의약품 품목허가 보고서

접수일자		2016.02.05	**접수번호**	20160024477 20160024388 20160024466 20160024488
신청구분		신약		
신 청 인 (회사명)		㈜ 사노피-아벤티스코리아		
제 품 명		프랄런트주75mg (알리로쿠맙) 프랄런트펜주75mg (알리로쿠맙) 프랄런트주150mg (알리로쿠맙) 프랄런트펜주150mg (알리로쿠맙)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		알리로쿠맙		
제조/수입 품목		수입		
제형/함량		1 프리필드펜(1mL) 중 알리로쿠맙(유전자재조합) 75 밀리그램 1 프리필드시린지(1mL) 중 알리로쿠맙(유전자재조합) 75 밀리그램 1 프리필드시린지(1mL) 중 알리로쿠맙(유전자재조합) 150 밀리그램 1 프리필드펜(1mL) 중 알리로쿠맙(유전자재조합) 150 밀리그램		
최종 허가 사항	**허가일자**	2017.01.20		
	효능·효과	붙임1. 참조		
	용법·용량	붙임1. 참조		
	사용상의 주의사항	붙임1. 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임1. 참조		
	허가조건	붙임1. 참조		
국외 허가현황		EMA(2015.9.23.), FDA(2015.7.24.)		
허가부서		유전자재조합의약품과	**허가담당자**	김진아, 김세은, 박윤주
심사부서		유전자재조합의약품과	**심사담당자**	(안유) 백대현, 남주선, 김세은, 박윤주 (기시) 김진아, 김세은, 박윤주
GMP* 평가부서		바이오의약품품질과	**GMP 담당자**	윤지상, 정재호, 김기만

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

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

1.2 최종 허가사항

○ 효능・효과

이 약은 원발성 고콜레스테롤혈증 (이종접합가족형 및 비가족형) 또는 혼합형 이상지질혈증을 가진 성인 환자의 치료를 위하여, 식이요법에 대한 보조요법으로써 사용한다.

- 최대 내약 용량의 스타틴으로 충분히 LDL-콜레스테롤이 조절되지 않는 환자에서, 스타틴 또는 스타틴 및 다른 지질 저하 치료제와 병용하여 사용한다.
- 스타틴 불내성 환자 (statin intolerance)에서 단독 또는 다른 지질 저하 치료제와 병용하여 사용한다.

이 약이 심혈관계 이환율 및 사망률에 미치는 영향은 아직 확인되지 않았다.

○ 용법・용량

용량

이 약의 투여를 시작하기 전에, 고지혈증 또는 혼합형 이상지질혈증의 2차 원인 (예: 신장 증후군, 갑상선 기능 저하증)은 먼저 제거되어야 한다.

이 약은 2주에 1회 피하주사로 투여하며 일반적인 시작용량은 75mg이다. 단, LDL-콜레스테롤의 큰 감소(60% 이상)가 필요한 환자들에게는 150mg을 시작 용량으로 고려할 수 있다.

이 약의 용량은 기저 LDL-콜레스테롤 수치, 치료 목표 및 치료 반응과 같은 환자의 특성에 따라 개별적으로 조절할 수 있다. 보통 투여 시작 (또는 용량 적정) 4주 후에 지질 수치를 평가하여, 그에 따라 용량을 증감할 수 있다. 목표 LDL-콜레스테롤 감소치에 도달하기 위해 환자에게 필수적으로 요구되는 최저 용량을 투여해야 한다

이 약의 투여를 잊은 경우 환자는 생각난 즉시 이 약을 투여하여야 하며, 이후부터는 기존에 정해진 투여일에 다시 투여하여야 한다.

특수환자군

간기능 장애 환자: 경증 및 중등도의 간장애 환자에 대한 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 중증의 간기능 장애 환자에의 투여에 대한 자료는 없다.

신기능 장애 환자: 경증 및 중등도의 신장애 환자에 대한 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 중증의 신기능 장애 환자에의 투여에 대한 자료는 제한적이다.

체중: 환자의 체중에 따른 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

용법

이 약은 피하 주사용으로, 넓적다리, 복부 또는 상완 부위에 투여한다. 매 투여 시 마다 주사 부위를 순환하여 투여하는 것이 권고된다. 일광화상, 피부 발진, 염증, 피부 감염과 같은 활성 피부 질환이나 상처가 있는 부위를 통하여 이 약을 주사하여서는 안 된다.
이 약을 다른 약과 동일한 주사 부위에 함께 주사하여서는 안 된다.
이 약은 환자 스스로 주사하거나 또는 보호자가 주사할 수 있다. 그 전에 의료진으로부터 적합한 피하 주사법을 교육받아야 한다.

○ 사용상의 주의사항

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

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
 1) 알레르기 반응
    이 약의 임상시험에서 과민반응, 원형습진, 두드러기, 과민혈관염과 같이 드물고 때때로 심한 알레르기 반응뿐만 아니라, 소양증을 포함한 일반적인 알레르기 반응이 보고된 적이 있다. 심한 알레르기 반응의 징후나 증상이 나타나면, 반드시 이 약의 투여를 중단하고 적절한 대증요법을 시작해야 한다.
 2) 신기능 장애
    임상 시험에서 중증의 신기능 장애 환자(eGFR < 30 mL/분/1.73m2)에 투여한 경험은 매우 제한적이었다. 이러한 환자에게 이 약을 투여할 때에는 신중히 해야 한다.
 3) 간기능 장애
    중증의 간기능 장애 환자(Child-Pugh C)에 대한 연구는 수행되지 않았다. 이러한 환자에게 이 약을 투여할 때에는 신중히 해야 한다.

3. 이상반응

안전성 프로파일 요약

가장 흔하게 발생한 이상반응은 국소 주사부위 반응, 상기도 징후 및 증상, 소양증이었다. 치료 중단으로 이어진 가장 흔하게 발생한 이상반응은 국소 주사부위 반응이었다. 3상 임상 연구에서 75mg과 150mg 용량 간 안전성 프로파일의 차이는 관찰되지 않았다.

이상반응의 목록

이상반응은 신체 기관계에 따라 분류하였으며, 빈도는 다음과 같이 정의하였다: 매우 흔하게 (10 % 이

상); 흔하게 (1 % 이상 10 % 미만); 흔하지 않게 (0.1 % 이상 1% 미만); 드물게 (0.01 % 이상 0.1 % 미만); 매우 드물게 (0.01 % 미만), 알려지지 않음 (이용 가능한 자료로부터 추정할 수 없음)

[표 1]

신체 기관계	흔하게	드물게
면역계		과민반응, 과민혈관염
호흡기계, 흉부 및 종격	상기도 징후 및 증상*	
피부 및 피하조직	가려움증	두드러기, 원형습진
기타 및 투여부위	주사부위 반응**	

*구강인두통, 콧물, 재채기 포함

**홍반/붉음, 가려움, 부기, 통증/압통 포함

1) 특정 이상반응

국소 주사부위 반응

이 약 투여군의 6.1 %에서, 위약 대조군의 4.1 %에서 홍반/붉음, 가려움, 부기 및 통증/압통을 포함하는 국소 주사부위 반응이 보고되었다. 대부분의 주사부위 반응은 일시적이었고 경증이었다. 국소 주사부위 반응으로 인한 투여 중단율은 두 군간 유사하였다 (알리로쿠맙 군 0.2 % vs. 위약 군 0.3 %).

전신 알레르기 반응

전신 알레르기 반응은 위약군 (7.0 %) 대비 이 약 투여군(8.1%)에서 더 빈번하게 보고되었으며, 주로 소양증의 발현율 차이 때문이었다. 소양증 사례는 전형적으로 경증이며 일시적이었다. 또한 이 약의 대조 임상시험에서 과민반응, 원형습진, 두드러기, 과민성혈관염과 같이 드물고 때때로 심한 알레르기 반응이 보고된 적이 있다.

2) 특정 환자군

고령자: 75세 이상의 환자에서 안전성 문제가 관찰되지는 않았으나, 고령 환자군에 대한 자료는 제한적이다. 대조 임상시험에서 이 약을 투여 받은 65세 이상의 환자는 총 1158명(34.7 %), 75세 이상의 환자는 241명(7.2 %)였다. 고령에 따른 이 약의 안전성과 유효성의 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

3) 25mg/dL 미만의 LDL-콜레스테롤

대조 임상시험의 통합 분석에서, 이 약을 투여 받은 3340명의 환자 중 796명(23.8%)에서 2회 연속 25mg/dL 미만의 LDL-콜레스테롤 수치를 보였고, 이 중 288명 (8.6%)은 15mg/dL 미만이었다. 기저 LDL-콜레스테롤 수치나 치료에 대한 반응에 상관없이 이는 주로 150mg 용량 (2주 1회)으로 치료를 시작하고 유지한 환자들에게서 관찰되었다. 낮은 LDL-콜레스테롤 수치와 관련한 이상반응은 확인되지 않았다.

4) 면역반응 / 항약물항체 (ADA)

3상 임상시험에서, 이 약을 투여 받은 환자의 4.8%, 대조군(위약 또는 에제티미브)의 0.6%에서 치료가 필요한 항-약물-항체 반응이 나타났다. 이중 다수는 일시적이었으며 낮은 역가의 항약물항체 반응으로 중화 반응을 보이지 않은 경우였다. 항체 양성 환자들에서 높은 주사부위 반응을 보인 것을 제외하면, 항약물항체 음성인 환자들과 비교하여 이 약의 노출, 유효성, 안전성의 차이는 관찰되지 않았

다. 단지 1.2%의 환자에서 중화 항체(NAb)가 나타났고, 이는 모두 알리로쿠맙군이었다. 이들 대부분은 단 1회의 양성 중화 항체가 관찰된 경우였고, 단 10명의 환자에서만 2회 이상의 양성 중화 항체가 관찰되었다. 이러한 자료는 중화 항체의 존재 유무와 LDL-콜레스테롤 감소 효과 또는 안전성 사이의 상관관계를 보이지 않는다. 면역원성 자료는 항약물항체 분석 시험의 민감도와 특이성에 매우 의존적이다.

4. 일반적 주의

이 약이 운전 및 기계 사용에 미치는 영향은 거의 없다.

5. 상호작용

1) 이 약이 다른 약물에 미치는 영향

이 약은 유전자재조합의약품으로써, 이 약의 약동학적 성질은 다른 약물 및 Cytochrome P450 효소들에 영향을 미치지 않을 것으로 예상된다.

2) 다른 약물이 이 약에 미치는 영향

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

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

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

2) 수유부

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

3) 수태능

동물시험에서 수태능의 대리표지자에 미치는 이상반응은 나타나지 않았다. 사람에서 수태능에 미치는 이상반응에 대한 자료는 없다.

7. 어린이에 대한 투여

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

8. 고령자에 대한 투여

고령자에 대한 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

9. 과량투여시의 처치

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

10. 적용상의 주의

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

11. 보관 및 취급상의 주의사항

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

○ 저장방법 및 사용기간

밀봉용기, 차광하여 냉장보관(2-8℃), 얼리지 말 것.
제조일로부터 24 개월

1.3 허가조건

○ **(재심사)** 「약사법」 제32조제1항, 제42조제5항 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조 제1항제1호가목에 따른 재심사대상 의약품임. 「신약 등의 재심사기준」(식품의약품안전처고시 제2016-97호, 2016.9.6.)을 준수할 것

- 재심사기간 : 2017.1.20~ 2023.1.19
- 재심사신청기간 : 2023.1.20. ~ 2023.4.19

○ **(위해성 관리계획)** 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조 제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가

심사 규정」 제7조의2에 따라 제출된 위해성관리계획을 이행할 것. 위해성관리계획의 평가결과를 포함하여 이행실적을 허가 후 2년까지는 매6개월 마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것

1.4 개량생물의약품 지정 여부

○ 해당 사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당 사항 없음

1.6 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당 사항 없음

1.7 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준및시험방법관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자 (협의요청)	2016.2.5	2016.2.5	2016.2.15	2016.2.15	2016.7.28	2016.2.15
보완요청일자 (결과회신보)	2016.8.8	2016.8.8.	2016.6.27	2016.5.27		2016.2.29
보완접수일자 (협의요청)	2016.12.13	2016.12.13	2016.7.20	2016.12.14		2016.12.14
최종처리일자 (결과회신)	2017.1.20	2017.1.16	2016.7.22	2016.12.29	2016.9.22	2016.12.28

<붙임 1-2> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

○ **관련규정** : 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전처 고시 제2015-104호, 2015.12.23) 제6조 [별표 1] I. 신약 (1. 유전자재조합의약품 및 세포배양의약품)

자료번호 / 구분	1	2															3						4						5				6		7	8
		가								나							가			나			가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
		(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(1)	(2)	(3)	(1)	(2)	(3)														
1. 자료 제출	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	△	○	△	△	△	○	○	○	○
2. 제출 여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
3. 면제 사유																																				

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

2. 구조 결정, 물리화학적 성질에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

4. 독성에 관한 자료

5. 약리작용에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

[심사자 종합적 검토의견]

- 신청한 효능효과 및 용법용량에 적합한 임상시험자료가 제출되었으며 명확한 유효성을 제시함
  - 대상 환자와 기본 요법의 종류에 따른 임상시험 결과가 명확함. **신청 효능효과는 동 질환에 대한 확립된 기본요법(식이요법, 스타틴 및 다른 지질저하제), 추가의 의료적 요구 등을 고려할 때 타당하다고 봄**
  - **단독요법은 스타틴의 광범위한 안전성 자료 등을 토대로 볼 때 불내성 환자 및 투여금기 환자에 대한 필요성이 인정되고 대상 환자군에 대한 임상적 확증자료를 제출하였음**
  - 제시된 용법용량은 1상 및 2상 시험의 근거확보와 더불어 3상시험의 유효성·안전성을 통해 잘 입증됨
- 장기적 심혈관계 생존에 대한 안전성은 확립되지 않았지만 임상시험에서 위약 및 대조요법 대비 특별한 안전성 이슈가 없으며 잠재적 안전성 우려도 적음
- 한국인과 글로벌 임상 결과를 비교하는 가교자료를 제출하였으며 일본인 대상 가교시험자료(PK/PD,

용량-반응, 안전성유효성 평가)를 보조적으로 제출하여 신청 의약품이 신청 효능효과와 용법용량에서 한국인, 일본인, 아시아인이 전체 임상시험군과 안전성, 유효성의 유의한 차이가 없어 외국 임상자료의 한국내 적용의 타당성이 인정됨

- **인종간 스타틴 약효의 차이성 등에 대한 문헌 정보에 따라 스타틴 병용요법 시 신청 의약품의 약동/약리학적 차이 및 안전성 유효성 프로파일의 차이를 고찰하였으나 스타틴의 투여는 베이스라인 PCSK-9 농도 및 신청 의약품의 약동학 파라미터의 차이를 유발하나 이에 대한 인종간의 유의한 차이는 일으키지는 않는 것으로 판단되어 용법용량의 특별한 조정은 필요하지 않음.**

* 스타틴은 신청 의약품의 기본적인 병용의약품으로 알리로쿠맙의 약동/약력학을 변화시키며 한국인에서 스타틴 효과가 더 강하다는 일부 자료가 있음

- RMP계획은 규명된 위해성, 잠재적 위해성 및 부족 정보에 대한 약물감시계획을 제시하였으며 위해성 완화조치는 주로 첨부문서(사용상의 주의사항)로 추진하며 신청 의약품의 안전성 프로파일로 볼 때 타당하다고 판단됨

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 신청 사항 참조

1.2. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 죽상경화성 심혈관 질환 (ASCVD)은 서양에서 사망 및 장애의 주된 원인이며 (1, 2), 개발 도상국과 아시아에서도 증가하고 있는 문제이다 (3, 4, 5). 고콜레스테롤혈증, 특히, 저밀도 지단백 콜레스테롤 (LDL-C) 증가는 죽상경화증 및 이에 따른 ASCVD, 특히, 관상동맥 심질환 (CHD) 발생의 주된 위험 요인이며 (6, 7, 8) 서구 사회 및 한국에서도 사망 및 장애의 주요 원인들 중 하나이다 (2, 9, 10).
- LDL-C는 지질 강하의 일차적 대상으로 판명되어 있고 CHD 위험에 대한 타당한 대리 평가변수로 인정된다 (11, 12, 13, 14). 다양한 시험에서 스타틴을 이용한 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA (HMGCoA) 환원효소 저해를 주로 통한 LDL-C 수치 감소가 CHD 위험을 감소시키는 것이 입증되었으며, LDL-C 수치와 CHD 사건 발생률 사이에 강한 직접적인 관계가 나타났다. 90,056명을 포함한 14건의 무작위배정 시험에 대한 대규모 메타 분석 결과 LDL-C가 1.0 mmol/L (38.6 mg/dL) 감소할 때마다 주요 혈관 사건이 약 20% 감소하는 것으로 확인되었다 (15). 약 170,000명을 대상으로 한 본 메타 분석의 업데이트에서 저자들은 LDL-C의 2 - 3 mmol/L (77 - 116 mg/dL) 감소가 주요 혈관 사건을 40 - 50% 감소시킬 것이라고 가정하였다 (16). 최근에, IMPROVE-IT 시험은 비스타틴계 약물인 에제티미브를 스타틴 요법에 추가하는 것이 LDL-C 수치를 더욱 강하시키고 심혈관 (CV) 결과를 개선시킨 것을 보여주었다 (17).
- 이상지질혈증 관리 가이드라인은 스타틴 연구들에서 얻은 증거를 토대로 시간에 따라 발전되어왔으며, 환자의 CV 위험 수준에 근거하여 특정 LDL-C 수치를 목표로 치료하는 전략을 권장한다. 2001년 미국 콜레스테롤 교육 프로그램 (NCEP)의 성인 치료 패널 (ATP) Ⅲ (18)은 CHD 고위험 환자에 대한

치료 목표로 LDL-C < 100 mg/dL를 권장하였다. 이어서 2004년에 미국 심장 협회 (AHA) 및 미국 심장 학회 (ACC)와 함께 NCEP는 베이스라인 LDL-C 수치가 100 mg/dL (2.59 mmol/L) 미만이더라도 CHD 초고위험 환자에 대하여 좀더 공격적이지만 선택적 목표인 LDL-C < 70 mg/dL (1.81 mmol/L)를 도입하였다 (19). 2013년 ACC/AHA 혈중 콜레스테롤 치료 가이드라인은 LDL-C 수치와 무관하게 ≥ 50% LDL-C 감소에 도달하기 위하여 모든 CV 고위험 환자에서 특정 LDL-C 목표를 설정하기보다는 높은 강도의 스타틴을 사용하는 것을 권장한다 (8). 최근의 유럽 가이드라인은 모든 CV 초고위험 환자에 대하여 LDL-C 목표 < 1.81 mmol/L (70 mg/dL) 및/또는 목표 수준에 도달하지 못하는 경우 ≥ 50% LDL-C 감소를 권장한다 (7, 20). 한국도 이상지질혈증 치료에 대한 구체적인 가이드라인을 가지고 있으며, 전반적으로 NCEP ATP Ⅲ의 가이드라인과 유사하다.

- 현재 LDL-C 강하 약물에는 스타틴, 콜레스테롤 흡수 저해제 (예, 에제티미브), 피브레이트, 니아신, 및 담즙산 흡착제 등이 있다; 스타틴은 LDL-C를 강하시키고 CHD 사건을 감소시키는 큰 효력을 입증했으므로 가장 흔히 처방된다. 병용 요법으로도 사용될 수 있는 이러한 치료법에도 불구하고, 많은 고위험 환자가 가이드라인 목표 수준에 도달하는 데 실패한다 (21). 이에 더하여, 일부 환자 (예, 스타틴 불내성 환자)는 스타틴 또는 LDL-C 목표에 도달할만큼 높은 용량의 스타틴의 복용을 제한하는 스타틴 부작용을 겪는다. 한국, 대만 및 기타 아시아 국가를 포함한 후향적 코호트 시험 REALITY-Asia 결과 스타틴 단일 요법을 투여 받은 CHD/당뇨병 환자의 약 62%가 LDL-C 목표 <100mg/dL에 도달하지 못한 것으로 확인되었다 (22). 지질 강하 약물을 투여 받는 아시아인 고콜레스테롤혈증 환자를 대상으로 실시된 CEPHEUS Pan-Asian 조사에 의하면, 고위험 환자의 44.6% 및 초고위험 환자의 65.1%가 각각의 권장 LDL-C 수준 <100 mg/dL (2.59 mmol/L) 및 <70 mg/dL (1.81 mmol/L)에 도달하지 못하였다 (23).
- 전체적으로 이러한 자료를 통해, 더 많은 환자들이 가이드라인이 권장하는 콜레스테롤 치료 목표에 도달하도록 도와주고 궁극적으로는 이들 환자에서 CV 사건을 감소시키는 더욱 효과적인 치료 약물이 필요함을 알 수 있다.

1.3. 품목특성

- Sanofi-aventis 그룹 (Sanofi) 및 Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Regeneron)는 고콜레스테롤혈증 및 혼합형 이상지질혈증의 치료 그리고 CV 사건의 감소를 위한 약물로써 알리로쿠맙 (SAR236553/REGN727로도 칭함)을 공동 개발하였다.
- 약물 계열

  알리로쿠맙은 지질 강하제이다. 이는 전구단백질 전환효소 섭틸리신 켁신 9형 (PCSK9)을 표적으로 하는 완전 인간 단클론 항체 (mAb) (IgG1 동형)이다. 알리로쿠맙은 공유결합 이형사합체로, 이황 결합으로 연결된 2개의 인간 중쇄와 이황 결합을 통하여 각각의 중쇄에 공유 결합된 완전 인간 카파 경쇄로 구성되며, CHO 세포의 현탁 배양에서 재조합 DNA 기술로 생산된다. 중쇄 및 경쇄의 가변 영역이 함께 알리로쿠맙이 그 표적인 PCSK9에 결합하기 위한 상보성 결정 부위를 형성한다.
- 작용 방식

  PCSK9는 합성 및 자가촉매 절단 후 세포로부터 분비된다. PCSK9는 저밀도 지단백 콜레스테롤 수용체 (LDLR)에 결합하고 내재화 후 LDLR의 분해를 촉진한다. 알리로쿠맙은 PCSK9에 높은 친화성 및

특이성을 가지고 결합한다. 알리로쿠맙은 PCSK9이 LDLR에 결합하는 것을 차단함으로써 간세포 표면의 LDLR 수를 증가시키고, LDLR은 순환으로부터 LDL-C를 제거할 수 있게 된다. 따라서 알리로쿠맙은 LDL-C를 강하시키고 CVD 위험을 감소시킬 수 있는 효과적인 치료가 될 수 있다.

알리로쿠맙이 LDL-C를 강하시키는 기전은 LDLR 수와 CV 위험 사이의 관련성 때문에 특히 주목할 만하다. 스타틴은 HMG CoA 환원효소의 저해를 통해 LDLR 수를 증가시키고, 이는 LDLR 및 PCSK9 유전자 모두를 활성화시키는 전사 인자인 스테롤 조절인자 결합 단백질 2 (SREBP-2)의 활성/핵 전위를 증가시킨다 (24). 이러한 LDLR 발현 증가 또한 스타틴이 LDL-C를 강하시키는 기전일 수 있다. 따라서 HMG-CoA 환원효소 저해를 통해 스타틴이 제공하는 CV 이익은 PCSK9 저해를 통해서도 나타날 수 있다. 이러한 가정은 PCSK9 돌연변이가 있는 사람들의 CV 사건 자료로 뒷받침된다: LDL-C 수치 증가 및 가족성 고콜레스테롤혈증의 임상 진단이 있는 환자에서 PCSK9 유전자의 '기능 증가' 돌연변이가 확인되었다 (25). 반면, PCSK9에 '기능 상실' 돌연변이가 있는 사람은 전체 집단에 비해 유의하게 감소된 LDL-C 수치 및 낮은 CV 위험을 보였다 (26). 2개의 대립 유전자에 PCSK9 기능 상실 돌연변이가 있는 것이 보고된 몇몇 사람은 현저하게 낮은 LDL-C 수치를 보였으며, 고밀도 지단백 콜레스테롤 (HDL-C) 및 중성지방 (TG) 수준은 정상 범위였다 (27). 이러한 자료는 PCSK9을 비롯해 LDL-C 수치에 영향을 미치는 돌연변이가 CVD 위험에 유의한 영향을 미치는 것을 입증한 Mendelian 무작위배정 시험으로도 뒷받침된다 (28). 일본인 그룹으로부터 입수된 1건의 보고에서, PCSK9의 W428X 돌연변이에 대하여 이형접합인 사람이 비치료 집단에 비해 낮은 혈장 LDL-C 수치를 보인 것으로 확인되었다 (70.4 mg/dL vs. 126.8 mg/dL). 이러한 관찰 결과는 넌센스 (nonsense) 돌연변이가 있는 2명의 아프리카계 미국인이 혈장 LDL-C 수치의 40% 감소와 관련이 있다는 결과와 부합한다 (29). 따라서, PCSK9을 차단하고 이에 따라 LDLR 수를 증가시킴으로써 LDL-C를 강하시키는 '항체-기반 치료제'는 CV 위험을 감소시킬 가능성이 높다.

- 신청 적응증 및 투여 용량

  알리로쿠맙은 2형 당뇨병 환자를 포함해 원발성 고콜레스테롤혈증 (비가족성 및 이형접합 가족성) 또는 혼합형 이상지질혈증이 있는 성인 환자에서 LDL-C, 총 콜레스테롤 (총-C), 비-고밀도 지단백 콜레스테롤 (비-HDL-C), 아포지단백 B (Apo B), 중성지방 (TG), 및 지단백 (a) (Lp [a])을 감소시키고 HDL-C 및 아포지단백 A-1 (Apo A-1)를 증가시키기 위한 장기 치료에 식이 요법의 보조 치료로 제안된다.

  알리로쿠맙은 스타틴 (HMG-CoA 환원효소 저해제) +/- 다른 지질 요법과의 병용 요법으로 제안된다. 알리로쿠맙은 스타틴 불내성 환자에서는, 단일 요법으로 또는 다른 비스타틴계 지질 조절 요법과의 병용 요법으로 제안된다.

  알리로쿠맙의 일반적인 시작 용량은 75 mg으로, 2주마다 1회 피하 투여한다. **더 큰 LDL-C 감소가 필요한 환자는 시작 용량으로 150 mg을 2주마다 1회 피하 투여할 수 있다.** 알리로쿠맙 용량은 베이스라인 LDL-C 수치, 치료 목표, 및 반응 등의 환자 특성에 따라 개인별로 조절될 수 있다. 치료 시작 또는 적정 후 **4주에** 지질 수준을 평가하고, 이에 따라 용량을 조절(즉 150mg으로 증량)할 수 있다.

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 알리쿠로맙

2.1.2 원료의약품 시험항목

■pH ■단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가 ■확인 ■기타(성상, 삼투압, 전도도, 미생물한도, 순도, 폴리소르베이트20) *시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액 □pH □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인 □기타(각 제제별 설정된 시험항목을 기재하고 표시) *시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.
완제의약품 ■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) ■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인 □주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성) ■기타(순도, charege variant analysis) *시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 권장보관조건 -30±10 ℃, Proposed shelf-life 36개월로, 장기보존시험자료 상업용배치 3배치 36개월의 결과가 제출되었으며, 모든 데이터에서 유의한 변화가 관찰되지 않아 안정성이 인정됨. 그 외 가속 가혹시험자료로 3배치의 시험결과 자료 제출됨

3.2. 완제의약품의 안정성

1) PFS : 권장보관조건 2~8 ℃/차광, Proposed shelf-life 24개월
   - 각 용량별 4배치
   1. 장기보존시험의 안정성
   2. 가속/가혹시험
   3. 광안정성
2) PEN : 권장보관조건 2~8 ℃/차광, Proposed shelf-life 24개월
   - Primary stability : 각 용량별 3배치, 장기보존/가속/가혹

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 불순물 증가 경향은 관찰 1개월까지는 유의한 증가로 판단되지 않음.
- PFS는 용량별 1배치로 수행되었으나, 가속시험 결과를 종합적으로 판단할 때 인정 가능함.
  - 프랄런트 PFS 4배치에서 수행되었던 6개월의 가속시험 결과와 일관성 있는 분석 결과로 판단됨.
- 사용상 주의사항 문구 검토
  - 장기보존의 샘플 보관 조건 그대로 시험이 수행되었으므로, 차광 조건 유효함

4. 독성에 관한 자료 (CTD 4.2.3)

4.1. 독성시험자료 개요 (CTD 2.4 및 2.6)

- 알리로쿠맙은 랫트와 사이노몰구스 원숭이에서 내성이 우수하였다. 2주 IV 랫트 독성시험을 제외하고, 각 랫트 시험에서 NOAEL은 시험한 최고용량이었다. 26주 랫트 독성시험에서 NOAEL 수치는 50mg/kg/주 SC, 30mg/kg/주 IV였다. 원숭이를 이용한 최대 26주간의 시험에서는 알리로쿠맙과 관련된 독성 소견이 없었다. 각 시험에서 NOAEL은 시험한 최고용량이었다. 26주 원숭이 독성시험의 NOAEL 수치는 75mg/kg/주 SC, 50mg/kg/주 IV였다.
- 각 시험에서 총 콜레스테롤과 저밀도 지단백콜레스테롤(LDL-C)은 예상한 대로 약리학적으로 매개되고 용량과 관련되어 지속적으로 상당히 감소하였다. 랫트 독성시험에서 고밀도 지단백 콜레스테롤(HDL-C)은 감소하였고 중성지방은 증가 경향이 나타났다. 이는 콜레스테롤 처리에서 영장류와 설치류의 차이를 반영한다. 설치류는 콜레스테롤 역수송 기전이 부재하므로 HDL-C 프로파일이 두드러지고 LDL-C 수치는 낮다. 원숭이에서 수행한 시험 중 1건에서만 HDL-C가 감소하는 특이 소견이 있었다. 또한 26주 원숭이 독성시험과 아토르바스타틴 병용 시험에서 VLDL-C 와 중성지방이 미미하게 감소하는 특이 소견이 있었다. 전반적으로 지질에 대한 영향은 무독성으로 간주하였고 이러한 영향은 약리학적 작용 기전과 관련성을 보였다.
- 기타 알리로쿠맙 관련 소견으로 부신에 대한 무독성이 있었다. 이 소견은 13주간 75mg/kg/주 IV, 50mg/kg/주 SC 투여 시험과 26주간 50mg/kg/주 SC, 30mg/kg/주 IV 투여 시험의 랫트(중량 증가)에서, 그리고 3개월간 아토르바로스타틴과 병용하여 최고용량 75mg/kg/주를 IV로 투여한 원숭이(피질 세포의 공포화 감소)에서만 나타났다. 이 2 종의 소견은 모두 과장된 약리 활성에 부차적인 것으로 간주하였다. 2주, 5주 독성시험 동안 랫트 간에서 동모양혈관세포의 증식/염증이 관찰되었지만, 13주, 25주 시험에서는 발생하지 않았다. 2주 랫트 시험에서는 5mg/kg/주 용량 수준에서만 독성으로 동모양혈관세포의 증식/염증이 유발되는 것으로 간주하였고, 5주 랫트 시험에서는 해당 증상을 무독성으로 간주하였다.
- LDL-C의 뚜렷한 감소에도 불구하고 원숭이에서는 독성이 나타나지 않았다. 알리로쿠맙은 최대 75mg/kg/주를 SC로 투여한 랫트의 배•태아 발생에 영향을 주지 않았다. 또는 6개월 독성시험에서 50mg/kg/주 IV 와 최대 75mg/kg/주 SC는 성적으로 성숙한 사이노몰구스 원숭이의 수태능 대리 평가변수에 영향을 주지 않았다. 원숭이를 이용한 출생 전•후 발생시험(개선형)에서 최대 75 mg/kg/주 SC의 알리로쿠맙은 생식이나 발생 매개변수에 독성 영향을 주지 않았다. 혈청 지질에 대한 영향 이외에 본 시험에서 알리로쿠맙 관련 소견은 치료받은 암컷의 새끼가 항원 자극에 대한 면역 반응 시 관찰된 무독성 영향에 한정된다. 랫트, 원숭이, 인간의 조직에 대한 알리로쿠맙 교차반응시험에서 알리로쿠맙이 인간, 랫트, 원숭이의 동일 조직에 다수 결합하는 것으로 나타났고, 이러한 결과는 랫트와

원숭이를 독성시험의 동물종으로 이용하는 것을 추가로 뒷받침하였다.

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- **랫드와 원숭이를 대상으로 한 26주 반복투여 독성시험에서 약리기전 관련 소견을 제외하고는 독성 관찰되지 않음**
- **랫드와 원숭이를 대상으로 실시한 생식발생독성시험 결과 수태능 및 배태자 발생에 대한 영향은 관찰되지 않음**

5. 약리작용에 관한 자료 (CTD 4.2.1 및 4.2.2)

5.1. 약리작용시험 개요 (CTD 2.4 및 2.6)

5.2. 효력시험 (CTD 4.2.1.1 및 CTD 4.2.1.2)

- 알리로쿠맙은 인간 항 PCSK9 단일클론 항체로서 인간 및 비인간 동물종 PCSK9에 결합하여 LDLR과 상호작용을 차단하고 LDLR을 PCSK9 매개 분해로부터 보호한다. LDLR은 순환 혈액에서 LCL-C을 제거하는 1차 수용체이므로 LDLR 수준의 증가는 LDL-C가 혈액에서 청소되는 속도를 높인다. 본 문서에 설명된 각종 동물 시험 모델에서 알리로쿠맙의 PCSK9 억제는 혈청 내 순환 LDL-C 농도의 강건한 감소로 이어지는 것으로 나타난다.
- 알리로쿠맙은 SPR-비아코아(Biacore) 결합능 시험의 중성 pH 에서 인간 PCSK9과 고친화적으로 결합하였고(KD=0.58-1.26nM, 알리로쿠맙 포획 방법에 따름), 생체외 ELISA 시험에서는 인간 PCSK9과 인간 LDLR의 결합을 차단하였다.
- 교차 동물종 결합능 시험에서 알리로쿠맙은 중성 pH에서 인간 PCSK9와 유사한 고친화도로 사이노몰구스 원숭이의 PCSK9과 결합하였다(KD=0.52-1.42nM,알리로쿠맙 포획 방법에 따름).
- 산성 조건에서 추가 SPR-비아코아(Biacore) 시험을 수행하여 생체내에서 관찰된 알리로쿠맙의 표적 매개 청소율에 대한 잠재 기전을 조사하였다(2.6.4참조).
- 알리로쿠맙은 정상 시험대상자와 동형접합 FH 수용체 결손 환자에서 분리한 섬유아세포에서 PCSK9이 매개하는 세포 표면 LDLR의 하향 조절을 농도 의존적으로 차단하였다.
- 알리로쿠맙과 재조합 가용성 PCSK9 단백질의 결합은 세포 기반 검사에서 Fc 효과기 기능 활성(ADCC, CDC)이나 생체외 검사에서 보체를 활성화시키는 면역 복합체 형성을 유도하지 않았다.
- 알리로쿠맙은 자연형 PCSK9 마우스와 PCSK9를 주사한 인간화 PCSK9 마우스에서 간의 LDLR을 분해에서 보호하고 순환 LDL-C 농도를 저하시켰으며, 콜레스테롤 대사가 인간의 것과 유사한 동물종인 햄스터에서 LDL-C 농도를 낮추었다(17).
- APOE*3라이덴.CETP 마우스는 서구식 사료를 공급하면 죽상동맥경화증이 발생하며 지질 강하 중재에 대해 인간과 유사한 방식으로 반응한다(16, 35, 36, 37). 알리로쿠맙과 아토르바스타틴의 병용 투여는 아토르바스타틴 단독 투여보다 간의 LDLR 발현을 더 크게 증가시키고 순환 지질을 추가로 감소시켰으며 죽상동맥경화증의 진행을 지연시켰다.
- 약동학 시험의 일환으로 사이노몰구스 원숭이에 알리로쿠맙 1 - 15 mg/kg을 단회 IV 및 SC 투여 후 알리로쿠맙이 혈청 지질 프로파일에 미치는 영향을 평가하였다.

- 독성시험 프로그램의 일환으로 수행한 안전성 약리시험에서 알리로쿠맙은 원숭이의 심혈관계 기능에 독성 영향을 보이지 않았고, 원숭이나 랫트의 심혈관계 또는 호흡기계 영향을 나타내는 물리적 증거나 해부학적 증거가 없었다.
- 출판 문헌 1건은 PCSK9 활성을 억제하면 HCV 침입 복합체의 주요 구성요소인CD81 수준이 증가될 수 있으므로(21), PCSK9 차단은 이와 연관된 HCV의 간세포 침입 증가로 이어질 수 있음을 시사한다(22). 그러나 이 시험은 인공 재조합 미분비 세포막 결합 형태의 PCSK9 사용으로 인해 한정되었다. 알리로쿠맙의 표적은 분비된 PCSK9이기 때문에, 미분비 세포막 결합 형태의 PCSK9 사용은 알리로쿠맙과 같은 단일클론 항체가 HCV 감염 감수성에 미치는 영향을 예측하기 어렵게 만든다. 현 시험에서 가용성 PCSK9 과 CD81 사이에 생체외 또는 생체내 기능적 관계가 관찰되지 않았고, 생체외 시험에서 알리로쿠맙은 HCV 유사입자의 간세포 침입 효율성에 영향을 주지 않는 것으로 관찰되었다. 또한 알리로쿠맙과 LDLR의 상호작용은 HCV 복제 주기에 영향을 미치지 않았다. 따라서 알리로쿠맙의 순환 인간 PCSK9 차단은 HCV 감염 감수성의 증가와 연관될 것으로 예상되지 않는다.

5.2. 안전성약리시험(또는 일반약리시험) (CTD 4.2.1.2 및 CTD 4.2.1.3)

- 랫드 및 원숭이 대상으로 수행한 반복투여 독성시험에서 심혈관계, 호흡기계, 중추신경계 영향 평가
  - 랫트 배·태아 독성시험 동안 75 mg/kg/주의 독성동태시험군 동물 2마리에서 CNS와 관련 가능성이 있는 것으로 나타난 임상 관찰(빈사 상태의 일환으로 발생했을 가능성이 있는 것으로 간주)
- PCSK9이 CD81 수준과 HCV 전파(침입, 게놈 복제, 완전 복제 주기)에 잠정적으로 미치는 영향을 평가 (REGN727-MX-12103)
  - 가용성 인간 PCSK9 (5 - 500 nM)이나 인간 GOF 돌연변이 (D374Y) PCSK9 (0.2 - 20 nM)의 농도를 증가시키며 Huh-7 세포(무한증식 인간 간암종 세포주)를 배양하면 LDLR 수준이 감소하였다. 그러나 인간 PCSK9 농도와 CD81 수준 간 상관성은 없었다.
  - PCSK9 존재 유무 하에서 알리로쿠맙은 간세포로의 HCV 유사입자 유입 효율, 게놈 복제, 복제 사이클에 영향이 없었다.

5.3. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험 (CTD 4.2.2)

- 주요 특징
  - 혈청의 총 알리로쿠맙은 랫트에서 < 5mg/kg의 용량 투여 시 비선형 PK 로 나타났고 노출은 용량 비례보다 작았다.
  - 혈청의 총 알리로쿠맙은 원숭이에서 < 5mg/kg의 용량 투여 시 비선형 PK로 나타났고 포화 가능한 표적 매개 배치로 인해 용량 비례보다 작은 노출이 특징이었다.
  - 알리로쿠맙의V_{ss}은 랫트와 원숭이 모두에서 중앙 구획보다 미미하게 더 컸다.
  - 총 알리로쿠맙의 $t_{1/2}$는 랫트에서 약 98-142시간이었고 IV, SC 투여 후 서로 유사하였다.
  - 총 알리로쿠맙의 $t_{1/2}$는 원숭이에서 IV, SC 투여 후 서로 유사하였고, 추측하건대 포화 가능한 표적 매개 배치로 인해 농도 의존성을 보였다. 혈청 내 총 알리로쿠맙의 역치 농도(약 16-22 μg/mL) 미만에서 총 알리로쿠맙의 $t_{1/2}$는 약 60시간이었다. 역치 농도 이상에서 총 알리로쿠맙의 $t_{1/2}$는 약 150시간이었다.
  - 혈청 내 총 알리로쿠맙의 농도-시간 프로파일은 랫트나 원숭이에서도 성별에 따른 영향이 나타나지 않았다.

- 대다수의 시험에서 매주 반복 IV, SC 투여(5mg/kg 이상) 후 랫트와 원숭이에서 일반적으로 총 알리로쿠맙이 약 2-3배 더 축적된 것이 관찰되었고, 5주간 매주 알리로쿠맙을 투여한 후 2 종 모두 전형적으로 항정 상태에 도달하였다.
- SC 투여 후 알리로쿠맙의 생체이용률은 용량에 독립적이었다.
- 알리로쿠맙은 랫트와 원숭이에 대한 배•태자 독성 및 초기 신생 발생시험 각각에서 태반을 통과하였다. 임신 21일령 랫트의 태자에서 측정한 혈청 내 총 알리로쿠맙의 농도는 일반적으로 모체에서 관찰된 것과 유사하였다. 원숭이의 경우 생후 7일령 신생자 전체에서 혈청 내 총 알리로쿠맙의 농도를 검출할 수 있었다.
- 항 알리로쿠맙 항체 반응(ADA) 은 원숭이에 비하여 랫트에서 약간 더 빈번하였으나 2 종 모두 발생빈도가 낮았다. 회복군 부검 시 주요 독성시험 동물에서 채취한 검체를 평가한 바와 같이, 알리로쿠맙 청소율의 증가와 랫트의 ADA 발생이 통상적으로 연관되었다. 그러나 이러한 ADA 발생은 어떠한 경우에도 이들 시험의 투여기 동안 알리로쿠맙의 노출을 소실시키지 않았다(2.6.6 독성시험 요약서 참조). 일반적으로 ADA는 원숭이에서 청소율을 증가시키지 않았다.
- 원숭이에 알리로쿠맙을 매주 반복 투여하면서 아토르바스타틴의 경구 위관 투여를 매일 병용한 경우, 아토르바스타틴이나 그 활성 *o*-하이드록시, *p*-하이드록시 대사물은 영향을 받지 않았다. 13주 동안 아토르바스타틴을 매일 투여하면서 알리로쿠맙을 15mg/kg 또는 75mg/kg씩 매주 병용 투여한 경우 알리로쿠맙 노출이 감소하는 경향이 관찰되었다.
- 2 세포주에서 유래된 완제의약품의 노출 프로파일에 대한 비교를 통해 1 세포주에서 유래된 완제의약품에 대한 비교동등성이 입증되었다.

5.4. 약리에 대한 심사자의견

- 알리로쿠맙은 마우스에서 LDL-C를 효과적으로 감소시켰고 콜레스테롤 대사가 인간의 것과 유사한 동물종인 햄스터에서 LDL-C를 저하
- 죽상동맥경화증의 마우스 모델에서 알리로쿠맙 단독 치료와 아토르바스타틴 병용 치료는 효과적으로 죽상경화성 병변의 크기와 중증도를 감소
- 안전성 약리시험에서 알리로쿠맙은 원숭이의 심혈관계 기능에 독성 영향을 주지 않고, 원숭이나 랫트에서 심혈관계, 호흡기계나 중추신경계 장애를 나타내는 물리적 징후나 해부학적 징후를 유발하지 않음
- 랫드 및 원숭이에서의 노출도는 용량 의존적으로 증가함

6. 임상시험성적에 관한 자료(CTD 5.3)

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- EMA 제출 및 허가 공증서 제출

6.2. 임상시험자료집 개요(M 5.2)

- 임상시험성적 자료: 총 35개(별첨)
- 단계별

- 임상약리시험 11개(10개 완료, 1개 진행 중)
- 2상 임상시험 7개(5개는 완료된 double blind, 2건은 진행 중인 공개)
- 3상 임상시험 17개(5개는 완료된 double blind, 9개는 진행 중인 double blind, 3건은 진행 중인 공개),

• 평가목적 별
- 알리로쿠맙 용법용량 선정 시험: 3개
- 유효성평가 세트: 완결된 5개 시험 + 1차평가가 완료된 1단계 임상기간이 만료된 임상 5개
- 안전성평가 세트: 3상 10개 + 완료된 2상 4개

• 유효성 임상
- 위약대조시험: 2상 4개, 3상 5개(스타틴 추가용법으로 위약대비 시험)
- 활성대조약 시험: 에제테미브 등 대조시험 5개(스타틴 병용요법 또는 단독요법)

Table 1 - Overview of the alirocumab clinical studies at CTD data cut-off date

Study	Subjects/ Patients randomized[a]	Type of control	Duration	Main objectives (background therapy if applicable)
Phase 1				
Completed phase 1 studies				
CL-0902	40	Placebo	Single dose	Tolerability of ascending intravenous doses
CL-0904	32	Placebo	Single dose	Tolerability of ascending SC doses
CL-1001	72	Placebo	Single to multiple doses	Tolerability of ascending SC doses (monotherapy or add-on to atorvastatin)
TDU12190	32	Placebo	Single dose	Safety, PK, and PD of ascending SC doses
PKD12010	24	Not applicable	Single dose	Safety, PK, and PD of SC doses
PKD12011	24	Not applicable	Single dose	Safety, PK, and PD of SC doses
PKD12275	36	Not applicable	Single dose	Safety, PK, and PD of SC doses
BDR13362	60	Not applicable	Single dose	Relative bioavailability, PD, and safety at 3 different injection sites
PKD12910	72	Not applicable	8 weeks	PD and PK profiles of alirocumab (monotherapy or add-on to ezetimibe or fenofibrate)
POP12671	25 included	Not applicable	Single dose	Safety and PK in subjects with mild and moderate hepatic impairment
Ongoing phase 1 studies at the CTD cut-off date				
PDY13670	21 planned	Placebo	10 weeks	PD effect on lipids and lipoprotein metabolism and kinetics
Phase 2				
Completed phase 2 studies				
CL-1003	77	Placebo	12 weeks	Dose-finding study in heFH (add-on to statins ± ezetimibe)
DFI11565	183	Placebo	12 weeks	Dose-finding study (add-on to atorvastatin)
DFI11566	92	Placebo	8 weeks	Safety and efficacy (add-on to 10 and 80 mg of atorvastatin)
DFI12361	100	Placebo	12 weeks	Dose-finding study (add-on to statins) in Japan

Study	Subjects/ Patients randomized[a]	Type of control	Duration	Main objectives (background therapy if applicable)
GOF [CL-1018]	23	Placebo	14 weeks	Evaluate PD and safety in patients with gain of function mutations in PCSK9 gene or loss of function mutation in Apo B gene
Ongoing phase 2 studies at the CTD cut-off date				
CL-1032	58 included	Not applicable	Up to 4 years	Long-term safety and tolerability (open-label extension study of CL-1003)
Open-label extension of CL-1018	21 included	Not applicable		Long-term safety and tolerability
Phase 3				
Completed studies or ongoing studies with completed first step analysis period (*)				
FH I [EFC12492] (*)	486	Placebo	78 weeks	Efficacy and safety in heFH (add-on to MTD statins ± other LMT)
FH II [CL-1112] (*)	249	Placebo	78 weeks	Efficacy and safety in heFH (add-on to MTD statins ± other LMT)
HIGH FH [EFC12732] (*)	107	Placebo	78 weeks	Efficacy and safety in heFH# (add-on to MTD statins ± other LMT)
COMBO I [EFC11568]	316	Placebo	52 weeks	Efficacy and safety in high CV risk non-FH (add-on to MTD statins ± other LMT)
COMBO II [EFC11569] (*)	720	Ezetimibe	104 weeks	Efficacy and safety in high CV risk non-FH (add-on to MTD statins)
LONG TERM [LTS11717] (*)	2341	Placebo	78 weeks	Long-term safety and efficacy in heFH and in high CV risk non-FH (add-on to MTD statins ± other LMT)
OPTIONS I [CL-1110]	355	Ezetimibe/atorvastatin titration/rosuvastatin	24 weeks	Efficacy and safety in high CV risk patients (add-on to non-max atorvastatin ± other LMT)
OPTIONS II [CL-1118]	305	Ezetimibe/ rosuvastatin titration	24 weeks	Efficacy and safety in high CV risk patients (add-on to non-max rosuvastatin ± other LMT)
Double-blind period of ALTERNATIVE [CL-1119]	314	Ezetimibe/atorvastatin	24 weeks	Efficacy and safety in statin intolerant patients (monotherapy or add-on to non-statin LMT)
MONO [EFC11716]	103	Ezetimibe	24 weeks	Efficacy and safety in moderate CV risk patients (monotherapy)

Study	Subjects/ Patients randomized[a]	Type of control	Duration	Main objectives (background therapy if applicable)
Ongoing double-blind studies and open-label extension studies/periods at the CTD cut-off date				
OLE [LTS13463]	493	Not applicable	At least 2 years	Long-term safety and efficacy (open-label extension study of FH I, FH II, HIGH-FH, and heFH stratum of LONG TERM)
Open-label extension of ALTERNATIVE	281 included	Not applicable	Approximately 3 years	Long-term safety and efficacy (open-label extension)
CHOICE I [CL-1308]	803	Placebo	52 weeks	Efficacy and safety (monotherapy or add-on to statins)
CHOICE II [EFC13786]	233	Placebo	24 weeks	Efficacy and safety (monotherapy or add-on to non-statin LMT)
EFC13672 [EFC13672]	216	Placebo	52 weeks	Efficacy and safety (add-on to statins ± other LMT)
OUTCOMES [EFC11570]	6527	Placebo	Up to 5 years	Occurrence of cardiovascular events in patients who had recently experienced an acute coronary syndrome
Open-label extension of CHOICE II	41included	Not applicable	Up to 2 years	Long-term safety and efficacy (open-label extension)

a Patients included for nonrandomized studies

* Ongoing studies with primary (first-step analysis) double-blind treatment period completed

heFH patients with LDL-C ≥160 mg/dL (4.14 mmol/L)

For ongoing double-blind studies, the CTD includes only blinded safety data from the pharmacovigilance database

heFH: heterozygous familial hypercholesterolemia; LMT: lipid modifying therapy; MTD: maximally tolerated dose; PD: pharmacodynamics; PK: pharmacokinetic; SC: subcutaneous;

6.3. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1)

- 약제학적 생체이용률 시험: 4개
  - 총 알리로쿠맙 농도 측정(유리형 + PCSK9 결합형)
  - PD: PCSK9 및 결합형 PCSK9 분석: ELISA
  - 면역원성 분석: ADA 및 중화항체
- 신청 제제의 생체이용률에 대한 영향 평가

- SC의 생체이용률: 85%로 높음
- 투여부위(복부, 상환, 허벅지) 및 주사제형(PFS와 PFP)의 동등성 평가

• 임상개발 중 약물변경 사항 : 2상→3상 (세포주, 제조방법, 바이알)
- 서로 다른 농도(첨가제 다른), 투여볼륨, 투여 회수에 대한 3건의 동등성 평가 수행

• (결과) 150 mg Q2W SC 투여 후 알리로쿠맙 항정상태 노출량은 환자들에서 PFS 또는 PFP를 사용하여 투여하였을 때 동등하였고, 이는 생체이용율이 장치 유형에 독립적이라는 사실을 제시해준다. 이런 결과는 동일한 용량을 전달할 수 있도록 설계된 PFP 또는 PFS로 사용의 타당성을 뒷받침함

6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

• 총 19개의 임상약리시험 수행
- 1상 시험 10개, 2상 5개, 3상 4개
- POP PK, PD 평가

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

• 알리로쿠맙 약물동태(건강인)
- SC 투여의 절대생체이용률: 85%
- Cmax 3-7일, 3일(항정상태), 3차 투여후 항정상태 도달, 축적도 낮음
- 용량 별 PK는 비선형적이나 선형이탈도는 그리 높지 않음, 소실은 포화가능 표적매개 청소율에 의존적(작용기전의 특징)

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

• PK/PD에 영향을 미치는 내적 요인
- 체중, 연령은 알리로쿠맙 노출의 주요 공변량이나 임상적 유효성과 안전성 프로파일의 의미있는 차이는 나타자지 않았음(→ 체중, BMI에 따른 용량조절은 불필요), 성별 차이 없음
- 일본인 대상 용량별 노출은 백인집단과 유사하여 인종은 주요 공변량으로 인식되지 않음
- 신장애 환자에 대한 집단약동학 분석 결과 경증 및 증등도 신장애 한자에서 22-35%, 49-50% 증가하며 이것을 대사과정이 아닌 체중, 연령에 의한 효과로 설명함
- 경증 및 중등도 간장해 환자에 대한 약동학적 변화는 거의 없음, 증증의 경우 미포함
- 환자모집단(FH, non-FH), 질환상태에 따른 차이는 거의 없음
- PCSK9 농도의 변동성이 PK 변동성의 주요 원인
  스타틴 병용투여 시 콜레스테롤 합성 저해 및 LDLR, PCSK9 발현증가 효과로 인해 알리로쿠맙의 표적매개 청소율 증가로 유리형 농도, 반감기 및 총 노출감소가 나타남
  *** 스타틴 병용 투여 시 단독투여군에 비하여 반감기 감소(17-20일 →12일), AUC 감소(30% 내외)**

Intrinsic Factor PK Study Reports								
POP12671 PK	phase I 2 centers	공개라벨 단회 피하투여 시험 PK profile, PD profile,	Alirocumab 75 mg/mL solution	NA	2 5 (included)/ 25/25	Healthy male or female subjects with	1일 단회 투여 후 12주	Comp lete Full

		safety and tolerability of single SC doses of alirocumab in subjects with mild and moderate hepatic impairment and in matched subjects with normal hepatic function	Single dose of 75 mg SC		20/5 25/0/0 53.4 ± 9.5 (31-68) years Alirocumab: 25	mild and moderate hepatic impairment, or with normal hepatic function	관찰	
	결론 알리로쿠맙 75mg을 정상 간기능 (대조군), 경등도 HI, 또는 중등도 HI 피험자들에게 SC로 단회 투여한 후 PK 프로파일은 동등							
TDU12190 PK	phase I 1 center	건강한 일본인 남성 시험대상자 무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 용량상승 단회투여 Safety, tolerability, PK profile, PD effect, and immunogenicity of ascending single doses of SC administered alirocumab	Alirocumab 100 mg/mL or 150 mg/mL solution Single dose of 100, 150, 250, or 300 mg SC	Placebo Solution Single injection SC	32/32/32 32/0 0/0/0/32 37.2 ± 9.7 (20-54) years Alirocumab: 24 Placebo: 8	Japanese healthy male subjects with LDL-C >100 mg/dL (2.59 mmol/L) and not indicated for statin therapy	1일 15주(106일) 관찰	Complete Full
	결론 SAR236553을 건강한 일본인 남성에게 단회 SC 투여했을 때 안전하였고 좋은 내약성을 나타냈다.							

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

- 약물-약물상호작용
  - 일반적인 약물대사효소에 미치는 영향 등 약물상호작용 시험은 미수행,
- PCSK9 농도에 영향을 주는 스타틴 등에 대하여 수행
  - 스타틴 요법은 알리로쿠맙 노출에 유의한 영향을 주는 주요 공변량(AUC 28-29% 감소), 기타 LMT도 영향을 주나 스타틴 보다 낮게 측정됨, PCSK9이 최대로 결합 시 알리로쿠맙 투여농도 증가 시 LDL-C 추가 감소효과는 없으나 최대 결합시간을 연장시킴으로써 LDL-C 감소효과를 연장시킴.
  - 알리로쿠맙이 스타틴 및 기타 LMT의 약동학에 대한 영향은 없음
- 개별 시험 요약

Extrinsic Factor PK Study Reports								
PKD12910 Pk	phase I 2 centers	건강한 시험대상자 다기관, 무작위배정, 부분맹검, 대조군 임상시험 PD profile, PK profile, and safety of alirocumab administered as multiple SC doses either alone or on top of ezetimibe or fenofibrate	Alirocumab 150 mg/mL solution Repeated doses of 150 mg: 1 injection every 4 weeks for a total of 3 injections (Day 1, on Day 29, and Day 57) SC	Ezetimibe 10 mg encapsulated tablet 10 mg daily for 21 weeks Oral Fenofibrate 160 mg coated tablet 160 mg daily for 21 weeks Oral Placebo for ezetimibe Over-encapsulated tablet 1 tablet daily for	72/72/72 32/40 68/4/0 50.9 ± 10.8 (21-65) years Alirocumab + placebo: 24 Alirocumab + ezetimibe: 24 Alirocumab + fenofibrat	Healthy male and female subjects with LDL-C levels >130 mg/dL (3.36 mmol/L) and who are not receiving lipid lowering therapy	Alirocumab 8주 (3회) Ezetimibe 21주 Fenofibrate 21주 Placebo for ezetimibe 21주 최대 25주 관찰	Complete Full

				21 weeks Oral	e: 24			
	결과 **안전성** ● 시험기간 동안 중대한 이상반응은 나타나지 않았다. 세 투여군에서 TEAEs 발생률은 유사하였다 **면역원성** ● 양성 ADA 상태는 TEAEs 특성 또는 발생률에 영향을 주지 않았다. ● ADAs 존재는 LDL-C에 대한 효과에 영향을 주지 않았다.							

6.4.4. 집단 약동학시험

- 알리로쿠맙의 POP PK 분석은 이 프로그램에서 평가된 다른 환자군 (heFH 환자들 및 CV위험이 높은 비FH 환자들), 다른 알리로쿠맙 투여계획 (시험기간 동안 150 mg Q2W를 투여받거나 치료 75 mg Q2W를 투여받고 목표 충족을 위해 필요한 경우 150 mg Q2W로 상향적정함), 다른 임상 환경 (알리로쿠맙이 최대내약용량의 스타틴 단독요법에 대한 부가요법으로 또는 스타틴 + 다른 LMTs, 또는 단독요법이나 비스타틴계 LMTs에 대한 부가요법으로 사용됨)을 대표하는 1상 시험 5개, 2상 시험 4개, 3상 시험 4개로부터 얻은 데이터를 사용하여 실시되었다
- (결과 생략)

6.4.5. 약력학시험(PD)

- QT 등 영향에 대한 시험 미실시
- 알리로쿠맙의 LDL-C 감소효과는 PCS-K9결합을 매개로한 LDLR감소 효과로 **PD는 포화가능한 PCSK9 결합으로 평가함.**
  - 유리형 PCSK9은 SC 투여 2일이후 감소, 11일 이후 회복됨, Q4W 투여 시 농도감소가 유지되지 않으나 Q2W 투여시 전 구간에 걸쳐 크게 감소함, 150 mg 이상 투여 시 PCSK9 포화가 이루어짐,
  - 알리로쿠맙과 LDL-C의 감소치의 용량관계, 감소기간의 관계 보임,(최대 감소율 15일_22일, 40-56%)
  - 스타틴 등 LMT는 알리로쿠맙의 LDL-C 감소기간이 단축될 수 있음(Q4W 시 현저함)
  - 150 mg의 초기 투여 시 일부 환자에서는 그 감소치가 너무 클 수 있어 low LDL-C(<20 mg/mL) 일어날 수 있음.
- 약물동태/약력학적 관계
  - LDL-C에 대한 알리로쿠맙의 직접적인 작용기전 즉, 유리형 PCSK9에 대한 결합을 통한 작용기전을 감안할 때, 가장 복잡한 PCSK9에 대해 충분한 수준 이상으로 알리로쿠맙 농도를 증가시키더라도 LDL-C가 추가로 감소되지 않지만 LDL-C 감소 기간이 연장됨. 150 mg Q2W 용량은 LMTs 기본요법 또는 PCSK9 레벨에 영향을 미치는 기타 요인에도 불구하고 모든 환자들은 아니지만 대부분의 환자들에서 PCSK9를 차단함이 밝혀짐
  - PCSK9 생성을 증가시킴으로써 스타틴 및 비스타틴계 LMTs는 알리로쿠맙의 표적 매개 제거를 증가시키고 알리로쿠맙 노출을 감소시킬 수 있다. 에제티미브 또는 페노피브레이트와 알리로쿠맙의 병용투여는 이러한 PK/PD 관계에 미미한 영향을 미침

6.4.6. 면역원성

- 1상 시험대상자의 16%-22%가 양성, 대부분 저역가(<240), 시간의 추이에 따라 역가는 감소, 안전성 소견과의 연관성은 없음
- 전체적으로는 알리로쿠맙 환자의 4.8%에서 양성(대조군 0.6%), 대부분 일과성 반응이고 저역가였음, 반응시간은 중앙값 12주, ADA 양성과 알리로쿠맙 노출과의 차이는 보이지 않고 1차 유효성 평가에 대한 영향도 없었음. 다만, ADA 양성상태 환자는 주사부위 반응 발생률 증가(- 사주 반영 필요)
- 소수의 환자(1.2%)에서 중화항체 나타남, 일과성이며 중화항체와 유효성 및 안전성 상관성은 없었음

<검토의견>

- **알리로쿠맙의 투여용량, 투여간격에 따른 PK, PCSK9과 LDL-C의 상관성을 잘 보여주어 3상시험의 용량, 최적의 투여간격, up-titration 설정의 근거로 충분함**
- 임상약리학 데이터는 알리로쿠맙이 LDLR을 조절하는 PCSK9 결합 및 억제를 통해 LDL-C를 강건성 있게 감소시킨다는 사실을 입증해주었다. 유리형 PCSK9가 완전하게 결합되었을 때, LDL-C의 55-70%의 최대 감소가 관찰되었다. 보다 높은 농도의 알리로쿠맙에서는 LDL-C의 추가 감소가 발생되지 않았으나, 유리형 PCSK9의 최대 결합 연장이 발생되었고 그에 해당되는 LDL-C 감소 연장도 발생되었다.
- 스타틴에 의해 유도된 PCSK9 레벨의 증가는 부분적으로 LDL-C 감소 능력을 방해할 수 있고 PCSK9를 억제할 수 있는 알리로쿠맙의 능력으로 인해 LMTs와 병용 시 LDL-C의 추가 감소가 발생됨을 설명할 수 있음.

- 한편, PCSK9 레벨 증가는 알리로쿠맙의 효과 지속기간을 단축시킴이 확인되었고 이러한 영향은 Q2W 투여계획 사용으로 해결될 수 있다. 또한, 보다 큰 감소가 요구된 경우 150 mg 용량이 LDL-C를 추가로 감소시킬 수 있는 능력이 더 크다는 사실도 확인시켜주었다.

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

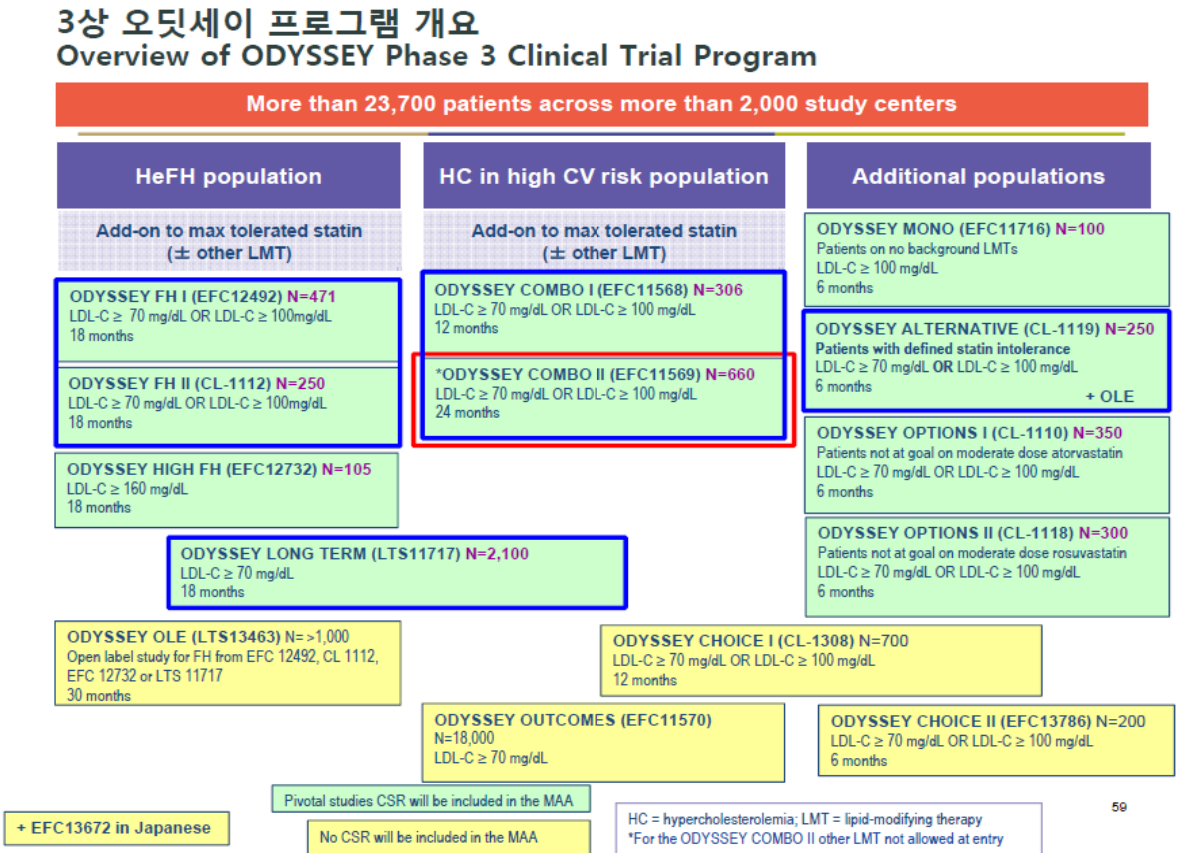
- 신청 효능효과:

이 약은 원발성 고콜레스테롤혈증 (이종접합 가족형 및 비가족형) 또는 혼합형 이상지질혈증을 가진 성인 환자의 치료를 위하여, 식이요법에 대한 보조요법으로써 사용한다.

- 최대 내약 용량의 스타틴으로 충분히 LDL-콜레스테롤이 조절되지 않는 환자에서, 스타틴 또는 스타틴 및 다른 지질 저하 치료제와 병용하여 사용한다.
- 스타틴 불내성 환자 (statin intolerance) 또는 스타틴 투여가 금기되는 환자에서, 단독으로 또는 다른 지질 저하 치료제와 병용하여 사용한다.

이 약이 심혈관계 이환율 및 사망률에 미치는 영향은 아직 확인되지 않았다

- 3상 시험 개요:



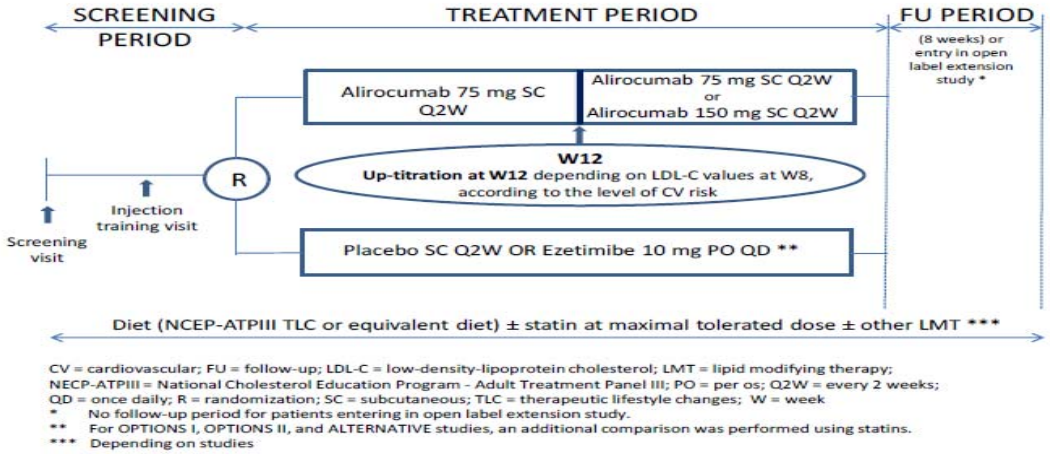
- 대조군 유형
  - 최대 내약용량의 스타틴 투여 위약대조군(5개)
  - 최대 내약용량의 스타틴 투여에서 조절되지 않는 환자군의 에제티미브 대조군 2개
  - 스타틴 불내성 및 비치료환자군에서 에제티미브 대조군 2개
  - 스타틴 치료강화군 2개
- 인구통계학적 특징
  - 3상 시험의 전체 환자는 5296명, 남성 62.3%, 여성 37.7%, 주로 백인이며 아시아인 0.8~7.4% 포함,
  - 소아 및 청소년 대상 미실시
  - 전체 대상자의 97%가 CV 위험이 높음 또는 매우 높음 상태, CHD 병력은 약 64%
  - 혼합형 이상지질혈증(Tg>150 mg/dL) 38%, 당뇨병 병력 30% 포함됨
  - 최대 용량의 스타틴 요법 환자 약 80%(아토르바, 로수바, 심바 등), 추가 LMT는 약 30%이고 대부분 에제티미브임
  - 베이스라인 지질 수치
- 1차 평가변수: 24주 후 LDL-C 저하율(%), ITT군
  - 2 차 유효성 평가변수로서 다양한 지질 파라미터를 다중도 통제하에 계통적 분석

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 신청 효능효과의 확증 임상시험 : 10개

시험명	대상환자	대상자수	기본요법	대조군	알리로쿠맙 용법용량
FH1	HeFH, LDL-C>70, or >100	471	MTD 스타틴± 비스타틴 LMT	위약	75→150 mg
FH2	HeFH, LDL-C>70, or >100	250	MTD 스타틴± 비스타틴 LMT	위약	75→150 mg
High FH	HeFH LDL-C>160	105	MTD 스타틴± 비스타틴 LMT	위약	150 mg
COMBO1	고위험/초고위험군 LDL-C>70, or >100L	306	MTD 스타틴± 비스타틴 LMT	위약	75→150 mg
COMBO 2	고위험/초고위험군 LDL-C>70, or >100L	660	MTD 스타틴	에제티미브	75→150 mg
Long Term	HeFH, 고위험/초고위험군	2100	MTD 스타틴± 비스타틴 LMT	위약	150 mg
ALTERNATIVE	스타틴 불내성 환자	250	비스타틴 LMT 요법	에제티미브	75→150 mg
MONO	LDL-C >100	100	-	위약	75→150 mg
OPTION 1	스타틴 불응성 환자 LDL-C>70, or >100L	350	중등도 용량 아토르바스타틴	에제티미브	75→150 mg
OPTION 2	스타틴 불응성 환자 LDL-C>70, or >100L	300	중등도 용량 로슈바스타틴	에제티미브	75→150 mg

- 주요 디자인 : 12주 후 용량 상향 적정 경우



CV = cardiovascular; FU = follow-up; LDL-C = low-density-lipoprotein cholesterol; LMT = lipid modifying therapy; NECP-ATPIII = National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III; PO = per os; Q2W = every 2 weeks; QD = once daily; R = randomization; SC = subcutaneous; TLC = therapeutic lifestyle changes; W = week

* No follow-up period for patients entering in open label extension study.

** For OPTIONS I, OPTIONS II, and ALTERNATIVE studies, an additional comparison was performed using statins.

*** Depending on studies

- 1차 유효성 평가: 24주째 LDL-C 의 기저치 대비 변화율(%), ITT

1. 다른 LMT (알리로쿠맙 부가요법)과의 병용요법 또는 단독요법으로 투여된 스타틴 치료로 충분히 조절되지 않는 환자에 대해 실시된 시험

- 상향적정 계획을 사용한 시험 (알리로쿠맙 시작용량 75 mg Q2W, 및 잠재적으로 150 mg Q2W로 상향적정 가능) (FH I, FH II, COMBO I, COMBO II, OPTIONS I, OPTIONS II) 이러한 3상 시험에서 얻은 데이터 분석 결과, 베이스라인 이후 24주째까지 그리고 이후 12주째에 잠재적인 눈가림된 상향적정 시LDL-C의 일관성 있게 그리고 임상적으로 관련된 감소가 나타남.

- 위약대조 시험에서, 스타틴 기본요법에 대한 위약 부가요법과 비교하여 **스타틴 기본요법에 대한 알리로쿠맙 부가요법의 최소제곱평균 (LS 평균) 차이는 -45.9% (COMBO I) ~ -57.9% (FH I)였음.**
- 에제티미브 대조 COMBO II 시험에서, 최대내약용량의 스타틴을 복용중인 환자들에서, 차이는 **에제티미브와 비교하여 알리로쿠맙에 대해 -29.8%였다.**

2. 비 스타틴계 약물로 치료받은 환자에 대해 실시된 시험 (알리로쿠맙 단독요법 또는 비 스타틴계 지질조절약물에 대한 부가요법)
   - 2개의 에제티미브 대조시험 (MONO 및 ALTERNATIVE)은 비스타틴계 약물로 치료받은 환자들에서 알리로쿠맙 75/150 mg Q2W의 유효성을 평가하였다.
   - 24주째에 에**제티미브 대비 알리로쿠맙에 대한 LDL-C 계산값의 베이스라인으로부터 변화율의 LS 평균 차이는 ALTERNATIVE에서는 -30.4%였고 MONO에서는 -31.6%였다.**

- 기타 지질 파라미터 개선효과
  - 비-HDL, 아포지단백 B 및 총-콜레스테롤, 비-고밀도 지단백 콜레스테롤 (비-HDL-C), 아포 지단백 B (Apo B) 및 총-콜레스테롤 (총-C)은 등 파라미터의 시간 경과에 따른 변화는 LDL-C에 대해 관찰된 결과와 비슷하였다.
  - Lp (a)에 대한 일관된 효과는 알리로쿠맙 치료 시 확인되었고 통계적으로 유의한 감소를 나타냈으며 24주째에 위약대조 시험에서는 -20.5% ~ -30.3%였음. MONO 시험을 제외하고, 에제티미브와 비교하여서도 통계적으로 유의한 차이가 관찰되었다
  - 공복 TGs 감소가 알리로쿠맙에 대한 모든 3상 시험에서 관찰되었다.

- 개별 시험 디자인 및 결과 요약

<table>
<tr><td colspan="9">3상 유효성 안전성 시험</td></tr>
<tr><td rowspan="2">EFC11568
(COMBO I)
Efficacy and safety</td><td>76 centers in USA</td><td>무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 평행군 시험
Efficacy and safety of alirocumab as addon therapy to stable maximally tolerated daily statin therapy with or without other LMT in high CV risk patients with hypercholesterolemia not adequately controlled with their LMT unbalanced (2:1, alirocumab:placebo), multicenter study</td><td>Alirocumab
75 mg/mL or 150 mg/mL solution
75 mg Q2W (up-titrated to 150 mg Q2W from Week 12 onwards if LDL-C ≥70 mg/dL [1.81 mmol/L] at Week 8)
SC</td><td>Placebo Solution
Q2W
SC</td><td>316/314/231
208/108
258/51/3/4
63.0 ± 9.3 (39-87) years
Alirocumab: 207
Placebo: 107</td><td>Patients with hypercholesterolemia and established coronary heart disease (CHD) or CHD risk equivalents and who are not adequately controlled with a maximally tolerated daily dose of statin with or without other LMT</td><td>52주</td><td>Complete
Full</td></tr>
<tr><td colspan="7">결론
• 스타틴 최대 내약 용량을 포함한 현 지질 저하 요법으로 충분히 조절되지 않는 심혈관계 질환 이력 및 위험 인자를 가진</td></tr>
</table>

	고콜레스테롤혈증 환자에서 알리로쿠맙의 24주 치료 요법(75mg Q2W 또는 75mg Q2W 후 150mg Q2W로 증량)은 위약 대비 임상적으로 의미 있고 통계적으로 유의한 Calculated LDL-C의 감소를 보였음.							
EFC12492 (FH I)	89 centers Multinational	무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 평행군 시험 Efficacy and safety of alirocumab as addon therapy to stable maximally tolerated daily statin therapy with or without other LMT in patients with heFH not adequately controlled with their LMT unbalanced (2:1, alirocumab:placebo) study	Alirocumab 75 mg/mL or 150 mg/mL solution 75 mg Q2W (up-titrated to 150 mg Q2W from Week 12 onwards if LDL-C ≥70 mg/dL [1.81 mmol/L] at Week 8) SC	Placebo Solution Q2W SC	486/485/7d 274/212 444/5/6/31 51.9 ± 12.7 (20-87) years Alirocumab: 322 Placebo: 163	Patients with heFH who are not adequately controlled with a stable maximally tolerated daily dose of statin with or without other LMT	78주	Ongoing First-step analysis
	결론 전반적으로, 이 시험은 현 지질저하 요법으로 충분히 조절되지 않는 이형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자에서 알리로쿠맙의 24주 치료 요법(75mg Q2W 또는 75mg Q2W 후 150mg Q2W로 증량)은 위약 대비 임상적으로 의미 있고 통계적으로 유의한 Calculated LDL-C의 감소를 보였음. 알리로쿠맙으로 인한 Calculated LDL-C 감소 효과는 투약 후 첫 측정인 4주째부터 관찰되어, 52주에 이르기까지 그 효과가 계속 유지되었음. 24주에서 LS mean calculated LDL-C는 에제티미브군에서 82.5mg/dL (2.138mmol/L), 알리로쿠맙군에서 51.6mg/dL (1.337mmol/L)였음. . 알리로쿠맙은 모든 1차 및 2차 유효성 평가변수를 만족시켰으며, 양호한 안전성 프로파일을 보였음. 용량 증량 환자에서도 안전성 프로파일의 차이는 관찰되지 않았음.							
EFC12732 (HIGH FH)	33 centers Multinational	무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 평행군 시험 Efficacy and safety of alirocumab as addon therapy to stable maximally tolerated daily statin therapy with or without other LMT in patients with heFH and LDL-C higher than or equal to 160 mg/dL (4.14 mmol/L) despite their LMT unbalanced (2:1, alirocumab : placebo) study	Alirocumab 150 mg/mL solution 150 mg Q2W SC	Placebo Solution Q2W SC	107/107/10d 57/50 94/2/6/5 50.6 ± 13.3 (18-80) years Alirocumab: 72 Placebo: 35	Patients with heFH and LDL-C higher than or equal to 160 mg/dL (4.14 mmol/L), not adequately controlled with a stable maximally tolerated daily dose of statin, with or without other LMT	78주	
	결론 전반적으로, 이 시험은 LDL-C 160mg/dL (4.14mmol/L) 이상인 이형접합 가족형 고콜레스테롤혈증(heFH) 환자에서 알리로쿠맙의 24주 치료 요법(150mg Q2W)은 위약 대비 임상적으로 의미 있고 통계적으로 유의한 Calculated LDL-C의 감소를 보였음. 알리로쿠맙으로 인한 LDL-C 감소 효과는 52주에 이르기까지 계속 유지되었음. 알리로쿠맙은 양호한 내약성을 보였음.							
CL-1112 (FH II)	26 centers Multinational	무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 평행군 시험 Efficacy and safety of alirocumab as addo on therapy to stable maximally-tolerated daily statin therapy with or without other LMT in patients with heFH not adequately controlled with their	Alirocumab 75 mg/mL or 150 mg/mL solution 75 mg Q2W (up-titrated to 150 mg Q2W from Week 12 onwards if LDL-C ≥70 mg/dL [1.81 mmol/L] at	Placebo Solution Q2W SC	249/248/0d 131/118 244/2/3/0 53.2 ± 12.8 (22-85) years Alirocumab: 167 Placebo: 81	Patients with heFH who are not adequately controlled with a maximally-tolerated stable daily dose of statin, with or without other LMT	78주	Ongoing First-step analysis

		LMT unbalanced(2:1, alirocumab : placebo) study	Week 8) SC					
	결론 전반적으로, 이 시험은 현 지질저하 요법으로 충분히 조절되지 않는 이형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자에서 알리로쿠맙의 24주 치료 요법(75mg Q2W 또는 75mg Q2W 후 150mg Q2W로 증량)은 위약 대비 임상적으로 의미 있고 통계적으로 유의한 Calculated LDL-C의 감소를 보였음; 기저치 평균 134.6mg/dL에서 24주째 평균 67.7mg/dL로 감소되었고, 이러한 감소 효과는 52주에 이르기까지 유지되었음. 알리로쿠맙 75mg Q2W 요법은 위약 대비하여 12주째에 54.0%의 환자에서 목표한 LDL-C 감소를 달성하는데 충분한 용량이었음. 알리로쿠맙은 24주의 치료기간동안 양호한 내약성과 안전성 프로파일을 보였음.							
LTS11717 (LONG TERM)	320 centers Multinational	Long-term safety, tolerability, and efficacy of alirocumab in high CV risk patients with hypercholesterolemia not adequately controlled with their LMT Randomized, double blind, placebocontrolled, unbalanced (2:1, alirocumab : placebo), parallelgroup study	Alirocumab 150 mg/mL solution 150 mg Q2W SC	Placebo Solution Q2W SC	2341/2338/525d 1457/884 2171/77/18/75 60.5 ± 10.4 (18-89) years Alirocumab: 1550 Placebo: 788	Patients with non-FH and established CHD or CHD risk equivalents or with heFH and who are not adequately controlled with a maximally tolerated stable daily dose of statin, with or without other LMT	78주	Ongoing First-step analysis
	결론 알리로쿠맙을 150mg Q2W 요법으로 18개월까지 투여하였을 때(평균 노출기간 64.6주) 양호한 내약성과 안전성 프로파일을 보임을 입증하였음(위약 대비 양호한 심혈관계 안전성 프로파일을 포함). 또한, 스타틴 최대 내약 용량을 포함한 현 지질 저하 요법으로 충분히 조절되지 않는(기저치 LDL-C 평균 122.4mg/dL) 심혈관계 질환 이력 및 위험 인자를 가진 고콜레스테롤혈증 환자에서 알리로쿠맙 150mg Q2W 요법은 임상적으로 의미 있고 통계적으로 유의한 Calculated LDL-C의 감소를 보였음. 평균 LS mean calculated LDL-C는 위약군에서 118.9mg/dL (3.081mmol/L), 알리로쿠맙군에서 48.3mg/dL (1.252mmol/L)을 달성하였음. 알리로쿠맙으로 인한 Calculated LDL-C 감소 효과는 투약 후 첫 측정인 4주째부터 관찰되어, 78주에 이르기까지 모든 시점에서 그 효과가 계속 유지되었음.							
EFC11716 (MONO)		Efficacy and safety of alirocumab Q2W as monotherapy in patients with hypercholesterolemia at moderate CV risk Randomized, double blind, double-dummy, parallel-group, active-controlled versus ezetimibe, balanced (1:1, alirocumab : ezetimibe) study	Alirocumab 75 mg/mL or 150 mg/mL solution 75 mg Q2W or (up-titrated to 150 mg Q2W from Week 12 onwards if LDL-C ≥100 mg/dL [2.59 mmol/L] at Week 8) SC	Placebo for alirocumab Solution Q2W SC Ezetimibe Over-encapsulated tablet 10 mg daily Oral Placebo for ezetimibe Over-encapsulated tablet 1 tablet daily Oral	103/103/88 55/48 93/10/0/0 60.2 ± 5.0 (45-72) years Alirocumab: 52 Ezetimibe: 51	Patients with LDL-C ≥100 mg/dL(2.59 mmol/L) and <190 mg/dL(4.91 mmol/L) at moderate CV risk, as defined by a 10-year risk of fatal CVD ≥1% and <5%, based on the Systematic Coronary Risk Estimation	24주	Complete Full
	결론 기저치 LDL-C가 100 ~ 190mg/dL이며 중등도의 심혈관계 위험을 가진 환자에서 24주간 알리로쿠맙의 단일 투여 요법(75mg Q2W 또는 75mg Q2W 후 150mg Q2W로 증량)은 에제티미브 대비 임상적으로 의미 있고 통계적으로 유의한 Calculated LDL-C의 감소를 보였음. 치료 시작 용량인 75mg Q2W는 12주째에서 에제티미브 대비 통계적으로 유의한 Calculated LDL-C의 감소 효과를 나타내었고, 감소효과의 크기는 예상한대로 기저치 대비 50%에 가까웠음. 알리로쿠맙은 24주의 투여 기간 동안 양호한 내약성을 보였으며, 용량 증량한 경우에도 차이가 없었음							
CL-1110	91 centers Multinational	Efficacy and safety of alirocumab as add on	Alirocumab 75 mg/mL or 150	Placebo for alirocumab	355/354/286 231/124	Patients with hypercholesterol	24주	Complete

(OPTIONS I)		therapy to atorvastatin in comparison with ezetimibe as add-on therapy to atorvastatin, in comparison with doubling the atorvastatin dose, or in comparison with a therapy switch from atorvastatin to rosuvastatin in patients with hypercholesterolemia at high CV risk Randomized, double-blind, parallel-group, active-controlled versus ezetimibe study	mg/mL solution 75 mg Q2W (up-titrated to 150 mg Q2W from Week 12 onwards if LDL-C ≥70 mg/dL [1.81 mmol/L] at Week 8) SC	Solution Q2W SC Atorvastatin Over-encapsulated tablet 20 mg, 40 mg, or 80 mg daily Oral Rosuvastatin Over-encapsulated tablet 40 mg daily Oral Ezetimibe Over-encapsulated tablet 10 mg daily Oral Placebo for atorvastatin, rosuvastatin, ezetimibe Over-encapsulated tablet Oral	306/38/6/5 62.9 ± 10.2 (30-85) years Alirocumab: 104 Ezetimibe: 101 Double dose statin: 149	emia and established CHD or CHD risk equivalents and who are not adequately controlled with a 20 mg or 40 mg daily dose of atorvastatin, with or without other LMT, except ezetimibe		Full
	결론 전반적으로, 알리로쿠맙은 양호한 내약성 및 양호한 안전성 프로파일을 보였음. TEAE가 보고된 환자의 수는 치료군 간 유사하였음. 활성 대조약 군들과 비교하여 알리로쿠맙 추가 요법에서 특이한 안전성 신호는 관찰되지 않았음.							
CL-1118 (OPTIONS II)	90 centers Multinational	Efficacy and safety of alirocumab as add-on therapy to rosuvastatin in comparison with ezetimibe as add-on therapy to rosuvastatin, and in comparison with doubling the rosuvastatin dose, in patients with hypercholesterolemia at high CV risk Randomized, double-blind, activecomparator versus ezetimibe, parallelgroup study	Alirocumab 75 mg/mL or 150 mg/mL solution 75 mg Q2W (up-titrated to 150 mg Q2W from Week 12 onwards if LDL-C ≥70 mg/dL [1.81 mmol/L] at Week 8) SC	Placebo for alirocumab Solution Q2W SC Ezetimibe Over-encapsulated tablet 10 mg daily Oral Rosuvastatin Over-encapsulated tablet 10 mg, 20 mg, or 40 mg daily Oral Placebo for rosuvastatin, ezetimibe Over-encapsulated tablet 1 tablet daily Oral	305/305/245 187/118 256/27/11/11 60.9 ± 10.4 (27-87) years Alirocumab: 103 Ezetimibe: 101 Double dose rosuvastatin: 101	Patients with hypercholesterolemia and established CHD or CHD risk equivalents and who are not adequately controlled with a 10 mg or 20 mg daily dose of rosuvastatin, with or without other LMT, except ezetimibe	24주	Complete Full
	결론 전반적으로, 알리로쿠맙은 양호한 내약성을 보였으며, TEAE가 보고된 환자의 수는 치료군 간 유사하였음. 활성 대조약 군들과 비교하여 알리로쿠맙 추가 요법에서 특이한 안전성 신호는 관찰되지 않았음. 또한 알리로쿠맙 반복 투여와 관련된 면역반응도 낮게 나타났음. 전반적으로 항-약물 항체 양성은 알리로쿠맙의 약효에 영향을 주지 않았으며, 특이적인 안전성 신호는 관찰되지 않았음.							
CL-1119 (ALTERNATIVE)	68 centers Multinational	Efficacy and safety of alirocumab in patients with primary hypercholesterolemia (heFH and non-FH) who are intolerant to statins Randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled versus ezetimibe, parallel-group study with an open-label extension period	Double-blind treatment period: Alirocumab 75 mg/mL or 150 mg/mL solution 75 mg Q2W (up-titrated to 150 mg Q2W from Week 12 onwards based on LDL-C level and CV risk at Week 8) SC Open-label	Double-blind treatment period: Placebo for alirocumab Solution Q2W SC Ezetimibe Over-encapsulated tablet 10 mg daily Oral Atorvastatin Over-encapsulated tablet 20 mg daily Oral Placebo for	Double-blind treatment period: 314/313/220 172/142 295/12/4/3 63.4 ± 9.5 (31-88) years Alirocumab: 126 Ezetimibe: 124 Atorvastatin:	Patients with hypercholesterolemia(heFH or non-FH) and moderate, high, or very high CV risk who are intolerant to statins	Double-blind treatment period of 24 weeks, followed by an open-label extension period of approximately 3 years	Complete (doubleblind period) Full Ongoing (openlabel extension) protoc

			extension period: Alirocumab 75 mg/mL or 150 mg/mL solution 75 mg Q2W to Initiate therapy, regardless of dose received during the doubleblind treatment period. Uptitrated to 150 mg Q2W at Week 36 based on LDL-C at Week 32 and upon Investigator's judgment. Titration is allowed at subsequent visits. SC	atorvastatin, ezetimibe Over-encapsulated tablet 1 tablet daily Oral Open-label extension period: Not applicable	63 Open-label extension period: 281(included)/281/0d 159/122 267/10/1/3 63.4 ± 9.3 (31-88) years Alirocumab: 281			ol
	결론 전반적으로, 이중맹검 치료 기간에 관찰된 지질 변화는 라벨공개연장(OLE) 치료 기간에도 유지되었음. 알리로쿠맙은 이중맹검 치료 기간 및 라벨공개연장 치료 기간에 걸쳐 양호한 내약성 및 양호한 안전성 프로파일을 보였음. 항알리로쿠맙 항체의 발현율은 낮았으며, 이 항체의 양성은 유효성 분석에 영향을 미치지 않았음. TEAEs는 치료군 간 매우 유사하였음. 스타틴과 관련있는 이상반응으로써 골격근 관련 TEAEs는 알리로쿠맙 군에서 에제티미브, 아토르바스타틴 군에 비해 더 낮게 보고되었음 (아토르바스타틴 대비 HR=0.61 (95% CI 0.38 - 0.99))							
EFC11569 (COMBO II)	112 centers Multinational	Efficacy and safety of alirocumab as add-on therapy to stable maximally tolerated daily statin therapy in high CV risk patients with hypercholesterolemia not adequately controlled with their statin therapy Randomized, oubleblind, double-dummy, parallel-group, active-controlled vs ezetimibe, unbalanced (2:1, alirocumab : placebo) study	Alirocumab 75 mg/mL or 150 mg/mL solution 75 mg Q2W (up-titrated to 150 mg Q2W from week 12 onwards if LDL-C ≥70 mg/dL [1.81 mmol/L] at Week 8) SC	Ezetimibe Over-encapsulated tablet 10 mg daily Oral Placebo of alirocumab Solution Q2W SC Placebo for ezetimibe Over-encapsulated tablet 1 tablet daily Oral	720/720/0d 530/190 610/28/53/29 61.6 ± 9.3 (29-88) years Alirocumab: 479 Ezetimibe: 241	Patients with hypercholesterolemia and established CHD or CHD risk equivalents and who are not adequately controlled with a maximally tolerated daily dose of statin	104주	Ongoing First-step analysis
	결론 전반적으로, 이 시험은 스타틴 최대 내약 용량 요법으로 충분히 조절되지 않는 심혈관계 질환 이력 및 위험 인자를 가진 고콜레스테롤혈증 환자에서 알리로쿠맙의 24주 치료 요법(75mg Q2W 또는 75mg Q2W 후 150mg Q2W로 증량)은 에제티미브 대비 임상적으로 의미 있고 통계적으로 유의한 Calculated LDL-C의 감소를 보였음. 24주에서 LS mean calculated LDL-C는 에제티미브군에서 82.5mg/dL (2.138mmol/L), 알리로쿠맙군에서 51.6mg/dL (1.337mmol/L)였음. 알리로쿠맙으로 인한 Calculated LDL-C 감소 효과는 투약 후 첫 측정인 4주째부터 관찰되어, 52주에 이르기까지 그 효과가 계속 유지되었음. 추가적으로 Total-C, non-HDL-C, Apo B, Lp(a)의 감소도 관찰되었음. 알리로쿠맙은 시험 기간 동안 양호한 안전성 프로파일을 보였으며, 일반적으로 양호한 내약성을 보였음.							

- 유효성의 증거
  - LDL-C 감소는 4주후 시작되어 유지됨(75 mg의 유효성 증거), 24주째에도 동일한 양상, 전체 시험기간 동안 유지됨
  - 12주째 150mg으로의 상향적정 후 추가 감소는 약 14%(비스타틴요법 환자는 3%)
    *** 150 mg 상향적정 환자는 최대내약용량 스타틴요법 환자의 23% 정도**
  - 용량간 효과 비교: 75 mg : 51.2%, 150 mg: 63%
  - non-HDL-C, Apo B, total-C 등 죽상동맥경화성 지단백의 중요 지표가 LDL-C 감소와 일관되게 감소 경향을 보임
  - 혼합형 이상지질혈증 환자에서 TG 감소 위약대비 8.3~27%→ 14.4~32%
  - 반면 HDL 및 Apo A-1은 증가 하여 지질비 ApoB/Apo-A1, total-C/HDL 의 전체적 긍정적 감소가 이루어짐
- 유효성의 지속
  전체 3상 대상군의 약 80% 를 나타내는 3상 시험 10개 가운데 6개는 최소 52주의 기간 동안 실시되었으며 4주째에 확인된 LDL-C 레벨에 대한 알리로쿠맙의 영향도 모든 시험에서 시간 경과에 따라 유지되었다.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

용량 탐색 시험								
Study Reports of Controlled Clinical Studies Pertinent to the Claimed Indication								
DFI11566 Efficacy and safety	Phase II 20 centers in USA	Efficacy and safety of alirocumab when coadministered with 80 mg of atorvastatin in patients with LDL-C ≥ 100 mg/dL (2.59 mmol/L) and previously treated with stable dose of atorvastatin 10 mg Randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, fixed dose/dose regimen study	Alirocumab 150 mg/mL solution 150 mg Q2W SC	Placebo for alirocumab Solution Q2W SC Atorvastatin Over-encapsulated tablet (10 or 40 mg) 10 or 80 mg daily Oral Placebo for atorvastatin Over-encapsulated tablet 1 tablet daily Oral	92/92/80 37/55 80/12/0/0 56.9 ± 9.8 (30-73) years Alirocumab: 61 Placebo: 31	Patients with primary hypercholesterolemia treated with stable dose of atorvastatin 10 mg for at least 6 weeks prior to screening period and likely to have LDL-C ≥100 mg/dL (2.59 mmol/L) at the screening visit OR Patients with primary hypercholesterolemia on a lipid-lowering treatment other than atorvastatin or not at stable dose of atorvastatin 10 mg for at least 6 weeks prior to screening period or who were drug naive, and	8주	Complete Full

						likely to have LDL-C ≥100 mg/dL (2.59 mmol/L) at the end of the run-in period on atorvastatin therapy		
	결론 본 시험을 통하여 SAR236553 150mg을 매 2주마다 아토르바스타틴 10 또는 80mg과 함께 병용투여했을 때 유효성과 안전성을 확인하였다.							
DFI11565 Dose-finding	Phase II 38 centers in USA	Evaluate the effect of 5 doses and 2 dose regimens of alirocumab on LDL-C levels in patients receiving stable atorvastatin therapy Randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, fixed dose/dose regimen study	Alirocumab 150 mg/mL solution 50, 100, or 150 mg Q2W or 200 or 300 mg Q4W SC	Placebo Solution Q2W SC	183/182/165 87/96 158/23/0/2 56.7 ± 10.0 (24-75) 세 Alirocumab: 151 Placebo: 31	Patients with primary hypercholesterolemia on a stable dose of atorvastatin for at least 6 weeks prior to screening period and likely to have LDL-C ≥100 mg/dL (2.59 mmol/L) at the screening visit OR Patients with primary hypercholesterolemia on a lipid-lowering treatment other than atorvastatin or not at stable dose of atorvastatin or who are drug naive, and likely to have LDL-C ≥100 mg/dL (2.59 mmol/L) at the end of the run-in period on atorvastatin therapy	12주 투여 후 최대 27주 관찰	Complete Full
	결론 본 시험을 통하여 위약 대비 SAR236553의 모든 용량/투여 방법에서 유효성이 입증되었으며, 100 및 150mg Q2W 투여군에서 Week 12에 가장 큰 퍼센트 감소가 관찰되었다. 또한, SAR236553은 모든 투여 용량과 투여 방법에서 내약성이 좋았다. SAR236553 용량이 증가함에 따른 임상적 또는 검사실 부작용이 증가한다는 징후는 나타나지 않았다.							
CL-1003 Dose-finding	Phase II (주요 2상 임상) 16 centers in USA and Canada	Efficacy and safety of 4 doses and 2 dose regimens of alirocumab in patients with heFH Randomized, double-blind, placebo-controlled, study	Alirocumab 150 mg/mL solution 150 mg Q2W, 150 mg Q4W, 200 mg Q4W, 300 mg Q4W SC	Placebo Solution Q2W SC	77/77/76 47/30 73/2/2/0 53.4 ± 9.7 (25-74) years Alirocumab: 62 Placebo: 15	Patients with heFH, who are on a stable daily statin regimen, with or without ezetimibe, and who have serum LDL-C levels ≥100 mg/dL (2.59 mmol/L)	12주	Complete Full
	결론 REGN727 투여는 week 12에 LDL-C를 용량-의존적으로 유의하게 감소시켰다. 비-HDL-C, TC, ApoB, ApoA-1, ApoB/ApoA-1 비에서 나타난 동일한 결과가 일차 평가변수 결과를 뒷받침하였다. HDL-C, Lp(a), 또는 TG에 대하여 비록 REGN727의 양호한 경향성은 관찰되었지만 통계적으로 유의한 효과를 입증하지 못했다.							
CL-1032 Safety	14 centers in USA and Canada	Long-term safety and tolerability of alirocumab in patients with heFH who are receiving concomitant treatment with statins, with or without other LMT Open-label	Alirocumab 150 mg/mL solution 150 mg Q2W SC	Not applicable	58 (included)/58/0e 38/20 55/2/1/0 54.4 ± 9.4 (33-76) years	heFH patients on a stable daily statin regimen (± other LMT) who have successfully completed the R727-CL-1003 (parent) study	up to 4 years	Ongoing Interim report

		extension, uncontrolled study			Alirocumab: 58			
	결론 에제티미브를 병용하거나 병용하지 않는 스타틴 요법에도 적절히 조절되지 않는 heFH 환자군에게 알리로쿠맙 150mg Q2W 요법을 SC로 추가로 투여하였을 때 내약성이 좋았으며, 안전성 프로파일은 환자군과 시험약물 투여방법이 가진 기저 이환율을 반영하고 있었다. 알리로쿠맙은 LDL-C, Apo B, 비-HDL-C, Total-C, Lp(a), 공복 TGs, 및 Apo B/Apo A-1의 비를 감소시켰으며, HDL-C와 Apo A-1을 증가시켰다. 알리로쿠맙의 노출은 유의하고 지속적인 면역원성을 유도하지 않았으며, heFH 환자들에서의 면역원성은 낮았다.							
Other Study Reports								
DFI12361 Efficacy and safety	4 centers in Japan	Effect of alirocumab on LDL-C levels after 12 weeks of treatment in comparison with placebo in patients with LDL-C ≥100 mg/dL(2.59 mmol/L) on ongoing stable atorvastatin therapy Randomized, doubleblind, parallel-group, placebo-controlled study	Alirocumab 150 mg/mL solution 50 mg Q2W, 75 mg Q2W or 150 mg Q2W SC	Placebo Solution Q2W SC	100/100/96 45/55 0/0/100/0 57.7 ± 10.6 (33-74) years Alirocumab: 75 Placebo: 25	Patients with primary hypercholesterolemia treated with atorvastatin at stable dose of 5-20 mg for at least 6 weeks prior to screening and likely to have LDL-C ≥100 mg/dL(2.59 mmol/L) at the screening visit OR Patients with primary hypercholesterolemia who are receiving a lipidlowering treatment other than atorvastatin, or who are not at stable dose of atorvastatin 5-20 mg for at least 6 weeks prior to screening and who are likely to have LDL-C≥100 mg/dL(2.59 mmol/L) after the run-in period on atorvastatin therapy	12주 최 대 관 찰 기 간 약 27주	Complete Full
	결론 알리로쿠맙 50mg, 75mg, 및 150mg을 매 2주마다 안정적인 아토르바스타틴 요법과 병용투여했을 때 일본인 고콜레스테롤혈증 환자들에서 내약성이 좋았으며 LDL-C 감소에 효과적이었다.							

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서 (CTD 5.3.6)

- 해당 사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약

- 10건의 3상 임상시험의 1차 유효성 평가변수는 24주차 LDL-C 감소비율이며 모든 임상시험에서 일관된 결과를 보였으며(위약 대비 5건 또는 대조약 대비 5건) 통계적, 임상적 유의성을 나타냄
  - 4주째부터 효과가 뚜렷하며 52주까지 유지됨, 모든 대상환자군, 스타틴 요법의 유무, 용량에서 일관성 있는 유효성을 보임

- 다른 지질파라미터(ApoB, total-C, non-HDL-C, TG)의 감소 및 HDL-C의 증가도 보임
- 인종, 연령, 성별, 체중, 심혈관계 위험도, 당내성환자, 만성 신장애, 항체 생성여부 등에 관계없이 일관된 효과를 보임

• 75 mg 을 초기용량으로 하였을 때 모든 임상시험의 통합분석 결과는 12주차 LDL-C 결과는 위약 대비 45.9~57.9%로 스타틴 병용여부에 상관없이 유사하였음. 대부분의 환자(47~88%)가 75mg 투여로 목표한 수치에 도달하여 충분하였으며 24주차에도 동일하게 유지됨.

- 12주째 이후 적어도 1회 주사를 투여받은 환자들에서 스타틴 기본요법에 대한 부가요법으로 알리로쿠맙을 투여받은 환자들의 73.7%와 비스타틴계 약물로 치료받은 환자들의 56.1%가 12주째 이후 75 mg Q2W 용량을 유지하였다.
- 8주차에 사전 목표한 LDL_C에 도달하지 못한 환자는 12주차에 상향조정되었으며 이 경우 추가 감소 효과는 약 14% 임.
- 최대 내성용량의 스타틴에 대한 추가요법으로 150 mg을 초기 용법으로 사용할 시 LDL-C 감소는 12주차 결과는 위약대비 -62.6%, 에제티미브 대비 -39.1%로 75mg에 비하여 상대적으로 높았다.
  (high FH 시험에서는 -48.0%)

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

• **총 노출 환자 및 기간은 안전성에 대한 종합평가를 하기에 충분하다고 판단됨**
- **2상, 3상 시험을 통하여 총 3340명 환자가 알리로쿠맙에 노출, 이중 2856명은 24주, 2408명은 52주 이상임**
- **통합 안전성 데이터베이스는 완료된 2상 시험 4개와 3상 시험 10개로 공통 용량 (75mg 및 150 mg Q2W)에 초점을 맞춰 시험상태 및 치료군에 따라 무작위배정 및 치료받은 환자 수가 제시되어 있다. 모든 2상 시험은 DFI11566 (8주)을 제외하고 12주 동안 실시되었다. 모든 위약대조 3상 시험은 COMBO I (완료됨, 12개월)을 제외하고 계획된 기간이 18개월이었다. 전체적으로, 에제티미브대조 3상 시험은 COMBO II (진행중, 24개월)를 제외하고 기간이 6개월이었다.**

• **비임상시험과 관련된 안전성 문제의 검토**
- 알리로쿠맙은 주장된 적응증, 인간에서 계획된 투여경로 및 제안된 치료기간과 일치되는 포괄적인 생물안전성 시험 프로그램에서 평가되었다. 전체적으로, 유의한 시험약 관련 효과는 없었다. 동물독성시험에서 지질에 대한 영향은 유해하지 않은 것으로 판단되었고 약리학적 작용기전과 관계가 있는 것으로 판단되었다. 기타 종양증가, 담즙산 에 대한 영향, 생식기능에 대한 영향 등이 확인되지 않았음.
- 시신경 위축/퇴행이 26주간의 랫트 시험에서 관찰되었다. 이는 시험약과 관련성이 없다고 판단되었으나 3상 시험에 포함하여 관찰하였음
- 알리로쿠맙 치료 후 HCV 감염의 잠재적인 위험인자를 보다 적절하게 평가하기 위해, 의뢰자는 포괄적인 일련의 실험을 실시하였다. 이러한 실험 결과는 용해성 PCSK9의 생리적 관련 농도 또는 알리로쿠맙과 PCSK9-LDLR 상호작용의 차단이 CD81 발현, HCV 침입, HCV 유전체 복제 또는 HCV 증식에 영향을 미치지 않는다는 사실을 확인시켜준다. 이러한 결과는 생체내 조건에서 알리로쿠맙에 의한 용해성 PCSK9 억제가 환자들에서 HCV 감염 위험을 증가시키지 않는다는 결론을 뒷받침해준다.

• 이상반응 전체 발현율, 사망, 중대한 이상반응의 발혈율은 위약 및 대조약(에제티미브군) 대비 큰 차이

없었음

- 가장 흔한 이상반응은 비인두염, 주사부위반응, 상기도감염, 인플루엔자, 두통, 관절통 등
- 위약 대비 또는 대조군 대비 0.5% 이상 발생한 3대 이상반응은 주사부위 반응, 인플루엔자, 가려움
- 주사부위 반응 : 위약 치료풀에서 7.3% vs : 5.2%, 에제티미브 풀에서, 주사부위 반응은 알리로쿠맙 치료군의 경우 3.0% vs 2.1%였음
- 가려움증 (PT): 위약 치료풀에서 1.1% vs 0.4%. HR (95% CI)은 2.84 (1.10 – 7.36), 에제티미브 풀에서 0.8% vs 0.5%, HR (95% CI)은 1.68 (0.43 – 6.59)이었다.
- 인플루엔자 (PT): 위약 치료풀에서 5.7% vs 4.6%, HR (95% CI)은 1.21 (0.89 – 1.64), 에제티미브 풀에서 3.7% vs 2.3%, HR (95% CI)은 1.63 (0.86 – 3.08)이었다.

• 특정 이상반응

- LDL-C 정상치 이하를 경험한 환자 발생(약 41% 환자가 1번이상 <25 mg/dL, 150 mg에서는 65-80%), 이들 환자군에서 TEAE, TESAE 등의 발현빈도의 차이는 대조군 및 알리로쿠맙 전체 투여군과 비교하여 차이 없었음, 심지어 연속하여 15 mg/dL인 환자군에서도 차이가 없어 LDL-C의 정상치 이하 차이는 안전성에 영향을 미치지 않는다고 볼 수 있음
- 근골격근 이상반응으로 스타틴 불내성인 환자를 대상으로 한 ALTERNATIVE 군에서 골격근 이상반응은 대조군과 발현율과 양상에서 약 15% 정도 적었음
- 안과적 이상반응은 위약대비 차이(1.8~1.4% vs. 0.5~0.8%) 보였으나 대부분 경증 내지 중등도였음
- **MACE event는 알리로쿠맙군이 위약 및 에제티미브군에 비하여 다소 낮았고(1.6% vs 1.8%, 2.3%) 사망도 다소 낮았으나 확증적이지 않음(0.6% vs 0.9%)**
- 신경인지 장애(스타틴 라벨링): 위약 및 대조군 대비 불균형은 없었음

• 특수 환자군

- 간장애, 신장애 환자군에서 이상반응의 프로파일의 차이 없음

• 75mg, 150mg 투여 용량 간의 이상반응의 빈도 및 패턴의 차이는 없었음

• 면역학적 반응

- 알러지 반응 발현율은 위약 및 에제티미브군의 차이는 크게 없으며 없었음. 위약군 보다 높은 알러지 반응은 소양증, 계절성 알러지, 접촉성피부염, 약물과민성, 담마진 등
- 3상 시험 시 ADA 반응은 4.8% 이며 대부분 일시적이었음. TEAE와 TEADA는 상관관계가 없었음. 중화항체 생성은 1.2% 이며 중화항체와 안전성 패턴과는 연관이 없었음

6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

• 별도의 가교시험 미수행

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

• **알리로쿠맙의 민족적 감수성은 낮은 것으로 평가되나(항체의약품)**

- **작용기전 상 스타틴에 의한 약동/약력학적 변동성이 있음**

- 스타틴 병용요법을 기본으로 하고 있으므로 스타틴과의 상호작용에 대한 평가 필요

6.6.3. 가교자료평가

● 알리로쿠맙의 한국인 포함 임상

연구코드	범위	승인일	시험기간	대상자수	허가신청 시 제출자료
COMBOII (EFC11569)	**3상 다국가(10개국)**	**2012.10.24**	**2012.8.9.~2014.5.30. (1차 컷오프)**	**720명**	**가교자료 포함**
KT (EFC14074)	3상 아시아(대만, 한국)	2013. 2.1	2015.1.29.~2016.5.27(1차 컷오프)	199명	미제출(완료)
CV Outcome (EFC11570)	3상 다국가		진행중	18600명	미제출

● 가교자료 구성

평가	비교대상군	임상단계	알리로쿠맙 투여 전체 대상자수	비고
PK/PD	건강인 일본인(TDU12190) vs 비일본인	1상	32	
	한국인, 아시아인 및 비아시아인	**3상(Combo II)**	**403**	
	일본인 및 비일본일인간의 집단 PK/PD - 내인성 요인(인구학적 요인, 유리 PCSK9 수준) 및 외인성 요인(병용 LMT) 의 영향	2상, 3상		
용량-반응	non-FH환자의 일본인 대 비일본인 - 용량 반응 평가	2상	183	
유효성안전성	heFH 환자 및 고위험 환자의 일본인 대 비일본인	3상 (ComboI)	216	
	한국인, 아시아인, 전체 환자군	**3상(Combo II)**	**467**	

● COMBO1의 가교연구로 승인받은 임상시험 EFC14074에 대한 자료 추가제출

한국 및 대만에서 지질 조절 요법으로 고콜레스테롤혈증이 적절하게 조절되지 않는 심혈관계 고위험군 환자에서 알리로쿠맙(SAR236553/REGN727)의 유효성과 안전성을 평가하는 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 평행군 시험

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 알리로쿠맙의 약동/약력학 특징과 대사, 배설 과정 등으로 파악 시 민족적 감수성은 높지 않은 것으로 파악됨
- 가교자료의 적합성
  - COMBO Ⅱ 임상 내 한국인과 전체 환자군의 임상적 유효성· 안전성 비교는 적절(신청 적응증, 용법용량을 대표하는 핵심임상임), 단, 한국인 대상자수는 다소 적음.
  - 별도로 수행된 일본인과 비일본인간의 PK/PD 비교시험, 집단 PK/PD, 용량-반응시험, 유효성·안전성 시험(COMBO Ⅰ) 결과 분석자료 제출로 보조
- EFC14074: 한국인을 포함한 아시아인 임상(199명) 결과보고서 추가 제출

- 한국인과 비한국인의 임상시험결과의 동등성
  - 전체적으로 알리로쿠맙은 주요 하위집단(성별, 연령, 체중)에 따른 1차 평가변수(24주 LDL-C 기저치 대비 변화 %)의 유의한 차이가 없고 한국인과 비한국인 및 다른 민족적, 인종간에도 약동학 및 안전성 및 유효성 프로파일의 유의한 차이가 없음을 일관되게 보여줌으로써 외국임상자료의 적용이 타당하여 용법 용량의 변경 없이 허가사항 부여 가능함

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 10건의 3상 임상시험의 1차 유효성 평가변수는 24주차 LDL-C 감소비율이며 모든 임상시험에서 일관된 결과를 보였으며 통계적, 임상적 유의성을 나타냄
- 알리로쿠맙은 수용가능한 안전성 프로파일을 보이며 위약 및 대조군에 비하여 임상적 의미있는 안전성 차이를 보이지 않았으며 LDL-C 저하와 관련된 신경인지적 기능 저하, Vit E 농도, 스테로이드치 등의 의미있는 차이가 없었음. 다만 안과적 이상반응은 대조군에 비하여 증가하는 경향을 보임. 항체반응률은 낮으며 우려할만한 안전성과 연관성이 없음. 기타 스타틴 등 다른 지질저하제에서 나타나는 간장애, 신장애, 당뇨법, 근육이상반응 등의 안전성 문제가 거의 없는 것으로 보여 고콜레스테롤환자에게 알리로쿠맙 투여에 따른 추가의 안전성 우려를 보이지 않는다고 판단됨
- 유익성-위해성 평가
  - 75 mg/150 mg up titration 이 일반적 용법용량으로 제안됨, 스타틴 불내성 환자에서 단독요법 시 환자에 따라 추가 효과 제한적, 두 용량의 안전성 프로파일은 유사하지만 LDL-C 정상치 이하 저하는 주로 150 mg 투여군에서 연속 발생, 초기 용량으로 150 mg 시작은 제한되어야 함(예:기저치 대비 60% 이상의 저하가 필요한 경우)
  - 스타틴 등에서 보여진 근육, 간, 신장, 당뇨병 등의 위험도 증가는 특별한 우려는 없었음.
  - PCSK9 억제제로서 새로운 유형의 LDL-C 저하제로서 심혈관계 최종 평가변수에 효과는 확증되지 않았음.

<허가사항에 대한 검토의견>

1) 최대내약용량의 스타틴 요법 유무에 따른 인종간 약동·약력학적 특성 및 주요 유효성·안전성 평가지표의 비교고찰

- 기저 스타틴요법을 시행하지 않는 환자군에서의 인종간 비교
  - 인종에 따른 베이스라인 free PCSK9의 차이는 거의 없음. 단회 투여 시 알리로쿠맙의 약동학 및 LDL-C의 인종간 차이 없음
- 최대 내약용량의 스타틴 요법 시
  - 스타틴의 강도나 용량은 안전성, 유효성 결과에 영향을 미치지 않을 보였음

⇒ 스타틴의 존재 여부 및 스타틴의 종류와 강도가 알리로쿠맙의 안전성, 유효성에 민족적 차이를 나타내지 않음

2) 최대내약용량의 스타틴 요법 시, 인종 간 알리로쿠맙의 용량 증가의 필요성 고찰

- 알리로쿠맙 약동학 파라미터는 용량 직선성을 나타냄
- 최대 내약용량의 스타틴 투여 시 LDL-C의 추가 감소효과가 확인됨.
- 증량 여부에 따른 알리로쿠맙의 안전성 프로파일의 특별한 차이가 없음

⇒ 스타틴 기본요법 시 알리로쿠맙의 약동학적 변화가 있으나 이에 따른 LDL-C 변화량 등 유효성 차이는 발생하지 않으며 스타틴 요법에 따른 알리로쿠맙의 약동/약력학 및 안전성·유효성의 인종적 차이는 발생하지 않는 것으로 판단됨. 따라서, 알리로쿠맙의 용법용량 조절도 한국인에서 차이의 필요성은 없는 것으로 보임

3) 신청 효능·효과 중 혼합형 이상지질혈증환자에 대한 타당성

- 국내 '이상지질형증 치료지침(2015, 3판)'
  - 이상지질혈증 치료기준은 이상지질형보다 유전, 생활력, 질병력과 LDL-C 수치를 기준으로 위험도를 분류하고 위험도에 따른 LDL-C 목표치 유지를 치료목표로 하고 있음. 혼합형 이상지질혈증을 따로 진단할 수 있으나 치료기준은 별도로 없음
  - 모든 형의 이상지질혈증에 있어서 1차 치료목표는 LDL-C을 목표치 이하로 저하시키는 것이며 일차 치료제로는 스타틴을 투여함.
  - 유럽의 Joint European Society of Cardiology(ESC)/European Atherosclerosis Society(EAS) (2016)에서도 유사한 치료지침을 제시하고 있음
  - 미국의 경우 혼합형 이상지질혈증을 따로 분류하지 않으며 이상지질혈증에 통합됨(AHA, ATP Ⅲ)
- 혼합형 이상지질혈증 환자 대상 알리로쿠맙의 유효성, 안전성 확보
  - 고콜레스테롤혈증과 혼합형이상지질혈증 환자는 진단으로만 구별될 뿐 치료적 접근이 다르지 않으며(LDL-C 조절이 불충분 시 추가의 LDL-C저하가 필요함) 두 군에서 알리로쿠맙의 안전성유효성은 통계적, 임상적으로 유사함

○ 관련된 안전성·유효성 특징

	효능효과	용법용량	고려사항
신청 사항	원발성 고콜레스테롤혈증(He-FH, Non-FH) 및 혼합지질혈증 · MTD 스타틴 ± other LMT 부가요법 · 단독 또는 other LMT 부가요법	· 75 mg Q2W, SC → 150 mg · 150 mg 초기 용량 (60% 이하 저하 필요시)	
임상적 유효성	신청 환자군 별 치료목표 상 LDL-C 저하의 필요성 인정됨 임상시험 결과 명확하고 일관된 LDL-C 저하 효과	150 mg 상향 적정 시 추가의 LDL-C 저하효과(3~15%) 150 mg 초기 요법 및 유지 시 효과 상승(50% → 60%) * 대상자의 1/2이 150mg 장기 투여 요법 받음	new class 대리평가지표로서 판단 심혈관계 최종 변수에 대한 결과 미확립
임상적 안전성	안전성 프로파일이 좋고 위약	75mg과 150mg 상향적정군, 150mg	총 3340 환자 최대 노출기간: 52주~72주

	또는 대조군과 비교하여 추가의 우려사항 없음	초기투여군 간의 안전성 프로파일 차이 없음 *150mg 투여군의 LDL-C (<25mg/dL) 저하율 높음 - 150 mg 투여군의 수가 많고 (>50%) LDL-C 수치 차이에 따른 TEAE의 차이 없음	장기적 안전성(LDL-C 저하에 따른 장기적 영향 등) 미확립
보완	임상시험 진행중	임상시험 진행중 (PASS, LTS14580) 등	

⇒ 임상시험 결과 상 안전성·유효성이 명확하나 새로운 작용기전의 의약품으로 대상 환자군의 넓은 범위와 장기적 사용 필요 등 고려 시 불확실성이 존재

○ 국외 허가사항

	미국	유럽	일본
기준	일반적인 허가사항 불가 대리평가 결과만으로도 신속한 사용의 필요 및 유익성이 인정되는 환자군에 대하여만 인정	· LDL-C 저하의 CV outcome에 대한 증거 높다 · 심혈관계 효과 미확립에 대해 허가사항에 기재 · 장기적 심혈관계 효과 및 장기안정성 자료 수집중(RMP) - OUTCOME, EFC11570 - PASS, LTS14580	일본인에서의 임상적 안전성·유효성 확립된 사항 인정
적응증	이형접합 가족성 고콜레스테롤 환자, 동맥경화성 심혈관계 질환이 있는 이상지질혈증 환자 -MTD 스타틴±LMT 병용요법	LDL-C 추가 저하가 필요한 환자 - MTD 스타틴±LMT 병용요법 - 스타틴 불내성 환자 및 투여 금기환자에 대한 단독 및 부가요법	가족성(동형접합성 포함) 및 비가족성 고콜레스테롤혈증으로서 스타틴으로 적절히 조절되지 않는 심혈관계 위험 환자
용법 용량	· 75 mg Q2W, SC → 150 mg	· 75 mg Q2W, SC → 150 mg · 150 mg 초기 용량 (60% 이하 저하 필요시)	· 75 mg Q2W, SC → 150 mg
불인정 영역	· 단순히 LDL-C 목표치에 도달하기 위해 추가 저하가 필요한 이상지질혈증 · 스타틴 불내성 환자에 대한 단독요법 · 긴급하지 않은 고용량 초기 투여	다른 지질 파라미터 광범위한 저하 효과	

○ 허가사항 반영

신청사항	허가(안)	사유
이 약은 **원발성 고콜레스테롤혈증 (이종접합 가족형 및 비가족형) 또는 혼합형 이상지질혈증**을 가진 성인 환자의 치료를 위하여, 식이요법에 대한 보조요법으로써 사용한다. - 최대 내약 용량의 스타틴으로 충분히 LDL-콜레스테롤이 조절되지 않는 환자에서, 스타틴 또는 스타틴 및 다른 지질 저하 치료제와 병용하여 사용한다. - **스**타틴 불내성 환자 (statin intolerance) 또는 스타틴 투여가 금기되는 환자에서, 단독으로 또는 다른 지질 저하 치료제와 병용하여 사용한다. 이 약이 심혈관계 이환율 및 사망률에 미치는 영향은 아직 확인되지 않았다.	이 약은 **원발성 고콜레스테롤혈증 (이종접합 가족형 및 비가족형) 또는 혼합형 이상지질혈증**을 가진 성인 환자의 치료를 위하여, 식이요법에 대한 보조요법으로써 사용한다. - 최대 내약 용량의 스타틴으로 충분히 LDL-콜레스테롤이 조절되지 않는 환자에서, 스타틴 또는 스타틴 및 다른 지질 저하 치료제와 병용하여 사용한 -스타틴 불내성 환자 (statin intolerance) ~~또는 스타틴 투여가 금기되는 환자~~에서, 단독으로 또는 다른 지질 저하 치료제와 병용하여 사용한다. 이 약이 심혈관계 이환율 및 사망률에 미치는 영향은 아직 확인되지 않았다.	· 의학적 현장, 보험을 반영한 적응증 대상군 선별 논리 미확립 - 임상시험 결과 확립된 안전성유효성 최대한 반영 - 미확립 정보는 표시기재 원칙 · 스타틴 불내성 환자에 대한 단독 및 부가요법의 필요성 및 임상결과 반영 - 임상시험에 포함되지 않은 투여금기 환자 삭제
용량 이 약의 투여를 시작하기 전에, 고지혈증 또는 혼합형 이상지질혈증의 2차 원인(예: 신장 증후군, 갑상선 기능 저하증)은 먼저 제거되어야 한다. 이 약은 2주에 1회 피하주사로 투여하며, 일반적인 시작 용량은 75mg이다. 단, LDL-콜레스테롤의 큰 감소(60% 이상)가 필요한 환자들에게는 150mg을 시작 용량으로 투여할 수 있다. 이 약의 용량은 기저 LDL-콜레스테롤 수치, 치료 목표 및 치료 반응과 같은 환자의 특성에 따라 개별적으로 조절할 수 있다. 보통 투여 시작 (또는 용량 적정) 4주 후에 지질 수치가 항정 상태에 이르기 때문에 이 때에 그에 따라 용량을 증감할 수 있다. 목표 LDL-콜레스테롤 감소치에 도달하기 위해 환자에게 필수적으로 요구되는 최저 용량을 투여해야 한다. (생략)	용량 이 약의 투여를 시작하기 전에, 고지혈증 또는 혼합형 이상지질혈증의 2차 원인(예: 신장 증후군, 갑상선 기능 저하증)은 먼저 제거되어야 한다. 이 약은 2주에 1회 피하주사로 투여하며, 일반적인 시작 용량은 75mg이다. 단, LDL-콜레스테롤의 큰 감소(60% 이상)가 필요한 환자들에게는 150mg을 시작 용량으로 투여할 수 있다. 이 약의 용량은 기저 LDL-콜레스테롤 수치, 치료 목표 및 치료 반응과 같은 환자의 특성에 따라 개별적으로 조절할 수 있다. 보통 투여 시작 (또는 용량 적정) 4주후에 ~~지질 수치가 항정 상태에 이르기 때문에 이 때에~~ 지질 수치를 평가하여, 그에 따라 용량을 증감할 수 있다. 목표 LDL-콜레스테롤 감소치에 도달하기 위해 환자에게 필수적으로 요구되는 최저 용량을 투여해야 한다. (생략)	

3.1.4 국외 허가 현황 업데이트

2015년 9월 30일을 기준으로, Sanofi 및 Regeneron 사는 미국, 유럽 연합, 및 일본을 포함한 11개 국가에 알리로쿠맙의 시판 승인을 신청하였다. 미국에서 2015년 7월 24일에, 유럽 연합에서 2015년 9월 23일에 최종 시판 승인을 얻었다.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

-해당사항 없음

9. 위해성관리계획

- 전반적으로 안전성 프로파일이 뛰어난 의약품으로 일반적 감시활동, 일반적 위해성 완화방법 외 추가적 위해성 완화조치가 불필요하다고 판단됨(미국 : REMS 미대상 품목)

- 일반적 의약품 감시활동, 신청사의 자체적 시판후 임상시험 등에 의하여 정보수집 가능
- 일반적 위해성 완화방법은 규명된 위해성과 부족 정보에 대한 허가사항 반영(사용상의 주의사항)

- 시판후 조사계획: 재심사 대상 의약품으로 6년의 시판후 사용성적 조사 계획서 제출(ALIROL07989)

- 재심사 기간: 허가 후 6년
- 대상자수 : 3750
- 목적(평가항목): 모든 이상사례 및 이상사례 발혈률, 중증도, 24주째 LDL-C의 변화율(%), non-HDL, HLD, TG
- 시험기간: 24주 + 추적방문 3개월 + 3개월

<붙임> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	㈜사노피아벤티스코리아	허가일	2016.1.16.
제품명	프랄런트주75mg, 프랄런트펜주75mg, 프랄런트주150mg 프랄런트펜주150mg (알리로쿠맙, 유전자재조합)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	v.1.2(2017.1.12)
주성분 및 함량	1 프리필드펜(1mL) 중 알리로쿠맙(유전자재조합) 75 밀리그램 1 프리필드시린지(1mL) 중 알리로쿠맙(유전자재조합) 75 밀리그램 1 프리필드시린지(1mL) 중 알리로쿠맙(유전자재조합) 150 밀리그램 1 프리필드펜(1mL) 중 알리로쿠맙(유전자재조합) 150 밀리그램		
효능·효과	이 약은 원발성 고콜레스테롤혈증 (이종접합가족형 및 비가족형) 또는 혼합형 이상지질혈증을 가진 성인 환자의 치료를 위하여, 식이요법에 대한 보조요법으로써 사용한다. - 최대 내약 용량의 스타틴으로 충분히 LDL-콜레스테롤이 조절되지 않는 환자에서, 스타틴 또는 스타틴 및 다른 지질 저하 치료제와 병용하여 사용한다. - 스타틴 불내성 환자 (statin intolerance) 에서, 단독으로 또는 다른 지질 저하 치료제와 병용하여 사용한다. 이 약의 심혈관계 이환율 및 사망률에 미치는 영향은 아직 확인되지 않았다		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
· 면역원성	일반적 의약품 감시 활동	사용상의 주의사항: 면역원성 발생 정보(4.8 % 발생)
· 전신적 과민반응	일반적 의약품 감시 활동	사용상의 주의사항: 과민즉 환자 투여 금기, 전신성 과민반응 발생 시 알리로쿠맙의 사용 중단 및 적절한 교정 치료
2. 중요한 잠재적 위해성		
· 백내장	일반적인 의약품 감시활동	허가사항: 용법용량

신경인지 장애	· 일반적인 의약품 감시활동 · 신경인지 평가를 포함한 국외 레지스트리시험 (PASS: post - authorization safety study) · 알리로쿠맙 개발 프로그램에 신경인지 기능 포함하는 장기적 전향시험 포함(준비중)	허가사항 : 용법용량
3. 중요한 부족정보		
소아 및 청소년 사용	· 일반적인 의약품 감시활동	허가사항: 사용상의 주의사항
임신 및 수유기 여성	· 일반적인 의약품 감시활동	허가사항: 사용상의 주의사항
중증 간장애 환자	· 일반적인 의약품 감시활동	허가사항: 사용상의 주의사항
장기간 사용(>5년)	· 일반적인 의약품 감시활동 · 5년 초과 장기사용의 안전성 평가를 포함한 국외 레지스트리시험 (PASS: post - authorization safety study)	
정상범위 이하의 LDL-C (<25 mg/dL)장기간 유지	· 일반적인 의약품 감시활동 · 장기사용의 안전성 평가를 포함한 국외 레지스트리시험 (PASS: post - authorization safety study) · 라벨에 따른 투여 권장사항의 효과를 평가하는 약물사용 조사(DUS: drug utilization study)	허가사항: 용법용량 권장사항
만성 C형 간염보균자	일반적인 의약품 감시활동	-
성선 스테로이드 호르몬 및 성선자극 호르몬에 대한 영향	· 일반적인 의약품 감시활동 · 남성 및 여성의 성선 스테로이드 호르몬 및 성선자극호르몬 수준 측정을 포함한 국외 레지스트리시험 (PASS: post - authorization safety study)	-