평균(SD) 투여 간격은 7.01(0.26)일, 평균(SD) 주당 BIVV001 용량은 51.28(2.13) IU/kg임.
  - 예방요법 투여 및 투여 간격 순응도 비율은 A군 99.65%, 97.42%; B군 99.86%, 98.71%임. 전체 대상자의 96.9%가 투여 및 투여 간격을 모두 준수함(A군 98.5%, B군88.5%).

- 프로토콜 일탈
  - 주요 프로토콜 일탈은 46명(28.9)에서 보고됨. 가장 흔한 일탈은 유효기간 만료 또는 온도 이탈 IMP 전달/투여와 관련됨(9명). 이 중 3명에게서만 약물과의 연관성을 찾기 어려운 사지 부상, 말초 부종, 치수염 등의 TEAE가 발생함. 2가지 주요 프로토콜 일탈이 1명(A군)에서 발생하였지만(다발성 근육통으로 등록 당시~연구 종료까지 prednisone 5mg/day 투여), 이는 유효성 및 안전성에 영향을 미치지 않을 것으로 여겨짐.
  - 유효성 평가에 영향을 미칠 수 있는 중요한 일탈은 5명(A군 4명, B군 1명)에서 일어남. A군은 금지된 약물을 병용했고(BIVV001 이외 FVIII 사용 3명, 아스피린 사용 1명), B군 1명은 시험 참여 이전에 예방요법을 받았지

만 필요시 치료(B군)에 배정됨.

⑵ 인구통계학적 특성

- 19개 국가/지역의 51개 기관에서 실시됨.

	Arm A	Arm B			
	Prophylaxis (N=133)	On-demand (N=26)	Prophylaxis (N=26)	Surgery Subgroup (N=13)	Overall (N=159)
Age (years)[a]					
Number	133	26	26	13	159
Mean (SD)	33.9 (15.3)	42.8 (11.7)	42.8 (11.7)	44.3 (12.8)	35.4 (15.1)
Median	34.0	39.0	39.0	46.0	35.0
Min ; Max	12 ; 72	23 ; 68	23 ; 68	12 ; 64	12 ; 72
12 - 17	25 (18.8)	0	0	1 (7.7)	25 (15.7)
18 - 64	104 (78.2)	25 (96.2)	25 (96.2)	12 (92.3)	129 (81.1)
>=65	4 (3.0)	1 (3.8)	1 (3.8)	0	5 (3.1)
Sex, n (%)					
Number	133	26	26	13	159
Male	132 (99.2)	26 (100)	26 (100)	13 (100)	158 (99.4)
Female	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.6)
Ethnicity, n (%)					
Number	132	26	26	13	158
Hispanic or Latino	12 (9.1)	13 (50.0)	13 (50.0)	1 (7.7)	25 (15.8)
Not Hispanic or Latino	112 (84.8)	13 (50.0)	13 (50.0)	9 (69.2)	125 (79.1)
Not reported due to confidentiality regulations	8 (6.1)	0	0	3 (23.1)	8 (5.1)
Race, n (%)					
Number	133	26	26	13	159
Asian	29 (21.8)	0	0	3 (23.1)	29 (18.2)
Black or African American	3 (2.3)	0	0	0	3 (1.9)
White	71 (53.4)	26 (100)	26 (100)	7 (53.8)	97 (61.0)
Not reported due to confidentiality regulations	26 (19.5)	0	0	3 (23.1)	26 (16.4)
Other	4 (3.0)	0	0	0	4 (2.5)
Region[b], n (%)					
Number	133	26	26	13	159
Asia/Pacific	33 (24.8)	0	0	4 (30.8)	33 (20.8)
Europe	67 (50.4)	14 (53.8)	14 (53.8)	5 (38.5)	81 (50.9)
North America	26 (19.5)	0	0	3 (23.1)	26 (16.4)
South America	7 (5.3)	12 (46.2)	12 (46.2)	1 (7.7)	19 (11.9)
Weight (kg)					
Number	133	26	26	13	159
Mean (SD)	78.00 (19.29)	80.80 (18.04)	80.80 (18.04)	77.31 (9.66)	78.46 (19.06)
Median	78.00	77.90	77.90	78.00	78.00
Min ; Max	33.9 ; 132.8	50.0 ; 119.5	50.0 ; 119.5	63.0 ; 100.0	33.9 ; 132.8
Body Mass Index(BMI) (kg/m2)					
Number	133	25	25	13	158
Mean (SD)	25.59 (5.00)	26.91 (5.56)	26.91 (5.56)	25.68 (1.50)	25.80 (5.10)
Median	25.51	26.35	26.35	25.47	25.74
Min ; Max	15.0 ; 39.8	16.7 ; 40.8	16.7 ; 40.8	22.6 ; 28.4	15.0 ; 40.8
< 25	57 (42.9)	9 (36.0)	9 (36.0)	3 (23.1)	66 (41.8)
>= 25 - < 30	52 (39.1)	9 (36.0)	9 (36.0)	10 (76.9)	61 (38.6)
>= 30	24 (18.0)	7 (28.0)	7 (28.0)	0	31 (19.6)

Note:
1: Percentages are based on the number of participants with non-missing data in the Full Analysis Set.
2: Participants are included in each study arm and treatment regimen (including surgery subgroup) they participated in for the duration of time or that regimen and, as such, may appear in more than one treatment regimen. Each participant is counted only once in the overall column.
a Age = year of informed consent - year of birth
b . Asia/Pacific includes Australia, Japan, Korea and Taiwan. Europe includes Belgium, Bulgaria, France, Germany, Greece, Hungary, Italy, Netherlands, Spain and the United Kingdom. North America includes Canada, Mexico, and the United States. South America includes Argentina and Brazil
PGM=PRODOPS/BIVV001/EFC16293/CSR_01/REPORT/PGM/demog_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/demog_t_i.rtf (05MAY2022 14:53)

그림 35 인구통계특성

- (혈우병 이력) 과거 문서화된 최저 FVIII 활성 수준≥1%인 환자 3명은 스크리닝 당시 중증 A형 혈우병에 해당하는 FVIII 수치와 유전형이 확인됨. FVIII 유전자형 분포는 중증 A형 혈우병 환자 집단을 대표했으며, 거의 절반이 인트론 22 역전(57 명[36.1%]) 및 무의미 돌연변이(15 명[9.5%])와 같은 억제인자 발생 위험 증가와 관련된 유전형을 가지고 있음. 시험 전 12개월 동안 보고된 평균(SD) 출혈 에피소드 건수 B 군(35.7[22.2]), A 군(3.2[5.4])임. 평균(SD) 관절 출혈(자발성 및 외상성 관절 출혈 모두 포함) 건수는 B 군 27.4(18.6), A군 2.3(4.5)임. 베이스라인 시 A군 26 명(19.5%), B군 23명(88.5%)이 1개 이상 표적 관절을 보고함. 평균(SD) HJHS 총점 A군 18.1(18.4), B군 26.3(13.2)임.

	Arm A	Arm B			
	Prophylaxis (N=133)	On-demand (N=26)	Prophylaxis (N=26)	Surgery Subgroup (N=13)	Overall (N=159)
Age at diagnosis of severe hemophilia (years) [a]					
Number	127	26	26	13	153
Mean (SD)	2.3 (5.5)	2.9 (4.6)	2.9 (4.6)	2.5 (3.6)	2.4 (5.4)
Median	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Min ; Max	0 ; 41	0 ; 23	0 ; 23	0 ; 12	0 ; 41
Family inhibitor history, n (%)					
Number	133	26	26	13	159
Yes	5 (3.8)	0	0	0	5 (3.1)
No	100 (75.2)	25 (96.2)	25 (96.2)	12 (92.3)	125 (78.6)
Unknown	28 (21.1)	1 (3.8)	1 (3.8)	1 (7.7)	29 (18.2)
Blood type, n (%)					
Number	133	26	26	13	159
A	37 (27.8)	8 (30.8)	8 (30.8)	4 (30.8)	45 (28.3)
B	11 (8.3)	2 (7.7)	2 (7.7)	3 (23.1)	13 (8.2)
AB	5 (3.8)	2 (7.7)	2 (7.7)	0	7 (4.4)
O	53 (39.8)	11 (42.3)	11 (42.3)	3 (23.1)	64 (40.3)
Unknown	27 (20.3)	3 (11.5)	3 (11.5)	3 (23.1)	30 (18.9)
Rh Factor, n (%)					
Number	133	26	26	13	159
Positive	93 (69.9)	20 (76.9)	20 (76.9)	8 (61.5)	113 (71.1)
Negative	13 (9.8)	3 (11.5)	3 (11.5)	2 (15.4)	16 (10.1)
Unknown	27 (20.3)	3 (11.5)	3 (11.5)	3 (23.1)	30 (18.9)
Lowest documented historical FVIII level (%), n (%)					
Number	133	23	23	13	156
<1%	131 (98.5)	22 (95.7)	22 (95.7)	13 (100)	153 (98.1)
>=1%	2 (1.5)	1 (4.3)	1 (4.3)	0	3 (1.9)
FVIII genotype, n (%)[b]					
Number	132	26	26	13	158
Intron 22 inversion	51 (38.6)	6 (23.1)	6 (23.1)	3 (23.1)	57 (36.1)
Intron 1 inversion	0	0	0	0	0
Frameshift	25 (18.9)	8 (30.8)	8 (30.8)	2 (15.4)	33 (20.9)
Missense	20 (15.2)	2 (7.7)	2 (7.7)	1 (7.7)	22 (13.9)
Nonsense	11 (8.3)	4 (15.4)	4 (15.4)	2 (15.4)	15 (9.5)
Large structural change (>50 bp)	9 (6.8)	1 (3.8)	1 (3.8)	3 (23.1)	10 (6.3)
Small structural change (<50 bp)	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.6)
Splice site change	2 (1.5)	3 (11.5)	3 (11.5)	0	5 (3.2)
Synonymous	0	2 (7.7)	2 (7.7)	0	2 (1.3)
N/A	13 (9.8)	0	0	2 (15.4)	13 (8.2)
HIV status, n (%)					
Number	133	26	26	13	159
Positive	17 (12.8)	3 (11.5)	3 (11.5)	4 (30.8)	20 (12.6)
Negative	116 (87.2)	23 (88.5)	23 (88.5)	9 (69.2)	139 (87.4)
Unknown	0	0	0	0	0
Hepatitis B (HBV) status, n (%)					
Number	133	26	26	13	159
Positive	16 (12.0)	3 (11.5)	3 (11.5)	3 (23.1)	19 (11.9)
Negative	117 (88.0)	23 (88.5)	23 (88.5)	10 (76.9)	140 (88.1)
Unknown	0	0	0	0	0
Hepatitis C (HCV) status, n (%)					
Number	133	26	26	13	159
Positive	39 (29.3)	18 (69.2)	18 (69.2)	7 (53.8)	57 (35.8)
Negative	94 (70.7)	8 (30.8)	8 (30.8)	6 (46.2)	102 (64.2)
Unknown	0	0	0	0	0
Vaccination within the past year, n (%)					
Number	133	26	26	13	159
Yes	25 (18.8)	2 (7.7)	2 (7.7)	5 (38.5)	27 (17.0)
No	108 (81.2)	24 (92.3)	24 (92.3)	8 (61.5)	132 (83.0)
If Yes, how many					
1	24 (96.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	5 (100)	25 (92.6)
2	1 (4.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	0	2 (7.4)
3	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0
>=5	0	0	0	0	0

그림 36 혈우병 이력 요약

- (병력 및 수술력) 이전 혈액제제 노출로 인한 관절 질병 및 혈액 매개 감염과 관련된 중증 A형 혈우병 환자 집단을 대표함. 대상자가 병력 또는 수술력을 보고한 가장 흔한 기관계 대분류(SOC)(대상자 >20%)는 근골격 및 결합 조직 장애(67.3%), 감염 및 기생충 감염(45.3%), 외과적 및 내과적 시술(39.6%), 각종 혈관 장애(21.4%), 각종 위장관 장애(20.8%)임.
- (이전/병용 약물) 대상자들은 다양한 혈우병 치료제에 노출됨(혈장 유래 FVIII (69.9%), 재조합 FVIII(74.5%), FVIII 동결침전제제(26.8%)). 대부분(81.6%) 시험 참여 전 12개월 이상 안정적인 혈우병 치료를 받고 있었음. 가장 자주 사용한 병용 약물은 파라세타몰(40.9%), 토지나메란(35.8%), 세레콕시브(15.7%)임. 혈우병 관련 통증 약물은 115명(72.3%)이 투여받음.

(3) 유효성

•일상적 예방요법에서의 유효성- 연간 출혈 발생률

a. (**일차 지표**) A군 추정 ABR

-(일차분석)BIVV001 50IU/kg 매주 예방요법으로 A 군에서 추정된 평균 ABR 은 0.71(95%CI: 0.52~0.97)이었고,

ABR 중앙값(Q1; Q3)은 0.00(0.00; 1.04)임. 단측 97.5% CI 의 상한은 사전 지정된 값인 6보다 훨씬 낮음.

-(민감도분석) ①PPS 대상 분석 결과: 평균 ABR 추정치 0.72[95% CI: 0.53, 0.98] ②유효성 기간이 최소 26주인 FAS 대상 분석 결과: 평균 ABR 추정치 0.71[95% CI: 0.51, 0.97]

-(하위그룹 분석) A군에서 관찰된 낮은 ABR은 연령군, 기저 출혈 표현형, 스크리닝 시 표적 관절 수, 투여 및 투여 간격 순응도를 포함한 모든 하위군에서 일관되게 나타남.

그림 37 Forest plot of ABR and 95% CI by subgroup analysis (FAS)

Subgroup	n[a]	Arm A Prophylaxis (N=133) mean ABR (95% CI)[b]	Forest Plot
Overall	133	0.71 (0.52; 0.97)	
Age group			
12-17 years	25	0.26 (0.11; 0.57)	
18-64 years	104	0.84 (0.60; 1.17)	
>=65 years	4	0.34 (0.05; 2.38)	
Bleeding phenotype at baseline (estimated bleeds in prior 12 months)			
0	44	0.31 (0.18; 0.54)	
>0-5	57	0.83 (0.51; 1.34)	
>5-10	14	1.26 (0.70; 2.27)	
>10	7	1.84 (0.51; 6.63)	
Number of target joints at screening			
None present	107	0.68 (0.48; 0.96)	
<=Median of number present	17	1.16 (0.55; 2.47)	
>Median of number present	9	0.27 (0.07; 1.09)	
Dosing and dosing interval compliance^			
Both dose and interval compliant	131	0.72 (0.53; 0.98)	
Dose compliant but interval not compliant	1	NC (NC, NC)	
Interval compliant but dose not compliant	0	NC (NC, NC)	
Neither dose nor interval compliant	0	NC (NC, NC)	

Note: Summaries are based on treated bleeds. The efficacy period reflects the sum of all intervals of time during which participants are treated with BIVV001 excluding periods of PK evaluations, surgery/rehabilitation (minor and major), and large injection intervals (>28 days).

a Number of participants with an efficacy period in each subgroup.

b Estimated using a negative binomial model with the total number of treated bleeding episodes during the efficacy period as the response variable and log-transformed efficacy period duration (in years) as an offset variable. Summary statistics are mean (95% CI).

^Participant is considered compliant if calculated compliance rate is at least 80%.

b. (**주요 이차 지표**) BIVV001 매주 예방요법 대 시험 전 예방요법의 대상자 내 비교

-(일차 분석)PPS에서 BIVV001 예방요법과 과거 예방요법 간 차이에 대한 단측 97.5% CI 상한(추정 평균 차이: -2.30[95% CI: -3.49, -1.11])이 비열등성 한계(4건)보다 작으므로 비열등성이 입증됨.

-(보조 분석) PPS에서 Wilcoxon 부호 순위 검정 결과 추정 평균 차이 -1.36([95% CI: -2.41, -0.57], p<0.0001)로 비열등성 한계보다 작음.

c. (**주요 이차 지표**) BIVV001 매주 예방요법 대 시험 전 예방요법의 대상자 내 비교

-(일차 분석)FAS에서 BIVV001 예방요법과 과거 예방요법 간 차이에 대한 단측 97.5% CI 상한(비율 비: 0.23[95% CI: 0.13, 0.42])이 사전 지정된 값(1)보다 작으므로 우월성이 확인됨.

-(보조 분석) FAS에서 BIVV001 예방요법과 과거 예방요법 간 차이에 대한 단측 97.5% CI 상한(추정 평균 차이: -2.27[95% CI: -3.44, -1.10])로 0보다 작음.

d. (이차 지표) 유형 및 위치별 ABR

-출혈 에피소드의 유형과 위치별로 평가했을 때도 일관된 ABR 감소가 나타남. B군에서 추정된 평균 AsBR(자발성) 및 AtBR(외상성)은 대상자가 예방치료로 전환된 후 필요에 따른 치료에 비해 감소함. B군에서 BIVV001 예방치료 동안 추정된 평균 AsBR 및 AtBR 은 A 군에서 관찰된 값에 근접함.

-A군, B군 모두에서 관절이 가장 흔한 출혈 위치임. A군에서 12~17세(25명) 대상자의 추정된 평균 AsBR, AtBR 은 18세 이상에 비해 약간 낮은 것으로 나타남.

e. (이차 지표) 모든 출혈 에피소드에 대한 ABR

-모든 출혈 에피소드(치료받음 및 치료받지 않음)를 기준으로 한 추정 ABR은 BIVV001 예방치료에서 낮았으며, 이는 치료받은 출혈만을 사용한 일차 평가변수의 결과와 일치함.

f. (이차 지표) 매주 예방치료와 필요에 따른 치료의 대상자 내 ABR비교

-B군(26명)에서 대상자 내 ABR 비교 결과, 필요에 따른 치료 대비 예방치료에서 임상적으로 중요한 ABR 감소가 나타남(비율 비 0.03[95% CI: 0.02, 0.07]), 이는 임상적으로 중요한 97% 감소에 해당함(95%CI: 93%, 98%). B군에서 예방치료 동안 평균 ABR은 A군에서 관찰된 값에 근접함.

g. (이차 지표)사전 지정 수준을 초과한 FVIII 활성 유지 대상자 비율

-A군에서 50IU/kg BIVV001 1회 투여 후 168±5시간 이내에 베이스라인 후 최저 샘플을 채취한 103명 중 FVIII 활성 수준 >5% 유지 102명(99.0%), >10% 유지 86명(83%) >15% 유지 42명(40.8%) >20% 유지 18명(17.5%)임.

•일상적 예방요법에서의 유효성- 관절 건강 결과

a. (이차 지표) 연골 관절 출혈 발생률

-치료군에 관계없이 AjBR은 ABR와 일치함. B군에서 필요시 투여에서 예방요법으로 전환한 대상자에서 AjBR의 임상적으로 중요한 감소가 있었음(비율 비: 0.04[95% CI: 0.01 ~ 0.08]). 추정된 평균 AjBR은 12~17세에서 18세 이상 대비 더 낮은 것으로 나타남.

b. (이차 지표) 혈우병 관절 건강 점수

-A군에서 MMRM 모델을 사용해 분석한 결과 기저 대비 52주차 통계적으로 유의한 HJHS 총점 개선(LS 평균 변화: -1.54[95% CI: -2.70, -0.37]; p =0.0101)이 나타남.

c. (이차 지표) 표적 관절 해소

-기저 기점 A군 26명은 총 80개의 표적 관절을 보고함. 이 중 최소 12개월간 예방요법에 노출된 14명에서 기저 시점에 보고된 45개의 표적관절이 52주차에 모두 해소됨.

•일상적 예방요법에서의 유효성- 삶의 질 평가

a. (이차 지표) Haem-A-QoL 신체 건강 점수

-17세 이상 A군(98명)에서 MMRM 모델을 사용해 분석한 결과 기저 대비 52주차 Haem-A-QoL 신체 건강 점수 평균 변화는 -6.74(95% CI: -10.13 ~ -3.36; p=0.0001)임.

b. (이차 지표) PROMIS 통증 강도 및 신체 기능

-A군에서 MMRM 모델을 사용해 분석한 결과, 기저 대비 52주차 PROMIS 통증 강도 3a 의 지난 7일간 가장 나쁜 점수였던 통증 강도(PAINQU6, PROMIS 통증 강도 3a 첫 번째 항목)의 추정된 LS 평균 변화는 -0.21([95% CI: -0.41, -0.02], p=0.0276)임.

-PROMIS-SF 신체 기능 6b T 점수는 일상생활 활동 수행능력을 반영함. A군 18세 이상 대상자에서 평균 신체 기능 T 점수가 기저 대비 52주차 개선 경향을 시사함(평균[SD] 변화:0.62[4.77]). 18세 미만 대상자의 결과에서도 신체 활동 8a T 점수가 0.88(10.66)로 개선을 나타냄.

•일상적 예방요법에서의 유효성- 연간 BIVV001 소비량(2차 지표)

-유효성 기간 동안 대상자당 연간 평균(SD) BIVV001 소비량 A군 3131.75(4113.19)IU/kg, 필요에 따른 치료를 받은 B군 1135.32(404.94) IU/kg, 예방치료 전환 후 2751.54(88.26) IU/kg임.

• 출혈 에피소드 치료의 유효성

a. (이차 지표) 출혈 에피소드를 치료하기 위한 BIVV001의 주사 횟수 및 용량

-두 치료군에서 총 362건의 출혈은 BIVV001 치료를 받음. ≤3회 주사로 모든 출혈 에피소드가 조절됨(3회 주사 1건(0.3%), 2회 주사 11건(3.0%), 1회 주사 350건(96.7%)). 출혈 에피소드당 평균(SD) 총용량은 51.18(10.00)IU/kg 임. 주사 횟수 및 평균 용량은 A군과 B군 간 대체로 유사함.

b. (이차 지표) 출혈 에피소드에 대한 BIVV001 치료의 대상자 반응 평가

-두 치료군에서 유효성 기간 동안 362건의 출혈을 치료하기 위해 375회의 BIVV001 주사가 투여되었으며, 이 중 334건이 반응에 대해 평가됨. Excellent(71.6%), Good(23.4%), Moderate(4.2%), None(0.9%)로 평가됨. 반응이 없다고 보고한 3명 중 2명은 후속 주사가 필요하지 않았고, 1명은 1회의 후속 주사가 필요했음. 출혈 에피소드 치료를 위한 첫 번째 주사를 기준으로 한 분석은 비슷한 결과를 보임.

c. (이차 지표) 출혈 에피소드에 대한 BIVV001 치료의 대상자 반응에 대한 의사의 전반적 평가

-의사가 평가한 출혈 에피소드의 BIVV001 치료에 대한 A군 반응은 Excellent(95.7%), Effective(4.3%)로 평가됨. 필요에 따라 치료받은 B군 반응은 Excellent(96.1%), Effective(3.9%)로, 예방치료를 받은 B군 반응은 Excellent(93.2%), Effective(6.8%)로 평가됨. partially effective 또는 ineffective 평가는 없었음.

- 수술 전후 관리의 유효성

-총 13명의 환자(A군 12명, B군 1명)에서 14건의 대수술이 보고됨. 2명의 환자는 마지막 BIVV001 투여 후 수술을 진행해 분석에 포함되지 않음.

a. (이차 지표) BIVV001 치료에 대한 대상자 지혈 반응의 시험자/외과의 평가

Table 26 - Summary of Investigators'/Surgeons' assessment of participant's hemostatic response to BIVV001 treatment - Surgery subgroup

	Surgery subgroup (N=13)
Number of major surgeries	12
Assessment of response, n (%)	
Excellent or Good	12 (100)
Excellent (=1)	12 (100)
Good (=2)	0
Fair (=3)	0
Poor/none (=4)	0
Number	12
Mean (SD)	1.0 (0.0)
Median	1.0
Q1 ; Q3	1.0 ; 1.0
Min ; Max	1 ; 1

Note:
1: Percentages are based on the number of major surgeries with assessments.:
2: The analysis in the table body is based on the major surgeries conducted during the treatment regimen, excluding the surgeries conducted after the last BIVV001 dosing. Those excluded major surgeries are counted in the capital N in the header.

b. (이차 지표) 지혈을 유지하기 위한 주사 횟수 및 용량

-12건 대수술 중 11건이 수술 전 50IU/kg 단회 투여가 필요함(1건은 기존 예방요법만 투여) 주사 당 평균(SD) 용량은 41.65(15.21)IU/kg임.

c. (이차 지표) 총 BIVV001 소비량

-수술 전 부하용량 투여일(D-1 또는 D0)부터 수술 14일 후(D14)까지 소비량이 기록됨. 평균(SD) 총 BIVV001 소비량은 D-1~D0, D1~D3, D4~D14, D-1~D14에 각각 41.65(15.21) IU/kg, 41.75(27.36)IU/kg, 113.65(31.63)IU/kg, 166.71(72.48)IU/kg임.

-평균(SD) BIVV001 주사 횟수는 D-1~D0, D1~D3, D4~D14, D-1~D14에 각각 1.0(0.0), 1.1(0.4), 2.4(0.7), 3.8(1.5)임.

d. (이차 지표) 혈액 성분 수혈 횟수 및 유형

- 수혈이 필요하지 않음

e. (이차 지표) 추정 출혈량

-(수술 중) 정보가 보고된 6명 중 1명은 출혈이 없었고, 5명은 10(좌측 팔꿈치 기기 제거)~500mL(고관절 치환술) 출혈을 보고함. 평균(SD) 추정 출혈량은 143.33(189.38)mL임.

-(수술 후) 정보가 보고된 9명 중 6명은 출혈이 없었고, 3명은 각각 90mL(무릎 전치환술), 100mL(골 고정체 제거술), 400mL(고관절 치환술) 출혈을 보고함. 평균(SD) 수술 후 출혈량(수술 끝난 다음날~퇴원일) 65.56(132.01)mL임.

[EFC16295] 12세 미만 중증 A형 혈우병 PTP에서 BIVV001 정맥 주입의 안전성, 유효성, PK에 관한 3상 공개, 다기관 연구

1) 개요

- 시험기간: 2021.02.19. - 2023.01.18.
- 시험목적(유효성 및 안전성)

  -(1차) BIVV001의 안전성 평가(억제인자 발생)

  -(2차) BIVV001의 예방요법, 출혈 치료제로서 효능 평가, 출혈 예방/치료 목적 BIVV001 의 소비량 평가, BIVV001 예방요법의 관절 건강 영향 평가, BIVV001의 QoL 영향 평가, BIVV001의 수술 전후 관리에 대한 효능 평가, BIVV001의 안전성/내약성 평가

  -(탐색적)보호자 및/또는 환자가 보고하는 임상 결과 평가와 의료 자원 이용에 대한 BIVV001 치료 영향 평가

2) 적합 기준

- 이전 FVIII 또는 동결침전제제 치료를 최소 50일(<6세) 또는 150일(≥6세)간 투여받은 12세 미만 중증 A형 혈우병(내인성 FVIII 활성 수준 <1%, 즉 <1IU/dL 또는 중증 A형 혈우병을 유발하는 것으로 알려진 유전형이 문서화) 환자 중 억제인자 검사 양성 이력이 없고 스크리닝 검사에서 억제인자 음성인 자

선정 기준	제외 기준
Participants are eligible to be included in the study only if all of the following criteria apply: **Age** 1. Participant must be younger than 12 years of age, at the time of signing the informed consent. **Type of participant and disease characteristics** 2. Severe hemophilia A defined as <1 IU/dL (<1%) endogenous FVIII as documented either by central laboratory testing at Screening or in historical medical records from a clinical laboratory demonstrating <1% FVIII coagulant activity (FVIII:C) or a documented genotype known to produce severe hemophilia A. 3. Previous treatment for hemophilia A (prophylaxis or on-demand) with any recombinant and/or plasma-derived FVIII, or cryoprecipitate for at least 150 EDs for patients aged 6-11 years and above 50 EDs for patients aged <6 years. 4. For the PK subgroup only: existing PK information with the participant's pre-study FVIII product (t1/2 and IR) should be available, or alternatively, historic PK assessments deemed adequate for calculating t1/2 and IR PK by the Sanofi PK scientist. 5. Platelet count ≥100,000 cells/μL at Screening.	Participants are excluded from the study if any of the following criteria apply: **Medical conditions** 1. Serious active bacterial, viral or fungal infection (other than chronic hepatitis or HIV) present within 30 days of Screening. 2. Other known coagulation disorder(s) in addition to hemophilia A. 3. History of hypersensitivity or anaphylaxis associated with any FVIII product 4. History of a positive inhibitor test defined as ≥0.6 BU/mL, or any value greater than or equal to the lower sensitivity cut-off for laboratories with cut-offs for inhibitor detection between 0.7 and 1.0 BU/mL, or clinical signs or symptoms of decreased response to FVIII administrations. Family history of inhibitors will not exclude the participant. 5. Positive inhibitor result, defined as ≥0.6 BU/mL at Screening. 6. Active renal disease (per the discretion of the Investigator and medical records) at Screening. 7. Active hepatic disease (per the discretion of the Investigator and medical records) at Screening. **Prior/concomitant therapy** 8. Treatment with non-steroidal anti-inflammatory

6. A participant known to be human immunodeficiency virus (HIV) antibody positive, either previously documented or identified from screening assessments, must have the following results prior to enrollment.
   a. CD4 lymphocyte count >200 cells/mm^3
   b. Viral load of <400 copies/mL
   Documented results of CD4 lymphocyte count and viral load will be accepted if samples were collected within 26 weeks prior to Screening or if samples were collected during Screening and evaluated by the central laboratory.
   Participants who have previously tested negative for HIV must have a repeat test by the central laboratory during Screening
7. Willingness and ability of caregiver to complete training in the use of the study electronic Patient Diary(ePD) and to use the ePD throughout the study.

Weight

8. Weight abovr or equal to 10kg

Sex

9. Male

No contraceptive measures required for this study.

Informed Consent

10. Ability of the participant or his legally authorized representative (eg, parent or legal guardian) to understand the purpose and risks of the study and provide signed and dated informed consent or assent (as applicable) and authorization to use protected health information in accordance with national and local participant privacy regulations.

drugs (NSAIDs) above the maximum dose specified in the regional prescribing information within 2 weeks prior to Screening.

9. Treatment with acetylsalicylic acid (ASA) or non-NSAID anti-platelet therapies within 2 weeks prior to screening.
10. Systemic treatment within 12 weeks prior to Screening with chemotherapy and/or other immunosuppressive drugs (except for the treatment of hepatitis C virus [HCV] or HIV). Use of corticosteroids is allowed, except for systemic corticosteroid treatment given daily or on alternate days for >14 days. Local, topical, and/or inhaled steroid use is permitted.
11. Emicizumab use within the 20 weeks prior to Screening.

Prior/concurrent clinical study experience

12. Previous enrolment in this study; participants who fail Screening may re-screen.
13. Treatment with an investigational product within 30 days or 5.5 half-lives prior to Screening, whichever is longer. For investigational products with a pharmacodynamic effect that persists longer than the half-life, the maximal pharmacodynamic effect must return to baseline prior to Screening.

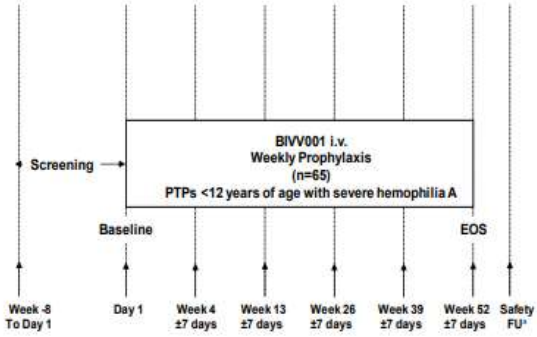
Other exclusions

14. Major surgery within 8 weeks prior to Screening. Major surgery is defined as any surgical procedure (elective or emergent) that usually, but not always, involves general anesthesia and/or respiratory assistance, in which a major body cavity is penetrated and exposed, or a substantial impairment of physical or physiological functions is produced (eg, laparotomy, thoracotomy, craniotomy, joint replacement, or limb amputation).
15. Any country-related specific regulation that would prevent the participant from entering the study
16. Participant not suitable for participation, whatever the reason, as judged by the Investigator, including medical or clinical conditions, or participants potentially at risk of noncompliance to study procedures.
17. Participants are employees of the clinical study site or other individuals directly involved in the conduct of the study, or immediate family members of such individuals.
18. A Sensitivity to any of the study interventions, or components thereof, or drug or other allergy that, in the opinion of the Investigator, contraindicates participation in the study.

3) 투여 방법

- 단일군: 52주간 BIVV001 50IU/kg 주 1회 투여

Figure 1 - Study schema



Abbreviations: EOS = end of study; FU = follow-up; IV = intravenous; PTP = previously treated patient.
a The safety follow-up call or visit will occur 2 to 3 weeks after the last dose of BIVV001, unless the participant enrolls in the open-label extension study.

- 투여 경로: IV 투여
- 투여 속도: 대상자의 편안함 정도에 따라 천천히 IV 급속 주사함(slow push IV injection). BIVV001 제제에는 수크로스가 포함되어 있으며 나열된 주사 지속 시간은 수크로스 함유 정맥 내 면역글로불린 제제에 대한 권장 사항과 일치함.

Table 6 - BIVV001 weight-based vial and injection rate recommendations

Participant weight	Minimum injection duration per vial	Maximum total injection time
10-<20 kg	6 minutes per vial	15 min
20-<30 kg	3 minutes per vial	15 min
≥30 kg	2 minutes per vial	15 min

- 투여 용량:

Table 7 - Intravenous BIVV001 treatment

Indication	Dosage	Frequency
Prophylaxis	50 IU/kg	Once weekly
Bleeding episode[a]	50 IU/kg	Single dose for all bleeding episodes. Additional and adjusted doses only after consultation with the Investigator: If a bleeding episode does not improve, additional doses of 30 or 50 IU/kg every 2 to 3 days may be considered. For minor/moderate bleeding episodes within 2 to 3 days of a recent prophylactic dose, a 30 IU/kg dose may also be used.
Minor surgery	50 IU/kg	Single dose prior to surgery
Major surgery, only allowed after 6 EDs	50 IU/kg	Additional doses of 30 or 50 IU/kg every 2 to 3 days may be administered.

- 병용 약물: 시험 등록 전 최소 3주간 안정적이고 시험 기간 동안 용량 변경이 예상되지 않는 경우, 기존 의학적 상태에 따라 정기적으로 복용하던 약물은 유지함.
  - 병용 금지 약물: 아세틸살리실산 또는 비 NSAID 항 혈소판 약제, 최대용량을 넘는 NSAIDs, 전신 화학항암요법 또는 면역억제제(C형 간염 또는 HIV 치료목적 제외), 스테로이드(전신 스테로이드의 경우 14일을 초과해서는 안 되고, 국소/외용/흡입용 스테로이드는 허용), 다른 FVIII 제제, 에미시주맙, 항응고제제(카테터 관류 및 단기 혈전색전증 예방을 위한 헤파린 사용 제외)

•투여를 잊을 시 지침: 바로 투여하며, 연속하는 두 예방 용량이 최소 72시간 간격을 유지하도록 함

4) 평가 변수

(1) 일차 안전성 평가 변수

•억제인자 발생률

(2) 이차 유효성 평가 변수

•예방요법의 유효성을 평가하는 데 사용된 평가변수는 소아 시험 EFC16295 및 성인 및 청소년 대상의 핵심 시험 EFC16293 모두에서 본질적으로 동일함.

• 삶의 질

- (Haemo-QoL) 혈우병 삶의 질 설문지인 <17세 대상자용 Haemo-QoL은 여러 상황에서 효용이 입증된 혈우병 전용 도구임. 대상자의 연령(4~7 세 또는 8~<12 세)에 따라 두 가지 버전의 Haemo-QoL 설문지를 사용함. 각 연령군에 대해 대상자용 설문지 1 개와 부모용 설문지 1개가 있음. Haemo-QoL 총점과 신체 건강 영역 점수 변화는 이차 지표로 평가됨.

(3) 안전성 평가 변수

•AE, SAE, 신체검사, 활력징후, 실험실 검사, 색전성 및 혈전성 사건

5) 통계 분석 방법

(1) 표본 크기

• 임상적 고려 사항을 기반으로 함. Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products(EMEA/CHMP/BPWP/144533/2009 rev.2)에 근거해 시험 종료 시 최소 50일의 ED 가 있는 50명 이상의 대상자를 확보하기 위해 약 65명의 대상자 등록을 계획함. 각 연령 코호트(<6세, 6~<12세)에 최소 12명의 PK 분석군이 포함될 수 있도록 함. 시험을 완료했거나 시험 종료 시 남아 있는 모든 적합한 대상자는 연장 시험(LTS16294)에 참여하도록 요청받음.

(2) 분석 대상

•공식적인 비교 분석이나 가설 검정이 계획되어 있지 않으므로 기술 통계 분석만 제공함.

Table 12 - Populations for analyses

Population	Description
Screened	All participants who sign the ICF
Full Analysis Set	All participants who take at least 1 dose of study intervention
Safety Analysis Set	The safety analysis is the same as the Full Analysis Set and will include all participants who receive at least one dose of study drug
PK Analysis Set	All participants who have completed adequate blood sample collection to assess key PK parameters, as determined by the PK scientist.

Abbreviations: ICF = informed consent form; PK = pharmacokinetics.

(3) 일차 안전성 지표

•(억제인자 발생) 두 차례(2-4주 간격 얻어진 혈액샘플) Nijmegen-modified Bethesda assay 결과 모두 억제인자 ≥ 0.6BU/mL인 경우를 의미함: high(≥5.0 BU/mL), low(0.6 ~<5.0 BU/mL)

•(일차분석) 메인 분석에서 발생(Incidence) 계산 시 분자는 투여 횟수 관계없이 첫 BIVV001 투여 후 억제인자 발생한 사람 수임. 분모는 최소 50 ED 투여 후 유효한 억제인자 검사 결과가 있는 사람(억제인자 미발생자 포함) 또는 억제인자가 발생한 사람 수임. 추가적으로 최소 25 ED 투여 후 유효한 억제인자 검사 결과가 있는

사람 또는 모든 유효한 억제인자 검사 결과가 있는 사람을 분모로 포함한 분석도 진행함. 각 억제인자 발생에 대해 Clopper-Pearson 방법을 이용해 95% CI가 계산됨.

$$\frac{\text{Number of participants with an inhibitor}}{\text{Number of participants reaching ED milestone or who have an inhibitor}}$$

•(보조분석)

- 억제인자 유형(Low, High)에 따라 최소 1, 25, 50ED 투여 후 유효한 억제인자 검사결과가 있는 사람을 분모로 포함한 분석
- 두 검사 결과의 억제인자 유형(Low, High)이 상이할 경우, 한 번 더 검사를 수행해 2/3를 기록한 유형 결과를 따름

(4) 이차 유효성 분석

•모든 이차 유효성 분석은 따로 명시되지 않는 한 FAS에 대해 연령 코호트별 기술적 통계 요약을 제공함.

6) 연구 결과

(1) 노출도 및 환자 참여상태

• 환자 참여상태

-총 72명(97.3%)의 대상자가 시험을 완료했고 6세미만 2명(2.7%)이 조기 중단함. 중단 사유는 각각 채혈에 대한 두려움과 기저 시점 억제인자 양성 결과임.

Table 6 - Participant disposition - All-Enrolled Analysis Set

	Age cohort		
n (%)	<6 years (N=38)	6 to <12 years (N=36)	Overall (N=74)
Number of participants			
Full Analysis Set [a]	38 (100)	36 (100)	74 (100)
Participants with an efficacy period [b]	38 (100)	36 (100)	74 (100)
Safety Analysis Set [c]	38 (100)	36 (100)	74 (100)
Per-protocol Set [d]	38 (100)	36 (100)	74 (100)
PK Analysis Set [e]	19 (50.0)	18 (50.0)	37 (50.0)
Surgery subgroup [f]	2 (5.3)	0	2 (2.7)
Number of major surgeries	2	0	2
Participants with at least one minor surgery	3 (7.9)	5 (13.9)	8 (10.8)
Number of minor surgeries	3	6	9
COVID19 non-impacted population [#]	38 (100)	36 (100)	74 (100)
Completion status			
Completed	36 (94.7)	36 (100)	72 (97.3)
Discontinued	2 (5.3)	0	2 (2.7)
Adverse event	0	0	0
Lost to Follow-Up	0	0	0
Protocol violation	0	0	0
Death	0	0	0
Consent withdrawn	0	0	0
Inability/Unwillingness to comply with protocol	0	0	0
Prohibited concomitant medications due to medical need as determined by investigator	0	0	0
Investigator decision	0	0	0
Withdrawal Criteria	0	0	0
Other	2 (5.3)	0	2 (2.7)

Note 1: Percentages are based on the number of participants in the All-Enrolled Analysis Set.
[a] All participants who received at least one dose of study drug. [b] FAS participants with at least 2 prophylactic injections.
[c] All participants who received at least one dose of study drug.
[d] A subset of FAS including participants who do not have important protocol deviations potentially impacting efficacy.
[e] Participants who have completed adequate blood sample collection to assess key PK parameters, as determined by the PK scientist.
[f] Participants who have undergone major surgery after the first dose of study drug.
[#]Participants are without any major deviation related to COVID19.

- 노출도
  - 39주 이상 치료 받은 환자 98.6%(73명), 52주 이상 치료 받은 환자 75.7%(56명)임. BIVV001 평균(SD) 투여 기간은 전체 51.08(6.15)주, <6세 코호트 51.2(8.6)주, 6~<12세 코호트 53.9(4.9)주임. 50 이상 ED인 총환자는 89.2%(66명), <6세 코호트 81.6%(31명), 6~<12세 코호트 97.2%(35명)임. 총 ED 평균(SD) 일수는 전체 52.5(7.2)일, <6세 코호트 51.2(8.6)일, 6~<12세 코호트 53.9(4.9)일임.
  - 6세 미만 코호트에서 투여 간격은 연구자와 연구 의학 감시 요원의 허락하에 1-2일 단축됨. 평균(SD) 투여 간격은 7.00(0.08)일, 평균(SD) 주당 BIVV001 용량은 55.03(4.29) IU/kg임.
  - 예방요법 투여 및 투여 간격 순응도 비율은 97.39%, 97.98%임. 전체 대상자의 97.98%가 투여 및 투여 간격을 모두 준수함. 시험 참여 유지와 치료 순응도가 높았으며 시험 기간은 FVIII 억제인자 발생 위험을 적절히 평가하는 데 충분함.

	Age cohort		
	<6 years (N=38)	6 to <12 years (N=36)	Overall (N=74)
Total exposure days (EDs)[a], n (%)			
<5	1 (2.6)	0	1 (1.4)
5-<10	0	0	0
10-<25	0	0	0
25-<50	6 (15.8)	1 (2.8)	7 (9.5)
>=50	31 (81.6)	35 (97.2)	66 (89.2)
At least 5 exposure days	37 (97.4)	36 (100)	73 (98.6)
At least 10 exposure days	37 (97.4)	36 (100)	73 (98.6)
At least 25 exposure days	37 (97.4)	36 (100)	73 (98.6)
At least 50 exposure days	31 (81.6)	35 (97.2)	66 (89.2)
Number	38	36	74
Mean (SD)	51.2 (8.6)	53.9 (4.9)	52.5 (7.2)
Median	53.0	54.0	53.0
Min ; Max	3 ; 57	33 ; 72	3 ; 72
Total number of injections per participant			
Overall			
Number	38	36	74
Mean (SD)	51.3 (8.7)	54.1 (5.2)	52.6 (7.3)
Median	53.0	54.0	53.0
Min ; Max	3 ; 58	33 ; 74	3 ; 74
For Prophylaxis			
Number	38	36	74
Mean (SD)	50.2 (8.5)	51.9 (4.3)	51.1 (6.8)
Median	52.0	53.0	53.0
Min ; Max	3 ; 56	32 ; 57	3 ; 57
For Spontaneous bleed			
Number	38	36	74
Mean (SD)	0.2 (0.4)	0.2 (0.5)	0.2 (0.4)
Median	0.0	0.0	0.0
Min ; Max	0 ; 1	0 ; 2	0 ; 2
For Traumatic bleed			
Number	38	36	74
Mean (SD)	0.3 (0.6)	0.6 (1.1)	0.4 (0.9)
Median	0.0	0.0	0.0
Min ; Max	0 ; 2	0 ; 5	0 ; 5
For Follow-up injection after initial treatment of a bleed			
Number	38	36	74
Mean (SD)	0.1 (0.3)	0.9 (5.2)	0.5 (3.6)
Median	0.0	0.0	0.0
Min ; Max	0 ; 1	0 ; 31	0 ; 31
For Surgical			
Number	38	36	74
Mean (SD)	0.1 (0.4)	0.3 (1.0)	0.2 (0.8)
Median	0.0	0.0	0.0
Min ; Max	0 ; 2	0 ; 6	0 ; 6
For injections with other reason			
Number	38	36	74
Mean (SD)	0.4 (2.0)	0.2 (0.6)	0.3 (1.5)
Median	0.0	0.0	0.0
Min ; Max	0 ; 12	0 ; 3	0 ; 12

Note 1: Percentages are based on the number of participants in the Safety Analysis Set.

a An exposure day is a 24-hour period in which one or more BIVV001 injections are given.All injections over the study course are counted.

PGM=PRODOPS/BIVV001/EFC16295/CSR_01/REPORT/PGM/expo_inj_ed_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/expo_inj_ed_t_i.rtf (09MAR2023 6:13)

One participant in the older cohort received an intensive consolidation therapy resulting in 33 BIVV001 injections including 31 follow-up injections after initial treatment of the two traumatic bleeds with good and excellent hemostatic response. This participant had a total of 74 injections and 72 EDs during the study.

그림 45 BIVV001 주사 및 노출일 요약

	Age cohort		
	<6 years (N=38)	6 to <12 years (N=36)	Overall (N=74)
Number of participants with an efficacy period	38	36	74
Average weekly dose (IU/kg)[a]			
Number	38	36	74
Mean (SD)	56.74 (5.14)	53.23 (2.00)	55.03 (4.29)
Median	55.33	53.06	54.17
Q1 ; Q3	53.19 ; 57.90	51.98 ; 54.86	52.32 ; 56.27
Min ; Max	51.2 ; 75.1	49.6 ; 57.4	49.6 ; 75.1
Average dosing interval (days)[b]			
Number	38	36	74
Mean (SD)	7.00 (0.09)	7.00 (0.08)	7.00 (0.08)
Median	7.00	7.00	7.00
Q1 ; Q3	6.98 ; 7.01	6.98 ; 7.00	6.98 ; 7.01
Min ; Max	6.8 ; 7.3	6.9 ; 7.3	6.8 ; 7.3

Note 1: The efficacy period reflects the sum of all intervals of time during which participants are treated with BIVV001, excluding periods of PK evaluations, surgery/rehabilitation (minor and major), and large injection intervals (>28 days).

a The average weekly dose is the total IU/kg of all prophylactic doses extrapolated to a weekly amount.

b Average dosing interval is the sum of days in all eligible dosing intervals divided by the number of eligible intervals. Eligible intervals are prophylactic dosing intervals that are not separated by the PK assessment, a bleeding episode, or surgical/rehabilitation period.

PGM=PRODOPS/BIVV001/EFC16295/CSR_01/REPORT/PGM/pro_dosing_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/pro_dosing_t_i.rtf (09MAR2023 5:35)

Two outlying average weekly doses of 72.23 and 75.1 IU/kg corresponded to two participants in the <6 years of age cohort with several injections entered in the electronic diary incorrectly; additional training in the use of the electronic diary was provided and the weekly dose in the subsequent entries was consistently close to 50 IU/kg.

그림 46 예방요법 투여 용량 및 간격

- 프로토콜 일탈
  - 주요 프로토콜 일탈은 31명(41.9%)에서 보고됨. 가장 흔한 일탈(>5%)은 연구 신체 방문, 전화, 안전성 연락 미

수행, 설문 미완료, 정해진 기간 내 안전성 보고 미수행이 있음. 유효성 평가에 영향을 미칠 수 있는 중요한 일탈은 일어나지 않음.

(2) 인구통계학적 특성

- 15개 국가/지역의 40개 기관에서 실시됨

Table 8 - Summary of demographic and baseline characteristics - Full Analysis Set

	Age cohort			
	<6 years (N=38)	6 to <12 years (N=36)	Surgery subgroup (N=2)	Overall (N=74)
Age (years)[a]				
Number	38	36	2	74
Mean (SD)	3.69 (1.21)	8.42 (2.08)	4.50 (0.71)	5.99 (2.91)
Median	4.00	8.00	4.50	5.00
Min ; Max	1.4 ; 5.0	6.0 ; 11.0	4.0 ; 5.0	1.4 ; 11.0
Sex, n (%)				
Male	38 (100)	36 (100)	2 (100)	74 (100)
Female	0	0	0	0
Ethnicity, n (%)				
Hispanic or Latino	2 (5.3)	1 (2.8)	0	3 (4.1)
Not Hispanic or Latino	36 (94.7)	33 (91.7)	2 (100)	69 (93.2)
Not Reported	0	2 (5.6)	0	2 (2.7)
Race, n (%)				
White	30 (78.9)	25 (69.4)	2 (100)	55 (74.3)
Black or African American	1 (2.6)	2 (5.6)	0	3 (4.1)
Asian	4 (10.5)	4 (11.1)	0	8 (10.8)
Not Reported	0	4 (11.1)	0	4 (5.4)
Other	3 (7.9)	1 (2.8)	0	4 (5.4)
Region[b], n (%)				
Asia/Pacific	11 (28.9)	8 (22.2)	1 (50.0)	19 (25.7)
Europe	7 (18.4)	20 (55.6)	0	27 (36.5)
North America	20 (52.6)	8 (22.2)	1 (50.0)	28 (37.8)
Weight (kg)				
Number	38	36	2	74
Mean (SD)	17.93 (3.53)	35.79 (12.86)	19.80 (0.14)	26.62 (12.90)
Median	18.00	32.85	19.80	22.05
Min ; Max	11.4 ; 25.7	17.2 ; 66.5	19.7 ; 19.9	11.4 ; 66.5
Body Mass Index(BMI) (kg/m2)				
Number	38	36	2	74
Mean (SD)	16.62 (1.73)	18.83 (3.90)	16.66 (1.52)	17.70 (3.17)
Median	16.41	18.22	16.66	16.89
Min ; Max	13.9 ; 21.5	13.2 ; 31.0	15.6 ; 17.7	13.2 ; 31.0

Note 1: Percentages are based on the number of participants with non-missing data in the Full Analysis Set.
2: Participants who have undergone major surgeries are presented in the surgery subgroup column in addition to in the age cohort columns. Each participant is counted only once in the overall column.

a Age = Age at time of informed consent.

b Europe includes Belgium, France, Germany, Hungary, Italy, Netherlands, Spain, Sweden, Switzerland, Ireland, and the United Kingdom. North America includes Canada, and the United States. Asia/Pacific includes Australia, Turkey, and Taiwan.

- (혈우병 이력) <12세 중증 A형 혈우병 환자를 대표함. 과거 문서화된 최저 FVIII 활성 수준이 1%인 환자 3명은 스크리닝 당시 중증 A형 혈우병에 해당하는 FVIII 수치와 유전형이 확인됨. FVIII 유전자형 분포는 중증 A형 혈우병 환자 집단을 대표했으며, 절반 이상이 인트론 22 역전(16명[21.6%]) 및 무의미 돌연변이(4명[5.4%])와 같은 억제인자 발생 위험 증가와 관련된 유전형을 가지고 있음. 시험 전 12개월 동안 보고된 평균(SD) 출혈 에피소드 건수 2.1[4.2]임. 평균(SD) 관절 출혈(자발성 및 외상성 관절 출혈 모두 포함) 건수는 1.1(3.9)임. 대부분(72명, 97.3%) 표적 관절이 없다고 보고함.

그림 48 혈우병 이력

	Age cohort			
	<6 years (N=38)	6 to <12 years (N=36)	Surgery subgroup (N=2)	Overall (N=74)
Age at diagnosis of severe hemophilia (years) [a]				
Number	38	36	2	74
Mean (SD)	0.37 (0.49)	0.64 (1.02)	0.50 (0.71)	0.50 (0.80)
Median	0.00	0.00	0.50	0.00
Min ; Max	0.0 ; 1.0	0.0 ; 4.0	0.0 ; 1.0	0.0 ; 4.0
Family inhibitor history, n (%)				
Number	38	36	2	74
Yes	7 (18.4)	1 (2.8)	2 (100)	8 (10.8)
No	26 (68.4)	31 (86.1)	0	57 (77.0)
Unknown	5 (13.2)	4 (11.1)	0	9 (12.2)
Blood type, n (%)				
Number	38	36	2	74
A	8 (21.1)	13 (36.1)	0	21 (28.4)
B	4 (10.5)	4 (11.1)	0	8 (10.8)
AB	2 (5.3)	0	0	2 (2.7)
O	15 (39.5)	11 (30.6)	2 (100)	26 (35.1)
Unknown	9 (23.7)	8 (22.2)	0	17 (23.0)
Rh Factor, n (%)				
Number	37	36	2	73
Positive	27 (73.0)	25 (69.4)	2 (100)	52 (71.2)
Negative	2 (5.4)	2 (5.6)	0	4 (5.5)
Unknown	8 (21.6)	9 (25.0)	0	17 (23.3)
Lowest documented historical FVIII level (%), n (%)				
Number	38	36	2	74
<1%	38 (100)	33 (91.7)	2 (100)	71 (95.9)
1%	0	3 (8.3)	0	3 (4.1)
FVIII genotype, n (%)				
Number	38	36	2	74
Intron 22 inversion	7 (18.4)	9 (25.0)	1 (50.0)	16 (21.6)
Intron 1 inversion	0	0	0	0
Frameshift	4 (10.5)	4 (11.1)	0	8 (10.8)
Missense	2 (5.3)	5 (13.9)	0	7 (9.5)
Nonsense	4 (10.5)	0	0	4 (5.4)
Large structural change (>50 bp)	5 (13.2)	6 (16.7)	0	11 (14.9)
Other mutation	2 (5.3)	1 (2.8)	0	3 (4.1)
Small structural change (<50 bp)	0	1 (2.8)	0	1 (1.4)
Splice site change	1 (2.6)	1 (2.8)	0	2 (2.7)
Synonymous	0	0	0	0
N/A	13 (34.2)	9 (25.0)	1 (50.0)	22 (29.7)
HIV status, n (%)				
Number	38	36	2	74
Positive	0	0	0	0
Negative	38 (100)	36 (100)	2 (100)	74 (100)
Unknown	0	0	0	0
Hepatitis B (HBV) status, n (%)				
Number	38	36	2	74
Positive	0	0	0	0
Negative	38 (100)	36 (100)	2 (100)	74 (100)
Unknown	0	0	0	0
Hepatitis C (HCV) status, n (%)				
Number	38	36	2	74
Positive	0	0	0	0
Negative	38 (100)	36 (100)	2 (100)	74 (100)
Unknown	0	0	0	0
Vaccination within the past year, n (%)				
Number	38	36	2	74
Yes	16 (42.1)	8 (22.2)	0	24 (32.4)
No	22 (57.9)	28 (77.8)	2 (100)	50 (67.6)
If Yes, how many				
1	9 (56.3)	6 (75.0)	0	15 (62.5)
2	3 (18.8)	1 (12.5)	0	4 (16.7)
3	0	1 (12.5)	0	1 (4.2)
4	0	0	0	0
>=5	4 (25.0)	0	0	4 (16.7)

Note 1: Percentages are based on the number of participants with non-missing data in the Full Analysis Set.
2: Participants who have undergone major surgeries are presented in the surgery subgroup column in addition to in the age cohort columns. Each participant is counted only once in the overall column.
[a]: age at diagnosis of severe hemophilia = year of diagnosis of severe hemophilia - year of birth.

- (병력 및 수술력) 보고된 병력/수술력은 <12세 중증 A형 혈우병 환자 집단에서 예상된 바와 일치함. 대상자가 병력/수술력을 보고한 가장 흔한 기관계 대분류(SOC)는 외과적 및 내과적 시술(32.4%), 근골격 및 결합 조직 장애 및 각종 위장관 장애(13.5%), 감염 및 기생충 감염(12.2%), , 선천성, 가족성 및 유전성 장애 및 각종 신경계 장애(10.8%)임.
- (이전/병용 약물) 필요에 따른 치료만 받은 높은 연령 코호트 1명을 제외하고, 모든 대상자는 참여 전에 FVIII 대체제로 예방치료를 받고 있었음. 대다수(50명[67.6%])는 시험 참여 전 12개월 이상 혈우병 치료 요법을 받고 있었음. 혈우병 치료요법 외 이전에 가장 자주 사용한 이전 약물은 파라세타몰 및 염화나트륨(각각 7명

[9.5%]), 헤파린 나트륨(5명[6.8%]), 아미노카프로산(4명[5.4%])임. 참고로, 염화나트륨과 헤파린은 대부분 IV 제제로 중심정맥관 문제(접근 또는 감염)와 관련된 것으로 보고됨. 가장 자주 사용된 병용 약물은 파라세타몰(42명[56.8%]), 트라넥삼산(13명[17.6%]), 염화나트륨 및 아목시실린(각각 9명[12.2%]), 토지나메란(8명[10.8%])임. 혈우병 관련 통증 약물은 6명(8.1%)이 투여받음.

(3) 유효성

- 2건의 외상성 고관절 출혈을 보고한 6~<12세 코호트 대상자 중 한 명은 총 약 4개월 동안 주 2~3 회의 BIVV001 52.6 IU/kg으로 구성된 집중 강화 치료요법을 받음. 상당 기간 계획서에 명시된 매주 50IU/kg의 예방요법을 받지 않았으므로, 이 대상자를 제외하고 ABR, 출혈 에피소드 치료 관련 유효성 평가 변수에 대해 임시 민감도 분석이 수행됨.

Table 11 - Overview of efficacy endpoints

Efficacy of BIVV001 as prophylaxis treatment			
Annualized Bleeding Rates	**<6 years (N=38)**	**6 to <12 years (N=36)**	**Overall (N=74)**
Total participant-years followed	35.4	35.2	70.6
Overall ABR			
Mean ABR, model based[a] (95% CI)	0.48 (0.30; 0.77)	1.33 (0.64; 2.76)	0.89 (0.56; 1.42)
Median ABR (Q1; Q3)	0.00 (0.00 ; 1.00)	0.00 (0.00 ; 1.51)	0.00 (0.00 ; 1.02)
Number (%) of participants with ABR=0	24 (63.2)	23 (63.9)	47 (63.5)
Spontaneous bleeds			
Mean AsBR, model based[a](95% CI)	0.17 (0.08; 0.38)	0.14 (0.04; 0.53)	0.16 (0.08; 0.30)
Median AsBR (Q1; Q3)	0.00 (0.00 ; 0.00)	0.00 (0.00 ; 0.00)	0.00 (0.00 ; 0.00)
Number (%) of participants with AsBR=0	32 (84.2)	33 (91.7)	65 (87.8)
Joint bleeds			
Mean AjBR, model based[a] (95% CI)	0.19 (0.06; 0.62)	0.99 (0.38; 2.60)	0.59 (0.27; 1.28)
Median AjBR (Q1; Q3)	0.00 (0.00 ; 0.00)	0.00 (0.00 ; 0.48)	0.00 (0.00 ; 0.00)
Number (%) of participants with AjBR=0	34 (89.5)	27 (75.0)	61 (82.4)
All bleeds (treated and untreated)			
Mean ABR, model based[a] (95% CI)	2.78 (1.39; 5.58)	2.85 (1.59; 5.12)	2.82 (1.79; 4.42)
Median ABR (Q1; Q3)	0.00 (0.00 ; 1.97)	1.00 (0.00 ; 3.00)	0.49 (0.00 ; 2.05)
Number (%) of participants with ABR for all bleeds =0	21 (55.3)	16 (44.4)	37 (50.0)
Efficacy of BIVV001 in the treatment of bleeds			
BIVV001 treatment of bleeds	**<6 years (N=38)**	**6 to <12 years (N=36)**	**Overall (N=74)**
Number of treated bleeds	17	47	64
Mean (SD) number of injections to treat a bleed	1.12 (0.33)	1.30 (0.69)	1.25 (0.62)
Number (%) of bleeds treated with a single injection of BIVV001	15 (88.2)	37 (78.7)	52 (81.3)
Total dose for resolution of a bleed (IU/kg)			
Mean (SD)	52.29 (15.84)	66.90 (37.01)	63.02 (33.26)
Median (Q1; Q3)	57.14 (50.00; 60.98)	52.58 (51.89; 55.56)	52.63 (51.64; 60.98)
Participant's assessment of response to BIVV001 treatment of bleeds	**<6 years (N=38)**	**6 to <12 years (N=36)**	**Overall (N=74)**
Number of first injections with an evaluation	16	24	40
Number (%) of injections with response rated as excellent or good	15 (93.8)	24 (100.0)	39 (97.5)

Table 12 - Overview of efficacy endpoints, *ad hoc* sensitivity analysis, excluding the participant who did not receive the weekly prophylaxis treatment for an extended period of time

Efficacy of BIVV001 as prophylaxis treatment			
Annualized Bleeding Rates	**<6 years (N=38)**	**6 to <12 years (N=35)**	**Overall (N=73)**
Total participant-years followed	35.4	34.2	69.7
Overall ABR			
Mean ABR, model based[a] (95% CI)	0.48 (0.30; 0.77)	0.75 (0.41; 1.40)	0.61 (0.42; 0.90)
Median ABR (Q1; Q3)	0.00 (0.00 ; 1.00)	0.00 (0.00 ; 1.05)	0.00 (0.00 ; 1.02)
Number (%) of participants with ABR=0	24 (63.2)	23 (65.7)	47 (64.4)
Spontaneous bleeds			
Mean AsBR, model based[a] (95% CI)	0.17 (0.08; 0.38)	0.15 (0.04; 0.55)	0.16 (0.08; 0.31)
Median AsBR (Q1; Q3)	0.00 (0.00 ; 0.00)	0.00 (0.00 ; 0.00)	0.00 (0.00 ; 0.00)
Number (%) of participants with AsBR=0	32 (84.2)	32 (91.4)	64 (87.7)
Joint bleeds			
Mean AjBR, model based[a] (95% CI)	0.19 (0.06; 0.62)	0.41 (0.19; 0.89)	0.30 (0.16; 0.57)
Median AjBR (Q1; Q3)	0.00 (0.00 ; 0.00)	0.00 (0.00 ; 0.00)	0.00 (0.00 ; 0.00)
Number (%) of participants with AjBR=0	34 (89.5)	27 (77.1)	61 (83.6)
All bleeds (treated and untreated)			
Mean ABR, model based[a] (95% CI)	2.78 (1.39; 5.58)	2.32 (1.30; 4.13)	2.56 (1.63; 4.02)
Median ABR (Q1; Q3)	0.00 (0.00 ; 1.97)	1.00 (0.00 ; 2.89)	0.00 (0.00 ; 2.04)
Number (%) of participants with ABR for all bleeds=0	21 (55.3)	16 (45.7)	37 (50.7)
Efficacy of BIVV001 in the treatment of bleeds			
BIVV001 treatment of bleeds	**<6 years (N=38)**	**6 to <12 years (N=35)**	**Overall (N=73)**
Number of treated bleeds	17	26	43
Mean (SD) number of injections to treat a bleed	1.12 (0.33)	1.00 (0.00)	1.05 (0.21)
Number (%) of bleeds treated with a single injection of BIVV001	15 (88.2)	26 (100)	41 (95.3)
Mean (SD) total dose for resolution of a bleed (IU/kg)	52.29 (15.84)	50.39 (6.71)	51.14 (11.10)
Participant's assessment of response to BIVV001 treatment of bleeds	**<6 years (N=38)**	**6 to <12 years (N=35)**	**Overall (N=73)**
Number of first injections with an evaluation	16	21	37
Number (%) of injections with response rated as excellent or good	15 (93.8)	21 (100.0)	36 (97.3)

Efficacy of BIVV001 as prophylaxis treatment			
Physician's global assessment of participants' response to treatment	**<6 years (N=38)**	**6 to <12 years (N=36)**	**Overall (N=74)**
Number of total responses across Week 13 and Week 52 EOS/ET visits	74	73	147
Number (%) of assessments rated as excellent	71 (95.9)	71 (97.3)	142 (96.6)
Number (%) of participants with trough FVIII activity levels above[b]	**<6 years (N=38)**	**6 to <12 years (N=36)**	**Overall (N=74)**
Number of participants with all trough samples that are within 168 ±5 hours from the previous dose	32	29	61
>1%	32 (100)	29 (100)	61 (100)
>3%	32 (100)	29 (100)	61 (100)
>5%	24 (75.0)	29 (100)	53 (86.9)
>10%	6 (18.8)	15 (51.7)	21 (34.4)
>15%	3 (9.4)	2 (6.9)	5 (8.2)
>20%	1 (3.1)	2 (6.9)	3 (4.9)
Consumption of BIVV001			
Annualized BIVV001 consumption per participant (IU/kg)	**<6 years (N=38)**	**6 to <12 years (N=36)**	**Overall (N=74)**
Mean (SD)	3115.57 (488.64)	2884.67 (207.88)	3003.24 (394.01)
Median (Q1; Q3)	2986.26 (2888.27 ; 3101.37)	2837.09 (2779.56 ; 2957.02)	2912.69 (2822.93 ; 3026.40)
Joint health			
HJHS total score (4 to < 12 years old)	**4 to <6 years (n=21)**	**6 to <12 years (n=36)**	**Overall (n=57)**
Mean (SD) change from Baseline to Week 52	0.2 (8.3) (n=18)	-1.1 (4.3) (n=33)	-0.6 (6.0) (n=51)
Target joint resolution	**<6 years (N=38)**	**6 to <12 years (N=36)**	**Overall (N=74)**
Total number of target joints at baseline[c]	1	2	3
Number of target joints in participants with ≥12 months exposure	0	2	2
Number (%) of target joints resolved[d]	0	2 (100)	2 (100)
Participants with target joints at baseline[c]	1	1	2
Participants with ≥12 months exposure	0	1	1
Participants (%) with ≥1 target joint resolved[d]	0	1 (100)	1 (100)
Quality of Life			
Haemo-QoL Total score (4 to 7 years old)	**4 to <6 years (n=21)**	**6 to 7 years (n=16)**	**4 to 7 years (n=37)**
Mean (SD) change from Baseline to Week 52	-5.31 (10.83) (n=10)	4.69 (5.41) (n=4)	-2.46 (10.49) (n=14)
Haemo-QoL parent proxy Total score (4 to 7 years old)	**4 to <6 years (n=21)**	**6 to 7 years (n=16)**	**4 to 7 years (n=37)**
Mean (SD) change from Baseline to Week 52	-3.21 (12.23) (n=19)	-1.17 (11.08) (n=4)	-2.85 (11.82) (n=23)
Haemo-QoL Total score (8 to <12 years old)		**8 to <12 years (n=20)**	
Mean (SD) change from Baseline to Week 52		-9.79 (12.18) (n=10)	
Haemo-QoL parent proxy Total score (8 to <12 years old)		**8 to <12 years (n=20)**	
Mean (SD) change from Baseline to Week 52		-4.05 (10.77) (n=9)	

Perioperative management	Surgery subgroup (N=2)[g]
Number (%) of major surgeries with hemostatic response rated as excellent or good by the Investigator/Surgeon	2 (100)
Mean (SD) number of BIVV001 injections to maintain hemostasis during major surgery[e]	1.0 (0.0)
Mean total dose of BIVV001 to maintain hemostasis during major surgery (IU/kg)	61.13 (1.06)
Total BIVV001 consumption (IU/kg)[f]:	
- Day -1 to Day 0 (day of surgery)	61.13 (1.06)
- Day 1 to Day 3 post surgery	37.13 (NC)
- Day 4 to Day 14 post surgery	122.27 (2.11)
- Day -1 to Day 14 post surgery	201.97 (29.42)
Number of blood component transfusions per major surgery	0
Mean (SD) estimated blood loss during major surgery (mL)	25.00 (35.36)

AsBR: annualized spontaneous bleeding rate; AjBR: annualized joint bleeding rate; B: baseline

a Estimated using a negative binomial model with the total number of treated bleeding episodes during the efficacy period as the response variable and log-transformed efficacy period duration (in years) as an offset variable.

b Achieving trough FVIII activity levels above x% are based on average trough samples from each scheduled visit using the aPTT-based one-stage clotting assay. Participants with trough samples outside 168 +/-5 hours from previous dose are excluded from this analysis.

c A target joint at baseline is defined as a major joint with ≥3 spontaneous bleeds in a consecutive 6-month period prior to study entry

d A target joint resolved is defined as ≤2 bleeds (regardless of type) into that joint during 12 months of continuous exposure. Percentage is calculated out of Participants with at least 12 months continuous exposure.

e The number of injections to maintain hemostasis during surgery includes all injections, from loading dose (ie, the preoperative injection, administered either on the day of surgery or one day prior to the surgery), to the end of surgery.

f Day 0 is defined as the surgery day. The loading dose for a given surgery is the preoperative injection, administered either on the day of surgery or one day prior to the surgery (ie, Day -1).

g Analysis is based on the major surgeries conducted during the treatment regimen, excluding the surgeries conducted after the last BIVV001 dosing. Those excluded major surgeries are counted in the capital N in the header.

●일상적 예방요법에서의 유효성- 연간 출혈 발생률

a. 추정 ABR

-(일차분석)BIVV001 50IU/kg 매주 예방요법으로 추정된 전체 평균 ABR은 0.89(95%CI: 0.56~1.42)이었고, ABR 중

앙값(Q1; Q3)은 0.00(0.00; 1.02)임.

Table 24 - Summary of annualized bleeding rates - Full Analysis Set

	Age cohort		
	<6 years (N=38)	6 to <12 years (N=36)	Overall (N=74)
Number of participants with an efficacy period	38	36	74
Total number of treated bleeding episodes	17	47	64
Total participant-years followed	35.4	35.2	70.6
Duration of efficacy period (weeks)			
Number	38	36	74
Mean (SD)	48.67 (8.49)	51.01 (3.47)	49.81 (6.61)
Median	50.79	51.22	51.08
Q1 ; Q3	49.08 ; 52.07	51.06 ; 52.08	50.09 ; 52.07
Min ; Max	1.1 ; 55.1	32.4 ; 54.1	1.1 ; 55.1
Annualized bleeding rate (ABR)			
Number	38	36	74
Mean (SD)	0.46 (0.70)	1.32 (3.66)	0.88 (2.62)
Median	0.00	0.00	0.00
Q1 ; Q3	0.00 ; 1.00	0.00 ; 1.51	0.00 ; 1.02
Min ; Max	0.0 ; 3.1	0.0 ; 21.4	0.0 ; 21.4
0	24 (63.2)	23 (63.9)	47 (63.5)
>0-5	14 (36.8)	11 (30.6)	25 (33.8)
>5-10	0	1 (2.8)	1 (1.4)
>10-20	0	0	0
>20	0	1 (2.8)	1 (1.4)
ABR, model based[a]			
Mean (95% CI)	0.48 (0.30; 0.77)	1.33 (0.64; 2.76)	0.89 (0.56; 1.42)

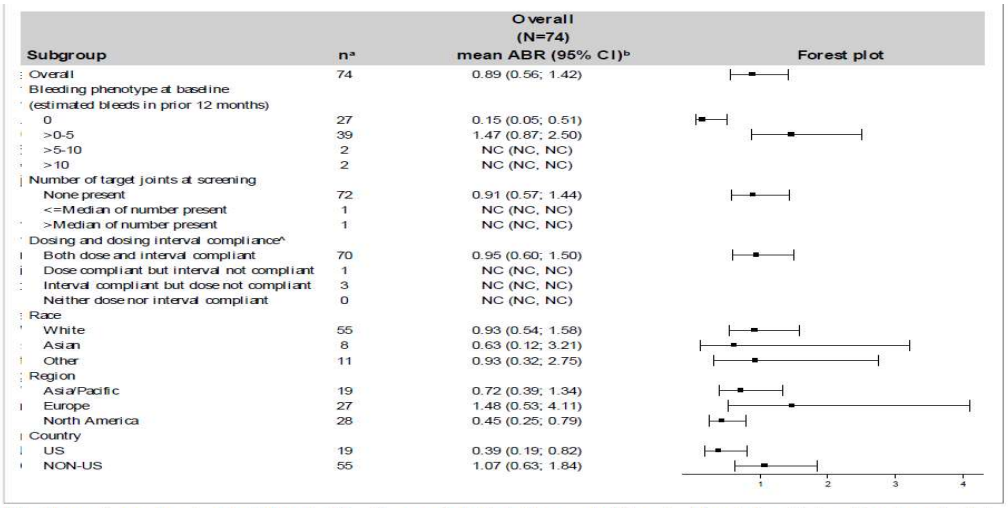
Note: Summaries are based on treated bleeds. Percentages are based on the number of participants with an evaluable efficacy period. The efficacy period reflects the sum of all intervals of time during which participants are treated with BIVV001 excluding periods of PK evaluations, surgery/rehabilitation (minor and major), and large injection intervals (>28 days).

a Estimated using a negative binomial model with the total number of treated bleeding episodes during the efficacy period as the response variable and log-transformed efficacy period duration (in years) as an offset variable.

-(민감도분석) ①PPS 대상 분석 결과: 평균 ABR 추정치 0.89[95% CI: 0.56, 1.42] ②유효성 기간이 최소 26주인 FAS 대상 분석 결과: 평균 ABR 추정치 0.90[95% CI: 0.56, 1.42]③사후 민감도 분석 결과: 평균 ABR 추정치 0.61[95% CI: 0.42, 0.90]

-(하위그룹 분석) 전체적으로 ABR 은 사전 지정된 모든 하위군에서 대체로 낮음.

그림 53 Forest plot of ABR and 95% CI by subgroup analysis - Full Analysis Set



Note: Summaries are based on treated bleeds. The efficacy period reflects the sum of all intervals of time during which participants are treated with BIVV001 excluding periods of PK evaluations, surgery/rehabilitation (minor and major), and large injection intervals (>28 days). Mean and 95% CI were provided for categories with ≥5 patients in each subgroup.

a Number of participants with an efficacy period in each subgroup.

b Estimated using a negative binomial model with the total number of treated bleeding episodes during the efficacy period as the response variable and log-transformed efficacy period duration (in years) as an offset variable. Summary statistics are mean (95% CI).

^Participant is considered compliant if calculated compliance rate is at least 80%.

b. 유형 및 위치별 ABR

-전체 출혈 유형에서 ABR은 일관되게 낮음. 전체 추정 AsBR(자발성) 0.16(95%CI: 0.08~0.30), AtBR(외상성) 0.44(95%CI: 0.27~0.70)임. 두 연령 코호트 간 추정 평균 AsBR 및 AtBR 은 유사함.

-AjBR 0.59(95%CI:0.27~1.28)로 관절이 가장 흔한 출혈 위치임.

c. 모든 출혈 에피소드에 대한 ABR

-모든 출혈 에피소드(치료받음 및 치료받지 않음)를 기준으로 한 추정 ABR은 2.82(95% CI: 1.79 ~ 4.42)임. 대상자 절반(37명[50.0%])에서 ABR은 0임. 3명(4.1%)의 ABR 은 >20 임. 매주 예방요법 대신 집중 강화 치료를 받은 대상자 1명의 ABR은 21.4였으며, 여기에는 시험자에 의해 확인된 것이 아닌 도출된 18 건의 관절 출혈을 포함해 21 건의 치료받은 출혈이 포함됨. 다른 2명(각 연령 코호트 별 1명)의 경우, 대부분이 피부 또는 비출혈이었던 치료받지 않은 것으로 보고된 출혈 건수가 높았음.

d. 사전 지정 수준을 초과한 FVIII 활성 유지 대상자 비율

-50IU/kg BIVV001 1회 투여 후 168±5시간 이내에 베이스라인 후 최저 샘플을 채취한 61명 중 FVIII 활성 수준 >3% 유지 전원, >5% 유지 53명(86.9%), >10% 유지 각각 6명(<6세, 18.8%), 15명(6~<12세. 51.7%)임.

•일상적 예방요법에서의 유효성- 관절 건강 결과

a. 연골 관절 출혈 발생률

-전체 및 각 연령 고호트에 대한 AjBR은 ABR와 일치함. 전체에 대해 0.59(95% CI: 0.27 ~ 1.28) (42건의 치료받은 관절 출혈 기준), <6 세 코호트에 대해 0.19(95% CI: 0.06 ~ 0.62) (7건), 6~<12 세 코호트에 대해 0.99(95% CI: 0.38 ~ 2.60) (35건)임. 임시 민감도 분석에서 6~<12 세 코호트에 대해 0.41임(95% CI: 0.19 ~ 0.89) (14건).

b. 혈우병 관절 건강 점수(≥4세)

-전체 평균(SD) HJHS 총점은 기저 시점 2.2(5.5), 52주차 1.6(4.8)로, 변화는 -0.6(6.0)임.

c. (이차 지표) 표적 관절 해소

-기저 기점 표적 관절은 2명에서 보고됨. 그 중 한명만 12개월 이상 BIVV001 예방요법에 노출되었으며, 해당 환자의 표적 관절 2개 모두 해소됨.

•일상적 예방요법에서의 유효성- 삶의 질 평가

a. Haemo-QoL 신체 건강 점수(≥4세)

-4~7세 대상자에서 기저 대비 52주차 Haemo-QoL 총점의 평균(SD) 변화(n=14)는 -2.46(10.49)이었으므로, 대상자 인식에 따른 삶의 질이 전반적으로 개선된 것으로 나타남..이 결과는 부모 대상 설문조사 결과와 일치함.

-8~12세 대상자에서 기저 대비 52주차 Haemo-QoL 총점의 평균(SD) 변화(n=10)가 -9.79(12.18)로 삶의 질이 개선되었다고 보고함. 부모 대상 설문조사 결과는 -4.05(10.77)로, 자녀들이 보고한 것보다 개선된 정도가 작음.

•일상적 예방요법에서의 유효성- 연간 BIVV001 소비량

-유효성 기간 동안 예방요법 및 출혈 에피소드 치료를 위해 투여된 대상자당 연간 평균(SD) 전체 3003.24(394.01)IU/kg, <6세 3115.57(488.64)IU/kg, 6~<12세 2884.67(207.88) IU/kg임.

• 출혈 에피소드 치료의 유효성

a. 출혈 에피소드를 치료하기 위한 BIVV001의 주사 횟수 및 용량

-유효성 기간 동안 27명의 대상자에서 총 64건의 출혈은 BIVV001 치료를 받음. ≤4회 주사로 모든 출혈 에피소드가 조절됨(4회 주사 2건(3.1%), 2회 주사 10건(15.6%), 1회 주사 52건(81.3%). 출혈 에피소드당 평균(SD) 총용량은 63.02(33.26)IU/kg임.

-임시 민감도 분석 결과, 총 43건의 출혈에서 출혈 에피소드당 평균(SD) 총용량은 51.14(11.10)IU/kg이고 모든 출

혈 에피소드는 ≤2회 주사로 조절됨(1회 주사 95.3%).

b. 출혈 에피소드에 대한 BIVV001 치료의 대상자 반응 평가

-임상시험 계획서에 따라 출혈 치료를 위한 첫 번째 주사에 대해 평가한 결과, 총 40회의 주사에 대해 Excellent(90.0%), Good(7.5%), Moderate(2.5%)임.

c. 출혈 에피소드에 대한 BIVV001 치료의 대상자 반응에 대한 의사의 전반적 평가

-평가 가능한 모든 대상자 중 Excellent(96.6%), Effective(1.4%), Ineffective(2.0%)로 평가됨. Ineffective 평가는 보고 오류때문임(보고자 인정 오류; 3건 모두 13주 차에 excellent 평가 받음)

- 수술 전후 관리의 유효성

-총 2명의 환자(<6세)에서 2건의 대수술(발치를 동반한 치아 수복 및 포경수술)이 보고됨. 모두 수술 중 지혈을 유지하는 데 BIVV001 의 단회 주사로 충분함.

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

- 해당 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- LTS 16294는 23.01.17을 기준으로 1)대수술에 관한 유효성 통합분석, 2)안전성 통합분석, 3)면역원성 통합 분석 결과만 제출함.

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

[Summary of Clinical Efficacy – 수술 전후 관리의 유효성]

1) 개요

- 수술 전후 관리 상황에서 BIVV001의 유효성은 제 3 상 임상 프로그램 전반에 걸쳐 통합된 수술 하위군에서 대수술 및 소수술의 수술 전후 기간에 대한 기술적 자료 수집을 통해 평가됨. 수집된 기술적 자료에는 각 대상자의 BIVV001 치료에 대한 지혈 반응, 지혈을 유지하기 위한 주사 횟수 및 용량, 총 BIVV001 소비량, 수술 중 및 수술 후 출혈량, 혈액성분 수혈의 필요성에 대한 시험자 또는 외과의의 평가가 포함됨.

- (대수술) 주요 체강(예: 복부, 흉곽, 두개골)의 개방술, 관절 수술, 장기 제거, 일체의 어금니 또는 ≥3개 어금니 이외 치아 발치, 정상 해부학적 구조의 수술적 변경, 중간엽 장벽(예: 흉막, 복막, 경막) 통과 중 하나라도 필요한 모든 침습적인 수술 절차

- (소수술) 피부, 점막, 상피 결합 조직이 조작되는 침습적 수술 절차로서 대수술에 해당하지 않는 수술

2) 대상

- 자료마감일(2023년 1월 17일) 기준으로, 3건의 3상 시험(EFC16293, EFC16295, LTS16294) 전반에서 수술 전후 기간 동안 출혈 예방을 위해 BIVV001을 사용한 경우

-41명(성인 또는 청소년 38명 및 소아 3명)이 받은 49건의 대수술

-28명(성인 18 명 및 소아 10 명)이 받은 32건의 소수술

3) 시험자/외과의의 BIVV001 에 대한 대상자 지혈 반응 평가

•모든 대수술에서 BIVV001 치료에 대한 지혈 반응이 나타남. 43건의 대수술에 대해 시험자/외과의는 수술 절차에 대한 지혈 반응이 우수하다고 평가했으며(ISTH 정의에 따라), 이는 수술 중 및 수술 후 출혈량이 혈우병이 없는 환자에서 예상된 출혈량과 유사한 것으로 간주되었음을 나타냄. 같은 날 고관절 및 슬관절 치환술을 받은 대상자 1명의 경우, 시험자/외과의는 해당 반응을 중간 정도라고 평가함.

•32건의 소수술 중 25건에서 BIVV001 치료에 대한 대상자의 지혈 반응이 평가됨. 시험자/외과의는 25건 모두 우수하다고 평가함. 소수술 상황에서 지혈을 유지하는 BIVV001의 유효성은 주요 수술 절차를 받은 환자들의 경험과 일치함.

4) 지혈을 유지하기 위한 주사 횟수 및 용량

• (대수술) 대상자는 수술 전 BIVV001 50IU/kg 부하용량을 투여받았으며, 필요한 경우 WFH 가이드라인에 따라 수술 전 최대 FVIII 활성 수준이 최소 80~100%가 되도록 BIVV001 용량 수준을 조정함. 89.8%(44건)는 수술 전 단회 BIVV001 부하용량을, 2.0%(1건)는 수술(무릎 관절성형술) 당일에 수술 전 1회와 수술 후 1회 총 2회 용량을 투여받음. 1명은 수술 전 부하용량을 투여받지 않았으며, 매주 BIVV001 예방요법을 받으면서 외과적 중재(어금니 발치)를 받음. 다른 3명의 경우, BIVV001을 추가로 적용한 후 대수술(척추 감압 및 척추 고정술, 판 골유합술, 좌측 슬관절 치환술)을 실시했지만 이 용량은 수술 전 부하 용량으로 보고 및 분석되지 않음. 수술 중 지혈을 유지하기 위한 BIVV001의 주사당 평균(SD) 용량은 48.70(8.80) IU/kg임.

• (소수술) 32건 중 27건(84.4%)은 수술 중 지혈을 유지하기 위해 BIVV001 단회 주사가 요구됨. 나머지 5건은 예방요법만 유지한 채로 수술이 진행됨. 수술 중 지혈을 유지하기 위한 BIVV001 주사당 평균(SD) 용량은 50.87(5.22) IU/kg임.

5) 수술 전후 기간의 총 BIVV001 소비량

• (대수술) 수술 전후 기간(수술 전날[D-1]부터 D14까지) 동안 평균(SD) 총BIVV001 소비량은 171.85(51.97) IU/kg임. 평균(SD) BIVV001 주사 횟수는 3.9(1.4)임.

• (소수술) 수술 전후 기간(수술 전날[D-1]부터 D7까지) 동안 평균(SD) 총 BIVV001 소비량은 91.35(35.76) IU/kg임. 평균(SD) BIVV001 주사 횟수는 1.9(1.0)임.

6) 수술 중 및 수술 후 출혈량 및 혈액성분 수혈 필요성

• (대수술) 추정된 평균(SD) 수술 중 출혈량은 120.79(218.36) mL임. 추정된 평균(SD) 수술 후 출혈량(즉, 수술 종료 다음 날부터 퇴원일까지)은 61.25(139.92) mL임. 수술 기간 동안 혈액성분 수혈이 필요했던 대상자는 단 1명(적혈구 수혈)임.

• (소수술) 추정된 평균(SD) 수술 중 출혈량은 1.78(4.18) mL, 수술 후 출혈량은 0.20(1.00) mL 임. 수술 기간 동안 혈액성분 수혈이 필요했던 대상자는 없음.

7) 수술 전후 기간 동안 FVIII 활성 수준 모니터링

• (대수술) 수술 전후 기간 동안 WFH 치료 가이드라인에서 목표로 하는 FVIII 수준 유지 및모니터링은 수술적 중재의 유형과 시험자의 재량에 따라 다름. 평가 가능한 모든 증례에서 대수술 다음 날의 FVIII 활성 수준은 >65%임.

[안전성 통합 분석]

- EFC16293, EFC16295, LTS16294(데이터컷오프일:23.01.17)의 3상 시험에 등록된 모든 대상자가 포함됨. 1상 및 1/2상 시험은 시험 설계의 차이로 인해 통합분석에 포함되지 않음.
- 시험 대상자 분포
  - 총 277명이 1회 이상 BIVV001을 투여받음. 총 13명이 조기 중단했으며 흔한 중단 사유는 금지된 병용 약물 사용, 동의 철회, 기타(채혈에 대한 두려움, 기저 시점 억제인 자 양성, 해외 학기 시작으로 시험 지속 불가능)임. 1명의 사망자가 보고됨: HCV 병력이 있었고, 173일에 TESAE로 보고된 췌장암종(약물 관련성 없음)으로 인해 217일에 사망함.
  - (LTS16294) A군에 등록된 251명 중 10명은 시험을 중단함. 자료 마감일 기준 A군을 완료한 대상자는 없음.

Table 4 - Participant disposition in Phase 3 studies by parent study/arm - All enrolled participants in parent studies/arms

	EFC16293 (N=159)	EFC16295 (N=74)	LTS16294 Arm B (N=37)	LTS16294 Arm C (N=7)	Overall (N=277)
Disposition status in parent studies/arms					
Exposed	159 (100)	74 (100)	37 (100)	7 (100)	277 (100)
Completed	149 (93.7)	72 (97.3)	31 (83.8)	4 (57.1)	256 (92.4)
Ongoing	0	0	5 (13.5)	3 (42.9)	8 (2.9)
Discontinued	10 (6.3)	2 (2.7)	1 (2.7)	0	13 (4.7)
Adverse event	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.4)
Lost to Follow-Up	0	0	0	0	0
Protocol violation	1 (0.6)	0	1 (2.7)	0	2 (0.7)
Death	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.4)
Consent withdrawn	3 (1.9)	0	0	0	3 (1.1)
Inability/Unwillingness to comply with protocol	0	0	0	0	0
Prohibited concomitant medications due to medical need as determined by investigator	3 (1.9)	0	0	0	3 (1.1)
The Result of patient Inhibitor is positive in Baseline Visit	0	0	0	0	0
Investigator decision	0	0	0	0	0
Withdrawal Criteria	0	0	0	0	0
Other	1 (0.6)	2 (2.7)	0	0	3 (1.1)
Disposition status in LTS16294 Arm A					
Enrolled	146 (91.8)	70 (94.6)	31 (83.8)	4 (57.1)	251 (90.6)
Surgery in parent studies					
Surgery subgroup [a]	13 (8.2)	2 (2.7)	3 (8.1)	7 (100)	25 (9.0)
Number of major surgeries	14	2	3	7	26
Participants with at least one minor surgery	15 (9.4)	8 (10.8)	0	0	23 (8.3)
Number of minor surgeries	19	9	0	0	28
Cumulative surgeries overall					
Surgery subgroup[a]	26 (16.4)	3 (4.1)	7 (18.9)	7 (100)	43 (15.5)
Number of major surgeries	33	3	8	7	51
Participants with at least one minor surgery	18 (11.3)	10 (13.5)	0	0	28 (10.1)
Number of minor surgeries	23	11	0	0	34

Note: Data cut-off for study LTS16294 was 17 January 2023.
Phase 3 studies include EFC16293, EFC16295, LTS16294.
Percentages are based on the number of participants in all enrolled parent studies/arms.
a Surgery subgroup is defined as participants who had a major surgery after the first dose of study drug in studies EFC16293, EFC16295 or LTS16294.
PGM=PRODOPS/BIVV001/OVERALL/ISS_ISE_2023/REPORT/PGM/disp_study_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/disp_study_t_i.rtf (06APR2023 21:04)

- 투여 기간 및 주사 횟수/노출일

Table 7 - Total number of BIVV001 injections and exposure days (EDs) in Phase 3 studies by parent study/arm - Safety Analysis Set

	EFC16293 (N=159)	EFC16295 (N=74)	LTS16294 Arm B (N=37)	LTS16294 Arm C (N=7)	Overall (N=277)
Total exposure days (EDs)[a], n (%)					
Number	159	74	37	7	277
Mean (SD)	106.8 (28.6)	66.4 (17.7)	71.8 (17.5)	48.0 (19.3)	89.9 (31.6)
Median	113.0	62.0	76.0	57.0	92.0
Min ; Max	2 ; 141	3 ; 98	20 ; 106	24 ; 70	2 ; 141
<25	6 (3.8)	1 (1.4)	1 (2.7)	2 (28.6)	10 (3.6)
25-<50	5 (3.1)	7 (9.5)	5 (13.5)	1 (14.3)	18 (6.5)
50-<75	6 (3.8)	44 (59.5)	10 (27.0)	4 (57.1)	64 (23.1)
75-<100	22 (13.8)	22 (29.7)	20 (54.1)	0	64 (23.1)
100-<125	79 (49.7)	0	1 (2.7)	0	80 (28.9)
125-<150	41 (25.8)	0	0	0	41 (14.8)
At least 25 exposure days	153 (96.2)	73 (98.6)	36 (97.3)	5 (71.4)	267 (96.4)
At least 50 exposure days	148 (93.1)	66 (89.2)	31 (83.8)	4 (57.1)	249 (89.9)
At least 75 exposure days	142 (89.3)	22 (29.7)	21 (56.8)	0	185 (66.8)
At least 100 exposure days	120 (75.5)	0	1 (2.7)	0	121 (43.7)
At least 125 exposure days	41 (25.8)	0	0	0	41 (14.8)
Total number of injections per participant					
Number	159	74	37	7	277
Mean (SD)	107.3 (28.8)	66.6 (17.8)	72.1 (17.7)	48.3 (18.9)	90.2 (31.8)
Median	114.0	62.0	76.0	57.0	93.0
Min ; Max	2 ; 142	3 ; 98	20 ; 107	25 ; 70	2 ; 142

Note : Data cut-off for Study LTS16294 is 17 January 2023. Phase 3 studies include EFC16293, EFC16295, LTS16294.
Percentages are based on the number of participants in the Safety Analysis Set.
a An exposure day is a 24-hour period in which one or more BIVV001 injections are given.

- 인구통계학적 특징
  - 평균(SD) 연령은 26.2(18.1)세임(범위: 1~72세). 대부분 백인이고(159명[57.4%]), 73명(26.4%)은 아시아인임.

Table 8 - Demographic and baseline characteristics in Phase 3 studies by parent study/arm - Safety Analysis Set

	EFC16293 (N=159)	EFC16295 (N=74)	LTS16294 Arm B (N=37)	LTS16294 Arm C (N=7)	Surgery Subgroup (N=43)	Overall (N=277)
Age (years)[a]						
Number	159	74	37	7	43	277
Mean (SD)	35.4 (15.1)	6.0 (2.9)	24.4 (14.7)	39.9 (13.8)	36.2 (17.6)	26.2 (18.1)
Median	35.0	5.0	19.0	37.0	39.0	24.0
Min ; Max	12 ; 72	1 ; 11	6 ; 67	25 ; 63	3 ; 72	1 ; 72
<6	0	38 (51.4)	0	0	3 (7.0)	38 (13.7)
6 ~ <12	0	36 (48.6)	5 (13.5)	0	0	41 (14.8)
12 - 17	25 (15.7)	0	12 (32.4)	0	6 (14.0)	37 (13.4)
18 - 64	129 (81.1)	0	19 (51.4)	7 (100)	33 (76.7)	155 (56.0)
>=65	5 (3.1)	0	1 (2.7)	0	1 (2.3)	6 (2.2)
Sex, n (%)						
Number	159	74	37	7	43	277
Male	158 (99.4)	74 (100)	37 (100)	7 (100)	43 (100)	276 (99.6)
Female	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.4)
Ethnicity, n (%)						
Number	158	74	37	7	42	276
Hispanic or Latino	25 (15.8)	3 (4.1)	0	1 (14.3)	5 (11.9)	29 (10.5)
Not Hispanic or Latino	125 (79.1)	69 (93.2)	36 (97.3)	6 (85.7)	33 (78.6)	236 (85.5)
Not reported due to confidentiality regulations	8 (5.1)	2 (2.7)	1 (2.7)	0	4 (9.5)	11 (4.0)
Race, n (%)						
Number	159	74	37	7	43	277
Asian	29 (18.2)	8 (10.8)	36 (97.3)	0	12 (27.9)	73 (26.4)
Black or African American	3 (1.9)	3 (4.1)	0	0	1 (2.3)	6 (2.2)
White	97 (61.0)	55 (74.3)	0	7 (100)	24 (55.8)	159 (57.4)
Not reported due to confidentiality regulations	26 (16.4)	4 (5.4)	1 (2.7)	0	6 (14.0)	31 (11.2)
Other	4 (2.5)	4 (5.4)	0	0	0	8 (2.9)
Region[b], n (%)						
Number	159	74	37	7	43	277
Asia/Pacific	33 (20.8)	19 (25.7)	37 (100)	2 (28.6)	17 (39.5)	91 (32.9)
Europe	81 (50.9)	27 (36.5)	0	5 (71.4)	15 (34.9)	113 (40.8)
North America	26 (16.4)	28 (37.8)	0	0	8 (18.6)	54 (19.5)
South America	19 (11.9)	0	0	0	3 (7.0)	19 (6.9)
Weight (kg)						
Number	159	74	37	7	43	277
Mean (SD)	78.5 (19.1)	26.6 (12.9)	59.1 (17.9)	74.4 (15.9)	70.1 (20.0)	61.9 (28.2)
Median	78.0	22.1	59.0	78.3	72.8	66.5
Min ; Max	34 ; 133	11 ; 67	21 ; 88	56 ; 96	16 ; 113	11 ; 133
Body Mass Index(BMI) (kg/m^2)						
Number	158	74	37	7	43	276
Mean (SD)	25.8 (5.1)	17.7 (3.2)	21.3 (4.2)	24.4 (3.7)	24.0 (4.1)	23.0 (5.7)
Median	25.7	16.9	20.5	25.2	25.2	22.9
Min ; Max	15 ; 41	13 ; 31	15 ; 29	20 ; 29	16 ; 33	13 ; 41

Note 1: Data cut-off for Study LTS16294 was 17 January 2023. Phase 3 studies include EFC16293, EFC16295, LTS16294.

Percentages are based on the number of participants with available data in the Safety Analysis Set.

Participants are included in each study/arm (including surgery subgroup) they participated in and, as such, may appear in more than one column. Each participant is counted only once in the overall column.

a Age = Age at time of informed consent.

b Asia/Pacific includes Australia, Japan, Korea, China, Taiwan and Turkey. Europe includes Belgium, Bulgaria, France, Germany, Greece, Hungary, Italy, Netherlands, Spain, Sweden, Switzerland and the United Kingdom. North America includes Canada, Mexico, and the United States. South America includes Argentina and Brazil.

- 이상사례 빈도 및 중증도
  - 총 277명 중 229명(82.7%)이 1건 이상 TEAE를 경험함. 빈번하게 보고된(>5%) TEAE는 관절통(16.6%), 두통(15.9%), 비인두염(11.6%), 상기도 감염(10.5%), SARs-CoV-2 검사 양성(7.9%), 무증상성 COVID-19(6.5%), 발열(6.1%), 낙상 및 사지 통증(각 5.8%)임.
  - 대부분 경증-중등증임(중증 8.7%). 중증으로 분류된 31건 중 편두통 및 경련 중첩증이 각 2건이고 그 외에는

단일사건임: 균혈증, 바이러스성 수막염, 피부 감염, 전이성 췌장암종, 통풍, 주사에 대한 두려움, 뇌경색, 협심증, 심방세동, 호산구성 식도염, 혈우병성 관절병증, 관절병증, 움직임 감소, 골관절염, 윤활막염, CD4 림프구 감소(치료 중단을 유발한 약물 관련 TEAE), 흉부 손상, 혈관 장치 폐색, 낙상, 대퇴골 골절, 두부 손상, 관절 손상, 다발성 손상, 열화상, 손목 골절, 포경수술 및 장치 파손. 이 중 4건(편두통(2건), 주사에 대한 두려움, 흉부 손상)을 제외한 중증 TEAE 27건은 모두 SAE임.

- 약물 관련 이상사례 및 약물이상반응(ADR)
  - (약물 관련 이상사례) 시험자에 의해 Related(잠재적으로 약물 관련성을 배제할 수 없음)와 Not Related로 평가됨. 16명(5.8%)에서 발생한 22건의 TEAE가 Related로 평가됨: 응고 제8인자 수준 증가(4명[1.4%])(주사 후 보고되었으며 발색 분석법에 따른 FVIII 활성의 과대 평가와 관련 가능성이 있음), 두통, 알라닌 아미노전이효소 증가(각 2명, [0.7%]), 수두, 고요산혈증, 불쾌감, 안면마비, 혈전증, 혈변배설, 간 손상, 주사 부위 피부염, 병감, 아스파라진산 아미노전이효소 증가, CD4 림프구 감소, 응고 제8인자 수준 감소, 단백뇨 존재, 폰 빌레브란트인자 항원 증가(각 1명[0.4%])
  - (ADR) 통합 시험의 모든 대상자(N=277)에서 발생한 PT 별 모든 TEAE 와 제제 관련 TEAESI를 고려하여 잠재적 약물이상반응(ADR)을 확인함. 이후 수정된 Bradford Hill 기준에 따라 각 PT에 대한 인과관계 평가를 수행하고 잠재적 ADR 을 확인함. 277명 중 111명(40.1%)이 통합 시험에서 1건 이상의 ADR을 경험함.

3상 연구에서 연구/군별SOC 및PT별 약물이상반응(ADR)이 있는 참여자 수(%) - 안전성 분석 세트

System organ class Preferred term, n (%)	EFC16293 (N=159)	EFC16295 (N=74)	LTS16294 Arm B (N=37)	LTS16294 Arm C (N=7)	Overall (N=277)
Participants with at least one ADR	79 (49.7)	26 (35.1)	3 (8.1)	3 (42.9)	111 (40.1)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	38 (23.9)	4 (5.4)	0	2 (28.6)	44 (15.9)
Headache[1]	38 (23.9)	4 (5.4)	0	2 (28.6)	44 (15.9)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	2 (1.3)	8 (10.8)	0	0	10 (3.6)
Vomiting	2 (1.3)	8 (10.8)	0	0	10 (3.6)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	8 (5.0)	6 (8.1)	0	0	14 (5.1)
Eczema	3 (1.9)	3 (4.1)	0	0	6 (2.2)
Rash	4 (2.5)	0	0	0	4 (1.4)
Rash maculo-papular	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.4)
Urticaria	0	2 (2.7)	0	0	2 (0.7)
Urticaria papular	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.4)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	48 (30.2)	9 (12.2)	1 (2.7)	2 (28.6)	60 (21.7)
Arthralgia	38 (23.9)	7 (9.5)	0	1 (14.3)	46 (16.6)
Back pain	11 (6.9)	0	0	1 (14.3)	12 (4.3)
Pain in extremity	10 (6.3)	5 (6.8)	1 (2.7)	0	16 (5.8)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	7 (4.4)	10 (13.5)	2 (5.4)	0	19 (6.9)
Infusion site hematoma	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.4)
Injection site dermatitis	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.4)
Pyrexia	5 (3.1)	10 (13.5)	2 (5.4)	0	17 (6.1)

• 대수술/재활 기간 중 이상사례

- 10명이 14건의 TEAE를 보고함. 카테터 부위 통증(중등증 SAE, Not Related) 외 13건은 모두 중대하지 않았고 경증이며 약물과 관련없는 것으로 평가됨.

• 노출일 간격별 발생에 따른 이상사례

- <25일 ED 동안 노출된 대상자에서 가장 빈번하게 보고된 TEAE(≥3%)는 두통(28 명[10.1%]), 관절통(25 명[9.0%]), 비인두염(11 명[4.0%]), 상기도 감염 및 SARS-CoV-2 검사 양성(각각 10 명[3.6%])임. 일반적으로 가장 빈번하게 보고된 이러한 TEAE의 경우, <25일 ED 기간과 비교해 시간이 지남에 따라(즉, 이후 ED 기간) 이러한 사건을 보고한 대상자 수가 더 적었음.

Table 12 - Number (%) of participants with treatment-emergent adverse events (≥2% in the <25 ED group) by onset in exposure day interval by PT in Phase 3 studies - Safety Analysis Set

	Onset in exposure day intervals					
Preferred term, n (%)	**<25**	**25-<50**	**50-<75**	**75-<100**	**100-<125**	**125-<150**
Number of participants exposed or followed[a]	277	267	249	185	121	41
Participants with at least one TEAE[b]	170 (61.4)	138 (51.7)	114 (45.8)	84 (45.4)	37 (30.6)	11 (26.8)
Headache	28 (10.1)	11 (4.1)	11 (4.4)	5 (2.7)	4 (3.3)	1 (2.4)
Arthralgia	25 (9.0)	7 (2.6)	10 (4.0)	7 (3.8)	4 (3.3)	1 (2.4)
Nasopharyngitis	11 (4.0)	9 (3.4)	7 (2.8)	5 (2.7)	4 (3.3)	3 (7.3)
Upper respiratory tract infection	10 (3.6)	12 (4.5)	3 (1.2)	3 (1.6)	2 (1.7)	1 (2.4)
SARS-CoV-2 test positive	10 (3.6)	6 (2.2)	3 (1.2)	4 (2.2)	1 (0.8)	0
Pyrexia	7 (2.5)	5 (1.9)	4 (1.6)	3 (1.6)	0	1 (2.4)
Constipation	6 (2.2)	0	1 (0.4)	0	1 (0.8)	0
Pain in extremity	6 (2.2)	5 (1.9)	5 (2.0)	1 (0.5)	2 (1.7)	0
Back pain	6 (2.2)	4 (1.5)	3 (1.2)	3 (1.6)	0	0
Fall	6 (2.2)	6 (2.2)	4 (1.6)	2 (1.1)	0	0

Note: Data cut-off for Study LTS16294 was 17 January 2023.
Phase 3 studies include EFC16293, EFC16295, LTS16294.
MedDRA [dictionary version 25.1]
Percentages are based on the number of participants exposed or followed at the beginning of each exposure day interval.
Participants are counted once if they reported multiple events in the same system organ class or preferred term.
Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing frequency of PT in the Total group.
AEs occurring during a major surgical/rehabilitation period are excluded with the exception of those occurring on the start date of the major surgical/rehabilitation period which are included.
a Participants who were exposed or followed at the beginning of each exposure day interval.
b Participants who had an AE onset during each exposure day interval. AEs occurred during the follow-up period were considered treatmentemergent and counted in the participant's last exposure day interval.
Abbreviations: TEAE=treatment-emergent adverse event; SOC=System organ class; PT=Preferred term

• 주사 시간별 이상사례

- (EFC16293) 11명(6.9%)은 1회 이상 임상시험 계획서의 권고안을 이탈한 주사 시간 동안 주사를 맞았다고 보고했으며(더 빠른 주사시간) 6명(3.8%)은 1건 이상의 TEAE를 보고함. 신장 손상 TEAE(SMQ: 급성 신부전, 만성 신장병, 단백뇨, 신혈관성 장애/FMQ: 급성 신손상), 신장 기능의 PSCA였던 실험실 검사에서 관련 TEAE는 보고/발견되지 않음. 시험기관 방문 중 투여된 주사의 평균 주사 시간은 7.58(SD 1.20)분, 평가 가능한 1004회 중 973회(96.9%)는 10분 이내에 완료됨. 주사 시간 범위는 임상시험 계획서의 권고안대로 집에서 약 1분부터 시험기관에서 10분까지였으며, 신장 손상을 시사하는 이상사례는 보고되지 않음. 임상시험 계획서의 권고안을 따른 대상자와 그렇지 않은 대상자의 주사 시간에는 차이가 없음.

Summary of injection rate recommendation deviations in EFC16293-Safety Analysis Set

	Arm A	Arm B		
	Prophylaxis (N=133)	On-demand (N=26)	Prophylaxis (N=26)	Overall (N=159)
Number of participants with at least one injection deviated from injection rate recommendations[a]	9 (6.8)	1 (3.8)	2 (7.7)	11 (6.9)
Participants with at least one TEAE[b]	5 (3.8)	1 (3.8)	0	6 (3.8)
Number of participants without any injection deviated from injection rate recommendations[a]	124 (93.2)	24 (96.0)	24 (92.3)	148 (93.1)
Participants with at least one TEAE[b]	103 (77.4)	11 (44.0)	8 (30.8)	117 (73.6)
Average injection duration per participant with at least one injection deviation				
Number	9	1	2	11
Mean (SD)	6.12 (1.21)	2.00 (NC)	5.17 (2.59)	5.94 (1.50)
Median	5.86	2.00	5.17	5.86
Min ; Max	4.3 ; 7.9	2.0 ; 2.0	3.3 ; 7.0	3.0 ; 7.9
Average injection duration per participant without any injection deviation				
Number	124	24	24	148
Mean (SD)	7.81 (1.06)	7.94 (3.02)	6.74 (1.09)	7.70 (1.08)
Median	7.69	7.00	7.00	7.54
Min ; Max	2.0 ; 10.5	4.0 ; 21.0	3.0 ; 9.0	2.0 ; 10.5
Average injection duration per participant				
Number	133	25	26	159
Mean (SD)	7.70 (1.14)	7.70 (3.18)	6.62 (1.24)	7.58 (1.20)
Median	7.67	7.00	7.00	7.50
Min ; Max	2.0 ; 10.5	2.0 ; 21.0	3.0 ; 9.0	2.0 ; 10.5

Note: 1: Percentages are based on the number of participants in the Safety Analysis Set.
2: Participants are included in each study arm and treatment regimen they participated in for the duration of time on that regimen and, as such, may appear in more than one treatment regimen. Each participant is counted only once in the overall column.
[a] injection rate recommendations: minimum 2 mins per vial for participant weight <= 55 kg and 1 min per vial for participant weight > 55 kg.
[b] AEs which occur during a major surgical/rehabilitation period are excluded from this table, but AEs which occur on the day of the major surgical/rehabilitation period starts will be included.
Injection rate deviations were derived for all injections reported in eCRF with non-missing data.
The average injection duration is the sum of injection durations divided by the number of injections taken in each study arm and treatment regimen.

- (EFC16295) 임상시험 계획서 권고안을 이탈한 주사를 1회 이상 맞은 시험 대상자는 41명임(36명은 권고안보다 빠른 주사 시간, 6명은 느린 주사 시간을 보고함). 느린 주사 시간은 기기 문제(바늘 제거, 장비 결함, 정맥 접근 어려움), 대상자 요청을 포함해 다양함. 38명(38%)은 1건 이상의 TEAE를 보고했으나, 이 중 신장 손상을 시사하는 TEAE, 신기능의 PSCA였던 실험실 검사 수치 관련 이상사례는 보고/발견되지 않음. 시험 방문 동안 투여된 주사의 평균 주사 시간은 6.64(SD 2.66)분으로 약 2-17 분 사이 범위였으며, 신장 손상을 시사하는 이상사례는 보고되지 않음. 시험 방문 시 보고된 502회의 평가 가능한 주사 중 447회(89.0%)는 1~10분의 기간 이내에 완료됨.

Table 3 - Summary of injection rate recommendation deviations in EFC16295 – Safety Analysis Set

	<6 years (N=38)	6 to <12 years (N=36)	Overall (N=74)
Number of participants with at least one injection deviated from injection rate recommendations[a]	17 (44.7)	24 (66.7)	41 (55.4)
Faster than the recommendation	15 (39.5)	21 (58.3)	36 (48.6)
10-<20kg with injection rate < 6 mins/vial	8 (21.1)	0	8 (10.8)
20-<30kg with injection rate < 3 mins/vial	9 (23.7)	9 (25.0)	18 (24.3)
>=30kg with injection rate < 2 mins/vial	0	12 (33.3)	12 (16.2)
Slower than the recommendation	3 (7.9)	3 (8.3)	6 (8.1)
Participants with at least one TEAE[b]	17 (44.7)	21 (58.3)	38 (51.4)
Number of participants without any injection deviated from injection rate recommendations[a]	21 (55.3)	12 (33.3)	33 (44.6)
Participants with at least one TEAE[b]	16 (42.1)	8 (22.2)	24 (32.4)
Average injection duration per participant with at least one injection deviation			
Number	17	24	41
Mean (SD)	6.44 (2.34)	5.64 (2.97)	5.97 (2.72)
Median	6.33	5.25	5.38
Min ; Max	2.3 ; 12.0	2.8 ; 17.1	2.3 ; 17.1
Average injection duration per participant without any injection deviation			
Number	21	12	33
Mean (SD)	8.35 (2.18)	5.95 (1.88)	7.48 (2.36)
Median	7.00	5.83	7.00
Min ; Max	6.1 ; 13.5	3.5 ; 9.0	3.5 ; 13.5
Average injection duration per participant			
Number	38	36	74
Mean (SD)	7.50 (2.42)	5.74 (2.63)	6.64 (2.66)
Median	7.00	5.33	6.38
Min ; Max	2.3 ; 13.5	2.8 ; 17.1	2.3 ; 17.1

[a] injection rate recommendations: minimum 6 mins per vial for participant weight 10 - <20 kg, 3 mins per vial for participant weight 20 - < 30 kg and 2 min per vial for participant weight >=30 kg. Maximum injection time is 15 mins
[b] Aes which occur during a major surgical/rehabilitation period are excluded from this table, but Aes which occur on the day of the major surgical/rehabilitation period starts will be included.
Injection rate deviations were derived for all injections reported in eCRF with non-missing data.
The average injection duration is the sum of injection durations divided by the number of injections.

- (전체) 완료된 3상 시험에서 전체 용량의 투여 시간은 대상자의 편안함을 기준으로 약 1~17분이었으며, 신장 손상으로 간주될 수 있는 이상사례를 경험한 대상자는 없음.

• 중대한 이상사례
- 43명(15.5%)이 1건 이상 TESAE를 경험함. 혈우병성 관절병증(1.4%), 괄절병증, 골관절염, 혈관 장치 감염, 대퇴골 골절(각 0.7%) 외 TESAE는 각 1명(0.4%)에서 보고됨. 약물 관련으로 평가된 TESAE는 2건임: CD4 림프구 감소 및 혈전증(오른쪽 손등과 손바닥)

• 이상사례로 인한 영구 치료 중단(모두 TESAE)
- (심부정맥 혈전증) 중등증, 약물 비관련, 해소됨. 심부정맥 혈전증 치료 및 수술 전후 관리를 위한 금지 약물 사용으로 시험약 투여 중단함.
- (CD4 림프구 감소) 중증, 약물 관련, 치료 중단 후 해소되지 않음.
- (경골-비골 복합 골절) 중등증, 약물 비관련, 해소됨. 금지 약물(다른 FVIII제제) 사용으로 시험약 투여 중단
- (대퇴골 골절) 중증, 약물 비관련(낙상), 해소되지 않음. 약물 일시 중지/지연 이후 중단.

• 특별 관심대상 이상사례
- (임신)남성 대상자의 여성 파트너에서 총 4건의 임신이 보고됨. 1건에서 분만/출산 중 합병증, 선천성 기형/결손 보고 없이 건강한 아기 출산이 보고됨. 그 외 3건에서는 정보가 제공되지 않음.
- (증상성 과량투여) 보고된 바 없음

- (억제인자 발생) 보고된 바 없음
- (3등급 이상 알레르기 또는 아나필락시스 반응) 시험 EFC16295 에서 2 세 대상자(알레르기 병력 없음)는 “초콜릿 섭취“ 후 “눈, 입, 얼굴, 가슴 주위에 두드러기“로 기술된 두드러기 사건을 보고함.
- (색전 또는 혈전 사건) 3명(1.1%)에서 혈전사건(심부정맥 혈전증[LTS16294 A군], 혈전증[LTS16294 B군], 뇌경색[LTS16294 A군])이 보고됨. 모두 기저 위험인자가 있었음(각각 정형외과 수술이 필요한 외상성 대퇴골 골절, 혈관종, 심방세동 및 이상지질혈증). 시험자는 혈전증은 약물 관련으로 나머지 2건은 약물 관련성이 없다고 평가했음. 의뢰자는 혈전증을 보인 환자가 혈전증의 기존 위험 인자(혈관종/정맥기형)가 있었고 해당 사건과 관련된 징후 및 증상이 BIVV001 의 첫 투여 전에 발생했기 때문에 관련 없는 것으로 평가함. 해당 환자는 시험 등록 전에 억제인자 발생 병력이 확인되어 시험 참여를 중단함. 등록 당시 위험인자가 확인된 나머지 대상자에서 더 이상 혈전 사건이 보고되지 않음.

- 혈액학
  - 일반적으로 단회성 또는 일회성 PCSA가 보고됨. 동일한 혈액학 매개변수에 대해 반복적인 PCSA가 확인된 대상자의 경우, 해당 매개변수에 대한 PCSA가 스크리닝 및/또는 기저 시점에 검출됨.
  - 빈번한 PCSA(이용 가능한 자료가 있는 대상자의>5%): 낮은 백혈구 수(17.8%), 높은 호산구(12%), 낮은 헤마토크릿(7.2%), 높은 헤마토크릿(5.8%) 및 성인에서 보고된 높은 호염기구(18.6%), 높은 단핵구(10.6%), 임.
- 임상화학
  - 일반적으로 단회성 또는 일회성 PCSA가 보고됨. 동일한 임상화학 매개변수에 대해 반복적인 PCSA가 확인된 대상자의 경우, 해당 매개변수에 대한 PCSA가 스크리닝 및/또는 기저 시점에 검출됨.
  - 빈번한 PCSA(이용 가능한 자료가 있는 대상자의>5%): 고혈당(14.1%), 높은 혈중요소질소(13.4%)
- 폰 빌레브란트 종합 패널
  - PCSA: 낮은 VWF 리스토세틴 보조인자 활성은 60명(22.1%)에서, 낮은 VWF 항원은 10명(3.7%)에서 보고됨.
- 활력징후
  - 활력징후 매개변수에 대한 PCSA 는 단독 및/또는 일시적이었으며, 어떤 TESAE와도 연관되지 않음.
  - 빈번한 PCSA(이용 가능한 자료가 있는 대상자의>5%): ≥78mmHg이고 기저 대비 ≥10mmHg 증가한 DBP(14.1%), ≥160mmHg이고 기저 대비 ≥20mmHg 증가한 SBP(7.2%) 및 소아(<18세)에서 보고된 낮은 호흡수(48.3%), 높은 호흡수(13.8%)임.
- 내인성 인자
  - (연령*) 가장 빈번히 보고된 TEAE(>10%): <6세 코호트(N=38)에서 발열(23.7%), 상기도 감염(21.1%), SARS-CoV-2 검사 양성(18.4%), 구토(15.8%), 바이러스성 위장염 및 바이러스성 상기도 감염(각 13.2%), 비인두염 및 설사(각 10.5%)임. 6~<12세 코호트(N=41)에서 상기도 감염(22.05%), 관절통(17.1%), 무증상 COVID-19 및 두부 손상(각 12.2%)임. 12~<18세 코호트(N=37)에서 비인두염 및 관절통(각 21.6%), 두통 및 상기도 감염(각18.9%), COVID-19(16.2%), 사지 통증(10.8%)임. 18~<65세 코호트(N=155)에서 두통(20.6%), 관절통(19.4%), COVID-19(15.5%), 비인두염(10.3%)임.

    *≥65세 코호트(N=6)는에서 보고된 PT 대부분은 고령 집단에서 흔히 보고되는 사건임.
  - (인종) 가장 빈번히 보고된 TEAE(>5%): 백인(N=159)에서 두통(17.0%), 관절통(16.4%), COVID-19(13.2%), 비인두염(10.1%), 상기도 감염 및 무증상 COVID-19(각 8.2%), 발열, 사지 통증, 바이러스성 위장염, SARs-CoV-2 검사 양성(각 6.3%), 낙상(5.7%)임. 아시아인(N=73)에서 상기도 감염(17.8%), 비인두염(11.0%), 관절통(8.2%), SARs-CoV-2 검사 양성(9.6%), 두통, 발열, 타박상(각 6.8%), COVID-19 및 변비(각 5.5%)임.

- 외인성 인자
  - (지리학적 지역) 가장 빈번히 보고된 TEAE(>10%): 유럽(N=113)에서 관절통(27.4%), 두통(21.2%), COVID-19(17.7%), 비인두염(16.8%), 무증상 COVID19(12.4%)임. 아시아/태평양(N=91)에서 상기도 감염(18.7%), SARs-CoV-2 검사 양성(12.1%), 비인두염(11.0%)임. 북미(N=54)에서 관절통(14.8%), 상기도 감염(13.0%), COVID-19, 두통 및 구토(각 11.1%)임. 남미(N=19)에서 COVID-19(26.3%), 두통(31.6%), 관절통, 상처, 치통, 치아 골절(각 10.5%)임.
- 과량투여
  - EFC16293 시험 A군 2명에서 무증상 과량투여 3건, EFC16295 시험 <6세 및 6~12세 연령군 각각 1명에서 1건씩 보고됨. 중대한 것으로 평가되거나 용량 변경을 초래한 건은 없음.
- 약물 남용
  - 약물 남용 가능성 평가 지침 문서(미국식품의약국, 2017)에 따라 다행감 관련 용어(PT: 다행감, 이상한 느낌, 술취한 느낌, 이완감, 어지러움, 이상 사고, 환각, 부적절한 정동), 주의력/인지력/기분 장애를 나타내는 용어(PT: 졸림, HLGT: 기분 장애 및 곤란), 해리성/정신병적 용어(PT: 정신병적 장애, 공격성, HLT: 혼돈 및 지남력 상실), 다른 곳에서 수집되지 않은 관련 용어(PT: 약물 내성, 약물 금단 증후군, HLT: 물질 관련 및 중독 장애)에 대해 3상 시험의 자료 검색을 수행함: 경증 어지러움(5명[1.8%]) 및 불쾌감(1명[0.4%]).
- 금단증상 및 반동현상
  - A형 혈우병의 병리학적 특징인 FVIII 결핍 및 BIVV001 작용 기전에 근거할 때 금단증상이나 반동효과가 없을 것으로 예상됨.
- 운전, 기계작동능력 또는 정신기능장애에 대한 영향
  - 조정력 장애(예, 기면) 또는 정신 능력 장애(예, 의식 장애)의 가능성을 나타낼 수 있는 AE 유형에 대한 종합적인 검토를 수행한 결과, 운전이나 기계 작동 능력에 영향을 미친다고 시사하지 않음.

[면역원성 통합 요약(CTD 5.3.5.3)]

- EFC16293, EFC16295, LTS16294(데이터컷오프일:23.01.17), 242HA101, 242HA102, PKM17085에서 면역원성 통합분석 결과임.
- (억제인자) BIVV001을 1회 이상 투여받은 277명의 대상자에서 FVIII 억제인자 발생이 검출되지 않음.
- (항 약물 항체)
  - (242HA102) 65IU/kg Q1W 1명이 50일(EOS) 방문에서 ADA 양성(BIVV001 Fc)
  - (PKM17085) 50IU/kg 단회 투여 후 1명이 16일에서 일시적 치료 발현 ADA 양성(낮은 역가)
  - (EFC16293, EFC16295, LTS16294) BIVV001 투여 전(기저 시점) ADA 양성 샘플이 있었던 대상자 비율은 6.2%(17명)임. 이 중 1명이 치료로 증강된 ADA를 보임. 기저 시점 ADA 음성이었던 259명 중 3명에서 치료 유발 ADA가 발생함(모두 EFC16293).
- (PK 및 PD에 대한 영향) EFC16293에서 치료 발현 ADA를 보인 4명의 VIII 인자 활성 프로파일은 ADA 음성 프로파일의 범위 내에 있었으며 이들의 PK 파라미터는 ADA 음성 대상자의 평균과 유사함. ADA 음성 대상자와 비교하여 치료 발현 ADA를 보인 4명의 대상자에서 BIVV001 치료 이후 출혈 에피소드와 PD 반응에 대한 명백한 차이는 관찰되지 않았고, 이는 ADA가 BIVV001의 약력학에 미치는 영향이 없음을 나타냄. EFC16295에서 치료 유도 또는 증강 ADA를 보인 자는 없음. 기저시점/스크리닝 시 ADA 양성이었던 3명 중 2명의 환자가 PK 분석 하위군이었음. 이 2명의 PK 지표는 ADA 음성인 환자들의 PK 프로파일 범위 내 있음.

•(안전성에 대한 영향)어느 BIVV001 시험에서도 치료 유도 또는 치료 증강 ADA를 보이는 대상자에서 ADA 양성과의 연관성을 시사하는 치료 발현 이상사례(TEAE) 패턴은 보고되지 않음.

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

- 최신 PSUR을 제출함. 시판 후 경험을 바탕으로 아나필락시스, FVIII 억제인자 발생이 ADR로 추가 규명됨.

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- A형 혈우병 환자를 대상으로 한 일상적 예방 요법, 수술 전후 출혈 관리, 출혈 치료에 대한 유효성 입증 자료(EFC16293, EFC16295)를 제출함.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- BIVV001를 1회 이상 투여한 277명의 환자에 대한 안전성 통합 분석 결과를 제출함. 대부분 TEAE는 경증-중등증임. 매우 흔하게 보고된 ADR은 두통, 관절통임. 다른 FVIII 제제와 유사한 안전성 프로파일을 보임.
- BIVV001는 이전에 치료받은 적 없는 환자를 대상으로 임상시험이 수행되지 않음. 이전에 치료받은 적 없는 환자는 면역원성에 대한 위험이 높다고 알려짐. 이는 사용상의 주의사항, 위해성 관리 계획에 반영됨.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 전반적인 유익성-위해성 평가 결과, BIVV001을 소아 및 성인 A형 혈우병 환자에서 다음의 용도로 사용하는 것은 적합한 것으로 사료됨.

  -일상적 예방요법

  -수술 전후 출혈 관리

  -출혈 치료

6.6. 가교자료

- 미제출: 생물학적제제 등의 품목허가심사규정 제25조제6호나목[별표 9]<별첨 1> 에 따라 희귀의약품은 가교자료 제출 면제 가능함.

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 본 품목은 A형 혈우병 환자 치료에 대한 유효성과 안전성을 입증함.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

	FDA	EMA
	ALTUVIIIO [antihemophilic factor (recombinant), Fc-VWF-XTEN fusion protein-ehtl], lyophilized powder for solution, for intravenous us	ALTUVOCT 250 or 500 or 750 or 1000 or 2000 or 3000 or 4000 IU powder and solvent for solution for injection
허가일	2023.02.22	2024.06.17
효능 효과	ALTUVIIIO [antihemophilic factor (recombinant), Fc-VWF-XTEN fusion protein-ehtl] is a von	Treatment and prophylaxis of bleeding in patients with haemophilia A(congenital factor VIII deficiency).

	Willebrand Factor (VWF) independent recombinant DNA-derived, Factor VIII concentrate indicated for use in adults and children with hemophilia A (congenital factor VIII deficiency) for: • Routine prophylaxis to reduce the frequency of bleeding episodes • On-demand treatment and control of bleeding episodes • Perioperative management of bleeding Limitation of Use ALTUVIIIO is not indicated for the treatment of von Willebrand disease.	ALTUVOCT can be used for all age groups.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

제품명	성분명	허가년도	효능효과
혈장 유래 FVIII			
그린모노주 250, 500단위	FVIII:C단클론항체정제사람혈액응고제VIII:C인자	2004	혈우병A(전형적인 혈우병)의 출혈 에피소드 예방 및 치료
유전자 재조합 FVIII			
애드베이트주	혈액응고인자VIII (유전자재조합)	2007	혈우병 A 환자(혈액응고 제 8인자의 선천성 결핍)의 출혈의 치료 및 예방 본 제품은 약리적으로 유효한 양의 본 빌레브란트 인자를 함유하고 있지 않으므로 본 빌레브란트 환자의 치료에는 적용하지 않는다.
그린진에프주 250, 500, 1000단위	베록토코그알파(혈액응고인자VIII, 유전자재조합)(숙주:CHO(Chinese Hamster Ovary) DG44, 발현벡터 pCMVFVIII-A, pCMVFVIII-C, pCMV/zeo-vWF)	각각 2016, 2010, 2011	혈우병 A 환자의 출혈 증상의 조절과 지혈 및 일상 생활 또는 수술 시 출혈 예방, 이 약은 von Willebrand 인자 결핍증 환자에게는 사용하지 않는다.
진타솔로퓨즈프리필드주	모록토코그알파(혈액응고인자VIII, 유전자재조합)(숙주 CHO DG44 세포)(발현백터 pKGE439)	2014	이 약은 소아 및 성인 혈우병 A(선천성 VIII 인자 결핍증) 환자에서 다음의 경우에 사용한다. • 출혈 시 보충요법(on-demand) 및 출혈 억제 • 수술 전후 관리 • 출혈 빈도 감소를 위한 일상적 예방요법 이 약은 본 빌레브란트 인자를 함유하고 있지 않으므로 본 빌레브란트 환자의 치료에는 사용하지 않는다.
엘록테이트주	에프모록토코그알파(혈액응고인자VIII-Fc융합단백, 유전자재조합)	2017	A형 혈우병(선천성 VIII 인자 결핍) 환자에서의 - 출혈 억제 및 예방 - 수술전후 관리 (외과적 수술 시 출혈 억제 및 예방) - 출혈의 빈도 감소 또는 예방을 위한 일상적인 예방요법 이 약은 본 빌레브란트 인자를 함유하고 있지 않으므로 본 빌레브란트 (von Willebrands disease) 환자의 치료에는 사용하지 않는다.

애디노베이트주	혈액응고인자Ⅷ, 루리옥토코그알파페골(유전자재조합)	2018	이 약은 소아, 청소년 및 성인 혈우병 A 환자(혈액응고 제8인자의 선천성 결핍)에서 다음의 경우에 사용된다. • 출혈 시 보충요법(on-demand) 및 출혈의 억제 • 수술 전후 관리 • 출혈 빈도 감소를 위한 일상적 예방요법(routine prophylaxis) 이 약은 본 빌레브란트 환자의 치료에는 사용되지 않는다.
앱스틸라주	로녹토코그알파(혈액응고인자Ⅷ, 유전자재조합)	2020	A형 혈우병 (혈액응고 제 8인자의 선천성 결핍) 성인 및 소아 환자에서의 - 출혈 억제 및 예방 - 출혈 예방 또는 빈도 감소를 위한 일상적인 예방요법 - 수술 전후 예방 (외과적 예방) 이 약은 본 빌레브란트 환자의 치료에는 사용되지 않는다.
지비주	다목토코그알파페골(혈액응고인자Ⅷ, 유전자재조합)	2022	이 약은 이전에 치료받은 적이 있는 혈우병 A환자(혈액응고 제8인자의 선천성 결핍) 성인 및 청소년(12세 이상)에서 다음의 경우에 사용된다. • 출혈 에피소드의 보충요법(on-demand) 및 억제 • 수술 전후 출혈의 관리 • 출혈 에피소드의 빈도 감소를 위한 일상적 예방요법(routine prophylaxis) 이 약은 폰 빌레브란트 환자의 치료에는 사용되지 않는다.
오비주르주	서스옥토코그알파(돼지혈액응고Ⅷ인자,유전자재조합)	2023	성인 후천성 혈우병 A 환자의 출혈 치료 이 약은 본 빌레브란트 환자의 치료에는 사용하지 않는다.

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)사노피-아벤티스코리아	**허가일**	2025.12.23
제품명	알투비오주[에파네스옥토코그알파(혈액응고인자VIII-Fc-VWF-XTEN 융합단백, 유전자재조합)]	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	Ver.1.3 (2025-11-06)
주성분 및 함량	1바이알 중 에파네스옥토코그알파(혈액응고인자VIII-Fc-VWF-XTEN 융합단백, 유전자재조합) 250, 500, 1000, 2000, 3000, 4000 아이.유		
효능·효과	이 약은 소아 및 성인 혈우병 A형 환자(선천성 VIII인자 결핍)에서 다음의 경우에 사용한다. - 출혈 에피소드의 빈도 감소를 위한 일상적 예방요법(Routine prophylaxis) - 출혈 시 보충 요법(on-demand) 및 억제 - 수술 전후 출혈의 관리 이 약은 폰 빌레브란트 (von Willebrand disease) 치료에는 사용되지 않는다.		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
· FVIII에 대한 억제인자 발생	· 일반적인 의약품 감시 · FVIII에 대한 억제인자 발생에 대한 특정 이상반응 추적 관찰 설문 · 추가적인 의약품 감시 : 시판 후 조사	· 첨부문서 · 의료인용 설명서 · 환자용 설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
· 혈관 혈전색전증	· 일반적인 의약품 감시 · 추가적인 의약품 감시: 시판 후 조사	· 첨부문서 · 의료인용 설명서 · 환자용 설명서
3. 중요한 부족정보		
· 이전에 치료받지 않은 환자에서의 사용	· 일반적인 의약품 감시 · 추가적인 의약품 감시: 시판 후 조사	· 첨부문서