의약품 품목허가 보고서

접수일자		2025-09-30	접수번호	20250164347
신청구분		신약, 희귀의약품		
신 청 인 (회사명)		한국아스트라제네카(주)		
제 품 명		와이누아오토인젝터주45밀리그램(에플론테르센나트륨)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		에플론테르센나트륨([redacted])(업체 요청에 의해 비공개)		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		(용액주사제) 1 오토인젝터(0.8mL) 중 에플론테르센나트륨 47mg(에플론테르센으로써 45mg)		
최종 허가 사항	허가일자	2026-07-10		
	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) WAINUA 2023.12.21. 허가 - (영국) WAINZUA 2024.10.14. 허가 - (유럽) WAINZUA 2025.3.6.허가		
허가부서		의약품허가총괄과	허가담당자	최지연 주무관, 우나리 연구관, 김남수 과장, 신준수 국장
심사부서		신속심사과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 정아영 심사원, 유기련 심사원, 전설희 연구관, 박재현 과장, 강주혜 부장, 강석연 원장 (기시) 조은이 심사원, 박송희 연구관, 박재현 과장 (RMP) 김보라 심사원, 김지애 사무관, 강영아 과장
GMP* 평가부서		의약품품질과	GMP 담당자	박지혜 심사원, 조경진 사무관, 김정연 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

트랜스티레틴 가족성 아밀로이드성 다발신경병증(1단계 또는 2단계 다발신경병증이 있는 성인 환자)

○ 용법·용량

이 약은 아밀로이드증 환자 관리에 대해 지식이 있는 진료의가 처방과 감독을 해야 한다. 1) 용량 이 약의 권장 용량은 45 밀리그램이며, 월 1회 피하주사한다. 이 약으로 치료를 받는 환자에게 1일 권장섭취량의 비타민 A 보충을 권장한다(사용상의주의사항 1. 경고 참조). 3단계 다발신경병증으로 진행된 환자의 치료를 계속할지 여부는 전반적인 유익성과 위해성 평가를 바탕으로 의사의 판단에 따른다. 투여를 놓친 경우 이 약의 투여를 놓친 경우, 가능한 한 빨리 다음 용량을 투여해야 한다. 마지막 투여일로부터 한 달 간격으로 투여를 다시 시작하도록 한다. 2) 용법 이 약은 피하로만 투여한다. 환자 또는 간병인이 처음 주사하는 경우, 적절한 자격을 갖춘 의료전문가의 지도하에 실시해야 한다. 환자 및/또는 간병인은 이 약의 피하주사에 대한 교육을 받아야 한다(사용상의 주의사항 10. 적용상의 주의 참조)

○ 사용상의 주의사항

1. 경고 혈청 비타민 A 수치 감소 이 약은 혈청 비타민 A 수치를 감소시킨다(12. 전문가를 위한 정보 1) 약리작용 참조). 이 약 투여를 시작하기 전에 비타민 A 결핍과 관련된 모든 증상 또는 징후를 평가해야 한다. 이 약을 투여받는 환자는 비타민 A 결핍으로 인한 안구 증상의 잠재적 위험을 줄이기 위해 1일 권장섭취량의 비타민 A를 경구 복용해야 한다. 핵심 임상시험에서, 모든 피험자는 시험약과 더불어 비타민 A의 1일 권장섭취량에 해당하는 용량(비타민 A 약 3,000 IU 또는 시험대상자가 거주하는 지역에서 확보 가능한 가장 근접한 용량)을 복용하였다. 환자에게 야간 시력 저하, 야맹증 및 지속적인 안구 건조 등의 비타민 A 결핍과 일치하는 안구 증상이 나타나는 경우, 안과 검사를 권장한다.임부가 이 약을 계속 투여하는 경우, 임신 중 비타민 A를 보충하는 것이 이 약으로 인한 비타민 A 결핍을 예방하기에 충분한지는 알려져 있지 않다(5. 임신, 수유 및 가임 여성 참조). 그러나, 임신 중 비타민 A 보충을 1일 권장섭취량 이상으로 늘리면, 이 약의 작용 기전을 고려할 때, 혈청 비타민 A 수치가

보정될 가능성은 낮으며 산모와 태아에게 해로울 수 있다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약의 활성 물질이나 첨가제에 중증 과민증(예: 아나필락시스)이 있는 환자에게는 투여해서는 안 된다.

3. 약물이상반응

1) 전반적인 안전성 프로파일 요약

아래에 기술된 안전성 프로파일은 무작위배정으로 이 약을 최소 1회 이상 투여받은 트랜스티레틴 가족성 아밀로이드성 다발신경병증(ATTRv-PN) 환자 144명의 자료이다. 이들 중, 141명은 최소 6개월간 투여 받았고, 137명은 최소 12개월간 투여 받았다. 투여 지속 기간의 평균값은 541일(범위: 57일~582일)이었다.

이 약 투여 중 관찰된 가장 흔한 약물이상반응은 구토와 비타민 A 감소로, 전체 환자의 5% 이상에서 나타났다.

2) 약물이상반응

MedDRA 기관계 대분류(SOC)에 따라 약물이상반응을 분류하였다. 약물이상반응의 발생 빈도는 다음과 같이 정의된다: 매우 흔하게(≥1/10); 흔하게(≥1/100~<1/10); 흔하지 않게(≥1/1,000~<1/100); 드물게(≥1/10,000~<1/1000); 매우 드물게(<1/10,000)

표1. 빈도 범주별 약물이상반응 요약

기관계 대분류	약물이상반응	빈도
위장관 장애	구토	흔하게
전신 장애 및 투여 부위 병태	주사 부위 홍반	흔하게
	주사 부위 통증	흔하게
	주사 부위 소양증	흔하게
검사	비타민 A 감소	매우 흔하게

3) 일부 약물이상반응에 대한 설명

① 비타민 A 감소

NEURO-TTRansform 연구에서, 모든 환자는 비타민 A 1일 권장섭취량을 복용하였다. 이 약을 투여받은 모든 환자는 베이스라인 시점에 비타민 A 수치가 정상이었으며, 이들 중 96.5%는 시험 동안 비타민 A 수치가 정상 하한(LLN) 미만으로 감소하였다(12. 전문가를 위한 정보 1) 약리작용 참조).

② 주사 부위 반응

NEURO-TTRansform 연구에서, 주사부위의 홍반, 통증 및 소양증이 각각 3.5%, 3.5% 및 2.1%에서 보고되었다.

4. 약물 상호작용

약물 간 상호작용을 평가하기 위한 임상시험은 수행하지 않았다(12. 전문가를 위한 정보 2) 약동학적 정보 참조).

5. 임부, 수유부 및 가임 여성

1) 가임 여성

이 약은 정상적인 태아 발달에 매우 중요한 비타민 A의 혈장 수치를 감소시킨다. 비타민 A 보충이

태아에 대한 위험을 줄이기에 충분한지는 알려져 있지 않다. 따라서 임부에게는 투여하지 않아야하며, 가임기 여성은 효과적인 피임법을 이용해야 한다.
임신을 계획하고 있는 여성의 경우, 이 약과 비타민 A 보충제를 중단해야 하며, 혈청 비타민 A 수치를 모니터링하고 임신을 시도하기 전에 정상치로 돌아온 것을 확인해야 한다. 이 약의 반감기가 길어(12. 전문가를 위한 정보 2) 약동학적 정보 참조), 투여 중단 후에도 비타민 A 결핍이 발생할 수 있다.
2) 임부
임부에게 투여 시 이 약에 대한 안전성·유효성은 확립되지 않았다(이용가능한 자료가 없다).
마우스를 대상으로 한 생식능력 및 배·태자 발달 통합 독성시험에서 이 약 또는 설치류에서 약리학적 활성을 나타내는 특이 대리체를 인체 권장량보다 최대 38배 높은 용량으로 투여한 결과, 수컷 및 암컷의 생식능력 또는 배·태자발달에 영향을 미치지 않았다(12. 전문가를 위한 정보 4) 비임상 안전성 자료 참조).
불균형한 비타민 A 수치로 잠재적인 기형 발생 위험이 있으므로, 이 약을 임신 중에 사용해서는 안된다. 임신했을 경우, 특히 임신 초기에는 태아와 비타민 A 상태를 면밀히 모니터링해야 한다.
3) 수유부
모유 내 이 약이나 대사체의 존재, 모유 수유를 받는 유아에 미치는 영향 또는 산모의 모유 생산에 미치는 영향을 평가하기 위한 사람 또는 동물 수유 연구는 수행하지 않았다. 모유 수유를 받는 유아에 대한 위해성을 배제할 수는 없다. 모유 수유가 주는 이점과 산모에게 해당 요법이 주는 이점을 고려하여 모유 수유를 중단할지 또는 이 약 요법을 중단할지 여부를 결정해야 한다.
4) 수태능
이 약이 사람의 생식능에 미치는 영향은 알려져 있지 않다.
마우스를 대상으로 이 약 또는 설치류에서 약리학적 활성을 나타내는 특이 대리체를 인체 권장 노출량보다 최대 38배 높은 용량으로 투여한 결과, 이 약이 수컷 및 암컷의 생식능력에 영향을 미치지 않는 것을 확인하였다.

6. 소아에 대한 투여
18세 미만 소아에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다(이용 가능한 자료가 없다).

7. 고령자에 대한 투여
65세 이상 환자의 경우 용량 조절이 필요하지 않다(12. 전문가를 위한 정보 2) 약동학적 정보 참조).

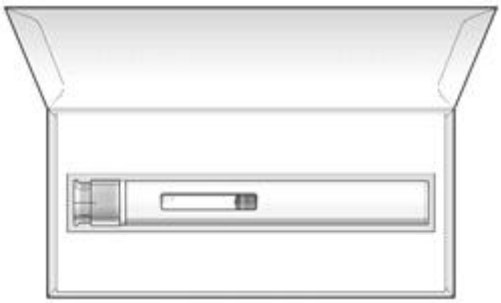
8. 신장애 및 간장애 환자에 대한 투여
1) 신장애
경증에서 중등증 신장애 환자(추정 사구체 여과율 [eGFR] ≥45 ~ <90 mL/min/1.73m2)에게는 용량 조절이 필요하지 않다. 이 약은 eGFR<45 mL/min/1.73m2 또는 말기 신장질환 환자 대상으로 이용가능한 자료는 없다.
2) 간장애
경증 간장애 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 중등증 또는 중증 간장애가 있는 환자 및 간 이식 환자에서 이 약의 안전성·유효성은 확립되지 않았다.

9. 과량투여시의 처치
이 약을 과량투여 했을 때 특별한 치료법은 없다. 과량투여 시, 의사의 진료를 받고 보조적인 의학적 치료를 제공해야 한다.

10. 적용상의 주의

<오토인젝터를 이용한 주사 준비>

1) 주사에 필요한 준비물 준비





냉장고에서 꺼낸 상자 안의 오토인젝터 1개 미포함

2) 30 분 기다리기

주사하기 전에, 오토인젝터를 상자에 넣은 상태로 실온 20 ℃ - 25 ℃ 에서 30분간 둔다.

전자레인지, 뜨거운 물, 또는 다른 열원을 사용하여 데워서는 안된다.

빛 또는 직사광선을 피한다.



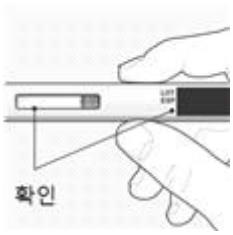
3) ① 상자에서 오토인젝터를 꺼내어 확인

오토인젝터의 손상 여부를 확인한다.

· 손상된 경우 사용하지 않는다.

· 사용기한(EXP)을 확인한다.

· 사용기한이 지난 경우 사용하지 않는다.



② 확인창을 통해 액체를 확인한다.

· 액체는 맑고 무색 또는 연한 노랑색이어야 한다.

· 액체 내에 작은 기포가 보이는 것은 정상적 상태이다.

· 액체가 혼탁하거나 변색되었거나, 눈에 보이는 입자가 있는 경우 사용하지 않는다.

<오토인젝터로 주사하기>

4) 주사 부위 선택

환자 또는 보호자는 허벅지 앞쪽 또는 복부의 아래쪽 부위에 주사할 수 있다.

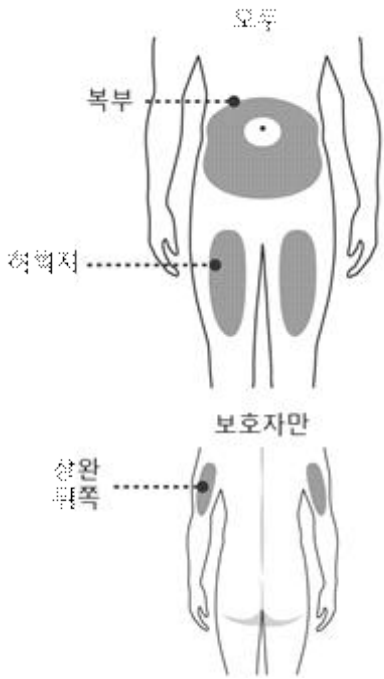
보호자는 환자의 상완 뒤쪽 부위에 주사할 수 있으며,

환자가 상완 뒤쪽에 스스로 주사하지 않는다.

각 주사 시, 이전에 주사한 부위로부터 최소 1인치(3cm) 이상 떨어진 부위를 주사한다.

다음 부위에는 주사하지 않는다:

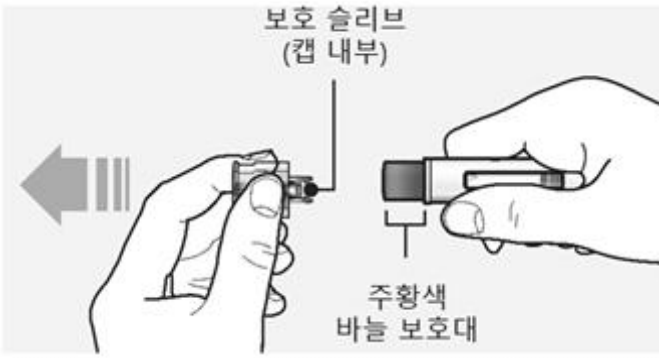
· 배꼽 주변 2인치(5cm) 범위
· 피부가 붉거나, 열감이 있거나, 압통이 있거나, 멍이 들었거나, 각질이 있거나, 단단한 부위
· 흉터가 있는 부위, 손상된 피부, 변색된 피부 또는 문신이 있는 피부
· 옷 위



5) 손을 씻고 주사 부위를 소독
비누와 물로 손을 깨끗이 씻는다.
알코올 솜으로 주사 부위를 닦거나, 비누와 물로 주사 부위를 닦는다. 해당 부위가 자연 건조되도록 둔다.
주사하기 전에 소독한 부위를 만지지 않는다.



6) 캡을 뽑아 제거
한 손으로 본체를 잡고, 다른 손으로 조심스럽게 곧게 당겨 캡을 제거한다. 이제 주황색 바늘 보호대가 노출되며, 바늘은 그 아래에 숨겨져 있다.
캡은 폐기한다.
바늘을 만지거나, 손가락으로 주황색 바늘 보호대를 누르지 않는다.



본체를 다시 캡으로 덮지 않는다. 이는 약물이 너무 빨리 나올 수 있거나 오토인젝터를 손상시킬 수 있다.

7) 오토인젝터로 주사

그림 a, b, c, d의 단계에 따라 오토인젝터로 주사한다.
주사 시, 주황색 플런저가 확인창을 채울 때까지 10초 동안 펜을 누르고 유지한다. 주사 시작 시 첫 번째 '딸깍' 소리, 주사 종료 시 두 번째 '딸깍' 소리가 나며, 이는 정상이다.
주사가 시작된 후에는 오토인젝터를 움직이거나 위치를 변경해서는 안된다.

a



오토인젝터 위치 잡기
주황색 바늘 보호대를 피부에 평평하게 댄다 (90도 각도).
확인창이 보이도록 한다.

b



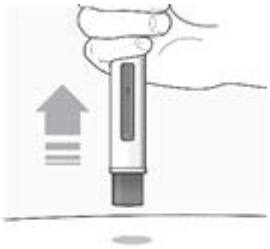
아래로 단단히 누르고 유지
주사를 시작하면 즉시 첫 번째 '딸깍' 소리가 나며, 이는 주사가 시작되었음을 의미한다.
주황색 플런저가 확인창에서 아래로 이동한다.

c



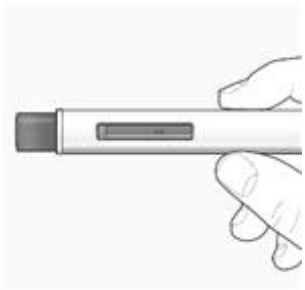
약 10초간 단단히 누른 상태로 유지
주황색 플런저가 확인창을 채운다.
주사 종료 시 두 번째 '딸깍' 소리가 난다.

d



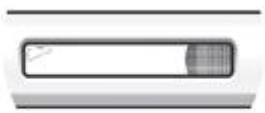
주사 완료 후 오토인젝터를 수직으로 들어 올리기
주황색 바늘 보호대가 아래로 내려가며 바늘 위를 덮고, 잠금 상태로 고정된다.

8) 확인창 확인
확인창을 확인하여 모든 약물이 주사되었는지 확인한다.



주황색 플런저 로드가 확인창을 완전히 채우지 않은 경우, 전체 용량을 투여받지 못했을 수 있다.

이러한 경우 또는 기타 우려사항이 있는 경우 의료전문가에게 문의한다.



사용전



사용후

9) 주사 부위 확인
주사 부위에서 소량의 혈액 또는 액체가 나올 수 있다. 이는 정상이다.
필요 시, 솜 또는 거즈로 해당 부위를 누르고 작은 밴드를 붙인다.

10) 사용한 오토인젝터 폐기

사용한 약을 천공 방지형(날카로운 물체용) 폐기용기에 넣는다.

사용한 약을 일반 생활쓰레기로 버리지 않는다.



11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 배합금기

본 제품을 다른 의약품과 혼합해서는 안 된다.

2) 보관 시 특별 주의사항

① 얼리지 않아야 하며, 열에 노출되지 않도록 한다.

② 2℃~ 8℃에서 냉장 보관하며, 빛으로부터 보호하기 위해 상자 그대로 보관한다.

③ 필요 시, 상자 그대로 30℃ 이하의 실온에서 최대 6주까지 보관할 수 있으며, 6주 이내에 사용하지 않을 경우 폐기해야한다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

작용 기전

이 약은 N-아세틸갈락토사민(GalNAc)이 접합된 2′-O-2-메톡시에틸(2′-MOE) 변형 키메릭 갭머(gapmer) 형태의 안티센스 올리고뉴클레오티드(ASO)로서, 인산티오에이트(PS)와 인산디에스터(PO) 결합이 혼합된 골격을 가지고 있다. GalNAc 접합체는 ASO가 간세포에 표적 전달될 수 있도록 한다. 이 약이 간세포 내의 TTR 메신저 RNA(mRNA)에 선택적으로 결합하면 돌연변이형 및 야생형(정상) TTR mRNA를 모두 분해시킨다. 이는 간에서 TTR 단백질의 합성을 방해하여, 간에서 순환계로 분비되는 돌연변이형 및 야생형 TTR 단백질의 수준을 유의하게 감소시킨다.

약력학적 효과

NEURO-TTRansform 연구에서, 첫 평가(제5주) 시점에 혈청 TTR 농도 감소가 나타났으며, 제35주 시점까지 TTR 농도가 지속적으로 감소하였다. 투여 지속 기간(85주) 내내 TTR 농도의 지속적인 감소가 나타났다. 이 약을 투여하였을 때, 베이스라인 대비 혈청 TTR 감소율 평균(SD)은 제35주에 82.1%(11.7), 제65주에 83.0%(10.4), 제85주에 81.8%(13.4)로 나타났다. 베이스라인 시점에 성별, 인종, 나이, 지역, 체중, 심근병증 상태, 이전 치료, Val30Met 돌연변이 상태, 질병 단계 및 가족성 아밀로이드 심근병증(FAC) 임상 진단과 관계없이, 위약과 비교하여 혈청 TTR 농도의 베이스라인 대비 감소가 유사하게 나타났다.

TTR은 비타민 A(레티놀)의 주요 운반체인 레티놀 결합 단백질 4(RBP4)의 운반 단백질이다. 따라서, 혈장 TTR이 감소하는 경우 혈장 비타민 A 수치가 정상 하한치 미만으로 감소할 것으로 예상된다.

2) 약동학적 정보

건강한 대상자에게 단회 및 다회 용량(4주에 1회)으로 피하 투여하고, ATTRv-PN 환자를 대상으로 다회 용량(4주에 1회)으로 피하 투여한 후 이 약의 약동학적(PK) 특성을 평가하였다.

① 흡수

피하 투여 후 이 약은 전신 순환으로 빠르게 흡수되며, 대략 2시간 후 최대 혈장 농도에 도달한다(집

단 추정치 기준).
ATTRv-PN 환자에게 4주마다 45 mg을 1회 투여한 후 평형 상태 최대 농도(Cmax), 최저 농도(Ctrough) 및 곡선하 면적(AUCτ)의 집단 추정치는 각각 0.218 μg/mL, 0.000200 μg/mL 및 1.95 μg·h/mL이었다. 반복 투여(4주마다 1회) 후 혈장에서 이 약의 Cmax 및 AUC의 축적은 나타나지 않았다. Ctrough에서 축적이 나타났으며, 대략 17주 후에 평형 상태에 도달하였다.
② 분포
동물실험(마우스, 랫드, 원숭이) 결과, 이 약은 피하주사 투여 후 주로 간과 신장 피질에 분포하는 것으로 나타났다. 이 약은 인간 혈장 단백질에 높은 결합력을 나타낸다(>98%). 겉보기 중심 분포용적(apparent central volume of distribution)에 대한 집단 추정치는 12.9 L이고 겉보기 말초 분포용적(apparent peripheral volume of distribution)은 11,100 L이다.
③ 생체내변환
이 약은 엔도뉴클레이스와 엑소뉴클레이스에 의해 간 내에서 다양한 크기의 짧은 올리고뉴클레오티드 분절로 대사된다. 인체에서 주요 순환 대사산물은 없었다. 이 약을 포함한 올리고뉴클레오티드 치료제는 보통 CYP 효소의 기질이 아니다.
④ 배설
이 약은 주로 대사를 통해 제거된 후 짧은 올리고뉴클레오티드 대사산물이 신장으로 배설된다. 24시간 이내에 소변으로 제거되는 변화되지 않은 ASO의 평균 분율은 투여된 용량의 1% 미만이었다. 집단 추정치를 기준으로 최종 소실 반감기는 약 3주이다.
⑤ 선형성/비-선형성(Linearity/non-linearity)
건강한 지원자를 대상으로 이 약 45~120 mg(즉, 권장량의 1~2.7배)을 단회 피하주사 시 Cmax와 AUC는 용량 비례보다 약간 더 증가하였다.
⑥ 특수 집단
집단 약동학 및 약력학 분석에 따르면, 체중, 성별, 인종 및 Val30Met 돌연변이 상태는 평형 상태에서의 이 약의 노출 또는 혈청 TTR 감소에 임상적으로 의미 있는 영향을 미치지 않는다. 대상자 수가 제한적이기 때문에, 일부 증례에서 확정적인 평가를 할 수 없다.
고령자 집단
성인과 고령 환자(65세 이상)에서 간 약동학은 전반적으로 차이가 나타나지 않았다.
신장애
이 약의 약동학에 신장애가 미치는 영향에 대한 연구는 수행되지 않았다. 집단 약동학 및 약력학 분석 결과, 경증 및 중등증 신장애(eGFR≥45~<90 mL/min/1.73 m2)를 기준으로 이 약의 약동학 또는 약력학에 있어 임상적으로 유의미한 차이는 없었다. 이 약은 eGFR<45 mL/min/1.73m2 또는 말기 신장질환 환자를 대상으로 하여 연구한 바 없다.
간장애
이 약의 약동학에 간장애가 미치는 영향에 대한 연구는 수행되지 않았다. 집단 약동학 및 약력학 분석 결과, 경증 간장애(총 빌리루빈 ≤1 x ULN 및 AST >1 x ULN, 또는 총 빌리루빈 >1.0 ~ 1.5 x ULN 및 임의의 AST)를 기준으로 이 약의 약동학 또는 약력학에 있어 임상적으로 유의미한 차이는 없었다. 이 약은 중등증 또는 중증 간장애 환자 또는 이전에 간이식을 받은 환자를 대상으로 하여 연구한 바 없다.
⑦ 약물-약물 상호작용
약물 상호작용 임상 연구는 수행되지 않았다. In vitro 시험 결과, 이 약은 수송체의 기질이나 억제제가 아니며, 혈장 단백질 결합도가 높은 약물과 상호작용하지 않고, CYP 효소의 억제제나 유도제도 아니다. 이 약을 포함한 올리고뉴클레오티드 치료제는 보통 CYP 효소의 기질이 아니다. 따라서, 이 약은 약물 수송체, 혈장 단백질 결합 또는 CYP 효소를 통해 매개되는 약물-약물 상호작용을 일으키

거나 이에 영향을 받지 않을 것으로 예상된다.

3) 임상시험 정보

① 심장 전기생리학

이 약에 대해 공식적인 QTc 시험을 수행하지 않았다. 건강한 지원자를 대상으로 한 무작위배정, 위약 대조 임상시험에서 이 약의 QTc 연장 가능성을 평가하였다. 이 약의 권장 용량인 45mg의 2.7배 용량 투여 시, QT 간격에 대해 임상적으로 관련된 영향은 나타나지 않았다.

② 면역원성

NEURO-TTRansform 연구에서, 84주 투여 기간(투여 지속 기간 중앙값 561일(80주), 범위: 57일~582일) 후 환자 58명(40.3%)에서 투여 후 발생한 항-약물 항체(ADA)가 나타났다.

ADA 양성 반응을 보인 환자에서, 이 약의 유효성, 안전성, 약동학 또는 약력학에 대해 임상적으로 의미 있는 영향은 없었다.

③ 임상 유효성

무작위배정, 다기관, 공개, 외부 대조 임상시험(NEURO-TTRansform)을 통해 총 168명의 ATTRv-PN 환자를 대상으로 이 약의 유효성과 안전성을 평가하였다. 6:1의 비율로 환자를 무작위배정하여 4주마다 피하주사로 이 약 45mg(N=144)을 투여하거나 대조군으로 매주 이노테르센 284mg(N=24)을 투여하였다. 이 약에 무작위배정된 환자 144명 중, 140명(97.2%)이 제35주까지 투여를 완료하였고, 135명(93.8%)이 제65주까지, 그리고 130명(90.3%)이 제85주까지 투여를 완료하였다.

외부 위약군은 이노테르센 핵심 임상시험(ATTRv-PN 성인 환자를 대상으로 한 무작위배정. 이중 눈가림, 위약 대조, 다기관 임상시험(NEURO-TTR))의 위약 코호트 환자로 구성되었다. 해당 코호트는 위약을 주 1회 피하주사로 투여했으며, 두 시험 모두 동일한 적합성 기준을 이용하였다.

이 약과 외부 위약군의 특성은 전반적으로 유사하였으며, 주요 베이스라인 특성(Val30Met 돌연변이 상태, 질병 단계 및 이전 치료)의 잠재적 불균형은 사전에 지정된 통계 분석에서 고려되었다. 이 약에 무작위배정된 환자 144명에서, 베이스라인 시점의 연령 중앙값은 51.5세(범위: 24~82세)였고, 65세 이상 환자는 30.6%였고, 환자의 69.4%는 남성이었다. 총 20가지의 상이한 TTR 변이가 나타났으며, Val30Met(59.0%), Phe64Leu(3.5%), Leu58His(2.8%), Thr60Ala(2.8%), Val122Ile(2.8%), Ser77Tyr(2.1%), Ser50Arg(1.4%), Thr49Ala(0.7%), Glu89Gln(0.7%) 및 기타 (24.3%, Ala97Ser [15%] 포함)였다. 베이스라인 시점에서, 환자의 79.9%는 1기 질환(보행 장애 없음; 하지의 경도 감각성, 운동성 및 자율신경병증)이었고, 20.1%는 2기 질환(보행 시 도움이 필요함; 하지, 상지 및 체간의 중등도 기능장애)이었으며, 3기 질환 환자는 없었다. 또한, 환자의 69.4%는 이전에 타파미디스 또는 디플루니살로 치료 받은 적이 있었다.

제35주 분석

일차 유효성 평가변수는 베이스라인으로부터 제35주까지 혈청 트랜스티레틴(TTR) 농도 변화와 mNIS+7(modified Neuropathy Impairment Score + 7) 종합 점수 변화였다. 임상시험에서 사용된 mNIS+7 종합 점수는 NIS를 통해 뇌신경 기능, 근력, 반사 및 감각의 결함을 객관적으로 측정하였고, Modified +7을 통해 심호흡에 대한 심박수 반응, 정량적 감각 검사(촉각-압력 및 열-통증) 및 말초신경 전기생리학을 평가하였다. 임상시험에 사용된 mNIS+7 종합 점수 범위는 -22.3점~346.3점이며, 점수가 더 높을수록 질환의 중증도가 더 크다는 것을 나타낸다.

이차 평가변수는 Norfolk 삶의 질 - 당뇨병성 신경병증(Norfolk QoL-DN) 설문지 총점의 베이스라인 대비 변화였다. Norfolk QoL-DN 설문지에는 신체 기능/대섬유 신경병증, 일상 생활 활동, 증상, 소섬유 신경병증, 자율 신경병증과 관련된 영역이 포함되며, 총점 범위는 -4점부터 136점으로, 점수가 더 높을수록 삶의 질이 악화되고 있음을 나타낸다.

이 약은 제35주 시점에 혈청 TTR 감소에 있어 외부 위약군 대비 통계적으로 유의한 개선을 나타냈으며, 그 변화율은 –66.43%이었다(95% CI: -71.39%, -61.47%; p<0.0001)(표 2 및 그림 1 참조). 이 약은 제35주 시점에 mNIS+7 종합 점수에 있어 외부 위약군 대비 통계적으로 유의한 개선을 나타냈으며, LSM 차이는 –9.0이었다(95% CI: -13.5, -4.5; p<0.0001)(표 2 및 그림 2 참조). 이 약은 제35주 시점에 Norfolk QoL-DN 종합 점수에 있어 외부 위약군 대비 통계적으로 유의한 개선을 나타냈으며, LSM 차이는 –11.8이었다(95% CI: -16.8, -6.8; p<0.0001)(표 2 및 그림 3 참조).

제65주/제66주

제66주 분석에서 공동 일차 평가변수는 제65주 시점 혈청 TTR 농도의 베이스라인 대비 변화율, 제66주 시점 mNIS+7 종합 점수의 베이스라인 대비 변화율, 제66주 Norfolk QoL-DN 총점의 베이스라인 대비 변화율 등이었다. 제65주 시점에, 혈청 TTR 농도가 지속적으로 감소하였다. 또한, 제66주 시점의 mNIS+7 종합 점수 및 Norfolk 총점 결과는 모두 제35주 결과와 일치하였다(표 2 및 그림 1, 2, 3 참조).

표 2. 일차 및 주요 이차 평가변수에 대한 치료 효과 (NEURO-TTRansform 시험) (전체 분석군)

분석/평가변수	**베이스라인, 평균 (SD)**		**LSM 변화/베이스라인 대비 변화율, (SE) [95% CI]**		**LSM에서 와이누아 –외부 위약* 차이 (95% CI)**	**p-값**
	외부 위약*	**와이누아**	**외부 위약***	**와이누아**		
제35주	**N = 59**	**N = 140**	**N = 59**	**N = 140**		
혈청 TTR, g/L [1], 베이스라인 대비 변화율	0.15 (0.04)	0.23 (0.08)	-14.8% (2.0) [-18.73, -10.80]	-81.2% (1.7) [-84.55, -77.84]	-66.4% (-71.39, -61.47)	p < 0.0001
mNIS+7 종합 점수 [2,3] 베이스라인 대비 변화	74.1 (39.0)	79.6 (42.3)	9.2 (1.9) [5.54, 12.91]	0.2 (1.9) [-3.46, 3.89]	-9.0 (-13.48, -4.54)	p < 0.0001
Norfolk QoL-DN 총점 [2,3] 베이스라인 대비 변화	48.6 (27.0)	43.5 (26.3)	8.7 (2.1) [4.53, 12.81]	-3.1 (2.1) [-7.19, 0.96]	-11.8 (-16.82, -6.76)	p < 0.0001
제65/66주	**N = 59**	**N = 141**	**N = 59**	**N = 141**		
혈청 TTR, g/L [1] 베이스라인 대비 변화율	0.15 (0.04)	0.23 (0.08)	-11.2% (1.9) [-15.06, -7.41]	-81.7% (1.6) [-84.82, -78.48]	-70.4% (-75.17, -65.66)	p < 0.0001[4]
mNIS+7 종합 점수 [1] 베이스라인 대비 변화	74.1 (39.0)	79.8 (42.3)	25.1 (2.4) [20.23, 29.88]	0.3 (2.4) [-4.46, 5.06]	-24.8 (-30.96, -18.56)	p < 0.0001[4]
Norfolk QoL-DN 총점 [1]	48.6 (27.0)	43.3 (26.2)				

분석/평가변수	베이스라인, 평균 (SD)		LSM 변화/베이스라인 대비 변화율, (SE) [95% CI]		LSM에서 와이누아 –외부 위약* 차이 (95% CI)	p-값
	외부 위약*	와이누아	외부 위약*	와이누아		
베이스라인 대비 변화			14.2 (2.4) [9.51, 18.97]	-5.5 (2.3) [-10.03, -0.96]	-19.7 (-25.63, -13.84)	p < 0.0001[4]

* 다른 무작위배정 대조 임상시험 (NEURO-TTR)의 외부 위약군.

1 치료, 시간, 치료-시간 간 상호작용, 및 질병 단계, Val30Met 돌연변이, 이전 치료, 및 베이스라인 수치와 베이스라인-시간 간 상호작용에 대한 고정 공변량에 대한 고정 범주형 효과를 적용한 성향 점수 가중치로 조정된 MMRM을 기반으로 하였다. 제66주 분석에는 최대 제66주까지의 데이터를 포함한다.

2 치료, 질병 단계, Val30Met 돌연변이, 이전 치료, 및 베이스라인 수치에 대한 효과를 적용한 성향 점수로 조정된 ANCOVA를 기반으로 하였다. 중간 분석에는 최대 제35주까지의 데이터를 포함한다.

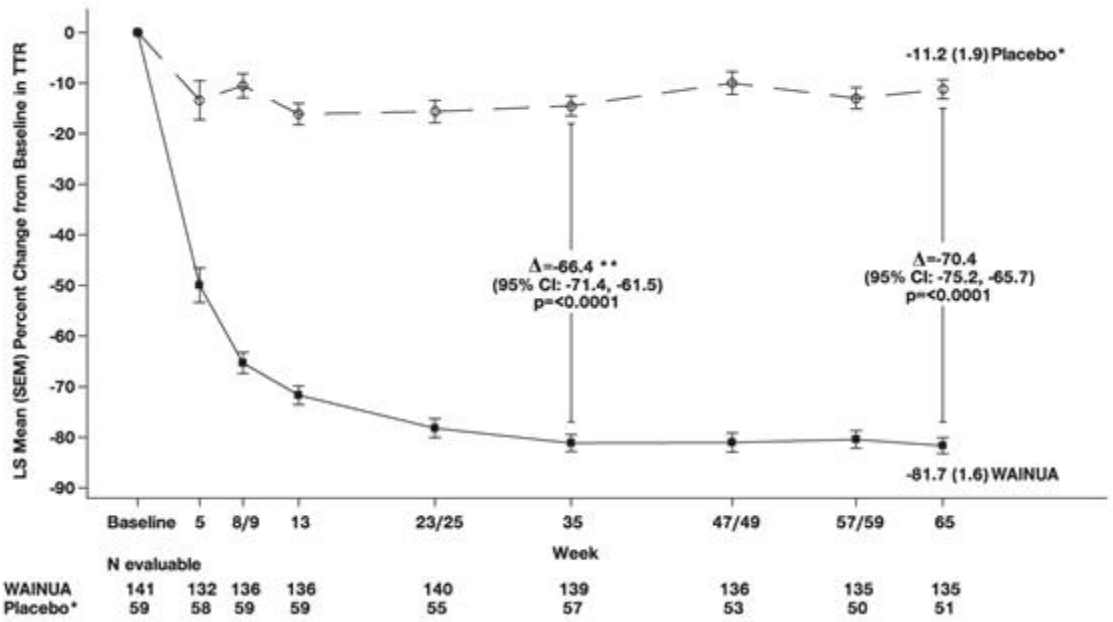
3 제35주 시점에 mNIS+7 또는 Norfolk QoL-DN이 결측된 대상자는 대체 모형을 이용하여 값을 곱해 대체하였다.

4 제35주 시점의 통계적으로 유의한 결과로 인해 공식적으로 검증하지 않았다.

마지막 시험약 투여 후 최대 52일까지 수집된 데이터를 기반으로 분석하였다. 전체 분석군의 경우, 에플론테르센군에 제35주 시점에 환자 140명 그리고 제66주 시점에 환자 141명을 포함하였다. 환자 1명이 제35주 시점에 mNIS+7 또는 Norfolk QoL-DN 평가를 받지 않았으나 제66주 시점에 이 중 하나 이상에 대한 평가를 받았다.

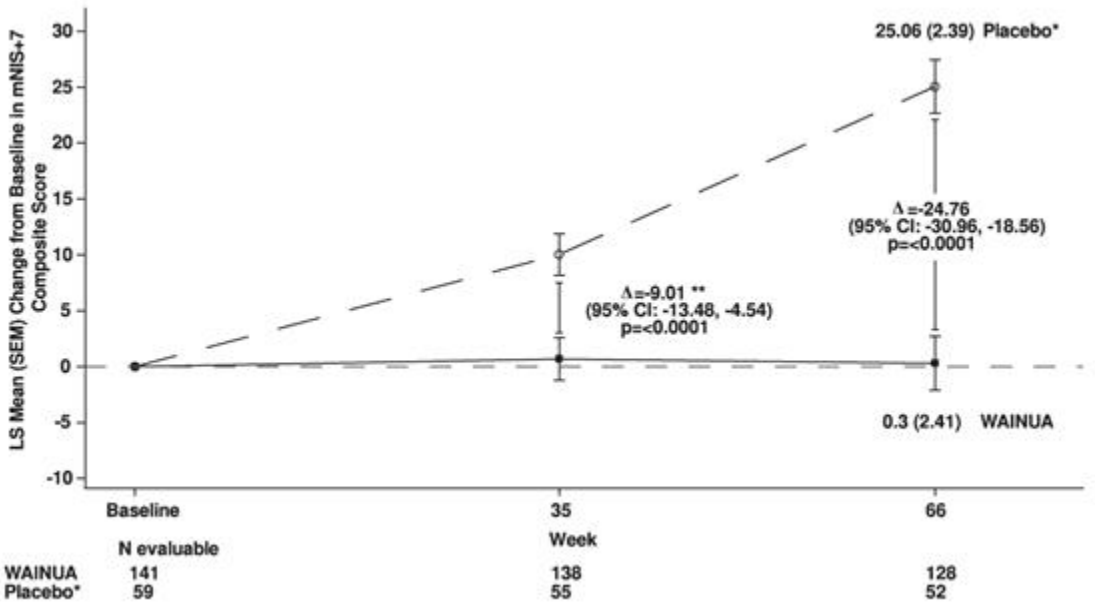
ANCOVA = analysis of covariance (공분산분석); CI = confidence interval (신뢰구간); LSM = least squares mean (최소제곱법); MMRM = mixed effects model with repeated measures (반복측정을 이용한 혼합효과모형); mNIS+7 = modified Neuropathy Impairment Score +7; N = number of participants in group (군 내 환자수); Norfolk QoL-DN = Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy questionnaire (Norfolk 삶의 질 – 당뇨병성 신경병증 설문지); SD = standard deviation (표준편차); SE = standard error (표준오차); TTR = transthyretin (트랜스티레틴).

그림 1. 베이스라인으로부터 제65주까지 혈청 TTR 농도의 LSM 변화율, 제65주까지 외부 위약* 대비 와이누아 (NEURO-TTRansform 시험) (전체 분석군)



* 다른 무작위배정 대조 임상시험 (NEURO-TTR)의 외부 위약군.
** 제35주 중간 분석 결과로 치료 차이를 볼 수 있다. 제35주 중간 분석에는 최대 제35주까지의 데이터를 포함하였다.
치료, 시간, 치료-시간 간 상호작용, 및 질병 단계, Val30Met 돌연변이, 이전 치료, 및 베이스라인과 베이스라인-시간 간 상호작용에 대한 고정 공변량에 대한 범주형 효과를 적용한 성향 점수 가중치로 조정된 MMRM을 기반으로 하였다.
마지막 시험약 투여 후 최대 28일까지 수집된 데이터를 기반으로 분석하였으며, 제65주까지의 데이터를 포함하였다. 베이스라인, 제5주, 제8주, 제13주, 제23주, 제35주, 제47주, 제59주, 및 제65주 시점에 위약을 평가하였고, 베이스라인, 제5주, 제9주, 제13주, 제25주, 제35주, 제49주, 제57주, 및 제65주 시점에 와이누아를 평가하였다.
95% CI (조정되지 않음)에서 제35주 및 제65주 LS 평균 치료 차이 (와이누아 - 위약)를 제시하였다.
CI = Confidence Interval (신뢰구간); LSM = Least squares mean (최소제곱법); SEM = standard error of mean (평균 표준오차), MMRM = Mixed effects model with repeated measures (반복측정을 이용한 혼합효과모형); TTR = Transthyretin (트랜스티레틴).

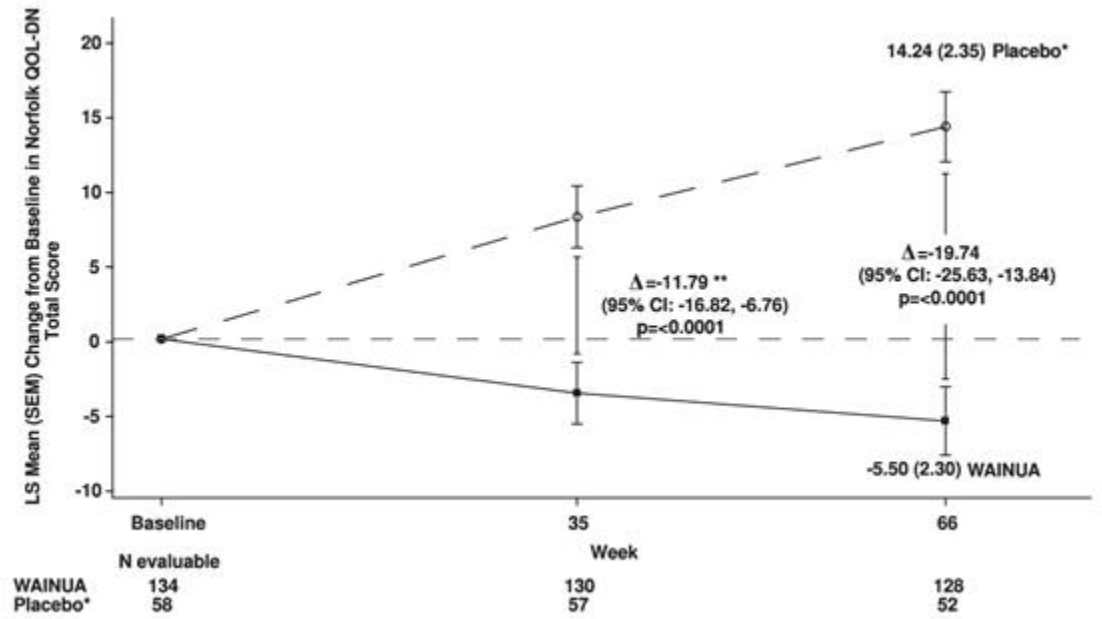
그림 2. 베이스라인 대비 mNIS+7 종합 점수의 LSM 변화 (NEURO-TTRansform 시험) (전체 분석군)



* 다른 무작위배정 대조 임상시험 (NEURO-TTR)의 외부 위약군.
** 제35주 중간 분석 결과로 치료 차이를 볼 수 있다. 치료, 질병 단계, Val30Met 돌연변이, 이전 치료, 및 베이스라인에 대한 고정 공변량에 대한 고정 범주형 효과를 적용한 성향 점수 가중치로 조정된 MI ANCOVA를 기반으로 하였다. 제35주 중간 분석에는 최대 제35주까지의 데이터를 포함하였다. 제66주 분석은 치료, 시간, 치료-시간 간 상호작용, 및 질병 단계, Val30Met 돌연변이, 이전 치료, 및 베이스라인과 베이스라인-시간 간 상호작용에 대한 고정 공변량에 대한 범주형 효과를 적용한 성향 점수 가중치로 조정된 MMRM을 기반으로 하였다.
마지막 시험약 투여 후 최대 52일까지 수집된 데이터를 기반으로 분석하였으며, 제66주까지의 데이터를 포함하였다. 95% CI (조정되지 않음)에서 제35주 및 제66주 LS 평균 치료 차이 (와이누아 - 위약)를 제시하였다.

CI = Confidence interval (신뢰구간); LS Mean = Least squares mean (최소제곱법); SEM = standard error of mean (평균 표준오차), MI ANCOVA = Multiple imputation Analysis of covariance (다중 대체 공분산분석); MMRM = Mixed effects model with repeated measures (반복 측정을 이용한 혼합효과모형).

그림 3. 베이스라인 대비 Norfolk QoL-DN 총점의 LSM 변화 (NEURO-TTRansform 시험)



* 다른 무작위배정 대조 임상시험 (NEURO-TTR)의 외부 위약군.

** 제35주 중간 분석 결과로 치료 차이를 볼 수 있다. 치료, 질병 단계, Val30Met 돌연변이, 이전 치료, 및 베이스라인에 대한 고정 공변량에 대한 고정 범주형 효과를 적용한 성향 점수 가중치로 조정된 MI ANCOVA를 기반으로 하였다. 제35주 중간 분석에는 최대 제35주까지의 데이터를 포함하였다. 제66주 분석은 치료, 시간, 치료-시간 간 상호작용, 및 질병 단계, Val30Met 돌연변이, 이전 치료, 및 베이스라인과 베이스라인-시간 간 상호작용에 대한 고정 공변량에 대한 범주형 효과를 적용한 성향 점수 가중치로 조정된 MMRM을 기반으로 하였다.

마지막 시험약 투여 후 최대 52일까지 수집된 데이터를 기반으로 분석하였으며, 제66주까지의 데이터를 포함하였다. 95% CI (조정되지 않음)에서 제35주 및 제66주 LS 평균 치료 차이 (와이누아 - 위약)를 제시하였다.

CI = Confidence interval (신뢰구간); LS Mean = Least squares mean (최소제곱법); SEM = standard error of mean (평균 표준오차), MI ANCOVA = Multiple imputation Analysis of covariance (다중 대체 공분산분석); MMRM = Mixed effects model with repeated measures (반복 측정을 이용한 혼합효과모형).

4) 비임상 안전성 자료

비임상/반복투여 독성

이 약 또는 설치류에 효과를 나타내는 특이 대리체를 반복 투여한 결과, 간 TTR mRNA 수치가 감소하였으며(원숭이와 마우스에서 각각 최대 ~62% 및 82% 감소), 이후 TTR 혈장 단백질 수치도 감소하였다(원숭이에서 최대 70% 감소). 이러한 약리학적인 TTR 발현 억제와 관련하여 독성학적인 연관성은 없었다.

마우스를 대상으로 최대 6개월, 그리고 원숭이를 대상으로 9개월 간 반복 투여 후 관찰된 대부분의

결과는 이 약의 흡수 및 축적과 관련이 있으며 부작용으로 간주하지 않는다. 단핵구/대식세포, 신장 근위 세뇨관 상피, 간 쿠퍼 세포 및 림프절과 주사 부위의 조직구 세포 침윤 등 모든 실험 동물 종의 여러 장기에서 다양한 세포 유형별로 이 약의 흡수와 관련된 현미경적 소견이 나타났다.
원숭이 대상 13주 반복투여독성시험에서 최고용량(24 mg/kg/주)을 투여한 암컷 1마리에서 자연 출혈과 관련된 중증 혈소판 수 감소가 나타났다. 이 약 권장 치료용량에서 인간 AUC의 73배에 해당하는 중간 용량인 6 mg/kg/주로 투여한 원숭이에서는 이와 유사한 결과가 나타나지 않았다.
돌연변이원성 및 발암성
에플론테르센은 In vitro 및 생체 내에서 유전독성 가능성이 없었으며, ras.H2 형질전환 마우스에서 발암성이 나타나지 않았다.
이 약은 In vitro(박테리아 돌연변이원성, 중국 햄스터 폐의 염색체 이상) 및 생체 내(마우스 골수 소핵) 분석 시 유전독성 음성이었다.
ras.H2 형질전환 마우스를 대상으로 한 발암성 시험에서, 이 약을 250, 500 및 1500 mg/kg/월 용량으로 26주 간 투여한 결과, 이 약의 발암성 증거는 없었다.
생식독성
배•태자/발달 독성/생식능력
이 약은 사람에서의 권장 용량인 월 45 mg의 최대 38배를 투여 시 마우스의 생식능력이나 배·태자 발달에 영향을 미치지 않았다. 이 약은 마우스에서 약리학적으로 유효하지 않다. 그러나, 마우스에서 이 약의 마우스 특이 유사체 투여 시 생식능력이나 배·태자 발달에 미치는 영향은 나타나지 않았으며, 이는 90%가 넘는 TTR mRNA 발현 억제와 관련이 있었다.

○ 저장방법 및 사용기간

밀봉용기, 차광하여 냉장(2~8℃) 보관, 제조일로부터 48개월

○ 제조원

-**수입(수입자)** 한국아스트라제네카(주), 서울특별시 강남구 영동대로 517 21층(삼성동, 아셈타워)
- **전공정위탁제조(제조의뢰자)** AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Sweden
- **일부공정위탁제조(제조자)** Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG, Schuetzenstrasse 87, 88212 Ravensburg, Germany(제조 및 1차 포장)
- **일부공정위탁제조(제조자)** Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG, Mooswiesen 2, 88214 Ravensburg, Germany(오토인젝터 조립)
- **일부공정위탁제조(제조자)** AstraZeneca AB, Gärtunavägen 152 57 Södertälje Sweden 제조(2차 포장)

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항(업체 요청에 의해 비공개)

○ 주성분명: 에플론테르센나트륨

- 등록번호 : [redacted]
- 제조소 명칭 : [redacted]
- 소재지 : [redacted]

1.4 허가조건

○ **(신약, 희귀의약품)**

○ **(위해성 관리계획)** 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제7조의2제1항제1호 및 제2호 <붙임 2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2025.9.30	-	-	-	-
보완요청 일자	2025.12.29(1차) 2026.6.16(2차)	2025.12.22(1차) 2026.6.10(2차)	2025.12.22(1차) 2026.6.10(2차)	2026.2.10	2025.12.29(1차) 2026.6.16(2차)
보완접수 일자	2026.5.22(1차) 2026.6.26(2차)	2026.5.22(1차) 2026.6.26(2차)	2026.5.22(1차) 2026.6.26(2차)	2026.5.22	2026.5.22(1차) 2026.6.26(2차)
최종처리 일자	2026.7.10	2026.7.7	2026.7.7	2026-06-12	2026.7.7

[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 : 의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식약처 고시) 제5조제2항 [별표1]에 따른 구분

[별표1] I. 신약 1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 주1) | | |

4. 독성에 관한 자료
  가. 단회투여독성시험자료
  나. 반복투여독성시험자료
  다. 유전독성시험자료
  라. 생식발생독성시험자료
  마. 발암성시험자료
  바. 기타독성시험자료
    1) 국소독성시험(국소내성시험포함)
    2) 의존성
    3) 항원성 및 면역독성
    4) 작용기전독성
    5) 대사물
    6) 불순물
    7) 기타
5. 약리작용에 관한 자료
  가. 효력시험자료
  나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
  다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
    1) 분석방법과 밸리데이션 보고서
    2) 흡수
    3) 분포
    4) 대사
    5) 배설
  라. 약물상호작용 등에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
  가. 임상시험자료집
    1) 생물약제학 시험보고서
    2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서
    3) 약동학(PK) 시험보고서
    4) 약력학(PD) 시험 보고서
    5) 유효성과 안전성 시험 보고서
    6) 시판후 사용경험에 대한 보고서
    7) 증례기록서와 개별 환자 목록
  나. 가교자료
  다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 동 건은 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질의약품의 희귀의약품, 수입품목허가 신청건임
- 와이누아오토인젝터45밀리그램(에플론테르센나트륨)은 아이오니스(미국)과 아스트라제네카가 공동으로 개발한 안티센스 올리고뉴클레오티드(ASO) 피하주사제로 미국(2022.1.6.), 유럽(2023.10.13.)에서 희귀의약품으로 지정되었고, 미국(2023.12.21.)과 유럽(2025.3.6.)에서 품목허가를 받았음
- 국내에서는 2025.2.4. 희귀의약품으로 지정 후(지정번호 382번), 2025.9.8. 신속(우선) 심사 지정됨(GIFT 58번). 신속심사 대상 지정 사유는 '보건복지부장관의 지정 요청이 있는 혁신형 제약기업이 개발한 신약'이었음
- 와이누아오토인젝터의 주성분인 에플론테르센은 TTR mRNA를 표적으로 하는 3가지 안테나형 GalNAc-접합 2'-MOE 변형 키메라 갭머 ASO이며, 5번 말단에서 3가지 안테나형 GalNAc 클러스터에 결합되어 있어 간으로 선택적 전달이 가능함
- 에플론테르센은 TTR mRNA와 3'-미번역 영역 내 618~638 위치의 상보적인 20개 뉴클레오티드에 결합하게 되며, 리보뉴클레아제 H1(가수분해 기전을 통해 RNA의 분해를 촉진하는 비특이적 엔도뉴클레아제)에 의한 절단을 유도하여 TTR 단백질의 생성을 방지함. 에플론테르센은 간 유래 TTR 단백질 합성 억제를 통해 TTR 아밀로이드 원섬유 침착의 형성을 감소시켜 유전성 트랜스티레틴 매개 아밀로이드증의 증상을 늦추고 증상 개선을 유도함
- 신청품목은 다발신경병증을 동반한 ATTRv의 치료 목적으로 개발되었으며,
- 미국 및 유럽에서 ATTRv-PN 치료를 위한 1세대 ASO 제제로 이노테르센(q1w 피하주사)이 허가된 바 있으며(2018), 신청품목(monthly 피하주사)은 간세포 흡수를 특이적으로 표적화하는 GalNAc과의 접합을 통해 개선된 안전성을 나타내는 2세대 ASO 제제로 개발되었음
- ATTRv-PN 환자를 대상으로 한 치료적 확증 임상시험(ION-682884-CS3)에서 이노테르센의 핵심 임상시험인 ISIS-420915-CS2의 위약 대조군을 외부 대조군으로 사용하여 우월성을 입증하였으며, 탐색적으로 동시 이노테르센을 비교군으로 하여 이 약의 1차 평가변수들(혈청 TTR 수치, mNIS+7 점수, Norfolk QoL-DN 점수)에서 비열등성을 입증하였음
- 또한 이노테르센은 현재 심각한 혈소판 감소증 및 사구체신염 이상반응으로 미국에서 REMS 프로그램을 통해 관리되고 있는 반면, 에플론테르센은 핵심임상에서 충분한 안전성 및 내약성을 입증함
- 임상 제출자료로 제형 간 생물학적 동등성 평가 시험 1건(CS21), 건강한 피험자 대상 평가 2건(CS1, CS20), 핵심 임상시험 3상 1건(CS3), 핵심 임상시험 연장 시험 1건(CS13) 및 이노테르센의 핵심임상시험이 비교군으로 제출되었으며, CS1, 20, 21, 3 데이터를 통합한 Pop-PK 및 Pop-PK/PD, 핵심 임상시험을 베이스로한 E-R 분석자료가 제출됨
- 제출된 비임상 자료는 에플론테르센 주사 용액에 대해 제안된 적응증은 성인에서 트랜스티레틴 가족성 아밀로이드성 다발신경병증(ATTRv)의 치료제로, 권장 용량 월 1회 피하 주사 45mg의 에플론테르센의 사용을 지지함.
- 에플론테르센은 ION-682884-CS3 시험에서 모든 일차 평가변수를 충족하였으며, 66주차까지 외부군 위약에 비해 지속적인 치료 유익성을 입증함. 또한, 민감도 분석 및 사전에 명시된 모든 하위군에서 일관된 결과를 보임.
- 에플론테르센은 국내에는 허가되지 않았지만, 1세대 ASO인 이노테르센 대비하여 q1w 요법에서 q4w 요법으로 투여 간격이 늘어났으며, 오토인젝터 제형으로 환자 자가 투약이 가능해 개선된 투여 요법과 투여 방식으로 환자의 순응도 개선에 기여할 것으로 예상됨.
- 에플론테르센은 질병 진행을 중지 또는 감소시켰을 뿐 아니라 전반적인 삶의 질과 보행 능력, 영양 상태 개선등으로 그로 인한 유익성이 관찰됨.
- 에플론테르센은 허용 가능한 안전성 프로파일을 가지고 있음. 이노테르센에 대해 알려진 안전성 프로파일을 기반

으로 AESI로 혈소판 감소증, 사구체 신염 및 비타민 A 결핍으로 인한 눈 부작용을 평가했으며, 위약군과 비교하여 혈소판 감소증, 사구체 신염의 위해성에는 임상적으로 의미있는 증가는 나타나지 않았으며, 비타민 A 저하는 권장 일일 허용량의 보충을 권장함(임상 중 96.5%는 시험 동안 비타민 A 수치가 정상 하한(LLN) 미만으로 감소).

- 에플론테르센은 임산부 또는 수유부, 소아 환자, eGFR < 45mL/min/1.73㎡이거나 말기 신장 질환이 있는 환자, 중등증 또는 중증 간장애가 있는 환자, 이전에 간 이식을 받은 환자를 대상으로 연구된 적이 없음.
- 이 약의 2차 약력학적 효과인 비타민 A 감소와 관련하여, '용법·용량', '사용상의주의사항 1. 경고, 5. 임부, 수유부 및 가임 여성'에 안전성 정보(비타민 A 보충 권장, 비타민 A 결핍에 따른 안구 증상 및 생식독성 위험)를 적절히 반영하고 있으며, 위해성 관리계획에서 안전성 중점검토항목(중요한 잠재적 위해성)으로 설정하여 안구 이상사례와 함께 추적 관찰 할 계획이고, 위해성 완화 조치방법으로 환자용 설명서 마련하여 동 위험에 모니터링 가능할 것으로 사료됨
- 허가사항은 유럽 허가사항을 바탕으로 신청하였음
- 효능·효과는 ATTRv-PN 치료제로 국내 허가된 암부트라프리필드시린지주(부트리시란나트륨) 참고하여 시정함

- 효능·효과 :

(신청사항) 1단계 또는 2단계 다발신경병증 성인 환자에서 유전성 트랜스티레틴 매개 아밀로이드증의 치료 (시정사항) 트랜스티레틴 가족성 아밀로이드성 다발신경병증(1단계 또는 2단계 다발신경병증이 있는 성인 환자)

- 용법·용량, 사용상의 주의사항은 제출된 자료, 동일 적응증 기허가된 의약품, 유럽 및 미국 허가사항을 참고하여 시정함

[약어 및 정의]

ADA	antidrug antibody
AE	adverse event
AESI	adverse event of special interest
ALT	alanine aminotransferase
ANCOVA	analysis of covariance
ASO	antisense oligonucleotide
AST	aspartate aminotransferase
ATTRv	hereditary transthyretin-mediated amyloidosis
AUC0-6h	area under the concentration-time curve from time zero to 6 hours post dose
CI	confidence interval
Cmax	maximum concentration
CM	cardiomyopathy
Concurrent inotersen	Patients were treated with inotersen 300 mg q1w Week 1 through Week 34 and then switched to eplontersen 45 mg q4w Week 37 through Week 81 in study ION 682884 CS3. Also referred to as inotersen-eplontersen
CSR	clinical study report
E-R	exposure-response
eGFR	estimated glomerular filtration rate
External placebo	placebo treatment group from Study ISIS 420915-CS2
FAS	Full Analysis Set
HbA1c	hemoglobin A1C
Historical inotersen	inotersen treatment group from Study ISIS 420915-CS2
IVST	interventricular septum thickness
LSM	least squares mean
LV	left ventricular
mBMI	modified body mass index
mNIS+7	modified Neuropathy Impairment Score +7
NIS	Neuropathy Impairment Score
Norfolk QoL-DN	Norfolk quality of life-diabetic neuropathy
NSC	neuropathy symptoms and change
NT-proBNP	N-terminal proB-type natriuretic peptide
NYHA	New York Heart Association
PCS	physical component score
PD	pharmacodynamics
PK	pharmacokinetics
PN	polyneuropathy
PND	polyneuropathy disability
popPK	population pharmacokinetic

popPKPD	population pharmacokinetic/pharmacodynamic
PPS	per protocol set
q1w	every week
q4w	every 4 weeks
SAP	statistical analysis plan
SC	subcutaneous
SD	standard deviation
SE	standard error
SF-36	short form 36 item health survey (version 2)
TEAE	treatment emergent AE
TTR	transthyretin
ULN	upper limit of normal
UPCR	urine protein to creatinine ratio

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

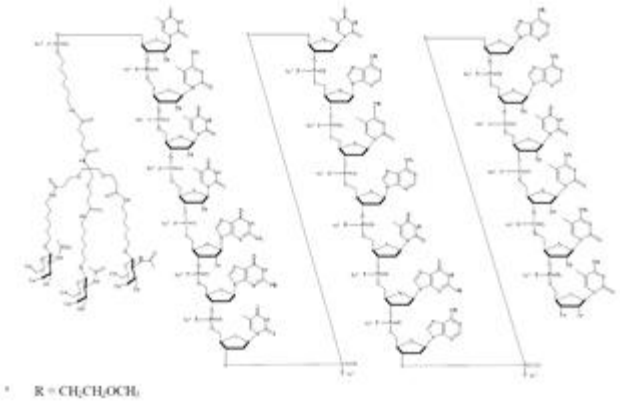
- 제품명 : 와이누아오토인젝터45밀리그램(에플론테르센나트륨)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 에플론테르센은 인간 트랜스티레틴(TTR) 단백질 합성에 대한 안티센스 올리고뉴클레오티드(ASO) 억제제로, GalNAc 잔기를 포함하는 리간드와 공유 결합되어 간세포로 ASO를 전달할 수 있도록 한다.
- 약리작용 기전 : TTR mRNA에 대한 직접적인 결합을 통해 TTR mRNA(돌연변이 및 야생형 TTR의 경우)의 간 표적 분해를 유발하여 혈청 TTR 단백질을 감소시킴으로써 조직 내 TTR 단백질 침착물 형성을 감소시킨다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 와이누아: 신청 품목은 유전성 트랜스티레틴 매개 아밀로이드증과 관련된 다발성 신경병증(polyneuropathy associated with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis, ATTRv-PN)의 치료제로 개발된 오토인젝터 형태의 주사제로서, 1개월에 1회 피하 투여합니다.

- 현재 미국에서 성인의 유전성 트랜스티레틴 매개 아밀로이드증의 다발성 신경병증의 치료를 위해 Wainua(autoinjector)®라는 상품명으로 시판 중에 있습니다.

<에플론테르센의 구조식>



화학식

- Free-acid molecular formula: C296H437N77O156P20S13(molecularmass 8606.5)
- Sodiated molecular formula: C296H417N77O156P20S13Na20(molecular mass 9046.1)

- 작용기전

- 에플론테르센은 PS 및 PO 뉴클레오티드간 결합의 혼합을 기반으로 한 3가지 안테나형(triantennary) GalNAc-접합2′-MOE 변형 키메라 갭머 ASO이다.
- 에플론테르센은 간에서 TTRmRNA를 선택적으로 침묵시킨다. 간으로의 선택적 전달은 간세포 표면에 풍부하게 발현되는 아시알로당단백수용체에 결합하는 GalNAc와의 접합을 통해 달성되는 한편 TTRmRNA와의 결합은 TTRmRNA의 3′-미번역 영역내 618~638 위치의 서열에 상보적인 20개의 뉴클레오티드에 의해 매개된다. 에플론테르센과 TTR mRNA의 혼성화(결합)는 리보뉴클레아제 H1(가수분해 기전을 통해 RNA의 분해를 촉진하는 비특이적 엔도뉴클레아제)에 의한 절단을 유도하여 TTR 단백질의 생성을 방지한다. 에플론테르센 투여는 순환계에서 간 유래 TTR 단백질 양의 감소를 통해 TTR 아밀로이드 원섬유 침착의 형성을 감소시킴으로써 ATTR 질병의 증상을 늦추고 중단시키고 역전시킨다.
- TTR은 비타민A(레티놀)의 주요 운반체인 레티놀 결합단백질 4의 운반체 단백질이다. 따라서 혈장 TTR이 감소하면 혈장 레티놀수치가 < LLN으로 감소할 것으로 예상된다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

1.3.1 트랜스티레틴 가족성 아밀로이드성 다발신경병증 개요

ATTRv는 TTR 단백질을 암호화하는 유전자의 상염색체 우성 돌연변이에 의해 유발되어 빠르게 진행되며 쇠약을 유발하는 잘 알려지지 않은 비가역적이고 치명적인 희귀질환이다.

TTR 유전자에 돌연변이가 있으면, 여러 조직내에 침착되는 아밀로이드 원섬유로 응집되기 쉬운 TTR 단량체로 해리되는 불안정한 TTR 사량체가 초래된다. ATTRv는 주로 PN 및/또는 CM 표현형으로 발현되며, 대부분의 환자가 혼합 표현형을 나타낸다. 임상 관찰과 근전도검사로 아밀로이드 신경병이 의심되면 조직검사(신경, 신장, 입술 침샘, 피하지방조직 또는 직장 점막)에서 얻은 검체를 고정 후 콩고 레드 염색을 하여 편광현미경 하에서 아밀로이드 침착을 발견함으로써 진단한다.

ATTRv-PN 환자의 경우, 아밀로이드 원섬유 침착물이 진행성 말초감각 운동 및 자율 신경병증을 유발한다. 감각 운동 신경병증은 보행기능의 상실로 이어지며, 중증 자율신경병증은 심혈관계, 위장관계, 비뇨 생식기계에 영향을 줌으로써 QoL 저하를 초래한다. 환자는 대개 영양실조와 악액질, 신부전, 심장질환으로 사망한다. ATTRv-PN 환자의 기대 여명 중앙값은 진단 후 5~15년이다. 따라서 ATTRv-PN은 심각하게 쇠약을 유발하고 생명을 위협한다. 질병의 진행과정은 보행상태에 따라 3단계로 분류할 수 있다: 1단계는 보행 보조가 필요하지 않은 상태, 2단계는 보행 보조가 필요한 상태, 3단계는 침상이나 휠체어에서 생활하는 상태이다.

1.3.2 유병률

1) 전세계 유병률

- 유전성 트랜스티레틴 아밀로이드성 다발성 신경병증(ATTR-PN)과 유전성 트랜스티레틴 아밀로이드성 심근병증(ATTR-CM)의 유병률을 살펴보자면, 전 세계적으로 유전성 ATTR-PN 환자는 약 10,000~40,000명으로 추정되며, ATTR-CM 환자(야생형 및 유전성 모두)가 약 300,000~500,000명에 이를 것으로 추정됨. ATTR-CM에 대한 전세계 유병률 추정에 참고가 되는 미국 내 후향적 연구를 살펴보면, 65세 이상의 ATTR-CM 입원 환자에서 100,000명 당 17명의 유병률이 보고되었음. 미국 인구 규모인 3억 2,820만 명을 토대로 계산하면, 미국에는 3억 2,820만 명 * 17명/100,000명 = 55,794명의 ATTR-CM 환자가 있을 것으로 추정할 수 있음

2) 국내 유병률

- 현재 국내에서 ATTR-PN은 희귀질환으로 지정되어 있습니다(질병분류코드 E85.1, 산정 특례코드 V121). 2023년 11월 질병관리청에서 발표한 2021년 희귀질환자 통계 연보에 따르면 “결과표 1. 2021년 전국 질병분류코드별 성별 발생자 수”에서 2021년 ATTR-PN (질병분류코드 E85.1) 질환의 신규 발생자 수는 남성 4명, 여성 2명, 총 6명임이 보고된 바 있습니다.

1.3.3 현재 치료 방안

- 동소 간이식: 돌연변이형 TTR 아밀로이드 생성 단백질의 주요 생성부위를 제거. 일반적으로 동소 간이식은 야생형 TTR의 지속적인 생성과 잘못 접힘(misfolding)으로 인한 질병 진행을 늦추지만 중단시키지는 못하며, 일부 사례에서는 심장 질환을 가속화한다.
- 타파미디스(국내 허가, 빈다켈캡슐): TTR의 티록신 결합부위 2개 중 1개에 비변성 사량체 형태로 결합하여, TTR 사량체를 안정화하고 단량체 아단위로의 해리를 차단한다. 타파미디스는 1일 1회 경구로 투여한다.
- 이노테르센(국내 미허가): 비결합 2′-MOE PS-변형 ASO를 포함하고 있으며 세포에서 리보뉴클레아제 H1에 의해 매개된 TTR mRNA의 분해를 통해 TTR 단백질의 생성을 침묵시키거나 억제한다. 이노테르센은 환자 및/또는 간병인에 의해 주 1회 SC로 투여된다. 이노테르센은 중증 혈소판 감소증으로 인한 출혈을 유발할 수 있으며

사구체 신염도 유발할 수 있다.

- 파티시란(국내 미허가): 이노테르센과 마찬가지로 TTR 단백질 생성의 침묵을 유발하는 합성 이중가닥 siRNA이며, 이노테르센의 리보뉴클레아제 H1 매개 기전과 대조적으로 파티시란은 RNA 간섭 기전을 이용하여 TTR을 억제한다. 파티시란은 감독하에서 의료 전문가에 의해 3주마다 정맥내 주입으로 투여된다. 파티시란은 주입관련 반응과 연관되는 경우가 매우 흔하다. 주입관련 반응의 위험을 낮추기 위해, 반드시 정맥내 코르티코스테로이드와 항히스타민제를 포함한 몇 가지 약물로 환자를 전처치해야한다.
- 부트리시란(국내 허가, 암부트라프리필드시린지) TTR mRNA를 표적으로 하는 합성 이중가닥 소siRNA GalNAc 결합 올리고뉴클레오티드이며, 파티시란과 마찬가지로 RNA 간섭 기전을 이용하여 TTR을 억제한다. 부트리시란은 의료 전문가에 의해 3개월마다 SC로 투여된다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 비타민A 결핍

- TTR은 비타민 A(레티놀)의 주요 운반체인 레티놀 결합 단백질4의 운반체 단백질이다. 따라서 혈장 TTR이 감소하면 혈장 레티놀 수치가 <LLN으로 감소할 것으로 예상된다.

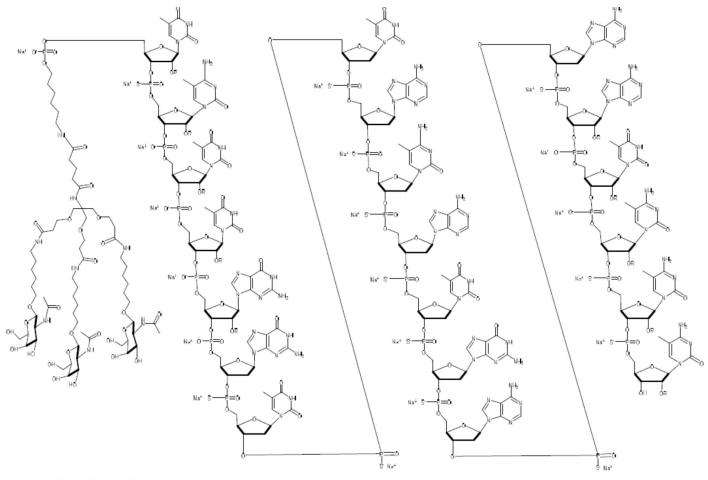
1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 희귀의약품 지정: 의약품정책과-32호(2025.2.4.)
- 신속심사 대상 의약품 지정: 신속심사과-146호(2025.9.8.)

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

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 에플론테르센(Eplontersen)
- 일반명 : Eplontersen
- 분자식 : $C_{296}H_{437}N_{77}O_{156}P_{20}S_{13}$ (free acid), $C_{296}H_{417}N_{77}O_{156}P_{20}S_{13}Na_{20}$ (Sodiated)
- 구조식 :



[a] R = $CH_2CH_2OCH_3$

서열 : 5'-THA-AHo^{Me}U^{Me}Co^{Me}Uo^{Me}UoGoGTTA^{Me}CATGAAAo^{Me}Uo^{Me}C^{Me}C^{Me}C-3'

2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 ■ 기타_Mass, 녹는점_Tm) 순도시험 (■ 유연물질 ■잔류용매시험 □ 중금속 ■ 기타_IP-LC-UV-MS , 나트륨 함량) ■ 건조감량/강열감량/수분 □ 강열잔분/회분/산불용성회분 □ 특수시험 ■ 기타시험(엔도톡신, 미생물 한도) □ 정량법 □ 표준품/시약・시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 인산이수소나트륨이수화물(완충제), 인산수소이나트륨(완충제), 염화나트륨(등장화제), 염산(pH 조절제), 수산화나트륨(pH 조절제), 주사용수(용제)

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■확인시험 시성치 (■pH □ 비중 □ 기타_Mass, 녹는점_Tm) 순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) □ 건조감량/수분 □ 특수시험 ■ 기타시험(삼투압) ■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
제제시험 □ 붕해/용출시험 □ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험 □ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험 □ 무균시험 ■ 미생물한도시험 ■ 불용성미립자시험 ■ 불용성이물시험 □ 알코올수시험 ■ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 ■ 기타시험(실용량시험(delivered volume), 활성화력(Activation force), 주사 시간(injection time)) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성(업체 요청에 의해 비공개)

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	[redacted]	[redacted]	[redacted]
가속시험	[redacted]	[redacted]	[redacted]
가혹시험	[redacted]	[redacted]	[redacted]

3.2. 완제의약품의 안정성(업체 요청에 의해 비공개)

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	[redacted]	[redacted]	[redacted]
가속시험	[redacted]	[redacted]	[redacted]
가혹시험	[redacted]	[redacted]	[redacted]
사용 중 안정성	[redacted]	[redacted]	[redacted]

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- FDA(2023.12.21. 허가) : 2-8℃ 보관 24 개월/30℃ 미만에서 최대 6주 보관 가능
- EMA(2025.03.06. 허가) : 2-8℃ 보관 48 개월/30℃ 미만에서 최대 6주 보관 가능

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식품의약품안전처고시)에 근거하여 원료약품 및 그 분량, 성질, 제조 방법, 기준 및 시험방법을 검토하였을 때 저장 방법과 사용기한의 기재 사항이 적절하고 그 항목들의 근거를 뒷받침하는 안정성에 관한 자료가 충분함.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수
반복투여 독성시험		마우스 (CD1)	피하	13주 (주 1회)	0, 5, 25, 75(10/sex/group) ↳ 내약성 좋음. ≥5에서 주사부위 염증세포	○
				18주 (1~3주는 주 1회, 이후에는 격주)	0, 300, 600, 1,000 (6~12/sex/group) ↳ 내약성 좋음. ≥300에서 MCP-1 수치 약간 증가, ≥600mg에서 간세포 비대	X
				26주 (격주)	0, 10, 50, 150 및 10(마우스용 억제제) (12/sex/group) ↳ 내약성 좋음. ≥10에서 신장 및 투여 부위의 염증세포, 두물질이 서로 유사	○
		원숭이 (사이노몰거스)	피하	13주 (주 1회)	0, 2, 6, 24(4/sex/group) ↳ 24에서 암컷 1마리에서 혈소판 감소증, 간, 림프 및 주사부위의 염증 세포, *TTR* mRNA 용량의존적 감소	○
				39주 (월 1회)	0, 5, 10, 25(4/sex/group) ↳ 내약성 좋음. 25에서 간, 신장 및 림프절에서 염증세포 증가, ALT, AST, GLDH 수치 증가, *TTR* mRNA 및 BPR4 단백질 감소	○
유전독성 시험	복귀돌연변이	*Salmonella typhimurium*	*in vitro*	± S9	[5종] [TA98, TA100, TA1535, TA1537, WP2uv] 15~5,000μg/plate ± S9 ↳ 음성	○
	체외 염색체 이상 시험	Chinese hamster lung(CHL) cells		6시간(+S9) 6, 22시간(-S9)	62.5, 125, 250, 500μg/ml ↳ 음성	○
	체내 소핵시험	마우스 (CD1)	피하	2회 (1, 3일)	0, 500, 1,000, 2,000 (6/sex/group) ↳ 음성	○
발암성 시험		형질전환 마우스 (CD1)	피하	14주 DRF (3주 동안 주 1회, 이후에는 격주)	[용량 설정] 0, 300, 600, 1,000 (10~12/sex/group) ↳ 내약성 좋음. ≥300에서 MCP-1 수치 증가, 간 및 신장에서 염증 세포, 발암성 없음	X
				26주 (월 1회)	0, 250, 500, 1,500 (25/sex/group) ↳ 간, 신장, 고환, 부고환, 심장 및 주사 부위	○

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수
					등 조직학적 변화, 발암성 없음	
		랫드 (SD)		14주 (주1회)	[2년 발암성 시험을 위한 용량 설정] 0, 25, 50, 100(3~5/sex/group) ↳ ≥25에서 IgM 증가, ≥50에서 소변 단백질/크레아티닌 비 증가, 100에서 IL-4 및 IL-6 증가	X
생식· 발생 독성시험	수태능 및 배태자 발생시험	마우스 (CD1)	피하	수컷: 10주까지(주1회) 암컷:교미전 주1회, 임신중 격일)	0, 5, 25, 75 및 ION-1184986(25)(25/sex/group) ↳ 독성 없음. 단, ION-1184986에서 *TTR* mRNA 수치 감소	○
기타 독성시험	불순물	마우스 (CD1)	피하	13주 (주 1회)	0, 200(10/sex/group) (불순물 : TMA1, TMA2, TMA3) ↳ 모약물 및 불순물의 차이 없음	○
	면역독성	원숭이 (사이노몰거스)	피하	9개월 (월 1회)	0, 5, 10, 25(4/sex/group) ↳ 일부에서 항체 생성, 면역원성 차이 없음	○

밑줄 NOAEL

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- (미수행)

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

- 암수컷 CD1 마우스에 에플론테르센을 0, 5, 25, 75mg/kg/week로 13주 동안 피하 투여후 13주 동안 회복기를 둠. 사망례 없고, 최대 75mg/kg/week까지 내약성은 좋음. 피하 투여로 인한 ≥5mg/kg/week에서 피부/주사 부위에서(공포화된/과립성 대식세포)가 관찰됨. NOAEL은 75mg/kg/week임.
- 암수컷 CD1 마우스에 에플론테르센을 0, 300, 600, 1,000mg/kg로 주 1회(3회) 투여 이후 격주로 총 18주 동안 피하 투여한 결과, 사망례 없고, ≥300mg/kg에서 MCP-1 수치가 약간 증가하였으며, ≥600mg/kg에서 간세포 비대가 관찰됨. 내약성 좋음.
- 암수컷 CD1 마우스에 에플론테르센을 0, 10, 50, 150mg/kg 및 ION-1184986(마우스 특이적 TTR 억제제) 10mg/kg로 26주 동안 피하 투여한 결과, 약물은 간 및 신장에서 분포가 확인되었으며, 사망례 없고, 내약성 좋음. 에플론테르센(≥10mg/kg) 및 ION-1184986군(10mg/kg)에서 신장 및 주사 부위의 염증 세포가 관찰되었으며, 두 약물이 서로 유사한 결과가 관찰됨. HED의 경우 최고 용량에서 약 38배에 해당함.
- 암수컷 원숭이에 에플론테르센을 0, 2, 6, 24mg/kg/week로 13주 동안 피하 투여한 결과, 사망례 없으나, 24mg/kg/week의 암컷 1마리에서 혈소판 감소증 및 보체 Bb 증가가 관찰되었고, 간, 림프절, 주사 부위에서 염증 세포가 관찰되었음. TTR mRNA 수치는 혈장 및 간에서 용량 의존적으로 감소함. 약물 혈장 노출은 용량의 존적으로 비례하였으며, 암수컷 차이 없음. NOAEL은 6mg/kg/week임.
- 암수컷 원숭이에 에플론테르센을 0, 5, 10, 25mg/kg/월로 39주 동안 피하 투여한 결과, 사망례 없으며 내약성 좋음. 25mg/kg/월에서 보체 Bb 증가, 간, 신장 및 림프절에서 염증세포 증가 및 ALT, AST, GLDH 수치가 증가됨. 간에서 TTR mRNA 및 RBP4 수치가 대조군 대비 용량 의존적으로 유의하게 감소함. NOAEL은 25mg/kg/월임.

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

- 에플론테르센을 최대 5,000μg/plate으로 Ames 실험한 결과, 모든 균주에서 침전이 관찰되지 않았으며, 4종의 S.

typhimurium 균주 및 WP2 uvrA pKM101에서 대사활성체가 유무에 상관없이 변이원성이 확인되지 않음.

- CHL 세포에 에플론테르센을 처리한 결과, 세포 독성 및 염색체의 구조적 및 수치적 이상이 관찰되지 않음.
- 마우스에 에플론테르센을 0, 500, 1,000, 2,000mg/kg로 2회 피하 투여후 골수를 채취하여 소핵의 빈도를 확인한 결과, 유의한 유전독성 증거는 관찰되지 않음. 따라서, *in vivo* 마우스 소핵시험 결과, 소핵수 증가를 유도하지 않는 것으로 사료됨.

4.2.4. 생식발생 독성 시험 (CTD 4.2.3.5)

- 마우스의 수태능 및 배태자 발생 시험을 확인하기 위해 에플론테르센 5, 25, 75mg/kg/week 및 마우스 특이적 억제제(ION-1184986) 25mg/kg/week로 교미 전부터 피하 투여한 결과, 에플론테르센 및 ION-1184986은 생식독성에 대한 변화는 관찰되지 않았으며, ION-1184986의 경우 마우스 특이적 억제제이며, 간의 TTR mRNA 수치를 대조군 대비 93~97% 감소함. NOAEL은 75mg/kg/week임.
- 생식발생독성시험으로 CD-1 마우스의 수태능 및 배태자 발생 독성시험으로 1건 수행했으며, 토끼를 대상으로한 생식 발생 독성시험과 마우스를 대상으로 출생 전/후 독성시험은 미수행하였음. US FDA와 CHMP는 에플론테르센과 염기 서열이 동일한 미접합 ASO인 이노테르센에 대한 마우스와 랫드를 대상으로 한 생식 및 발달 독성시험에 근거함. 또한, 에플론테르센의 마우스 Seg I/II 시험의 결과에서 최대 HED로 약 38배 해당하는 농도에서 생식발생독성은 관찰되지 않음. 이노테르센으로 생식발생독성시험한 결과, 에플론테르센에 대하여 비슷한 조직 분포 패턴이 관찰되었고, 토끼 및 마우스에서 생식독성의 징후는 관찰되지 않음.

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

- 26주 발암성 시험을 하기 위한 용량 설정 시험으로, 암수컷 Tg 마우스에 에플론테르센을 0, 300, 600, 1,000mg/kg로 주 1회(3회) 투여 이후 격주로 총 14주 동안 피하 투여함. ≥300mg/kg에서 MCP-1 수치 증가, 간 및 신장에서 약물 흡수 및 염증 세포가 관찰됨.
- 암수컷 Tg 마우스에 에플론테르센을 0, 250, 500, 1,500mg/kg/월로 26주 동안 피하 투여한 결과, 간, 신장, 고환, 부고환, 심장 및 주사 부위 등의 조직학적 변화가 관찰되었으나, 종양 발생에 대한 관련은 없음.

4.2.6. 기타 독성시험 (CTD 4.2.3.7)

- 에플론테르센 및 불순물(TMA1, TAM2, TAM3) 200mg/kg/week로 마우스에 13주 동안 피하 주사한 결과, 림프절, 고환 및 부고환의 조직학적 변화가 관찰되었으나 이는 발생도가 낮기에 약물 관련성은 없다고 판단됨. 에플론테르센 및 불순물 간의 차이는 없음.
- 암수컷 원숭이에 에플론테르센을 0, 5, 10, 25mg/kg/월로 9개월 동안 피하 투여후 3개월 동안 회복기를 둠. 그 결과 면역원성 발생은 용량의존적으로 관찰되지 않았으며, 전체적으로 양성 및 음성 간의 일관성 있는 차이는 없음.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 에플론테르센의 약리 활성 부분은 인간 TTR mRNA 전사물 및 인간 외 영장류(사이노몰거스 원숭이) TTR mRNA 서열과 완전한 상보성을 나타냄. 에플론테르센은 마우스에서 약리 활성이 없기 때문에, 마우스 만성 반복투여 독성시험에서는 마우스에 특이적인 GalNAc 결합, 혼합 백본 TTR mRNA 억제제를 포함함.
- 제출된 자료는 반복(마우스로 최대 6개월 및 원숭이로 9개월), 유전, 발암성(형질전환 마우스로 최대 6개월), 생

식발생(마우스), 기타(불순물 및 면역독성)로 대부분 간, 신장 및 주사 부위의 염증이 관찰되었고, 내약성은 좋음.

- 반복투여독성시험 및 발암성시험에서 투여 빈도를 주 1회 또는 월 1회으로 설정하여 시험한 것은 임상 투여빈도(월 1회)를 고려했을 때 적절한 것으로 판단됨.
- 다만 원숭이 13주 반복에서, 1마리에서 중증의 혈소판(PLT)수 감소, 보체의 대체 경로 활성화와 신장(근위 신세뇨관 상피), 간(쿠퍼 세포 및 간세포), 다양한 조직, 특히 림프절의 상주 대식세포 내 에플론테르센이 축적이 관찰되었으나, 다른 시험에서는 관찰되지 않음.
- 형질 전환 마우스에 최대 6개월간 발암성 시험을 최대 1,500mg/kg/월까지 투여했을 때 발암성은 관찰되지 않음.
- 생식발생독성시험으로 CD-1 마우스의 수태능 및 배태자 발생 독성시험으로 1건 수행했으며, 토끼를 대상으로한 생식 발생 독성시험과 마우스를 대상으로 출생 전/후 독성시험은 미수행하였음. US FDA와 CHMP는 에플론테르센과 염기 서열이 동일한 미접합 ASO인 이노테르센에 대한 마우스와 랫드를 대상으로 한 생식 및 발달 독성시험에 근거함. 또한, 에플론테르센의 마우스 Seg I/II 시험의 결과에서 최대 HED로 약 38배 해당하는 농도에서 생식발생독성은 관찰되지 않음. 이노테르센으로 생식발생독성시험한 결과, 에플론테르센에 대하여 비슷한 조직 분포 패턴이 관찰되었고, 토끼 및 마우스에서 생식독성의 징후는 관찰되지 않음.
- 합성 올리고뉴클레오티드의 특성상 간과 신장에 축적되는 것으로 알려져 있고, 에플론테르센의 경우, 신장의 경우 조직내 분포는 수컷보다 암컷에서 약물 노출이 더 높게 분포됨.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

5.2. 효력시험

(1) 1차 약력학

시험 항목	시험계	투여 경로	시험성적	GLP 준수
in vitro				
TTR 발현 억제	HepG2 cells	*in vitro*	- ASO에서 동일한 뉴클레오티드 서열을 갖고 PS 및 PO 뉴클레오티드간 결합의 복합 백본을 갖는 한 버전을 5′ 말단에서 3가 GalNAc 리간드에 접합하여 후속 개발 후보 ION-682884(에플론테르센)를 만들었음	×
hTTR mRNA에 대한 에플론테르센의 특이성	HepG2 and SH-SY5Y cells	*in silico*/ *in vitro*	- 미스 매치가 있는 유전자(TCP11L1 및 THCAT155) 발견했으나, 이는 실제로 영향이 없을 것으로 예상됨	×
종 선택		*in silico*	- 에플론테르센이 원숭이에서 완벽하게 보존됨	×
TTR 발현 억제	HepatoPac co-culture	*in vitro*	- 에플론테르센이 *hTTR* mRNA 발현을 억제함	×
in vivo				
용량 별 *TTR* 발현	*hTTR* transgenic mouse	피하	- *hTTR* 형질 마우스에서 에플론테르센이 용량 의존적으로 *TTR* mRNA 및 단백질이 감소함	×
	사이노몰거스 원숭이	피하	- 13주 및 39주 투여 후 *TTR* mRNA, *TTR* 단백질, RBP4 단백질 수치가 용량 의존적으로 감소함	O

(2) 2차 약력학

시험 항목	시험계	투여 경로	시험성적	GLP 준수
미수행				

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

시험항목	세부항목	동물종, 계통, 암수, 군당수	적용경로	투여량	시험결과	GLP 준수
신경, 심혈관, 호흡계	*in vivo*	사이노몰거스 원숭이	단회 피하	0, 6, 24mg/kg	- 약물 관련 변화 없음	O
심혈관계	*in vitro*	hERG 칼슘 채널	–	30, 300μM	- IC_{50}값은 >300μM	O

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

(1) 흡수

시험 항목	시험계	투여 경로	시험성적	GLP 준수
[^{3}H]ASO-에플론테르센을 이용한 랫드 ADME	랫드	단회 피하 (2mg/kg)	- 빠르게 흡수(T_{max} 0.5h)되고, 체내에서 오랫동안 유지(혈액 및 혈장에서 AUC가 시간이 지날수록 높아짐)되며, 간 대사에 의해 서서히 제거됨	○
[^{3}H]THA-에플론테르센을 이용한 랫드 ADME	랫드	단회 피하 (2mg/kg)	- 빠르게 흡수(T_{max} 1h)되고, 24시간 이내에 대부분(95%)이 빠르게 제거되지만, 일부는 대사되어 적혈구에 들어가고, 완전히 없어지는 데는 약 6일이 걸림. 처음엔 혈장에 많고, 시간이 지나면 혈액 전체로 분포가 넓어짐	○
랫드의 파일럿 단회투여 PK 시험	랫드	단회 피하 (10mg/kg)	- 빠르게 흡수(T_{max}는 1시간)되며 천천히 제거됨	×
원숭이 13주 독성시험	원숭이	피하 (2, 6, 24mg/kg/week)	- T_{max}는 1~2시간이며 C_{max} 및 AUC는 용량의존적으로 증가함. 약물은 빠르게 흡수되지만, 몸속에서는 천천히 사라지는 약물이며, 반복 투여해도 혈중 축적은 거의 없고 암수컷 차이 없음	○
원숭이 9개월 독성시험	원숭이	피하 (5, 10, 25mg/kg/월)	- T_{max}는 2시간이며 C_{max} 및 AUC는 용량 비례 이상으로 증가하며, ADA 관련 차이 없음	○

(2) 분포

시험 항목	시험계	투여 경로	시험성적	GLP 준수
마우스 13주 독성시험	마우스	피하 (5, 25, 75mg/kg/week)	- 유사한 값으로 간 및 신장에 광범위하게 분포하였으며, 신장의 경우 수컷보다 암컷에서 높은 노출값을 보이나 회복기에는 미검출됨. 회복기에는 수컷의 신장을 제외하고는 검출되지 않음	○
마우스 26주 독성시험	마우스	피하 (10, 50, 150mg/kg 및 ION-1184986 10mg/kg)격주	- 신장과 간에 주로 분포하지만, 3개월 회복기에 거의 완전히 사라졌으며, 이는 약물이 조직에서 서서히 제거됨	○
[^{3}H]ASO-에플론테르센을 이용한 랫드 ADME	랫드	단회 피하 (2mg/kg)	- T_{max}는 24시간이며, 간 및 신장에서 가장 높게 분포하였고, 다른 조직에서는 미미한 수준임. 간에서는 빠른 대사와 제거, 신장에서는 느린 잔류가 관찰됨	○
랫드의 파일럿 단회투여 PK 시험	랫드	단회 피하 (10mg/kg)	- 신장 및 간의 반감기는 16.5일 및 2.85일이 확인되었으며, 간에서 반감기가 더 짧음	×
랫드 14주 독성시험	랫드	피하 (25, 50, 100mg/kg)	- 간보다 신장에서 높은 분포를 보였으며, 간에서는 짧은 반감기로 인해 축적이 낮음	×

원숭이 13주 독성시험	원숭이	피하 (2, 6, 24mg/kg/week)	- 신장 피질과 간에 주로 분포·축적되며, 서서히 제거됨.	○
원숭이 9개월 독성시험	원숭이	피하 (5, 10, 25mg/kg/월)	- 간 및 신장에서 높은 분포를 보였으며, 이는 서서히 제거됨.	○
혈장 단백질 결합	인간, 원숭이, 마우스 전혈	*in vitro* (0.1, 0.5, 5, 150μg/ml)	- 사람과 원숭이에서 유사하게 높은 수준으로 결합하며 마우스에서는 약간 더 낮게 결합함.	×
혈구 분포	인간, 원숭이, 랫드	*in vitro* (0.01~30μg/ml)	- 3종 모두 유사하게 주로 혈장에 분포함	×
마우스에서 에플론테르센 및 ION-1184986의 통합 수태능 및 배태자 발생시험	마우스	피하 (5, 25, 75mg/kg/week)	- 모체의 간에서는 분포하는 것을 확인하였지만 태반 및 태자의 간에서는 불검출됨. 이는 태반 및 태자에게 전달되지 않음	○

(3) 대사

시험 항목	시험계	투여 경로	시험성적	GLP 준수
마우스 13주 독성시험	마우스	피하 (75mg/kg/week)	- 신장 및 간에서 확인된 것은 비접한 에플론테르센(즉, GalNAc 떨어져 나간 형태인 ASO 형태)로 존재하고, GalNAc이 붙어 있는 완전 부분 접합체는 전혀 검출되지 않으며, 이후 효소에 의해 소량의 짧은 대사체로 분해됨.	○
원숭이 13주 독성시험	원숭이	피하 (24mg/kg/week)	- 투여 직후에는 GalNAc이 붙은 완전형으로 혈중에 많지만, 시간이 지나면 GalNAc이 떨어진 비접합 형태만 남으며, 짧은 대사체는 혈장에서 거의 검출되지 않음. 또한 에플론테르센은 간과 신장에 도달한 후 GalNAc 부분이 빠르게 분리되어 비접합 형태로 남고, 이후 소량의 짧은 대사체로 천천히 분해됨.	○
[^{3}H]ASO-에플론테르센을 이용한 랫드 ADME	랫드	단회 피하 (2mg/kg)	- 주로 간, 신장에 축적된 뒤, GalNAc이 떨어지고 효소에 의해 점차 잘려 소변으로 배출되는 방식으로 대사됨	○
[^{3}H]THA-에플론테르센을 이용한 랫드 ADME	랫드	단회 피하 (2mg/kg)	- 에플론테르센 및 THA 관련 대사체를 확인한 결과, 투여후 2시간 및 24시간에 신장에서 가장 많은 링커 관련 대사체는 M5 및 M8이며, 여러 효소 반응(가수분해·탈인산화 등)을 거쳐 빠르게 분해되며, 주로 소변과 대변으로 배출됨. - 에플론테르센은 투여후 주로 원형 또는 일부 GalNAc이 떨어진 형태로 혈중에 존재하며, 시간이 지나면 뉴클레아제 효소에 의해 짧은 조각으로 분해되어 배출됨.	○
마우스, 랫드, 원숭이, 인간 시험에서 채취된 소변 검체에서 올리고뉴클레오티드 관련 대사체 프로파일 분석 및 동정	마우스, 랫드, 원숭이, 인간 소변	마우스, 랫드, 원숭이 (25~150mg/kg), 인간(1.3mg/kg)	- (마우스, 랫드, 원숭이) 비접합 에플론테르센의 형태(GalNAc이 떨어져 나간 상태)로 소변으로 배설 - (인간) 에플론테르센은 몸 안에서 뉴클레아제 효소들에 의해 3′·5′ 말단이 조금씩 잘리면서 짧은 조각(사슬 단축 대사체)으로 분해되어 소변으로 배설	×
마우스, 랫드, 원숭이, 인간 시험에서 채취된 소변 검체에서 링커 관련 대사체 프로파일 분석 및 동정			- 마우스, 랫드, 원숭이, 인간에서 유사함. - 혈장에서 M5, M7, M8, M12가 검출 - 최고 수치는 2시간임. - 시간이 지날수록 혈장의 농도는 매우 낮고, 대부분 소변으로 빨리 배출됨.	×

(3) 배설

시험 항목	시험계	투여 경로	시험성적	GLP 준수
[^{3}H]ASO-에플론테르센을 이용한 랫드 ADME	랫드	단회 피하 (2mg/kg)	- 배설은 느리지만 주로 소변을 통해 이루어졌으며, 56일간 총 투여량의 약 89%가 회수(소변 59%, 대변 17%, 잔류 5%)됨.	○

[^{3}H]THA-에플론테르센을 이용한 랫드 ADME	랫드	단회 피하 (2mg/kg)	- 방사능은 빠르게 제거되어 24시간 내 약 90%가 배설(주로 대변 80%, 소변 10%)되었고, 168시간까지 총 97%가 회수됨.	○

(5) 약동학적 약물 상호작용

시험 항목	시험계	투여 경로	시험성적	GLP 준수
사이토크롬 P450 유도	간세포	*in vitro* (0.1~50μM)	- CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4를 유도할 가능성이 없음	×
사이토크롬 P450 억제	간세포	*in vitro* (0.1~50μM)	- CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, 및 CYP3A4를 억제할 가능성이 없음	×
주요 약물 수송체의 잠재적 관련성에 관한 *in vitro* 시험	–	*in vitro* (10, 100μM)	- OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, BSEP, BCRP, P-gp의 억제제가 아님	×
혈장 단백질 결합 상호작용과 관련된 *in vitro* 시험	–	에플론테르센 (0.5, 5μg), 와파린(3, 30μg) 및 이부브로펜 (30, 300μg)	- 에플론테르센은 CYP, 수송체, 또는 혈장 단백질 결합 매개 약물간 상호작용에 관련될 가능성이 매우 낮음	×

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

- [^{3}H]ASO-에플론테르센을 랫드에 2mg/kg으로 단회 피하 투여후 약물은 빠르게 흡수(T_{max} 0.5h)되고, 체내에서 오랫동안 유지(혈액 및 혈장에서 AUC가 시간이 지날수록 높아짐)되며, 간 대사에 의해 서서히 제거됨.
- [^{3}H]THA-에플론테르센을 랫드에 2mg/kg으로 단회 피하 투여 후 약물은 빠르게 흡수(T_{max} 1h)되고, 24시간 이내에 대부분(95%)이 빠르게 제거되며, 초기에는 혈장 위주로 존재하다가 시간이 지나며 적혈구 분포가 증가하고, 최종 소실 반감기는 약 6일(137시간)임.
- 랫드에 에플론테르센을 10mg/kg로 단회 피하 투여한 결과, 빠르게 흡수(T_{max}는 1시간)되며 천천히 제거(263시간; 약 11일)됨.
- 암수컷 원숭이에 에플론테르센을 0, 2, 6, 24mg/kg/week로 13주 동안 피하 투여한 결과, T_{max}는 1~2시간이며 C_{max} 및 AUC는 용량의존적으로 증가함. 약물은 빠르게 흡수되지만, 몸속에서는 천천히 사라지는 약물이며, 반복 투여해도 혈중 축적은 거의 없고 암수컷 차이 없음.
- 암수컷 원숭이에 에플론테르센을 0, 5, 10, 25mg/kg/월로 39주 동안 피하 투여한 결과, 원숭이 13주 반복투여와 유사하게 관찰됨. T_{max}는 2시간이며 C_{max} 및 AUC는 용량 비례 이상으로 증가하며, 약물 축적 가능성은 없고, ADA 관련 차이는 없음.

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

- 암수컷 CD1 마우스에 에플론테르센을 0, 5, 25, 75mg/kg/week로 13주 동안 피하 투여후 13주 동안 회복기를 둔 결과, 유사한 값으로 간 및 신장에 광범위하게 분포하였으며, 신장의 경우 수컷보다 암컷에서 높은 노출값을 보이나 회복기에는 미검출됨. 회복기에는 수컷의 신장을 제외하고는 검출되지 않음.
- 암수컷 CD1 마우스에 에플론테르센을 0, 10, 50, 150mg/kg 및 ION-1184986(마우스 특이적 TTR 억제제) 10mg/kg로 26주 동안 피하 투여한 결과, 신장과 간에 주로 분포하지만, 3개월 회복기에 거의 완전히 사라졌으며, 이는 약물이 조직에서 서서히 제거되며 오래 남지 않는다는 것을 시사함.
- 수컷 랫드에 2 및 10mg/kg의 [^{3}H]ASO-에플론테르센을 단회 피하 투여후 에플론테르센 및 올리고뉴클레오티드 관찰 대사체의 분포를 확인한 결과, T_{max}는 24시간이며, 간 및 신장에서 가장 높게 분포하였고, 다른 조직에서는

미미한 수준임. 간에서는 빠른 대사와 제거, 신장에서는 느린 잔류가 관찰됨.

- 수컷 랫드에 2 및 10mg/kg의 [^{3}H]THA-에플론테르센을 단회 피하 투여후 에플론테르센 및 THA 링커 관련 대사체의 분포를 확인한 결과, 간, 신장, 소장 및 대장벽에서 높은 수준의 방사능이 관찰되었으며, 다른 장기에서는 미미한 수준임. 대부분 24시간 이내에 빠르게 소실됨. 간에서 빠른 대사 후 대변으로 배설되며, 신장에서 소량의 잔류가 관찰됨.
- 에플론테르센의 짧은 소실 반감기를 확인하기 위해 10mg/kg의 [^{3}H]ASO-에플론테르센을 랫드에 피하 투여한 결과, 신장 및 간의 반감기는 16.5일 및 2.85일이 확인되었으며, 간에서 반감기가 더 짧은 것을 확인하였으며, 이는 간에서 대사 효소 활성이 큰 것을 시사함.
- 에플론테르센을 14주 동안 피하 투여후 랫드의 조직 분포를 확인하기 위해, 0, 25, 50, 100mg/kg으로 투여한 결과, 간보다 신장에서 높은 분포를 보였으며, 간에서는 짧은 반감기로 인해 축적이 낮은 것으로 사료됨.
- 암수컷 원숭이에 에플론테르센을 0, 2, 6, 24mg/kg/week로 13주 동안 피하 투여한 결과, 혈장 대비 신장 피질과 간에 주로 분포/축적되며, 서서히 제거됨.
- 암수컷 원숭이에 에플론테르센을 0, 5, 10, 25mg/kg/월로 39주 동안 피하 투여한 결과, 간 및 신장에서 높은 분포를 보였으며, 이는 서서히 제거됨. 축적은 관찰되지 않음.
- 인간, 원숭이, 마우스에 대한 에플론테르센의 혈장 단백질 결합을 확인한 결과, 사람과 원숭이에서 유사하게 높은 수준으로 결합하며 마우스에서는 약간 더 낮게 결합함. ASO 약물의 경우 단백결합이 높으면 혈중 체류시간이 증가하고 간에 도달할 기회가 증가됨을 시사함.
- 랫드, 원숭이 및 인간 혈장에서 에플론테르센의 혈액 대 혈장 분포를 확인한 결과, 3종 모두 유사하게 주로 혈장에 분포함.
- 암수컷 CD1 마우스에 에플론테르센을 0, 5, 25, 75mg/kg/week 및 ION-1184986(마우스 특이적 TTR 억제제)를 25mg/kg/week으로 피하 투여한 결과, 모체의 간에서는 분포하는 것을 확인하였지만 태반 및 태자의 간에서는 불검출됨. 이는 태반 및 태자에게 전달되지 않음을 의미함.

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

- 에플론테르센을 마우스에 75mg/kg/week로 13주 피하 투여한 결과, 신장 및 간에서 확인된 것은 비접합 에플론테르센(즉, GalNAc 떨어져 나간 형태인 ASO 형태)로 존재하고, GalNAc이 붙어 있는 완전 부분 접합체는 전혀 검출되지 않으며, 이후 효소에 의해 소량의 짧은 대사체로 분해됨.
- 에플론테르센을 원숭이에 24mg/kg/week로 13주 피하 투여한 결과, 투여 직후에는 GalNAc이 붙은 완전형으로 혈중에 많지만, 시간이 지나면 GalNAc이 떨어진 비접합 형태만 남으며, 짧은 대사체는 혈장에서 거의 검출되지 않음. 또한 에플론테르센은 간과 신장에 도달한 후 GalNAc 부분이 빠르게 분리되어 비접합 형태로 남고, 이후 소량의 짧은 대사체로 천천히 분해됨.
- 랫드에 2mg/kg의 [^{3}H]ASO-에플론테르센을 단회 피하 투여후 에플론테르센 및 올리고뉴클레오티드의 대사체를 확인한 결과, 주로 간, 신장에 축적된 뒤, GalNAc이 떨어지고 효소에 의해 점차 잘려 소변으로 배출되는 방식으로 대사됨.
- 랫드에 2mg/kg의 [^{3}H]THA-에플론테르센을 단회 피하 투여후 에플론테르센 및 THA 관련 대사체를 확인한 결과, 투여후 2시간 및 24시간에 신장에서 가장 많은 THA 관련 대사체는 M5 및 M8이며, 여러 효소 반응(가수분해·탈인산화 등)을 거쳐 빠르게 분해되며, 주로 소변과 대변으로 배출됨. THA-ASO 관련 대사는 주로 원형 또는 일부 GalNAc이 떨어진 형태로 혈중에 존재하며, 시간이 지나면 뉴클레아제 효소에 의해 짧은 조각으로 분해되어 배출됨.

- 인간, 마우스, 랫드 및 원숭이의 소변에서 올리고뉴클레오티드 관련 대사체를 확인한 결과, 마우스, 랫드 및 원숭이에서는 비접합 에플론테르센의 형태(GalNAc이 떨어져 나간 상태)로 소변으로 배설되었으나, 인간의 경우 에플론테르센은 몸 안에서 뉴클레아제 효소들에 의해 3′·5′ 말단이 조금씩 잘리면서 짧은 조각(사슬 단축 대사체)으로 분해되어 소변으로 배설됨.
- 인간, 마우스, 랫드 및 원숭이의 소변에서 링커 관련 대사체를 확인한 결과, 혈장에서 M5, M7, M8, M12가 검출되었으며, 분석한 종에서 유사하게 관찰되었으며, 최고 수치는 2시간 시점에 나타났음. 시간이 지날수록 혈장의 농도는 매우 낮고, 대부분 소변으로 빨리 배출됨.

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

- 랫드에 2mg/kg의 [^{3}H]ASO-에플론테르센을 단회 피하 투여한 결과, 배설은 느리지만 주로 소변을 통해 이루어졌으며, 56일간 총 투여량의 약 89%가 회수(소변 59%, 대변 17%, 잔류 5%)됨.
- 랫드에 2mg/kg의 [^{3}H]THA-에플론테르센을 단회 피하 투여후 방사능은 빠르게 제거되어 24시간 내 약 90%가 배설(주로 대변 80%, 소변 10%)되었고, 168시간까지 총 97%가 회수됨.

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

(효력시험)

- 에플론테르센(ION-682884)은 5′말단에서 간세포 특이적 ASGPR에 대한 고친화성 리간드인 GalNAc에 공유 결합된 키메라 2′-MOE 혼합 백본 ASO임. 에플론테르센은 ISIS 420915(이노테르센)와 동일한 뉴클레오티드 서열을 가지고 있으며, hTTR mRNA의 3′-UTR을 표적으로 하고 왓슨과 크릭 염기쌍에 따른 mRNA에 결합하여 RNase H1 매개 분해를 초래함.
- *in vitro* 및 인간 TTR 유전자를 발현하는 형질전환 마우스에서 인간 TTR의 서열 특이적 감소에 대한 입증, 인간 세포주에서 예상되는 표적 외 RNA 표적화의 부재, 원숭이에서의 약리 활성을 확인함.
- TTR mRNA 억제는 사람 및 원숭이에서만 확인하였음. 이는 영장류에서만 주 평가종으로 인정이 가능하며 랫드, 마우스, 토끼의 경우 보조적으로 활용하였음. 약리적 활성은 나타나지 않지만 약물의 몸속 이동 경로는 확인 가능하기에 흡수, 분포, 배설 등에는 활용됨. 간세포의 ASGPR(GalNAc 결합)를 통해 간으로 들어가서 물리적 경로가 종간에 비교적 공통임.
- 인간 형질 전환 마우스(인간 유전체 TTR 이식 유전자 발현) 및 원숭이에서 농도의존적으로 간 hTTR mRNA 및 혈장 TTR 단백질 수치가 억제되는 것을 확인함.

(안전성 약리시험)

- 에플론테르센은 신경계, 심혈관계 및 호흡계의 안전성 변화는 없음.

(흡수, 분포, 대사, 배설)

- (흡수 및 혈장 약동학)

- 에플론테르센은 피하 투여후 빠른 흡수를 보이고, 원숭이에서 최대 혈장 농도는 1~2시간임, C_{max} 이후 혈장내 약물 농도는 청소율에 큰 영향을 주는 빠른 분포 단계 후에 그보다 느린 소실 단계가 이어짐. 혈장에서 약물의 신속한 소식은 주로 조직 내로의 광범위하고 빠른 분포에 기인함.
- 반복 투여 후에 제 92일(주 1회 투여) 및 제 281일(월 1회 투여)의 평균 최고 및 혈장 노출값은 제 1일의 경우와 유사하여, 반복 투여 후에도 혈장 PK가 변하지 않았고 원숭이에서 최대 9개월 동안 반복 투여 시에도 C_{max} 또는 AUC의 축적이 없음을 시사함.

- (분포)

- 마우스와 원숭이에서 에플론테르센은 혈장으로부터 빠르게 제거되고 신장과 간에 광범위하게 분포함. 분포 후에 조직내 약물의 농도는 시간이 지남에 따라 서서히 감소했으며, 원숭이에서 반감기는 약 2~4주로 혈장 소실 반감기와 유사함.

- (대사)

- 에플론테르센은 체내에서 GalNAc 부분이 빠르게 분리되어 비접합 ASO 형태로 존재하며, 이후 뉴클레아제에 의해 점차 짧은 대사체로 분해되어 소변과 대변으로 배출됨. 모든 동물종과 인간에서 유사한 대사 경로를 보이며, 대사체는 빠르게 배출되어 체내 축적은 거의 없음.

- (배설)

- 랫드에서 [^{3}H]ASO-에플론테르센은 주로 소변으로 느리게 배설되며, 총 89%로 회수되고, [^{3}H]THA-에플론테르센은 빠르게 제거되어 24시간 내 약 90%로 배설(대변으로 80%, 소변으로 10%)되고, 168시간까지 총 97% 회수됨.

- (약물상호작용)

- 에플론테르센은 CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4를 유도할 가능성이 없으며, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, 및 CYP3A4를 억제할 가능성이 없음. 또한 OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, BSEP, BCRP, P-gp의 억제제로 간주되지 않음.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 제출한 임상시험은 GCP에 따라 수행되었음.
- 제출된 핵심 임상시험의 유효성 분석의 통계 타당성에 대한 검토 결과 적합함.

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 5건 (1상 3건, 3상 2건)
  - 생물학적 동등성 평가 시험 1건(ION-682884-CS21)
  - 건강한 피험자 대상 용량 증량 평가 1/2상 1건(ION-682884-CS1)
  - 건강한 일본인 피험자 대상 안전성 평가 1상 1건(ION-682884-CS20)
  - 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험 3상 1건(ION-682884-CS3)
  - 핵심 임상시험 연장 시험 3상 1건(ION-682884-CS13)

6.3. 생물약제학시험

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
	생물약제학 시험							
1상	ION-682884-CS21 '21.8.3 ~'22.6.	건강한 성인 대상 3가지 피하 제형(PFS, AI, 바이알)의	단일 용량, 무작위 배정, 공개, 3기간,	18~64세의 가임기가 아닌 건강한 남녀	ION-682884 45mg SC, 총 3기간동안 진행하며, 각 기간 사이에 4주의 워시 아웃	3회	**<일차>** · AUC_{0-168h} LSM 90% CI가 80~125% 범위 이내 **<이차>**	· 치료 C 대비 A와 B는 AUC_{0-168h}에 대한 GMR GMR CI은 80~125% 범위에 포함되어 생물학적 동등성 기준 충족함 · Cmax는 치료 C 대비 A,

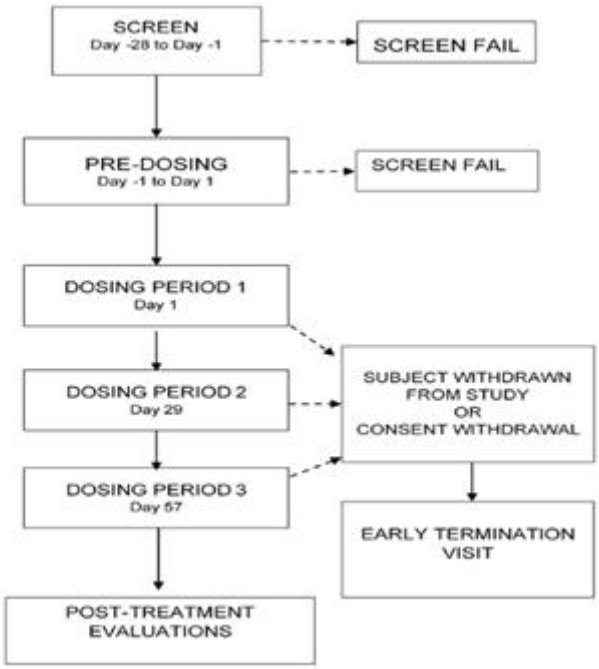
단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
	12. 리포트 작성: '22.12 .14.	45mg 생동성 평가	3순서, 3방향 교차 생동성 연구		· 치료 A(PFS) · 치료 B(AI) · 치료 C(대조군, 바이알과 시린지)		· Cmax LSM 90% CI가 대조군 대비 80~125% 범위 이내	B 모두 상한 경계 125%를 각각 4.94%, 3.17% 초과하여 동등성 기준 충족하지 못함

<제목>

- A Single-Dose, Randomized, Open-Label, 3-Period Crossover, Bioequivalence Study Comparing 3 Subcutaneous Formulations: Vial, Prefilled Syringe(PFS) with Safety Device and Autoinjector(AI) with ION-682884 in Healthy Adult Participants

<시험설계>

- 본 임상은 건강한 남녀 피험자를 대상으로 45mg 용량의 ION-682884를 3가지 피하 제형(PFS, AI, vial)으로 평가하는 단일 용량, 무작위 배정, 공개 라벨, 3기간, 3순서, 3가지 치료, 단일 센터, 3방향 교차 생동성 연구임. 각 피험자는 최소 28일의 워시 아웃 기간을 두고 3가지 제형의 피하 ION-682884를 3회 투여받음. 각 연구 기간 동안 투여 전(0시간); 투여 후 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 36, 48, 96, 및 168시간에 혈액 샘플을 채취함. 스크리닝 절차는 Period 1의 투여 전 28일 이내에 수행되었고, 피험자는 각 연구 기간 동안 최소 투여 전 10시간부터 투여 후 최소 24시간까지 최소 34시간 동안 임상 시설에 머물렀음.



- 2가지 시험 치료(치료 A[안전 장치가 있는 PFS] 및 B[오토인젝터])는 대조 치료(치료 C[바이알 및 주사기])와 비교되었음. 적격기준을 충족하는 대상자들은 다음 3가지 순서 그룹 중 하나에 동등하게 무작위 배정됨. 총 39명의 피험자가 계획되었고, 모든 피험자는 마지막 치료 후 추적 관찰 방문(Day 148, 마지막 용량 13주 후)까지 비타민 A 보충제(약 3,000IU/일; 연구 센터에서 제공)도 받았음. 모든 피험자는 ION-682884 SC 주사를 복부에 투여 받았음

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

Table 2: ION-682884 Presentations Administered

	Treatment A (Test) PFS with Safety Device	Treatment B (Test) PFS with AI	Treatment C (Reference) Vial and Syringe
Drug name	ION-682884	ION-682884	ION-682884
Batch/lot number	CP682884-003-SD	CP682884-003-AI-A	CP682884-001
Presentation	ION-682884 in a single-use PFS with safety device	ION-682884 in a single-use PFS with AI	ION-682884 in a single-use vial for use with a syringe
Target Dose	45 mg (0.8 mL × 56 mg/mL)	45 mg (0.8 mL × 56 mg/mL)	45 mg (0.3 mL × 150 mg/mL)
Formulation concentration	56 mg/mL	56 mg/mL	150 mg/mL
Assay (%)	101.2%[a]	101.4%	99.6%
Delivered volume	0.839 ± 0.005 mL[b]	0.838 ± 0.004 mL[b]	0.3 mL[c]
Delivered dose[d]	47.5 mg	47.6 mg	44.8 mg
Percentage of 45 mg dose amount	105.6%	105.8%	99.6%
Manufacturing Date	28 Aug 2019	28 Aug 2019	13 June 2018
Expiry Date	Feb 2023	Feb 2023	Jun 2023
Needle gauge	27 G special thin wall	27 G special thin wall	27 G to 31 G
Needle length and injection technique	6 mm – inserted fully at 90°	6 mm – inserted fully at 90°	6 mm – inserted fully at 90°
Injection site	Abdomen	Abdomen	Abdomen

AI = autoinjector; G = gauge; PFS = prefilled syringe.

	Period 1	Period 2	Period 3
Sequence 1	A	B	C
Sequence 2	B	C	A
Sequence 3	C	A	B

<주요 선정기준>

- 18~64세의 건강한 가임 능력이 없는 남녀 대상자(여성은 수술적 불임/폐경, 남성은 수술적 불임/금욕)
- 동의서 서명 시점에 50kg 이상, BMI가 18.5~30.0kg/㎡ 범위 이내
- 비타민 A 보충제(약 3,000IU/일)를 마지막 치료 후 추적 관찰 방문까지 복용할 의지가 있어야함

<평가 변수>

ASO-매개 작용 기전은 조직(특히 간)에서 발생되며, 조직 노출은 혈장 AUC에 의해 결정되므로, AUC_{0-168h}이 혈청 TTR 농도 감소 및 임상 유효성에 대해 가장 임상적으로 관련된 PK 파라미터로 간주된다. 따라서 AUC_{0-168h}가 일치 평가변수로 지정되었으며, Cmax는 이차 평가변수로 지정되었음

- 1차 평가 변수: ION-682884 투여 후 AUC_{0-168h}에 대한 기하 평균 비율의 90% CI이 대조군 대비 80~125% 범위 이내
- 2차 평가 변수: Cmax에 대한 기하 평균 최소 제곱 평균(LSM) 비율의 90% CI가 대조군 대비 80~125% 범위 이내
- 그 외: 약동학적 평가(AUC_{0-168h}, Cmax, tmax), 약력학적 평가(혈청 TTR 수치), 안전성 평가(이상반응)

<시험대상자 베이스라인>

- 본 임상의 초기 계획된 샘플 크기는 39명이었지만, 피험자 중도 탈락률과 약동학적 종점에 대한 평가 가능한 피험자 수 확보를 위해 추가 피험자를 등록하였고, 최종적으로 57명의 피험자(각 sequence 당 19명)가 등록, 무작위 배정 및 투여를 받았음. 총 47명의 피험자가 PK 통계 집단에 포함되었으며, 치료 A(PFS)에는

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

45명(78.9%), 치료 B(AI)와 치료 C(대조, 바이알)은 각각 47명(82.5%)였음. PD 집단에는 56명이 포함되었음

Table 4: Number and Percentage of Subjects in the Analysis Sets (All Subjects)

	N = 57 n (%)
Subjects enrolled and randomized	57 (100.0)
Subjects dosed	57 (100.0)
Safety Population	57 (100.0)
PK Population	57 (100.0)
PK Statistical Population	47 (82.5)
Treatment A (PFS with safety device)	45 (78.9)
Treatment B (PFS and AI)	47 (82.5)
Treatment C (vial and syringe)	47 (82.5)
PD Population	56 (98.2)

AI = autoinjector; PD = pharmacodynamic(s); PFS = prefilled syringe; PK = pharmacokinetic(s).

- 본 임상 피험자 평균 연령은 48.7세(27-64세)였으며, 대부분의 피험자는 남성(71.9%)과 백인(59.6%)였음. 평균 BMI는 26.26kg/㎡였으며 치료 그룹간의 인구 통계학적 특성은 유사했음

Table 5: Summary of Demographics and Other Baseline Characteristics by Sequence Group (Safety Population)

Sequence	A-B-C N = 19	B-C-A N = 19	C-A-B N = 19	Total N = 57
Age (years)				
Mean (SD)	45.4 (12.1)	47.7 (9.3)	53.1 (11.1)	48.7 (11.2)
Median (min, max)	48.0 (27, 64)	46.0 (35, 63)	58.0 (28, 64)	52.0 (27, 64)
Sex, n (%)				
Male	13 (68.4)	18 (94.7)	10 (52.6)	41 (71.9)
Female	6 (31.6)	1 (5.3)	9 (47.4)	16 (28.1)
Race, n (%)				
White	10 (52.6)	11 (57.9)	13 (68.4)	34 (59.6)
Black or African American	5 (26.3)	3 (15.8)	3 (15.8)	11 (19.3)
Asian	4 (21.1)	4 (21.1)	2 (10.5)	10 (17.5)
Multiple[a]	0	1 (5.3)	1 (5.3)	2 (3.5)
Ethnicity, n (%)				
Not Hispanic or Latino	16 (84.2)	13 (68.4)	19 (100.0)	48 (84.2)
Hispanic or Latino	3 (15.8)	6 (31.6)	0	9 (15.8)
BMI (kg/m^2)				
Mean (SD)	26.29 (2.31)	25.63 (2.51)	26.85 (2.43)	26.26 (2.43)
Median (min, max)	25.60 (23.0, 30.0)	25.40 (20.8, 29.1)	27.90 (21.5, 29.7)	26.10 (20.8, 30.0)

BMI = body mass index; max = maximum; min = minimum; SD = standard deviation.

<약동학 평가 결과>

- 치료 A, B, C에 대한 ION-682884 혈장 기하 평균 농도-시간 프로파일은 Cmax 주변의 몇 시간 동안을 제외하고는 전반적으로 일관되고 거의 겹쳤음

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

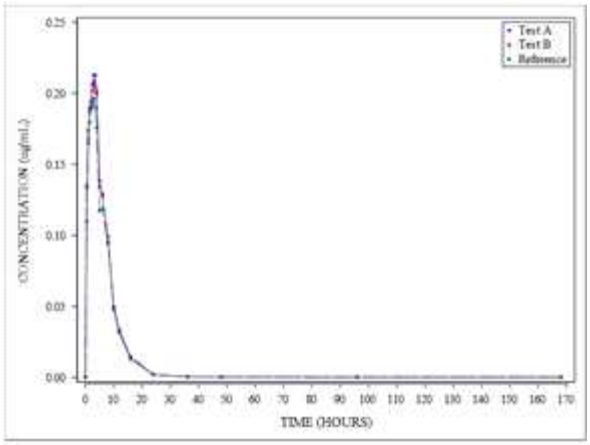


Figure 2: Geometric Mean Plasma ION-682884 Concentration-Time Profiles in Linear Scale by Treatment (PK Population)

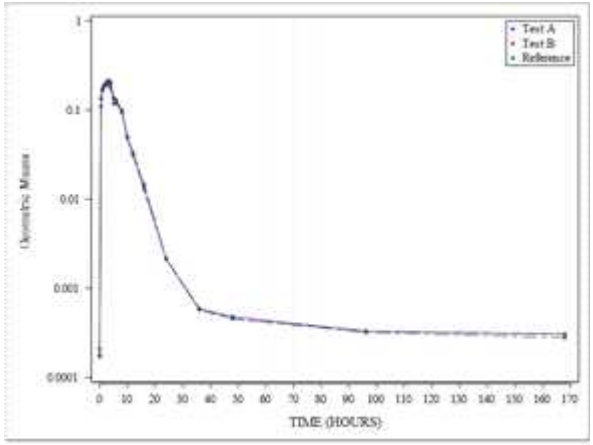


Figure 4: Geometric Mean Plasma ION-682884 Concentration in Semi-Log Scale Plots by Treatment (PK Population)

- 모든 3가지 약물 제형 투여 후 기간별 ION-682884 혈장 기하 평균 농도-시간 프로파일은 유사했음. 기간 사이에 농도 축적은 관찰되지 않았으며, 4주 워시아웃 기간이 충분함을 뒷받침함

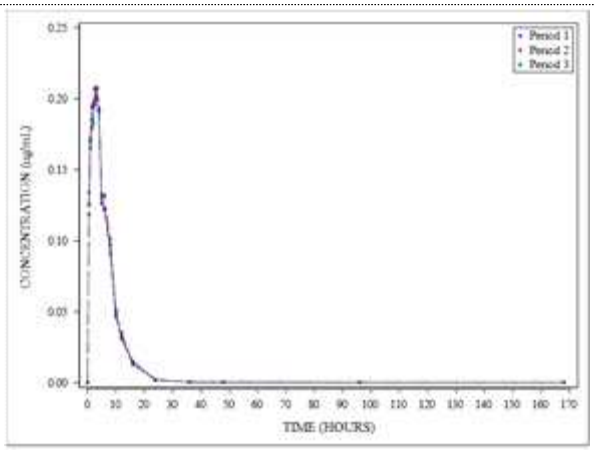


Figure 3: Geometric Mean Plasma ION-682884 Concentration-Time Profiles in Linear Scale by Period (PK Population)

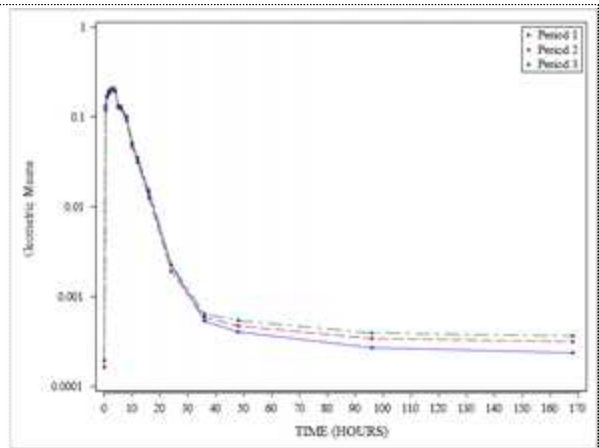


Figure 5: Geometric Mean Plasma ION-682884 Concentration in Semi-Log Scale Plots by Period (PK Population)

- 45mg 피하 투여 후 3가지 약물 제형의 Tmax는 2.5~3.0시간 사이로 모두 유사하여 흡수 속도가 유사함을 보였음. 치료별 약동학적 파라미터 또한 3개의 기간에 걸쳐 일관성을 유지하여 기간 사이에 충분한 워시아웃을 확인할 수 있었음. 3가지 SC 제형의 모든 기간을 합쳐 약동학적 변동성은 유사했음

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

Table 7: Descriptive Statistics of Pharmacokinetic Parameters for Plasma ION-682884 by Period and Treatment (PK Statistical Population)

Treatment	A PFS with safety device				B PFS with AI				C Vial and syringe			
PK Parameter	N	AUC_{0-168h} (µg•h/mL) Geometric mean (%CV)	C_{max} (µg/mL) Geometric mean (%CV)	T_{max} (h) Median (min, max)	N	AUC_{0-168h} (µg•h/mL) Geometric mean (%CV)	C_{max} (µg/mL) Geometric mean (%CV)	T_{max} (h) Median (min, max)	N	AUC_{0-168h} (µg•h/mL) Geometric mean (%CV)	C_{max} (µg/mL) Geometric mean (%CV)	T_{max} (h) Median (min, max)
Period 1	16	1.851 (33.92)	0.243 (69.75)	3.50 (2.000, 8.017)	15	1.964 (25.49)	0.287 (54.33)	3.00 (1.500, 8.000)	16	1.561 (26.74)	0.195 (64.23)	2.50 (1.000, 8.000)
Period 2	16	1.588 (23.60)	0.218 (41.51)	3.00 (1.000, 4.000)	16	1.751 (25.36)	0.242 (41.20)	2.75 (1.500, 4.000)	15	1.787 (18.56)	0.248 (40.19)	3.00 (1.000, 8.000)
Period 3	13	1.973 (20.14)	0.295 (41.37)	3.00 (1.500, 8.000)	16	1.714 (22.54)	0.228 (40.75)	3.00 (0.500, 8.000)	16	1.705 (28.48)	0.211 (51.14)	2.50 (1.000, 3.500)
All periods combined	45	1.786 (27.88)	0.247 (52.97)	3.00 (1.000, 8.017)	47	1.803 (24.71)	0.250 (45.68)	3.00 (0.500, 8.000)	47	1.68 (25.17)	0.216 (52.58)	2.50 (1.000, 8.000)

%CV = percent coefficient of variation; AI = autoinjector; AUC_{0-168h} = area under the curve from time 0 to 168 hours post-dose; C_{max} = maximum plasma concentration; PFS = prefilled syringe; PK = pharmacokinetic(s); T_{max} = time to maximum concentration.
Treatments administered: Treatment A, 0.8 mL × 56 mg/mL ION-682884; Treatment B, 0.8 mL × 56 mg/mL ION-682884; and Treatment C, 0.3 mL × 150 mg/mL ION-682884.

- **치료 A(PFS) vs 치료 C(대조군, 바이알)**

· 일차 평가 변수: 치료 A와 치료 C를 비교한 결과 AUC_{0-168h}에 대한 백분율 GMR은 105.79%(90% CI: 100.63%, 111.22%)였으며, 피험자 내 변동성은 11.04%였음. 따라서 표준 생물학적 동등성 수용 기준이 충족됨

· 이차 평가 변수: Cmax에 대한 백분율 GMR은 113.96%(90% CI: 99.95%, 129.94%)였으며, 피험자 내 변동성은 29.48%였음. 90% CI의 범위가 80~125% 범위를 벗어났으므로 생물학적 동등성 수용 기준은 충족되지 않았음

Table 8: Analysis Results for Plasma ION-682884, Treatment A (Prefilled Syringe With Safety Device) Versus Treatment C (Vial and Syringe) (PK Statistical Population)

	Geometric LSM		Percentage Geometric Mean Ratio (%)	90% CI	Intrasubject CV (%)
	Treatment A PFS with safety device N = 45	Treatment C Vial and syringe N = 47			
AUC_{0-168h} (µg•h/mL)	1.844	1.743	105.79	100.63, 111.22	11.04
C_{max} (µg/mL)	0.264	0.232	113.96	99.95, 129.94	29.48

- **치료 B(AI) vs 치료 C(대조군, 바이알)**

· 일차 평가 변수: 치료 B와 치료 C를 비교한 결과 AUC_{0-168h}에 대한 백분율 GMR은 106.64%(90% CI: 101.47%, 112.07%)였으며, 피험자 내 변동성은 11.04%였음. 따라서 표준 생물학적 동등성 수용 기준을 충족했으며, AUC_{0-168h}에 대한 백분율 GMR 및 90% CI은 치료 A와 치료 B간에 유사했음

· 이차 평가 변수: Cmax에 대한 백분율 GMR은 112.51%(90% CI: 98.76%, 128.17%)였으며, 피험자 내 변동성은 29.48%였음. 마찬가지로 90% CI의 범위가 80~125%를 벗어났으므로 생물학적 동등성 수용 기준은 충족되지 않았음. 치료 A와 치료 B간 Cmax GMR 및 90% CI은 유사했음

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

Table 9: Analysis Results for Plasma ION-682884, Treatment B (Prefilled Syringe With Autoinjector) Versus Treatment C (Vial and Syringe) (PK Statistical Population)

	Geometric LSM		Percentage Geometric Mean Ratio (%)	90% CI	Intrasubject CV (%)
	Treatment B PFS with AI N = 47	Treatment C Vial and syringe N = 47			
$AUC_{0\text{-}168h}$ (μg•h/mL)	1.858	1.743	106.64	101.47, 112.07	11.04
C_{max} (μg/mL)	0.261	0.232	112.51	98.76, 128.17	29.48

<약력학적 평가 결과>

혈청 TTR 수치는 절차 일정에 명시된대로 period 1에서 베이스라인값(Day 1에 가장 가까운 투여 전 측정값 및 Day 1 투여 전 측정값의 평균)에서 Day 8, 15 및 29(투여 전)까지 측정됨. 베이스라인, 8일, 15일, 29일 중 최소 하나 이상의 시점에서 TTR 측정값이 누락된 12명의 피험자는 해당 분석에서 제외됨

- 치료 A(PFS)가 치료 C(대조군, 바이알)보다 기준선 대비 8, 15, 29일 시점의 TTR 백분율 중앙값 감소가 수치적으로 더 높았음

Table 12: Analysis of Covariance for Serum Transthyretin Percent Reduction From Baseline, Treatment A (Prefilled Syringe With Safety Device) Versus Treatment C (Vial and Syringe) (PD Population)

Day	N	Least Square Mean		Least Square Mean Difference	Standard Error	95% CI	p-Value
		Treatment A PFS with safety device	Treatment C Vial and syringe				
8	18	-42.83	-36.17	-6.6665	4.80116	-16.3053, 2.9722	0.1710
15	19	-62.08	-54.78	-7.2995	5.57864	-18.4991, 3.9000	0.1966
29	16	-68.96	-58.88	-10.0821	6.03279	-22.2483, 2.0842	0.1019

CI = confidence interval; PD = pharmacodynamic(s); PFS = prefilled syringe.

- 치료 B(AI)와 치료 C간에는 기준선 대비 8, 15, 29일 시점의 TTR 백분율 중앙값 감소는 유사했음

Table 13: Analysis of Covariance for Serum Transthyretin Percent Reduction From Baseline, Treatment B (Prefilled Syringe With Autoinjector) Versus Treatment C (Vial and Syringe) (PD Population)

Day	N	Least Square Mean		Least Square Mean Difference	Standard Error	95% CI	p-Value
		Treatment B PFS with AI	Treatment C Vial and syringe				
8	18	-35.17	-36.17	0.9981	4.88780	-8.8146, 10.8108	0.8390
15	19	-53.90	-54.78	0.8815	5.59613	-10.3532, 12.1162	0.8755
29	16	-57.47	-58.88	1.4086	6.14348	-10.9809, 13.7981	0.8197

AI = autoinjector; CI = confidence interval; PD = pharmacodynamic(s); PFS = prefilled syringe.

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

Table 11: Percent Change From Baseline (%) in Serum Transthyretin Protein by Treatment (PD Population)

Treatment	A PFS with Safety Device	B PFS with AI	C Vial and Syringe
Baseline Level (mg/dL)	n = 19	n = 18	n = 19
Mean (SD)	22. 98 (5.42)	22.57 (4.62)	24.32 (5.35)
Median (min, max)	22.30 (15.45, 39.40)	22.68 (13.85, 32.80)	25.50 (13.85, 33.95)
Day 8 (%)	n = 19	n = 18	n = 18
Mean (SD)	-42.85 (14.45)	-35.21 (16.81)	-36.11 (11.17)
Median (min, max)	-43.18 (-65.93, -18.58)	-37.87 (-58.99, -11.79)	-35.02 (-59.29, -16.63)
Day 15 (%)	n = 18	n = 18	n = 19
Mean (SD)	-62.18 (15.81)	-54.08 (18.91)	-54.53 (15.32)
Median (min, max)	-62.44 (-88.09, -35.40)	-55.23 (-80.45, -12.74)	-59.23 (-78.59, -29.81)
Day 29 (%)	n = 16	n = 15	n = 16
Mean (SD)	-69.00 (15.85)	-57.60 (17.93)	-58.72 (16.94)
Median (min, max)	-69.36 (-94.26, -39.13)	-54.73 (-85.98, -29.31)	-59.29 (-83.80, -31.08)

AI = autoinjector; Max = maximum; min = minimum; SD = standard deviation; PD = pharmacodynamic(s); PFS = prefilled syringe.

<안전성 및 내약성 평가>

- (TEAE 요약) 총 18명(31.6%)의 피험자가 TEAE를 경험했으며, 11명(19.3%)은 연구 약물과 관련있다고 판단되었고, 5명(8.8%)은 연구 장치와 관련되었다고 판단되었음. 부작용으로 인해 투약을 중단하고 연구를 중단한 피험자는 5명(8.8%)이었으며, 이 중 4명(7.0%)은 TEAE로 인해, 1명(1.8%)은 치료 전 부작용으로 인해 중단하였음. 각 치료군에서는 치료 A에서 7명(14.6%), B에서 8명(15.7%), C에서 7명(14.0%)이었고, 대부분 경증이었고, 중증의 TEAE를 경험한 피험자는 없었음

Table 14: Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Treatment Group (Safety Population)

Treatment	A PFS with Safety Device N = 48 n (%)	B PFS with AI N = 51 n (%)	C Vial and Syringe N = 50 n (%)	Total N = 57 n (%)
Any TEAE	7 (14.6)	8 (15.7)	7 (14.0)	18 (31.6)
Any study drug-related TEAE[a]	5 (10.4)	3 (5.9)	4 (8.0)	11 (19.3)

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

Treatment	A PFS with Safety Device N = 48 n (%)	B PFS with AI N = 51 n (%)	C Vial and Syringe N = 50 n (%)	Total N = 57 n (%)
Any study device-related TEAE	5 (10.4)	1 (2.0)	0	5 (8.8)
Any serious TEAE	0	0	0	0
Any fatal TEAE	0	0	0	0
Discontinued treatment due to a TEAE	0	2 (3.9)	2 (4.0)	5 (8.8)
Discontinued study due to a TEAE	0	2 (3.9)	2 (4.0)	5 (8.8)
Severity of TEAE				
Mild	7 (14.6)	7 (13.7)	6 (12.0)	16 (28.1)
Moderate	1 (2.1)	1 (2.0)	2 (4.0)	4 (7.0)
Severe	0	0	0	0

AI = autoinjector; PFS = prefilled syringe; TEAE = treatment-emergent adverse event.

- (TEAE SOC, PT 분류) 검사 결과 및 신경계 질환 SOC에서 대부분의 TEAE가 발생했음(각 5명(8.8%)). 다빈도 TEAE는 ALT 증가 및 두통(각 3명(5.3))이었음. 주사 부위 관련해서는 치료 A에서 주사 부위 감각 이상 1명, 치료 B에서 주사 부위 통증 1명씩 발생하였음. 대부분의 TEAE는 경증이었으며, 4명의 피험자에서 발생한 5개의 TEAE는 중등증으로 평가됨(치료 A 두통 1명, 치료 B 요폐 및 요로 감염 1명, 치료 C 인후 자극 1명, 심부정맥 혈전증 1명). 이 중 약물 및 장치와 관련 없는 것으로 간주된 치료 B(AI)의 요폐 및 요로 감염 부작용은 약물 투약 중단으로 이어졌음

Table 15: Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Treatment Group, System Organ Class, and Preferred Term (Safety Population)

Treatment	A PFS with Safety Device N = 48 n (%)	B PFS with AI N = 51 n (%)	C Vial and Syringe N = 50 n (%)	Total N = 57 n (%)
Any TEAE	7 (14.6)	8 (15.7)	7 (14.0)	18 (31.6)
Investigations	0	1 (2.0)	4 (8.0)	5 (8.8)
Alanine aminotransferase increased	0	1 (2.0)	2 (4.0)	3 (5.3)
Glomerular filtration rate decreased	0	0	2 (4.0)	2 (3.5)
Aspartate aminotransferase increased	0	0	1 (2.0)	1 (1.8)
Nervous system disorders	4 (8.3)	1 (2.0)	0	5 (8.8)
Headache	2 (4.2)	1 (2.0)	0	3 (5.3)
Dysgeusia	1 (2.1)	0	0	1 (1.8)
Somnolence	1 (2.1)	0	0	1 (1.8)
General disorders and administration site conditions	2 (4.2)	3 (5.9)	0	4 (7.0)
Chest discomfort	1 (2.1)	0	0	1 (1.8)
Fatigue	0	1 (2.0)	0	1 (1.8)
Injection site pain	0	1 (2.0)	0	1 (1.8)
Injection site paraesthesia	1 (2.1)	0	0	1 (1.8)
Pyrexia	0	1 (2.0)	0	1 (1.8)
Gastrointestinal disorders	1 (2.1)	1 (2.0)	1 (2.0)	3 (5.3)
Diarrhoea	1 (2.1)	0	1 (2.0)	2 (3.5)
Nausea	0	1 (2.0)	0	1 (1.8)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (3.5)
Cough	0	1 (2.0)	0	1 (1.8)
Dysphonia	0	0	1 (2.0)	1 (1.8)
Oropharyngeal pain	0	0	1 (2.0)	1 (1.8)
Throat irritation	0	0	1 (2.0)	1 (1.8)
Infections and infestations	0	1 (2.0)	0	1 (1.8)
Urinary tract infection	0	1 (2.0)	0	1 (1.8)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (2.1)	0	0	1 (1.8)
Back pain	1 (2.1)	0	0	1 (1.8)
Renal and urinary disorders	0	1 (2.0)	0	1 (1.8)
Urinary retention	0	1 (2.0)	0	1 (1.8)
Vascular disorders	0	0	1 (2.0)	1 (1.8)
Deep vein thrombosis	0	0	1 (2.0)	1 (1.8)

- (TEAE로 인한 투약 중단) 4명의 피험자(7.0%)가 TEAE로 인해 치료를 중단하였음.
  · 피험자 06 – ALT 및 AST 증가
  · 피험자 08 – 요폐 및 요로 감염
  · 피험자 15 – ALT 증가
  · 피험자 32 – 사구체 여과율(GFR) 감소

6.4. 임상약리시험

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
	임상약리 시험							
1/2상	ION-682884-CS1 '18.12.13 ~'20.2.20 리포트 작성: '21.11.11.	건강한 지원자 대상 ION-682884 단회, 다회 투약 시 안전성 및 내약성 평가	단일 센터, 이중 맹검, 무작위 배정, 위약 대조, 용량 증량 연구	건강한 지원자 대상	[코호트 A] ION-682884 45mg 또는 위약(10:2)을 4주 간격 4회 투여(총 180mg)	4주 간격 4회	**<안전성>** ·안전성 및 내약성 **<약동학>** ·혈장 PK 및 요배설 **<약력학>** ·TTR, RBP4 분석	·**(안전성)** 다회 투약된 ION-682884 45, 60, 90mg군에서 부작용을 경험한 피험자는 각각 10%, 30%, 70%였으며, 전체 다 경증이었음 ·**(면역원성)** ION-682884 치료로 유발된 ADA 발생률은 12.8%였으며, ADA 양성이 PK, PD, 안전성에 미치는 영향은 거의 없었음 ·**(약동학)** Tmax 중앙값은 1~6시간, 45~120mg에서 용량 비례보다 조금 더 큰 기울기를 보임, AUC 1.27, Cmax 1.26. 축적은 거의 없었음(-6.61~15.7%), 반감기는 다회 투약군에서 3~4주로, 4주 요법을 뒷받침함 ·**(약력학)** TTR, RBP4 수치는 용량 의존적 감소를 보임
					[코호트 B] ION-682884 90mg 또는 위약(10:2)을 4주 간격 4회 투여(총 360mg)	4주 간격 4회		
					[코호트 C] ·코호트 A에서 최소 8명이 Day 57 안전성 평가 완료 후 진행 ·ION-682884 120mg 또는 위약 단일 SC 주사	단회		
					[코호트 E] ION-682884 60mg 또는 위약(10:2)을 4주 간격 4회 투여(총 240mg)	4주 간격 4회		

<제목>

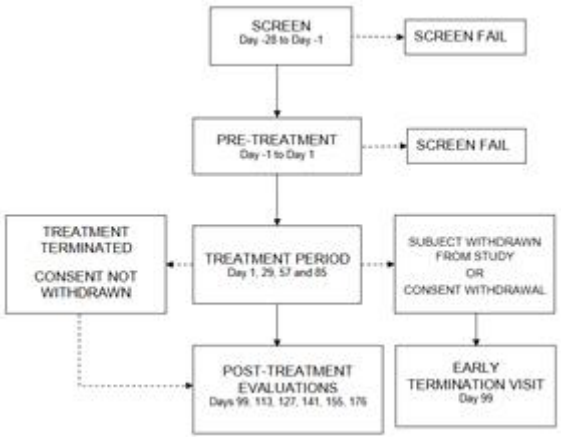
- A Phase 1/2 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of ION-682884, an Antisense Inhibitor of Transthyretin Production, in Healthy Volunteers and Patients with Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis

<시험 설계>

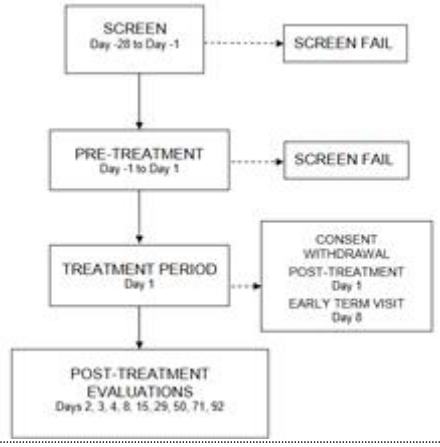
- 본 임상은 건강한 지원자를 대상으로 단일 센터에서 수행된 1/2상, 이중 맹검, 무작위 배정, 위약 대조, 용량 증량 연구임. 3개의 다회 투여 코호트(A, B, E)와 1개의 단일 투여 코호트(C)가 포함됨. 각 코호트에는 12명의 피험자가 포함되어있으며, 10명은 활성 약물, 2명은 위약을 무작위로 배정받음
- 참고로 해당 임상 프로토콜에는 hATTR 환자를 대상으로 하는 오픈 라벨, 다기관 코호트 D가 포함되어 있었으나 적합한 환자 부족으로 시작되지 않음
- 본 임상은 스크리닝, 치료 및 치료 후 추적 관찰 기간으로 구성됨. 각 피험자의 연구 참여 기간은 코호트 C의 경우 약 17주(4주 스크리닝 기간, Day 1 단일 투여, 13주 치료 후 추적 관찰), 코호트 A, B, E의 경우 약 29주(4주 스크리닝 기간, 12주 치료 기간, 13주 치료 후 평가 기간)이었음

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

코호트 A, B, E



코호트 C



- 다회 투여 코호트(A, B, E): 해당 코호트에 등록된 피험자는 4주 간격으로 총 12주(총 4회 투여) 동안 SC 투여함. 각 용량 코호트에서 처음 2명(sentinel)의 피험자(약물 1명:위약 1명 무작위 배정)는 동일한 날에 투여되었음. 안전성 위원회에서 결정한 바에 따라 48시간 관찰 후 주요 안전성 문제가 발견되지 않으면 나머지 10명의 피험자(약물 9명: 위약 1명 무작위 배정)의 투여가 진행됨
  · 각 다회 투여 코호트에서 첫 번째 용량 투여 후, 각 피험자는 안전성 위원회에서 결정한 허용 가능한 안전성 프로필로 Day 15 안전성 평가를 완료해야 추가 용량 투여 가능
  · 코호트 B: 코호트 A에서 최소 8명의 피험자가 Day 29 안전성 평가를 완료하고 안전성 프로필을 입증한 경우 진행
  · 코호트 E: 코호트 B에서 최소 8명의 피험자가 Day 29 안전성 평가를 완료하고 허용 가능한 안전성 프로필을 입증한 경우 진행
- 단일 투여 코호트(C): 코호트 C의 투여는 코호트 A에서 최소 8명의 피험자가 Day 57 안전성 평가를 완료하고 허용 가능한 안전성 프로필을 입증한 경우에만 진행. 다회 투여 코호트와 마찬가지로 처음 2명(sentinel)의 피험자는 동일날 투여하고 48시간 관찰 후 주요 안전성 문제가 발견되지 않으면 나머지 10명의 투여 진행함
- 투여된 ION-682884는 바이알(150mg/mL, 2mL) 제형이었으며, 모든 연구 참여자는 그 외 비타민 A의 권장 일일 섭취량(약 3000IU 또는 피험자가 거주하는 지역에서 구할 수 있는 가장 근접한 용량)을 매일 경구로 보충했음

Table 1: Study Drug Dosing Information

Cohort	Volume to Administer	Dose per Injection	Number of Doses	Total Dose
A	0.3 mL	45 mg ION-682884 or placebo	4	180 mg
B	0.6 mL	90 mg ION-682884 or placebo	4	360 mg
C	0.8 mL	120 mg ION-682884 or placebo	1	120 mg
E	0.4 mL	60 mg ION-682884 or placebo	4	240 mg

<시험 목적 및 평가 변수>

- 일차 목표: 건강한 피험자와 hATTR 환자에 ION-682884 단일 및 다회 SC 투여의 안전성, 내약성 평가
- 이차 목표: 건강한 피험자와 hATTR 환자에 ION-682884 단일 및 다회 SC 투여의 약동학 및 약력학 프로필 평가
- 탐색적 목표: hATTR 환자에게 ION-682884의 다회 투여가 QoL에 미치는 영향 평가

- 일차 평가 변수: 대상자의 안전성 검사 결과, AE, 동시 투여 약물, ECG 및 신체 검사 분석
- 이차 평가 변수: 대상자의 약동학 데이터(혈장 PK 및 요 배설) 및 약력학 데이터(TTR 및 RBP4 감소) 분석, 혈장·요 및 대변 샘플에서 대사 물질 식별 및 프로파일

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

- 탐색적 평가 변수: 오픈 라벨 hATTR 환자 코호트(코호트 E)에 대한 다음 항목의 베이스라인 대비 15주차 변화 : mNIS+7 점수, Norfolk QoL-DN 총점, 6WMT(6분 보행 검사), 10MWT(10미터 보행 검사), EQ-5d, SF-36 설문지 점수, COMPASS-31 설문지, 아밀로이드증 특정 QoL 설문지

<주요 선정기준>

- 18~65세의 건강한 남성(수술적 불임/금욕) 또는 가임 능력이 없는 여성(수술/폐경 상태)
- 체중 ≥ 50kg, BMI < 32kg/㎡
- 비타민 A 보충제 복용 의사 있음

<안전성 및 내약성 결과>

전체적으로 다회 투여군에서 위약 투여받은 3명(50%)이 4건의 TEAE를 보고했고, ION-682884를 투여받은 11명(36.7%)가 18건의 TEAE를 보고함. 모든 TEAE는 경증이였음. 단회 투여군에서 위약 투여받은 1명(50.0%)에서 1건의 TEAE가 보고되었고, ION-682884를 투여받은 4명(44.4%)에서 8건의 TEAE가 보고됨. 마찬가지로 모두 경증이었으며, 본 연구 중 사망, SAE, AE로 인해 치료 중단을 경험한 환자는 없었음

Table 14: Summary of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events

	Multiple-Dose Cohorts					Single-Dose Cohort	
	Placebo (N = 6)	ION-682884 45 mg (N = 10)	ION-682884 60 mg (N = 10)	ION-682884 90 mg (N = 10)	ION-682884 Total (N = 30)	Placebo (N = 2)	ION-682884 120 mg (N = 9)
Any AE	3 (50.0)	1 (10.0)	3 (30.0)	7 (70.0)	11 (36.7)	1 (50.0)	4 (44.4)
Any Drug-Related AE[a]	2 (33.3)	1 (10.0)	0	2 (20.0)	3 (10.0)	0	3 (33.3)
Any SAE	0	0	0	0	0	0	0
Discontinued due to AE	0	0	0	0	0	0	0
Highest severity of AE							
Mild	3 (50.0)	1 (10.0)	3 (30.0)	7 (70.0)	11 (36.7)	1 (50.0)	3 (33.3)
Moderate	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)

AE = adverse event; SAE = serious adverse event

- 다회 투여군: 2명 이상에서 발생한 TEAE는 ALT 증가 및 혈액 CPK(creatine phosphokinase) 증가였음. 위약군에는 2명 이상 발생한 TEAE가 없었음

Table 15: Treatment-Emergent Adverse Events Reported for 2 or More Subjects Treated with ION-682884 in Multiple-Dose Cohorts (Safety Population)

Treatment-Emergent Adverse Event	Placebo n (%) (N = 6)	ION-682884		
		45 mg n (%) (N =106)	60 mg n (%) (N = 10)	90 mg n (%) (N = 10)
Alanine aminotransferase increased	0	0	0	4 (40.0)
Blood creatine phosphokinase increased	1 (16.7)	0	0	4 (40.0)

- 단회 투여군: 2명 이상에서 발생한 TEAE는 두통이었음. 위약군에서는 마찬가지로 2명 이상에서 발생한 TEAE가 없었음

Table 16: Treatment-Emergent Adverse Events Reported for 2 or More Subjects Treated with ION-682884 in Single-Dose Cohort (Safety Population)

Treatment-Emergent Adverse Event	Placebo n (%) (N = 2)	ION-682884 120 mg n (%) (N = 9)
Headache	0	2 (22.2)

- 위의 실험실 수치 이상들(90mg군 중 2명 ALT가 ULN 3배 초과) 외에 임상적으로 유의미한 검사값 이상은 없었으며, 활력 징후, 신체 검사, 심전도 등 이상 없었음

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

- 면역원성 결과: 위약군 피험자는 모두 베이스라인에서 음성이었고, 치료 기간 내내 음성으로 유지됨. ION-682884 치료군에서 ADA 양성은 전체적으로 28.2%였고, 이 중 치료 유발 ADA는 5명(12.8%), 기존 ADA 항체 보유이며, 약물에 영향을 받지 않는(unaffected) 대상자는 6명(15.4%)이었음. ADA 양성으로 검사된 발생률은 용량별로 20.0%에서 33.3%까지 다양했음(Table 19)
  · (Table 20) 치료 유도 ADA를 가진 5명의 피험자는 지속적인 ADA 반응을 보였고, 일시적인 반응을 보인 대상자는 없었음
  · (Table 21) ADA 기존 항체를 가진 피험자의 영향으로 전산적인 발현 시점은 중앙값이 Day 1이었고, 전반적인 중앙 역가 값은 200이었고, 최고 역가 도달 시간 중앙값은 29일이었음

따라서, 해당 연구에서 전반적인 ADA 발생률은 낮았으며(12.8%), 15.4%의 대상자는 기존 항체를 가지고 있었지만 치료에는 영향을 받지 않았으며, 모든 ADA 반응은 비교적 낮은 역가의 지속적인 반응이었음. 전반적으로 ADA 양성이 PK, PD 또는 안전성 측면에 미치는 영향은 거의 없었음

Table 19: Summary of Overall Subject Immunogenicity Incidence and Incidence Rate by ADA Type (Safety Population, N=47)

IM Status	Statistics	ION-682884 45 mg (Cohort A) (N=10)	ION-682884 60 mg (Cohort E) (N=10)	ION-682884 90 mg (Cohort B) (N=10)	ION-682884 120 mg (Cohort C) (N=9)	Total ION-682884 (N=39)	Placebo (N=8)
Positive	N2/N1 (%)	3/10 (30.0%)	3/10 (30.0%)	2/10 (20.0%)	3/9 (33.3%)	11/39 (28.2%)	0/8 (0.0%)
Treatment-Emergent	N2/N1 (%)	1/10 (10.0%)	1/10 (10.0%)	1/10 (10.0%)	2/9 (22.2%)	5/39 (12.8%)	0/8 (0.0%)
Treatment-Induced	N2/N1 (%)	1/10 (10.0%)	1/10 (10.0%)	1/10 (10.0%)	2/9 (22.2%)	5/39 (12.8%)	0/8 (0.0%)
Treatment-Boosted	N2/N1 (%)	0/10 (0.0%)	0/10 (0.0%)	0/10 (0.0%)	0/9 (0.0%)	0/39 (0.0%)	0/8 (0.0%)
Treatment-Unaffected	N2/N1 (%)	2/10 (20.0%)	2/10 (20.0%)	1/10 (10.0%)	1/9 (11.1%)	6/39 (15.4%)	0/8 (0.0%)
Subjects with Pre-Existing ADA	N2/N1 (%)	2/10 (20.0%)	2/10 (20.0%)	1/10 (10.0%)	1/9 (11.1%)	6/39 (15.4%)	0/8 (0.0%)
Negative	N2/N1 (%)	7/10 (70.0%)	7/10 (70.0%)	8/10 (80.0%)	6/9 (66.7%)	28/39 (71.8%)	8/8 (100.0%)
Baseline Negative	N2/N1 (%)	7/10 (70.0%)	7/10 (70.0%)	8/10 (80.0%)	6/9 (66.7%)	28/39 (71.8%)	8/8 (100.0%)
Baseline Positive	N2/N1 (%)	0/10 (0.0%)	0/10 (0.0%)	0/10 (0.0%)	0/9 (0.0%)	0/39 (0.0%)	0/8 (0.0%)
Unknown	N2/N1 (%)	0/10 (0.0%)	0/10 (0.0%)	0/10 (0.0%)	0/9 (0.0%)	0/39 (0.0%)	0/8 (0.0%)

IM = Immunogenicity; ADA = Antidrug antibody.
N1 = Number of patients evaluated for immunogenicity.
N2 = Number of patients with IM status identified as positive, negative, or unknown, as applicable.

Table 20: Summary of Overall Subject Immunogenicity Incidence and Incidence Rate by ADA Characteristic (Safety Population, N = 47)

IM Status	Statistics	ION-682884 45 mg (Cohort A) (N=10)	ION-682884 60 mg (Cohort E) (N=10)	ION-682884 90 mg (Cohort B) (N=10)	ION-682884 120 mg (Cohort C) (N=9)	Total ION-682884 (N=39)	Placebo (N=8)
Treatment-Induced ADA	N2/N1 (%)	1/10 (10.0%)	1/10 (10.0%)	1/10 (10.0%)	2/9 (22.2%)	5/39 (12.8%)	0/8 (0.0%)
Transient	N2/N1 (%)	0/10 (0.0%)	0/10 (0.0%)	0/10 (0.0%)	0/9 (0.0%)	0/39 (0.0%)	0/8 (0.0%)
Persistent	N2/N1 (%)	1/10 (10.0%)	1/10 (10.0%)	1/10 (10.0%)	2/9 (22.2%)	5/39 (12.8%)	0/8 (0.0%)

Table 21: Summary Statistics of Onset and Peak Titer of the ADA Response in Subjects with Positive Subject Immunogenicity Status (Safety Population, N = 47)

IM Status	Statistics	ION-682884 45 mg (Cohort A) (N=10)	ION-682884 60 mg (Cohort E) (N=10)	ION-682884 90 mg (Cohort B) (N=10)	ION-682884 120 mg (Cohort C) (N=9)	Total ION-682884 (N=39)	Placebo (N=8)
Onset (days)	n	3	3	2	3	11	0
	Median (P25, P75)	1.00 (1.00, 99.0)	1.00 (1.00, 29.0)	8.00 (1.00, 15.0)	15.0 (1.00, 94.0)	1.00 (1.00, 29.0)	NA (NA, NA)
	Min, Max	1.00, 99.0	1.00, 29.0	1.00, 15.0	1.00, 94.0	1.00, 99.0	NA, NA
Peak Titer	n	3	3	2	3	11	0
	Median (P25, P75)	200 (50.0, 800)	200 (200, 400)	850 (100, 1600)	800 (50.0, 800)	200 (100, 800)	NA (NA, NA)
	Min, Max	50.0, 800	200, 400	100, 1600	50.0, 800	50.0, 1600	NA, NA
Time to Reach Peak Titer	n	3	3	2	3	11	0
	Median (P25, P75)	29.0 (29.0, 99.0)	29.0 (29.0, 176)	15.0 (1.00, 29.0)	29.0 (1.00, 94.0)	29.0 (29.0, 94.0)	NA (NA, NA)
	Min, Max	29.0, 99.0	29.0, 176	1.00, 29.0	1.00, 94.0	1.00, 176	NA, NA

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

<약동학 및 약력학 결과>

아래 그림 3과 4는 다회 용량 코호트에서 첫 번째 또는 단일 용량 투여 후, 그리고 마지막 용량 투여 후 24시간 및 전체 프로파일에 걸친 혈장 내 중앙 ION-682884-eq 농도를 보여줌. ION-682884 혈장 농도-시간 프로파일은 용량 의존적인 것으로 보이며, ION-682884는 피하 투여 후 빠르게 전신 순환에 흡수되어 몇 시간 이내 Cmax에 도달함

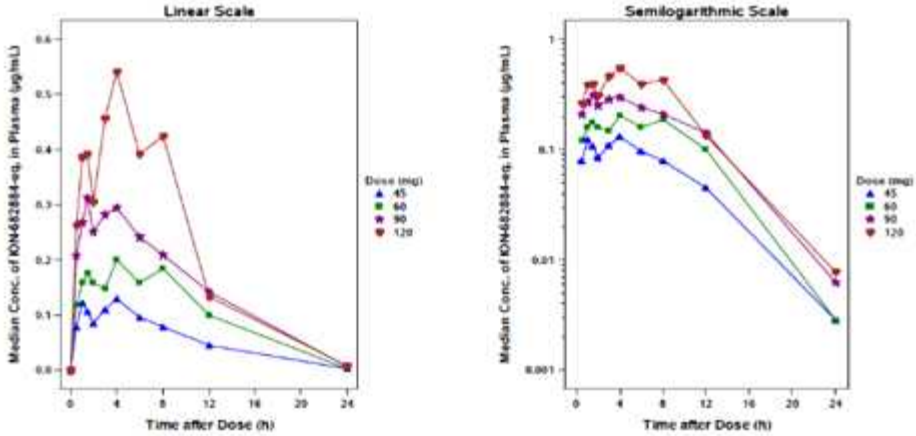


Figure 3: Median Plasma Concentrations of ION-682884-Equivalent vs. Time (24-Hour Profile) by Dose following the Single/First SC Administration (Linear and Semilogarithmic Scale)

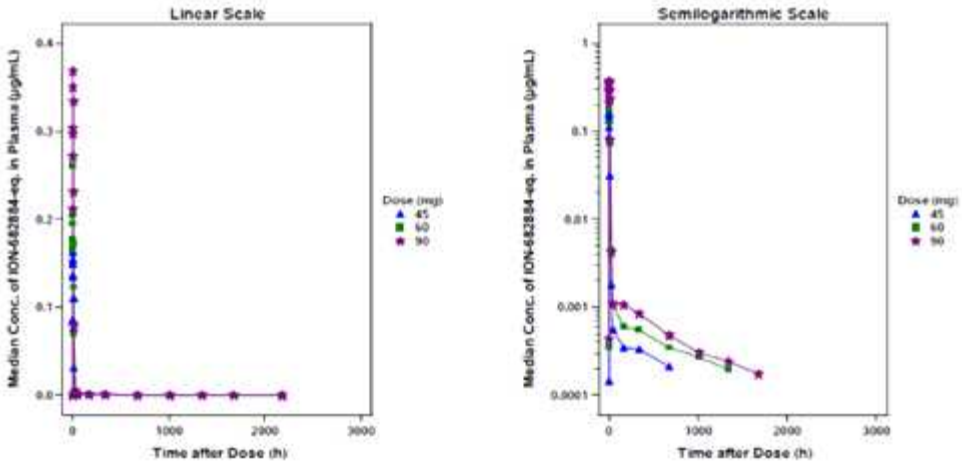


Figure 4: Median Plasma Concentrations of ION-682884-Equivalent vs. Time (Full Profile) by Dose following the Last SC Administration in the Multiple-Dose Cohorts (Linear and Semilogarithmic Scale)

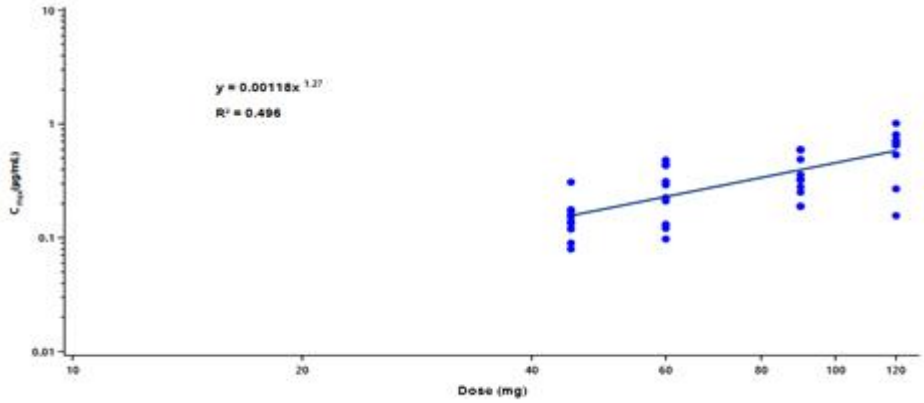
- SC 투여 후 모든 평가 코호트에서 Tmax 중앙값은 1~6시간이었음. Cmax와 AUC는 단회 및 다회 용량 코호트에서 용량 범위에 걸쳐 용량 비례정도보다 조금 더 높게 증가함. 아래 그림에서 보이다시피 45mg에서 120mg의 용량 범위에서 기울기는 Cmax와 AUC 각각 1.27와 1.26이었음
- 모든 용량의 코호트에서 Q4W SC 후 평균 AUC는 첫 번째 용량과 비교하여 거의 증가하지 않았으며(-6.61~15.7%), Cmax는 85일차가 1일차 대비 20~50% 더 높게 관찰되는데, 이는 주사 부위의 차이(1일차는 팔, 85일차 복부 피하 주사) 때문일 가능성이 높음
- 말기 제거 단계 분석 결과, 다회 용량 투여 후 약 3~4주, 단일 용량 120mg 투여 후 약 3주의 겉보기 말기 제거 반감기를 보였으며, 이는 4주 요법 사용을 뒷받침했음
- 전반적으로 PK 매개변수에서 개인 간 변동성은 중간 정도였으며, 기하 평균 %CV는 일반적으로 20~70% 범위였음

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

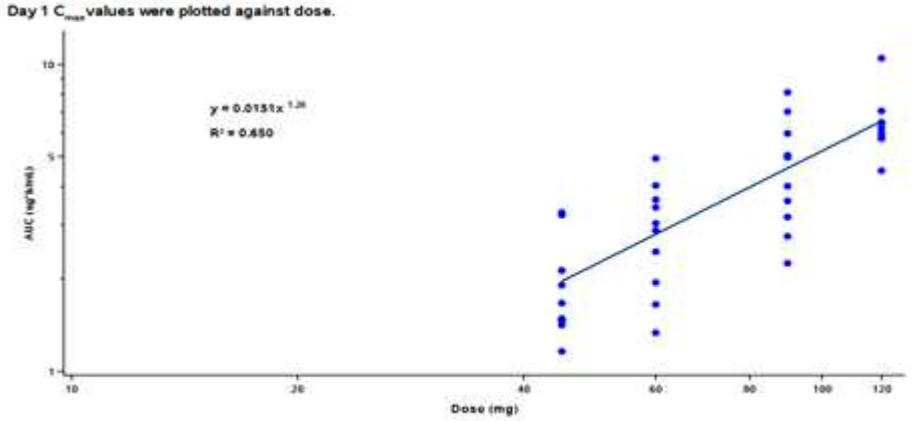
Table 11: Summary of Plasma Pharmacokinetic Parameters of ION-682884-Equivalent in Healthy Subjects

Cohort	Dose[a] (mg)	Study Day	N	C_{max} (ug/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-24h} (ug*h/mL)	AUC_{τ}[b] (ug*h/mL)	%AUC_{extr} (%)	CL_{0-24h}/F[c] (L/h)	CL_{ss}/F[d] (L/h)	V_z/F (L)	$t_{1/2\lambda z}$[e] (day)
A	45	1	10	0.143 (39.3)	2.01 (1.00, 4.00)	1.21 (24.1)	NC	NC	37.3 (24.1)	NC	NC	NC
A	45	85	10	0.215 (66.1)	3.00 (1.00, 3.00)	1.40 (35.4)	1.81 (36.3)	NC	32.1 (35.4)	24.8 (36.3)	18662 (64.0)	22.0 (72.1)
E	60	1	10	0.239 (62.6)	6.00 (3.00, 12.0)	2.42 (43.2)	NC	NC	24.8 (43.2)	NC	NC	NC
E	60	85	10	0.282 (74.5)	1.00 (1.00, 3.00)	2.26 (47.5)	2.73 (43.2)	NC	26.6 (47.5)	22.0 (43.2)	22115 (55.3)	30.6 (33.9)
B	90	1	10	0.332 (43.6)	2.25 (1.00, 6.00)	3.26 (33.5)	NC	NC	27.6 (33.5)	NC	NC	NC
B	90	85	10	0.471 (69.5)	3.00 (1.00, 8.00)	3.64 (49.8)	4.35 (43.2)	NC	24.7 (49.8)	20.7 (43.2)	15664 (24.7)	24.3 (30.8)
C	120	1	9	0.542 (65.0)	4.00 (1.00, 8.00)	4.93 (42.7)	6.78 (20.3)	2.29 (54.5)	24.3 (42.7)	17.7 (20.3)	11137 (40.8)	18.2 (40.0)

Data presented are geometric mean (geometric %CV) except T_{max}, which is presented as median (minimum, maximum).
N = number of subjects; NC= not calculated
[a] Cohort C received a single dose, Cohorts A, B, and E were dosed once monthly
[b] τ is 672 h for Cohorts A, B, and E, while $AUC_{0-\infty}$ was presented for Cohort C
[c] CL_{0-24h}/F = Actual Dose/AUC_{0-24h}
[d] CL_{ss}/F = Actual Dose/AUC_{τ} for Cohorts A, B, and E, while CL/F was presented for Cohort C
[e] Subject's $t_{1/2\lambda z}$ was not included in descriptive statistics if the r-square adjusted < 0.8 or less than 3 data points in the elimination phase because λz cannot be accurately defined.



Day 1 C_{max} values were plotted against dose.



AUC_{τ} was used for the 45, 60, and 90 mg multiple dose cohorts, while $AUC_{0-\infty}$ was used for the 120 mg single dose cohort.

- 뇨 배설: 투여 후 첫 24시간 이내 배설된 full length ASO는 투여 용량의 1% 미만이었고, 또한 투여 용량에 독립적이었음.

단계	시험번호	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과

Table 12: Summary of Urine Pharmacokinetic Parameters of ION-682884-Equivalent in Healthy Subjects

Cohort	Dose[a] (mg)	Study Day	N	$Ae_{0\text{-}24h}$[b] (ug)	% Dose Excreted (%)	CLr[c] (mL/h)
A	45	1	10	17.0 (54.1)	0.0377 (54.1)	14.1 (57.1)
		85	10	40.6 (38.0)	0.0903 (38.0)	29.0 (61.4)
E	60	1	10	23.5 (62.3)	0.0392 (62.3)	9.72 (56.2)
		85	10	68.3 (57.2)	0.114 (57.2)	30.3 (36.4)
B	90	1	10	29.9 (146)	0.0332 (146)	9.16 (157)
		85	9	133 (33.8)	0.147 (33.8)	37.4 (37.7)
C	120	1	9	87.4 (87.9)	0.0728 (87.9)	17.7 (90.9)

Data presented are geometric mean (geometric %CV).
N = number of subjects
[a] Cohorts C received a single dose, Cohorts A, B and E were dosed once monthly
[b] $Ae_{0\text{-}24h}$ = amount excreted in the urine over a 24-hour period (i.e., 0 to 24 hours)
[c] CLr = renal clearance over a 24-hour period (i.e., 0 to 24 hours)

- 대사: 대사 혈장 샘플은 코호트 B(90mg ION-682884 다회 투여)의 85일차 투여 전(최저 농도) 및 투여 2시간 후(최고 농도) 시점에 분석되었고, non-validated HPLC-MS/MS 방법을 사용하여 각 full-length oligonucleotide들(fully conjugated ION-682884, ION-682884 with 1, 2, or 3 GalNAc sugar deletions, and unconjugated ION-682884)의 상대 노출을 평가함. 전임상에서 확인된 바와 같이, 혈장에서 가장 풍부한 full-length oligonucleotide는 모약물(ION-682884)였고, 그 외 대사체들은 1% 이하를 차지함. ION-682884은 ASGPR 수용체(아시아로글리코단백질 수용체)를 통해 간세포에 선택적으로 흡수됨. full-length oligonucleotide 대사 물질 프로파일 결과 인체 혈장에서 85일차에 투약 2시간 후 수집된 샘플에서 full-length oligonucleotide가 100%를 차지했으며, 13주 치료 동안 endo- 혹은 exonuclease 매개 대사와 관련된 짧은 대사 체들은 검출되지 않았음. 투여 전 샘플에서 올리고뉴클레오타이드 피크가 검출되지 않아 모약물 또는 대사체의 눈에 띄는 축적은 없는 것으로 나타남. 혈장 내 짧은 대사체의 축적이 없는 것은 조직 내 nuclease 매개 대사가 속도 제한 단계이며, 짧은 올리고뉴클레오타이드들이 생성되면 혈장이나 조직 단백질에 결합력이 낮아 소변으로 빠르게 제거된다는 전임상 연구 결과를 뒷받침함

Table 13: Summary of Concentrations and Abundance of Each Full-Length Oligonucleotide Species in Plasma at Selected Time Points following 90 mg ION-682884 Q4W for 13 Weeks in Healthy Subjects

Cohort	Dose	Study Day	Time Point	Analyte	N	Analyte Conc. (nM)	Percent Abundance (%)
B	90 mg	85	Pre-dose	ION-682884	10	BLQ	NC
				ION-682884-1GalNAc	10	BLQ	NC
				ION-682884-2GalNAc	10	BLQ	NC
				ION-682884-3GalNAc	10	BLQ	NC
				Unconjugated ION-682884	10	BLQ	NC
				Total Full-Length	10	BLQ	NC
			2 hr	ION-682884	10	45.5 ± 32.9	99.1 ± 1.19
				ION-682884-1GalNAc	10	BLQ[a]	0.898 ± 1.19
				ION-682884-2GalNAc	10	BLQ	0.00 ± 0.00
				ION-682884-3GalNAc	10	BLQ	0.00 ± 0.00
				Unconjugated ION-682884	10	BLQ	0.00 ± 0.00
				Total Full-Length	10	46.2 ± 33.7	100 ± 0.00

Data presented are mean ± standard deviation.
BLQ = below the lower limit of quantification (LLOQ), where LLOQ = 1nM; N = number of samples;
NC = not calculated; Q4W = every four weeks
Note: Total Full-Length is 'BLQ' when all 5 analytes are BLQ

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

- 약력학 결과: 다회 투약군에서, 45mg 투여 시 15일차의 TTR 절대 변화를 제외하고, TTR과 RBP4(레티놀 결합 단백질) 모두 위약과 비교하여 ION-682884의 모든 용량에서 베이스라인 대비 통계적으로 유의미한 감소를 보였으며, 8일차부터 마지막 측정 시점인 176일차까지 지속됨
  · TTR 변화: 마지막 투여 후 2주(99일차)에 45, 60, 90mg 치료군에서 베이스라인 대비 변화는 각각 -86%, -91%, -94%였음
  · RBP4 변화: 마지막 투여 후 2주(99일차)에 45, 60, 90mg 치료군에서 베이스라인 대비 변화는 각각 -77%, -79%, -84%였음

TTR 변화

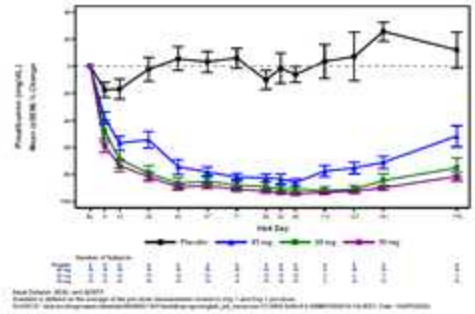


Figure 5: Mean (± SEM) Percent Change from Baseline in TTR (Prealbumin) Over Time for Multiple-Dose Cohorts (Full Analysis Set)

RBP4 변화

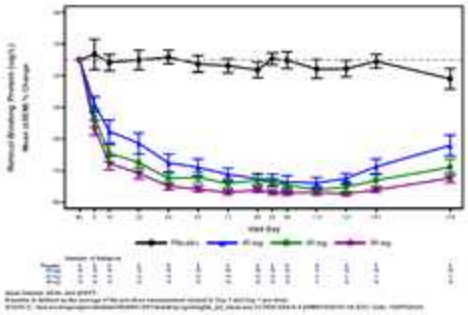


Figure 6: Mean (± SEM) Percent Change from Baseline in RBP4 (Retinol Binding Protein) Over Time for Multiple-Dose Cohorts (Full Analysis Set)

- 노출-반응 분석: TTR 수치(% 기준선)와 ION-682884 혈장 농도 간의 노출-반응 관계를 29일차에 수행되었고, IC50은 0.0746±0.0339ng/mL였음
- 심장 전기생리학: 단회 및 다회 투여 코흐트 통합 분석 결과, ION-682884의 혈장 농도와 베이스라인 대비 QTcF 변화 사이에 완만한 기울기가 관찰되었음. 모델이 예측한 ΔΔ(placebo-corrected change-from-baseline)QTcF는 120mg군(기하평균 Cmax 503ng/mL)의 경우 1.59ms(90% CI: -5.45 ~ 8.63), 90mg군(기하평균 Cmax 471ng/mL)은 1.53ms(90% CI: -5.49 ~ 8.55)로, ION-682884의 혈장 농도가 약 925ng/mL까지 신뢰구간 상한선인 10ms를 초과할 가능성은 배제되는 결과가 관찰됨

Figure 14.2.3.1.2 Change-from-baseline QTcF (ΔQTcF) across timepoint with statistical modeling (MD cohorts) (QT/QTc set)

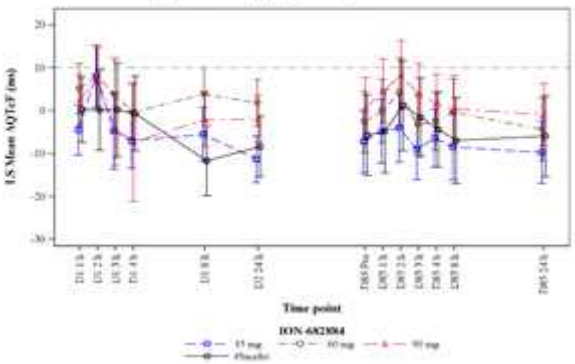


Figure 14.2.5.1.2 Placebo-corrected change-from-baseline QTcF (ΔΔQTcF) across timepoints with statistical modeling (MD cohorts) (QT/QTc set)

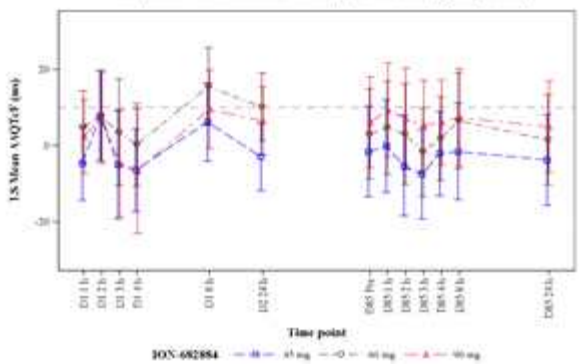


Table 14.1.13.3 Predicted ΔΔQTcF interval at geometric mean peak ION-682884 concentration (Pooled SD and MD) (PK/QTc set)

Treatment	Geometric Mean C_{max} of ION-682884 (ng/mL)	ΔΔQTcF Estimate (ms) (90% CI)
45 mg	212.6	1.05 (-5.87, 7.97)
60 mg	281.8	1.18 (-5.75, 8.11)
90 mg	471.0	1.53 (-5.49, 8.55)
120 mg	503.3	1.59 (-5.45, 8.63)
10 ms Threshold	925	2.37 (-5.26, 10.00)

Based on a linear mixed-effects model with ΔQTcF as the dependent variable, time-matched ION-682884 plasma concentration as an explanatory variate, centered baseline as an additional covariate, treatment (active = 1 or placebo = 0) and time as fixed effects, and a random intercept per subject.

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
1상	ION-682884-CS20 '20.3.2.~ '20.9.10. report '22.5.9.	건강한 일본 대상자에서 ION-682884 단회 투약 후 안전성, 약동학, 약력학 평가	이중 맹검 무작위 배정 위약 대조, 단일 센터	건강한 일본 대상자	- 코호트 A: 45mg ION-682884 또는 위약 SC(6:2) - 코호트 B: 60mg ION-682884 또는 위약 SC(6:2) - 코호트 C: 90mg ION-682884 또는 위약 SC(6:2)	단회	**<안전성>** ·안전성 및 내약성 **<약동학>** ·혈장 PK **<약력학>** ·TTR, RBP4 변화	·ION-682884군은 3명(16.7%)의 환자에서 TEAE가 보고되었으며, 약물 관련 부작용은 없었고 전부 경증이었음 ·Tmax는 1.5~2시간이었고 반감기는 2~3주였음 ·모든 용량군에서 베이스라인 대비 유의미한 TTR, RBP4 감소를 보임

<제목>

- A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Study to Assess Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Single-Ascending and Multiple Doses of ION-682884 in Healthy Japanese Participants

<시험설계>

- 건강한 일본 참가자를 대상으로 진행된 1상, 이중 맹검, 무작위 배정, 위약 대조 임상. 본 임상에는 3개의 단일 용량 증량 코호트(45, 60, 90mg ION-682884)가 포함, 각 코호트에는 ION-682884 투약 6명: 위약 2명으로 무작위 배정된 8명의 대상자 포함 예정임
- 각 코호트 Day 1에 ION-682884 또는 위약을 1명씩 투여받고 48시간 관찰 후 주요 안전성 문제가 관찰되지 않으면 해당 코호트의 나머지 피험자에게 투여 진행함. 다음 증량된 용량의 코호트는 이전 코호트의 피험자가 투여를 완료하고 허용 가능한 안전성 프로필로 Day 8 임상 및 실험실 안전성 평가가 완료되었을 때 진행됨. 각 피험자 참여 기간은 4주 스크리닝 기간, Day 1의 단일 용량, 13주 치료 후 추적 관찰 기간이 포함되어 총 17주였음
- 본 임상에서 사용된 ION-682884는 바이알 제형이었음. 45, 60, 90mg 용량은 센터에서 SC로 투여됨. 모든 연구 참가자는 비타민 A의 권장 일일 허용량 약 3000IU 혹은 거주 지역에서 가장 근접한 용량을 매일 경구 보충함

Table 1: Study Drug Dosing Information

Cohort	Volume to Administer	Dose per Injection	Number of Doses	Total Dose
A	0.3 mL	45 mg ION-682884 or placebo	1	45 mg
B	0.4 mL	60 mg ION-682884 or placebo	1	60 mg
C	0.6 mL	90 mg ION-682884 or placebo	1	90 mg

<목적 및 평가 항목>

- 1차: 건강한 일본 참여자에서 ION-682884 단회 투약의 안전성과 내약성 평가
- 탐색적: 건강한 일본 참여자에게 ION-682884 단회 투약의 약동학 및 약력학 프로필 평가

<주요 선정 기준>

- 20~65세의 가임력이 없는(수술적 불임/폐경/남성의 경우 추가로 금욕) 건강한 일본인 남성 또는 여성
- 체중 ≥ 50kg, BMI < 32kg/㎡
- 비타민 A 보충제 복용 의사가 있음

<시험대상자 베이스라인>

- 총 95명의 대상자가 스크리닝 되었으며, 최종적으로 24명의 대상자가 무작위 배정이 되었음. 각각 6명씩

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

ION-682884 45, 60, 90mg를 투여받았고 6명은 위약을 투여받음. 24명 모두 치료와 치료 후 추적 관찰을 완료함

- 전체적으로 대상자의 58.3%가 남성(위약군 33.3%, ION-682884군 66.7%)였고, 평균 연령은 53.1세(위약군 55.2세, ION-682884군 52.4세)였음. BMI는 24.2kg/m²였음

<안전성·내약성 결과>

- 위약군의 2명(33.3%)에서 2건의 TEAE가 보고되었고, ION-682884군의 3명(16.7%, 모두 60mg)에서 3건의 TEAE가 보고됨. 모두 경증이었으며, 연구 중 사망, SAE, 부작용으로 인해 중단한 대상자는 없었음

Table 10: Overview of Treatment-Emergent Adverse Events

No. of Subjects with:	Placebo (N = 6) n (%)	ION-682884 45 mg (N = 6) n (%)	ION-682884 60 mg (N = 6) n (%)	ION-682884 90 mg (N = 6) n (%)	ION-682884 Total (N = 18) n (%)
At least 1 AE	2 (33.3)	0	3 (50.0)	0	3 (16.7)
Any Drug-Related AE[a]	0	0	0	0	0
Any SAE	0	0	0	0	0
Discontinued due to AE	0	0	0	0	0
Highest severity of AE					
Mild	2 (33.3)	0	3 (50.0)	0	3 (16.7)

- 위약군 2명에서 각각 주사 부위 출혈, 계절성 알레르기가 1명씩 보고되었고, ION-682884 60mg 군에서는 혈관 천자 부위 멍 2명, 혈관 천자 부위 감각 이상 1건, 총 3건이 TEAE로 보고됨. 중추 신경계 관련 이상반응이나 혈액학적 이상반응을 경험한 대상자는 없었음

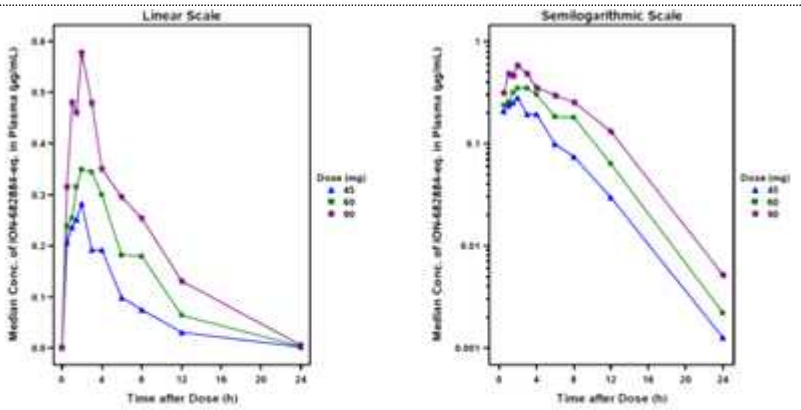
System Organ Class /MedDRA Preferred Term[1]	Placebo (N=6)		ION-682884 45 mg (N=6)		ION-682884 60 mg (N=6)		ION-682884 90 mg (N=6)		Total ION-682884 (N=18)	
	Subjects (%)	Events	Subjects (%)	Events	Subjects (%)	Events	Subjects (%)	Events	Subjects (%)	Events
Subjects Reporting at Least One Adverse Event	2 (33.3)	2	0 (0.0)	0	3 (50.0)	3	0 (0.0)	0	3 (16.7)	3
General disorders and administration site conditions	1 (16.7)	1	0 (0.0)	0	3 (50.0)	3	0 (0.0)	0	3 (16.7)	3
Vessel puncture site bruise	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (33.3)	2	0 (0.0)	0	2 (11.1)	2
Vessel puncture site paraesthesia	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	0 (0.0)	0	1 (5.6)	1
Injection site haemorrhage	1 (16.7)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
Immune system disorders	1 (16.7)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
Seasonal allergy	1 (16.7)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0

<약동학, 약력학 결과>

- 약동학 결과: ION-682884는 SC 투여 후 빠르게 전신 순환에 흡수되어 투여 후 Cmax에 도달하였고, 초기 상대적으로 빠른 소실 단계와 그 뒤를 잇는 느린 제거 단계를 보였음

단계	시험번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과

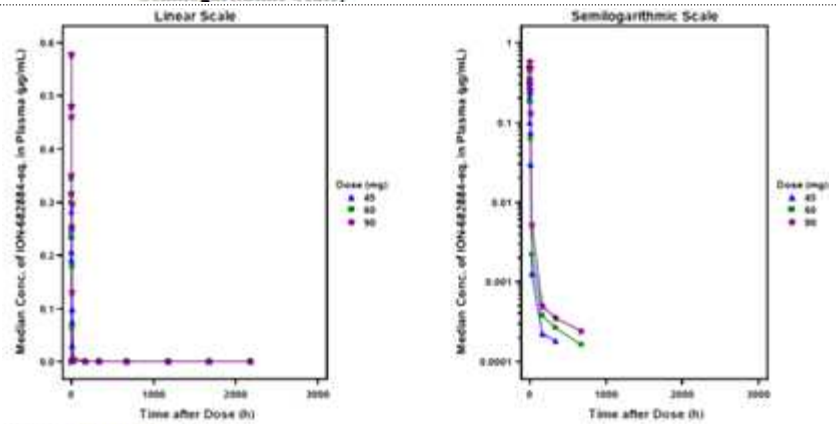
24시간



Source: Figure 14.2.2.1-1

Figure 2: Median Plasma Concentrations of ION-682884-Equivalent vs. Time (24-Hour Profile) by Dose following SC Administration (Linear and Semilogarithmic Scale)

전체 관찰 시간



Source: Figure 14.2.2.1-2

Figure 3: Median Plasma Concentrations of ION-682884-Equivalent vs. Time (Full Profile) by Dose following SC Administration (Linear and Semilogarithmic Scale)

- SC 투여 후 tmax 중앙값은 모든 코호트에서 1.75~2시간 범위였음. Cmax와 AUC는 용량 범위에서 비례하여 증가했으며, 45~90mg 범위에서 각각 기울기가 0.976, 1.25로 AUC는 용량 비례보다 약간 더 증가하였음. 단일 용량 투여 시 2~3주의 제거 반감기가 나타났으며, 이는 Q4W 용법을 뒷받침함. %CV는 30~70% 범위였음

Table 9: Summary of Plasma Pharmacokinetic Parameters of ION-682884-Equivalent in Healthy Subjects

Cohort	Dose (mg)	Study Day	N	C_{max} (ug/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-2h} (ug*h/mL)	AUC_{last}[a] (ug*h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ug*h/mL)	AUC_{0-672h} (ug*h/mL)	%AUC_{extr} (%)	CL_{0-24h}/F[b] (L/h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)	$t_{1/2}$[c] (day)
A	45	1	6	0.307 (52.7)	1.75 (0.500, 2.00)	1.73 (34.4)	1.91 (31.7)	3.28 (NA)	1.92 (31.4)	3.33 (NA)	26.1 (34.4)	13.7 (NA)	8109 (NA)	17.1 (NA)
B	60	1	6	0.400 (48.8)	2.00 (1.50, 4.00)	2.92 (32.6)	3.18 (31.7)	3.91 (32.9)	3.19 (31.5)	2.57 (27.7)	20.5 (32.6)	15.3 (32.9)	7350 (8.95)	13.8 (42.0)
C	90	1	6	0.603 (76.7)	2.00 (1.50, 4.00)	4.20 (36.3)	4.72 (30.2)	5.20 (26.2)	4.70 (29.9)	2.43 (60.6)	21.4 (36.3)	17.3 (26.2)	12247 (64.9)	20.4 (35.9)

Input dataset: ADPP.
Data presented are geometric mean (geometric %coefficient of variation) except t_{max}, which is presented as median (minimum, maximum).
N = number of subjects; NA = not applicable.
[a] For AUC_{last}, T_{last} = 169 to 1175 h
[b] CL_{0-24h}/F = Actual Dose/AUC_{0-24h}
[c] Subjects were not included in descriptive statistics for λ_z-dependent PK parameters ($AUC_{0-\infty}$, %AUC_{extr}, CL/F, V_z/F, and $t_{1/2}$) if the r-square adjusted < 0.8 or less than 3 data points in the elimination phase because λ_z cannot be accurately defined (reported N= 1 to 3)

- 약력학 결과:

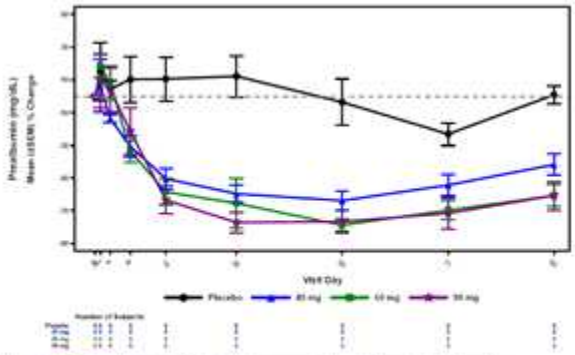
· TTR 변화: 모든 ION-682884 코호트에서 위약과 비교하여 베이스라인 대비 통계적으로 유의미한 감소를 보였으며, 15일차부터 마지막 측정 시점인 92일까지 지속됨. 최대 변화는 45mg 투여 시 -63.8%, 60mg 투여 시 -78.7%,

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

90mg 투여 시 -77.2%였음

· RBP4 변화: 마찬가지로 모든 용량군에서 통계적으로 유의미한 감소를 보였으며, 4일차부터 마지막 측정 시점인 92일차까지 지속됨. 최대 변화는 45mg 투여 시 -53.6%, 60mg 투여 시 -72.3%, 90mg 투여 시 -69.2%였음

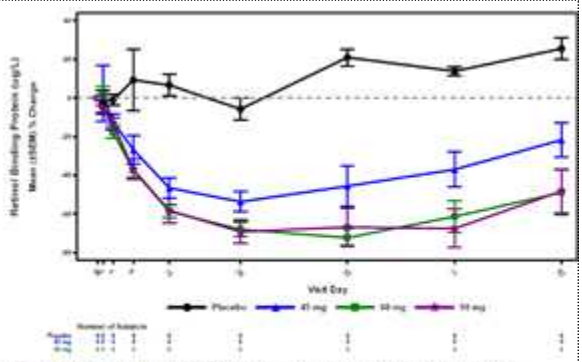
TTR 변화



Baseline was defined as the average of the pre-dose measurement closest to Day 1 and Day 1 pre-dose.
Source: Figure 14.2.1.1.1c

Figure 5: Mean (± SEM) Percent Change from Baseline in TTR (Prealbumin) Over Time (Full Analysis Set)

RBP4 변화



Baseline was defined as the average of the pre-dose measurement closest to Day 1 and Day 1 pre-dose.
Source: Figure 14.2.1.1.1c

Figure 7: Mean (± SEM) Percent Change from Baseline in RBP4 (Retinol Binding Protein) Over Time (Full Analysis Set)

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

- (ION-682884-CS1)

· 건강한 피험자에 45~120mg 에플론테르센 단회, 다회 SC 투여 후, tmax 중앙값은 1~6시간, t1/2는 18.2~30.6일이었음(약 3~4주). 85일차 기준 45mg 에플론테르센(n=12)를 투여받은 모든 환자의 겉보기 분포 용적(Vz/F) 평균값은 18662L, CL0-24h/F는 32.1L/h, tmax 중앙값은 3시간이었음. 45mg~120mg의 용량 범위에서 AUC와 Cmax는 용량 비례 증가보다 약간 높았으며, 각각의 기울기는 각각 1.27, 1.26이었음

Table 11: Summary of Plasma Pharmacokinetic Parameters of ION-682884-Equivalent in Healthy Subjects

Cohort	Dose[a] (mg)	Study Day	N	C_{max} (ug/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-24h} (ug*h/mL)	AUC_{τ}[b] (ug*h/mL)	$\%AUC_{extr}$ (%)	CL_{0-24h}/F[c] (L/h)	CL_{ss}/F[d] (L/h)	V_z/F (L)	$t_{1/2}$[e] (day)
A	45	1	10	0.143 (39.3)	2.01 (1.00, 4.00)	1.21 (24.1)	NC	NC	37.3 (24.1)	NC	NC	NC
A	45	85	10	0.215 (66.1)	3.00 (1.00, 3.00)	1.40 (35.4)	1.81 (36.3)	NC	32.1 (35.4)	24.8 (36.3)	18662 (64.0)	22.0 (72.1)
E	60	1	10	0.239 (62.6)	6.00 (3.00, 12.0)	2.42 (43.2)	NC	NC	24.8 (43.2)	NC	NC	NC
E	60	85	10	0.282 (74.5)	1.00 (1.00, 3.00)	2.26 (47.5)	2.73 (43.2)	NC	26.6 (47.5)	22.0 (43.2)	22115 (55.3)	30.6 (33.9)
B	90	1	10	0.332 (43.6)	2.25 (1.00, 6.00)	3.26 (33.5)	NC	NC	27.6 (33.5)	NC	NC	NC
B	90	85	10	0.471 (69.5)	3.00 (1.00, 8.00)	3.64 (49.8)	4.35 (43.2)	NC	24.7 (49.8)	20.7 (43.2)	15664 (24.7)	24.3 (30.8)
C	120	1	9	0.542 (65.0)	4.00 (1.00, 8.00)	4.93 (42.7)	6.78 (20.3)	2.29 (54.5)	24.3 (42.7)	17.7 (20.3)	11137 (40.8)	18.2 (40.0)

Data presented are geometric mean (geometric %CV) except T_{max}, which is presented as median (minimum, maximum).
N = number of subjects; NC= not calculated
[a] Cohort C received a single dose, Cohorts A, B, and E were dosed once monthly
[b] τ is 672 h for Cohorts A, B, and E, while $AUC_{0-\infty}$ was presented for Cohort C
[c] CL_{0-24h}/F = Actual Dose/AUC_{0-24h}
[d] CL_{ss}/F = Actual Dose/AUC_{τ} for Cohorts A, B, and E, while CL/F was presented for Cohort C
[e] Subject's $t_{1/2}$ was not included in descriptive statistics if the r-square adjusted < 0.8 or less than 3 data points in the elimination phase because λz cannot be accurately defined.

· 투여 후 첫 24시간 이내 배설된 full length ASO는 투여 용량의 1% 미만이었고, 배설된 용량 비율은 투여 용량에 독립적이었음. 또한 혈장 샘플에서 가장 풍부한 full-length oligonucleotide는 ION-682884였고(약 99%), 그 외 대사체들은 1% 이하를 차지하며, 이를 통해 혈장 내 짧은 대사체의 축적이 없는 것은 조직 내 nuclease 매개 대사가 속도 제한 단계이며, 짧은 올리고뉴클레오타이드들이 생성되면 혈장이나 조직 단백질에 결합력이 낮아 소변으로 빠르게 제거된다는 전임상 연구 결과를 뒷받침함

ION-682884-eq 소변 PK

Table 12: Summary of Urine Pharmacokinetic Parameters of ION-682884-Equivalent in Healthy Subjects

Cohort	Dose[a] (mg)	Study Day	N	Ae_{0-24}[b] (ug)	% Dose Excreted (%)	CLr[c] (mL/h)
A	45	1	10	17.0 (54.1)	0.0377 (54.1)	14.1 (57.1)
		85	10	40.6 (38.0)	0.0903 (38.0)	29.0 (61.4)
E	60	1	10	23.3 (62.3)	0.0392 (62.3)	9.72 (36.2)
		85	10	68.3 (57.2)	0.114 (57.2)	30.3 (36.4)
B	90	1	10	29.9 (146)	0.0332 (146)	9.16 (157)
		85	9	133 (33.8)	0.147 (33.8)	37.4 (37.7)
C	120	1	9	87.4 (87.9)	0.0728 (87.9)	17.7 (90.9)

Data presented are geometric mean (geometric %CV).
N = number of subjects
[a] Cohorts C received a single dose, Cohorts A, B and E were dosed once monthly
[b] Ae_{0-24} = amount excreted in the urine over a 24-hour period (i.e., 0 to 24 hours)
[c] CLr = renal clearance over a 24-hour period (i.e., 0 to 24 hours)

혈장 내 PK

Table 13: Summary of Concentrations and Abundance of Each Full-Length Oligonucleotide Species in Plasma at Selected Time Points following 90 mg ION-682884 Q4W for 13 Weeks in Healthy Subjects

Cohort	Dose	Study Day	Time Point	Analyte	N	Analyte Conc. (nM)	Percent Abundance (%)
B	90 mg	85	Pre-dose	ION-682884	10	BLQ	NC
				ION-682884-1GalNAc	10	BLQ	NC
				ION-682884-2GalNAc	10	BLQ	NC
				ION-682884-3GalNAc	10	BLQ	NC
				Unconjugated ION-682884	10	BLQ	NC
				Total Full-Length	10	BLQ	NC
			2 hr	ION-682884	10	45.5 ± 32.9	99.1 ± 1.19
				ION-682884-1GalNAc	10	BLQ[a]	0.898 ± 1.19
				ION-682884-2GalNAc	10	BLQ	0.00 ± 0.00
				ION-682884-3GalNAc	10	BLQ	0.00 ± 0.00
				Unconjugated ION-682884	10	BLQ	0.00 ± 0.00
				Total Full-Length	10	46.2 ± 33.7	100 ± 0.00

Data presented are mean ± standard deviation.
BLQ = below the lower limit of quantification (LLOQ), where LLOQ = 1nM; N = number of samples.
NC = not calculated; Q4W = every four weeks
Note: Total Full-Length = 'BLQ' when all 5 analytes are BLQ

· ION-682884를 투약한 11명(36.7%)에서 18건의 TEAE가 보고되었으며, 모든 TEAE는 경증이었음. 2명 이상에서 발생한 TEAE에는 ALT 증가 및 혈액 CPK 증가가 있었으며, 각각 4명에서 발생함. 검사값 중에는 90mg 투약군 중 2명에서 ALT가 ULN 3배 초과하였으며, 이 외의 임상적으로 유의미한 검사값 이상은 없었음

- (ION-682884-CS20)

· 건강한 일본인 피험자에 45~90mg 에플론테르센 단회 SC 투여 후, tmax 중앙값은 1.75~2시간, t1/2는 13.8~20.4일이었음(약 2~3주). 45mg 에플론테르센(n=6)을 투여받은 모든 환자의 겉보기 분포 용적(Vz/F) 평균값은 8109L, CL/F 평균값은 13.7L/h, tmax 중앙값은 1.75시간이었음. 45~90mg 용량 범위에서 Cmax는 기울기가 0.976로 용량 비례하였으나, AUC는 기울기가 1.25로 용량 비례보다 약간 증가하였음

Table 9: Summary of Plasma Pharmacokinetic Parameters of ION-682884-Equivalent in Healthy Subjects

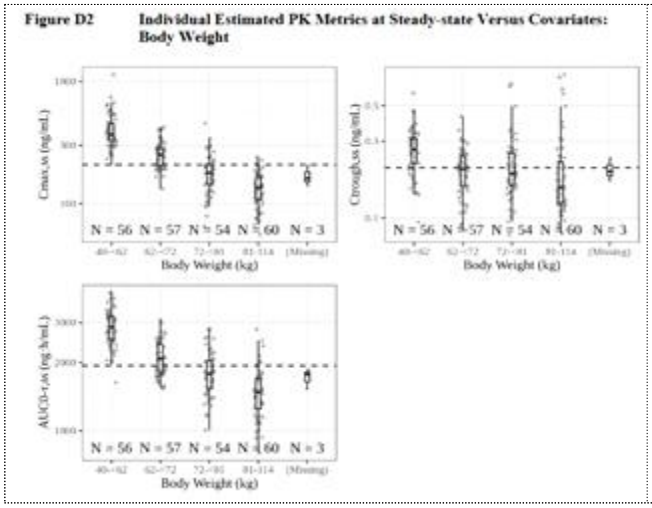
Cohort	Dose (mg)	Study Day	N	C_{max} (ug/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-24h} (ug*h/mL)	AUC_{last}[a] (ug*h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ug*h/mL)	AUC_{0-672h} (ug*h/mL)	$\%AUC_{extr}$ (%)	CL_{0-24h}/F[b] (L/h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)	$t_{1/2}$[c] (day)
A	45	1	6	0.307 (52.7)	1.75 (0.500, 2.00)	1.73 (34.4)	1.91 (31.7)	3.28 (NA)	1.92 (31.4)	3.33 (NA)	26.1 (34.4)	13.7 (NA)	8109 (NA)	17.1 (NA)
B	60	1	6	0.400 (48.8)	2.00 (1.50, 4.00)	2.92 (32.6)	3.18 (31.7)	3.91 (32.9)	3.19 (31.5)	2.57 (27.7)	20.5 (32.6)	15.3 (32.9)	7350 (8.95)	13.8 (42.0)
C	90	1	6	0.603 (76.7)	2.00 (1.50, 4.00)	4.20 (36.3)	4.72 (30.2)	5.20 (26.2)	4.70 (29.9)	2.43 (60.6)	21.4 (36.3)	17.3 (26.2)	12247 (64.9)	20.4 (35.9)

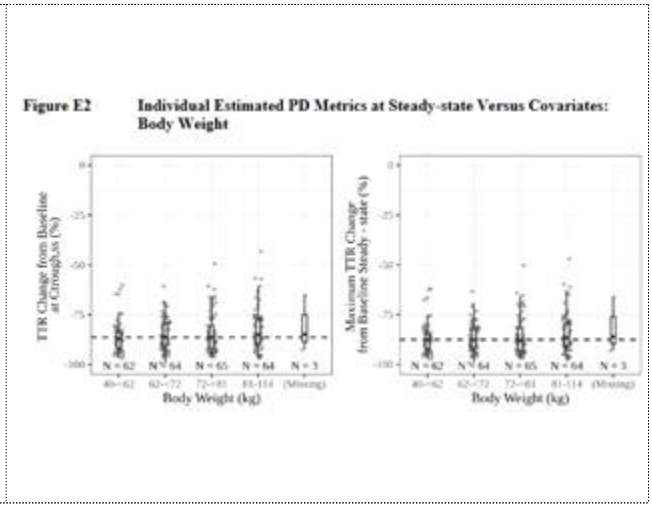
Input dataset: ADPP
Data presented are geometric mean (geometric %coefficient of variation) except t_{max}, which is presented as median (minimum, maximum).
N = number of subjects; NA = not applicable.
[a] For AUC_{last}, T_{last} = 169 to 1175 h
[b] CL_{0-24h}/F = Actual Dose/AUC_{0-24h}
[c] Subjects were not included in descriptive statistics for λ_z-dependent PK parameters ($AUC_{0-\infty}$, $\%AUC_{extr}$, CL/F, V_z/F, and $t_{1/2}$) if the r-square adjusted < 0.8 or less than 3 data points in the elimination phase because λ_z cannot be accurately defined (reported N= 1 to 3)

· ION-682884군의 3명(16.7%, 모두 60mg)에서 3건의 TEAE가 보고되었으며, 모두 경증이었음. 각각 혈관 천자 부위 멍 2명, 혈관 천자 부위 감각 이상 1건으로 보고됨

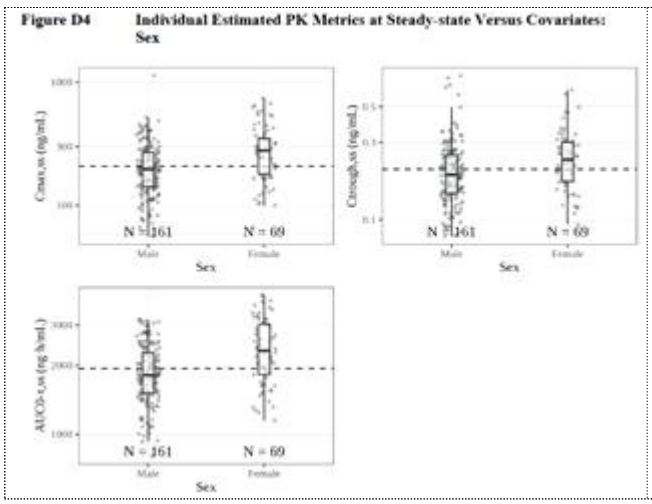
6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

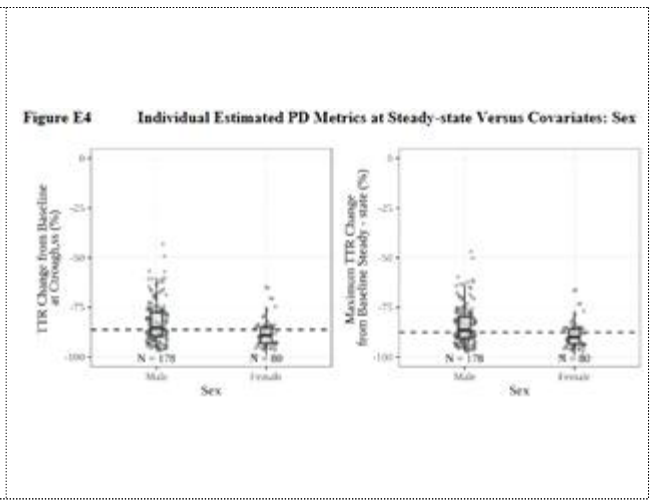
- (체중) 체중은 에플론테르센 PK에 영향을 미치는 가장 영향력 있는 인자로 확인되었다. 더 높은 체중은 CL/F, Q/F, Vc/F 및 Vp/F 증가와 흡수율 ka1 및 ka2 감소와 관련이 있었다. 체중이 70kg인 대조 시험대상자와 비교하여, 체중 분포의 10번째 백분위수, 즉, 체중이 52kg인 대상자는 47%더 높은 AUC,ss, 88% 더 높은 Cmax,ss, 그리고 22% 더 높은 Ctrough,ss를 보일 것으로 예상되며, 체중 분포의 90번째 백분위수, 즉 체중이 92kg인 시험대상자는 대조 시험대상자 대비 36% 더 낮은 AUC,ss와 46% 더 낮은 Cmax,ss와, 26% 더 낮은 Ctrough,ss를 보일 것으로 예상된다. 이와 일관되게 체중은 PD 모델 파라미터에 통계적으로 유의한 공변량으로 확인 되었으나, 그 차이가 미미하여 임상적으로 의미있는 것으로 간주되지 않음(이후 노출-반응 관계에 체중에 따른 유효성 평가 변수 간 차이도 미미하여, 체중에 따른 용량 조절은 필요 없을 것으로 검토됨)



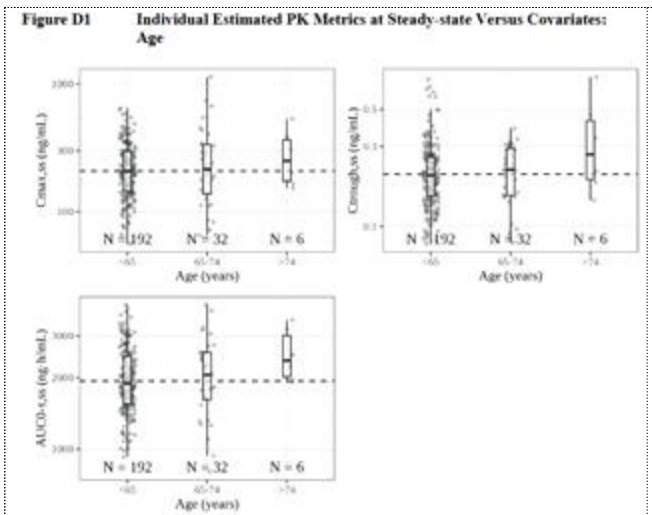


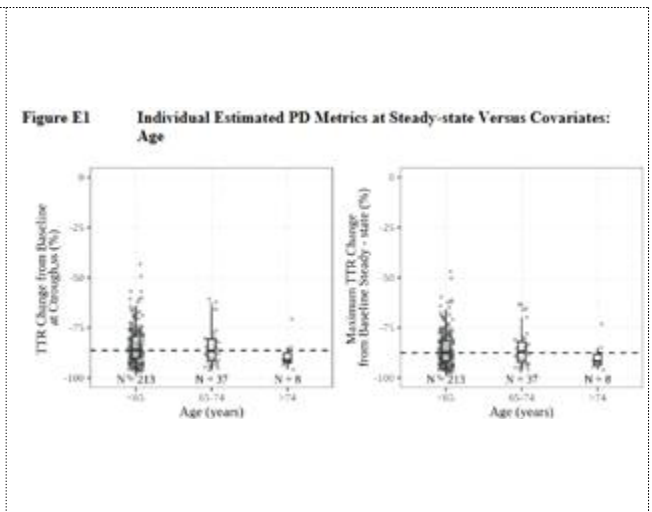
- (성별) PK 파라미터에서 여성이 남성보다 항정상태 노출이 약간 더 높았으며, 이는 여성(체중 중앙값 64.4kg)과 남성(체중 중앙값 74.5kg) 간 체중 차이에 기인한 것으로 보임. 성별은 PD 모델 파라미터에 대한 통계적으로 유의한 공변량으로 확인되지 않았으며, 결론적으로 성별에 따른 용량 조절은 필요하지 않음



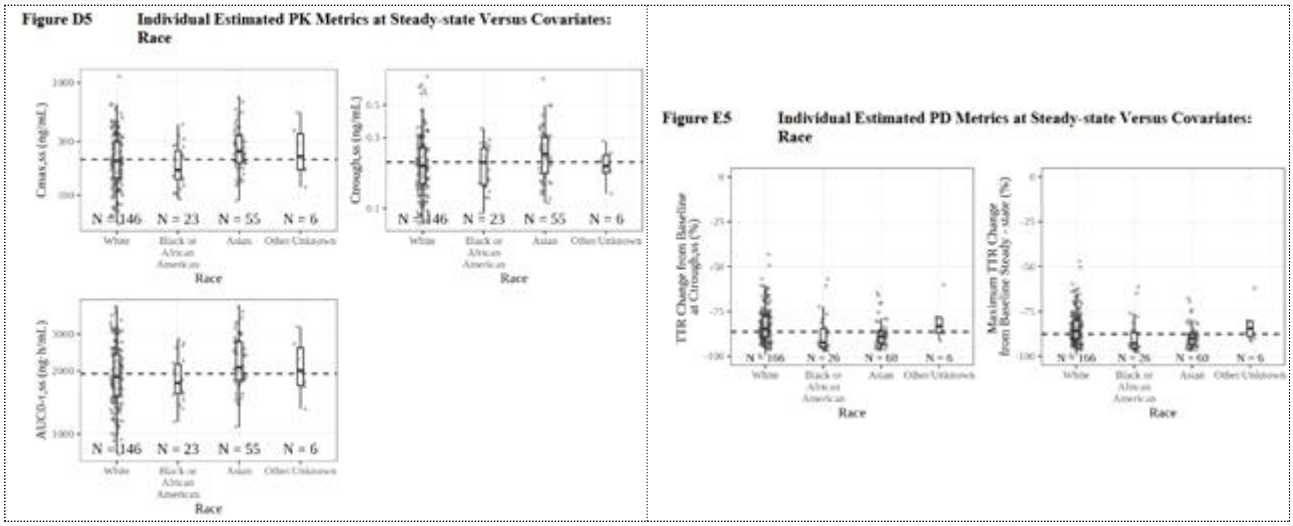


- (나이) PK 파라미터는 <65세와 65~74세 연령 범주에 대해 유사했으며, >75세 연령 범주의 경우 노출 중앙값은 다른 연령보다 약간 높았으나 대상자는 소수였음. 그룹 전반에서 노출 차이는 그룹 내 변동성에 비해 작았으며, 임상적으로 의미있는 것으로 간주되지 않았음. PD 모델 파라미터에 대해서도 같았고, 결론적으로 연령에 따른 용량 조절은 필요하지 않음

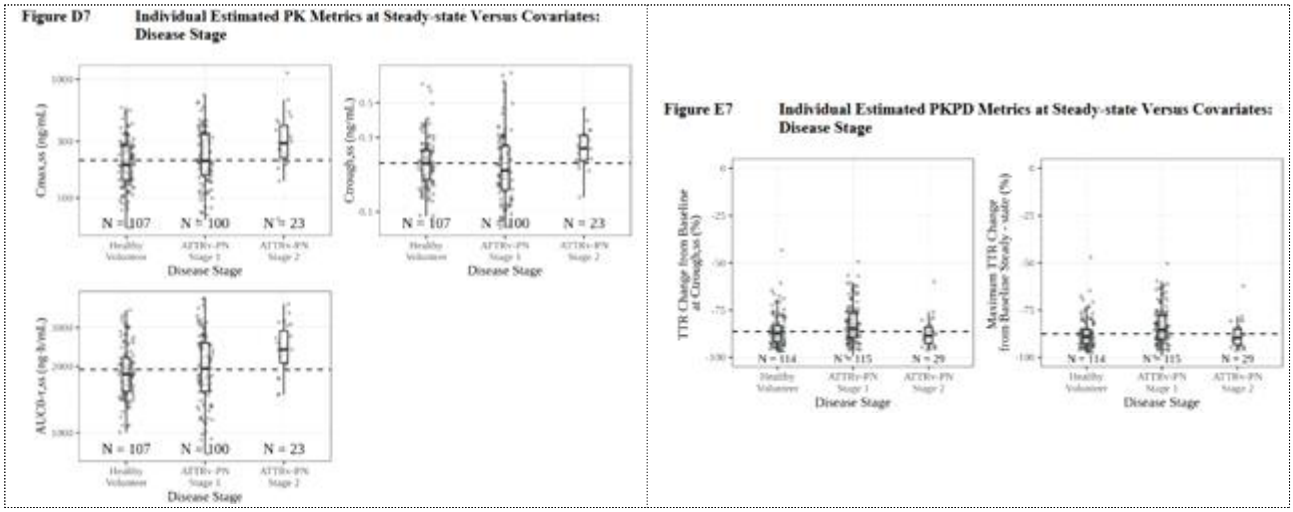




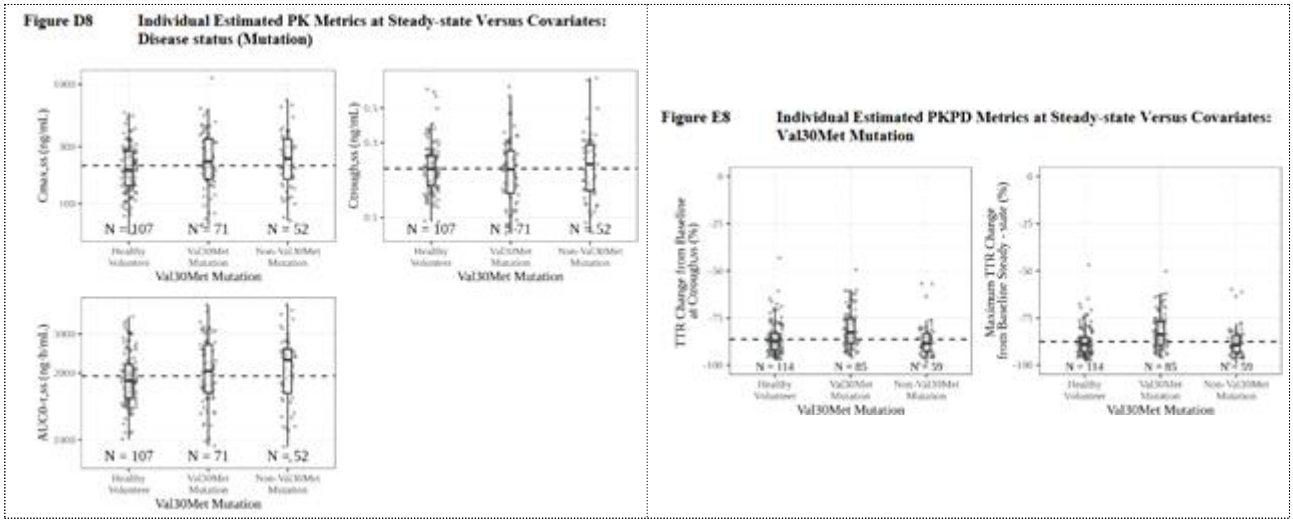
- (인종) 흑인 또는 아프리카계 미국인 인종의 시험 대상자는 백인, 아시아인 또는 기타의 인종 대비 CL/F가 더 낮았으며, 결과적으로 대조 시험대상자 대비 20% 더 높은 AUC,ss, 16%더 높은 Cmax,ss, 그리고 25% 더 높은 Ctrough,ss를 보였음. 하지만 PD 파라미터에서 다른 인종 대비 Ctrough에서 6% 더 높은 TTR 농도 감소를 보였으며, 따라서 인종이 PK 또는 PD에 미치는 영향은 임상적으로 의미있는 것으로 간주되지 않았다.



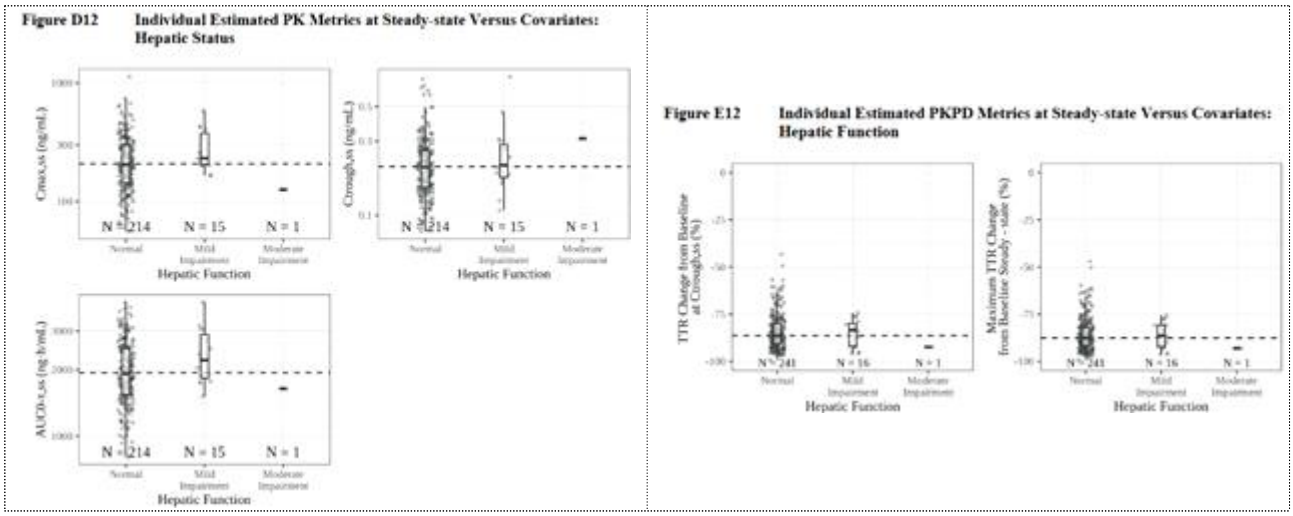
- (질병 특성) 질병 단계에 따른 PK 파라미터는 군간 유사했으며, 이와 일관되게 혈청 TTR 농도 감소도 유사했음. 따라서 통계적으로 유의한 공변량으로 확인되지 않았음



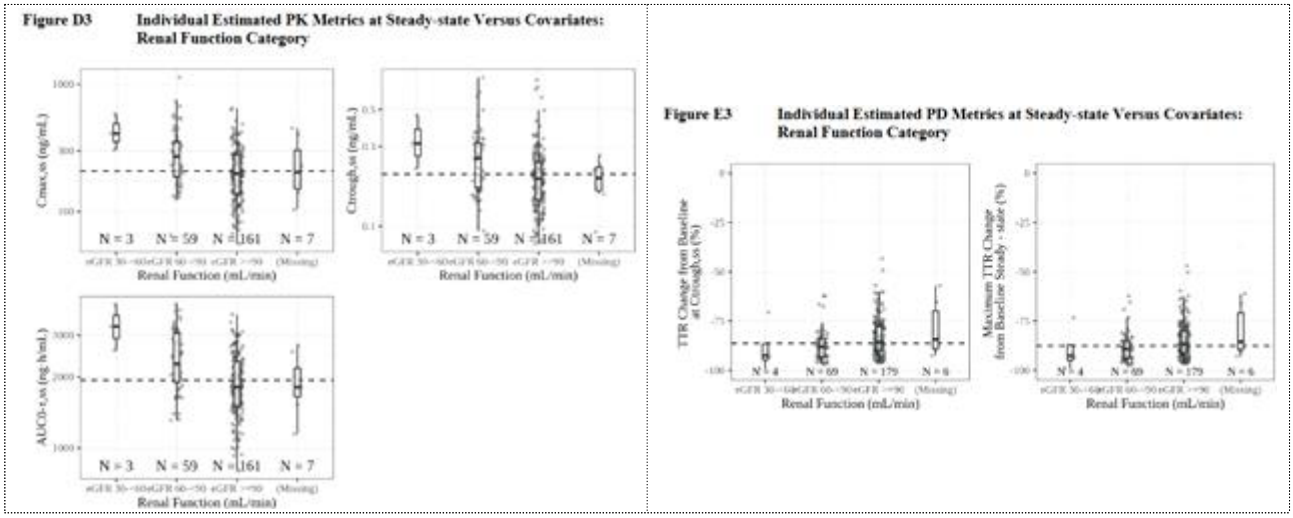
- (Val30Met 돌연변이 유무) 마찬가지로 PK와 PD 파라미터에 대해 유의한 차이는 보이지 않았으므로, Val30Met 돌연변이에 따른 용량 조절은 필요하지 않음



- (간장애) 경증 간장애 범주에 따른(중등증은 1명만 있어 평가 불가) PK 파라미터는 정상과 경증 간장애 대상자 간에 유사했으며, 이와 일관되게 혈청 TTR 농도의 감소는 정상 간기능 대상자와 경증 간장애 대상자 간에 유사했음. 결론적으로 경증 간장애 환자의 경우 용량 변경이 필요하지 않음(중등증, 중증 간장애 및 간이식 환자에 대한 시험 결과 없음)

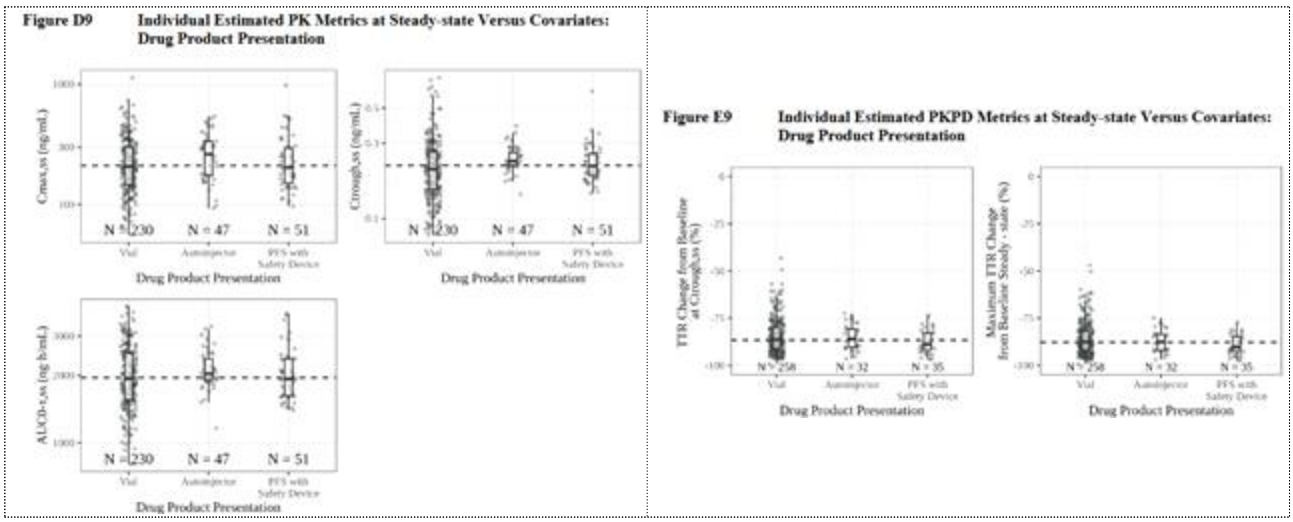


- (신장애) eGFR이 105mL/min인 대조 시험대상자와 비교하여 중등증 신장애 대상자의 경우 Ctrough,ss에서 예측된 증가는 38%였고, AUC,ss는 30% 더 높았으며, Cmas,ss는 24% 더 높을 것으로 예측되었고, 경증 신장애의 경우 Ctrough,ss는 17%, AUC,ss는 14%, Cmax,ss의 경우 11%였음. 신장애 그룹 간의 TTR 농도 감소는 군간에 유사했으며, 결론적으로 경증 내지 중등증 신장애 환자에서 용량 변경은 필요하지 않았음. 중등증 신장애는 단 3명만 popPK 분석 집단에 포함되어 정확한 정보가 없었다. 에플론테르센은 주로 조직 내 nuclease 매개 대사를 통해 소실되었고, 또한 에플론테르센은 혈장 단백질에 높게 결합되며(>98%) 소변을 통한 배설은 제한적이므로, 신기능은 에플론테르센 PK에 미치는 영향이 제한적일 것으로 예상됨

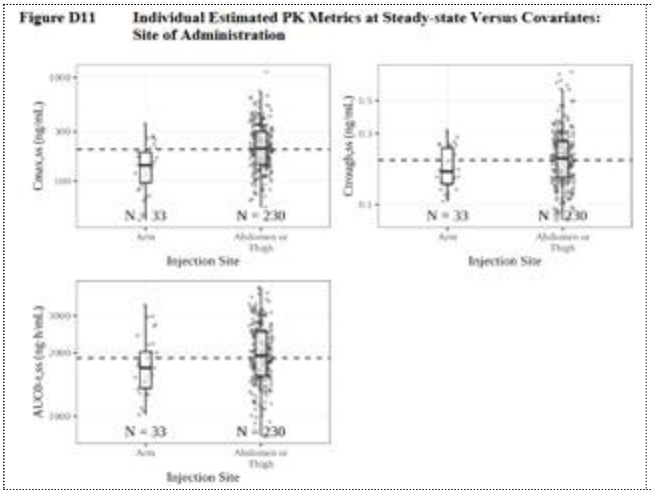


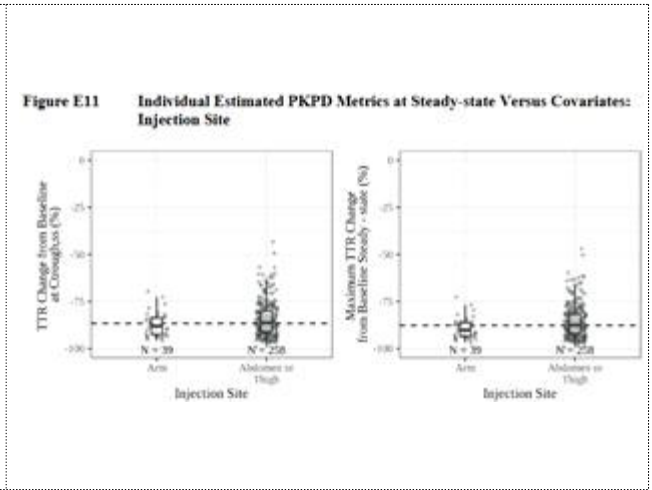
6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- (완제의약품 제제) 오토인젝터 및 PFS는 바이알과 시린지 대비 6% 더 높은 AUC,ss, 23% 더 높은 Cmax,ss, 그리고 7% 더 높은 Ctrough,ss를 보였음. 모델 예측 AUC,ss는 표준 생물학적 동등성 기준인 0.80~1.25 이내에 속했지만, 모델 예측 Cmax,ss는 상한을 6%까지 초과함. 하지만 혈청 TTR 농도 감소의 경우 3가지 완제의약품 전반에 유사했음



- (주사 부위) 에플론테르센 SC 투여의 주사 부위가 PK에 미치는 영향을 임상 시험에서 봤을 때, CS1에서 각 시험 대상자는 팔에 2회 용량을 투여받고 이후 복부에 2회 용량을 투여받았으며, CS20 및 CS21에서는 모든 시험 대상자가 복부에 에플론테르센을 주사받았음. 시험 CS3에서는 주사 부위는 시험대상자의 선택을 따랐으며, 대부분은 복부에 투약되었고, 그 다음은 팔과 대퇴였음. 대퇴의 적은 투약 횟수로 범주는 팔 vs 복부 또는 대퇴로 나눠 분석하였음. 팔에 주사한 경우 더 느린 흡수율과 관련이 있었으며, 주로 Cmax,ss에 영향을 미쳤다(복부 또는 대퇴 주사 대비 23% 감소), AUC,ss 및 Ctrough는 영향이 미미할 것으로 예상되었음(4% 감소). 혈청 TTR 농도의 감소는 군간 유사하였음





6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

6.4.4.1. Pop-PK

- (목적)

· 에플론테르센의 약동학적 특성 파악

· 인구 통계학적 특성 및 기저 특성, 신장 및 간 기능, 질병 상태, 질병 단계, Val30Met 돌연변이, ADA, 약물 제형이 에플론테르센의 약동학에 미치는 영향을 모집단 PK 공변량 분석을 통해 재평가

· 에플론테르센 ER 분석에 사용하기 위해 ATTRv-PN 환자에서 45mg 에플론테르센 Q4W 투여받는 환자의 개별 PK 노출 매개 변수(정상상태에서 Cmax 및 Ctroug) 도출

- (데이터) 모집단 PK 분석 대상 인구는 ION-682884-CS1, CS20, CS21 및 핵심임상인 CS3 연구에서 최소 1회 투여 후 유효한 에플론테르센 농도를 가진 모든 참가자를 포함했음. 에플론테르센으로만 치료받은 참가자를 포함시켰음. 최종적으로 230명의 대상자로부터 수집된 5525건의 데이터가 분석에 사용됨

<PK 데이터세트에 포함된 230명 피험자의 베이스라인 특성>

Table 7 Summary of Categorical Demographic and Baseline Characteristics

	ION-682884-CS1 N=33 n (%)	ION-682884-CS20 N=18 n (%)	ION-682884-CS21 N=56 n (%)	ION-682884-CS3 N=123 n (%)	Total N=230 n (%)
Sex					
Male	22 (67)	12 (67)	40 (71)	87 (71)	161 (70)
Female	11 (33)	6 (33)	16 (29)	36 (29)	69 (30)
Race					
White	17 (52)	0 (0)	33 (59)	96 (78)	146 (63)
Black or African American	7 (21)	0 (0)	11 (20)	5 (4)	23 (10)
Asian	9 (27)	18 (100)	10 (18)	18 (15)	55 (24)
Other/Unknown	0 (0)	0 (0)	2 (4)	4 (3)	6 (3)
Region					
Japan (ION-682884-CS20)	0 (0)	18 (100)	0 (0)	0 (0)	18 (8)
East-Asia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	17 (14)	17 (7)
Rest of World	33 (100)	0 (0)	56 (100)	106 (86)	195 (85)
Hepatic Function[a]					
Normal	31 (94)	18 (100)	54 (96)	111 (90.2)	214 (93.0)
Mild Impairment	2 (6)	0 (0)	2 (4)	11 (8.9)	15 (6.5)
Moderate Impairment	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)	1 (0.4)
Renal Function (mL/min)					
eGFR 30-<60	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (2)	3 (1)
eGFR 60-<90	7 (21)	3 (17)	19 (34)	30 (24)	59 (26)
eGFR >=90	25 (76)	15 (83)	37 (66)	84 (68)	161 (70)
(Missing)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	6 (5)	7 (3)
Disease Stage					
Healthy Volunteer	33 (100)	18 (100)	56 (100)	0 (0)	107 (47)
ATTRv-PN Stage 1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	100 (81)	100 (43)
ATTRv-PN Stage 2	0 (0)	0 (0)	0 (0)	23 (19)	23 (10)
Val30Met Mutation					
Healthy Volunteer	33 (100)	18 (100)	56 (100)	0 (0)	107 (47)
Val30Met Mutation	0 (0)	0 (0)	0 (0)	71 (58)	71 (31)
Non-Val30Met Mutation	0 (0)	0 (0)	0 (0)	52 (42)	52 (23)

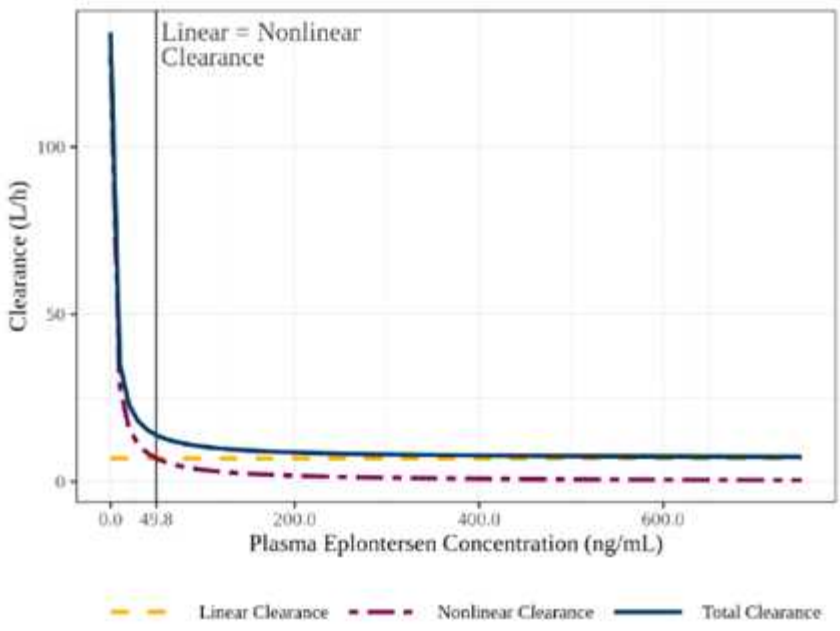
Table 6 **Summary of Continuous Demographic and Baseline Characteristics**

	ION-682884-CS1 mean (SD, CV%), median (min, max)	ION-682884-CS20 mean (SD, CV%), median (min, max)	ION-682884-CS21 mean (SD, CV%), median (min, max)	ION-682884-CS3 mean (SD, CV%), median (min, max)	Total mean (SD, CV%), median (min, max)
Age (years)	50 (12, 25), 53 (23, 65)	52 (9.5, 18), 57 (29, 65)	49 (11, 23), 52 (27, 64)	53 (15, 29), 51 (24, 82)	51 (14, 26), 52 (23, 82)
Body Weight (kg)	74 (13, 17), 74 (52, 97)	68 (11, 17), 68 (50, 94)	78 (11, 14), 77 (54, 100)	71 (16, 23), 69 (40, 110)	73 (15, 20), 72 (40, 110)
Baseline eGFR (mL/min/1.73 m²)	98 (13, 13), 100 (70, 130)	100 (5.2, 5.1), 100 (95, 110)	91 (15, 17), 90 (62, 130)	97 (17, 18), 98 (46, 140)	96 (16, 17), 97 (46, 140)
Baseline ALT (U/L)	17 (6.7, 40), 14 (7, 40)	27 (9.1, 34), 28 (9, 42)	21 (11, 54), 18 (10, 79)	21 (13, 64), 18 (5, 99)	21 (12, 57), 18 (5, 99)
Baseline AST (U/L)	18 (7.1, 40), 16 (11, 43)	27 (4.9, 18), 27 (16, 37)	22 (7.4, 34), 20 (12, 58)	19 (7.1, 38), 17 (8, 52)	20 (7.4, 37), 18 (8, 58)
Baseline Bilirubin (mg/dL)	0.46 (0.13, 29), 0.43 (0.26, 0.8)	0.73 (0.28, 39), 0.7 (0.4, 1.3)	0.45 (0.28, 62), 0.36 (0.18, 1.6)	0.68 (0.33, 49), 0.57 (0.23, 2.1)	0.59 (0.31, 53), 0.53 (0.18, 2.1)
Baseline Albumin (g/L)	42 (2.1, 5), 42 (38, 47)	42 (2.3, 5.4), 42 (39, 47)	46 (2.5, 5.5), 47 (41, 51)	42 (3.1, 7.4), 42 (34, 54)	43 (3.4, 7.8), 43 (34, 54)
Baseline UPCR (ratio)	0.055 (0.017, 30), 0.053 (0.035, 0.097)	0.046 (0.025, 54), 0.04 (0.02, 0.12)	0.057 (0.027, 48), 0.053 (0.027, 0.19)	0.1 (0.11, 100), 0.071 (0.035, 1)	0.083 (0.087, 110), 0.062 (0.02, 1)

- **(최종 모델)** 최종 popPK 모델은 병렬 1차/3단계 전달 구획 흡수를 동반한 2구획 분포 모델이었음. 용량 비례적인 노출 증가보다 약간 더 큰 점에서 기반하여 에플론테르센의 이전 비임상 모델과 일관되게 병렬 선형/비선형 제거가 구현되었음. 추정된 겉보기 분획간 청소율(Q/F)는 14.8L/h였으며, Vc/F 및 Vp/F 구획은 각각 12.9L 및 11,100L였다. 흡수 과정 속도 상수는 느린 경로(ka1, 1차)에 대해 0.178/h, 빠른 경로(ka2, 전달)에 대해 0.607/h로 추정되었다.

최종 모델에서 약물 제거 과정의 선형적인 부분, 즉 CL/F는 6.94L/h로 추정되었고, 제거 과정의 비선형적인 부분, Vmax는 0.366mg/h, Km은 2.87ng/mL로 추정되었다. 선형부분에 비교하여 비선형 부분은 49.8ng/mL 미만의 농도에서 더 높은 제거율을 보였고, 49.8ng/mL를 초과한 농도에서는 더 낮은 제거율을 보였다.

Figure 21 **Contribution of Linear and Nonlinear Clearance Over the Concentration Range**



<최종 에플론테르센 popPK 모델의 파라미터 추정값>

Table 10 Summary of Final Population PK Parameters

Description	Parameter	Unit	Estimate	RSE (%)
Fixed effects				
Apparent Clearance	CL/F	L/h	6.94	7.99
Exponent for Body Weight on CL/F			2.78	10.8
Exponent for Baseline eGFR on CL/F			1.3	22.3
Black or African American on CL/F		Fold	0.522	15.1
Maximum Metabolic Rate	Vmax	mg/h	0.366	10.3
Michaelis-Menten Constant	Km	ng/mL	2.87	11.7
Apparent Inter-compartmental Clearance	Q/F	L/h	14.8[a]	
Exponent for Body Weight on Q/F			0.748[a]	
Apparent Central Volume of Distribution	Vc/F	L	12.9	5.79
Exponent for Body Weight on Vc/F			1.46	20.6
Apparent Peripheral Volume of Distribution	Vp/F	L	11,100[a]	
Exponent for Body Weight on Vp/F			0.969[a]	
Bioavailability for Autoinjector or PFS with Safety Device Relative to Vial	Frel	Fold	1.05	1.05
Fraction of the Dose Absorbed via the Slow Pathway	FR1		0.814[a]	
Absorption Rate Constant for the Slow Pathway	ka1	1/h	0.178	3
Exponent for Body Weight on ka1			-0.738	21.7
Effect of Arm as Site of Injection on ka1		Fold	0.762	1.81
Absorption Rate Constant for the Fast Pathway	ka2	1/h	0.607	5.09
Exponent for Body Weight on Ka2			-1.49	18.7
Effect of Arm as Site of Injection on ka2		Fold	0.762	1.81
Effect of Autoinjector or PFS with Safety Device on ka2		Fold	1.65	4.41
Between-subject variability				
Between-subject variability on CL/F	ωCL	CV%	29.7	17.3
Between-subject variability on Vmax	ωVmax	CV%	69.1	6.69
Between-subject variability on Km	ωKm	CV%	75.5	5.61
Between-subject variability on Q/F	ωQ	CV%	15.8[a]	
Between-subject variability on Vc/F	ωVc	CV%	31.8	15.6
Between-subject variability on Vp/F	ωVp	CV%	34[a]	
Between-subject variability on FR1	ωFR1		1.02[a]	
Between-subject variability on ka1	ωka1	CV%	25.2	10
Between-subject variability on ka2	ωka2	CV%	40	10.2
Residual unexplained variability				
Proportional residual error	σprop	%	8.33	2.74
Additive residual error	σadd	ng/mL	0.0653	3.69

· 참조군(건강한 또는 ATTRv-PN 환자로 백인, 아시아인 또는 알수 없는 인종, 70kg 체중, 1.73㎡의 체표면적, 정상 신기능, 주사 부위로 복부 또는 대퇴에 바이알 제형으로 에플론테르센 45mg Q4W 투약중)의 각 약동학 파라미터 추정치는 아래와 같았고, 반감기는 항정상태일 때 22.5일(약 3주)였다.

Table 11 Secondary PK Parameters for the Reference Subject Receiving 45 mg Eplontersen q4w

Day	Cmax (ng/mL)	tmax (h)	Ctrough (ng/mL)	AUC0-τ (ng·h/mL)	t1/2 (h)	Accumulation Ratio AUC (-)	Accumulation Ratio Cmax (-)	Accumulation Ratio Ctrough (-)
Day 1	217	1.5	0.105	1830	558			
Steady-state	218	1.5	0.200	1950	541	1.07	1.01	1.9

- **(최종 모델 평가)** 에플론테르센에 대한 최종 모델은 적합도(GOF) 평가 및 시각적 예측 검증(VPC) 그림을 분석한 결과 모든 연구 및 투여 조건에서 관측된 데이터가 모델 예측의 신뢰구간 내에 포함되었으며, 전체적으로 모델의 적합성이 확인됨

GOF

Figure 22 **Predicted Versus Observed Concentration for the Final Population PK Model**

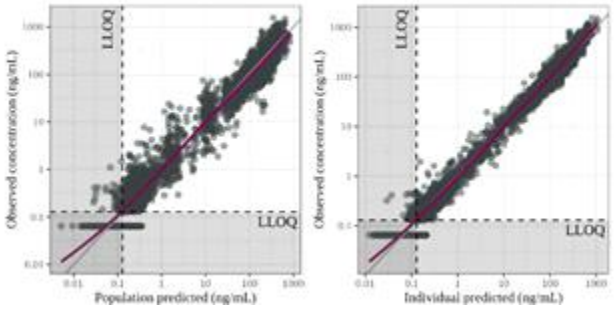
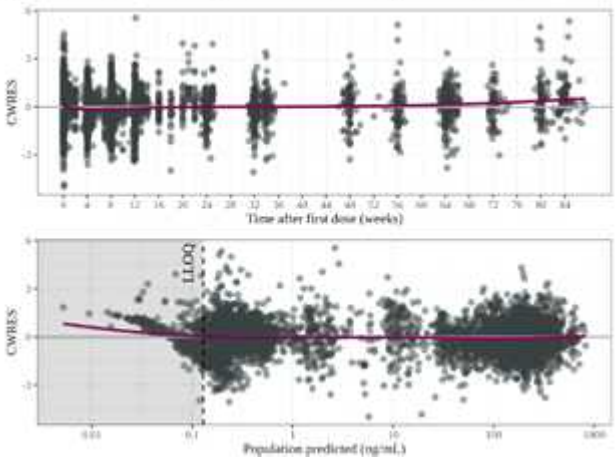


Figure 23 **Residual Diagnostic Plots for the Final Population PK Model**



VPC

Figure 24 **Visual Predictive Check of the Final Population PK Model: Study ION-682884-CS1**

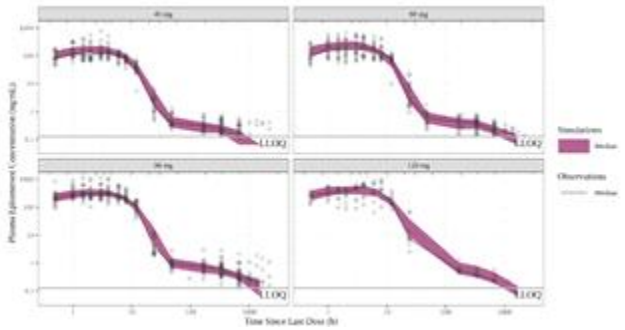


Figure 25 **Visual Predictive Check of the Final Population PK Model: Study ION-682884-CS20**

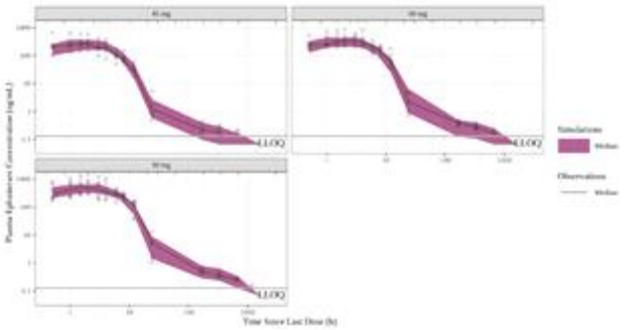


Figure 26 **Visual Predictive Check of the Final Population PK Model: Study ION-682884-CS21**

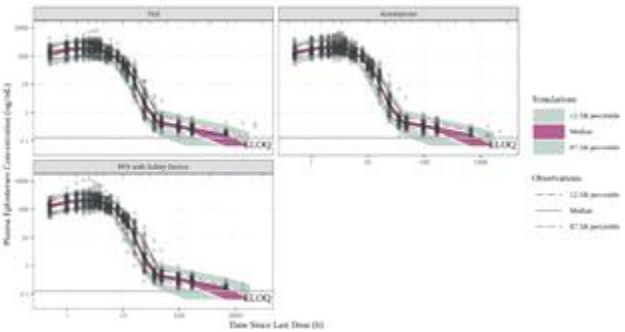
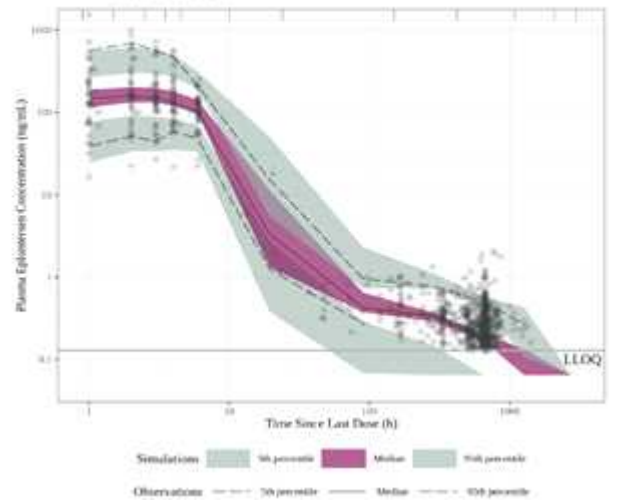


Figure 27 **Visual Predictive Check of the Final Population PK Model: Study ION-682884-CS3**



- (Pop-PK 분석 결과)
  - · **(체중)** 약동학에 가장 큰 영향을 미치는 요인으로 확인됨. 체중이 높을수록 약물 제거율(CL/F), 분포량(Q/F, Vc/F, Vp/F)이 증가하고 흡수 속도(ka1, ka2)가 느려져 Cmax,ss, Ctrough,ss, AUC가 감소함. 즉, 체중이 많이 나갈수록 약물 흡수는 느려지지만 제거는 빨라져 혈중 농도가 낮아짐
  - · **(인종)** 흑인 또는 아프리카계 미국인은 백인, 아시아인 또는 기타 인종에 비해 CL/F이 낮아 정상 상태 AUC, Cmax, Ctrough가 더 높게 나타남
  - · **(신기능)** 신기능이 저하된 환자(경증~중등도 손상)은 정상 신기능 환자 대비 CL/F가 낮고 Ctrough, AUC, Cmax가 더 높게 나타남. 중등도 신기능 저하 환자에서 AUC는 정상 대비 1.3배
  - · **(투여 제형)** AI 및 PFS는 바이알에 비해 약물 흡수율이 약간(5%) 높고 흡수 속도(ka2)가 빨랐음. 따라서 AI 또는 PFS를 사용하면 약물 흡수가 더 빠르고 Cmax가 약간 높아질 수 있음
  - · **(주사 부위)** 팔에 주사하는 경우 복부 또는 허벅지 주사의 경우보다 흡수 속도(ka1, ka2)가 느렸음. 이는 팔에 주사할 경우 약물 흡수가 지연되어 Cmax가 낮아짐(0.77배)를 의미함. 팔 주사의 경우 tmax가 4시간인 반면, 복부 또는 허벅지 주사의 경우 2시간이었음

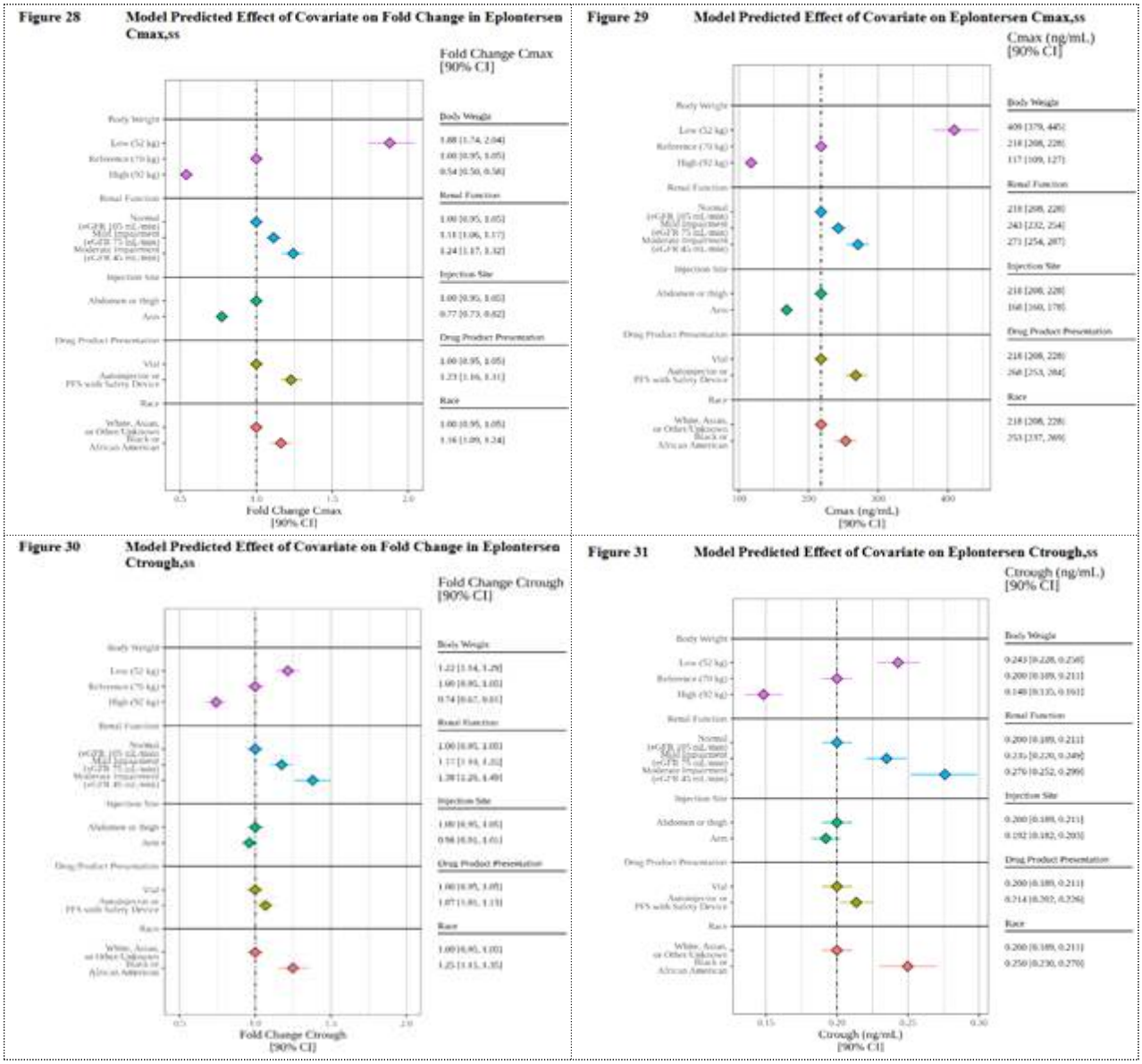


Figure 32 Model Predicted Effect of Covariate on Fold Change in Eplontersen AUC0-τ,ss

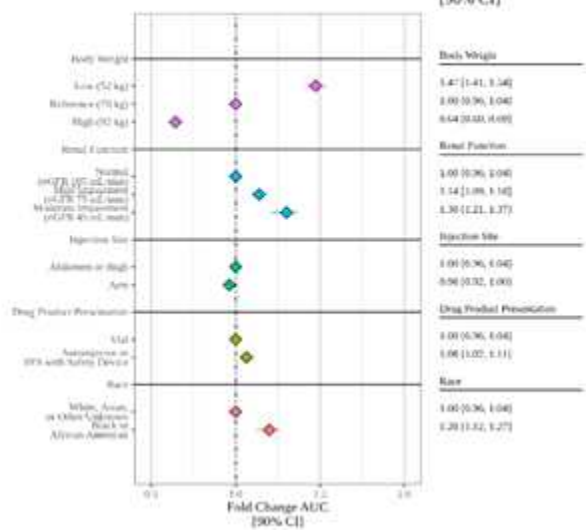


Figure 33 Model Predicted Effect of Covariate on Eplontersen AUC0-τ,ss

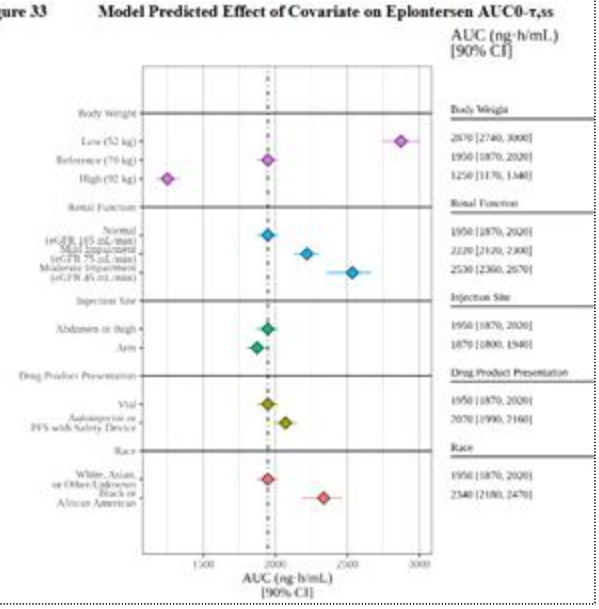
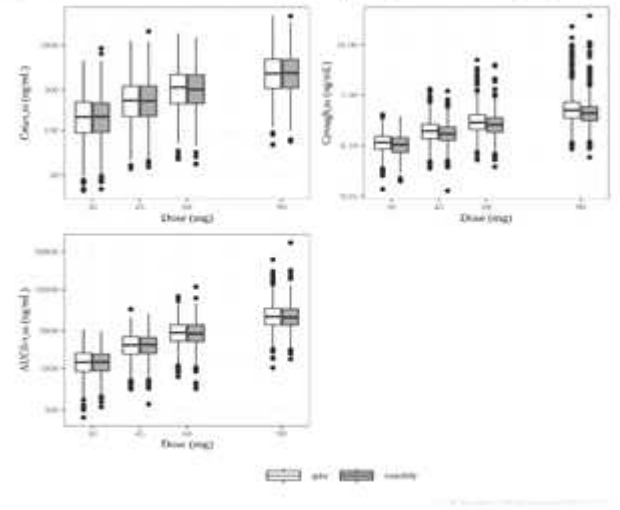


Table D1 Summary of Individual Estimated PK Metrics at Steady-state by Covariates of Interest

Covariate	N	Cmax (ng/mL)	Ctrough (ng/mL)	AUC0-τ (ng·h/mL)	Tmax (h)
Age (years)					
<65	192	210 (51.5)	0.202 (44.4)	1940 (31.60)	2 (1, 10)
65-74	32	224 (79.3)	0.205 (42.9)	1980 (40.90)	2 (1.5, 12)
>74	6	262 (53.1)	0.297 (70.4)	2480 (25.70)	2 (1.5, 2)
Body Weight (kg)					
40-<62	56	390 (32.0)	0.257 (34.0)	2840 (18.90)	2 (1, 4)
62-<72	57	248 (24.7)	0.191 (35.2)	2080 (17.10)	2 (1, 6)
72-<81	54	173 (38.1)	0.201 (44.3)	1770 (22.90)	2 (1.5, 12)
81-114	60	128 (32.8)	0.18 (56.1)	1460 (25.20)	2 (1, 10)
(Missing)	3	167 (18.7)	0.198 (15.8)	1720 (9.97)	1.5 (1.5, 1.5)
Renal Function (mL/min)					
eGFR 30-<60	3	419 (33.5)	0.318 (38.0)	3250 (22.70)	2 (2, 2)
eGFR 60-<90	59	269 (55.3)	0.246 (44.2)	2340 (29.70)	2 (1, 12)
eGFR >=90	161	193 (51.9)	0.191 (43.4)	1830 (31.10)	2 (1, 10)
(Missing)	7	214 (58.1)	0.182 (36.0)	1850 (30.20)	1.5 (1.5, 3.5)
Sex					
Male	161	194 (51.9)	0.194 (45.4)	1840 (30.30)	2 (1, 10)
Female	69	266 (56.3)	0.232 (41.8)	2290 (33.40)	2 (1, 12)
Race					
White	146	204 (58.6)	0.198 (47.9)	1890 (34.40)	2 (1, 12)
Black or African American	23	182 (43.5)	0.188 (35.6)	1830 (24.50)	2 (1.5, 6)
Asian	55	254 (47.0)	0.232 (40.6)	2210 (29.60)	2 (1, 6)
Other/Unknown	6	241 (62.5)	0.195 (28.9)	2070 (34.20)	1.75 (1.5, 2)
Region					
Japan (ION-682884-CS20)	18	252 (51.7)	0.238 (26.6)	2190 (28.20)	1.5 (1, 2.5)
East-Asia	17	291 (47.5)	0.25 (54.0)	2440 (28.30)	2 (1.5, 2)
Rest of World	195	204 (55.4)	0.198 (45.1)	1910 (32.90)	2 (1, 12)
Disease Stage					
Healthy Volunteer	107	195 (48.8)	0.207 (38.2)	1880 (28.00)	2 (1, 6)
ATTRv-PN Stage 1	100	218 (57.9)	0.193 (53.3)	1960 (37.60)	2 (1.5, 12)
ATTRv-PN Stage 2	23	294 (62.2)	0.255 (28.8)	2400 (25.90)	2 (1.5, 10)
Val30Met Mutation					
Healthy Volunteer	107	195 (48.8)	0.207 (38.2)	1880 (28.00)	2 (1, 6)
Val30Met Mutation	71	230 (61.0)	0.197 (49.9)	2030 (35.20)	2 (1.5, 12)
Non-Val30Met Mutation	52	230 (59.2)	0.212 (52.1)	2050 (38.70)	2 (1.5, 2.5)
Drug Product Presentation					
Vial	230	213 (55.6)	0.205 (45.1)	1960 (33.00)	2 (1, 12)
Autoinjector	47	247 (48.2)	0.237 (18.7)	2110 (20.00)	2.5 (1.5, 6)
PFS with Safety Device	51	222 (53.4)	0.225 (27.1)	1990 (25.60)	2.5 (1.5, 8)
Injection Site					
Arm	33	139 (51.0)	0.173 (31.2)	1720 (31.50)	4 (1, 10)
Abdomen or Thigh	230	213 (55.6)	0.205 (45.1)	1960 (33.00)	2 (1, 12)
Hepatic Function					
Normal	214	210 (56.2)	0.202 (44.5)	1940 (33.10)	2 (1, 12)
Mild Impairment	15	269 (39.7)	0.232 (53.3)	2300 (28.70)	1.5 (1.5, 4)
Moderate Impairment	1	126 (-)	0.312 (-)	1640 (-)	2 (2, 2)

· (4주 vs 한달 간격) 45mg 에플론테르센을 4주마다 13회 투여하는 경우와 한달 간격으로 12회 투여하는 경우를 비교했음. Cmax,ss 및 AUCss의 중간값은 4주 투여와 한달 간격에서 유사했으나, Ctrough,ss의 중간값은 한달 간격 투여가 4주 투여보다 10% 낮았음. PK 프로파일은 두 경우 모두 1일차와 정상 상태에서 거의 겹쳤으며, 기하 평균 농도의 차이는 미미했음

Figure 34 **Simulated PK Metrics at Steady-state by Dose and Dosing Regimen**



The thick horizontal lines (middle of the boxes) represent the median of the simulations, the hinges (top and bottom of the boxes) represent the 25th and 75th percentiles (ie, IQR), the top and bottom whiskers extend to the largest and smallest values that are within 1.5 * IQR of the hinges, respectively. Circles are simulated values outside the range indicated by the whiskers.

Table 12 **Simulated PK Metrics at Steady-state by Dose and Dosing Regimen**

	Simulated PK Metrics			
	30 mg	**45 mg**	**60 mg**	**90 mg**
Cmax,ss (ng/mL)				
q4w Dosing	140 (68.2)	220 (65.7)	306 (63.9)	457 (63.7)
Monthly Dosing	141 (66.2)	219 (65.3)	300 (64.6)	461 (62.6)
Difference (%)	0.5	-0.6	-2.0	0.9
Ctrough,ss (ng/mL)				
q4w Dosing	0.114 (48.8)	0.193 (55.4)	0.292 (58.0)	0.532 (71.9)
Monthly Dosing	0.103 (51.1)	0.172 (52.6)	0.259 (54.6)	0.449 (66.1)
Difference (%)	-9.0	-10.0	-10.0	-20.0
AUC0-τ,ss (ng·h/mL)				
q4w Dosing	1190 (41.5)	1950 (39.9)	2810 (37.2)	4530 (38.9)
Monthly Dosing	1190 (39.0)	1940 (39.3)	2740 (39.1)	4450 (39.4)
Difference (%)	0.1	-0.9	-2.0	-2.0

Data are presented as geometric mean (geometric coefficient of variation).

· (ADA와 PK) 피험자는 X주차 시 ADA 상태에 따라 다음 3개 계층 중 하나로 분류됨

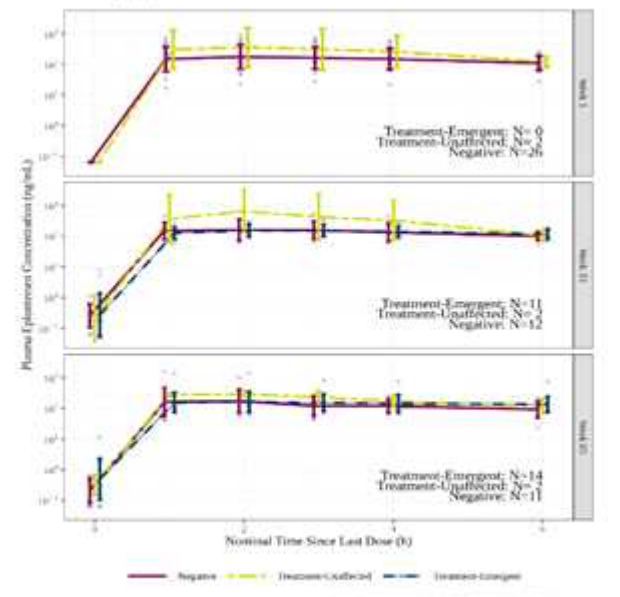
ⅰ) Negative: X주차까지 평가된 모든 면역원성 샘플 결과가 음성

ⅱ) Treatment-Unaffected(치료에 영향 받지 않는): 약물 투여 후 영향을 받지 않은(증가하지 않은) 기존 ADA

ⅲ) Treatment-Emergent(치료 유발: 약물 투여 후 새로 발생한 ADA(기존 ADA가 없는 피험자에서 X주차 또는 그 이전 시점에 ADA 형성)

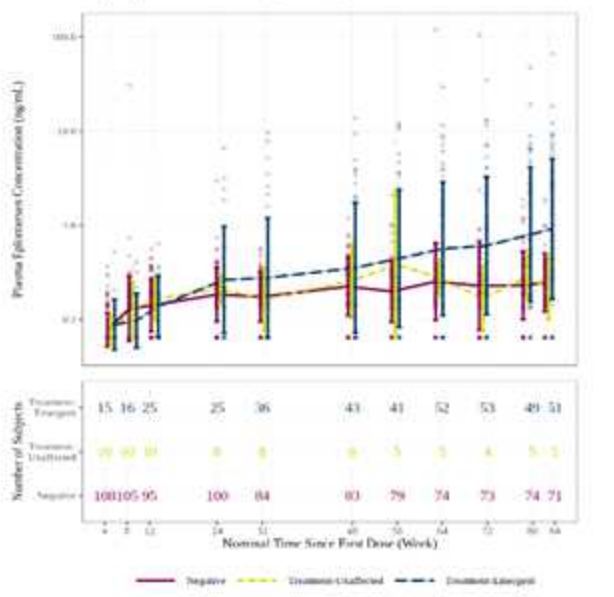
(Figure 15) 흡수 단계에서 치료 유발 ADA 계층은 ADA 음성으로 분류된 피험자와 유사한 에플론테르센 농도를 보였으며, 치료에 영향 받지 않는 ADA 피험자들은 PK 하위 그룹의 환자 수가 적기 때문에(n=2) 의미있는 평가는 힘들었음. (Figure 16) 치료 유발 ADA 발현 이후, 에플론테르센 최저 농도는 ADA 음성 환자나 치료에 영향을 받지 않는 ADA를 가진 환자보다 평균적으로 높았음

Figure 15 **Geometric Mean (*/GSD) Concentration-Time Profiles by ADA Status and Study Week (Study ION-682884-CS3, PK Subgroup), Semi-log Scale**



Lines connect the geometric mean values calculated for each sampling time; error bars extend from the geometric mean divided by the GSD to the geometric mean times the GSD; circles represent individual observations.
Week X represents any assessment week between Weeks 0 and 6. The ADA status for a participant at Week X was defined as follows:

Figure 16 **Geometric Mean (*/GSD) Trough Concentrations by ADA Status (Study ION-682884-CS3), Semi-log Scale**



Lines connect the geometric mean values calculated for each sampling time; error bars extend from the geometric mean divided by the GSD to the geometric mean times the GSD; circles represent individual observations.

6.4.4.2. PK/PD 관계

- **(목적)** 건강한 대상자와 ATTRv-PN 환자의 데이터를 기반으로 다음의 목표를 위해 에플론테르센 집단의 PKPD 모델 개발함
  1) 약물 투여 후 혈청 TTR 농도 프로파일 설명
  2) 혈청 TTR 농도 감소에 대한 공변량의 영향 평가 및 정량화
  3) 권장 용량에 대한 근거 마련 및 임상에서의 4주 요법과 상업화를 위해 제안된 월 1회 요법 간의 연관성 확인

- **(데이터)** 임시 PKPD 모델은 ION-682884-CS1, CS20, CS21 및 CS3 연구의 임시 데이터(모든 참가자를 포함하지만 주로 35주차까지)를 사용하여 개발되었으나, 최종 평가에서는 나머지 CS21 및 CS3의 모든 데이터를 포함하였음. 본 분석에는 위의 임상들에서 최소 한번의 에플론테르센 투여를 받고 적어도 하나의 유효한 투여 후 농도 데이터를 가진 모든 대상자가 포함되었으며, 분석에는 에플론테르센군만 포함됨. 최종적으로 258명의 피험자로부터 얻은 2722개의 관찰 결과가 분석에 사용됨

Table 4 Overview of Available Data, Excluded Observations, and Data Included in the popPKPD Analysis

	Study ION-682884-CS1 n (%)	Study ION-682884-CS20 n (%)	Study ION-682884-CS21 n (%)	Study ION-682884-CS3 n (%)	Total n (%)
Data available					
Original subject count	47	24	57	144	272
Original observations	644	239	446	1823	3152
Observations excluded (by exclusion reason)					
Placebo	110 (17.08)	60 (25.1)	0 (0)	0 (0)	170 (5.39)
Screening values not immediately pre-dose	39 (6.1)	18 (7.5)	57 (12.8)	144 (7.9)	258 (8.2)
Samples with outlier status	1 (0.16)	0 (0)	0 (0)	1 (0.05)	2 (0.06)
Data included					
Observations included in analysis	494 (76.71)	161 (67.36)	389 (87.22)	1678 (92.05)	2722 (86.36)
Subjects included in analysis	39 (82.98)	18 (75)	57 (100)	144 (100)	258 (94.85)

<데이터세트에 포함된 피험자들 베이스라인>

Table 5 Summary Statistics for the Categorical Covariates from the Participants in the Final Analysis Dataset

	ION-682884-CS1 (N=39) n (%)	ION-682884-CS20 (N=18) n (%)	ION-682884-CS21 (N=57) n (%)	ION-682884-CS3 (N=144) n (%)	Total (N=258) n (%)
Sex					
Male	25 (64)	12 (67)	41 (72)	100 (69)	178 (69)
Female	14 (36)	6 (33)	16 (28)	44 (31)	80 (31)
Race					
White	19 (49)	0 (0)	34 (60)	113 (78)	166 (64)
Black or African American	10 (26)	0 (0)	11 (19)	5 (3)	26 (10)
Asian	10 (26)	18 (100)	10 (18)	22 (15)	60 (23)
Other/Unknown	0 (0)	0 (0)	2 (4)	4 (3)	6 (2)
Region					
Japan (ION-682884-CS20)	0 (0)	18 (100)	0 (0)	0 (0)	18 (7)
East-Asia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	21 (15)	21 (8)
Rest of World	39 (100)	0 (0)	57 (100)	123 (85)	219 (85)
Hepatic Function					
Normal	37 (95)	18 (100)	55 (96)	131 (91.0)	241 (93.4)
Mild Impairment	2 (5)	0 (0)	2 (4)	12 (8.3)	16 (6.2)
Moderate Impairment	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.7)	1 (0.4)
Renal Function (mL/min)					
eGFR 30-<60	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (3)	4 (2)
eGFR 60-<90	8 (21)	3 (17)	19 (33)	39 (27)	69 (27)
eGFR >=90	31 (79)	15 (83)	38 (67)	95 (66)	179 (69)
(Missing)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (4)	6 (2)

Table 5 Summary Statistics for the Categorical Covariates from the Participants in the Final Analysis Dataset

	ION-682884-CS1 (N=39) n (%)	ION-682884-CS20 (N=18) n (%)	ION-682884-CS21 (N=57) n (%)	ION-682884-CS3 (N=144) n (%)	Total (N=258) n (%)
Disease Stage					
Healthy Volunteer	39 (100)	18 (100)	57 (100)	0 (0)	114 (44)
ATTRv-PN Stage 1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	115 (80)	115 (45)
ATTRv-PN Stage 2	0 (0)	0 (0)	0 (0)	29 (20)	29 (11)
Val30Met Mutation					
Healthy Volunteer	39 (100)	18 (100)	57 (100)	0 (0)	114 (44)
Val30Met Mutation	0 (0)	0 (0)	0 (0)	85 (59)	85 (33)
Non-Val30Met Mutation	0 (0)	0 (0)	0 (0)	59 (41)	59 (23)

Table 6 Summary Statistics for the Continuous Covariates for the Participants in the Final Analysis Dataset

	ION-682884-CS1 (N=39)	ION-682884-CS20 (N=18)	ION-682884-CS21 (N=57)	ION-682884-CS3 (N=144)	Total (N=258)
Age (years)					
Mean (SD, CV%)	48.59 (12.54, 25.8),	32.44 (9.47, 18.06),	48.7 (13.18, 22.95),	53.03 (15, 28.28),	51.52 (13.93, 26.42),
Median (Min, Max)	50 (23, 65)	37 (29, 61)	52 (27, 64)	55.5 (24, 82)	52.5 (23, 82)
Body Weight (kg)					
Mean (SD, CV%)	74.04 (12.84, 17.34),	67.89 (13.45, 19.81),	77.06 (11.38, 14.77),	70.32 (13.77, 22.43),	72.34 (14.44, 19.96),
Median (Min, Max)	73.5 (51.8, 97)	67.9 (50.4, 93.8)	77 (53.6, 103.4)	68.5 (40, 113.7)	72 (40, 113.7)
Baseline Serum TTR (g/L)					
Mean (SD, CV%)	23.47 (4.48, 19.07),	22.34 (5.46, 24.23),	22.99 (3.38, 23.4),	22.63 (7.33, 33.27),	22.84 (6.55, 28.68),
Median (Min, Max)	24.3 (14.1, 31.6)	23.25 (13.3, 33.9)	22.5 (12.4, 30.6)	22.2 (8.4, 44.8)	22.65 (8.4, 44.8)

CV% = percent coefficient of variation, min = minimum, max = maximum, SD = standard deviation

- **(최종 모델)** 최종적으로 파라미터간 상관 관계를 고려한 OMEGA 행렬 통합, Imax(최대 억제 효과)에 대한 랜덤 효과 도입, Hill 계수 고정 등이 이뤄졌고, OFV 감소를 통해 데이터 적합성이 향상됨. 이후 공변량 스크리닝을 통해 다음의 공변량들이 유의미한 것으로 확인됨:

· (혈청 TTR) 체중이 더 나갈수록, 아시아 인종을 가진 개인에서 더 높은 TTR값이 관찰되었으며, non-Val30Met 돌연변이는 더 낮은 TTR값과 관련 있었음

· (1차 제거율, Kout) ATTRv-PN 환자는 건강한 피험자 대비 혈청 TTR 제거 속도가 느렸으며, 흑인 또는 아프리카계 미국인은 제거 속도가 빨랐음

· (IC50) 흑인/아프리카계 미국인, 아시아 인종, 여성은 낮은 IC50 값을 보임

· (최대 억제 효과, Imax) 낮은 체중은 낮은 최대 억제 효과를 보임

Table 12 Summary of Final PKPD Parameters

Description	Parameter	Unit	Estimate	RSE (%)
Fixed effects				
Baseline TTR	BSL	mg/dL	20.4	2.01
Exponent for Body Weight on BSL			0.456	17.9
Effect of Non-Val30Met Mutation on BSL		fold	0.76	3.89
Effect of Asian on BSL		fold	1.18	3.85
Elimination Rate of TTR	Kout	1/h	0.00314	6.5
Effect of Black or African American on Kout		fold	1.34	13.3
Effect of ATTRv-PN Patient on Kout		fold	0.42	8.35
Half Maximal Inhibitory Concentration	IC50	ng/mL	0.0455	9.47
Effect of Black or African American on IC50		fold	0.434	20.5
Effect of Asian on IC50		fold	0.513	14.7
Effect of Female on IC50		fold	0.633	12.8
Maximum Inhibitory Effect	Imax	fraction[a]	0.957	0.848
Effect of Body Weight on Imax		1/kg[a]	0.000934	29.9
Between subject variability				
Between subject variability on BSL	ωBSL	CV%	19.1	8.18
Correlation BSL-Kout		ρ[b]	-0.0831	120
Correlation BSL-IC50		ρ[b]	0.084	151
Correlation BSL-Imax		ρ[b]	0.297	61.7
Between subject variability on Kout	ωKout	CV%	54.3	6.16
Correlation Kout-IC50		ρ[b]	-0.219	51
Correlation Kout-Imax		ρ[b]	0.219	86.1
Between subject variability on IC50	ωIC50	CV%	82.8	9.68
Correlation IC50-Imax		ρ[b]	-0.0164	1,630
Between subject variability on Imax	ωImax	CV%[a]	3.24	21.5
Residual unexplained variability				
Proportional residual error	σprop	%	4.51	3.41

[a] The parameter was modelled on the logit scale, the reported values are the approximate values on the normal scale.
[b] The reported value for correlation terms is the correlation coefficient ρ.

· 대조 피험자(Val30Met 돌연변이가 있는 백인 남성 ATTRv-PN 환자로, 체중 70kg, 45mg 에플론테르센 Q4W 투약중)의 경우 아래의 표와 같이 약물 효과 파라미터 추정치가 Imax는 95.7%, IC50은 0.0455ng/mL였음. 베이스라인 혈청 TTR 농도는 20.4mg/dL, TTR 제거율은 0.00314/h였음. Ctrough,ss에서 항정상태 혈청 TTR 농도 감소는 83.1%로 추정되며, 항정상태는 45mg 에플론테르센 Q4W 투여 후 약 17주 후에 도달했음

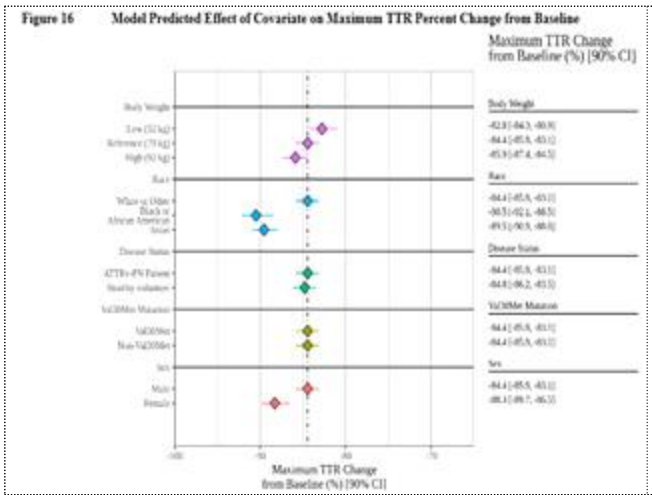
Table 13 Secondary PD Parameters for the Reference Subject Receiving 45 mg Eplontersen q4w

PD Metric	Reference Subject Value
TTR Change from Baseline at Ctrough,ss (%)	-83.1
Maximal Change from Baseline During the Dosing Interval at Steady-state (%)	-84.2
Average Change from Baseline During the Dosing interval at Steady-state (%)	-83.9
Time to Steady-State (Weeks)[a]	16.6
Time to Maximal Change from Baseline After Previous Dose (Days)	12.0
Time to Return to Baseline After Last Dose (Weeks)	37.3

[a] Defined as the time to reach 97% of the reduction at steady-state.

· 최종 모델의 적합성을 평가하기 위해 GOF 플롯과 VPC 플롯을 생성했으며, 최소한의 편향과 균등한 분포, 관찰된 중앙값이 모델 예측의 신뢰 구간내에 포함됨을 확인함

- **(최종 분석 결과)** 모든 공변량에 대해 영향은 0.1배 미만으로 작았음. 모든 하위 그룹에서 Ctrough,ss에서의 TTR 감소율은 -80% 미만이었음
  · (체중) 더 높은 체중에서 더 높은 베이스라인 혈청 TTR 농도와 더 높은 최대 억제가 관찰됨. 하지만 차이가 미미했기에 임상적으로 의미가 있지는 않았음
  · (Val30Met 돌연변이) 돌연변이가 있는 환자에서 없는 환자보다 베이스라인 TTR값이 더 높았음. 그러나 의미있는 영향은 아니었음
  · (아시아 인종) 아시아 인종에서 타 인종보다 더 높은 베이스라인 TTR 농도를 보였으며, 백인 및 기타 인종에 비해 더 낮은 IC50을 보임. 다른 인종에 대비하여 약 6% 더 큰 혈청 TTR 농도 감소를 초래하였으나, 차이가 작아 임상적으로 의미 있지 않았음
  · (ATTRv-PN) 건강한 피험자 대비 혈청 TTR의 제거율이 더 낮았음. 하지만 차이가 작았으며 임상적으로 의미 있지 않았음
  · (흑인/아프리카계 미국인 인종) 타 인종 대비 혈청 TTR이 더 빠르게 제거되었으며, 백인 또는 기타 인종 대비 더 낮은 IC50을 보였으나, 아시아 인종과 마찬가지로 임상적 의미가 있지는 않았음
  · (성별) IC50에 대해 유의미한 공변량으로 확인되었으나, TTR 농도 감소에 미치는 영향이 미미했기에 임상적으로 의미가 있진 않았음



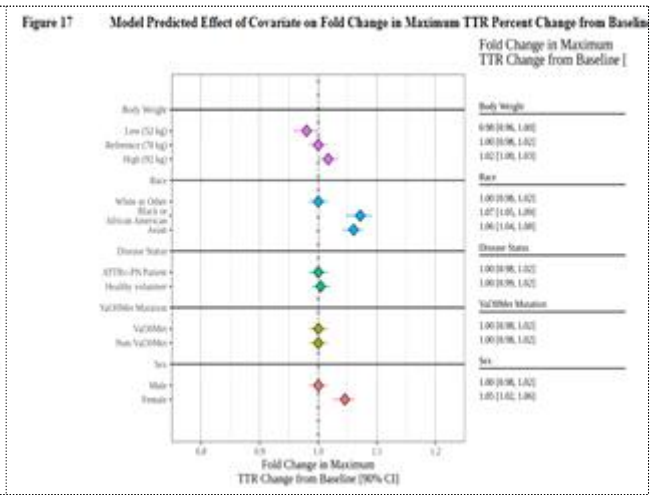


Figure 18 **Model Predicted Effect of Covariate on TTR Percent Change from Baseline at Ctrough,ss**

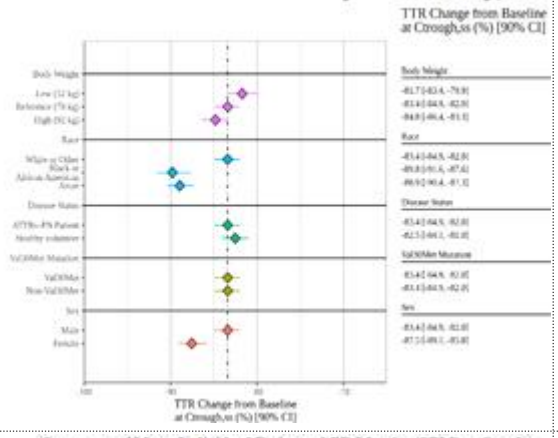


Figure 19 **Model Predicted Effect of Covariate on Fold Change in Serum TTR Concentration Percent Change from Baseline at Ctrough,ss**

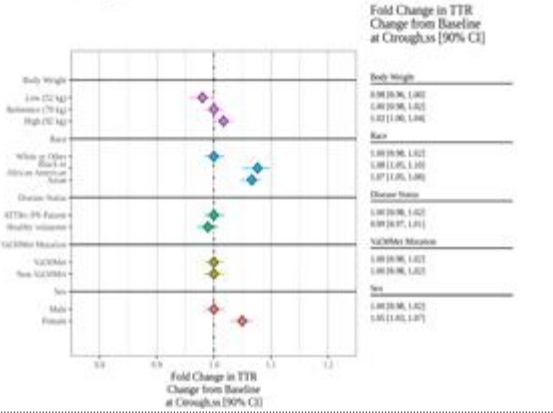


Table E1 **Summary of Mean Individual Estimated PD Metrics (SEM) at Steady-state by Covariates of Interest**

Covariate	N	TTR at Ctrough,ss (mg/dL)	TTR Change From Baseline at Ctrough,ss (%)	Maximum TTR Change From Baseline at Steady-state (%)
Age (years)				
<65	213	3.59 (0.0099)	-84.2 (0.044)	-85.6 (0.041)
65-74	37	3.56 (0.0602)	-84.3 (0.265)	-85.3 (0.251)
>74	8	2.61 (0.2260)	-88.5 (0.994)	-89.3 (0.919)
Renal Function (mL/min)				
eGFR 30-<60	4	2.37 (0.7060)	-88.7 (3.110)	-89.4 (2.810)
eGFR 60-<90	69	2.89 (0.0247)	-87.3 (0.109)	-88.3 (0.102)
eGFR >=90	179	3.79 (0.0120)	-83.3 (0.053)	-84.8 (0.050)
(Missing)	6	4.78 (0.5450)	-78.9 (2.400)	-80.3 (2.220)
Sex				
Male	178	3.94 (0.0125)	-82.6 (0.055)	-84.1 (0.052)
Female	80	2.69 (0.0191)	-88.2 (0.084)	-89.1 (0.079)
Race				
White	166	3.91 (0.0128)	-82.8 (0.056)	-84.1 (0.053)
Black or African American	26	2.86 (0.0936)	-87.4 (0.412)	-88.9 (0.371)
Asian	60	2.76 (0.0266)	-87.8 (0.117)	-89.1 (0.104)
Other Unknown	6	4.44 (0.4210)	-80.4 (1.850)	-82.1 (1.790)
Region				
Japan (GEN-682884-CS20)	18	3.81 (0.1220)	-83.2 (0.537)	-85.3 (0.478)
East-Asia	21	2.35 (0.0556)	-89.6 (0.245)	-90.1 (0.230)
Rest of World	219	3.65 (0.0098)	-83.9 (0.043)	-85.3 (0.041)
Disease Stage				
Healthy Volunteer	114	3.25 (0.0171)	-85.7 (0.075)	-87.4 (0.069)
ATTRv-PN Stage 1	115	4.03 (0.0197)	-82.2 (0.087)	-83.3 (0.082)
ATTRv-PN Stage 2	29	2.85 (0.0594)	-87.4 (0.262)	-88.2 (0.248)

Table E1 **Summary of Mean Individual Estimated PD Metrics (SEM) at Steady-state by Covariates of Interest**

Covariate	N	TTR at Ctrough,ss (mg/dL)	TTR Change From Baseline at Ctrough,ss (%)	Maximum TTR Change From Baseline at Steady-state (%)
Val30Met Mutation				
Healthy Volunteer	114	3.25 (0.0171)	-85.7 (0.075)	-87.4 (0.069)
Val30Met Mutation	85	4.36 (0.0263)	-80.8 (0.116)	-82 (0.110)
Non-Val30Met Mutation	59	2.98 (0.0327)	-86.9 (0.144)	-87.6 (0.135)
Drug Product Presentation				
Vial	258	3.55 (0.0082)	-84.4 (0.036)	-85.7 (0.034)
Autoinjector	32	3.36 (0.0454)	-85.2 (0.200)	-87.2 (0.181)
PFS with Safety Device	35	2.83 (0.0389)	-87.5 (0.171)	-89.2 (0.150)
Injection Site				
Arm	39	2.91 (0.0365)	-87.2 (0.161)	-89.1 (0.141)
Abdomen or Thigh	258	3.55 (0.0082)	-84.4 (0.036)	-85.7 (0.034)
Hepatic Function				
Normal	241	3.58 (0.0089)	-84.3 (0.039)	-85.6 (0.037)
Mild Impairment	16	3.32 (0.1030)	-85.4 (0.461)	-86.6 (0.439)
Moderate Impairment	1	1.73 (-)	-92.4 (-)	-93 (-)
Body Weight (kg)				
40-<62	62	3.17 (0.0293)	-86.1 (0.129)	-86.8 (0.124)
62-<72	64	3.36 (0.0278)	-85.2 (0.122)	-86.3 (0.114)
72-<81	65	3.65 (0.0352)	-84 (0.155)	-85.4 (0.145)
81-114	64	4 (0.0378)	-82.4 (0.166)	-84.3 (0.156)
(Missing)	3	4.34 (1.0600)	-80.9 (4.680)	-81.7 (4.630)

- **(4주 vs 1달 주기 요법 비교)** 임상에서의 Q4W 요법과 상업화를 위해 제안된 월 1회 요법의 가교를 위해 최종 popPKPD 모델을 통해 시뮬레이션이 수행됨. Ctrough,ss에서의 베이스라인 대비 TTR 백분율 변화 중앙값은 Q4W 요법과 월 1회 요법에 대해 유사했으며, 미미한 차이만 있었음. Q4W 및 월 1회 요법 모두에서 더 높은 용량은 더 높은 TTR 감소를 유발함

Figure 20 **TTR Percent Change from Baseline at Ctrough,ss by Dose and Dosing Regimen**

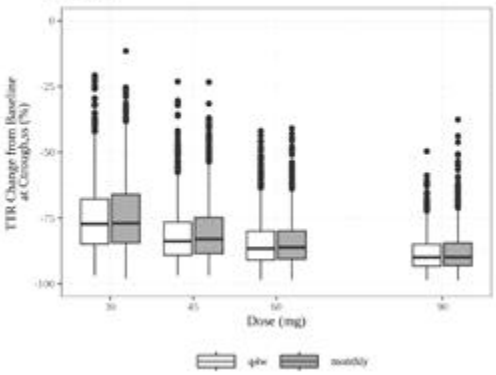


Figure 21 **Simulated Percent Change from Baseline in TTR Over Time (45 mg q4w and Monthly Dosing Regimen)**

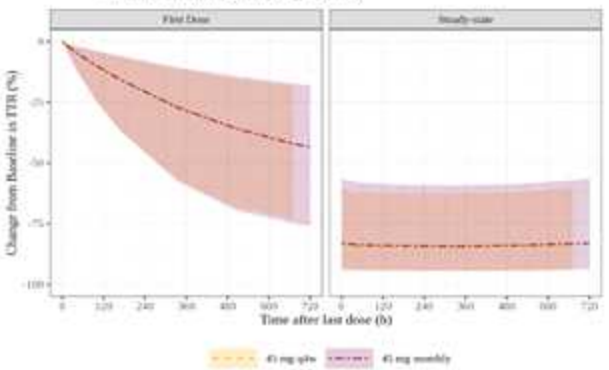
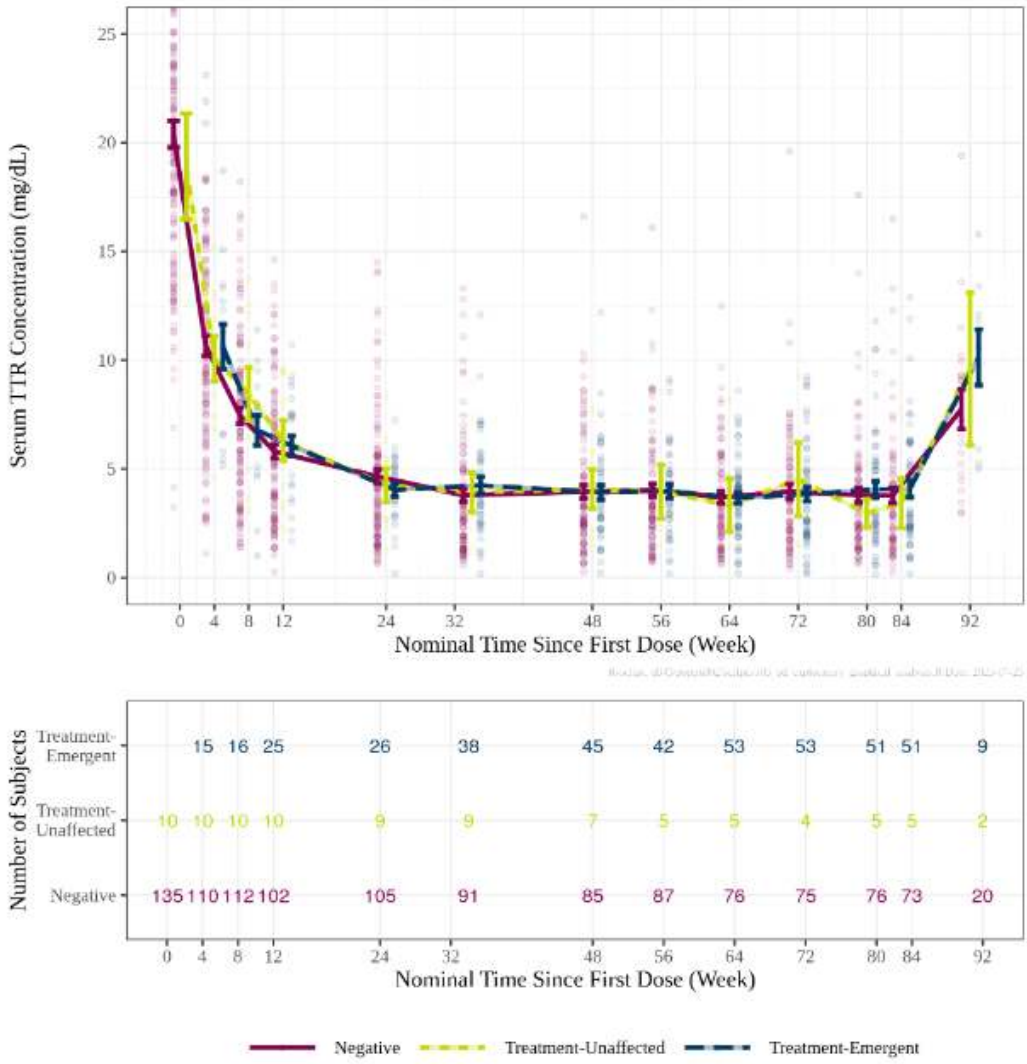


Table 14 **Summary Statistics of the Simulated TTR Percent Change from Baseline at Ctrough,ss by Dose and Dosing Regimen**

	TTR Percent Change from Baseline at Ctrough,ss Median (Min, Max)			
	30 mg	**45 mg**	**60 mg**	**90 mg**
q4w Dosing	-77.3 (-96.9, -20.7)	-83.8 (-96.9, -23.1)	-86.6 (-98.5, -41.9)	-90.0 (-98.5, -49.6)
Monthly Dosing	-77 (-98.2, -11.5)	-83 (-96.9, -23.3)	-86.2 (-98.4, -40.9)	-89.9 (-98.7, -37.6)

· (ADA와 PD) ION-682884-CS3에서 에플론테르센을 투여받은 ATTRv-PN 환자의 시간 경과에 따른 혈청 TTR 농도-시간 프로파일이 ADA 상태에 따라 층화되어 아래에 나타나있음. 모든 환자에 대해 ADA 양성 발현 이후 혈청 TTR 농도는 ADA 발현 이전의 혈청 TTR 농도와 유사했음.

Figure 7 **Mean (±SEM) TTR Concentration-Time Profiles for Patients with ATTRv-PN Receiving Eplontersen by ADA Status (Study ION-682884-CS3)**



Lines represent mean; circles represent individual observations. The y axis has been truncated to focus on TTR concentrations < 25 mg/dL.
The last dose of eplontersen was administered at Week 81. As the majority of subjects entered long-term extension study ION 682884-CS13 after the end-of-treatment visit at Week 85, there were relatively few subjects available for the post-treatment serum TTR concentration assessment at Week 92.

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

- **(목표)** 핵심 3상 임상 ION-682884-CS3 데이터를 사용하여 노출-반응 관계와 효능과 안전성 평가변수에 체중의 영향을 에플론테르센 Q4W 피하주사 용법으로 투약하는 ATTRv-PN 환자에서의 평가하는 것임. 구체적인 목표는 아래와 같음
  - 약물 노출과 효능간의 관계 분석
  - 체중과 효능간의 관계 분석
  - 약물 노출과 안전성 평가 간의 관계 분석
  - 체중과 안전성 평가 간의 관계 분석

- **(데이터)** 본 분석에 사용된 데이터는 ATTRv-PN 환자를 대상으로 한 ION-682884-CS3연구에서 얻었음. 본 보고서에서 노출-반응 평가에는 연구 시작부터 에플론테르센 q4w 치료를 받은 그룹(이노테르센에서 에플론테르센 교차투여 제외)만 포함됨. 본 연구에서 다양한 분석 집단을 사용하여 평가를 수행함
  - 노출-효능 평가: PPS(Per-Protocol Set) 집단을 사용. PPS는 처방된 주사의 80% 이상을 투여받고 효능 평가에 영향을 줄 수 있는 중요한 일탈이 없는 환자로 구성
  - 노출-안전성 평가: SS(Safety Set) 집단 사용. SS는 최소 1회 이상 투여받은 모든 환자로 구성
  - 노출 지표 기반 평가: Cmax 및 Ctrough 추정치가 누락되지 않은 환자만을 포함
  - 체중 기반 평가: 베이스라인 체중이 누락되지 않은 환자만을 포함함

- **(효능 지표)** 베이스라인 대비 mNIS+7, Norfolk QoL-DN 총점, 혈청 TTR 농도 변화가 포함됨. 프로토콜에 따른 모든 방문 시점에 수집된 측정값을 포함함. MMRM 유형 모델을 사용하여 분석함

Table 1 Summary of Timepoints Included in Efficacy Assessment

Endpoint	Timepoints
mNIS+7 composite score	Baseline, Weeks: 35, 66, 85
Norfolk QoL-DN total score	Baseline, Weeks: 35, 66, 85
serum TTR concentration	Baseline, Weeks: 5, 9, 13, 25, 35, 49, 57, 65, 73, 81, 85

- **(안전성 지표)** 노출-안전성 평가에 사용된 지표는 다음과 같음: 1) 중등도 또는 중증 이상반응(TEAE) 발생률 2) AESI 발생률 3) 용량 조절 및/또는 치료 중단으로 이어진 부작용 발생률 4) ALT, 빌리루빈, 요 단백질/크레아티닌 비율, eGFR, 혈소판
- **(노출 지표)** Cmax,ss, Ctrough,ss(개별 농도는 최종 모집단 PK 모델에서 얻은 경험적 베이즈 추정치를 사용하여 계산됨)

노출-반응 평가에는 총 144명의 환자가 참여했으며, 베이스라인 체중이 누락된 3명의 환자는 체중-반응 평가에서 제외되어서 해당 평가에는 141명의 환자가 포함됨. 대부분의 환자는 1단계 질병을 가지고 있었으며, 절반이 Val30Met TTR 돌연변이를 보유하고 있었음. 대부분의 환자는 정상적인 신장 및 간 기능을 가지고 있었음

<데이터세트에 포함된 피험자들 베이스라인> 中 체중 사분위에 따른 베이스라인

Table 4 Demographic Summaries of Individual Characteristics by Body Weight Quartiles

Baseline covariate	Group	Q1 n = 36 (Body weight: 40-58.7 kg)	Q2 n = 35 (Body weight: 58.8-68.5 kg)	Q3 n = 35 (Body weight: 68.8-79.1 kg)	Q4 n = 35 (Body weight: 79.5-113.7 kg)	Total n = 141
	Summary	median (min, max)	median (min, max)	median (min, max)	median (min, max)	median (min, max)
Age (years)		46 (24, 80)	56 (25, 76)	57 (30, 80)	57 (28, 82)	52 (24, 82)
Body weight (kg)		53.9 (40, 58.7)	65 (58.8, 68.5)	74 (68.8, 79.1)	90.9 (79.5, 113.7)	68.5 (40, 113.7)
mNIS+7 composite score		98.3 (22.2, 182.4)	83.5 (16.8, 195.5)	76.8 (7.9, 205.6)	55.1 (13.1, 125.4)	78.2 (7.9, 205.6)
Norfolk QoL-DN total score		39 (4, 106)	45.5 (6, 104.6)	56 (1, 94)	35.9 (1, 87)	45 (1, 106)
Serum TTR concentration (mg/dL)		19.6 (8.1, 41)	20.7 (6.4, 40.6)	23.6 (10.2, 37.3)	22.4 (10.7, 44.8)	22.2 (6.4, 44.8)
	Summary	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Disease stage	Stage 1	28 (77.8)	27 (77.1)	26 (74.3)	31 (88.6)	112 (79.4)
	Stage 2	8 (22.2)	8 (22.9)	9 (25.7)	4 (11.4)	29 (20.6)
Val30Met mutation	Yes	21 (58.3)	21 (60)	23 (65.7)	17 (48.6)	82 (58.2)
	No	15 (41.7)	14 (40)	12 (34.3)	18 (51.4)	59 (41.8)
Previous treatment with Vyndaqel or Diflunisal	Yes	25 (69.4)	29 (82.9)	22 (62.9)	21 (60)	97 (68.8)
	No	11 (30.6)	6 (17.1)	13 (37.1)	14 (40)	44 (31.2)
Race	White	27 (75)	30 (85.7)	26 (74.3)	27 (77.1)	110 (78)
	Black or African American	0 (0)	0 (0)	1 (2.9)	4 (11.4)	5 (3.5)
	Asian	7 (19.4)	5 (14.3)	7 (20)	3 (8.6)	22 (15.6)
	Other or Unknown	2 (5.6)	0 (0)	1 (2.9)	1 (2.9)	4 (2.8)
Ethnicity	Not Hispanic or Latino	28 (77.8)	31 (88.6)	29 (82.9)	30 (85.7)	118 (83.7)
	Hispanic or Latino	8 (22.2)	4 (11.4)	6 (17.1)	3 (8.6)	21 (14.9)
	Unknown	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (5.7)	2 (1.4)

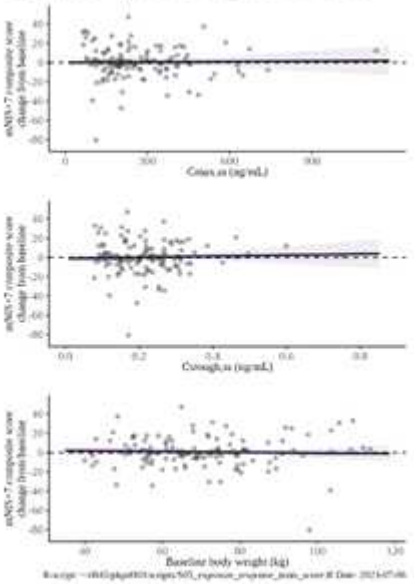
Table 4 Demographic Summaries of Individual Characteristics by Body Weight Quartiles

Baseline covariate	Group	Q1 n = 36 (Body weight: 40-58.7 kg)	Q2 n = 35 (Body weight: 58.8-68.5 kg)	Q3 n = 35 (Body weight: 68.8-79.1 kg)	Q4 n = 35 (Body weight: 79.5-113.7 kg)	Total n = 141
Gender	Male	19 (52.8)	26 (74.3)	26 (74.3)	29 (82.9)	100 (70.9)
	Female	17 (47.2)	9 (25.7)	9 (25.7)	6 (17.1)	41 (29.1)
Hepatic function	Normal	33 (91.7)	30 (85.7)	32 (91.4)	33 (94.3)	128 (90.8)
	Mild	3 (8.3)	5 (14.3)	3 (8.6)	1 (2.9)	12 (8.5)
	Moderate	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.9)	1 (0.7)
Renal function	Normal	20 (55.6)	25 (71.4)	23 (65.7)	13 (37.1)	81 (57.5)
	Mild	13 (36.1)	8 (22.9)	11 (31.4)	20 (57.1)	52 (36.9)
	Mild to Moderate	2 (5.6)	1 (2.9)	1 (2.9)	2 (5.7)	6 (4.3)
	Moderate to Severe	1 (2.8)	1 (2.9)	0 (0)	0 (0)	2 (1.4)

Renal function is defined based on eGFR (Cystatin C formula) as follows: normal function (eGFR ≥ 90 mL/min/1.73 m²), mild impairment (60 to 89 mL/min/1.73 m²), mild to moderate impairment (45 to 59 mL/min/1.73 m²), moderate to severe impairment (30 to 44 mL/min/1.73 m²).
Hepatic function is defined based on bilirubin and AST as follows: normal function (total bilirubin ≤ 1 × ULN and AST ≤ 1 × ULN); mild impairment (total bilirubin ≤ 1 × ULN and AST > 1 × ULN, or total bilirubin > 1.0 to 1.5 × ULN and any AST); moderate impairment (total bilirubin 1.5 to 3 × ULN and any AST).
AST = aspartate aminotransferase; eGFR = estimated glomerular filtration rate; max =maximum; min = minimum; mNIS+7 = Modified Neuropathy Impairment Score +7; Norfolk QoL-DN = Norfolk Quality of Life Questionnaire-Diabetic Neuropathy; TTR = transthyretin; Q = quartile.

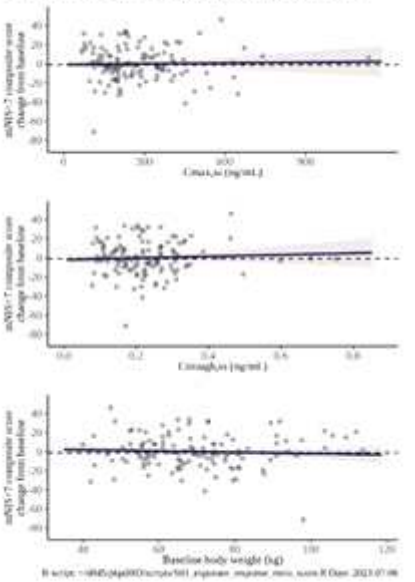
- (효능 평가: mNIS+7 복합 점수 변화) 에플론테르센 노출 또는 체중과 mNIS+7 복합 점수의 베이스라인 대비 변화 사이에 명확한 관계는 없었음. 효능 MMRM 평가에는 최대 85주차까지의 데이터가 사용되었음

Figure 1 LS Mean Change From Baseline mNIS+7 Composite Score Versus Eplontersen Exposure and Body Weight at Week 35



Solid line with shaded area denotes mean model estimates with 90% confidence interval; dashed line corresponds to median value in study population at Week 35. Data points correspond to the observed data.

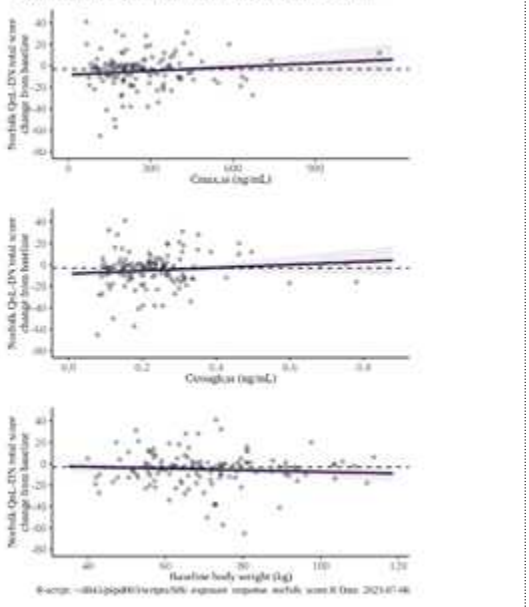
Figure 2 LS Mean Change From Baseline mNIS+7 Composite Score Versus Eplontersen Exposure and Body Weight at Week 66



Solid line with shaded area denotes mean model estimates with 90% confidence interval; dashed line corresponds to median value in study population at Week 66. Data points correspond to the observed data.

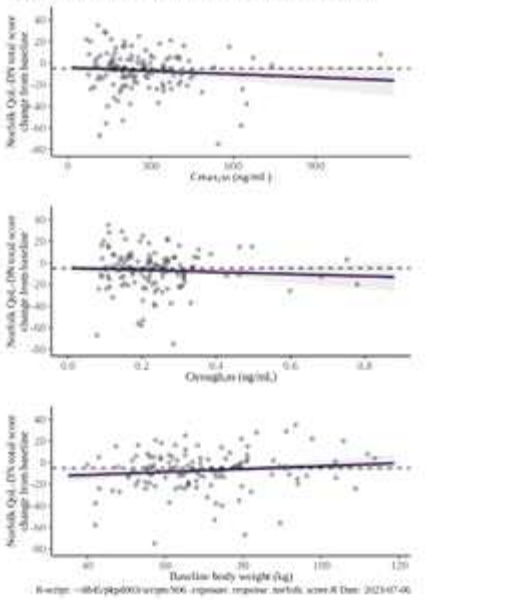
- (효능 평가: Norfolk QoL-DN 총점 변화) 에플론테르센 노출 또는 체중과 총점의 베이스라인 대비 변화 사이에 명확한 관계는 없었음

Figure 3 **LS Mean Change From Baseline Norfolk QoL-DN Total Score Versus Eplontersen Exposure and Body Weight at Week 35**



Solid line with shaded area denotes mean model estimates with 90% confidence interval; dashed line corresponds to median value in study population at Week 35. Data points correspond to the observed data.

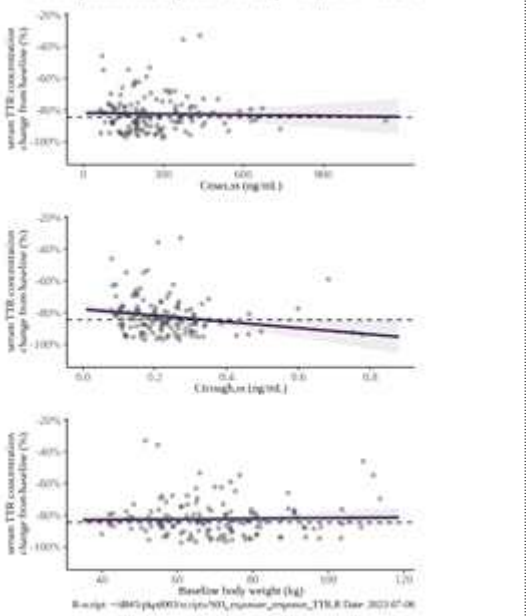
Figure 4 **LS Mean Change From Baseline Norfolk QoL-DN Total Score Versus Eplontersen Exposure and Body Weight at Week 66**



Solid line with shaded area denotes mean model estimates with 90% confidence interval; dashed line corresponds to median value in study population at Week 66. Data points correspond to the observed data.

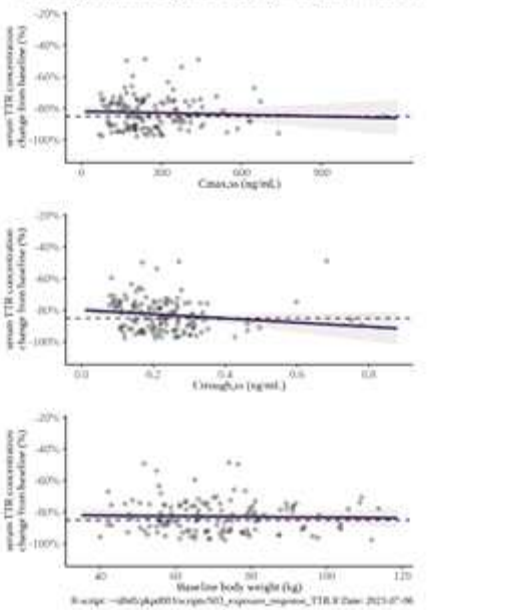
- (효능 평가: 혈청 TTR 농도 변화) 에플론테르센 노출 또는 체중과 혈청 TTR 농도의 베이스라인 대비 변화 사이에 뚜렷한 연관성은 관찰되지 않았음

Figure 5 **LS Mean Percent Change From Baseline Serum TTR Concentration Versus Eplontersen Exposure or Body Weight at Week 35**



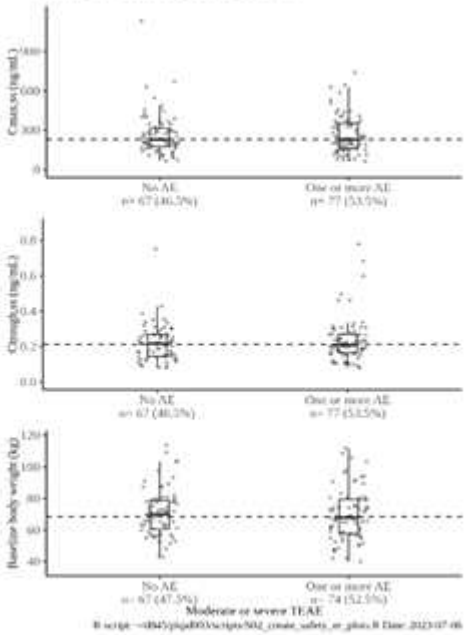
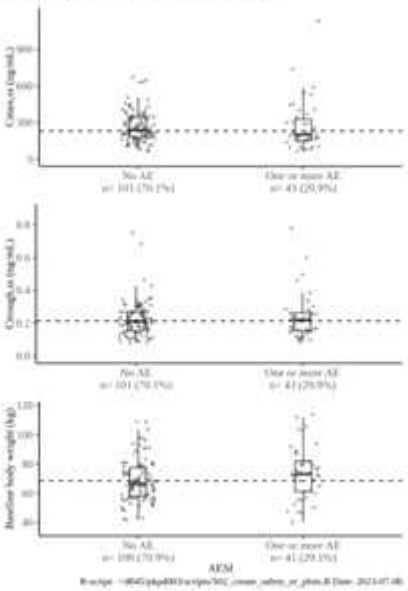
Solid line with shaded area denotes mean model estimates with 90% confidence interval; dashed line corresponds to median value in study population at Week 35. Data points correspond to the observed data.

Figure 6 **LS Mean Percent Change From Baseline Serum TTR Concentration Versus Eplontersen Exposure or Body Weight at Week 65**

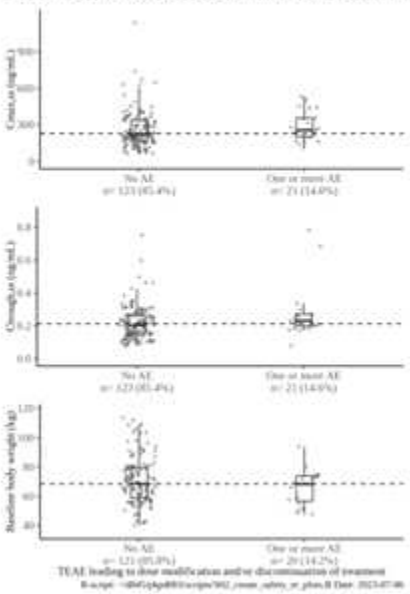
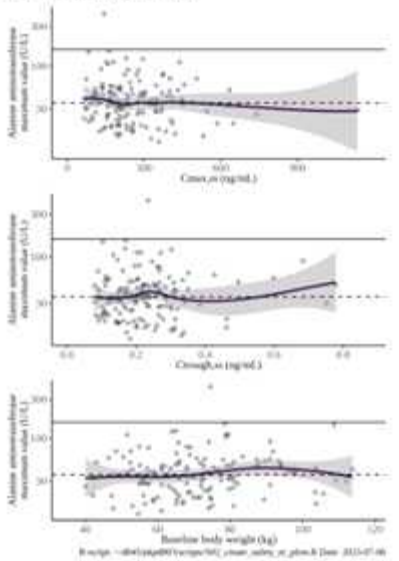


Solid line with shaded area denotes mean model estimates with 90% confidence interval; dashed line corresponds to median value in study population at Week 65. Data points correspond to the observed data.

- (안전성 평가: 중등도-중증 부작용 발생률 분석) 부작용 발생 여부와 에플론테르센 노출량 또는 체중 사이에 뚜렷한 연관성은 관찰되지 않았음
- (안전성 평가: AESI 발생률 분석) AESI 발생 여부와 에플론테르센 노출량 또는 체중 사이에 뚜렷한 연관성은 없는 것으로 해석 가능함

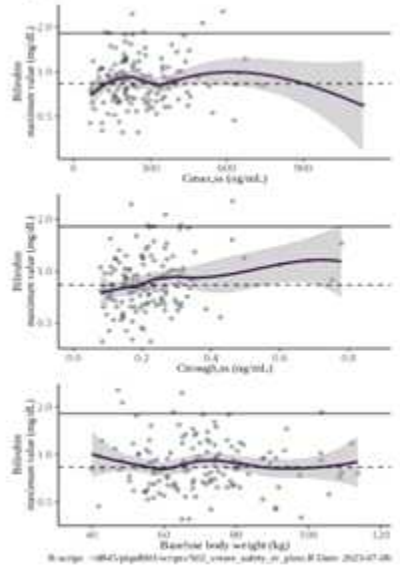
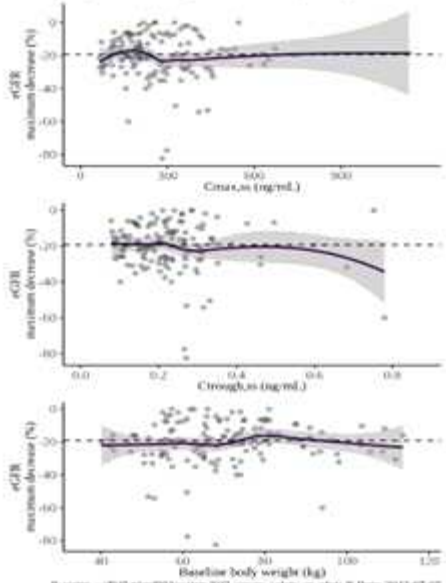
중등도-중증 TEAE	AESI 발생
Figure 7 Eplontersen Exposure and Body Weight in Patients With or Without at Least One Moderate or Severe TEAE  Dashed line denotes overall median in study population for exposure metrics (Cmax,ss and Ctrough,ss) and body weight.	Figure 8 Eplontersen Exposure and Body Weight in Patients With or Without at Least One Treatment Emergent AESI  Dashed line denotes overall median in study population for exposure metrics (Cmax,ss and Ctrough,ss) and body weight.

- (안전성 평가: 용량 조절 및/또는 중단 발생률) 하나 이상의 이상반응으로 인한 용량 조절 또는 치료 중단이 발생한 환자군과 그렇지 않은 환자군에서 유사한 노출량 및 체중 분포가 관찰됨
- (안전성 평가: ALT 수치) 85주간 관찰된 각 환자의 최대 ALT값과 에플론테르센 노출량 또는 체중 사이에 뚜렷한 연관성은 없었음

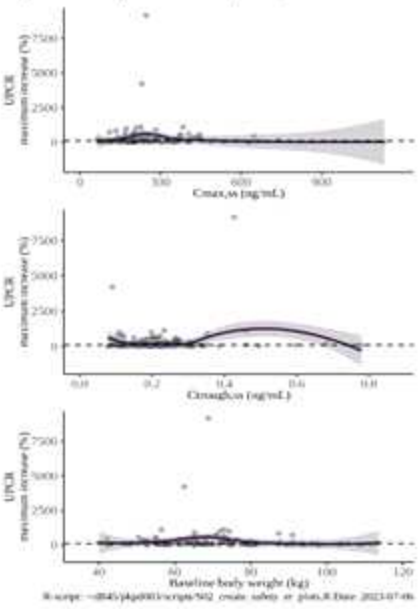
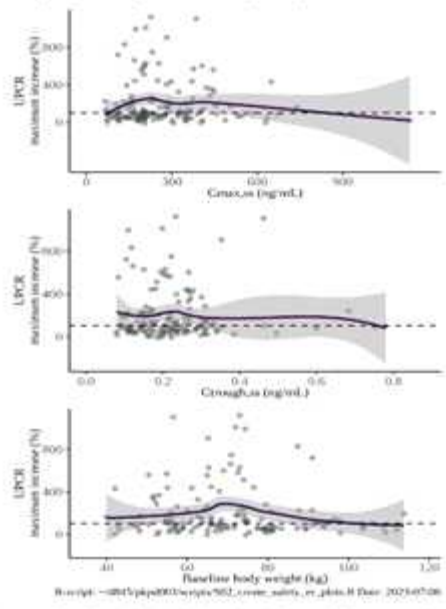
용량 조절/중단 발생률	ALT 수치
Figure 9 Eplontersen Exposure and Body Weight in Patients With No AEs Leading to Dose Modification and/or Discontinuation or With at Least One AE Leading to Dose Modification and/or Discontinuation  Dashed line denotes overall median in study population for exposure metrics (Cmax,ss and Ctrough,ss) and body weight.	Figure 10 Alanine Aminotransferase: Maximum Value Versus Eplontersen Exposure and Body Weight  Dashed line denotes overall median endpoint value in study population; solid black line corresponds to 3 x ULN (where ULN is 53 U/L, as per Reference Range); solid trend line corresponds to Loess smooth and gray band corresponds to 95% confidence interval.

- (안전성 평가: 빌리루빈 수치) 각 환자의 최대 빌리루빈 값과 에플론테르센 노출량 또는 체중 사이에 뚜렷한 연관성은 없었음

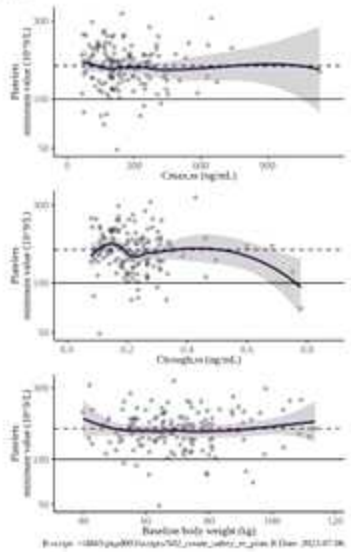
- (안전성 평가: eGFR 분석) 전반적으로 에플론테르센 노출량 또는 체중은 eGFR 감소와 뚜렷한 관련이 없는 것으로 보임. 다만, 노출 범위의 상위 끝(Cmax,ss>500ng/mL, Ctrough,ss>0.4ng/mL)에 대한 결과는 데이터 수가 제한적이므로 해석에 주의가 필요함

빌리루빈 수치	eGFR 분석
Figure 11 **Bilirubin: Maximum Value Versus Eplontersen Exposure and Body Weight**  Dashed line denotes overall median endpoint value in study population; solid black line corresponds to 1.5 x ULN (where ULN is 1.21 mg/mL, as per Reference Range); solid trend line corresponds to Loess smooth and gray band corresponds to 95% confidence interval.	**Figure 14** **Estimated Glomerular Filtration Rate: Maximum Percent Decrease Versus Eplontersen Exposure and Body Weight**  Dashed line denotes overall median endpoint value in study population; trend line corresponds to Loess smooth and gray band corresponds to 95% confidence interval.

- (안전성 평가: 소변 단백질/크레아티닌 비율) 각 환자의 소변 단백질/크레아티닌 비율 최대 백분율 증가와 에플론테르센 노출량 또는 체중 사이에 뚜렷한 연관성은 없었음. 또한 이상치를 보이는 환자 2명이 확인되었고, 해당 환자들에게 연구 약물은 중단 없이 계속 투여되어 있었고 연구 기간 내내 정상적인 수치가 확인됨. 보완적인 평가로 이 두 환자를 제외한 소변 단백질/크레아티닌 비율을 분석한 결과 연관성이 없다는 초기 결론이 재확인됨

소변 단백질/크레아티닌 비율	이상치 제외, 재분석
Figure 12 **Urine Protein to Creatinine Ratio: Maximum Percent Increase Versus Eplontersen Exposure and Body Weight**  Dashed line denotes overall median endpoint value in study population; solid line corresponds to Loess smooth and gray band corresponds to 95% confidence interval.	**Figure 13** **Urine Protein to Creatinine Ratio: Maximum Percent Increase Versus Eplontersen Exposure and Body Weight – With 2 Outliers Excluded**  Dashed line denotes overall median endpoint value in study population; solid line corresponds to Loess smooth and gray band corresponds to 95% confidence interval.

- (안전성 평가: 혈소판 수치 분석) 각 환자의 최소 혈소판 수치와 에플론테르센 노출량 또는 체중 사이에 뚜렷한 연관성은 없었음

혈소판 수치 분석	
Figure 15 **Platelets: Minimum Value Versus Eplontersen Exposure and Body Weight**  Dashed line denotes overall median endpoint value in study population; solid black line corresponds to 100×10^9 L (lower limit for Grade 1a); solid trend line corresponds to Loess smooth and gray band corresponds to 95% confidence interval.	

- **(결론)** ATTRv-PN 환자에서 45mg Q4W 용법으로 에플론테르센을 투여했을 때, 노출 또는 체중과 효능 또는 안전성 지표 사이에 명확한 관계는 없었음. 이러한 결과를 통해 에플론테르센 45mg Q4W가 ATTRv-PN 환자에게 효과적인 용량이며, 적절한 안전성 프로필을 가지고 있음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

- 임상시험성적자료 요약표

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	평가항목	결과
	안전성·유효성 시험						
3상	ION-682884-CS3 *FPI '19.12.11 *LPV '23.3.2 *DCO '23.4.7	트랜스티레틴 가족성 아밀로이드성 다발신경병증 환자를 대상으로 ION-682884의 유효성 및 안전성 평가	글로벌, 공개 라벨, 무작위 배정	18~82세의 ATTRv-PN 1, 2단계인 가족성 아밀로이드성 다발신경병증 환자	**·에플론테르센군** - 45mg Q4W SC(바이알) 1~81주 투약 **·동시 이노테르센군** - 300mg Q1W SC(PFS) 1~34주 투약, 이후 37~81주 에플론테르센으로 전환 **·위약군/과거 이노테르센군** - ISIS-4209-15 임상 참여한 위약/과거 이노테르센군. 제 1주동안 1, 3, 5일 300mg 이노테르센 혹은 위약 투약 후 2~65주 동안 주 1회 SC	**<유효성>** ·TTR, mNIS+7, Norfolk QoL-DN 등 **<약동학>** ·PK 프로파일 **<안전성>** ·안전성 및 내약성	·유효성: 35주차 중간분석에서 2가지 1차 평가변수(TTR, mNIS+7)에서 모두 p<0.001로 위약군 대비 유의한 차이를 보였고, 주요 2차 평가 변수인 Norfolk QoL-DN 또한 p<0.001 만족시킴 ·에플론테르센군에서 위약군 대비 5%이상 차이난 부작용은 COVID-19, 비타민 A 결핍, 구토, 예방접종 반응, 단백뇨 및 시야흐림임

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[ION-682884-CS3]

트랜스티레틴 가족성 아밀로이드성 다발신경병증 환자를 대상으로 ION-682884의 유효성 및 안전성을 평가하는 제 3상 글로벌, 공개, 무작위 배정 시험

- **시험 목적**

- 1차 평가 변수:

1) 35주차 중간 분석 시점 두 가지 공동 평가 변수
   · 베이스라인 대비 35주차 혈청 TTR 농도 백분율 변화
   · 베이스라인 대비 35주차 mNIS+7 점수 변화
2) 최종 분석 시점 세가지 공동 평가 변수
   · 베이스라인 대비 65주차 혈청 TTR 농도 백분율 변화
   · 베이스라인 대비 66주차 mNIS+7 점수 변화
   · 베이스라인 대비 66주차 Norflok QOL-DN 변화

- 2차 평가 변수:

1) 중간 분석 핵심 이차 평가 변수: 베이스라인 대비 35주차 Norfolk QOL-DN 변화
2) 그 외 공동 평가 변수:
   · 베이스라인 대비 35주, 66주차 NSC 변화
   · 베이스라인 대비 65주차 PND 점수 변화

· 베이스라인 대비 65주차 mBMI 변화

· 베이스라인 대비 65주차 SF-36 PCS 점수 변화

- 안전성 평가 변수:

1) 베이스라인 대비 치료 기간 중 혈소판 수치 변화

2) 베이스라인 대비 치료 기간 중 신장 기능 변화

3) 이상 반응

4) 활력 징후 및 체중

5) 신체 검사

6) 실험실 검사

7) 심전도

8) 병용 약물 사용

9) 갑상선 검사

10) 염증 수치 검사

11) 응고 검사

12) 면역원성

- 약동학적 평가 변수:

1) 전체 환자 대상 에플론테르센 또는 이노테르센의 혈장 최저 농도 및 치료 후 농도

2) 일부 환자 대상 AUC, Cmax, tmax

3) 개방형 연장 연구로 전환하지 않는 환자 대상 $t_{½}\lambda z$(말기 제거 반감기)

- 탐색적 평가 변수:

1) 베이스라인 대비 85주차 mNIS+7 변화

2) 베이스라인 대비 37주, 85주차 PGIS, PGIC 변화

3) ALN-TTR02-004(patisiran 임상) 연구의 위약 대조군과 효과 비교를 위해:

· 베이스라인 대비 85주차 Norfolk QOL-DN 변화

· 베이스라인 대비 37, 81주차 10MWT/R-ODS/COMPASS-31/EQ-5D-5L 변화

4) NEURO-TTR(inotersen 임상) 연구의 위약 대조군과 효과 비교를 위해:

· 베이스라인 대비 35주차 SF-36 components 변화

· 66주차 기준 모든 환자 및 심장 관련 환자의 입원 빈도

· 심장 관련 환자의 베이스라인 대비 66주차 경흉부 심초음파 매개변수 변화(LV 질량, LV 벽 두께, 심실 중격 두께, 전체 장축 변형)

· 베이스라인 대비 65주차 심장 관련 환자의 NT-proBNP 변화

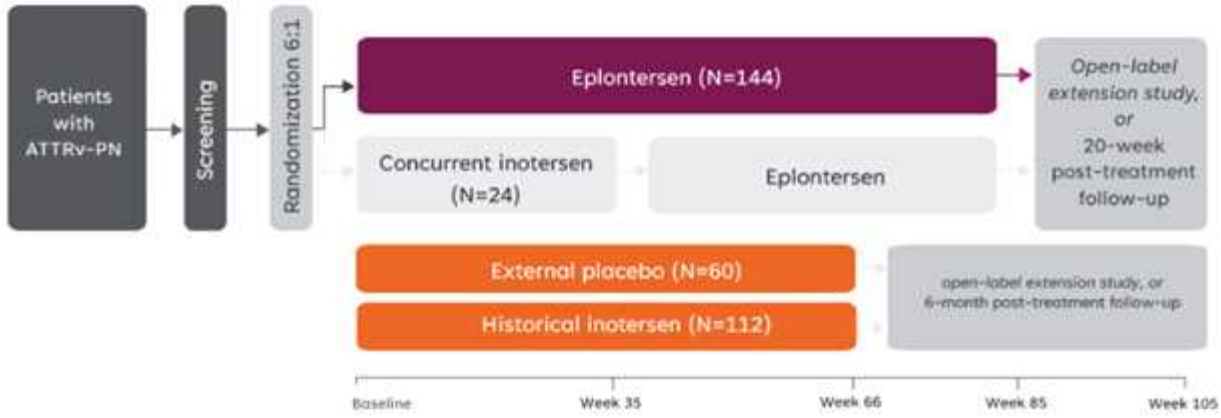
● 시험 설계 및 투여군

- (스크리닝 기간) 투여 전 10주 이내 적합성 스크리닝: 시험대상자 동의 시점에 19~82세인 가족성 아밀로이드성 다발신경병증 또는 Coutinho 단계에 따른 ATTRv-PN 1단계 또는 2단계, TTR 유전자의 문서화된 유전자 돌연변이

- (무작위 배정)

· 환자는 에플론테르센 45mg(q4w, SC투여) 또는 이노테르센 300mg(q1w, SC투여)에 6:1로 무작위 배정됨. 이노테르센군은 제1주부터 제34주까지 투약 후 제37주부터 제81주까지 에플론테르센 45mg q4w로 전환함. 또한 ISIS-420915-CS2의 외부 위약군과 안전성 비교를 위한 과거 이노테르센군이 사용됨

Figure 1 ION-682884-CS3 Design and Treatment Schema



ATTR-PN, transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy; N = number of patients in treatment group.

- **(시험 디자인)** ≤10주 스크리닝 기간 + 84주 치료기간(81주 마지막 투약) + 20주간의 투여 후 평가기간(혹은 LTE 시험 ION-682884-CS13 등록)

· 84주간 치료기간, 35주 중간 분석 및 66주의 최종 유효성 분석을 포함함:

→ 현재 35주차(데이터 마감일, 2022.4.18.) 및 66주차(데이터 마감일, 2023.4.7.) 유효성 분석이 완료되었으며, 이노테르센군은 9개월차(데이터 마감일, 2020.11.10) 및 18개월차(데이터 마감일, 2021.08.26.) 일차 유효성 분석이 완료되었으며, 168명 환자(에플론테르센 144명, 이노테르센+에플론테르센 전환 24명)의 데이터를 사용할 수 있음.

· 치료 연장 시험(ION-682884-CS13): CS3 참여 환자 중 적합한 환자 대상 3년 이상의 치료 연장 기간 (진행 중)

※ ION-682884-CS3 시험 설계 근거

에플론테르센에 대해 제안된 개발 계획은 같은 아이오니스사의 같은 적응증 ASO 치료제인 이노테르센을 사용한 임상 경험을 토대로 구축되었음. 이노테르센의 ISIS-420915-CS2 임상 시험의 결과를 근거로, ION-682884-CS3 시험은 이노테르센 시험의 위약군을 외부 대조로 활용하여 설계됨

1) 중간 분석의 35주 시점 선택 근거

- 이노테르센의 ISIS-420915-CS2 임상에서 관찰된 혈청 TTR 농도는 베이스라인으로부터 13주차까지 평균 백분율 변화가 꾸준히 감소했으며, 치료 기간 동안 68.4% ~ 74.0%로 유지되었음. mNIS+7 복합 점수의 베이스라인 대비 변화는 35주차와 66주차 모두 위약군 대비하여 통계적으로 유의미한 차이를 보였으며(군 간 LSM 차이 각각 -8.69(p=0.0005), -19.73(p=0.00000004)), Norfolk QOL-DN 종점의 베이스라인 대비 변화는 35주차와 66주차 모두 위약군 대비 통계적으로 유의미한 차이를 보임(군 간 LSM 차이는 각각 -6.14(p=0.032), -11.68(p<0.0006).
- 35주차에서 이노테르센의 유효성이 확인되었으며, 66주차에도 지속적으로 개선된 것으로 관찰된 것을 감안했을 때, ION-682884-CS3 시험에서 유효성 평가를 35주, 66주차 시점에 수행한 것은 적절하다고 사료됨

2) 외부 대조 사용 근거

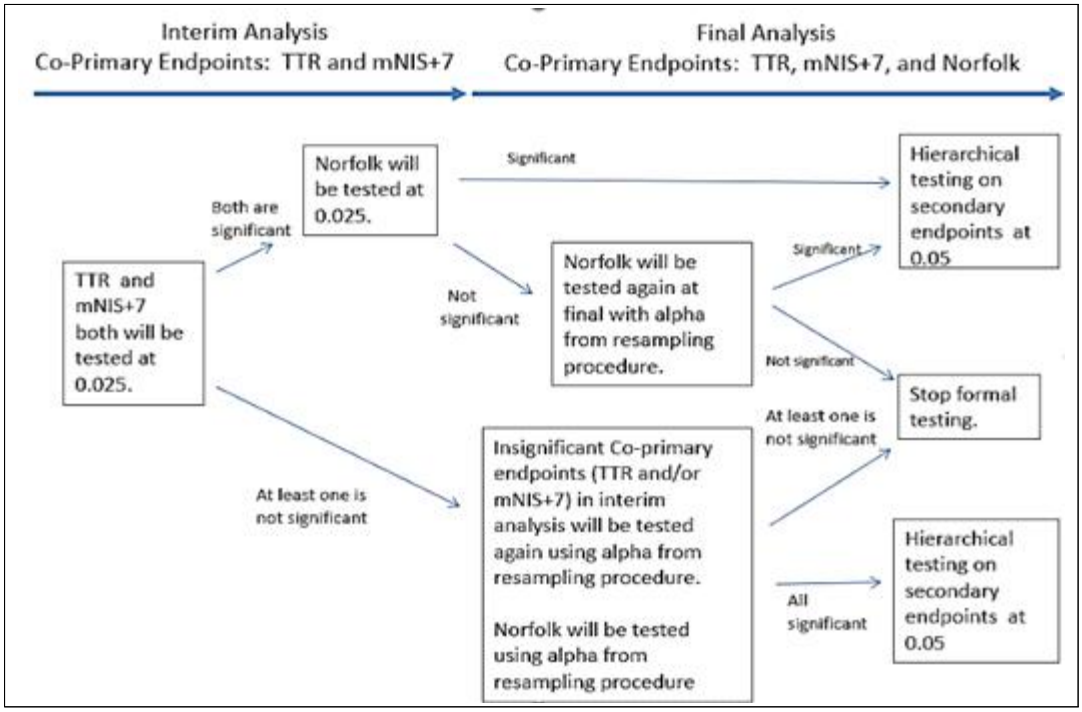
- 이에 대해 CSR에는,

ATTRv의 생명을 위협하는 특성 및 승인된 치료법의 존재를 고려할 때, ION-682884-CS3에서 동시 위약 대조군을 사용하는 것은 비윤리적이었으며, 활성 대조군 연구 설계는 이 희귀 질환에 대해 더 큰 표본 크기가 필요했을 것임. 외부 위약 대조군을 사용한 공개 라벨 디자인은 맹검 연구에 비해 더 많은 편향의 영향을 받으므로, 환자 모집단을 정의하는 동일한 선정 기준과 질병 진행을 평가하는 동일한 평가 방법을 사용함. 또한, ISIS-420915-CS2 연구의 이노테르센군과 기술적 비교를 제공했으며, 치료 반응 비교 가능성을 확인하기 위해 동시 이노테르센 참조군

이 포함되었음. 이를 통해 연구 설계에 내재된 편향을 줄이고 두 연구 간의 데이터 비교 가능성을 보장하는데 도움을 줌. 외부 위약 대조군의 사용은 FDA와 논의되었으며, FDA는 전반적인 연구 설계를 승인하고 효과 크기가 개방 라벨 설계에 내재된 가능한 편향을 극복할 만큼 충분히 클 경우 외부 위약 대조군 사용에 수용적이었음.

- ION-682884-CS3 시험은 국내에서 임상을 진행하지 않았으므로, 임상시험계획 국내 승인 시 검토된 내용은 없음. 하지만, 유사한 실험 디자인 및 동일 적응증 대상의 치료제인 암부트라프리필드시린지주의 핵심임상시험 HELIOS-A는 이전 파티시란의 핵심 임상, 아폴로 시험의 외부 위약군을 외부 대조군으로 사용한 바 있으며, 해당 임상은 국내 승인 시 적합하다 판단되었음.
- 비슷한 선정/제외 기준 및 임상 기관과 평가 변수, 시험 디자인 및 동일 적응증의 암부트라프리필드시린지의 국내 허가 검토, ICH 지침 등을 감안했을 때, 에플론테르센의 외부 대조 위약군 사용은 인정 가능한 것으로 판단됨.

- **(대상 환자수)** 대략 140명의 환자가 에플론테르센과 이노테르센 6:1 무작위 배정될 것으로 예상되었으며, 10% 탈락률로 예상하여 총 108명의 평가 가능한 ION-682884 치료군 설정함. 실제 총 218명의 환자가 스크리닝을 받았고, 총 168명의 환자(에플론테르센군 144명, 동시 이노테르센군은 24명)가 무작위 배정되었음. 외부 위약 그룹과의 비교를 위해 ISIS-420915-CS2 연구에서 총 173명의 환자(외부 위약군 60명, 과거 이노테르센군 113명)가 무작위 배정됨
  - **(mNIS+7)** NEURO-TTR 위약군의 베이스라인 대비 66주차 변화는 23.8점으로, 에플론테르센군은 양측 유의수준 2.5%, 90% 검정력으로 했을 때 대조군 대비 19.6점의 차이를 예상했음. 이는 ION-682884군이 대략 베이스라인 대비 66주차에 4.2점 증가할 것으로 예상된 것임.
  - **(Norfolk QOL-DN)** NEURO-TTR 위약군의 베이스라인 대비 66주차 변화는 10.7점으로, 에플론테르센군은 양측 유의수준 2.5%, 80% 검정력으로 했을 때, 위약군 대비 10.7점이 차이날 것으로 예상했음. 이는 에플론테르센군이 베이스라인에서 변화가 0일 것으로 예상한 것임.
  - **(TTR 변화율)** NEURO-TTR 위약군 베이스라인 대비 65주차에 9.7% 감소하였으며, 에플론테르센군은 양측 유의수준 2.5%, 95% 검정력에서 위약군 대비 70.3% 차이가 날 것으로 예상했음. 이는 에플론테르센군이 베이스라인 대비 80% 감소할 것으로 예상한 것임.
- **(평가 변수 분석)** 35주 중간 분석과 66주 최종 분석에서 검정된 모든 일차 및 이차 평가변수를 포함하여, 5% 수준에서 제1종 오류를 강력하게 통제했다. 35주 중간 분석에서 공동 일차 평가변수 2가지(TTR 변화율 및 mNIS+7 종합 점수 변화)가 모두 통계적으로 유의한 경우, 주요 이차 평가변수(Norfolk QoL-DN)를 검정하였다. 66주 최종 분석의 경우 35주차 중간 분석에서 통계적으로 유의미하지 않은 지표(혈청 TTR 및/또는 mNIS+7)와 공동 1차 지표인 Norfolk가 최종 분석에서 검정되었음.



- **(하위 그룹 분석)** 1차 유효성 평가변수 및 핵심 2차 평가변수에 대해 아래와 같은 하위 그룹 분석이 수행됨

· V30M 돌연변이 유무

· 연령(65세 미만, 65-74세, 75세 이상)

· 인종(백인, 비백인)

· 성별(남성, 여성)

· 지역(북미, 유럽, 남아메리카/호주/아시아)

· Vyndaqel or diflunisal로 이전 치료 여부(유, 무)

· 질병 단계(1단계, 2단계)

· 가족성 아밀로이드 심근병증 진단 여부(유, 무)

· 심근병증 하위 그룹 유무: 다음 조건을 만족하는 환자 포함:

ⅰ. 연구 시작 시 ATTRv-CM(변이성 트랜스티레틴 아밀로이드 심근병증) 진단을 받았거나,

ⅱ. 베이스라인 심장 초음파 검사에서 심실 중격 두께가 13mm 이상이고, 과거에 고혈압 병력이 없거나 연구 기간 동안 고혈압 진단을 받지 않았으며, 연구 기간 중 2회 연속 수축기 혈압이 150mmHg 이상이 아닌 경우

• 유효성 평가변수 정의

평가변수		해석
일차 평가변수		
TTR	혈청 트랜스티레틴 수치	· 낮은 간 TTR 생성: 낮은 순환 혈청 TTR 수준
mNIS+7	운동, 감각 및 자율 신경 손상을 평가하는 종합적 복합 신경병증 손상 점수	· 점수 범위: -22.3 ~ 346.3점 · 높은 점수: 더 심각한 질병 중증도 · 베이스라인 대비 감소: 신경병증 개선 · 베이스라인 대비 증가: 질병 악화
Norfolk QoL-DN	환자의 신경병증 특이적 삶의 질(QoL) 변화에 대한 인식을 평가하는 신경병증 특이적 5개 영역의 설문조사	· 다른 평가변수보다 먼저 설문을 실시해야함 · 점수 범위: -4 ~ 136점(Worst QoL) · 베이스라인 대비 감소: QoL 개선 · 베이스라인 대비 증가: QoL 악화

이차 평가변수		
NSC	신경병증 진행 및 경험을 평가하는 설문지	· 1개의 총점과 총 5개 영역(근육 약화, 감각 저하/손실, 감각 저림증/과민증, (장/요관계 불수)자율신경, (위장관/요실금)자율신경으로 구성 · 총점: 남성(0~108점), 여성(0~114점) 높을수록 더 심한 증상
SF-36의 PCS	질병 특이적이지 않은 건강 관련 삶의 질(QoL) 평가하는 도구	· 8개의 다중 항목 척도(35개 항목)으로 구성: 신체 기능(10), 신체 건강 문제로 인한 역할 제한(4), 신체 통증(2), 전반적인 건강 상태(5), 활력(4), 사회 기능(2), 정서적 문제로 인한 역할 제한(3), 정서적 안녕감(5) · 위의 척도들은 PCS(신체 구성 요소 요약 점수)와 MCS(정신 구성 요소 요약 점수)라는 2개 요약 지표로 집계
PND score	다발성 신경병증 장애(PND) 점수는 다발성 신경병증의 중증도를 평가하는 점수 체계	· 단계: 0(장애 없음) ~ 4(휠페어 또는 침상 의존) · 단계가 높을수록 보행 불가능
mBMI	영양상태 측정	· BMI(kg/m^2) x 알부민(g/L)으로 보고 · 높은 mBMI: 영양 상태가 더 좋음 · 베이스라인 대비 증가: 영양 상태 개선 · 베이스라인 대비 감소: 영양 상태 악화
탐색적 평가변수		
PGIS	환자가 자신의 질환 중증도를 평가하는 단일 항목 5점 척도	· 지난 1주일 동안의 아밀로이드증 중증도 평가 · 점수: 0(없음) ~ 4(매우 심함)
PGIC	환자가 자신의 질환 변화 정도를 평가하는 단일 항목 5점 척도	· 연구 약물 복용 후 아밀로이드증의 전체적인 변화 평가 · 점수: 1(매우 좋아짐) ~ 5(매우 나빠짐)
10MWT	10미터 걷기 테스트	· 기능적 이동, 보행, 전정 기능 평가에 사용 · 짧은 거리에서 걷는 속도(편안한 속도 또는 빠른 속도)를 m/s 단위로 측정
R-ODS	환자의 활동 및 사회적 참여 제한을 평가하는 24개 항목의 척도	· 척도: 0 = 수행 불가능, 1 = 수행 가능하지만 일부 어려움, 2 = 어려움 없이 수행 가능
COMPASS-31	복합 자율 신경 증상 점수-31	· 31개 항목의 설문지, 6개 영역(정정 불내성, 혈관, 분비운동, 소화기, 방광, 동공 운동)의 자율 신경 기능 평가
EQ-5D-5L	건강 상태를 평가하는 표준화된 측정 도구	· 5개 항목으로 구성(이동, 자기 관리, 일상 활동, 통증/불편, 불안/우울) · 각 항목 평가 점수: 1(문제 없음) ~ 5(불가능) · 총점: 0(가장 나쁜 건강상태) ~ 100(가장 좋은 건강 상태)
NT-proBNP	심장 스트레스 및 심부전 정도를 평가하는 데 사용되는 심장 생체 표지자	· 상승된 수준은 심장 스트레스 증가와 관련이 있음

● 시험약 투약

- 에플론테르센은 45mg(0.3mL)를 피하 주사로 4주마다 투여하였고, 이노테르센은 300mg(1.5mL)를 PFS로 매주 피하 주사하였음
- 위의 연구약물들은 연구센터나 자택에서 환자/보호자/방문 간호사가 투약할 수 있었으며, 연구센터 방문 투약의 경우 모든 혈액 샘플은 투여 전 채취됨. 환자가 직접 투여하는 경우 복부 또는 허벅지에 투약 하였으며, 보호자 또는 의료진이 투약하는 경우 복부, 허벅지 또는 팔에 투약할 수 있었음. 가정에서 투약하는 경우 연구 센터 직원이 투여 지침 및 교육을 제공함

Table 6: Study Drug Characteristics and Batch Numbers

Product	Strength	Volume/Formulation	Route	Batch Number
Eplontersen (ION-682884)	150 mg/mL	1.05-mL solution in a 2-mL stoppered glass vial	SC 0.3 mL	See Appendix 16.1.6
Inotersen (ISIS 420915)	200 mg/mL	1.5-mL solution in a 1.5-mL prefilled syringes	SC 1.5 mL	See Appendix 16.1.6

SC, subcutaneous(ly).

- 비타민 A: 모든 환자는 치료 및 치료 후 평가 기간 동안 권장 일일 비타민 A 섭취를 해야함. 권장 일일 비타민 A 섭취량은 약 3,000IU 혹은 환자 거주 지역에 이용 가능한 근접 용량으로 정의됨. 비타민 A 보충제는 연구 센터 및/또는 스폰서에서 제공하였으며, 환자는 상담 후 자신이 복용하는 비타민 A 보충제로 대체할 수 있음

● 주요 선정기준 및 제외기준

- 주요 선정기준

1. 동의서 작성 시 18-82세 사이의 연령
2. a. 여성 임신 또는 수유 중이 아니며 다음 중 하나
   i. 수술적 불임, ii. 폐경 iii. 금욕 iv. 가임 연령의 경우 동의서 서명 시점부터 마지막 투여 후 최소 24주까지 효과적인 피임법 사용 및 매 4주마다 임신 테스트 수행
   b. 남성의 경우 수술적 불임이거나 가임 연령의 여성과 관계를 하는 경우 동의 서명 시점부터 마지막 투여 후 최소 24주까지 효과적인 피임법 사용
3. 다음 3가지 기준을 모두 충족하는 hATTR-PN:
   a. 가족성 아밀로이드 신경병증(FAP) 또는 Coutinho 단계에 따른 1단계(보조 없이 보행 가능) 또는 2단계(보조를 받아 보행 가능)
   b. 문서화된 TTR 유전자 돌연변이
   c. 트랜스티레틴 아밀로이드증과 관련된 신경병증의 증상 및 징후가 있으며, NIS≥10 및 ≤130
4. 프로토콜에 따른 비타민 A 보충제 복용 의사가 있음

주요 제외기준

1. 임상적으로 유의미한 병력 이상(예: 스크리닝 6개월 이내의 급성 관성 동맥 증후군, 스크리닝 3개월 이내의 주요 수술 등) 또는 신체 검사 이상
2. 스크리닝 실험 결과 유의미한 이상:
   a. 요단백질/크레아티닌 비율(UPCR) ≥ 1000mg/g. UPCR이 이 기준치보다 높은 경우 UPCR < 1000mg/g 반복적인 무작위 소변 검사 또는 < 1000mg/24시간의 정량적인 측정으로 적격성 확인 가능
   b. 추정 사구체 여과율(eGFRcreat-cys) < 45mL/min/1.73㎡로 정의된 신부전
   c. 소변 검사에서 혈액 양성으로, 이후 소변 현미경 검사에서 고배율 시야당 > 5개의 적혈구가 확인되고 사구체 질환과 관련이 있는 경우(여성은 월경 기간 외 평가 필요). 조사자가 혈뇨가 사구체 질환과 관련이 없다고 판단하는 경우, 적절한 후속 조치 및 논의를 거쳐 적격한 환자로 간주할 수 있음
   d. 알라닌 아미노전이효소/아스파르트산 아미노전이효소(ALT/AST) > ULN의 2배
   e. 빌리루빈 ≥ 1.5 × ULN (환자가 이 기준을 넘을 경우, 간접 빌리루빈만 상승하고 ALT/AST가 ULN보다 크지 않으며 Gilbert's disease가 있는 것으로 알려진 경우 참여 가능)
   f. 혈소판 < 125 × 10^9L
   g. HbA1C ≥ 7%
   h. 조사자의 판단에 따라 임상적으로 유의미한 갑상선 기능 이상

3. 연구 시작일 14일 이전에 완료되지 않은 전신 항바이러스 또는 항생제 치료가 필요한 활성 감염
4. 연구 절차를 준수하거나 협력할 의지가 없는 경우
5. AIDS(HIV 항체 및 HIV RNA 양성 검사 증거), C형 간염(HCV 항체 및 HCV RNA 양성 검사 증거) 또는 B형 간염(B형 간염 표면 항원 양성 검사 증거)의 알려진 병력 또는 양성 검사 결과
6. 조절되지 않는 고혈압(BP > 160/100 mmHg)
7. 다음의 암들을 제외한 지난 5년 이내의 악성 종양: 피부 기저 세포암 또는 편평 세포암, 원위 흑색종, 전립선암 Grade Group 1의 유방 관내암, 자궁 경부 제자리암. 조사자의 판단에 따라, 완치를 목적으로 치료를 받았고 지난 5년 동안 재발이 없는 다른 악성 종양 병력이 있는 환자는 적격할 수 있음
8. Vyndaqel/Vyndamax(tafamidis), Tegsedi(inotersen), Onpattro(patisiran), diflunisal 또는 doxycycline의 오프라벨 사용, tauroursodeoxycholic acid(TUDCA)와 같은 유전성 TTR 아밀로이드증에 대한 승인된 약물의 현재 치료. Vyndaqel/Vyndamax, diflunisal 또는 doxycycline로 이전에 치료받은 경우, 연구 시작일 2주 전에 치료 중단 필요
9. Tegsedi(inotersen) 또는 Onpattro(patisiran) 또는 기타 올리고뉴클레오타이드 또는 RNA 치료제(siRNA 포함)의 현재 또는 이전 치료. COVID-19 mRNA 백신에는 적용되지 않음
10. 스크리닝 3개월 이내 다른 임상 약물, 생물학적 제제 또는 기구치료 치료, 혹은 연구 약물의 반감기 5배, 둘 중 더 긴 조건
11. 출혈, 혈액 질환 또는 응고 장애 병력(예: 간경변증, 혈액학적 악성 종양, 항인지질 항체 증후군, 혈우병 A, B 및 Von Willebrand 병과 같은 선천적 장애)
12. 최근 또는 현재 약물 또는 알코올 남용
13. 경구 항응고제 사용, ION-682884 혹은 이노테르센 투약 4주 전 안정적인 상태에 이르고 정기적인 모니터링 수행된 건은 제외
14. Karnofsky 수행 상태 ≤ 50%
15. 감각 운동 또는 자율 신경병증의 다른 원인이 있는 경우(예: 자가면역 질환, 당뇨병성 신경병증)
16. 이전 간 이식 이력 또는 스크리닝 1년 이내에 간 이식이 예상되는 경우
17. NYHA 기능적 분류 ≥ 3
18. 면역글로불린 경쇄 아밀로이드증(AL 아밀로이드증)
19. 뇌수막 아밀로이드증
20. 다발성 골수종
21. 원인 불명의 단일클론 감마병증 (MGUS) 및/또는 면역글로불린 유리 경쇄 (FLC) 비율의 변화, 질량 분석법 또는 면역전자 현미경으로 TTR 단백질의 존재와 함께 경쇄가 없음을 확인하는 지방, 골수 또는 심장 생검이 없는 경우. 만성 신장 질환이 있고 혈액 및 소변에 단일클론 단백질이 없는 환자의 경우 허용 가능한 FLC 비율은 0.26-2.25. 다른 결과는 생검과 관련된 위험이 이점을 능가하는 경우 현지 혈액학자, 조사자 및 의료 모니터와 논의할 수 있음
22. 제1형 또는 제2형 당뇨병
23. 예상 생존 기간 2년 미만
24. 기타 환자 포함에 부적합하거나 연구 참여 또는 완료를 못하게 할 수 있는 상태

→ ISIS 임상과 차이는 아래와 같음

ION 임상 제외기준	ISIS 임상 제외기준
ALT/AST > 2.0 × ULN	ALT/AST > 1.9 × ULN
소변 검사 혈액 양성만 있음	소변 검사에서 단백질 양성. 24시간 총 소변 단백질 정량 측정값이 < 1.0g/24시간 일 경우 적격
-	스크리닝 시 레티놀 수치 < LLN. TTR 변이가 84번 위치에 있고 레티놀 < LLN인 경우, 비타민 A 결핍 증상

	또는 징후가 있을 경우
eCFR < 45mL/min/1.73㎡	eCFR < 60mL/min/1.73㎡

● **시험 결과 요약**

- ION-682884-CS3 연구
  · 66주차: 에플론테르센군의 93.8%, 동시 이노테르센군의 83.3%가 연구 치료 완료
  · 연구 약물 조기 중단율: 에플론테르센군 5.6%, 동시 이노테르센군 16.7%
  · 85주차: 에플론테르센군의 90.3%, 동시 이노테르센군의 79.2%가 연구 치료 완료
  · AE 또는 SAE에 의한 약물 중단: 에플론테르센군 5.6%, 동시 이노테르센군 12.5%
- ISIS-420915-CS2 연구
  · 66주차: 위약군 86.7%, 과거 이노테르센군 77.0% 연구 치료 완료
  · 연구 약물 조기 중단율: 위약군 13.3%, 과거 이노테르센군 23.0%
  · AE 또는 SAE에 의한 약물 중단: 위약군 1.7%, 과거 이노테르센군 14.2%

	External Placebo (N=60)	**Historical Inotersen (N=113)**	**Concurrent Inotersen[a] (N=24)**	**Eplontersen (N=144)**
Patients who Completed Week 66	52 (86.7%)	87 (77.0%)	20 (83.3%)	135 (93.8%)
Patients who Enrolled in the LTE Study	NA	NA	15 (62.5%)	74 (51.4%)
Treatment Completion Status, n (%)[b]				
Completed Study Treatment	52 (86.7%)	87 (77.0%)	19 (79.2%)	130 (90.3%)
Discontinued Study Treatment	8 (13.3%)	26 (23.0%)	5 (20.8%)	14 (9.7%)
Primary Reason for Terminating Treatment, n (%)[c]				
AE or SAE	1 (1.7%)	16 (14.2%)	3 (12.5%)	8 (5.6%)
Stopping Rule Met	1 (1.7%)	2 (1.8%)	0	0
Investigator Judgment	0	0	1 (4.2%)	1 (0.7%)
Voluntary Withdrawal	3 (5.0%)	2 (1.8%)	1 (4.2%)	4 (2.8%)
Pregnancy	0	0	0	0
Ineligibility	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
Significant Protocol Deviation	0	0	0	0
Liver Transplant	0	1 (0.9%)	0	0
Disease Progression	3 (5.0%)	2 (1.8%)	0	0
Other	0	2 (1.8%)	0	0
ION-682884-CS3 Treatment Discontinuation Due to COVID- 19 Related Impact	NA	NA	0	0
Days from Last Dose to Discontinuation				
n	8	25	5	14
Mean (SD)	25.4 (22.98)	28.3 (44.05)	57.8 (76.82)	56.9 (63.72)
Median (P25, P75)	24.5 (4.5, 37.5)	9.0 (1.0, 36.0)	8.0 (7.0, 96.0)	30.0 (22.0, 71.0)
Min, Max	1, 69	1, 179	2, 176	0, 225
Duration of Treatment Before Last Dose for Discontinued Patients				
n	8	25	5	14
Mean (SD)	222.6 (114.31)	165.7 (126.21)	156.6 (182.45)	347.1 (170.97)
Median (P25, P75)	244.0 (132.5, 320.5)	128.0 (79.0, 241.0)	83.0 (64.0, 104.0)	382.5 (252.0, 503.0)
Min, Max	36, 351	1, 421	51, 481	57, 566

[a] Results are for both the concurrent inotersen treatment period and the eplontersen treatment period (after the switch).
[b] Treatment period through Week 85 for patients in the ION-682884-CS3 study (concurrent inotersen and eplontersen treatment groups); treatment period through Week 66 for patients in the ISIS 420915-CS2 study (external placebo and historical inotersen treatment groups).

1) 인구학적 특징

- 에플론테르센군: 평균 연령 53.0세, 남성 69.4%, 백인 78.3%, 아시아인 15.4%
- 위약군: 평균 연령 59.5세, 남성 68.3%, 백인 88.3%, 아시아인 5.0%
- 동시 이노테르센군: 평균 연령 51.1세, 남성 66.7%, 백인 82.6%
- 과거 이노테르센군: 평균 연령 59.0세, 남성 68.8%, 백인 93.8%

Table 16: Demographic Characteristics (Safety Set)

	External Placebo (N=60)	Historical Inotersen (N=112)	Concurrent Inotersen (N=24)	Eplontersen (N=144)
Age (years)				
n	60	112	24	144
Mean (SD)	59.5 (14.05)	59.0 (12.53)	51.1 (14.38)	53.0 (15.00)
Median (P25, P75)	63.0 (47.0, 70.5)	62.0 (52.0, 68.0)	49.5 (39.5, 65.5)	51.5 (40.0, 67.0)
Min, Max	28, 81	27, 78	30, 77	24, 82
Age group (years), n (%)				
n	60 (100%)	112 (100%)	24 (100%)	144 (100%)
<65	34 (56.7%)	64 (57.1%)	16 (66.7%)	100 (69.4%)
65-74	17 (28.3%)	41 (36.6%)	7 (29.2%)	36 (25.0%)
≥75	9 (15.0%)	7 (6.3%)	1 (4.2%)	8 (5.6%)
Sex, n (%)				
n	60 (100%)	112 (100%)	24 (100%)	144 (100%)
Male	41 (68.3%)	77 (68.8%)	16 (66.7%)	100 (69.4%)
Female	19 (31.7%)	35 (31.3%)	8 (33.3%)	44 (30.6%)
Ethnicity, n (%)				
n	60 (100%)	112 (100%)	23 (95.8%)	142 (98.6%)
Hispanic or Latino	7 (11.7%)	17 (15.2%)	5 (21.7%)	22 (15.5%)
Not Hispanic or Latino	53 (88.3%)	95 (84.8%)	18 (78.3%)	120 (84.5%)
Race, n (%)				
n	60 (100%)	112 (100%)	23 (95.8%)	143 (99.3%)
American Indian or Alaskan Native	0	0	0	0
Asian	3 (5.0%)	1 (0.9%)	2 (8.7%)	22 (15.4%)
Black or African American	1 (1.7%)	3 (2.7%)	0	5 (3.5%)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0
White	53 (88.3%)	105 (93.8%)	19 (82.6%)	112 (78.3%)
Other	2 (3.3%)	3 (2.7%)	2 (8.7%)	3 (2.1%)
Multiple	1 (1.7%)	0	0	1 (0.7%)
Region, n (%)				
n	60 (100%)	112 (100%)	24 (100%)	144 (100%)
North America	26 (43.3%)	56 (50.0%)	5 (20.8%)	21 (14.6%)
Europe	23 (38.3%)	37 (33.0%)	10 (41.7%)	54 (37.5%)
South America/ Australasia/Asia	11 (18.3%)	19 (17.0%)	9 (37.5%)	69 (47.9%)
Weight (kg)				
n	60	112	23	141
Mean (SD)	71.074 (18.1348)	70.588 (17.0319)	79.205 (19.2654)	70.319 (15.7703)
Median (P25, P75)	69.930 (59.115, 80.750)	70.100 (57.270, 78.450)	75.900 (67.400, 93.300)	68.500 (58.700, 79.100)
Min, Max	38.15, 126.00	37.00, 140.40	46.30, 127.00	40.00, 113.70

2) 베이스라인 질병 특징

<베이스라인 질병 특징>

- 베이스라인 질병 특징은 아래와 같았다. 위약군 대비 에플론테르센군에서 이전 치료를 받은 환자 비율이 조금 더 높았고(69.4% vs 60.0%), Stage 1인 환자 비율도 조금 더 높았다(79.9% vs 70.0%). V30M TTR 돌연변이 비율은 두 군간 유사했다(59.0% vs 55.0%)
- 에플론테르센군에서 ATTRv-PN 진단 후 평균 유병기간은 46.8개월이었고, 위약군은 39.3개월이었으며, 증상 발현으로부터 평균 유병기간은 두 군에서 유사했다.
- 베이스라인에 ATTRv-CM으로 진단받은 환자는 에플론테르센군에서 27.1%, 위약군에서 36.7%였다. NYHA 분류 또한 1단계(심부전으로 인한 활동 제한이 없는)인 환자가 에플론테르센군에서 조금 더 많았다(72.9% vs 66.7%).

Table 17: Baseline Disease Characteristics (Safety Set)

	External Placebo (N=60)	Historical Inotersen (N=112)	Concurrent Inotersen (N=24)	Eplontersen (N=144)
Previous Treatment (Vyndaqel or Diflunisal), n (%)				
n	60 (100%)	112 (100%)	24 (100%)	144 (100%)
Yes	36 (60.0%)	63 (56.3%)	15 (62.5%)	100 (69.4%)
No	24 (40.0%)	49 (43.8%)	9 (37.5%)	44 (30.6%)
Disease Stage, n (%)				
n	60 (100%)	112 (100%)	24 (100%)	144 (100%)
Stage 1	42 (70.0%)	74 (66.1%)	18 (75.0%)	115 (79.9%)
Stage 2	18 (30.0%)	38 (33.9%)	6 (25.0%)	29 (20.1%)
V30M TTR Mutation, n (%)				
n	60 (100%)	112 (100%)	24 (100%)	144 (100%)
Yes	33 (55.0%)	56 (50.0%)	16 (66.7%)	85 (59.0%)
No	27 (45.0%)	56 (50.0%)	8 (33.3%)	59 (41.0%)
TTR Genotype Observed in > 1 Patient, n (%)				
Type GLU89GLN, GLU109GLN	0	5 (4.5%)	1 (4.2%)	1 (0.7%)
Type LEU58HIS, LEU78HIS	3 (5.0%)	7 (6.3%)	0	4 (2.8%)
Type PHE64LEU, PHE84LEU	3 (5.0%)	5 (4.5%)	0	5 (3.5%)
Type SER50ARG, SER70ARG	1 (1.7%)	5 (4.5%)	0	2 (1.4%)
Type SER77TYR, SER97TYR, S97Y	5 (8.3%)	4 (3.6%)	0	3 (2.1%)
Type THR49ALA, THR69ALA	0	2 (1.8%)	0	1 (0.7%)
Type THR60ALA, THR80ALA	8 (13.3%)	14 (12.5%)	1 (4.2%)	4 (2.8%)
Type VAL122ILE, VAL142LLE	1 (1.7%)	2 (1.8%)	0	4 (2.8%)
Type OTHER[a]	6 (10.0%)	12 (10.7%)	6 (25.0%)	35 (24.3%)

	External Placebo (N=60)	Historical Inotersen (N=112)	Concurrent Inotersen (N=24)	Eplontersen (N=144)
Duration of Disease From ATTRv-PN Diagnosis, (months)				
n	60	112	24	144
Mean (SD)	39.3 (40.30)	42.4 (51.19)	45.7 (54.11)	46.8 (58.06)
Median (P25, P75)	24.0 (7.0, 64.0)	23.0 (10.5, 52.0)	28.5 (4.0, 67.5)	30.0 (8.0, 59.5)
Min, Max	1, 159	2, 297	2, 232	0, 379
Duration From Onset of ATTRv-PN Symptoms, (months)				
n	60	112	24	143
Mean (SD)	64.0 (52.34)	63.9 (53.16)	72.5 (111.02)	67.7 (50.89)
Median (P25, P75)	48.0 (28.0, 88.5)	50.5 (33.0, 80.0)	42.5 (24.5, 80.0)	54.0 (31.0, 93.0)
Min, Max	8, 277	5, 372	8, 567	5, 354
Patients With Clinical Diagnosis of ATTRv-CM, n (%)				
n	60 (100%)	112 (100%)	24 (100%)	144 (100%)
Yes	22 (36.7%)	45 (40.2%)	7 (29.2%)	39 (27.1%)
No	38 (63.3%)	67 (59.8%)	17 (70.8%)	105 (72.9%)
Duration of Disease From ATTRv-CM Clinical Diagnosis, (months)				
n	22	44	7	39
Mean (SD)	21.0 (22.52)	25.1 (28.62)	15.6 (9.24)	18.5 (21.44)
Median (P25, P75)	15.0 (4.0, 30.0)	15.0 (6.0, 34.5)	14.0 (6.0, 24.0)	8.0 (3.0, 32.0)
Min, Max	1, 81	1, 132	4, 30	1, 89
Duration from Onset of ATTRv-CM Symptoms, (months)				
n	18	36	5	30
Mean (SD)	34.1 (29.33)	44.7 (58.00)	29.0 (28.12)	36.3 (63.78)
Median (P25, P75)	29.5 (9.0, 37.0)	26.5 (8.5, 61.0)	15.0 (14.0, 36.0)	18.5 (10.0, 34.0)
Min, Max	1, 114	1, 300	5, 75	1, 354
Criteria Used to Document the Clinical Diagnosis of ATTRv-CM, n (%)				
n	22 (36.7%)	45 (40.2%)	7 (29.2%)	39 (27.1%)
Cardiac Biopsy	5 (22.7%)	12 (26.7%)	1 (14.3%)	1 (2.6%)
Echo Result	17 (77.3%)	26 (57.8%)	4 (57.1%)	24 (61.5%)
Other	0	9 (20.0%)	4 (57.1%)	24 (61.5%)
NYHA Classification, n (%)				
n	60 (100%)	112 (100%)	24 (100%)	144 (100%)
I	40 (66.7%)	71 (63.4%)	17 (70.8%)	105 (72.9%)
II	20 (33.3%)	41 (36.6%)	7 (29.2%)	39 (27.1%)

<베이스라인 평가변수 특징>

베이스라인 평가변수는 아래와 같았다. 혈청 TTR 수치는 두 군간 유사했으며, mNIS+7 점수는 에플론테르센군에서 위약군 대비 조금 더 높았다(질환 중증도가 조금 더 높음, 81.28점 vs 74.75점), Norfolk QOL-DN 점수는 에플론테르센군에서 위약군 대비 조금 더 낮았다(QOL 평가가 조금 더 좋음, 44.09점 vs 48.68점)

	External Placebo (N=60)	Historical Inotersen (N=112)	Concurrent Inotersen (N=24)	Eplontersen (N=144)
Serum TTR (g/L)				
n	60	112	24	144
Mean (SD)	0.15 (0.039)	0.15 (0.051)	0.22 (0.069)	0.23 (0.075)
Median (P25, P75)	0.16 (0.13, 0.18)	0.14 (0.11, 0.19)	0.21 (0.17, 0.27)	0.22 (0.17, 0.27)
Min, Max	0.1, 0.2	0.1, 0.3	0.1, 0.3	0.1, 0.4
mNIS+7 Composite Score				
n	60	112	24	144
Mean (SD)	74.75 (39.003)	79.16 (36.958)	65.06 (33.515)	81.28 (43.401)
Median (P25, P75)	74.89 (40.35, 107.65)	76.15 (48.96, 105.54)	58.44 (31.38, 93.86)	78.08 (43.99, 107.41)
Min, Max	13.2, 156.7	11.2, 174.7	17.0, 130.4	7.9, 205.6
NIS Composite Score				
n	60	112	24	144
Mean (SD)	43.77 (24.623)	46.27 (25.521)	37.61 (24.389)	46.28 (29.914)
Median (P25, P75)	39.25 (23.25, 65.75)	44.50 (25.00, 63.25)	29.25 (15.25, 62.00)	41.63 (21.13, 61.88)
Min, Max	3.5, 88.4	9.5, 114.8	11.5, 86.5	4.0, 127.8
Modified +7 Component Score				
n	60	112	24	144
Mean (SD)	30.98 (18.068)	32.88 (16.262)	27.45 (15.087)	35.00 (19.838)
Median (P25, P75)	31.84 (15.19, 43.94)	31.52 (21.17, 43.48)	32.84 (16.08, 36.35)	31.45 (20.24, 47.95)
Min, Max	2.7, 85.6	-1.8, 77.2	-0.2, 59.6	-4.1, 88.4
Norfolk QOL-DN Total Score				
n	59	111	24	137
Mean (SD)	48.68 (26.746)	48.22 (27.503)	40.05 (21.488)	44.09 (26.590)
Median (P25, P75)	48.11 (31.00, 70.00)	45.00 (25.10, 70.00)	44.00 (22.00, 55.00)	42.00 (22.00, 61.00)
Min, Max	-1.0, 111.0	-2.0, 127.0	1.0, 75.0	1.0, 106.0
NSC Total Score				
n	60	112	24	144
Mean (SD)	22.97 (12.623)	24.76 (13.114)	20.63 (10.451)	23.13 (12.421)
Median (P25, P75)	22.00 (12.75, 32.75)	24.00 (14.50, 33.75)	20.50 (11.25, 29.75)	22.00 (13.50, 31.25)
Min, Max	1.0, 50.5	2.0, 61.0	0.0, 40.0	1.5, 60.0
SF-36 Scores				
Physical Component Summary Score				
n	60	111	24	144
Mean (SD)	37.219 (9.8437)	35.736 (8.7047)	39.713 (9.6187)	39.671 (9.2531)
Median (P25, P75)	35.960 (30.300, 43.705)	35.000 (29.100, 41.960)	38.585 (33.025, 46.380)	39.115 (32.940, 46.400)
Min, Max	20.97, 71.37	17.34, 54.79	19.26, 58.79	16.32, 62.15
Mental Component Summary Score				
n	60	111	24	144

	External Placebo (N=60)	Historical Inotersen (N=112)	Concurrent Inotersen (N=24)	Eplontersen (N=144)
Mean (SD)	50.385 (10.7629)	50.509 (9.6260)	46.083 (14.0244)	47.088 (10.0328)
Median (P25, P75)	50.345 (41.910, 60.050)	52.090 (43.640, 57.890)	49.680 (35.890, 55.325)	48.110 (40.830, 54.085)
Min, Max	17.72, 67.80	21.62, 69.66	9.59, 65.73	12.35, 65.58
PND Score, n (%)				
n	60 (100%)	112 (100%)	24 (100%)	143 (99.3%)
I	23 (38.3%)	32 (28.6%)	12 (50.0%)	56 (39.2%)
II	19 (31.7%)	42 (37.5%)	8 (33.3%)	61 (42.7%)
IIIa	15 (25.0%)	30 (26.8%)	3 (12.5%)	16 (11.2%)
IIIb	3 (5.0%)	8 (7.1%)	1 (4.2%)	10 (7.0%)
IV	0	0	0	0
Body Mass Index From CRF (kg/m²)				
n	60	111	22	138
Mean (SD)	24.21 (4.858)	23.99 (4.896)	26.41 (5.398)	24.36 (4.913)
Median (P25, P75)	23.81 (20.48, 26.70)	23.50 (20.01, 27.11)	25.91 (23.38, 30.16)	24.09 (20.41, 27.51)
Min, Max	14.5, 39.8	13.3, 40.2	16.0, 39.6	15.4, 35.4
Modified Body Mass Index (kg/m²*g/L)				
n	60	111	22	138
Mean (SD)	1049.89 (228.426)	1010.91 (227.778)	1101.70 (246.495)	1025.78 (235.119)
Median (P25, P75)	1027.55 (870.82, 1156.67)	982.56 (835.21, 1160.68)	1103.91 (935.37, 1269.86)	1003.14 (853.13, 1191.84)
Min, Max	668.7, 1710.0	573.3, 1751.6	544.7, 1545.8	615.7, 1714.0
NT-proBNP (pmol/L)				
n	60	108	24	143
Mean (SD)	82.0 (159.15)	121.5 (255.42)	30.8 (42.18)	54.0 (122.58)
Median (P25, P75)	30.5 (15.0, 74.5)	44.5 (13.5, 129.5)	10.5 (4.5, 40.0)	14.0 (5.0, 45.0)
Min, Max	2, 872	1, 2252	2, 157	1, 821
High-sensitivity Troponin (μg/L)				
n	0	0	24	140
Mean (SD)	NA (NA)	NA (NA)	0.0181 (0.0109)	0.0225 (0.0215)
Median (P25, P75)	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)	0.0180 (0.0095, 0.0285)	0.0190 (0.0100, 0.0290)
Min, Max	NA, NA	NA, NA	0.003, 0.034	0.003, 0.178

3) 유효성 결과

- 35주차 중간분석의 공동 1차 평가 지표는 베이스라인 대비 TTR 농도 및 mNIS+7 변화였으며, 주요 2차 평가 지표는 Norfolk QoL-DN 변화였음. 세가지 평가 지표 모두 에플론테르센에 통계적으로 유의미한 차이를 보이며 효능 목표가 달성되었음. 66주차 최종 분석의 1차 평가 지표는 베이스라인 대비 TTR 농도 변화, mNIS+7 점수 변화, Norfolk QoL-DN 변화였으나, 35주차 중간분석에서 세가지 평가 지표 모두 통계적 유의성(p-value<0.025)를 달성하며, 66주차 평가 지표는 사전 지정된 검정 전략에 따라 공식적으로 검정되지 않았음. 하지만 0.05 유의 수준에서 치료 그룹 간 차이는 66주차에 모두 평가되었음

- (일차 유효성 평가변수) 혈청 트랜스티레틴 분석

35주차 중간 분석에서 에플론테르센은 베이스라인 대비 혈청 TTR 농도 변화율이 위약군 대비 우수했음. 주요 MMRM 분석과 비모수 분석(민감도 분석 1) 모두 에플론테르센에 통계적으로 유의미한 차이를 보였으며, p-value는 <0.001이었음. 혈청 TTR 농도에 대한 효과는 65주차까지 유지되었으며, 마찬가지로 MMRM 분석 및 비모수 분석 모두에서 p<0.001이 나타났음. 또한 에플론테르센군의 베이스라인 대비 TTR 변화율은 85주차까지 유지되었음

· **(35주차)** 에플론테르센군의 베이스라인 대비 혈청 TTR 농도 변화율은 -81.14%(95% CI: -84.45, -77.84)였고, 위약

군은 -14.49(95% CI: -18.43, -10.56)였으며, LSM 차이(에플론테르센군-대조군)는 -66.65%였으며, p<0.00000001였다. 이는 Hodges-Lehman을 사용한 민감도 분석에서도 두 군의 차이가 -67.29%, p<0.00000001로 유의했다.

- **(65주차)** 에플론테르센군의 TTR 농도가 35주차에 이어 유지되었으며, 베이스라인 대비 혈청 TTR 농도 변화율은 -81.65%(95% CI: -84.82, -78.48)였음. 위약군과 LSM 차이는 -70.42%였으며 p<0.00000001였다. 민감도 분석에서도 동일하게 두 군의 Hodges-Lehmann을 사용한 차이는 -72.51%, p<0.00000001로 유의했다.
- **(하위군 분석)** 66주차에 베이스라인 대비 혈청 TTR 변화율 LSM 차이를 분석한 결과, 모든 하위군에서 에플론테르센이 유의미한 개선을 보였음(p<0.001). 인종 하위군을 제외하고 모든 하위군간 LSM 변화율 차이가 유사했으며, 인종의 경우 백인 하위군 LSM 변화율 차이는 -72.81인 반면, 비백인 환자의 LSM 변화율 차이는 -51.19로, 위약군에서 백인과 비백인 환자의 베이스라인 대비 변화율 차이에 크게 영향을 받았음(-8.43%[n=46] vs -30.53%[n=5]).

	External Placebo (N=59)	Eplontersen (N=141)
Statistical Analysis of Percent Change from Baseline[a]		
Total n Included in the Statistical Analysis[b]	59	141
Week 35		
n[c]	57	139
LSM (SE)	-14.49 (1.968)	-81.14 (1.674)
95% CI	-18.43, -10.56	-84.45, -77.84
Difference in LSM (eplontersen – external placebo)		-66.65
95% CI		-71.59, -61.71
p-value		<0.00000001
Week 65		
n[c]	51	135
LSM (SE)	-11.24 (1.910)	-81.65 (1.605)
95% CI	-15.06, -7.41	-84.82, -78.48
Difference in LSM (eplontersen – external placebo)		-70.42
95% CI		-75.17, -65.66
p-value		<0.00000001
Assessment of the Normality of Model Residuals		
Shapiro-Wilks p-value		< 0.0001

[a] Based on an MMRM adjusted by propensity score weights with fixed categorical effects for treatment, time, treatment-by-time interaction, and disease stage, V30M mutation, previous treatment, and fixed covariates for the baseline value and the baseline-by-time interaction. Only data up to Week 65 are included in the modeling.
[b] Number of patients with non-missing data on baseline covariates and percent change from baseline at least one (1) post-baseline time point.
[c] Number of patients with non-missing data on baseline covariates and percent change from baseline at the time point.

Table 19: Sensitivity Analyses 1: Non-parametric Analysis of Percent Change from Baseline in Serum Transthyretin at Week 66 Final Analysis (On-Treatment) (Full Analysis Set)

	Percent Change from Baseline Serum TTR				
	External Placebo (N=59)	Eplontersen (N=141)	Hodges-Lehmann Estimates of Difference	95% CI	p-value
Week 35	-14.49	-81.14	-67.29	-72.91, -61.21	<0.00000001
Week 65	-11.24	-81.65	-72.51	-79.18, -65.72	<0.00000001

(SA1): Analysis based on data collected up to 28 days after last dose of Study Drug.
(SA1): P-value, Hodges-Lehmann estimates of the differences between the eplontersen (ION-682884) group and the external (ISIS 420915-CS2) placebo group as well as distribution-free CIs are based on the stratified Wilcoxon Rank Sum Test. The stratum consists of 4 quartiles levels of the propensity scores (≤ Q1, > Q1 and ≤ Median, > Median and ≤ Q3, > Q3). The propensity score is calculated for each external (ISIS 420915-CS2) placebo or eplontersen (ION-682884) patient using a logistic regression model with baseline value of the endpoint and covariates including disease stage, V30M mutation, and previous treatment. Only data up to Week 65 are included in the modeling.
CI, confidence interval; Q1, 1st quartile; Q3, 3rd quartile; SA, sensitivity analysis; TTR, transthyretin; V30M, Val30Met

Table 20: Percent Change from Baseline of Serum Transthyretin Over Time up to Week 85 (On-Treatment) (Full Analysis Set)

	External Placebo (N=59)	Eplontersen (N=141)
Baseline		
n	59	141
Mean (SD; SEM)	0.1541 (0.0375, 0.0049)	0.2272 (0.0754, 0.0063)
Median (P25, P75)	0.1560 (0.1290, 0.1830)	0.2220 (0.1820, 0.2700)
Min, max	0.074, 0.228	0.064, 0.448
Percent Change from Baseline		
Week 35		
n	57	139
Mean (SD, SEM)	-11.13 (19.604, 2.597)	-82.13 (11.660, 0.989)
Median (P25, P75)	-9.45 (-25.69, -0.64)	-84.41 (-90.24, -77.45)
Min, max	-47.8, 33.7	-97.2, -33.0

	External Placebo (N=59)	Eplontersen (N=141)
Week 65		
n	51	135
Mean (SD, SEM)	-5.95 (21.423, 3.000)	-82.96 (10.374, 0.893)
Median (P25, P75)	-7.39 (-19.42, 6.40)	-85.04 (-91.70, -76.00)
Min, max	-57.1, 48.6	-97.6, -48.8
Week 85[a]		
n	0	129
Mean (SD, SEM)	NA (NA)	-81.83 (13.380, 1.178)
Median (P25, P75)	NA (NA, NA)	-86.18 (-90.82, -75.90)
Min, max	NA, NA	-98.5, -33.2

[a] Week 85 is based on nominal visit. It includes all data collected on Week 85 visit without visit windows implemented.

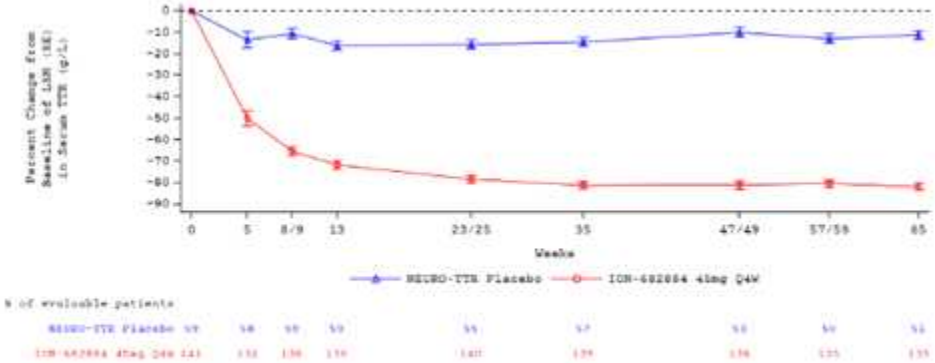


Figure 2: **LSM (SE) Percent Change from Baseline in Serum Transthyretin (g/L) Over Time up to Week 66 Final Analysis (On-Treatment) (Full Analysis Set)**

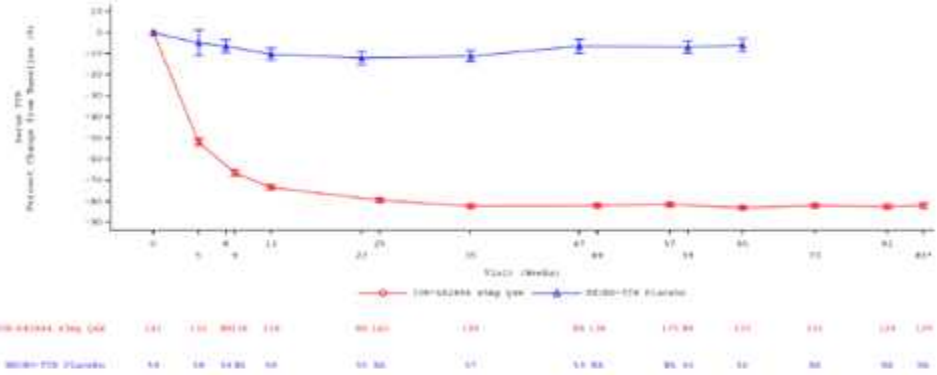


Figure 4: **Mean Percent Change from Baseline of Serum Transthyretin (g/L) Over Time up to Week 85 (On-Treatment) (Full Analysis Set)**

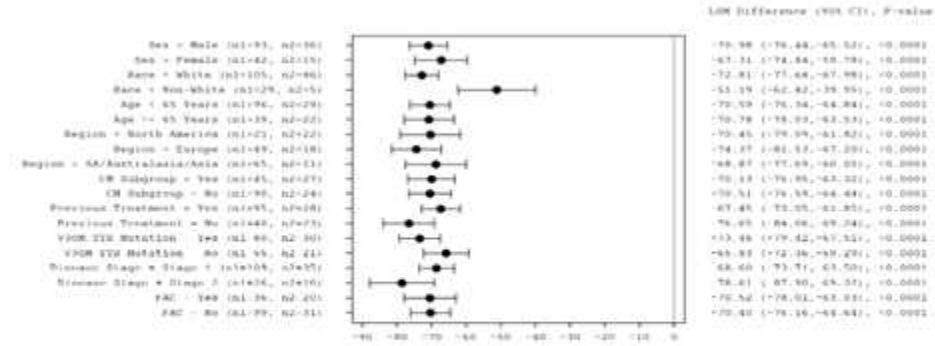


Figure 3: **Forest Plot of Serum Transthyretin (g/L) for Difference in LSM Percent Change from Baseline (Eplontersen – External Placebo) at Week 66 Final Analysis (On-Treatment) (Full Analysis Set)**

- (탐색적 평가변수) 동시 이노테르센군 vs 에플론테르센군

· 35주차에 동시 이노테르센군의 베이스라인 대비 혈청 TTR 평균 변화율은 -74.26%였고, 에플론테르센군은 -82.13%였음. 동시 이노테르센군의 환자들이 에플론테르센으로 전환한 후, 65주차와 85주차까지 두 치료 그룹 모두 혈청 TTR에 대한 효과는 유사하게 나타났음

Table 21: Percent Change from Baseline of Serum Transthyretin for Eplontersen and Inotersen-Eplontersen Over Time up to Week 85 Using Day 1 Baseline Values (On-Treatment) (Full Analysis Set)

	Inotersen - Eplontersen (N=21)	Eplontersen (N=141)
Baseline		
n	21	141
Mean (SD, SEM)	0.2139 (0.0718, 0.0157)	0.2272 (0.0754, 0.0063)
Median (P25, P75)	0.1980 (0.1650, 0.2560)	0.2220 (0.1820, 0.2700)
Min, max	0.083, 0.334	0.064, 0.448
	Inotersen - Eplontersen (N=21)	**Eplontersen (N=141)**
Percent Change from Baseline[a]		
Week 35		
n	20	139
Mean (SD, SEM)	-74.26 (23.281, 5.206)	-82.13 (11.660, 0.989)
Median (P25, P75)	-82.06 (-91.47, -67.45)	-84.41 (-90.24, -77.45)
Min, max	-96.5, -19.3	-97.2, -33.0
Week 65		
n	20	135
Mean (SD, SEM)	-79.89 (12.007, 2.685)	-82.96 (10.374, 0.893)
Median (P25, P75)	-84.02 (-88.78, -71.39)	-85.04 (-91.70, -76.00)
Min, max	-96.0, -51.8	-97.6, -48.8
Week 85[b]		
n	18	129
Mean (SD, SEM)	-80.61 (11.519, 2.715)	-81.83 (13.380, 1.178)
Median (P25, P75)	-83.01 (-87.62, -73.02)	-86.18 (-90.82, -75.90)
Min, max	-98.4, -59.7	-98.3, -33.2

[a] For the concurrent inotersen group, Week 35 results are for treatment with inotersen (prior to switch to eplontersen), and results are for treatment with eplontersen (after switch) at Weeks 66 and 85.
[b] Week 85 is based on the nominal visit. It includes all data collected on Week 85 visit without visit windows implemented.

- (일차 유효성 평가변수) mNIS+7 분석

35주차 중간 분석에서 에플론테르센은 베이스라인 대비 35주차 mNIS+7 복합 점수 변화율에서 위약군보다 우수했으며, 통계적으로 유의미한 차이가 관찰됨(p<0.001). mNIS+7에 대한 효과는 66주차까지 유지되었음

· (35주차) 35주차에 에플론테르센군의 베이스라인 대비 LSM 변화는 0.68(95% CI: -3.09, -4.45)였고, 위약군은 10.03(95% CI: 6.30, 13.77)이었으며, LSM 차이는 -9.35(95% CI: -13.87, -4.84)였음. p값은 0.00012203로 임상적으로 유의했음

· (66주차) 66주차에 에플론테르센군의 베이스라인 대비 LSM 변화는 0.30(95% CI: -4.46, 5.06)였고, 위약군은 25.06(95% CI: 20.23, 29.88)이었으며, LSM 차이는 -24.76으로, 에플론테르센군은 66주차까지 안정적으로 점수가 유지되었지만 위약군은 시간이 지남에 따라 점수가 점진적으로 증가하여(질병 진행) 차이가 벌어지는 모습이 관찰됨

Table 22: Statistical Analysis of Change from Baseline in Modified Neuropathy Impairment Score+7 Composite Score at Week 66 Final Analysis (On-Treatment) (Full Analysis Set)

	External Placebo (N=59)	Eplontersen (N=141)
Baseline		
n	59	141
Mean (SD, SEM)	74.12 (39.029, 5.081)	79.81 (42.250, 3.558)
Median (P25, P75)	74.66 (40.29, 106.28)	76.83 (43.25, 107.01)
Min, max	13.2, 156.7	7.9, 205.6
Statistical Analysis of Change from Baseline[a]		
Total n Included in the Statistical Analysis[b]	56	139
Week 35		
n[c]	55	138
LSM (SE)	10.0337 (1.8544)	0.6795 (1.9073)
95% CI	6.3019, 13.7655	-3.0937, 4.4526
Difference in LSM (eplontersen – external placebo)		-9.3542
95% CI		-13.8691, -4.8394
p-value		0.00012203
Week 66		
n[c]	52	128
LSM (SE)	25.0557 (2.3874)	0.2964 (2.4123)
95% CI	20.2292, 29.8823	-4.4628, 5.0557
Difference in LSM (eplontersen – external placebo)		-24.7593
95% CI		-30.9552, -18.5635
p-value		<0.00000001
Assessment of the Normality of Model Residuals		
Shapiro-Wilks p-value		< 0.0001

[a] Based on an MMRM adjusted by propensity score weights with fixed categorical effects for treatment, time, treatment-by-time interaction, and disease stage, V30M mutation, previous treatment, and fixed covariates for the baseline value and the baseline-by-time interaction. Only data up to Week 66 are included in the modeling.
[b] Number of patients with non-missing data on baseline covariates and change from baseline at least one (1) post-baseline time point.
[c] Number of patients with non-missing data on baseline covariates and change from baseline at the time point.

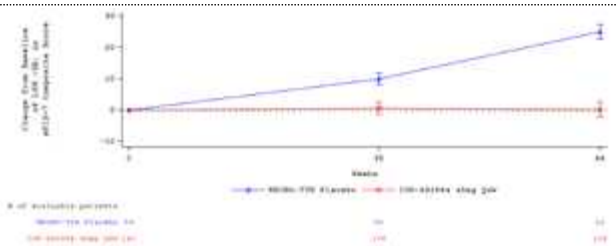


Figure 5: LSM (SE) Change from Baseline in Modified Neuropathy Impairment Score+7 Composite Score Over Time up to Week 66 Final Analysis (On-Treatment) (Full Analysis Set)

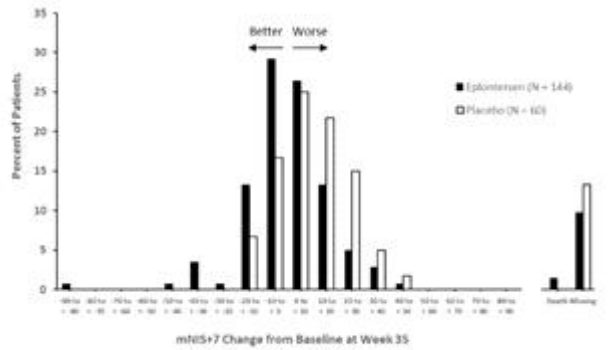


Figure 6: Histogram of Modified Neuropathy Impairment Score+7 Composite Score Change from Baseline at Week 35 (Safety Set)

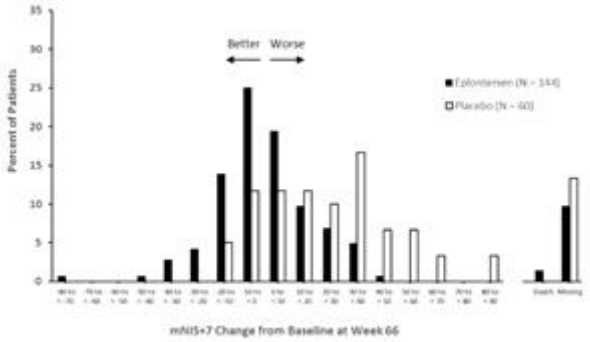


Figure 7: **Histogram of Modified Neuropathy Impairment Score+7 Composite Score Change from Baseline at Week 66 Final Analysis (Safety Set)**

- **(85주차 탐색적 분석)** 베이스라인 대비 85주차 에플론테르센군의 mNIS+7 복합 점수 변화는 -2.9%로 효능 및 반응의 지속성을 나타냈음
- **(동시 이노테르센군 탐색적 분석)** 35주차에 동시 이노테르센군의 mNIS+7 평균 점수 변화는 4.06이었고, 에플론테르센군은 -0.04였음

Table 25: **Change from Baseline of Modified Neuropathy Impairment Score+7 Composite Score Over Time up to Week 85 (On-Treatment) (Full Analysis Set)**

	External Placebo (N=59)	Eplontersen (N=141)
Baseline		
n	59	141
Mean (SD, SEM)	74.12 (39.029, 5.081)	79.81 (42.250, 3.558)
Median (P25, P75)	74.66 (40.29, 106.28)	76.83 (43.25, 107.01)
Min, max	13.2, 156.7	7.9, 205.6
Change from Baseline		
Week 35		
n	55	138
Mean (SD, SEM)	9.76 (14.199, 1.915)	-0.04 (16.222, 1.381)
Median (P25, P75)	9.85 (-2.07, 19.32)	-0.09 (-6.30, 7.65)
Min, max	-19.4, 40.6	-80.6, 47.4
Week 66		
n	52	128
Mean (SD, SEM)	23.89 (24.190, 3.355)	-0.21 (17.620, 1.557)
Median (P25, P75)	24.74 (4.35, 38.13)	-1.12 (-10.23, 10.56)
Min, max	-12.3, 82.7	-71.2, 46.1
Week 85		
n	0	122
Mean (SD, SEM)	NA (NA, NA)	-2.86 (20.541, 1.860)
Median (P25, P75)	NA (NA, NA)	-1.85 (-11.34, 8.34)
Min, max	NA, NA	-79.0, 58.3

Analysis based on data collected up to 52 days after last dose of Study Drug. Only data up to Week 85 are included in the summary.

Table 26: **Change from Baseline of Modified Neuropathy Impairment Score+7 Composite Score for Eplontersen and Inotersen-Eplontersen Over Time up to Week 85 Using Day 1 Baseline Values (On-Treatment) (Full Analysis Set)**

	Inotersen - Eplontersen (N=21)	Eplontersen (N=141)
Baseline		
n	21	141
Mean (SD, SEM)	65.41 (35.855, 7.824)	79.81 (42.250, 3.558)
Median (P25, P75)	55.86 (30.89, 95.16)	76.83 (43.25, 107.01)
Min, max	17.0, 130.4	7.9, 205.6
Change from Baseline*		
Week 35		
n	19	138
Mean (SD, SEM)	4.06 (13.392, 3.072)	-0.04 (16.222, 1.381)
Median (P25, P75)	2.86 (-5.24, 10.47)	-0.09 (-6.30, 7.65)
Min, max	-17.7, 43.2	-80.6, 47.4
Week 66		
n	19	128
Mean (SD, SEM)	3.22 (15.443, 3.543)	-0.21 (17.620, 1.557)
Median (P25, P75)	5.44 (-7.56, 10.35)	-1.12 (-10.23, 10.56)
Min, max	-19.3, 48.9	-71.2, 46.1
Week 85		
n	18	122
Mean (SD, SEM)	3.61 (20.627, 4.862)	-2.86 (20.541, 1.860)
Median (P25, P75)	4.07 (-3.29, 9.74)	-1.85 (-11.34, 8.34)
Min, max	-28.7, 48.2	-79.0, 58.3

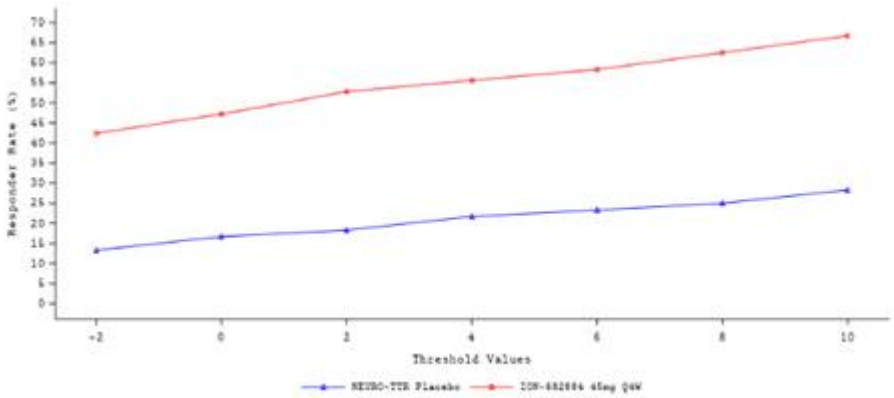
* For the concurrent inotersen group, Week 35 results are for treatment with inotersen (prior to switch to eplontersen), and results are for treatment with eplontersen (after switch) at Weeks 66 and 85.

- **(반응자[1] 분석)** -2점에서 10점까지 다양한 임계값을 기준으로 두 치료 그룹 간의 반응 차이를 검토하기 위해 반응자 분석(민감도 분석6)을 수행함. safety group에 대한 반응자 분석에서 에플론테르센 그룹의 반응률은 평가된 모든 임계값(-2점부터 10점 증가까지)에서 위약 그룹보다 일관되게 높았음. 특히 <0점으로 측정된 신경병증 개선을 보인 환자가 에플론테르센군은 거의 절반(47.2%)인 반면, 위약군 환자는 16.7%였음(Table 23). 동일한 반응자 분석을 FAS에 적용한 결과도 유사하게 나타났음(Figure 8)

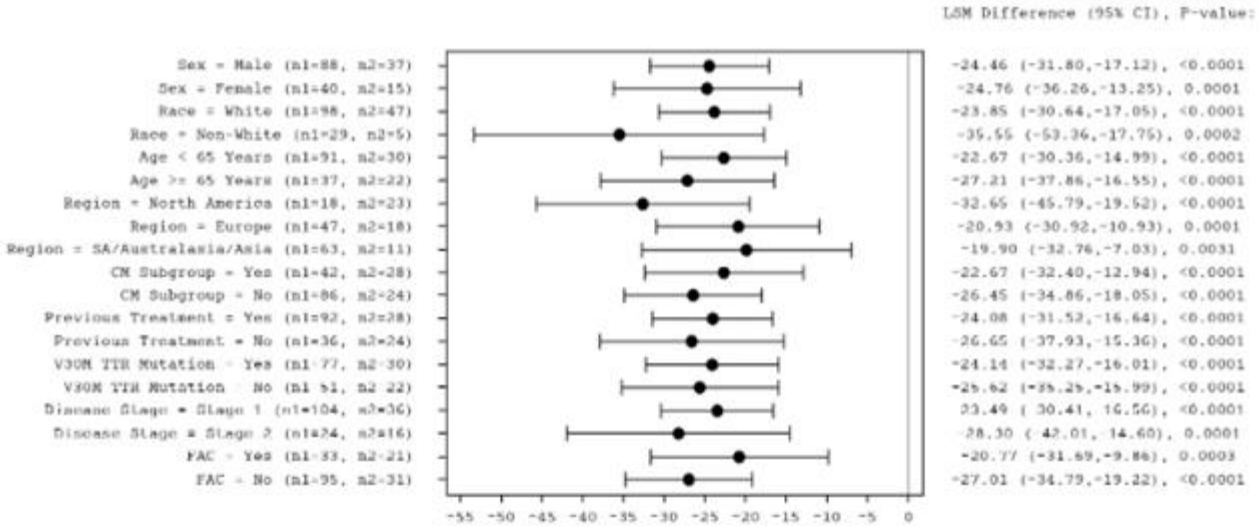
1) 반응자: 기준선 대비 66주차 mNIS+7 점수 변화가 임계값 이하인 환자로 정의. 연구에서 조기 중단되거나 66주차 데이터가 누락된 환자는 비반응자로 간주함

Table 23: Modified Neuropathy Impairment Score+7 Composite Score at Week 66 Final Analysis (Sensitivity Analysis 6 – Responder Analysis) (On-Treatment) (Safety Set)

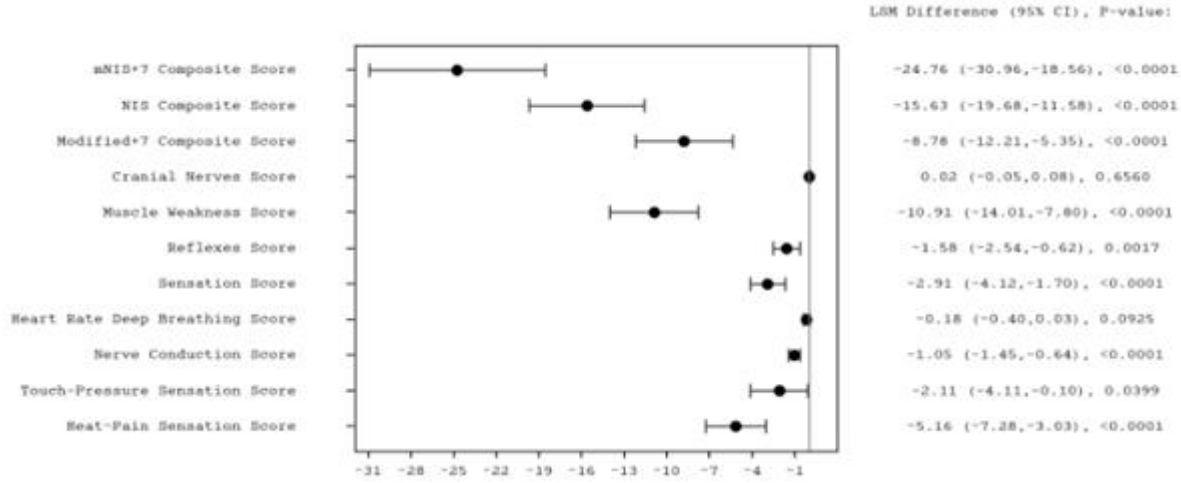
	External Placebo (N=60)	Eplontersen 45mg Q4W (N=144)
With non-missing score	52 (86.7%)	128 (88.9%)
With missing score	8 (13.3%)	16 (11.1%)
≤ -2 points increase	8 (13.3%)	61 (42.4%)
< 0 points increase	10 (16.7%)	68 (47.2%)
≤ 0 points increase	10 (16.7%)	68 (47.2%)
< 2 points increase	11 (18.3%)	76 (52.8%)
≤ 2 points increase	11 (18.3%)	76 (52.8%)
< 4 points increase	13 (21.7%)	80 (55.6%)
≤ 4 points increase	13 (21.7%)	80 (55.6%)
< 6 points increase	14 (23.3%)	84 (58.3%)
≤ 6 points increase	14 (23.3%)	84 (58.3%)
< 8 points increase	15 (25.0%)	90 (62.5%)
≤ 8 points increase	15 (25.0%)	90 (62.5%)
< 10 points increase	17 (28.3%)	96 (66.7%)
≤ 10 points increase	17 (28.3%)	96 (66.7%)



· (하위군 분석) 66주차 mNIS+7 점수의 베이스라인 대비 변화에 대한 LSM 차이를 분석한 결과 모든 하위군에서 에 플론테르센에 일관된 개선이 나타났음(모든 p<0.005). 일부 하위군의 환자 수가 적기 때문에 해석에 주의 필요함



· (mNIS+7 구성 요소 점수) NIS 복합 점수 및 구성 요소(두개 신경, 근력 약화, 반사, 감각)와 modified +7 복합 점수 및 구성 요소(심박수 심호흡, 신경 전도, 촉각, 열-통증 감각)의 베이스라인 대비 변화는 아래의 그림과 같았다. 각각의 항목에서 가장 큰 LSM 차이는 NIS에서 근력 약화 점수(-10.9; p<0.001)와 modified +7에서 열-통증 감각 점수(-5.2; p<0.001)에서 관찰되었다.



- (35주차 주요 2차 평가변수 & 66주차 1차 평가변수) Norfolk QoL-DN 분석

35주차 중간분석에서 에플론테르센군은 위약군 대비 통계적으로 유의미한 차이로 p<0.001로 나타났으며, 66주차까지 효과가 유지되었음

· (35주차) 에플론테르센군의 LSM 변화는 -3.63(95% CI: -7.72, 0.46)였고, 위약군에서는 8.19(95% CI: 4.02, 12.36)였음. LSM 차이는 -11.82였으며 p-value는 0.00001873로 통계적으로 유의했음

· (66주차) 에플론테르센군의 LSM 변화는 -5.5(95% CI: -10.03, -0.96)으로 35주차 대비 개선된 반면, 위약군에서는 14.24(95% CI: 9.51, 18.97)로 35주차 대비 악화하는 경향이 나타났으며, LSM 차이 또한 -19.74로 증가하였고 p값은 0.00000001로 통계적으로 유의했다.

Table 27: Statistical Analysis of Change from Baseline in Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy Score at Week 66 Final Analysis (On-Treatment) (Full Analysis Set)

	External Placebo (N=69)	Eplontersen (N=141)
Baseline		
n	58	134
Mean (SD; SEM)	48.60 (26.974, 3.542)	43.33 (26.206, 2.264)
Median (P25, P75)	47.56 (31.00, 70.00)	40.00 (21.00, 61.00)
Min, max	-1.0, 111.0	1.0, 106.0
Statistical Analysis of Change from Baseline[a]		
Total n Included in the Statistical Analysis[b]	57	134
Week 35		
n[c]	57	130
LSM (SE)	8.1896 (2.0730)	-3.6306 (2.0678)
95% CI	4.0241, 12.3551	-7.7169, 0.4557
Difference in LSM (eplontersen – external placebo)		-11.8202
95% CI		-16.8927, -6.7477
p-value		0.00001873
Week 66		
n[c]	52	128
LSM (SE)	14.2388 (2.3488)	-5.4964 (2.2976)
95% CI	9.5082, 18.9693	-10.0332, -0.9596
Difference in LSM (eplontersen – external placebo)		-19.7352
95% CI		-25.6301, -13.8403
p-value		0.00000001
Assessment of the Normality of Model Residuals		
Shapiro-Wilks p-value		< 0.0001

[a] Based on an MMRM adjusted by propensity score weights with fixed categorical effects for treatment, time, treatment-by-time interaction, and disease stage, V30M mutation, previous treatment, and fixed covariates for the baseline value and the baseline-by-time interaction. Only data up to Week 66 are included in the modeling.
[b] Number of patients with non-missing data on baseline covariates and change from baseline at least one (1) post-baseline time point.
[c] Number of patients with non-missing data on baseline covariates and change from baseline at the time point.

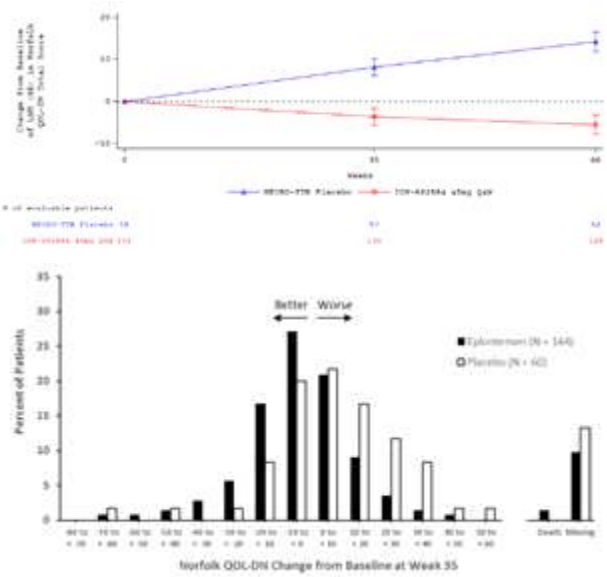


Figure 14: Histogram of Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy Score Change from Baseline at Week 35 (Safety Set)

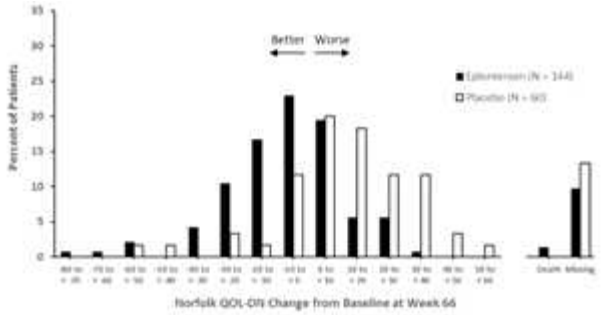


Figure 15: **Histogram of Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy Score Change from Baseline at Week 66 (Safety Set)**

· (반응자 분석) -2점에서 10점까지 다양한 임계값에 대한 2개 치료군간의 반응 차를 조사하기 위해 반응자 분석(민감도 분석6)을 수행함. safety group에 대한 반응자 분석에서 에플론테르센군의 반응률은 평가된 모든 임계값에 대해 위약군보다 일관되게 높았으며, 특히 < 0점으로 측정된 삶의 질 개선을 보인 환자는 위약군(20.0%)에 비해 높았다(57.6%)(Table 28). FAS에 적용된 반응자 분석에서도 유사한 결과가 관찰되었음(Figure 16)

Table 28: **Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy Total Score at Week 66 Final Analysis (Sensitivity Analysis 6 – Responder Analysis) (On-Treatment) (Safety Set)**

	External Placebo (N=60)	Eplontersen 45mg Q4W (N=144)
With non-missing score	52 (86.7%)	128 (88.9%)
With missing score	8 (13.3%)	16 (11.1%)
≤ -2 points increase	11 (18.3%)	82 (56.9%)
< 0 points increase	12 (20.0%)	83 (57.6%)
≤ 0 points increase	14 (23.3%)	86 (59.7%)
< 2 points increase	15 (25.0%)	88 (61.1%)
≤ 2 points increase	15 (25.0%)	91 (63.2%)
< 4 points increase	16 (26.7%)	95 (66.0%)
≤ 4 points increase	17 (28.3%)	97 (67.4%)
< 6 points increase	18 (30.0%)	103 (71.5%)
≤ 6 points increase	18 (30.0%)	104 (72.2%)
< 8 points increase	20 (33.3%)	107 (74.3%)
≤ 8 points increase	24 (40.0%)	109 (75.7%)
< 10 points increase	24 (40.0%)	111 (77.1%)
≤ 10 points increase	26 (43.3%)	111 (77.1%)

Analysis based on data collected up to 52 days after last dose of Study Drug.

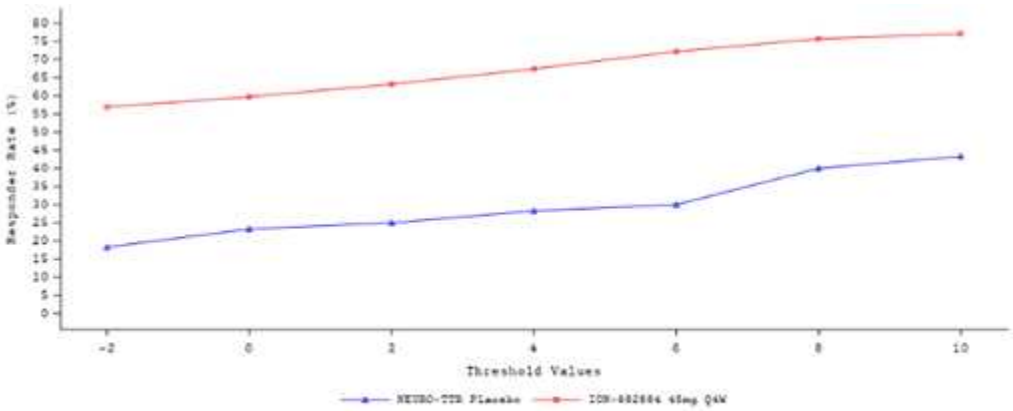
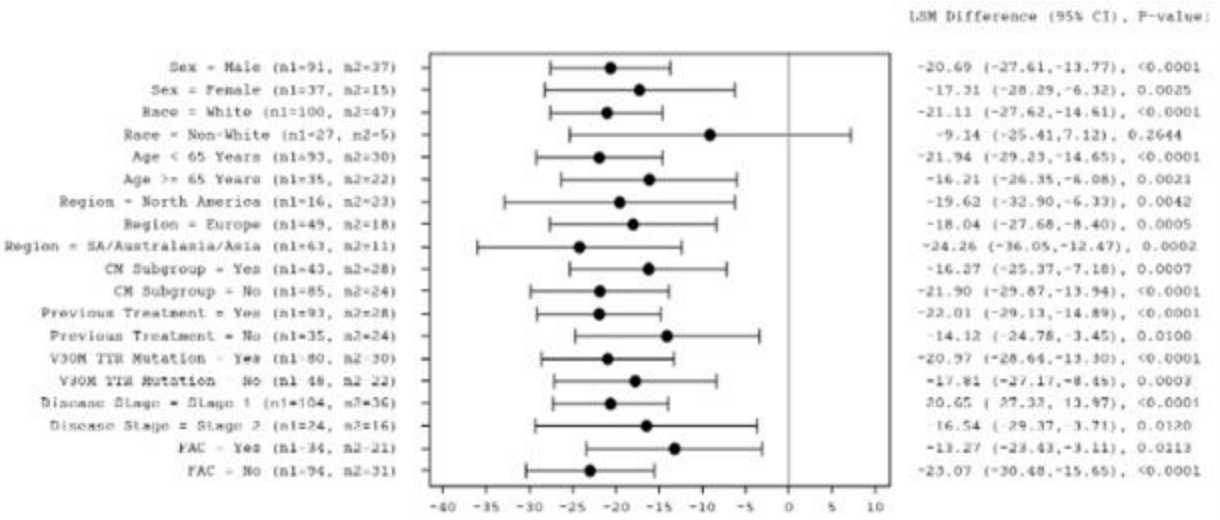
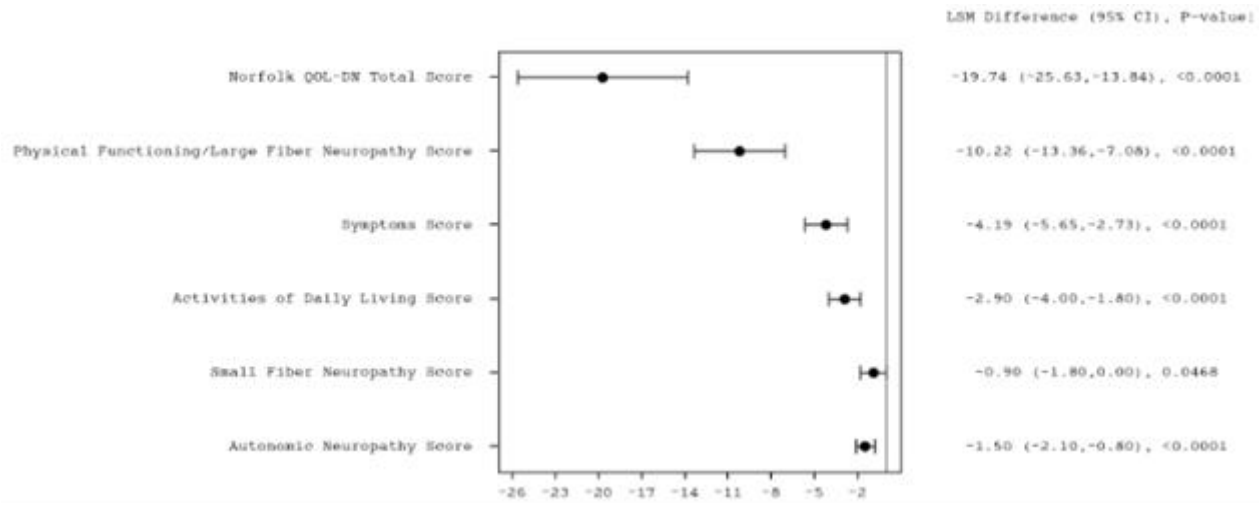


Figure 16: **Norfolk Total Score Responder Rate Versus Threshold Value at Week 66 Final Analysis (On-Treatment) (Full Analysis Set)**

· (하위군 분석) 66주차에 Norfolk QoL-DN 베이스라인 대비 백분율 변화에 대한 LSM 차이를 분석했을 때, 비백인 인종 하위 그룹(p=0.2644)을 제외하고 모든 하위그룹에서 에플론테르센에 유의미한 개선이 관찰되었음(p<0.05). 앞서 혈청 TTR 하위군때와 마찬가지로, 위약군에서 백인과 비백인 환자간의 변화 차이에 기인한 결과임(15.8%[n=47] vs 3.1%[n=5])



· (Norfolk QoL-DN 영역 점수) 영역 점수는 35주차와 66주차 모두 전반적인 총 점수와 방향적으로 일치했음. 66주차의 에플론테르센군과 위약군 사이의 총 점수 LSM 차이는 -19.74였으며, 베이스라인 대비 영역 중 가장 큰 LSM 차이는 신체기능/대형 섬유 신경병증 영역 점수에서 관찰됨(-10.2; p<0.001). 소형 섬유 신경병증을 제외하고 나머지 영역들에서도 유의한 차이를 보였음



· (85주차 탐색적 분석) 에플론테르센군에서 베이스라인 대비 평균 Norflok QoL-DN 점수 개선은 85주차까지 유지되었음. 85주차 평균 베이스라인 대비 변화는 -6.2였음

· (동시 이노테르센군 탐색적 분석) 35주차에 동시 이노테르센군의 총점 변화는 -2.97이었고, 에플론테르센군은 -4.79였음.

Table 30: Change from Baseline of Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy Score Over Time up to Week 85 (On-Treatment) (Full Analysis Set)

	External Placebo (N=59)	Eplontersen (N=141)
Baseline		
n	58	134
Mean (SD, SEM)	48.60 (26.974, 3.542)	43.33 (26.206, 2.264)
Median (P25, P75)	47.56 (31.00, 70.00)	40.00 (21.00, 61.00)
Min, max	-1.0, 111.0	1.0, 106.0
Change from Baseline		
Week 35		
n	57	130
Mean (SD, SEM)	5.51 (20.178, 2.673)	-4.79 (16.514, 1.448)
Median (P25, P75)	5.00 (-8.00, 17.00)	-2.50 (-13.00, 2.00)
Min, max	-62.0, 52.0	-65.0, 41.0
Week 66		
n	52	128
Mean (SD, SEM)	10.77 (21.134, 2.931)	-7.24 (18.511, 1.636)
Median (P25, P75)	11.00 (0.00, 23.66)	-5.00 (-17.00, 4.00)
Min, max	-55.0, 59.9	-75.0, 35.0
Week 85		
n	0	119
Mean (SD, SEM)	NA (NA, NA)	-6.23 (18.005, 1.651)
Median (P25, P75)	NA (NA, NA)	-5.00 (-15.26, 5.00)
Min, max	NA, NA	-57.0, 58.0

Analysis based on data collected up to 52 days after last dose of Study Drug. Only data up to Week 85 are included in the summary.

Table 31: Change from Baseline of Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy Total Score for Eplontersen and Inotersen-Eplontersen Over Time up to Week 85 Using Day 1 Baseline Values (On-Treatment) (Full Analysis Set)

	Inotersen - Eplontersen (N=21)	Eplontersen (N=141)
Baseline		
n	21	134
Mean (SD, SEM)	37.97 (21.512, 4.694)	43.33 (26.206, 2.264)
Median (P25, P75)	43.00 (21.00, 55.00)	40.00 (21.00, 61.00)
Min, max	1.0, 74.0	1.0, 106.0
Change from Baseline[a]		
Week 35		
n	20	130
Mean (SD, SEM)	-2.97 (12.094, 2.704)	-4.79 (16.514, 1.448)
Median (P25, P75)	-3.00 (-6.00, 2.50)	-2.50 (-13.00, 2.00)
Min, max	-27.0, 20.0	-65.0, 41.0
Week 66		
n	20	128
Mean (SD, SEM)	-2.37 (11.704, 2.617)	-7.24 (18.511, 1.636)
Median (P25, P75)	-3.50 (-9.50, 6.00)	-5.00 (-17.00, 4.00)
Min, max	-23.0, 23.0	-75.0, 35.0
Week 85		
n	18	119
Mean (SD, SEM)	1.21 (14.029, 3.307)	-6.23 (18.005, 1.651)
Median (P25, P75)	-1.00 (-7.00, 14.00)	-5.00 (-15.26, 5.00)
Min, max	-23.3, 29.0	-57.0, 58.0

[a] For the concurrent inotersen group, Week 35 results are for treatment with inotersen (prior to switch to eplontersen), and results are for treatment with eplontersen (after switch) at Weeks 66 and 85.

- (이차 유효성 평가변수) 신경병증 증상 및 변화 점수(NSC score)

NSC는 근육 약화, 감각 증상, 통증 증상 및 자율신경 증상의 유형, 분포 및 중증도를 정량화하기 위한 설문지이며, 점수가 높을수록 중증도가 높음을 의미함. 에플론테르센은 35주차와 66주차에서 NSC 점수의 베이스라인 대비 변화에 대해 위약군보다 우수했음

· 35주차와 66주차 모두에서 에플론테르센군은 베이스라인 대비 점수 변화가 거의 없었던 반면(각각 0.79, -0.03), 위약군은 점수가 증가함(악화, 각각 4.73, 8.18). 35주차에 LSM 차이는 -3.94(p=0.0005), 66주차엔 -8.21(p<0.001) 였음

Table 32: Statistical Analysis of Change from Baseline in Neuropathy Symptoms and Change Score at Week 66 Final Analysis (On-Treatment) (Full Analysis Set)

	External Placebo (N=59)	Eplontersen (N=141)
Baseline		
n	59	141
Mean (SD, SEM)	22.92 (12.725, 1.657)	22.70 (12.043, 1.014)
Median (P25, P75)	21.00 (12.00, 33.00)	21.00 (13.50, 31.00)
Min, max	1.0, 50.3	1.5, 60.0
Statistical Analysis of Change from Baseline[a]		
Total n Included in the Statistical Analysis[b]	57	141
Week 35		
n[c]	56	141
LSM (SE)	4.73 (0.870)	0.79 (0.867)
95% CI	2.98, 6.48	-0.92, 2.50
Difference in LSM (eplontersen - external placebo)		-3.94
95% CI		-6.08, -1.80
p-value		0.00052447
Week 66		
n[c]	52	132
LSM (SE)	8.18 (0.962)	-0.03 (0.955)
95% CI	6.24, 10.12	-1.92, 1.86
Difference in LSM (eplontersen - external placebo)		-8.21
95% CI		-10.85, -5.58
p-value		0.00000001
Assessment of the Normality of Model Residuals		
Shapiro-Wilks p-value		< 0.0001

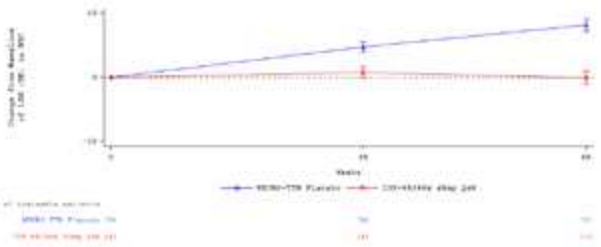


Figure 21: LSM (SE) Change from Baseline in Neuropathy Symptoms and Change Score Over Time at Week 66 Final Analysis (On-Treatment) (Full Analysis Set)

- (이차 유효성 평가변수) SF-36 Physical Component Score(PCS)

SF-36 PCS(신체 구성 요소 점수)는 신체 기능, 신체적 문제로 인한 역할 제한, 신체 통증 및 전반적인 건강을 평가하는 4가지 척도를 포함하며, 점수가 높을수록 더 나은 신체 건강을 나타냄. 에플론테르센군은 65주차에 SF-36 PCS 점수의 베이스라인 대비 점수 변화가 위약군 대비 유의했음

· 35주차, 66주차 에플론테르센군의 베이스라인 대비 LSM 변화는 각각 0.48, 0.85로 약간 증가하였으나, 위약군에서는 감소하였음(각각 -1.71, -4.46). 이러한 추세로 인해 LSM 차이는 35주차 2.19(p=0.0114), 66주차 5.31(p<0.001)로 나타남. 에플론테르센군의 개선 추세는 85주차까지 지속되었음

Table 34: Statistical Analysis of Change from Baseline of SF-36 Physical Component Score at Week 66 Final Analysis (On-Treatment) (Full Analysis Set)

	External Placebo (N=59)	Eplontersen (N=141)
Baseline		
n	59	141
Mean (SD, SEM)	37.191 (9.9258, 1.2922)	39.886 (9.2007, 0.7748)
Median (P25, P75)	35.810 (30.130, 44.570)	39.170 (33.320, 46.590)
Min, max	20.97, 71.37	16.32, 62.15
Statistical Analysis of Change from Baseline[a]		
Total n Included in the Statistical Analysis[b]	57	141
Week 35		
n[c]	57	140
LSM (SE)	-1.709 (0.6856)	0.483 (0.6752)
95% CI	-3.089, -0.330	-0.850, 1.817
Difference in LSM (eplontersen – external placebo)		2.193
95% CI		0.513, 3.872
p-value		0.01144565
Week 65		
n[c]	50	136
LSM (SE)	-4.455 (0.8338)	0.851 (0.7913)
95% CI	-6.139, -2.770	-0.711, 2.412
Difference in LSM (eplontersen – external placebo)		5.305
95% CI		3.195, 7.416
p-value		0.00000558
Assessment of the Normality of Model Residuals		
Shapiro-Wilks p-value		< 0.0001

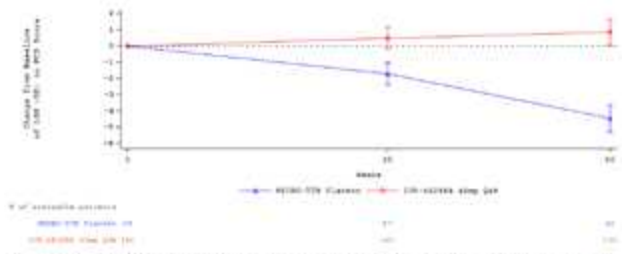


Figure 22: LSM (SE) Change from Baseline in SF-36 Physical Component Score Over Time at Week 66 Final Analysis (On-Treatment) (Full Analysis Set)

- (이차 유효성 평가변수) 다발성 신경병증 장애 점수(PND)

PND는 이동성(예: 지팡이, 목발, 휠체어 또는 침대 필요)에 따른 장애를 분류하고, PND 점수가 높을수록 중증임을 나타냄. 에플론테르센군은 65주차에 PND 점수의 베이스라인 대비 변화가 위약군보다 유의했음

· 35주차, 66주차에서 에플론테르센군의 LSM 변화는 둘 다 0.1이었고, 위약군은 각각 0.2, 0.3이었다. LSM 차이는 35주차 -0.1(p=0.248), -0.2(0.0241)이었다. 65주차에 PND 점수 개선을 보인 환자는 에플론테르센군이 위약군보다 많았으며(5.7% vs 3.4%), 반면 PND 점수 악화는 반대였다(12.8% vs 22.0%).

Table 36: Statistical Analysis of Change from Baseline in Polyneuropathy Disability Score at Week 66 Final Analysis (On-Treatment) (Full Analysis Set)

	External Placebo (N=59)	Eplontersen (N=141)
Baseline		
n	59	140
Mean (SD, SEM)	1.9 (0.92, 0.12)	1.9 (0.88, 0.07)
Median (P25, P75)	2.0 (1.0, 3.0)	2.0 (1.0, 2.0)
Min, max	1, 4	1, 4
Statistical Analysis of Change from Baseline[a]		
Total n Included in the Statistical Analysis[b]	57	140
Week 35		
n[c]	57	139
LSM (SE)	0.2 (0.06)	0.1 (0.07)
95% CI	0.1, 0.3	-0.0, 0.2
Difference in LSM (eplontersen – external placebo)		-0.1
95% CI		-0.2, 0.1
p-value		0.24835453
Week 65		
n[c]	51	134
LSM (SE)	0.3 (0.07)	0.1 (0.07)
95% CI	0.2, 0.4	-0.0, 0.2
Difference in LSM (eplontersen – external placebo)		-0.2
95% CI		-0.4, -0.0
p-value		0.02407897
Assessment of the Normality of Model Residuals		
Shapiro-Wilks p-value		< 0.0001

[a] Based on an MMRM adjusted by propensity score weights with fixed categorical effects for treatment, time, treatment-by-time interaction, and disease stage, V30M mutation, previous treatment, and fixed covariates for the baseline value and the baseline-by-time interaction. Only data up to Week 65 are included in the modeling.
[b] Number of patients with non-missing data on baseline covariates and change from baseline at least one (1) post-baseline time point.
[c] Number of patients with non-missing data on baseline covariates and change from baseline at the time point.

Table 37: Shift from Baseline in Polyneuropathy Disability Score up to Week 65 (On-Treatment) (Full Analysis Set)

	Baseline						
	No impairment	I	II	IIIa	IIIb	IV	Total
External Placebo (N=59)							
No impairment	0	0	0	0	0	0	0
I	0	14 (27.5%)	1 (2.0%)	0	0	0	15 (29.4%)
II	0	4 (7.8%)	11 (21.6%)	0	0	0	15 (29.4%)
IIIa	0	1 (2.0%)	3 (5.9%)	9 (17.6%)	1 (2.0%)	0	14 (27.5%)
IIIb	0	0	0	4 (7.8%)	2 (3.9%)	0	6 (11.8%)
IV	0	0	1 (2.0%)	0	0	0	1 (2.0%)
Total	0	19 (37.3%)	16 (31.4%)	13 (25.5%)	3 (5.9%)	0	51 (100%)
Eplontersen (N=141)							
No impairment	0	0	0	0	0	0	0
I	0	49 (36.6%)	4 (3.0%)	0	0	0	53 (39.6%)
II	0	4 (3.0%)	45 (33.6%)	3 (2.2%)	1 (0.7%)	0	53 (39.6%)
IIIa	0	0	9 (6.7%)	8 (6.0%)	0	0	17 (12.7%)
IIIb	0	0	0	2 (1.5%)	6 (4.5%)	0	8 (6.0%)
IV	0	0	0	1 (0.7%)	2 (1.5%)	0	3 (2.2%)
Total	0	53 (39.6%)	58 (43.3%)	14 (10.4%)	9 (6.7%)	0	134 (100%)

Denominator is the number of patients with both non-missing baseline and post-baseline value for each group in the analysis set.

- (이차 유효성 평가변수) mBMI

BMI 측정은 영양실조로 인한 쇠약을 겪는 ATTRv-PN 환자에 있어 낮은 혈청 알부민으로 부종이 있는 환자에게는 높은 BMI값이 관찰될 수 있어 한계가 있음. 따라서 낮은 혈청 알부민을 보정하는 mBMI(체질량 지수 × 알부민 g/L) 측정값이 사용됨. 에플론테르센군은 mBMI이 베이스라인 대비 위약군보다 유의했음

· (35주차) 에플론테르센군의 LSM 변화는 -17.69이고 위약군은 -51.48이었으며, 두 군간의 차이는 33.78로 p-value는 0.00531이었음

· (65주차) 에플론테르센군의 LSM 변화는 -8.07이고 위약군은 더 감소한 -90.76이었으며, 두 군 간의 차이는 82.7로 p<0.001이었음. 에플론테르센군에서 mBMI 변화는 85주차까지 안정적으로 유지됨

Table 38: Statistical Analysis of Change from Baseline of Modified Body Mass Index at Week 66 Final Analysis (On-Treatment) (Full Analysis Set)

	External Placebo (N=59)	Eplontersen (N=141)
Baseline		
n	59	135
Mean (SD, SEM)	1053.6974 (228.4537, 29.7421)	1027.6524 (233.8434, 20.1260)
Median (P25, P75)	1030.5425 (871.1111, 1158.0865)	1010.3913 (833.1250, 1191.8350)
Min, max	668.6862, 1710.0114	615.7246, 1713.9670
Statistical Analysis of Change from Baseline[a]		
Total n Included in the Statistical Analysis[b]	59	135
Week 35		
n[c]	57	131
LSM (SE)	-51.4750 (9.1533)	-17.6926 (9.1883)
95% CI	-69.8796, -33.0704	-35.8282, 0.4429
Difference in LSM (eplontersen – external placebo)		33.7824
95% CI		10.4132, 57.1515
p-value		0.00531392
Week 65		
n[c]	49	130
LSM (SE)	-90.7645 (10.9465)	-8.0655 (10.3786)
95% CI	-112.8439, -68.6852	-28.5488, 12.4178
Difference in LSM (eplontersen – external placebo)		82.6991
95% CI		54.6431, 110.7551
p-value		0.00000020
Assessment of the Normality of Model Residuals		
Shapiro-Wilks p-value		< 0.0001

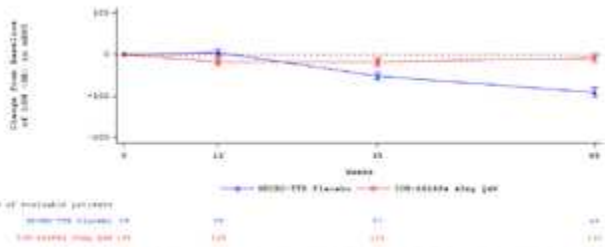


Figure 23: LSM (SE) Change from Baseline in Modified Body Mass Index at Week 66 Final Analysis (On-Treatment) (Full Analysis Set)

- **(탐색적 유효성 평가변수)**

· 37주차 및 81주차 **10미터 보행 검사(10MWT):** 에플론테르센군에서 베이스라인 대비 안정적으로 유지되었으며, 위약군에서는 해당 검사를 실시하지 않았음

· 37주차 및 81주차 **라쉬 기반 전체 장애 점수(R-ODS)**: 0(완전 장애)에서 48(장애 없음)까지 범위를 가지며, 에플론테르센군에서는 안정적으로 유지되었고 위약군에서는 평가하지 않았음

10-MWT

Table 40: Change from Baseline of 10-Meter Walk Test (On-Treatment) (Full Analysis Set)

	Eplontersen (N=141)
Comfortable Walking Speed (m/s)	
Baseline	
n	138
Mean (SD, SEM)	0.9221 (0.3101, 0.0264)
Median (P25, P75)	0.9275 (0.7150, 1.1350)
Min, Max	0.000, 1.610
Change from Baseline	
Week 37	
n	137
Mean (SD, SEM)	0.0363 (0.4978, 0.0425)
Median (P25, P75)	-0.0100 (-0.1400, 0.1100)
Min, Max	-0.860, 3.415
Week 81	
n	122
Mean (SD, SEM)	0.0132 (0.3937, 0.0356)
Median (P25, P75)	0.0025 (-0.1950, 0.1850)
Min, Max	-0.900, 1.765
Fast Walking Speed (m/s)	
Baseline	
n	138
Mean (SD, SEM)	1.1725 (0.5568, 0.0474)
Median (P25, P75)	1.0950 (0.7700, 1.4250)
Min, Max	0.000, 3.540
Change from Baseline	
Week 37	
n	137
Mean (SD, SEM)	0.0976 (0.6682, 0.0571)
Median (P25, P75)	0.0050 (-0.1650, 0.2450)
Min, Max	-1.610, 4.450
Week 81	
n	121
Mean (SD, SEM)	0.0468 (0.5495, 0.0500)
Median (P25, P75)	0.0050 (-0.2650, 0.2550)
Min, Max	-2.065, 1.750

R-ODS

Table 41: Change from Baseline of Rasch-built Overall Disability Score (On-Treatment) (Full Analysis Set)

	Eplontersen (N=141)
Baseline	
n	141
Mean (SD, SEM)	35.8 (10.35, 0.87)
Median (P25, P75)	37.0 (30.0, 45.0)
Min, Max	1, 48
Change from Baseline	
Week 37	
n	139
Mean (SD, SEM)	0.6 (4.86, 0.41)
Median (P25, P75)	0.0 (-1.0, 3.0)
Min, Max	-17, 16
Week 81	
n	131
Mean (SD, SEM)	-0.5 (5.16, 0.45)
Median (P25, P75)	0.0 (-3.0, 2.0)
Min, Max	-18, 15

· 37주차 및 81주차 **복합 자율신경 증상 점수-31(COMPASS-31)**: 0(증상 없음)에서 100까지의 자율신경 증상을 측정하며, 20 이상의 점수는 일반적으로 중등도에서 심각한 증상을 나타냄. 에플론테르센군에서 COMPASS-31은 안정적으로 유지되었으며, 위약군에서는 평가하지 않음

· 37주차 및 81주차 EQ-5D-5L: 에플론테르센군의 건강 상태는 시간이 지남에 따라 향상되었음. 위약군에서는 평가하지 않음

COMPASS-31

Table 42: Change from Baseline of Composite Autonomic Symptom Score-31 (On-Treatment) (Full Analysis Set)

	Eplontersen (N=141)
Baseline	
n	140
Mean (SD, SEM)	19.4 (11.26, 0.95)
Median (P25, P75)	18.0 (12.0, 25.5)
Min, Max	0, 51
Change from Baseline	
Week 37	
n	140
Mean (SD, SEM)	-2.4 (8.97, 0.76)
Median (P25, P75)	-2.0 (-6.0, 2.0)
Min, Max	-26, 18
Week 81	
n	130
Mean (SD, SEM)	-2.6 (7.52, 0.66)
Median (P25, P75)	-2.0 (-8.0, 2.0)
Min, Max	-22, 15

EQ-5D-5L

Table 43: Change from Baseline of EQ-5D-5L Visual Analog Scale (On-Treatment) (Full Analysis Set)

	Eplontersen (N=141)
Baseline	
n	136
Mean (SD, SEM)	64.7 (18.02, 1.55)
Median (P25, P75)	70.0 (50.0, 80.0)
Min, Max	15, 98
Change from Baseline	
Week 37	
n	135
Mean (SD, SEM)	2.9 (13.50, 1.16)
Median (P25, P75)	5.0 (-5.0, 10.0)
Min, Max	-40, 40
Week 81	
n	125
Mean (SD, SEM)	4.8 (14.91, 1.33)
Median (P25, P75)	5.0 (0.0, 12.0)
Min, Max	-30, 65

· 37주차 및 85주차 PGIS, PGIC: PGIS는 환자가 자신의 **질병 중증도**를 0(없음)에서 4(매우 심각함)까지 평가하는 단일 항목 척도이며, PGIC는 자신의 **상태 변화**를 1(훨씬 좋아짐)에서 5(훨씬 나빠짐)까지 평가하는 단일 항목 척도임. 에플론테르센군은 두 가지 평가 모두 베이스라인 대비 약간의 개선이 관찰됨. 위약군은 평가되지 않음

· 35주차 SF-36: SF-36 PCS는 2차 평가 변수였고, 35주차 SF-36은 탐색적 변수로 평가되었다. SF-36 MCS(정신 건강 점수)는 활력, 사회 기능, 정서적 문제로 인한 역할 제한, 정서적 건강을 평가하는 4가지 척도를 포함하며, 점수가 높을수록 더 나은 정신 건강을 나타냄. 65주차 에플론테르센군은 위약군의 감소와 비교하여 약간 증가하였으며, 85주차까지 안정적으로 유지되었음

PGIS & PGIC

Table 44: Patient Global Impression (On-Treatment) (Full Analysis Set)

	Eplontersen (N=141)
Patient Global Impression of Severity (PGIS)	
Baseline	
n	130
Mean (SD, SEM)	1.9 (0.84, 0.07)
Median (P25, P75)	2.0 (1.0, 2.0)
Min, Max	0, 4
Change from Baseline	
Week 37	
n	130
Mean (SD, SEM)	-0.3 (0.86, 0.08)
Median (P25, P75)	0.0 (-1.0, 0.0)
Min, Max	-3, 2
Week 85	
n	116
Mean (SD, SEM)	-0.2 (0.92, 0.09)
Median (P25, P75)	0.0 (-1.0, 0.0)
Min, Max	-3, 2
Patient Global Impression of Change (PGIC)	
Week 37	
n	136
Mean (SD, SEM)	2.6 (0.97, 0.08)
Median (P25, P75)	2.0 (2.0, 3.0)
Min, Max	1, 5
Week 85	
n	127
Mean (SD, SEM)	2.4 (1.06, 0.09)
Median (P25, P75)	2.0 (2.0, 3.0)
Min, Max	1, 5

SF-36 MCS

Table 45: Statistical Analysis of Change from Baseline of SF-36 Mental Component Score at Week 66 Final Analysis (On-Treatment) (Full Analysis Set)

	External Placebo (N=59)	Eplontersen (N=141)
Baseline		
n	59	141
Mean (SD, SEM)	50.608 (10.7144, 1.3949)	47.349 (9.7582, 0.8218)
Median (P25, P75)	50.740 (41.920, 60.060)	48.110 (41.300, 54.170)
Min, max	17.72, 67.80	12.35, 65.58
Statistical Analysis of Change from Baseline[a]		
Total n Included in the Statistical Analysis[b]	57	141
Week 35		
n[c]	57	140
LSM (SE)	-1.445 (0.9386)	1.007 (0.9474)
95% CI	-3.337, 0.446	-0.864, 2.878
Difference in LSM (eplontersen – external placebo)		2.453
95% CI		0.064, 4.841
p-value		0.04433177
Week 65		
n[c]	50	136
LSM (SE)	-1.705 (1.0147)	1.412 (0.9880)
95% CI	-3.758, 0.347	-0.540, 3.363
Difference in LSM (eplontersen – external placebo)		3.117
95% CI		0.528, 5.706
p-value		0.01927333
Assessment of the Normality of Model Residuals		
Shapiro-Wilks p-value		< 0.0001

· **모든 원인으로 인한 입원**: 에플론테르센군의 총 48명과 위약군의 29명이 심근병증 하위 그룹에 포함되었고, 심장 질환이 있는 환자(심근병증 하위 그룹)의 85주차 입원 빈도는 군간에 유사했음. 에플론테르센군에서 2명(4.3%)이 입원했고, 위약군에서 1명(3.4%)이 입원함

· **심혈관**: PN과 CM이 모두 있는 환자 하위군에서 군간 66주차 심장 구조 및 기능에 미치는 영향을 평가함. 기준선 대비 65주차 NT-proBNP 변화가 탐색적 평가변수였으며, 이점을 나타내는 방향으로 일관성을 보임

Table 47: Summary of Effects of Eplontersen on Cardiac Function and Pathology Parameters at Week 35 and Week 66 (Full Analysis Set, Cardiomyopathy Subgroup)

Parameter	Visit	External Placebo (N=29)		Eplontersen (N=48)		LSM Difference (95% CI)
		n	LSM (95% CI) Change from Baseline	n	LSM (95% CI) Change from Baseline	Eplontersen– Placebo
GLS	Week 35[a]	14	1.73 (0.32, 3.13)	40	-1.29 (-2.40, -0.19)	-3.02 (-4.72, -1.33)
	Week 66[b]	22	0.82 (-0.58, 2.21)	33	0.80 (-0.56, 2.15)	-0.02 (-1.88, 1.85)
E/e' ratio	Week 35[a]	17	2.46 (0.52, 4.40)	35	-2.00 (-3.72, -0.29)	-4.46 (-6.94, -1.99)
	Week 66[b]	24	2.47 (0.63, 4.32)	30	-1.46 (-3.34, 0.41)	-3.94 (-6.46, -1.42)
LV mass (g)	Week 35[a]	18	-3.90 (-15.26, 7.45)	42	-1.16 (-10.93, 8.61)	2.75 (-11.39, 16.88)
	Week 66[b]	26	2.71 (-8.89, 14.32)	38	5.80 (-5.85, 17.46)	3.09 (-12.66, 18.84)
IVST (cm)	Week 35[a]	18	-0.06 (-0.13, 0.01)	42	0.01 (-0.06, 0.07)	0.06 (-0.03, 0.15)
	Week 66[b]	26	0.03 (-0.05, 0.11)	38	-0.02 (-0.10, 0.06)	-0.05 (-0.16, 0.06)
Posterior wall thickness (cm)	Week 35[a]	18	0.10 (0.05, 0.15)	42	-0.01 (-0.05, 0.03)	-0.10 (-0.16, -0.04)
	Week 66[b]	26	0.04 (-0.02, 0.10)	38	0.03 (-0.03, 0.09)	-0.01 (-0.09, 0.08)
Mean LV wall thickness (cm)	Week 35[a]	18	0.02 (-0.03, 0.07)	42	-0.01 (-0.05, 0.03)	-0.03 (-0.09, 0.03)
	Week 66[b]	26	0.04 (-0.02, 0.09)	38	0.00 (-0.06, 0.05)	-0.04 (-0.12, 0.04)
NT-proBNP (pg/mL)	Week 35	29	1.14 (1.00, 1.31)[c]	47	1.16 (1.02, 1.32)[c]	1.02 (0.85, 1.22)[d]
	Week 65	28	1.21 (1.00, 1.46)[c]	44	1.06 (0.88, 1.28)[c]	0.88 (0.68, 1.14)[d]

[a] Week 35: comparing Week 41 for placebo and Week 37 for eplontersen.
[b] Week 66: comparing Week 65 for placebo and Week 66 for eplontersen.
[c] Statistical analysis of fold-change from baseline. Geometric LSM presented.
[d] Geometric LSM eplontersen/placebo ratio.

5) 혈장 약동학

- median tmax: 에플론테르센군 2시간(1-6시간), 이노테르센군 3.5시간(3-4시간)
- 에플론테르센군이 이노테르센군 대비 Cmax는 >30배, AUC0-6h는 >50배, Ctrough는 >100배 낮았으며, 이는 4주당 총 투여 용량이 에플론테르센(Q4W 45mg), 이노테르센(free acid 1136mg)로 이노테르센이 25배 높으며, 두 번째로 에플론테르센이 조직으로 더 빨리 흡수되는 것과 일관되었음
- 에플론테르센군에서 Ctrough은 **ADA 양성인 환자에서 ADA 음성인 환자보다 더 높았음**
- ADA 음성 환자의 Ctrough를 기준으로 에플론테르센군의 정상상태 도달 시간은 169일로 추정되며, 이노테르센군은 85일로 추정됨. 이노테르센 300mg Q1W에서 에플론테르센 45mg Q4W로 변경 후에 Ctrough는 용량 및 빈도 변화를 반영하여 급격히 감소하였다(거의 2배).(Figure 25)
- 에플론테르센의 혈장 농도-시간 프로파일은 투여 후 6시간 동안 Day 1, 225, 229에서 거의 동일하게 나타났으며, 반복적인 SC 후 축적이 없음을 나타냄(Figure 24)
- 에플론테르센 혈장 농도-시간 프로파일은 ADA 음성, 양성 환자 간에 유사했음. ADA 상태가 Cmax 및 AUC0-6h에 미치는 영향이 최소한임을 나타냄

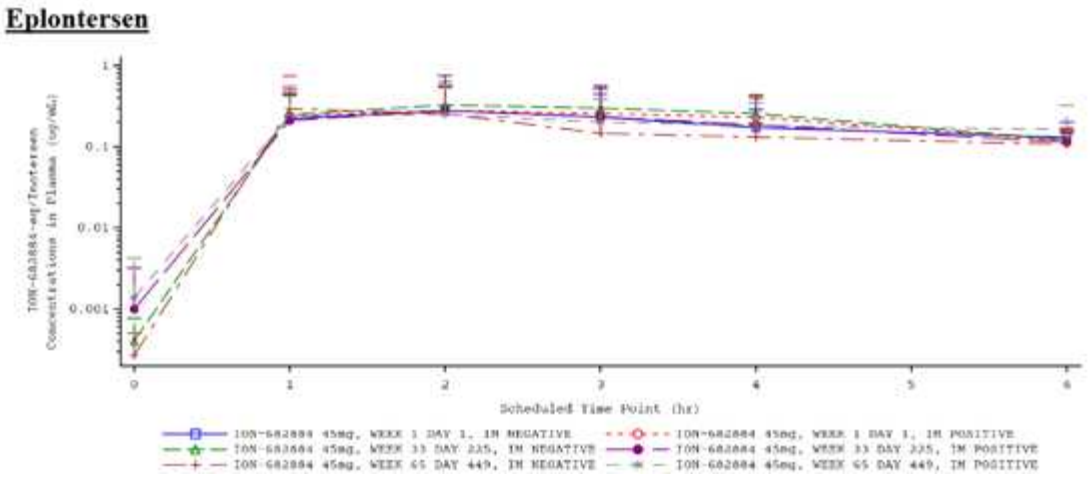
에플론테르센 / 이노테르센

Table 48: Summary Statistics of Plasma Pharmacokinetic Parameters of Eplontersen and Inotersen With and Without Stratification by Patient Immunogenicity Status (Pharmacokinetic Set, Pharmacokinetic Subgroup)

Group	Treatment	Profile Day	PK Parameter	Statistics	IM Negative (N=11)	IM Positive (N=17)	IM Status Combined (N=28)
Eplontersen	Eplontersen 45 mg Q4W	Day 1	C_{max} (µg/mL)	n	8	15	23
				Geom. Mean (SD)	0.217 (2.07)	0.197 (2.67)	0.204 (2.42)
				Geom. %CV	83.2	127	109
			t_{max} (h)	n	8	15	23
				Median	2.12	3.00	2.17
				Min, Max	2.00, 3.98	1.00, 6.00	1.00, 6.00
			$AUC_{0\text{-}6h}$ (µg*h/mL)	n	8	15	23
				Geom. Mean (SD)	0.906 (1.94)	0.852 (2.52)	0.871 (2.28)
				Geom. %CV	74.2	116	98.9
		Day 225	C_{trough} (ng/mL)	n	67	56	123
				Mean (SD)	0.186 (0.123)	0.743 (1.81)	0.440 (1.25)
			C_{max} (µg/mL)	n	3	16	19
				Geom. Mean (SD)	0.280 (2.16)	0.204 (2.07)	0.215 (2.06)
				Geom. %CV	90.2	83.8	83.0
			t_{max} (h)	n	3	16	19
				Median	2.05	2.04	2.05
				Min, Max	2.00, 3.00	0.967, 6.00	0.967, 6.00
			$AUC_{0\text{-}6h}$ (µg*h/mL)	n	3	15	18
				Geom. Mean (SD)	1.16 (1.94)	0.783 (1.91)	0.836 (1.91)
				Geom. %CV	74.0	72.1	72.1
		Day 449	C_{trough} (ng/mL)	n	68	53	121
				Mean (SD)	0.262 (0.158)	2.10 (4.62)	1.07 (3.18)
			C_{max} (µg/mL)	n	10	15	25
				Geom. Mean (SD)	0.198 (2.52)	0.204 (1.93)	0.201 (2.13)
				Geom. %CV	116	73.2	87.7
			t_{max} (h)	n	10	15	25
				Median	2.00	2.00	2.00
				Min, Max	1.00, 6.00	1.00, 6.00	1.00, 6.00
			$AUC_{0\text{-}6h}$ (µg*h/mL)	n	10	15	25
				Geom. Mean (SD)	0.775 (2.04)	0.867 (1.88)	0.829 (1.92)
				Geom. %CV	81.7	69.6	72.8

Group	Treatment	Profile Day	PK Parameter	Statistics	IM Negative (N=11)	IM Positive (N=17)	IM Status Combined (N=28)
Concurrent Inotersen	Inotersen 300 mg Q1W	Day 1	C_{max} (µg/mL)	n	3	3	6
				Geom. Mean (SD)	4.72 (1.43)	9.25 (2.04)	6.61 (1.87)
				Geom. %CV	37.3	81.5	69.2
			t_{max} (h)	n	3	3	6
				Median	4.00	3.00	3.50
				Min, Max	3.00, 4.00	2.00, 4.00	2.00, 4.00
			$AUC_{0\text{-}6h}$ (µg*h/mL)	n	3	3	6
				Geom. Mean (SD)	20.3 (1.46)	40.2 (1.83)	28.6 (1.80)
				Geom. %CV	39.5	66.2	63.9
		Day 225	C_{trough} (ng/mL)	n	2	10	12
				Mean (SD)	34.6 (12.8)	378 (607)	321 (565)
			C_{max} (µg/mL)	n	1	1	2
				Geom. Mean (SD)	10.3 (NA)	6.96 (NA)	8.47 (NA)
				Geom. %CV	NA	NA	NA
			t_{max} (h)	n	1	1	2
				Median	4.00	3.00	3.50
				Min, Max	4.00, 4.00	3.00, 3.00	3.00, 4.00
			$AUC_{0\text{-}6h}$ (µg*h/mL)	n	1	0	1
				Geom. Mean (SD)	46.1 (NA)	NA (NA)	46.1 (NA)
				Geom. %CV	NA	NA	NA
		Day 449	C_{trough} (ng/mL)	n	4	15	19
				Mean (SD)	0.540 (0.375)	2.83 (2.46)	2.35 (2.38)
			C_{max} (µg/mL)	n	2	4	6
				Geom. Mean (SD)	0.0925 (NA)	0.488 (1.61)	2.65 (2.45)
				Geom. %CV	NA	50.3	111
			t_{max} (h)	n	2	4	6
				Median	2.96 (2.92, 3.00)	3.55 (2.62, 4.98)	3.05 (2.92, 4.00)
				Min, Max	2.92, 3.00	2.13, 5.95	2.13, 5.95
			$AUC_{0\text{-}6h}$ (µg*h/mL)	n	2	4	6
				Geom. Mean (SD)	0.448 (NA)	1.99 (1.80)	1.21 (2.45)
				Geom. %CV	NA	64.1	111

Analysis based on data collected while study treatment is administered until the day of the patient's last contact date within the study.



Concurrent Inotersen

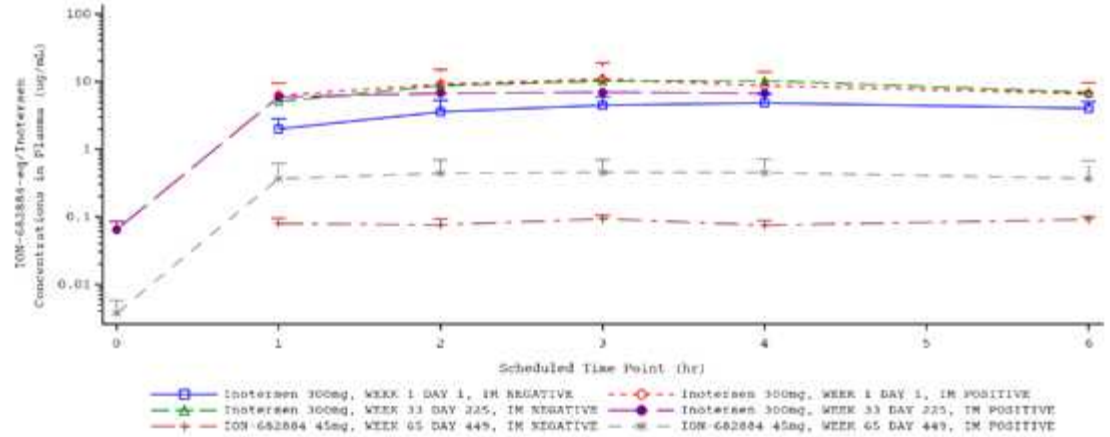
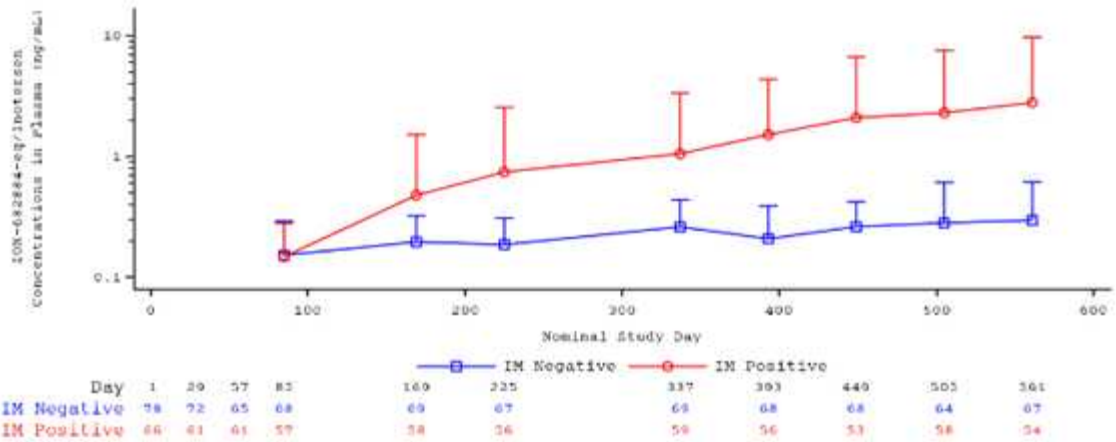


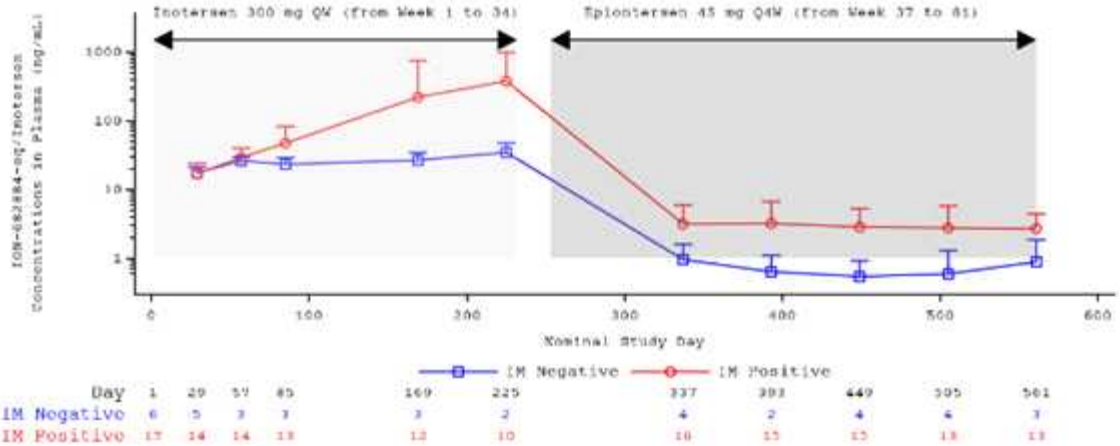
Figure 24: **Mean + SD Plasma Concentration (µg/mL) - Time Profiles (0 to 6 Hours) Stratified by Patient Immunogenicity Status (Semi-Log Scale) (Pharmacokinetic Set, Pharmacokinetic Subgroup)**

Eplontersen



Day	1	29	57	85	169	225	337	393	449	505	561
IM Negative	78	72	65	68	69	67	69	68	68	64	67
IM Positive	66	61	61	57	58	56	59	56	53	58	54

Concurrent Inotersen



Day	1	29	57	85	169	225	337	393	449	505	561
IM Negative	6	5	3	3	3	2	4	2	4	4	3
IM Positive	17	14	14	13	12	10	10	15	15	13	13

Figure 25: **Mean + SD Plasma Trough Concentrations (ng/mL) over Time Stratified by Patient Immunogenicity Status (Semi-Log Scale) (Pharmacokinetic Set)**

6) 노출-반응 관계

- (트랜스티레틴)

혈장 에플론테르센 Ctrough와 혈청 TTR 수치간의 노출-반응 관계는 449일차(65주차)와 589일차(85주차)에서 모두 조사되었고, 베이스라인 대비 약 80% 감소한 혈청 TTR 수치를 보이는 평탄한 노출-반응 관계가 관찰되었으며, 전체 노출 범위에 걸쳐 비교적 일관되게 유지됨. 거의 모든 에플론테르센 치료 환자에서 최대 및 지속적인 약리학적 반응을 달성하기에 충분한 노출이 이뤄짐

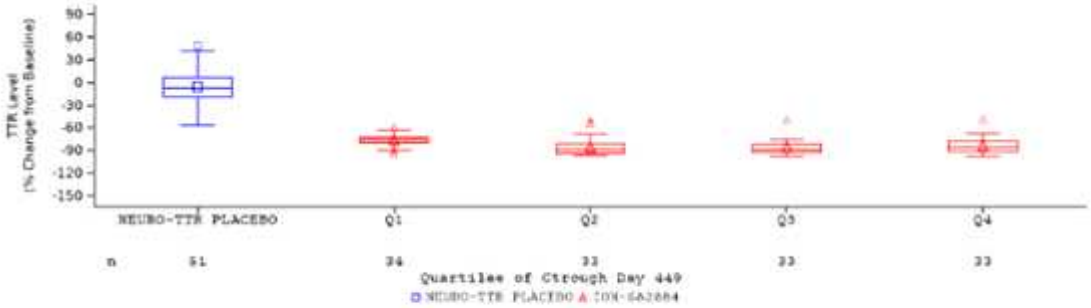


Figure 26: Box Plot of Percent Change from Baseline in Serum Transthyretin at Week 65 by Quartiles of C_{trough} on Day 449 (Full Analysis Set)

- (mNIS+7, Norfolk QoL-DN)

혈청 TTR 결과와 일관되게, 베이스라인 대비 mNIS+7와 Norfolk QoL-DN의 변화에서도 평탄한 노출-반응 관계가 관찰됨. 이는 거의 모든 에플론테르센 치료 환자에서 임상적으로 의미있는 반응을 달성하기에 충분한 노출이 이뤄졌음을 보여줌

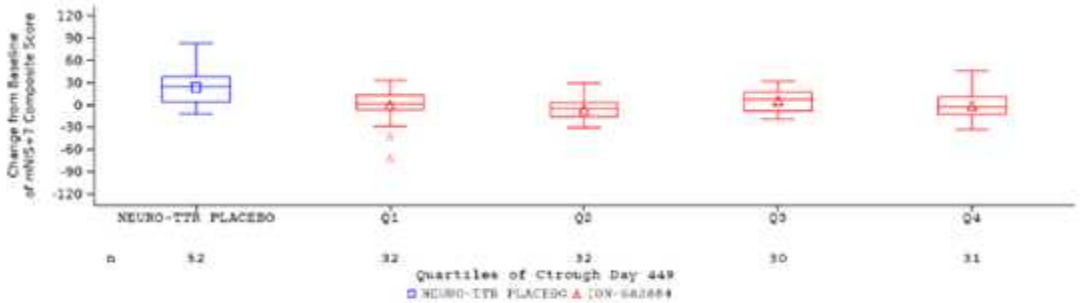


Figure 27: Box Plot of Change from Baseline in Modified Neuropathy Impairment Score+7 Composite Score at Week 66 by Quartiles of C_{trough} on Day 449 (Full Analysis Set)

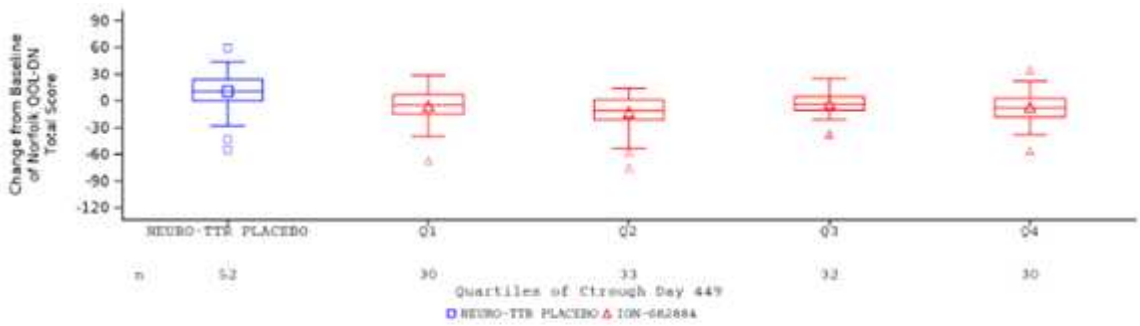


Figure 28: Box Plot of Change from Baseline in Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy Total Score at Week 66 by Quartiles of C_{trough} on Day 449 (Full Analysis Set)

7) 면역원성 상태(ADA)

- (에플론테르센군) 66주차까지 ADA를 가진 환자 비율 43.8%(63/144명), 치료 관련 ADA 환자 비율 38.2%(55/144명), 기준선에서 ADA 양성 비율 6.9%(10/144명), 치료에 영향을 받지 않는 ADA 5.6%(8/144), 베이스라인 이후 ADA 역가가 ≥ 8배 증가한 비율 1.4%(2/144).
  · 치료 관련 ADA: median onset 220일(24, 456), median 최고 역가 100(50, 12800)
  · 85주차 이상에서 ADA 가진 환자 비율 45.8%(66/144), 치료 관련 ADA 비율 40.3%(58/144), median onset 223일(24, 603), median 최고 역가 200(50, 25600)
- (동시 이노테르센군) ADA를 가진 환자 비율 54.2%(13/24), 치료 관련 ADA 비율 50.0%(12/24)
  · 치료 관련 ADA: median onset 225일(83, 340), 최고 역가 도달 median time 339일, median 최고 역가 38400(100, 3276800)

ADA 발생률

Table 49: Summary of Patient Immunogenicity Incidence and Incidence Rate by Antidrug Antibody Type, Up to Day 456 (Safety Set)

Patient IM Status	Eplontersen (N=144)	Concurrent Inotersen (N=24)		
	Anti-eplontersen Antibodies (N=144)	Anti-inotersen Antibodies (N=24)	Anti-eplontersen Antibodies (N=24)	Anti-inotersen or Anti-eplontersen Antibodies (N=24)
Number of Patients Evaluated for Immunogenicity	144	24	24	24
Positive	63 (43.8%)	13 (54.2%)	13 (54.2%)	15 (62.5%)
Treatment-Emergent	55 (38.2%)	12 (50.0%)	10 (41.7%)	12 (50.0%)
Treatment-Induced	53 (36.8%)	12 (50.0%)	7 (29.2%)	9 (37.5%)
Transient	1 (0.7%)	1 (4.2%)	0	1 (4.2%)
Persistent	52 (36.1%)	11 (45.8%)	7 (29.2%)	8 (33.3%)
Treatment-Boosted	2 (1.4%)	0	3 (12.5%)	3 (12.5%)
Treatment-Unaffected	8 (5.6%)	1 (4.2%)	3 (12.5%)	3 (12.5%)
Negative	81 (56.3%)	11 (45.8%)	7 (29.2%)	9 (37.5%)
Baseline Negative	81 (56.3%)	11 (45.8%)	7 (29.2%)	9 (37.5%)
Baseline Positive	0	0	0	0
Patients with Positive ADA at Baseline	10 (6.9%)	1 (4.2%)	6 (25.0%)	6 (25.0%)
Unknown	0	0	4 (16.7%)	0

Analysis based on data collected while study treatment is administered until the day of the patient's last contact date within the study.

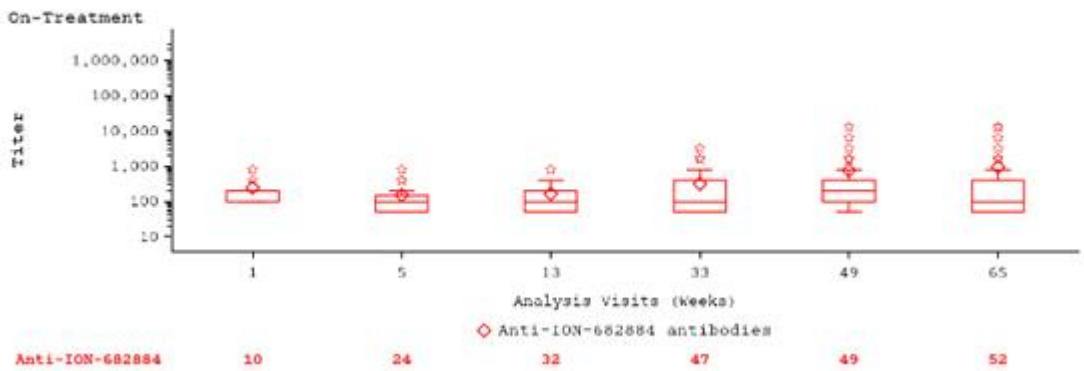
ADA onset, 역가

Table 50: Summary Statistics of Onset and Peak Titer of the Antidrug Antibody Response by Treatment in Patients with Treatment-emergent Antidrug Antibodies, Up to Day 456 (Safety Set)

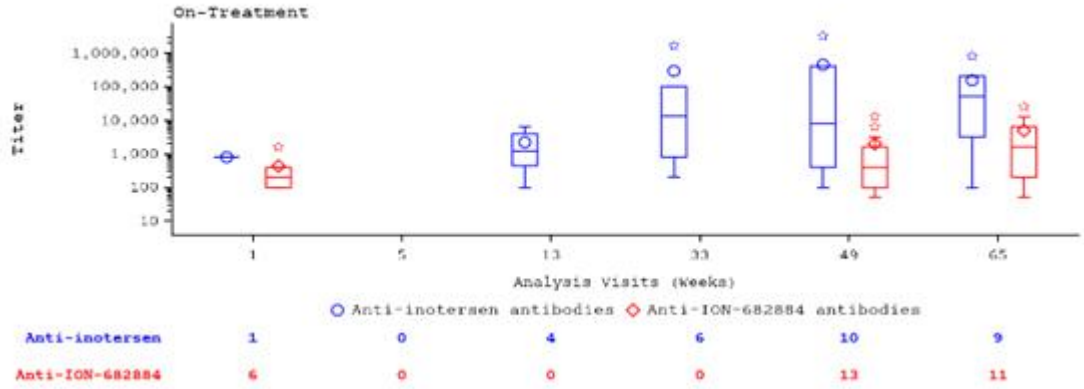
Parameter		Eplontersen (N=144)	Concurrent Inotersen (N=24)		
		Anti-eplontersen Antibodies (N=144)	Anti-inotersen Antibodies (N=24)	Anti-eplontersen Antibodies (N=24)	Anti-inotersen or Anti-eplontersen Antibodies (N=24)
Onset (days)	n	55	12	10	12
	Median (P25, P75)	220 (35.0, 335)	225 (85.0, 282)	85.0 (78.0, 85.0)	225 (153, 337)
	Min, Max	24.0, 456	83.0, 340	57.0, 197	83.0, 340
Peak Titer	n	55	12	10	12
	Median (P25, P75)	100 (50.0, 800)	38400 (1800, 409600)	3200 (100, 6400)	38400 (1800, 409600)
	Min, Max	50.0, 12800	100, 3276800	50.0, 25600	100, 3276800
Time to Reach Peak Titer (days)	n	55	12	10	12
	Median (P25, P75)	335 (222, 449)	339 (335, 449)	141 (78.0, 197)	339 (335, 449)
	Min, Max	24.0, 456	83.0, 449	57.0, 200	83.0, 449
Duration of Treatment-Emergent ADA (days)	n	55	12	10	12
	Median (P25, P75)	423 (255, 456)	367 (222, 425)	120 (118, 120)	318 (222, 382)
	Min, Max	113, 456	100, 456	8.00, 121	100, 456

Analysis based on data collected while study treatment is administered until the day of the patient's last contact date within the study.

Figure 29: Box Plot of Titer of Antidrug Antibody Response Over Time by Treatment (with Semi-log Scale), Up to Study Day 456 (Safety Set)



Concurrent Inotersen



- (면역원성이 약동학에 미치는 영향) ADA 음성 및 양성 환자 간의 Cmax 및 AUC0-6h는 유사했지만, ADA 양성 환자에서 Ctrough는 더 높게 관찰됨

- (면역원성이 PD 및 임상 종점에 미치는 영향)

· **트랜스티레틴 혈청 농도:** ADA 상태 및 최고 역가 사분위수에 따른 혈청 TTR 분석 결과, ADA 상태 간 또는 최고 역가 사분위수 간에 임상적으로 의미있는 차이는 없었음

치료제 종류와 ADA 상태에 따른 혈청 TTR

Table 51: Serum Transthyretin (g/L) (On-Treatment) Stratified by Treatment and Patient Immunogenicity Status, Up to Day 456 (Full Analysis Set)

	External Placebo (N=59)		Eplontersen (N=141)	
	IM Negative (N=59)	IM Positive (N=0)	IM Negative (N=79)	IM Positive (N=62)
Baseline				
n	59	0	79	62
Mean (SD; SEM)	0.1541 (0.0375, 0.0049)	NA (NA, NA)	0.2281 (0.0750, 0.0084)	0.2261 (0.0765, 0.0097)
Median (P25, P75)	0.1560 (0.1290, 0.1830)	NA (NA, NA)	0.2260 (0.1820, 0.2760)	0.2120 (0.1710, 0.2630)
Min, Max	0.074, 0.228	NA, NA	0.081, 0.448	0.064, 0.427
Percent Change from Baseline				
Week 35				
n	57	0	79	60
Mean (SD; SEM)	-11.13 (19.604, 2.597)	NA (NA, NA)	-83.28 (11.934, 1.343)	-80.61 (11.207, 1.447)
Median (P25, P75)	-9.45 (-25.69, -0.64)	NA (NA, NA)	-86.92 (-91.54, -78.86)	-82.55 (-87.43, -73.67)
Min, Max	-47.8, 35.7	NA, NA	-97.2, -33.0	-97.1, -45.9
Week 65				
n	31	0	77	58
Mean (SD; SEM)	-5.95 (21.423, 3.000)	NA (NA, NA)	-83.08 (10.817, 1.233)	-82.80 (9.846, 1.293)
Median (P25, P75)	-7.39 (-19.42, 6.40)	NA (NA, NA)	-85.04 (-91.95, -75.61)	-84.85 (-91.20, -76.28)
Min, Max	-57.1, 48.6	NA, NA	-96.9, -48.8	-97.6, -49.7

Analysis based on data collected up to 28 days after last dose of Study Drug

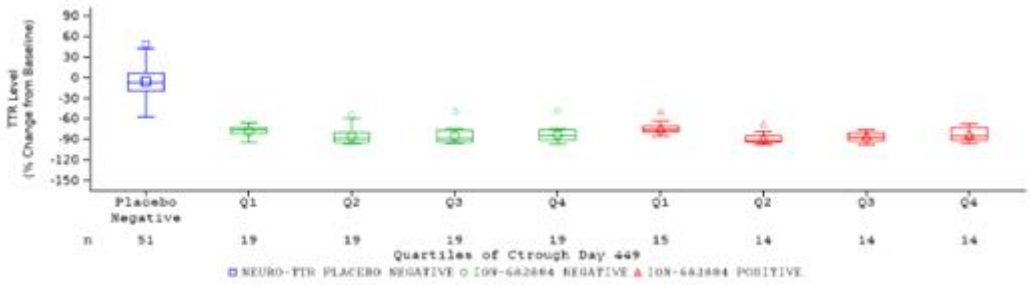
ADA 역가 4분위에 따른 혈청 TTR

Table 52: Serum Transthyretin (g/L) (On-Treatment) Stratified by Treatment and Peak ADA Titer Quartile, Up to Day 456 (Full Analysis Set)

	Eplontersen (N=141)			
	Q1 [50, 50] (N=17)	Q2 [50, 200] (N=22)	Q3 [200, 400] (N=8)	Q4 [400, 12800] (N=15)
Baseline				
n	17	22	8	15
Mean (SD; SEM)	0.2415 (0.0814, 0.0197)	0.2279 (0.0801, 0.0171)	0.2213 (0.0564, 0.0200)	0.2087 (0.0779, 0.0201)
Median (P25, P75)	0.2290 (0.1870, 0.2740)	0.2060 (0.1710, 0.2790)	0.2035 (0.1755, 0.2655)	0.1980 (0.1650, 0.2450)
Min, Max	0.139, 0.406	0.123, 0.427	0.163, 0.318	0.064, 0.383
Percent Change from Baseline				
Week 35				
n	17	21	7	15
Mean (SD; SEM)	-78.41 (12.286, 2.980)	-82.64 (10.395, 2.268)	-82.82 (3.068, 1.915)	-79.24 (13.229, 3.416)
Median (P25, P75)	-79.49 (-85.89, -72.00)	-83.52 (-90.24, -76.76)	-84.70 (-86.94, -78.73)	-82.05 (-92.12, -73.19)
Min, Max	-97.1, -45.9	-96.5, -54.7	-87.5, -73.4	-96.9, -53.3
Week 65				
n	17	19	8	14
Mean (SD; SEM)	-81.76 (7.939, 1.926)	-83.37 (11.840, 2.716)	-83.89 (6.820, 2.341)	-82.68 (11.274, 3.013)
Median (P25, P75)	-79.82 (-90.60, -76.28)	-85.86 (-92.86, -78.40)	-85.80 (-88.68, -77.60)	-82.28 (-92.75, -72.46)
Min, Max	-94.0, -68.1	-97.6, -49.7	-92.8, -74.2	-97.6, -66.7

Analysis based on data collected up to 28 days after last dose of Study Drug

· ADA 상태 및 Ctrough 사분위수에 따른 혈청 TTR 분석 결과, ADA 양성 환자에서 Ctrough는 더 높게 관찰되지만 TTR 수치 감소는 유지되었으며, ADA 음성 및 양성 환자 모두에게 평평한 노출-반응 관계가 나타났음.



· **임상 종점:** mNIS+7 및 Norfolk QoL-DN 점수의 분석 결과에 면역원성 상태 및 최고 역가 사분위수에 따른 임상적으로 의미있는 차이는 없었음. 이는 ADA가 약리학적 반응에 영향을 미치지 않고 임상적 효능에도 영향을 미치지 않음을 보여줌(ADA 상태와 무관하게 모두에게 평평한 노출-반응 관계가 관찰됨)

mNIS+7

Table 53: Modified Neuropathy Impairment Score+7 Composite Score (On-Treatment) Stratified by Treatment and Patient Immunogenicity Status, Up to Day 456 (Full Analysis Set)

	External Placebo (N=59)		Eplontersen (N=141)	
	IM Negative (N=59)	IM Positive (N=0)	IM Negative (N=79)	IM Positive (N=62)
Baseline				
n	59	0	79	62
Mean (SD, SEM)	74.12 (39.029, 5.081)	NA (NA, NA)	83.07 (41.986, 4.724)	75.66 (42.563, 5.405)
Median (P25, P75)	74.66 (40.29, 106.28)	NA (NA, NA)	84.08 (46.53, 111.08)	74.85 (42.04, 103.74)
Min, Max	13.2, 156.7	NA, NA	7.9, 185.0	13.1, 205.6
Change from Baseline				
Week 35				
n	55	0	76	62
Mean (SD, SEM)	9.76 (14.199, 1.915)	NA (NA, NA)	-0.17 (16.046, 1.841)	0.12 (16.564, 2.104)
Median (P25, P75)	9.85 (-2.07, 19.32)	NA (NA, NA)	0.59 (-5.55, 12.06)	-0.39 (-9.39, 2.25)
Min, Max	-19.4, 40.6	NA, NA	-80.6, 27.9	-47.2, 47.4
Week 66				
n	52	0	72	56
Mean (SD, SEM)	23.89 (24.190, 3.355)	NA (NA, NA)	0.30 (17.281, 2.037)	-0.87 (18.183, 2.430)
Median (P25, P75)	24.74 (4.35, 38.13)	NA (NA, NA)	-0.26 (-8.85, 8.82)	-2.11 (-13.46, 11.85)
Min, Max	-12.3, 82.7	NA, NA	-71.2, 46.1	-41.4, 33.6

Table 54: Modified Neuropathy Impairment Score+7 Composite Score (On-Treatment) Stratified by Treatment and Peak ADA Titer Quartile, Up to Day 456 (Full Analysis Set)

	Eplontersen (N=137)			
	Q1 [50, 50] (N=17)	Q2 [50, 200] (N=22)	Q3 [200, 400] (N=8)	Q4 [400, 12800] (N=15)
Baseline				
n	17	22	8	15
Mean (SD, SEM)	58.72 (33.045, 8.015)	87.50 (49.262, 10.503)	81.03 (32.383, 11.449)	74.64 (43.529, 11.239)
Median (P25, P75)	52.63 (31.20, 69.39)	83.11 (47.85, 111.70)	79.93 (70.03, 96.28)	75.59 (40.03, 107.19)
Min, Max	17.2, 132.5	13.1, 205.6	20.9, 134.8	16.8, 163.2
Change from Baseline				
Week 35				
n	17	22	8	15
Mean (SD, SEM)	2.83 (18.616, 4.515)	-0.86 (16.960, 3.616)	-4.51 (14.629, 5.172)	0.97 (15.409, 3.979)
Median (P25, P75)	-0.47 (-5.78, 0.92)	-0.20 (-10.33, 1.72)	0.73 (-12.38, 6.59)	-0.23 (-13.50, 4.75)
Min, Max	-30.6, 47.4	-47.2, 31.4	-34.3, 8.3	-17.1, 37.5
Week 66				
n	17	17	8	14
Mean (SD, SEM)	-1.68 (17.691, 4.291)	-1.23 (19.907, 4.828)	1.22 (10.832, 3.830)	-0.63 (21.419, 5.725)
Median (P25, P75)	-3.30 (-12.24, 12.85)	-1.98 (-16.76, 7.85)	-0.47 (-6.24, 10.17)	-2.07 (-18.76, 20.60)
Min, Max	-41.4, 33.4	-32.7, 33.6	-14.2, 17.1	-31.5, 31.9

Norfolk QoL-DN

Table 55: Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy Total Score (On-Treatment) Stratified by Treatment and Patient Immunogenicity Status, Up to Day 456 (Full Analysis Set)

	External Placebo (N=59)		Eplontersen (N=141)	
	IM Negative (N=59)	IM Positive (N=0)	IM Negative (N=79)	IM Positive (N=62)
Baseline				
n	58	0	77	57
Mean (SD, SEM)	48.60 (26.974, 3.542)	NA (NA, NA)	44.49 (25.615, 2.919)	41.76 (27.133, 3.594)
Median (P25, P75)	47.56 (31.00, 70.00)	NA (NA, NA)	46.00 (26.00, 60.00)	38.00 (17.00, 64.00)
Min, Max	1.0, 111.0	NA, NA	1.0, 105.0	1.0, 94.0
Change from Baseline				
Week 35				
n	57	0	75	55
Mean (SD, SEM)	5.51 (20.178, 2.673)	NA (NA, NA)	-4.54 (16.068, 1.855)	-5.13 (17.246, 2.325)
Median (P25, P75)	5.00 (-8.00, 17.00)	NA (NA, NA)	-3.00 (-13.00, 3.00)	-1.61 (-12.75, 2.00)
Min, Max	-62.0, 52.0	NA, NA	-65.0, 32.0	-57.0, 41.0
Week 66				
n	52	0	75	53
Mean (SD, SEM)	10.77 (21.334, 2.931)	NA (NA, NA)	-6.54 (16.717, 1.930)	-8.23 (20.915, 2.873)
Median (P25, P75)	11.00 (0.00, 23.66)	NA (NA, NA)	-4.00 (-13.74, 5.00)	-7.00 (-19.00, 3.00)
Min, Max	-55.0, 59.9	NA, NA	-67.0, 28.0	-73.0, 35.0

Table 56: Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy Total Score (On-Treatment) Stratified by Treatment and Peak ADA Titer Quartile, Up to Day 456 (Full Analysis Set)

	Eplontersen (N=141)			
	Q1 [50, 50] (N=17)	Q2 [50, 200] (N=22)	Q3 [200, 400] (N=8)	Q4 [400, 12800] (N=15)
Baseline				
n	15	22	7	13
Mean (SD)	26.80 (19.071, 4.924)	51.26 (29.291, 6.246)	44.29 (20.910, 7.905)	41.60 (29.021, 8.049)
Median (P25, P75)	21.00 (13.00, 35.00)	54.00 (20.00, 74.00)	39.00 (37.00, 54.00)	28.00 (19.00, 70.00)
Min, Max	6.0, 68.0	1.0, 94.0	13.0, 82.0	8.0, 87.0
Change from Baseline				
Week 35				
n	14	21	7	13
Mean (SD)	-4.43 (15.657, 4.184)	-7.22 (19.251, 4.201)	1.43 (6.803, 2.571)	-6.06 (19.945, 5.532)
Median (P25, P75)	0.00 (-14.00, 2.00)	-8.00 (-12.00, 1.00)	1.00 (-2.00, 8.00)	0.00 (-18.00, 8.00)
Min, Max	-38.0, 28.0	-57.0, 41.0	-10.0, 13.0	-41.0, 20.0
Week 66				
n	13	19	7	12
Mean (SD)	-3.87 (18.513, 4.780)	-10.40 (23.426, 5.374)	-5.29 (22.089, 8.349)	-11.98 (20.313, 5.864)
Median (P25, P75)	0.00 (-14.00, 7.00)	-7.00 (-23.00, 2.00)	-14.00 (-24.00, 21.00)	-9.50 (-19.50, -2.00)
Min, Max	-53.0, 22.0	-75.0, 35.0	-27.0, 29.0	-56.0, 22.0

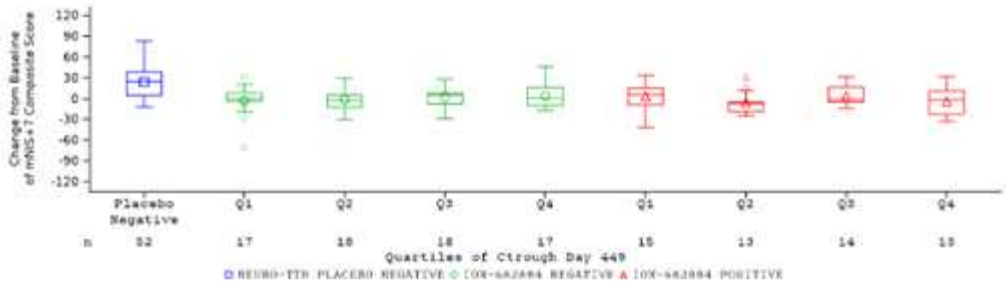


Figure 31: Box Plot of Change from Baseline in Modified Neuropathy Impairment Score+7 Composite Score at Week 66 by Quartiles of C_{trough} on Day 449 With Stratification by Patient Immunogenicity Status (Full Analysis Set)

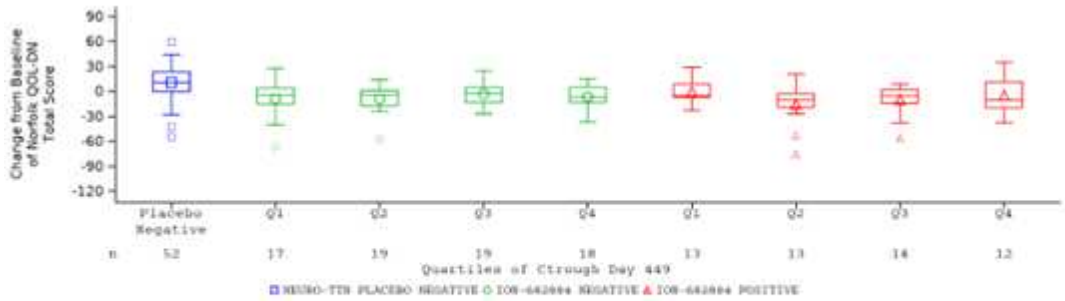


Figure 32: Box Plot of Change from Baseline Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy Total Score at Week 66 by Quartiles of C_{trough} on Day 449 With Stratification by Patient Immunogenicity Status (Full Analysis Set)

- (면역원성이 안전성에 미치는 영향)

· 전반적으로 ADA 양성은 에플론테르센의 안전성에 임상적으로 의미 있는 영향을 미치지 않았음. TEAE가 ADA 양성(98.5%), 음성(97.4%) 모두에서 유사한 비율로 관찰되었음

· 양성 환자가 10% 이상 높은 SOC별 TEAE는 위장 장애(양성 환자 60.6%, 음성 환자 37.2%) 및 대사·영양 장애(양성 환자 31.8%, 음성 환자 19.2%)에서 관찰됨.

· SOC PT별 10% 이상 차이가 있는 경우는 비타민 A 결핍증(17.5% vs 7.4%)를 제외하고는 없었음

· 심각한 TEAE 비율은 양성과 음성 환자 간에 유사했음

	ION-682884 45mg Q4W (N=144)							
	IM Negative (N=78)				IM Positive (N=66)			
SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Mild	Moderate	Severe	Unknown	Mild	Moderate	Severe	Unknown
Patients with at Least One TEAE	33 (42.3%)	33 (42.3%)	10 (12.8%)	0	31 (47.0%)	23 (34.8%)	11 (16.7%)	0
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	7 (9.0%)	3 (3.8%)	0	0	10 (15.2%)	3 (4.5%)	0	0
Anaemia	4 (5.1%)	0	0	0	2 (3.0%)	1 (1.5%)	0	0
Anaemia macrocytic	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Increased tendency to bruise	0	0	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
Iron deficiency anaemia	0	0	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
Leukopenia	1 (1.3%)	2 (2.6%)	0	0	2 (3.0%)	1 (1.5%)	0	0
Lymphopenia	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0	3 (4.5%)	0	0	0
Neutropenia	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0
Thrombocytopenia	0	0	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
Thrombocytosis	0	0	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
CARDIAC DISORDERS	7 (9.0%)	3 (3.8%)	3 (3.8%)	0	7 (10.6%)	1 (1.5%)	4 (6.1%)	0
Acute myocardial infarction	0	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	0
Angina unstable	0	0	1 (1.3%)	0	0	0	0	0
Arrhythmia	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (1.5%)	0	0
Atrioventricular block	0	1 (1.3%)	0	0	0	0	1 (1.5%)	0

	ION-682884 45mg Q4W (N=144)							
	IM Negative (N=78)				IM Positive (N=66)			
SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Mild	Moderate	Severe	Unknown	Mild	Moderate	Severe	Unknown
Posterior capsule opacification	1 (1.3%)	0	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
Punctate keratitis	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Retinal degeneration	0	0	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
Retinal detachment	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	0	0
Retinal haemorrhage	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	0	0
Retinal ischaemia	0	0	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
Uveitis	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Vision blurred	3 (3.8%)	0	0	0	5 (7.6%)	0	0	0
Visual acuity reduced	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0
Visual impairment	0	1 (1.3%)	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0
Xerophthalmia	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
GASTROINTESTINAL DISORDERS	20 (25.6%)	7 (9.0%)	2 (2.6%)	0	28 (42.4%)	10 (15.2%)	2 (3.0%)	0
Vomiting	3 (3.8%)	0	1 (1.3%)	0	5 (7.6%)	2 (3.0%)	2 (3.0%)	0
Dental caries	0	1 (1.3%)	0	0	0	0	1 (1.5%)	0
Ileus	0	0	1 (1.3%)	0	0	0	0	0
Impaired gastric emptying	0	0	1 (1.3%)	0	0	0	0	0
Abdominal distension	0	0	0	0	2 (3.0%)	0	0	0
Abdominal pain	2 (2.6%)	0	0	0	2 (3.0%)	1 (1.5%)	0	0

	ION-682884 45mg Q4W (N=144)							
	IM Negative (N=78)				IM Positive (N=66)			
SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Mild	Moderate	Severe	Unknown	Mild	Moderate	Severe	Unknown
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	12 (15.4%)	3 (3.8%)	0	0	17 (25.8%)	3 (4.5%)	1 (1.5%)	0
Dehydration	0	0	0	0	0	2 (3.0%)	1 (1.5%)	0
Decreased appetite	0	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0
Diabetes mellitus	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Dyslipidaemia	0	0	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
Glucose tolerance impaired	0	0	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
Gout	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Hypercholesterolaemia	0	0	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
Hyperkalaemia	0	0	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
Hyperlipidaemia	1 (1.3%)	0	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
Hyperuricaemia	0	0	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
Hypoglycaemia	2 (2.6%)	0	0	0	0	0	0	0
Hypokalaemia	0	1 (1.3%)	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0
Hypomagnesaemia	1 (1.3%)	0	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
Hyponatraemia	1 (1.3%)	0	0	0	0	1 (1.5%)	0	0
Hypophosphataemia	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Iron deficiency	2 (2.6%)	0	0	0	0	0	0	0
Malnutrition	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0

	ION-682884 45mg Q4W (N=144)							
	IM Negative (N=78)				IM Positive (N=66)			
SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Mild	Moderate	Severe	Unknown	Mild	Moderate	Severe	Unknown
Metabolic acidosis	0	0	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
Vitamin A deficiency	5 (6.4%)	1 (1.3%)	0	0	11 (16.7%)	0	0	0
Vitamin B12 deficiency	0	0	0	0	2 (3.0%)	0	0	0
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	21 (26.9%)	6 (7.7%)	1 (1.3%)	0	18 (27.3%)	7 (10.6%)	1 (1.5%)	0
Joint swelling	0	0	1 (1.3%)	0	0	0	0	0
Myalgia	1 (1.3%)	2 (2.6%)	0	0	3 (4.5%)	0	1 (1.5%)	0
Arthralgia	4 (5.1%)	1 (1.3%)	0	0	4 (6.1%)	1 (1.5%)	0	0
Arthritis	0	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0
Back pain	5 (6.4%)	0	0	0	4 (6.1%)	2 (3.0%)	0	0
Bone lesion	0	0	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
Chondrocalcinosis pyrophosphate	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Coccydynia	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Fasciitis	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Flank pain	1 (1.3%)	0	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
Gouty arthritis	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Haematoma muscle	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Joint stiffness	0	1 (1.3%)	0	0	1 (1.5%)	0	0	0

8) 안전성 결과

해당 안전성 결과는 66주차 및 85+주차 까지의 안전성 데이터를 바탕으로 하였고, ISIS 임상시험을 바탕으로 한 외부 위약군 및 과거 이노테르센군의 경우 66주차 이후에는 환자의 약 10%만이 전체 6개월간의 추적 관찰 기간을 완료하였음

- **특별 관심 이상반응(AESI)**: 본 임상시험에서 SAP상에 정의된 AESI은 아래와 같음
  - 혈소판 감소증(Thrombocytopenia): 임상적으로 유의미한 출혈 사건 또는 임상적으로 유의미한, 중대하지 않은 출혈 사건을 동반한 혈소판 수치 < 50 × 10^9/L 또는, 위의 출혈 사건들과는 관계없이 혈소판 수치 < 25 × 10^9/L인 혈소판 감소증
  - 사구체신염(Glomerulonephritis)
  - 비타민 A 결핍과 잠재적으로 관련된 안과적 이상반응(Ocular adverse events potentially related to vitamin A deficiency)
- **그 외 관심 이상반응(OAEI)**
  - 응고 이상
  - 신장 기능 장애
  - 비정상적인 간 기능
  - 주사 부위 이상 반응: 주사 부위 반응 또는 투여 부위 반응 AE
  - 독감 유사 증상: 독감 유사 질환인 AE 또는 발열이며 다음 증상(오한, 근육통, 관절통, 불쾌감, 피로 두통, 구역질) 중 최소 하나 이상 동반된 AE(주사 당일 또는 다음날에 시작된 부작용만 포함)
  - 중추 신경계 장애
  - 출혈
  - 심혈관 질환
  - 갑상선 기능 저하

- **66주차까지:** 노출 평균 기간은 에플론테르센군에서 443.5일, 위약군에서 418.5일, 과거 이노테르센에서 384.8일이었으며, 에플론테르센군에서 더 많은 비율(95.1%)이 위약군(86.7%) 및 과거 이노테르센(79.5%)에 비해 1년 이상 노출되었음. 동시 이노테르센군은 37주차까지 노출 평균 기간이 202.4일이었고 37주부터 66주차까지는 201.1일이었음. 용량 중지/누락은 에플론테르센군에서 24.3%로 가장 낮았고, 위약군이 38.3%, 과거 이노테르센군이 52.7%이었음. 복용 순응도는 에플론테르센/위약군/과거 이노테르센군에서 각각 97.6%, 92.3%, 82.7%였음
- **85+주차까지:** 노출 평균 기간은 에플론테르센군에서 540.8일이었고, 66주차+까지 위약군은 418.6일, 과거 이노테르센군은 384.9일이었음. 에플론테르센군의 해당 기간 동안의 용량 중지/누락은 26.4%에서 보고되었음

66주차까지

Table 57: Exposure to Study Drug up to Week 66 (Safety Set)

	External Placebo (N=60)	Historical Inotersen (N=112)	Eplontersen (N=144)	Concurrent Inotersen (N=24), Week 1 to 37
Duration of Study Drug exposure (days)[a]				
n	60	112	144	24
Mean (SD)	418.5 (86.99)	384.8 (132.15)	443.3 (59.19)	202.4 (59.14)
Median (P25, P75)	449.0 (444.0, 450.0)	449.0 (421.0, 451.0)	456.0 (456.0, 456.0)	227.5 (218.5, 233.0)
Min, max	36, 456	1, 456	57, 456	31, 236
< 6 months	3 (5.0%)	16 (14.3%)	3 (2.1%)	4 (16.7%)
≥ 6 months to < 12 months	5 (8.3%)	7 (6.3%)	4 (2.8%)	20 (83.3%)
≥ 12 months to < 24 months	52 (86.7%)	89 (79.5%)	137 (95.1%)	0
Patients with at Least One (1) Dose Pause/Missed Dose	23 (38.3%)	59 (52.7%)	35 (24.3%)	19 (79.2%)

[a] Duration of Study Drug exposure = date of the last dose of Study Drug - date of first dose + 1. For eplontersen, the administered dose between the first dose of Study Drug on Day 1 and the EOT date or date of premature termination; for inotersen prior to Week 35, the administered dose between the first dose of Study Drug on Day 1 and the last dose date on Week 34 or date of premature termination; for historical inotersen and external placebo, the administered dose between the first dose of Study Drug on Day 1 and the EOT date or date of premature termination.

85+주차까지

Table 58: Exposure to up to Week 85+ in the Eplontersen Group (Safety Set)

	External Placebo (N=60), Week 66+	Historical Inotersen (N=112), Week 66+	Eplontersen (N=144), Week 85+	Concurrent Inotersen (N=24), Week 1 to 37
Duration of Study Drug exposure (days)[a]				
n	60	112	144	24
Mean (SD)	418.6 (87.05)	384.9 (132.16)	540.8 (82.18)	202.4 (59.14)
Median (P25, P75)	449.0 (444.0, 450.0)	449.0 (421.0, 451.0)	561.0 (559.0, 563.0)	227.5 (218.5, 233.0)
Min, max	36, 463	1, 458	57, 582	31, 236
< 6 months	3 (5.0%)	16 (14.3%)	3 (2.1%)	4 (16.7%)
≥ 6 months to < 12 months	5 (8.3%)	7 (6.3%)	4 (2.8%)	20 (83.3%)
≥ 12 months to < 24 months	52 (86.7%)	89 (79.5%)	137 (95.1%)	0
Patients with at Least One (1) Dose Pause/Missed Dose	23 (38.3%)	59 (52.7%)	38 (26.4%)	19 (79.2%)

[a] Duration of Study Drug exposure = date of the last dose of Study Drug - date of first dose + 1. For eplontersen, the administered dose between the first dose of Study Drug on Day 1 and the EOT date or date of premature termination; for inotersen prior to Week 35, the administered dose between the first dose of Study Drug on Day 1 and the last dose date on Week 34 or date of premature termination; for historical inotersen and external placebo, the administered dose between the first dose of Study Drug on Day 1 and the EOT date or date of premature termination.

- 66주차까지 결과 요약: 모든 치료군간에 TEAE를 경험한 환자 비율은 유사했음. 약물 영구 중단을 초래한 TEAE가 있는 환자의 비율은 위약군 및 에플론테르센군에서 유사했으며, 이노테르센군에서는 약 3~4배 높았음. 연구 약물과 관련된 TEAE가 있는 환자의 비율은 에플론테르센군 및 위약군 대비 이노테르센군에서 약 2배 높았으며, 에플론테르센군에서 심각한(serious) TEAE를 경험한 환자 비율은 나머지 군들 대비 낮았음. 치명적인(fatal) TEAE는 에플론테르센군에서 2명, 과거 이노테르센군에서 4명 발생함

66주차까지

Table 59: Overview of Adverse Events up to Week 66 (Safety Set)

	External Placebo (N=60)	Historical Inotersen (N=112)	Eplontersen (N=144)	Concurrent Inotersen (N=24), Week 1 to 37
Any TEAEs	60 (100%)	111 (99.1%)	140 (97.2%)	24 (100%)
TEAEs related to Study Drug	23 (38.3%)	88 (78.6%)	53 (36.8%)	17 (70.8%)
TEAEs leading to discontinuation of Study Drug including death	2 (3.3%)	16 (14.3%)	6 (4.2%)	3 (12.5%)
AESIs[a]	12 (20.0%)	45 (40.2%)	41 (28.5%)	8 (33.3%)
OAEIs[b]	47 (78.3%)	102 (91.1%)	87 (60.4%)	18 (75.0%)
TEAEs leading to dose interruption (stop delay)	3 (5.0%)	27 (24.1%)	12 (8.3%)	9 (37.5%)
Any serious AEs	12 (20.0%)	36 (32.1%)	22 (15.3%)	3 (12.5%)
Serious TEAEs	12 (20.0%)	36 (32.1%)	21 (14.6%)	3 (12.5%)
Serious TEAEs related to Study Drug	1 (1.7%)	8 (7.1%)	0	0
Serious TEAEs leading to discontinuation of Study Drug including death	0	11 (9.8%)	4 (2.8%)	1 (4.2%)
Fatal AEs	0	4 (3.6%)	2 (1.4%)	0
Fatal TEAEs	0	4 (3.6%)	2 (1.4%)	0
Fatal TEAEs related to Study Drug	0	1 (0.9%)	0	0

[a] Adverse events of special interest include ocular adverse events potentially related to vitamin A deficiency, thrombocytopenia, glomerulonephritis. The AESIs were based on predefined searches of the TEAEs as described in Section 9.7.1.6.1.1.

[b] Other AEs of interest include coagulation abnormalities, renal impairment, abnormal liver function, AEs at the injection site, flu-like symptoms, central nervous system disorders, hemorrhages, cardiac disorders, or reduced thyroxine. The OAEIs were based on predefined searches of the TEAEs as described in Section 9.7.1.6.1.2.

85+주차까지

Table 60: Overview of Adverse Events up to Week 85+ in the Eplontersen Group (Safety Set)

	External Placebo (N=60), Week 66+	Historical Inotersen (N=112), Week 66+	Eplontersen (N=144), Week 85+	Concurrent Inotersen (N=24), Week 1 to 37
Any TEAEs	60 (100%)	111 (99.1%)	141 (97.9%)	24 (100%)
TEAEs related to Study Drug	23 (38.3%)	88 (78.6%)	55 (38.2%)	17 (70.8%)
TEAEs leading to discontinuation of Study Drug including death	2 (3.3%)	16 (14.3%)	8 (5.6%)	3 (12.5%)
AESIs[a]	14 (23.3%)	47 (42.0%)	43 (29.9%)	8 (33.3%)
OAEIs[b]	48 (80.0%)	102 (91.1%)	93 (64.6%)	18 (75.0%)
TEAEs leading to dose interruption (stop delay)	3 (5.0%)	27 (24.1%)	15 (10.4%)	9 (37.5%)
Any serious AEs	13 (21.7%)	36 (32.1%)	28 (19.4%)	3 (12.5%)
Serious TEAEs	13 (21.7%)	36 (32.1%)	27 (18.8%)	3 (12.5%)
Serious TEAEs related to Study Drug	1 (1.7%)	8 (7.1%)	0	0
Serious TEAEs leading to discontinuation of Study Drug including death	0	11 (9.8%)	5 (3.5%)	1 (4.2%)
Fatal AEs	0	5 (4.5%)	3 (2.1%)	0
Fatal TEAEs	0	5 (4.5%)	3 (2.1%)	0
Fatal TEAEs related to Study Drug	0	1 (0.9%)	0	0

[a] Adverse events of special interest include ocular adverse events potentially related to vitamin A deficiency, thrombocytopenia, glomerulonephritis. The AESIs were based on predefined searches of the TEAEs as described in Section 9.7.1.6.1.1.

[b] Other AEs of interest include coagulation abnormalities, renal impairment, abnormal liver function, AEs at the injection site, flu-like symptoms, central nervous system disorders, hemorrhages, cardiac disorders, or reduced thyroxine. The OAEIs were based on predefined searches of the TEAEs as described in Section 9.7.1.6.1.2.

- 66주차까지 흔하게 보고된 부작용:

· **(10% 이상)** 에플론테르센군에서 가장 흔하게 보고된 TEAE(≥10%)는 요로 감염, COVID-19, 설사, 구역질, **비타민 A 결핍증.** 위약군에서는 요로 감염, 설사, 메스꺼움, 어지럼증, 사지 통증, 두통, 비인두염, 낙상, 피로, 화상, 기침, 신경통, 변비, 무력증, 통증, 감각 저하, 근육 약화가 흔하게 나타났으며, 과거 이노테르센군에서는 요로 감염, 설사, 구토, 메스꺼움, 말초 부종, 어지럼증, 두통, 관절통, 낙상, 피로, 주사 부위 발적, 실신, 빈혈 주사 부위 통증, 주사 부위 가려움증, 변비, 무력증, 혈소판 수 감소, 발열, 혈소판 감소증, 오한 및 통증이었음

· **(5% 이상)** 에플론테르센군에서 5% 이상 발생률을 보였고 위약군 대비 2% 이상 높은 TEAE는 COVID-19, 구토, 예방 접종 후 이상반응, 비타민 A 결핍증, 단백뇨, 시야 흐림, NT-proBNP 상승, 백내장이었음. 해당군에서 보고

된 예방 접종 후 이상반응 TEAE는 COVID-19 예방 접종으로 인한 것이었음. 구토는 에플론테르센군의 8.3% 환자에서, 위약군의 5.0%, 과거 이노테르센군의 15.2% 환자에서 보고되었으며, 해당 부작용은 에플론테르센군과 관련이 있다고 연구자가 판단하지 않았음

Table 61: Treatment-Emergent Adverse Events With an Incidence of 10% or More in Any Treatment Group by Preferred Term up to Week 66 (Safety Set)

	External Placebo (N=60)		Historical Inotersen (N=112)		Eplontersen (N=144)		Concurrent Inotersen (N=24), Week 1 to 37	
Preferred Term	Patients (%)	Events	Patients (%)	Events	Patients (%)	Events	Patients (%)	Events
Urinary tract infection	10 (16.7%)	12	20 (17.9%)	41	24 (16.7%)	41	2 (8.3%)	4
COVID-19	0	0	0	0	35 (24.3%)	36	1 (4.2%)	1
Diarrhoea	11 (18.3%)	14	26 (23.2%)	28	24 (16.7%)	28	1 (4.2%)	1
Vomiting	3 (5.0%)	3	17 (15.2%)	21	12 (8.3%)	23	4 (16.7%)	4
Nausea	7 (11.7%)	9	35 (31.3%)	42	16 (11.1%)	21	5 (20.8%)	6
Vitamin A deficiency	0	0	0	0	17 (11.8%)	17	1 (4.2%)	1
Oedema peripheral	5 (8.3%)	5	21 (18.8%)	22	12 (8.3%)	14	0	0
Dizziness	6 (10.0%)	6	13 (11.6%)	14	10 (6.9%)	11	0	0
Pain in extremity	8 (13.3%)	12	9 (8.0%)	11	9 (6.3%)	11	3 (12.5%)	7
Headache	7 (11.7%)	10	25 (22.3%)	33	9 (6.3%)	10	5 (20.8%)	9
Arthralgia	5 (8.3%)	7	15 (13.4%)	22	9 (6.3%)	9	4 (16.7%)	6
Nasopharyngitis	6 (10.0%)	7	9 (8.0%)	9	8 (5.6%)	11	2 (8.3%)	2
Fall	13 (21.7%)	16	19 (17.0%)	26	8 (5.6%)	9	2 (8.3%)	2
Myalgia	1 (1.7%)	1	5 (4.5%)	7	6 (4.2%)	9	5 (20.8%)	10
Fatigue	12 (20.0%)	14	28 (25.0%)	41	7 (4.9%)	8	6 (25.0%)	9
Cough	8 (13.3%)	8	10 (8.9%)	11	7 (4.9%)	7	3 (12.5%)	3
Injection site erythema	0	0	35 (31.3%)	117	5 (3.5%)	7	8 (33.3%)	42
Thermal burn	6 (10.0%)	6	6 (5.4%)	6	6 (4.2%)	8	0	0
Syncope	2 (3.3%)	2	12 (10.7%)	25	7 (4.9%)	7	0	0
Anaemia	1 (1.7%)	1	15 (13.4%)	16	6 (4.2%)	6	1 (4.2%)	2
Injection site pain	5 (8.3%)	8	24 (21.4%)	49	5 (3.5%)	8	3 (12.5%)	5
Neuralgia	9 (15.0%)	9	4 (3.6%)	4	4 (2.8%)	6	0	0
Injection site pruritus	0	0	15 (13.4%)	18	3 (2.1%)	5	1 (4.2%)	1
Constipation	6 (10.0%)	6	15 (13.4%)	17	4 (2.8%)	4	0	0
Asthenia	8 (13.3%)	11	14 (12.5%)	17	3 (2.1%)	3	0	0
Glomerular filtration rate decreased	2 (3.3%)	2	6 (5.4%)	7	3 (2.1%)	3	4 (16.7%)	5
Platelet count decreased	0	0	12 (10.7%)	14	2 (1.4%)	2	2 (8.3%)	2
Pyrexia	5 (8.3%)	6	22 (19.6%)	32	2 (1.4%)	2	7 (29.2%)	11
Thrombocytopenia	1 (1.7%)	2	15 (13.4%)	20	1 (0.7%)	2	4 (16.7%)	4
Chills	2 (3.3%)	3	19 (17.0%)	36	1 (0.7%)	1	5 (20.8%)	7
Decreased appetite	0	0	11 (9.8%)	13	1 (0.7%)	1	5 (20.8%)	6
Injection site bruising	2 (3.3%)	2	11 (9.8%)	12	1 (0.7%)	1	5 (20.8%)	18
Pain	8 (13.3%)	10	12 (10.7%)	19	1 (0.7%)	1	2 (8.3%)	2
Injection site swelling	0	0	6 (5.4%)	6	0	0	3 (12.5%)	5
Hypoaesthesia	6 (10.0%)	7	10 (8.9%)	11	2 (1.4%)	2	0	0
Muscular weakness	6 (10.0%)	7	11 (9.8%)	11	1 (0.7%)	1	0	0

Eplontersen column refers to patients who received eplontersen from Week 1 and does not include patients that had switched from inotersen to eplontersen group.

Table 62: Treatment-Emergent Adverse Events With an Incidence of 5% (Without Rounding) or More in the Eplontersen Group and 2% or more than the External Placebo Group by Preferred Term up to Week 66 (Safety Set)

	External Placebo (N=60)		Eplontersen (N=144)	
Preferred Term	**Patients (%)**	**Events**	**Patients (%)**	**Events**
COVID-19	0	0	35 (24.3%)	36
Vomiting	3 (5.0%)	3	12 (8.3%)	23
Immunisation reaction	0	0	12 (8.3%)	18
Vitamin A deficiency	0	0	17 (11.8%)	17
Proteinuria	2 (3.3%)	2	12 (8.3%)	13
Vision blurred	1 (1.7%)	1	8 (5.6%)	11

TEAE is defined as AEs that first occurred or worsened after the first dose of Study Drug.

Summary of Treatment-Emergent Adverse Events with an Incidence of 5% or More (without Rounding) in ION-682884 45mg and 2% more than NEURO-TTR Placebo by Preferred Term (in Descending Order of ION-682884 45mg)
Safety Set

							Inotersen 300mg Q1W/ ION-682884 45mg Q4W (N=24)					
	NEURO-TTR Placebo (N=60)		NEURO-TTR Inotersen 300mg Q1W (N=112)		ION-682884 45mg Q4W (N=144)		Inotersen Prior Switch Wk 1 - Wk 37 (N=24)		ION-682884 45mg Q4W After Switch Wk 37 - Wk 85 (N=20)		Inotersen Total (N=136)	
Preferred Term	Subjects (%)	Events	Subjects (%)	Events	Subjects (%)	Events	Subjects (%)	Events	Subjects (%)	Events	Subjects (%)	Events
Patients with at Least One Most Common TEAE	7 (11.7%)	7	27 (24.1%)	36	88 (61.1%)	156	9 (37.5%)	13	8 (40.0%)	11	36 (26.5%)	49
COVID-19	0	0	0	0	48 (33.3%)	50	1 (4.2%)	1	5 (25.0%)	5	1 (0.7%)	1
Vomiting	3 (5.0%)	3	17 (15.2%)	21	13 (9.0%)	28	4 (16.7%)	4	1 (5.0%)	1	21 (15.4%)	25
Immunisation reaction	0	0	0	0	13 (9.0%)	19	1 (4.2%)	4	0	0	1 (0.7%)	4
Vitamin A deficiency	0	0	0	0	17 (11.8%)	17	1 (4.2%)	1	2 (10.0%)	2	1 (0.7%)	1
Proteinuria	2 (3.3%)	2	7 (6.3%)	8	12 (8.3%)	14	1 (4.2%)	1	1 (5.0%)	1	8 (5.9%)	9
Vision blurred	1 (1.7%)	1	2 (1.8%)	2	8 (5.6%)	11	2 (8.3%)	2	0	0	4 (2.9%)	4
N-terminal prohormone brain natriuretic peptide increased	0	0	0	0	9 (6.3%)	9	0	0	1 (5.0%)	1	0	0
Cataract	1 (1.7%)	1	5 (4.5%)	5	8 (5.6%)	8	0	0	1 (5.0%)	1	5 (3.7%)	5
Abbreviation: MedDRA=Medical Dictionary of Regulatory Activities; Q1W=once weekly; Q4W=every 4 weeks; TEAE=treatment-												
Patients who have at least one TEAE with Preferred Term as "Vitamin A deficiency" or "Vitamin A decreased" or "Vitamin A abnormal"	0	0	0	0	23 (16.0)	23	1 (4.2)	1	2 (10.0)	2	1 (0.7)	1
Vitamin A deficiency	0	0	0	0	17 (11.8)	17	1 (4.2)	1	2 (10.0)	2	1 (0.7)	1
Vitamin A decreased	0	0	0	0	6 (4.2)	6	0	0	0	0	0	0
Vitamin A abnormal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

- 85주차+/66주차+까지 흔하게 보고된 부작용:

85주차+까지 에플론테르센군에서 가장 흔하게 보고된 TEAE는 66주차 분석과 동일하게 요로 감염, COVID-19, 설사, 메스꺼움, 비타민 A 결핍증이었으며, 위약군 및 과거 이노테르센군에서는 66주차와 마찬가지였음. 다만 위약군에서 말초 부종 또한 10% 이상의 환자에서 보고됨.

- 전반적인 TEAE 발생률(/100명당, 1년)은 에플론테르센군에서 85주차+까지 521.29, 위약군에서 66주차+까지 778.65, 과거 이노테르센군에서 66주차+까지 1287.67건이었음

Table 63: Treatment-Emergent Adverse Events With an Incidence of 10% or More in Any Treatment Group by Preferred Term up to Week 85+/Week 66+ (Safety Set)

Preferred Term	External Placebo (N=60), Week 66+		Historical Inotersen (N=112), Week 66+		Eplontersen (N=144), Week 85+		Concurrent Inotersen (N=24), Week 1 to 37	
	Patients (%)	Events	Patients (%)	Events	Patients (%)	Events	Patients (%)	Events
Urinary tract infection	11 (18.3%)	13	20 (17.9%)	44	28 (19.4%)	52	2 (8.3%)	4
COVID-19	0	0	0	0	48 (33.3%)	50	1 (4.2%)	1
Diarrhoea	12 (20.0%)	15	27 (24.1%)	29	28 (19.4%)	33	1 (4.2%)	1
Vomiting	3 (5.0%)	3	17 (15.2%)	21	13 (9.0%)	28	4 (16.7%)	4
Nausea	7 (11.7%)	9	35 (31.3%)	43	16 (11.1%)	21	5 (20.8%)	6
Vitamin A deficiency	0	0	0	0	17 (11.8%)	17	1 (4.2%)	1
Oedema peripheral	6 (10.0%)	8	21 (18.8%)	22	13 (9.0%)	15	0	0
Fall	13 (21.7%)	16	19 (17.0%)	26	10 (6.9%)	13	2 (8.3%)	2
Nasopharyngitis	6 (10.0%)	7	9 (8.0%)	9	10 (6.9%)	13	2 (8.3%)	2
Arthralgia	5 (8.3%)	8	16 (14.3%)	23	10 (6.9%)	12	4 (16.7%)	6
Dizziness	7 (11.7%)	7	14 (12.5%)	15	11 (7.6%)	12	0	0
Pain in extremity	8 (13.3%)	12	9 (8.0%)	11	9 (6.3%)	11	3 (12.5%)	7
Headache	7 (11.7%)	10	26 (23.2%)	34	9 (6.3%)	10	5 (20.8%)	9
Myalgia	1 (1.7%)	1	5 (4.5%)	7	7 (4.9%)	10	5 (20.8%)	10
Fatigue	12 (20.0%)	14	28 (25.0%)	41	8 (5.6%)	9	6 (25.0%)	9
Anaemia	2 (3.3%)	2	15 (13.4%)	16	7 (4.9%)	8	1 (4.2%)	2
Cough	8 (13.3%)	8	10 (8.9%)	11	8 (5.6%)	8	3 (12.5%)	3
Injection site pain	5 (8.3%)	8	24 (21.4%)	48	5 (3.5%)	8	3 (12.5%)	5
Syncope	2 (3.3%)	2	12 (10.7%)	25	7 (4.9%)	8	0	0
Injection site erythema	0	0	35 (31.3%)	117	5 (3.5%)	7	8 (33.3%)	42
Thermal burn	6 (10.0%)	6	6 (5.4%)	6	6 (4.2%)	8	0	0
Neuralgia	9 (15.0%)	9	4 (3.6%)	4	5 (3.5%)	7	0	0
Asthenia	8 (13.3%)	11	14 (12.5%)	17	4 (2.8%)	5	0	0
Injection site pruritus	0	0	15 (13.4%)	18	3 (2.1%)	5	1 (4.2%)	1
Pyrexia	5 (8.3%)	6	22 (19.6%)	32	4 (2.8%)	5	7 (29.2%)	11
Constipation	6 (10.0%)	6	15 (13.4%)	17	4 (2.8%)	4	0	0
Glomerular filtration rate decreased	2 (3.3%)	2	6 (5.4%)	7	3 (2.1%)	4	4 (16.7%)	5
Injection site bruising	2 (3.3%)	2	11 (9.8%)	12	2 (1.4%)	3	5 (20.8%)	18
Hypoaesthesia	6 (10.0%)	7	10 (8.9%)	11	2 (1.4%)	2	0	0
Platelet count decreased	0	0	12 (10.7%)	14	2 (1.4%)	2	2 (8.3%)	2
Thrombocytopenia	1 (1.7%)	2	15 (13.4%)	20	1 (0.7%)	2	4 (16.7%)	4
Chills	2 (3.3%)	3	19 (17.0%)	36	1 (0.7%)	1	5 (20.8%)	7
Decreased appetite	0	0	11 (9.8%)	14	1 (0.7%)	1	5 (20.8%)	6
Pain	8 (13.3%)	10	12 (10.7%)	19	1 (0.7%)	1	2 (8.3%)	2
Muscular weakness	6 (10.0%)	7	11 (9.8%)	11	1 (0.7%)	1	0	0
Injection site swelling	0	0	6 (5.4%)	6	0	0	3 (12.5%)	5

Eplontersen column refers to patients who received eplontersen from Week 1 and does not include patients that had switched from inotersen to eplontersen arms

- **약물 관련 부작용(TEAE related to study drug)**: 66주차까지 약물 관련 TEAE 발생 비율은 에플론테르센군에서 36.8%, 위약군에서 38.3%로 두 군이 유사했으며, 과거 이노테르센군은 78.6%였음. 에플론테르센군에서 가장 흔하게(3% 이상) 보고된 약물 관련 부작용은 비타민 A 결핍증(11.8%), 단백뇨(4.2%), 주사 부위 통증(3.5%)였음. 심각한(serious) 약물 관련 부작용은 에플론테르센군에서는 보고되지 않았지만, 위약군에서 1명(1.7%), 과거 이노테르센군에서 8명(7.1%)에서 발생함. 85주차+때 에플론테르센 약물 관련 부작용 발생률은 38.2%였음. 나머지 두 군은 66주차때와 같았음

- **이상반응의 중증도:**
  - (66주차) 중증(severe) TEAE 발생 비율은 에플론테르센군에서 9.0%, 위약군 21.7%, 과거 이노테르센군 26.8%였으며, 에플론테르센군에서 1명 이상의 환자에게서 보고된 중증 TEAE는 구토로, 2명의 환자에서 보고되었음
  - (85+/66+주차): 중증 TEAE 발생 비율이 에플론테르센군에서 13.9%, 위약군 23.3%, 과거 이노테르센군 27.7%였고, 마찬가지로 1명 이상의 환자에게서 보고된 중증 TEAE는 구토로, 총 3명의 환자에게서 보고됨
- (참고) 하위군 이상반응 중 비백인 환자에서 백인 환자 대비 안과 장애, 대사 및 영양 장애, 호흡기, 흉부 및 종격동 장애 SOC와 시력 저하, 변비, 상기도 감염, 비타민 A 결핍 PT에서 TEAE 발생률이 높았음. 위장관 장애, 투여 부위 상태, 부상, 중독 및 시술 합병증, 신장 및 요로 장애, 혈관 장애 SOC와 COVID-19, 말초 부종 PT는 비백인 환자에서 발생률이 더 낮았음

- **사망**: 에플론테르센군은 66주차까지 2명, 과거 이노테르센군에서 4명이 사망했으며, 85주차까지 에플론테르센군과 과거 이노테르센군에서 각각 1명씩 더 사망 사건이 있었고, 에플론테르센군은 생존 추적 관찰 중 1명이 폐렴 폐혈증으로 사망했음. 에플론테르센군의 모든 사망 케이스는 연구 약물과 관련이 없다는 평가되었음. 에플론테르센군에서 사망한 환자에 대한 설명은 아래와 같았음
  - (2513-1512) 스크리닝 시 좌축 편위와 중격 심근경색을 동반한 동리듬 병력과 베이스라인 시 비정상적인 NT-proBNP 및 hs-troponin T 수치를 동반한 좌심실 비대 및 심방 중격 비대가 있었던 56세의 백인 남성에서 100일차에 부정맥이 발생함. 집에서 의식 소실되었으며, 이후 중증 부정맥 SAE로 입원함. 소생술을 시도했으나 당일 사망함. 주요 사망 원인은 환자의 ATTRv-CM으로 인한 심장 부정맥으로 판단되며, 연구자와 의뢰자는 해

당 사례를 시험약과 관련이 없는 것으로 평가함. 부정맥은 ATTRv-CM의 흔한 사망 원인으로 알려져있음

· (2573-1493) 69세의 아시아인 남성 환자, 267일차에 뇌출혈이 발생하여 입원함. 양측 흉막 삼출과 갑작스런 신경학적 상태 악화(두개강 내 출혈 또는 급성 혀혈성 뇌병증 의심)로 인해 약 2주간의 입원 치료 후, 282일차에 사망함. 해당 환자의 혈소판 수는 시험 내내 정상(<140×10^9/L)였으며, 266일차에는 154×10^9/L였음. 연구자는 해당 뇌출혈을 시험약과 관련 가능성이 거의 없는 것으로 평가했으며, 의뢰자의 의견도 같았음. 뇌내 출혈은 혈관벽에 아밀로이드가 침착되어 발생하는 아밀로이드증의 합병증으로 알려져 있음

· (2616-1075) 62세 남성에서 치명적인 급성 심근경색 TEAE가 발생함. 환자는 베이스라인에서 ATTRv-CM 진단을 받았으며, 503일차에 19번째 에플론테르센 투여를 받음. 513일차에 호나자는 집에서 일상적인 활동을 하던 중 갑자기 사망함. 전조 증상은 없었으며, 해당 사례와 관련하여 추가적인 검사나 부검이 실시되지 않았음. 연구자는 해당 사례를 급성 심근경색으로 보고했으며, 연구자와 의뢰자는 해당 사례를 시험약과 관련이 없는 것으로 평가함

Table 4.21
Summary of Death
Safety Set

							Inotersen 300mg Q1W/ION-682884 45mg Q4W (N=24)					
	NEURO-TTR Placebo (N=60)		NEURO-TTR Inotersen 300mg Q1W (N=112)		ION-682884 45mg Q4W (N=144)		Inotersen Prior Switch Wk 1 - Wk 37 (N=24)		ION-682884 45mg Q4W After Switch Wk 37 - Wk 85 (N=20)		Inotersen Total (N=136)	
SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Subjects (%)	Events	Subjects (%)	Events	Subjects (%)	Events	Subjects (%)	Events	Subjects (%)	Events	Subjects (%)	Events
Patients with at Least One Fatal TEAE	0	0	5 (4.5%)	5	4 (2.8%)	4	0	0	0	0	5 (3.7%)	5
CARDIAC DISORDERS	0	0	1 (0.9%)	1	2 (1.4%)	2	0	0	0	0	1 (0.7%)	1
Acute myocardial infarction	0	0	0	0	1 (0.7%)	1	0	0	0	0	0	0
Arrhythmia	0	0	0	0	1 (0.7%)	1	0	0	0	0	0	0
Cardiac failure congestive	0	0	1 (0.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	1
GASTROINTESTINAL DISORDERS	0	0	1 (0.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	1
Intestinal perforation	0	0	1 (0.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	1
INFECTIONS AND INFESTATIONS	0	0	0	0	1 (0.7%)	1	0	0	0	0	0	0
Pulmonary sepsis	0	0	0	0	1 (0.7%)	1	0	0	0	0	0	0
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	0	0	2 (1.8%)	2	0	0	0	0	0	0	2 (1.5%)	2
Cachexia	0	0	2 (1.8%)	2	0	0	0	0	0	0	2 (1.5%)	2
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	0	0	1 (0.9%)	1	1 (0.7%)	1	0	0	0	0	1 (0.7%)	1
Cerebral haemorrhage	0	0	0	0	1 (0.7%)	1	0	0	0	0	0	0
Haemorrhage intracranial	0	0	1 (0.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	1

- 다른 심각한 부작용(SAE):

· **(66주차)** SAE를 경험한 환자 비율은 에플론테르센군이 14.6%, 위약군이 20.0%, 과거 이노테르센군이 32.1%였으며, 동시 이노테르센군에서는 3명(12.5%)이 SAE를 경험했다. 가장 흔한 SAE는 에플론테르센군에서 구토로 5명(3.5%)의 환자에서 발생하였고, COVID-19 폐렴, 메스꺼움, 요로 감염 및 실신은 에플론테르센군에서 각각 2명씩 발생함. 이 중 연구자에 의해 약물 연관 부작용으로 평가된건은 없었음. 위약군에서는 1명, 과거 이노테르센군에서는 8명의 환자에서 11건의 SAE가 약물과 연관이 있다고 판단됨

· **(85+/66+주차)** 에플론테르센군에서 SAE를 경험한 환자 비율은 18.8%로, 여전히 위약군(21.7%)과 과거 이노테르센군(32.1%)보다 낮았다. 에플론테르센군에서 가장 흔한 SAE는 구토로, 5명(3.5%)의 환자에서 발생함. 실신은 3명의 환자에서 발생했으며, COVID-19 폐렴, 메스꺼움, 폐렴 및 요로 감염은 각각 2명의 환자에서 발생했음. 이 중 연구 약물과 관련이 있다고 판단된 사례는 없었음

· **(SAE 발생률)** 환자 100명당 연간 SAE 발생률은 에플론테르센군에서 30.66건, 위약군에서 19.90건, 과거 이노테르센군에서 56.05건이었음

66주차까지

Table 64: Serious Treatment-Emergent Adverse Events Reported in 2 or More Patients in the Eplontersen, External Placebo, or Inotersen Group by Preferred Term up to Week 66 (Safety Set)

	External Placebo (N=60)		Historical Inotersen (N=112)		Eplontersen (N=144)		Concurrent Inotersen (N=24)	
Preferred Term	Patients (%)	Events	Patients (%)	Events	Patients (%)	Events	Patients (%)	Events
Patients with at Least One Serious TEAE	12 (20.0%)	14	36 (32.1%)	72	21 (14.6%)	33	3 (12.5%)	5
Vomiting	1 (1.7%)	1	1 (0.9%)	1	5 (3.5%)	12	0	0
COVID-19 pneumonia	0	0	0	0	2 (1.4%)	2	0	0
Nausea	0	0	0	0	2 (1.4%)	2	0	0
Syncope	0	0	1 (0.9%)	1	2 (1.4%)	2	0	0
Urinary tract infection	1 (1.7%)	1	1 (0.9%)	1	2 (1.4%)	3	0	0
Dehydration	0	0	3 (2.7%)	3	1 (0.7%)	1	0	0
Pneumonia	2 (3.3%)	2	1 (0.9%)	1	1 (0.7%)	1	0	0
Acute kidney injury	0	0	2 (1.8%)	2	0	0	0	0
Ankle fracture	2 (3.3%)	2	0	0	0	0	0	0
Bronchitis	0	0	2 (1.8%)	2	0	0	0	0
Cachexia	0	0	2 (1.8%)	2	0	0	0	0
Cardiac failure	1 (1.7%)	1	2 (1.8%)	3	0	0	0	0
Cardiac failure acute	0	0	2 (1.8%)	3	0	0	0	0
Cardiac failure congestive	0	0	3 (2.7%)	4	0	0	0	0
Confusional state	0	0	2 (1.8%)	2	0	0	0	0
Glomerulonephritis	0	0	2 (1.8%)	2	0	0	0	0
Orthostatic hypotension	0	0	2 (1.8%)	2	0	0	0	0
Sinus arrest	0	0	2 (1.8%)	2	0	0	0	0
Thrombocytopenia	0	0	2 (1.8%)	2	0	0	0	0

85+주차/66+주차

Table 65: Serious Treatment-Emergent Adverse Events Reported in 2 or More Patients in the Eplontersen, External Placebo, or Inotersen Group by Preferred Term up to Week 85+ in the Eplontersen Group (Safety Set)

	External Placebo (N=60), Week 66+		Historical Inotersen (N=112), Week 66+		Eplontersen (N=144), Week 85+		Concurrent Inotersen (N=24), Week 1 to 37	
Preferred Term	Patients (%)	Events	Patients (%)	Events	Patients (%)	Events	Patients (%)	Events
Patients with at Least One Serious TEAE	13 (21.7%)	15	36 (32.1%)	74	27 (18.8%)	74	3 (12.5%)	5
Vomiting	1 (1.7%)	1	1 (0.9%)	1	5 (3.5%)	15	0	0
Syncope	0	0	1 (0.9%)	1	3 (2.1%)	3	0	0
COVID-19 pneumonia	0	0	0	0	2 (1.4%)	2	0	0
Nausea	0	0	0	0	2 (1.4%)	2	0	0
Pneumonia	2 (3.3%)	2	2 (1.8%)	2	2 (1.4%)	2	0	0
Urinary tract infection	1 (1.7%)	1	1 (0.9%)	1	2 (1.4%)	3	0	0
Dehydration	0	0	3 (2.7%)	3	1 (0.7%)	1	0	0
Cardiac failure	1 (1.7%)	1	2 (1.8%)	3	1 (0.7%)	1	0	0
Acute kidney injury	0	0	2 (1.8%)	2	0	0	0	0
Ankle fracture	2 (3.3%)	2	0	0	0	0	0	0
Bronchitis	0	0	2 (1.8%)	2	0	0	0	0
Cachexia	0	0	2 (1.8%)	2	0	0	0	0
Cardiac failure acute	0	0	2 (1.8%)	3	0	0	0	0
Cardiac failure congestive	0	0	4 (3.6%)	5	0	0	0	0
Confusional state	0	0	2 (1.8%)	2	0	0	0	0
Glomerulonephritis	0	0	2 (1.8%)	2	0	0	0	0
Orthostatic hypotension	0	0	2 (1.8%)	2	0	0	0	0
Sinus arrest	0	0	2 (1.8%)	2	0	0	0	0
Thrombocytopenia	0	0	2 (1.8%)	2	0	0	0	0

Eplontersen column refers to patients who received eplontersen from Week 1 and does not include patients that had switched from inotersen to eplontersen group.

- 투약 중단을 유발한 TEAE

· **(66주차)** 약물 중단으로 이어진 TEAE 경험 환자 비율은 에플론테르센군 6명(4.2%), 위약군 2명(3.3%)로 유사했으며, 과거 이노테르센군 16명(14.3%) 보다 낮았음. 에플론테르센 중단을 유발한 TEAE는 부정맥, 뇌출혈으로 인한 사망 각 1건씩, 요로 감염증, 단백뇨, 신장 기능 장애 및 트랜스아미나제 이상이 있었으며, 그 중 단백뇨와 트랜스아미나제 이상을 제외하고는 약물 관련성이 있다고 평가되지 않았음.

· **(85+/66+주차)** 에플론테르센군 8명(5.6%), 위약군 2명(3.3%), 과거 이노테르센군 16명(14.3%)로 에플론테르센군에는 급성 심근경색으로 인한 사망 및 악성 폐종양이 추가됨

· **(발생률)** 약물 중단으로 이어진 TEAE의 환자 100명, 1년동안 발생률은 에프론테르센군에서 3.32건, 위약군에서 5.31건, 과거 이노테르센군에서는 18.94건이었다.

- 특별 관심 이상 반응(AESI)

전체적으로 AESI가 나타난 환자는 아래와 같이 에플론테르센군은 43명(29.9%), 위약군은 14명(23.3%)로 유사했고, 과거 이노테르센군은 47명(42.0%)였음

Summary of Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest by Category and Preferred Term (in Descending Order of Frequency of Occurrence of TEAE for ION-682884 45mg)
Safety Set

							Inotersen 300mg Q1W/ ION-682884 45mg Q4W (N=24)					
	NEURO-TTR Placebo (N=60)		NEURO-TTR Inotersen 300mg Q1W (N=112)		ION-682884 45mg Q4W (N=144)		Inotersen Prior Switch Wk 1 – Wk 37 (N=24)		ION-682884 45mg Q4W After Switch Wk 37 – Wk 85 (N=20)		Inotersen Total (N=136)	
CATEGORY Preferred Term	Subjects (%)	Events	Subjects (%)	Events	Subjects (%)	Events	Subjects (%)	Events	Subjects (%)	Events	Subjects (%)	Events
Patients with at Least One TEAE of Special Interest	14 (23.3)	17	47 (42.0)	62	43 (29.9)	62	8 (33.3)	11	3 (15.0)	3	55 (40.4)	73
THROMBOCYTOPENIA	1 (1.7)	2	27 (24.1)	34	3 (2.1)	4	6 (25.0)	6	0	0	33 (24.3)	40
Platelet count decreased	0	0	12 (10.7)	14	2 (1.4)	2	2 (8.3)	2	0	0	14 (10.3)	16
Thrombocytopenia	1 (1.7)	2	15 (13.4)	20	1 (0.7)	2	4 (16.7)	4	0	0	19 (14.0)	24
GLOMERULONEPHRITIS	2 (3.3)	2	2 (1.8)	3	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	3
Glomerulonephritis	0	0	2 (1.8)	3	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	3
Glomerulonephritis chronic	1 (1.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nephrotic syndrome	1 (1.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
OCULAR ADVERSE EVENTS RELATED TO VITAMIN A DEFICIENCY	12 (20.0)	13	23 (20.5)	25	41 (28.5)	58	4 (16.7)	5	3 (15.0)	3	27 (19.9)	30
Vitamin A deficiency	0	0	0	0	17 (11.8)	17	1 (4.2)	1	2 (10.0)	2	1 (0.7)	1
Vision blurred	1 (1.7)	1	2 (1.8)	2	8 (5.6)	11	2 (8.3)	2	0	0	4 (2.9)	4
Dry eye	2 (3.3)	2	4 (3.6)	4	6 (4.2)	6	1 (4.2)	1	0	0	5 (3.7)	5
Vitamin A decreased	0	0	0	0	6 (4.2)	6	0	0	0	0	0	0
Visual impairment	0	0	1 (0.9)	1	3 (2.1)	3	0	0	0	0	1 (0.7)	1
Age-related macular degeneration	0	0	0	0	2 (1.4)	2	0	0	0	0	0	0
Foreign body sensation in eyes	0	0	0	0	2 (1.4)	2	0	0	0	0	0	0
Visual acuity reduced	1 (1.7)	1	0	0	2 (1.4)	2	0	0	0	0	0	0
Corneal abrasion	0	0	0	0	1 (0.7)	1	0	0	0	0	0	0
Eye haemorrhage	0	0	0	0	1 (0.7)	1	0	0	0	0	0	0
Eye irritation	0	0	1 (0.9)	2	1 (0.7)	1	0	0	0	0	1 (0.7)	2
Punctate keratitis	0	0	0	0	1 (0.7)	1	0	0	0	0	0	0
Retinal degeneration	0	0	0	0	1 (0.7)	1	0	0	0	0	0	0
Retinal detachment	0	0	1 (0.9)	1	1 (0.7)	1	0	0	0	0	1 (0.7)	1
Retinal haemorrhage	0	0	0	0	1 (0.7)	1	0	0	0	0	0	0
Retinal ischaemia	0	0	0	0	1 (0.7)	1	0	0	0	0	0	0
Xerophthalmia	0	0	0	0	1 (0.7)	1	0	0	0	0	0	0
Corneal disorder	1 (1.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Deposit eye	1 (1.7)	1	2 (1.8)	2	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2
Detachment of retinal pigment epithelium	1 (1.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dyschromatopsia	1 (1.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eye disorder	0	0	1 (0.9)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1
Foreign body in eye	1 (1.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Keratitis	2 (3.3)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Macular oedema	0	0	1 (0.9)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1
Ophthalmological examination abnormal	0	0	2 (1.8)	2	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2
Photophobia	1 (1.7)	1	0	0	0	0	0	0	1 (5.0)	1	0	0
Photopsia	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	1	0	0	1 (0.7)	1
Retinal vein occlusion	0	0	1 (0.9)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1
Ulcerative keratitis	0	0	1 (0.9)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1
Visual field defect	0	0	1 (0.9)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1
Vitamin D deficiency	0	0	3 (2.7)	3	0	0	0	0	0	0	3 (2.2)	3
Vitreous disorder	1 (1.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vitreous floaters	0	0	3 (2.7)	3	0	0	0	0	0	0	3 (2.2)	3

1) 비타민 A 결핍과 잠재적으로 연관된 안과 AE

- (66주차) 에플론테르센군 27.1%, 위약군 15.0%, 과거 이노테르센군 18.8% 환자에서 발생함. 에플론테르센군에서 가장 흔한 PT는 비타민 A 결핍과 시야 흐림(vision blurred)였음. 이로 인해 약물 중단된 경우는 없었음.
  - (비타민 A 결핍) ISIS 임상 관련하여 안과적 AESI 발생률 왜곡이 존재하는데, **ISIS 임상의 경우 연구 약물 할당에서 맹검 유지를 위해 비타민 A 수치에 대해서 맹검이었기에 비타민 A 관련 부작용을 보고할 수 없었음.** 따라서, 비타민 A 결핍 사건을 제외하고 안과 TEAE 발생률을 비교하면 군간에 유사했음(에플론테르센군 16.7%, 위약군 15.0%, 과거 이노테르센군 18.8%) 에플론테르센군에서 비타민 A 결핍이 11.8%의 환자에게, 감소가 4.2%의 환자에서 보고됨
  - (시야 흐림) 에플론테르센군에서 8명(5.6%), 위약군 1명(1.7%), 과거 이노테르센군 2명(1.8%) 보고됨. 에플론테르센군에서 시야 흐림 TEAE는 모두 경증이었음
  - (실험실 분석) 베이스라인 평균 혈청 비타민 A 농도는 세 군에서 유사했음. 13주차에 평균 비타민 A 수치는 에플론테르센군 19.2µg/dL, 과거 이노테르센군 15.5µg/dL으로 감소했으며, 66주차까지 베이스라인 대비 낮게 유지됨. 반면 위약군에서는 안정적으로 유지됨. 66주차까지 에플론테르센군(95.1%) 및 과거 이노테르센군(90.1%), 85주차까지 각각 96.5%, 90.1% 대부분의 환자는 베이스라인 이후 비타민 A 수치가 LLN 미만인 경우가 최소 한번 이상 있었으며, 위약군에서는 3.3%의 환자에게서 나타남.

Summary of Chemistry Test Results, SI Unit
Safety Set

Lab Test	Nominal Visit		NEURO-TTR Placebo (N=60)	NEURO-TTR Inotersen 300mg QIW (N=112)	ION-682884 45mg Q4W (N=144)	Inotersen 300mg QIW/ION-682884 45mg Q4W (N=24): Inotersen Prior Switch Wk 1 - Wk 37 (N=24)	Inotersen 300mg QIW/ION-682884 45mg Q4W (N=24): ION-682884 45mg Q4W After Switch Wk 37 - Wk 85 (N=20)	Inotersen Total (N=136)
Vitamin A (ug/dL)	Baseline	n	60	112	144	24	20	136
		Mean (SD)	55.1 (15.50)	50.0 (15.37)	52.2 (16.68)	53.1 (19.89)	19.9 (10.99)	50.9 (16.21)
		Median	54.0	50.0	50.5	53.0	18.0	50.0
		(P25, P75)	(42.0, 63.3)	(39.0, 61.3)	(39.5, 61.5)	(38.8, 63.8)	(12.5, 23.0)	(39.0, 61.8)
		Min, Max	23.5, 92.0	18.0, 90.5	24.5, 110.0	12.0, 90.5	7.0, 47.0	12.0, 90.5
Vitamin A (ug/dL)	Week 13	n	59	102	136	22	0	124
		Mean (SD)	51.5 (17.32)	15.5 (6.89)	19.2 (8.88)	15.9 (9.18)	NA (NA)	15.4 (7.26)
		Median	47.0	14.0	18.0	13.5	NA	14.0
		(P25, P75)	(39.0, 61.0)	(11.0, 19.0)	(12.0, 25.5)	(9.0, 18.0)	(NA, NA)	(10.5, 19.0)
		Min, Max	25, 104	6, 35	5, 45	5, 43	NA, NA	5, 43
	Change from Baseline	n	59	102	136	22	0	124
		Mean (SD)	-2.1 (9.40)	-34.6 (13.70)	-33.2 (14.98)	-36.5 (18.04)	NA (NA)	-34.9 (14.80)
		Median	-3.0	-33.5	-31.0	-34.0	NA	-33.5
		(P25, P75)	(-9.5, 4.0)	(-41.5, -25.0)	(-40.5, -24.5)	(-50.5, -24.0)	(NA, NA)	(-44.3, -24.8)
		Min, Max	-19.0, 29.5	-74.5, -7.0	-81.0, 6.0	-69.5, -7.0	NA, NA	-74.5, -7.0
	Percent Change from Baseline	n	59	102	136	22	0	124
		Mean (SD)	-3.50 (17.739)	-68.08 (12.171)	-62.10 (17.364)	-68.53 (16.560)	NA (NA)	-68.16 (12.981)
		Median	-7.22	-70.80	-65.49	-71.94	NA	-71.07
		(P25, P75)	(-17.31, 7.69)	(-77.60, -60.38)	(-73.87, -52.43)	(-80.95, -58.33)	(NA, NA)	(-77.74, -60.19)
		Min, Max	-36.5, 46.5	-90.8, -28.8	-87.8, 18.8	-92.1, -20.4	NA, NA	-92.1, -20.4

Lab Test	Nominal Visit		NEURO-TTR Placebo (N=60)	NEURO-TTR Inotersen 300mg QIW (N=112)	ION-682884 45mg Q4W (N=144)	Inotersen 300mg QIW/ION-682884 45mg Q4W (N=24): Inotersen Prior Switch Wk 1 - Wk 37 (N=24)	Inotersen 300mg QIW/ION-682884 45mg Q4W (N=24): ION-682884 45mg Q4W After Switch Wk 37 - Wk 85 (N=20)	Inotersen Total (N=136)
Vitamin A (ug/dL)	Week 66	n	52	87	134	0	20	97
		Mean (SD)	52.5 (15.67)	18.5 (9.98)	19.9 (8.92)	NA (NA)	19.0 (6.80)	18.5 (9.36)
		Median	50.0	18.0	19.0	NA	19.0	18.0
		(P25, P75)	(42.0, 63.5)	(12.0, 20.0)	(10.0, 27.0)	(NA, NA)	(13.5, 23.5)	(12.0, 20.0)
		Min, Max	27, 102	7, 61	5, 36	NA, NA	6, 30	7, 61
	Change from Baseline	n	52	87	134	0	20	97
		Mean (SD)	-1.4 (10.49)	-31.9 (13.71)	-33.2 (14.51)	NA (NA)	-4.9 (11.12)	-31.9 (13.71)
		Median	-1.5	-31.5	-37.0	NA	-3.5	-31.5
		(P25, P75)	(-8.3, 5.3)	(-39.5, -21.0)	(-46.0, -23.5)	(NA, NA)	(-9.0, 1.0)	(-39.5, -21.0)
		Min, Max	-24.0, 24.0	-75.5, 5.0	-85.0, -9.0	NA, NA	-34.0, 12.0	-75.5, 5.0
	Percent Change from Baseline	n	52	87	134	0	20	97
		Mean (SD)	-0.50 (20.284)	-61.38 (18.701)	-72.45 (11.443)	NA (NA)	-12.81 (42.978)	-61.38 (18.701)
		Median	-2.33	-67.65	-74.13	NA	-16.91	-67.65
		(P25, P75)	(-14.20, 10.40)	(-74.81, -49.61)	(-80.43, -66.10)	(NA, NA)	(-39.44, 5.56)	(-74.81, -49.61)
		Min, Max	-46.2, 66.0	-88.8, 16.7	-90.0, -28.1	NA, NA	-72.8, 77.8	-88.8, 16.7

- (85+/66+주차) 에플론테르센군에서 28.5%, 위약군 20.0%, 과거 이노테르센군 20.5% 비율로 발생함. 마찬가지의 이유로 비타민 A 결핍 관련 사건을 제외한 안과적 AE는 세 군 사이에서 유사했음(18.1%/20.0%/20.5%)
- 비타민 A 결핍과 잠재적으로 연관된 안과 AESI의 환자 100명 연간 발생률은 에플론테르센군이 24.03건, 위약군이 17.24건, 과거 이노테르센군이 18.94건이었음

2) 혈소판 감소증

이노테르센 3상 연구에서 혈소판 수치 감소가 관찰되었고, 결과적으로 혈소판 감소증 또는 혈소판 수치 감소 전체가 AESI로 포함됨

- **(66주차)** 에플론테르센군 69.4%(100/144명), 위약군 83.3%(50/60명), 과거 이노테르센군 44.1%(49/111명), 동시 이노테르센군 45.8%(11/24명)에서 베이스라인 이후 혈소판 수치 변화가 관찰되지 않았음. 혈소판 수치 Grade 2 또는 3으로 변화는 에플론테르센군에서 2명(1.4%), 위약군에서 1명(1.7%), 과거 이노테르센군에서 13명(11.7%) 관찰되었음.

Shift Table of Nadir Platelet Count (10^9/L)
Safety Set

Study: Neuro-TTR
Treatment: Placebo (N=60)

	Baseline Grade						
Post-Baseline Grade	0	1a	1b	2	3	4	Total
0	49 (81.7%)	0	0	0	0	0	49 (81.7%)
1a	8 (13.3%)	1 (1.7%)	0	0	0	0	9 (15.0%)
1b	1 (1.7%)	0	0	0	0	0	1 (1.7%)
2	1 (1.7%)	0	0	0	0	0	1 (1.7%)
3	0	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0	0
Total	59 (98.3%)	1 (1.7%)	0	0	0	0	60 (100%)

Treatment: Inotersen 300mg QlW (N=112)

	Baseline Grade						
Post-Baseline Grade	0	1a	1b	2	3	4	Total
0	49 (44.1%)	0	0	0	0	0	49 (44.1%)
1a	34 (30.6%)	0	0	0	0	0	34 (30.6%)
1b	8 (7.2%)	3 (2.7%)	0	0	0	0	11 (9.9%)
2	11 (9.9%)	2 (1.8%)	0	0	0	0	13 (11.7%)
3	0	0	0	0	0	0	0
4	4 (3.6%)	0	0	0	0	0	4 (3.6%)
Total	106 (95.5%)	5 (4.5%)	0	0	0	0	111 (100%)

Treatment: ION-682884 45mg Q4W (N=144)

	Baseline Grade						
Post-Baseline Grade	0	1a	1b	2	3	4	Total
0	93 (64.6%)	0	0	0	0	0	93 (64.6%)
1a	41 (28.5%)	2 (1.4%)	0	0	0	0	43 (29.9%)
1b	6 (4.2%)	0	0	0	0	0	6 (4.2%)
2	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.7%)
3	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.7%)
4	0	0	0	0	0	0	0
Total	142 (98.6%)	2 (1.4%)	0	0	0	0	144 (100%)

Treatment: Inotersen Prior Switch Wk 1 - Wk 37 (N=24)

	Baseline Grade						
Post-Baseline Grade	0	1a	1b	2	3	4	Total
0	11 (45.8%)	0	0	0	0	0	11 (45.8%)
1a	4 (16.7%)	0	0	0	0	0	4 (16.7%)
1b	4 (16.7%)	2 (8.3%)	0	0	0	0	6 (25.0%)
2	2 (8.3%)	0	0	0	0	0	2 (8.3%)
3	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
4	0	0	0	0	0	0	0
Total	22 (91.7%)	2 (8.3%)	0	0	0	0	24 (100%)

- **(실험실 분석)** 실험실 값 기준으로는 베이스라인 이후 어느 시점에서든 LLN(<140 × 10^9/L) 미만의 혈소판 수치를 가진 환자의 발생률은 에플론테르센군 31.9%(46명), 위약군 18.3%(11명), 과거 이노테르센군 55.4%(62명)으로 나타났음. 동시 이노테르센군 54.2%(13명)의 발생률은 과거 이노테르센군과 유사했고, 전환 후 발생률 35.0%(7명)은 에플론테르센군과 유사했음. 베이스라인 이후 100 × 10^9/L 미만의 혈소판 수치를 가진 환자의 발생률은 에플론테르센군 2.8%, 위약군 3.3%, 과거 이노테르센군 25.0%, 동시 이노테르센군 37.5%로 갈수록 높게 나타났음
- (LLN 미만 혈소판 수치 지속 시간) 평균 지속시간은 에플론테르센군에서 13.7(18.8)주, 위약군에서 9.0(9.2)주, 과거 이노테르센군이 28.8(20.9)주였음

Table 66: Incidence of Abnormality of Platelet Test Results by Paired timepoints, up to Week 66 (Safety Set)

Analysis Visit	Category	External Placebo (N=60)	Historical Inotersen (N=112)	Eplontersen (N=144)
Baseline	n	60	112	144
	> ULN	0	1 (0.9%)	1 (0.7%)
	< LLN	1 (1.7%)	5 (4.5%)	2 (1.4%)
Week 3 and Week 5	n	59	101	133
	> ULN	0	0	0
	< LLN	1 (1.7%)	2 (2.0%)	0
Week 5 and Week 13	n	58	97	127
	> ULN	0	0	0
	< LLN	0	13 (13.4%)	0
Week 13 and Week 23	n	54	93	125
	> ULN	0	0	1 (0.8%)
	< LLN	0	19 (20.4%)	0
Week 23 and Week 29	n	54	91	121
	> ULN	0	1 (1.1%)	1 (0.8%)
	< LLN	0	24 (26.4%)	0
Week 29 and Week 35	n	57	86	124
	> ULN	0	1 (1.2%)	1 (0.8%)
	< LLN	0	18 (20.9%)	1 (0.8%)
Week 35 and Week 41	n	54	84	126
	> ULN	0	0	1 (0.8%)
	< LLN	0	16 (19.0%)	2 (1.6%)
Week 41 and Week 47	n	51	83	133
	> ULN	0	0	1 (0.8%)
	< LLN	2 (3.9%)	20 (24.1%)	2 (1.5%)
Week 47 and Week 53	n	52	83	97
	> ULN	0	1 (1.2%)	1 (1.0%)
	< LLN	2 (3.8%)	20 (24.1%)	3 (3.1%)
Week 53 and Week 59	n	49	84	94
	> ULN	0	1 (1.2%)	1 (1.1%)
	< LLN	0	21 (25.0%)	2 (2.1%)
Week 59 and Week 65	n	43	76	126
	> ULN	0	1 (1.3%)	0
	< LLN	0	20 (26.3%)	4 (3.2%)

Eplontersen column refers to patients who received eplontersen from Week 1 and does not include patients that had switched from inotersen to eplontersen group.

Table 67: Patients With Platelet Abnormalities up to Week 66 (Safety Set)

	External Placebo (N=60)	Historical Inotersen (N=112)	Eplontersen (N=144)
Platelet Count			
$<140 \times 10^9$/L	11 (18.3%)	62 (55.4%)	46 (31.9%)
$<100 \times 10^9$/L	2 (3.3%)	28 (25.0%)	4 (2.8%)
$<75 \times 10^9$/L	1 (1.7%)	17 (15.2%)	2 (1.4%)
$<50 \times 10^9$/L	0	4 (3.6%)	1 (0.7%)
$<25 \times 10^9$/L	0	4 (3.6%)	0
≥30% decrease from baseline	4 (6.7%)	84 (75.0%)	39 (27.1%)
≥50% decrease from baseline	1 (1.7%)	23 (20.5%)	7 (4.9%)
Duration of Value $<140 \times 10^9$/L (Week)[a]			
n	11	62	46
Mean (SD)	9.013 (9.1503)	28.816 (20.8893)	13.739 (18.7886)
Median (P25, P75)	6.000 (2.000, 17.143)	26.071 (8.571, 47.286)	3.714 (2.000, 12.286)
Min, Max	0.14, 26.71	0.29, 65.14	0.86, 65.14
Maximum Toxicity Grade			
Grade 1a	9 (15.0%)	34 (30.4%)	42 (29.2%)
Grade 1b	1 (1.7%)	11 (9.8%)	2 (1.4%)
Grade 2	1 (1.7%)	13 (11.6%)	1 (0.7%)
Grade 3	0	0	1 (0.7%)
Grade 4	0	4 (3.6%)	0

[a] Duration is the overall durations in weeks for patients with platelet counts $< 140 \times 10^9$/L.
Analysis based on data collected while study treatment is administered until the day of the patient's last contact date within the study.

· **(발생 현황)** 66주차까지 에플론테르센군에서 3명의 환자(2.1%)에게 4건의 혈소판 감소증 AESI가 발생했고, 위약군에는 1명(1.7%)에서 2건이 발생했으며, 과거 이노테르센군에서는 27명의 환자(24.1%)에게 34건이 발생함. 에플론테르센군에서는 3명의 환자 중 출혈이 발생한 건은 없었으며, 3명 모두 투여를 지속하는 동안 부작용이 해결되었음

Table 68: Thrombocytopenia Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest up to Week 66 (Safety Set)

Category Preferred Term	External Placebo (N=60)		Historical Inotersen (N=112)		Eplontersen (N=144)	
	Patients (%)	Events	Patients (%)	Events	Patients (%)	Events
Patients with at least one (1) thrombocytopenia TEAE of special interest	1 (1.7)	2	27 (24.1)	34	3 (2.1)	4
Platelet count decreased	0	0	12 (10.7)	14	2 (1.4)	2
Thrombocytopenia	1 (1.7)	2	15 (13.4)	20	1 (0.7)	2

- **(85+/66+주차)** 에플론테르센군 66.0%(95/144명), 위약군 83.3%(50/60명), 과거 이노테르센군 44.1%(49/111명), 동시 이노테르센군 45.8%(11/24명)에서 베이스라인 이후 혈소판 수치 변화가 관찰되지 않았음. Grade 4 혈소판 수치 변화는 과거 이노테르센군 환자 4명(3.6%)에서만 관찰되었음

Table 69: Patients With Platelet Abnormalities up to Week 85+/Week 66+ (Safety Set)

	External Placebo (N=60), Week 66+	Historical Inotersen (N=112), Week 66+	Eplontersen (N=144), Week 85+
Platelet Count			
$<140 \times 10^9$/L	11 (18.3%)	62 (55.4%)	51 (35.4%)
$<100 \times 10^9$/L	2 (3.3%)	28 (25.0%)	8 (5.6%)
$<75 \times 10^9$/L	1 (1.7%)	17 (15.2%)	2 (1.4%)
$<50 \times 10^9$/L	0	4 (3.6%)	1 (0.7%)
$<25 \times 10^9$/L	0	4 (3.6%)	0
≥30% decrease from baseline	4 (6.7%)	84 (75.0%)	49 (34.0%)
≥50% decrease from baseline	1 (1.7%)	23 (20.5%)	8 (5.6%)
Duration of Value $<140 \times 10^9$/L (Week)[a]			
n	11	62	51
Mean (SD)	9.818 (9.0556)	27.917 (20.9783)	12.406 (15.9429)
Median (P25, P75)	6.714 (2.000, 17.143)	25.143 (8.000, 41.571)	5.143 (2.143, 15.429)
Min, Max	0.14, 26.71	0.29, 65.57	0.86, 72.00
Maximum Toxicity Grade			
Grade 1a	9 (15.0%)	34 (30.4%)	43 (29.9%)
Grade 1b	1 (1.7%)	11 (9.8%)	6 (4.2%)
Grade 2	1 (1.7%)	13 (11.6%)	1 (0.7%)
Grade 3	0	0	1 (0.7%)
Grade 4	0	4 (3.6%)	0

[a] Duration is the overall durations in weeks for patients with platelet counts $< 140 \times 10^9$/L.
Analysis based on data collected while study treatment is administered until the day of the patient's last contact date within the study.

3) 사구체신염(Glomerulonephritis)

66주차까지 에플론테르센군에서는 없었고, 위약군에서 2명(3.3%), 과거 이노테르센군에서 2명(1.8%)에서 3건이 보고됨. 또한 85+/66+주차에도 66주차 이후 추가적인 사구체신염 부작용이 세군 모두 발생하지 않음

- 그 외 관심 이상반응(OAEI)

1) 응고 이상

응고 이상은 관련된 실험실 분석 결과도 함께 제시되었고, 평가된 응고 지표는 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간, INR 및 PT(프로트롬빈 시간)이었음. 에플론테르센군에서 66주차에 베이스라인 이후 어느 시점에서든 비정상적인 부분 트롬보플라스틴 시간 또는 INR을 가진 환자의 비율은 위약군 및 과거 이노테르센군과 유사하거나 낮았음. 비정상적인 PT를 가진 환자는 없었지만, 위약군에서는 33.3%, 과거 이노테르센군에서는 42.3%였음. 이는 85주차에도 같았음

66주차

Table 70: Coagulation Parameters at Week 35, Week 65, and Anytime Post-Baseline up to Week 66 (Safety Set)

Analysis Visit	Category	External Placebo (N=60)	Historical Inotersen (N=112)	Eplontersen (N=144)
Activated Partial Thromboplastin Time (sec)				
Week 35	n	57	88	137
Week 35	> ULN	9 (15.8%)	3 (3.4%)	4 (2.9%)
Week 35	< LLN	6 (10.5%)	15 (17.0%)	1 (0.7%)
Week 65	n	46	79	131
Week 41	> ULN	5 (10.9%)	5 (6.3%)	8 (6.1%)
Week 41	< LLN	4 (8.7%)	12 (15.2%)	2 (1.5%)
Any post-Baseline[a]	n	60	111	144
	> ULN	13 (21.7%)	17 (15.3%)	18 (12.5%)
	< LLN	10 (16.7%)	35 (31.5%)	5 (3.5%)
Prothrombin International Normalized Ratio				
Week 35	n	57	88	137
Week 35	> ULN	13 (22.8%)	7 (8.0%)	12 (8.8%)
Week 35	< LLN	0	0	0
Week 65	n	46	79	131
Week 41	> ULN	9 (19.6%)	8 (10.1%)	14 (10.7%)
Week 41	< LLN	0	0	0
Any post-Baseline[a]	n	60	111	144
	> ULN	18 (30.0%)	35 (31.5%)	46 (31.9%)
	< LLN	0	0	0
Prothrombin time (sec)				
Week 35	n	57	88	137
Week 35	> ULN	16 (28.1%)	11 (12.5%)	0
Week 35	< LLN	0	0	0
Week 65	n	46	79	131
Week 41	> ULN	8 (17.4%)	9 (11.4%)	0
Week 41	< LLN	0	0	0
Any post-Baseline[a]	n	60	111	144
	> ULN	20 (33.3%)	47 (42.3%)	0
	< LLN	0	0	0

[a] All individual abnormal on-study records are summarized. A patient may be counted in both abnormal categories, but only once within each category.

85+/66+주차

Table 71: Coagulation Parameters Anytime Post-Baseline up to Week 85+/Week 66+ (Safety Set)

Analysis Visit	Category	External Placebo (N=60), Week 66+	Historical Inotersen (N=112), Week 66+	Eplontersen (N=144), Week 85+
Activated Partial Thromboplastin Time (sec)				
Any post-Baseline[a]	n	60	111	144
	> ULN	14 (23.3%)	19 (17.1%)	20 (13.9%)
	< LLN	10 (16.7%)	35 (31.5%)	5 (3.5%)
Prothrombin International Normalized Ratio				
Any post-Baseline[a]	n	60	111	144
	> ULN	18 (30.0%)	35 (31.5%)	51 (35.4%)
	< LLN	0	0	0
Prothrombin time (sec)				
Any post-Baseline[a]	n	60	111	144
	> ULN	20 (33.3%)	47 (42.3%)	0
	< LLN	0	0	0

[a] All individual abnormal on-study records are summarized. A patient may be counted in both abnormal categories, but only once within each category.

2) 신기능 이상

- **(66주차)** 신기능 이상은 에플론테르센군에서 22명(15.3%)에서 33건 발생했고, 위약군에서 6명(10.0%)에서 6건 발생했으며, 과거 이노테르센군에서 23명(20.5%)에서 42건 발생함. 에플론테르센군에서 가장 흔한 PT는 단백뇨(12명 13건)였고, 그 다음으로 신 기능 저하(5명 10건 발생)이었음

Table 72: Renal Impairment Treatment-Emergent Adverse Events of Interest up to Week 66 (Safety Set)

CATEGORY Preferred Term	External Placebo (N=60)		Historical Inotersen (N=112)		Eplontersen (N=144)	
	Patients (%)	Events	Patients (%)	Events	Patients (%)	Events
Patients with at least one (1) TEAE of renal impairment of special interest	6 (10.0)	6	23 (20.5)	42	22 (15.3)	33
Proteinuria	2 (3.3)	2	7 (6.3)	8	12 (8.3)	13
Renal impairment	0	0	4 (3.6)	5	5 (3.5)	10
Glomerular filtration rate decreased	2 (3.3)	2	6 (5.4)	7	3 (2.1)	3
Acute kidney injury	0	0	3 (2.7)	4	2 (1.4)	3
Albuminuria	1 (1.7)	1	2 (1.8)	2	2 (1.4)	2
Blood urea increased	0	0	3 (2.7)	3	1 (0.7)	1
Renal failure	0	0	3 (2.7)	4	1 (0.7)	1
Blood creatinine increased	1 (1.7)	1	2 (1.8)	2	0	0
Creatinine renal clearance decreased	0	0	2 (1.8)	2	0	0
Protein urine present	0	0	1 (0.9)	2	0	0
Tubulointerstitial nephritis	0	0	1 (0.9)	2	0	0
Urine output decreased	0	0	1 (0.9)	1	0	0

· **(실험실 수치)** 전반적으로 베이스라인 이후 신장 매개변수 이상이 있는 환자 비율은 에플론테르센군(70.1%), 위약군(78.3%), 과거 이노테르센군(83.9%)였고, 모든 군에서 이상 발생률이 높은 것은 대부분 환자가 기존 신장 질환이 있었기 때문이며, 이는 ATTRv-PN의 알려진 증상과 일치했음

· **(eGFR 변화)** 베이스라인 시점 eGFR≥90mL/min/1.73㎡인 환자는 에플론테르센군(66.4%), 과거 이노테르센군(50.5%), 위약군(46.7%)였으며, 65주차에 eGFR의 베이스라인 대비 평균 백분율 변화는 에플론테르센군(-1.81%), 위약군(2.92%), 과거 이노테르센군(-7.22%)였음. 베이스라인 대비 eGFR이 ≥25% 감소한 환자의 비율은 10%인 위약군 대비 에플론테르센군 18.8%, 과거 이노테르센군 26.8%였고, ≥50% 감소한 환자는 위약군은 없었고, 에플론테르센군에서 1.4%, 과거 이노테르센군에서 7.1%였다. 카테고리로 나눈 표에 따르면 베이스라인 범주 대비 감소한 환자는 위약군에서 17명(28.3%), 과거 이노테르센군에서 46명(41.44%), 에플론테르센군에서 58명(40.56%)로 관찰됨. 85주차에서도 유사한 수치를 나타냈음

66주차

Table 73: Patients with Renal Parameter Abnormalities up to Week 66 (Safety Set)

	External Placebo (N=60)	Historical Inotersen (N=112)	Eplontersen (N=144)
Patients with renal parameter abnormalities post-Baseline, n (%)	47 (78.3%)	94 (83.9%)	101 (70.1%)
eGFR by CKD-EPI, n (%)			
≥ 90 mL/min/1.73 m²	20 (33.3%)	27 (24.1%)	49 (34.0%)
≥ 60 mL/min/1.73 m² to < 90 mL/min/1.73 m²	24 (40.0%)	57 (50.9%)	76 (52.8%)
≥ 30 mL/min/1.73 m² to < 60 mL/min/1.73 m²	16 (26.7%)	24 (21.4%)	17 (11.8%)
≥ 15 mL/min/1.73 m² to < 30 mL/min/1.73 m²	0	1 (0.9%)	1 (0.7%)
< 15 mL/min/1.73 m²	0	2 (1.8%)	0
≥ 25% decrease from baseline	6 (10.0%)	30 (26.8%)	27 (18.8%)
≥ 50% decrease from baseline	0	8 (7.1%)	2 (1.4%)
Urine P:C ratio > 5 × ULN	5 (8.3%)	17 (15.2%)	10 (6.9%)
Urine A:C ratio > 5 × ULN	14 (23.3%)	32 (28.6%)	25 (17.4%)
Serum creatinine increase > 44.2 µmol/L (0.5 mg/dL) from baseline	1 (1.7%)	12 (10.7%)	3 (2.1%)

eGFR is calculated based on CKD-EPI Equation (Levey et al. 2009): 141 x min(Scr/κ, 1)^α x max(Scr/κ, 1)^(-1.209) x 0.993^Age x 1.018[if female] x 1.159[if black] where Scr is standardized serum creatinine in mg/dL, κ is 0.7 for females and 0.9 for males, α is -0.329 for females and -0.411 for males, min indicates the minimum of Scr/κ or 1, and max indicates the maximum of Scr/κ or 1.

85+/66+주차

Table 74: Shifts of Nadir eGFR (Creatinine Clearance) by CKD-EPI (mL/min/1.73 m²) up to Week 66 (Safety Set)

Post-Baseline Category	Baseline Category					
	≥ 90	≥ 60 to <90	≥ 30 to < 60	≥ 15 to < 30	< 15	Total
External Placebo (N=60)						
≥ 90	19 (31.7%)	1 (1.7%)	0	0	0	20 (33.3%)
≥ 60 to < 90	7 (11.7%)	17 (28.3%)	0	0	0	24 (40.0%)
≥ 30 to < 60	2 (3.3%)	8 (13.3%)	6 (10.0%)	0	0	16 (26.7%)
≥ 15 to < 30	0	0	0	0	0	0
< 15	0	0	0	0	0	0
Total	28 (46.7%)	26 (43.3%)	6 (10.0%)	0	0	60 (100%)
Historical Inotersen (N=112)						
≥ 90	27 (24.3%)	0	0	0	0	27 (24.3%)
≥ 60 to < 90	26 (23.4%)	31 (27.9%)	0	0	0	57 (51.4%)
≥ 30 to < 60	3 (2.7%)	14 (12.6%)	7 (6.3%)	0	0	24 (21.6%)
≥ 15 to < 30	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.9%)
< 15	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	2 (1.8%)
Total	56 (50.5%)	47 (42.3%)	8 (7.2%)	0	0	111 (100%)
Eplontersen (N=144)						
≥ 90	48 (33.6%)	1 (0.7%)	0	0	0	49 (34.3%)
≥ 60 to < 90	45 (31.5%)	31 (21.7%)	0	0	0	76 (53.1%)
≥ 30 to < 60	2 (1.4%)	10 (7.0%)	5 (3.5%)	0	0	17 (11.9%)
≥ 15 to < 30	0	0	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)
< 15	0	0	0	0	0	0
Total	95 (66.4%)	42 (29.4%)	6 (4.2%)	0	0	143 (100%)

Baseline is the average of all non-missing pre-dose assessments.
Only central laboratory results are included in the table.

3) 비정상적인 간 기능

- (66주차) 에플론테르센군 9명(6.3%)에서 28건, 위약군 4명(6.7%)에서 7건, 과거 이노테르센군 14명(12.5%)에서 21건 발생함. 에플론테르센군에서 가장 흔한 PT는 ALT 증가(5명, 3.5%) 및 GGT 증가(4명, 2.8%)였음
- (85+/66+주차) 에플론테르센군 11명(7.6%)에서 32건, 위약군 4명(6.7%)에서 7건, 과거 이노테르센군 14명(12.5%)에서 21건 발생함. 연간 환자 100명 당 발생률은 에플론테르센군에서 13.26건, 위약군 9.29건, 과거 이노테르센군에서 15.91건이었음. 에플론테르센군에서 가장 흔한 PT는 ALT 증가 및 GGT 증가(각 5명씩)이었음

Table 4.23
Summary of Treatment-Emergent Other Adverse Events of Interest by Category and Preferred Term (in Descending Order of Frequency of Occurrence of TEAE for ION-682884 45mg)
Safety Set

	NEURO-TTR Placebo (N=60)		NEURO-TTR Inotersen 300mg Q1W (N=112)		ION-682884 45mg Q4W (N=144)		Inotersen 300mg Q1W/ ION-682884 45mg Q4W (N=24)				Inotersen Total (N=136)	
							Inotersen Prior Switch Wk 1 - Wk 37 (N=24)		ION-682884 45mg Q4W After Switch Wk 37 - Wk 85 (N=20)			
CATEGORY Preferred Term	Subjects (%)	Events	Subjects (%)	Events	Subjects (%)	Events	Subjects (%)	Events	Subjects (%)	Events	Subjects (%)	Events
Creatinine renal clearance decreased	0	0	2 (1.8)	2	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2
Tubulointerstitial nephritis	0	0	1 (0.9)	2	0	0	1 (4.2)	1	0	0	2 (1.5)	3
Urine output decreased	0	0	1 (0.9)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1
ABNORMAL LIVER FUNCTION	4 (6.7)	7	14 (12.5)	21	11 (7.6)	32	4 (16.7)	6	1 (5.0)	2	18 (13.2)	27
Alanine aminotransferase increased	2 (3.3)	2	3 (2.7)	4	5 (3.5)	9	2 (8.3)	2	0	0	5 (3.7)	6
Gamma-glutamyltransferase increased	0	0	0	0	5 (3.5)	8	1 (4.2)	1	0	0	1 (0.7)	1
Aspartate aminotransferase increased	2 (3.3)	2	5 (4.5)	7	2 (1.4)	3	1 (4.2)	1	0	0	6 (4.4)	8
Transaminases increased	0	0	2 (1.8)	2	2 (1.4)	3	0	0	0	0	2 (1.5)	2
Blood alkaline phosphatase increased	0	0	1 (0.9)	1	1 (0.7)	2	0	0	0	0	1 (0.7)	1
Bilirubin conjugated increased	0	0	0	0	1 (0.7)	1	0	0	0	0	0	0
Hepatic cyst	0	0	0	0	1 (0.7)	1	0	0	0	0	0	0
Hepatic enzyme increased	0	0	1 (0.9)	1	1 (0.7)	1	1 (4.2)	1	1 (5.0)	1	2 (1.5)	2
Hepatic steatosis	0	0	0	0	1 (0.7)	1	0	0	0	0	0	0
Hypertransaminasaemia	0	0	1 (0.9)	1	1 (0.7)	1	1 (4.2)	1	0	0	2 (1.5)	2
Transaminases abnormal	0	0	0	0	1 (0.7)	1	0	0	0	0	0	0
Urobilinogen urine increased	0	0	0	0	1 (0.7)	1	0	0	0	0	0	0
Ascites	0	0	2 (1.8)	2	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2
Blood alkaline phosphatase abnormal	0	0	1 (0.9)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1
Blood bilirubin increased	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.0)	1	0	0
Hypoalbuminaemia	0	0	1 (0.9)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1
International normalised ratio increased	1 (1.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Liver disorder	1 (1.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Liver function test abnormal	0	0	1 (0.9)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1
Prothrombin time prolonged	1 (1.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

4) 주사 부위 이상 반응

- **(66주차)** 에플론테르센군에서 13명(9.0%)의 환자에서 24건, 위약군에서 7명(11.7%)에서 12건, 과거 이노테르센군 59명(52.7%)에서 262건 발생함. 에플론테르센군과 위약군에서는 주사 부위 이상반응으로 투약 중단을 한 환자 사례는 없었고, 과거 이노테르센군에서는 1명 있었음
- **(85+/66+주차)** 에플론테르센군에서 13명(9.0%)에게 26건이 발생하였고 나머지 군에서는 66주차와 동일했음

5) 독감 유사 증상

- **(66주차)** 에플론테르센군에서는 보고된 바 없었고, 위약군에서 2명(3.3%), 과거 이노테르센군에서 16명(14.3%)에게 22건의 증상이 보고됨.
- **(85+/66+주차)** 에플론테르센군에서 1명(0.7%) 환자에서 독감 유사 증상이 보고되었고, 나머지 군들은 66주차와 같았음. 독감 유사 증상 연간 100명당 발생률은 에플론테르센군에서 0.83건, 위약군에서 2.65건, 과거 이노테르센군에서 16.66건이었음

6) 중추 신경계 장애

- **(66주차)** 에플론테르센군에서 43명(29.9%)에서 67건이 발생, 위약군에서 32명(53.3%)에서 56건 발생, 과거 이노테르센군 67명(59.8%)에서 164건 발생함. 이로 인해 투약 중단한 환자는 각 군에서 각각 1명(0.7%), 없음, 5명(4.5%)였다. 참고로 에플론테르센군에서 발생한 사건은 치명적인 뇌출혈 사건이었음
- **(85+/66+주차)** 에플론테르센군에서 46명(31.9%) 79건 발생, 위약군 33명(55.0%)에서 59건, 과거 이노테르센군에서 68명(60.7%), 167건 발생함. 연간 환자 100명당 발생률은 에플론테르센군 32.74건, 위약군 78.26건, 과거 이노테르

센군에서 126.49건이었음

7) 출혈

- 에플론테르센군에서 19명(13.2%)에서 31건 발생, 위약군은 20명(33.3%)에서 26건, 과거 이노테르센군은 41명(36.6%)에서 64건 발생함. 에플론테르센군에서 낮은 발생률을 보였으며, 실제 출혈 및 피하 출혈률도 모두 낮았음. 85주차 이상에서도 같은 결과가 관찰됨(연간 100명당 발생률 에플론테르센군 15.75건, 위약군 34.49건, 과거 이노테르센군 49.23건)

8) 심혈관계 장애

- 66주차까지 에플론테르센군에서 20명(13.9%)의 환자에게 30건, 위약군 13명(21.7%)에서 15건, 과거 이노테르센군 25명(22.3%)에서 49건이 발생함. 에플론테르센군에서 7명(4.9%)의 환자에게 방실 차단 부작용이 발생함(1도 방실 차단 3건, 방실 차단 및 2도 방실 차단이 각각 2건씩) 위약군에서는 2명(3.3%) 1, 2도 방실 차단 각 1건씩, 과거 이노테르센군에서는 1명의 환자가 2건의 방실 차단, 1명의 환자에서 2도 방실 차단이 나타남. 심혈관계 장애로 약물을 중단한 환자는 에플론테르센군에서 1명이었고(위약군과 이노테르센군에서는 없었음), 발생한 사건은 치명적인 부정맥 사건이었음. 85+주차에 에플론테르센군에서 25명(17.4%) 40건, 위약군은 같았으며, 과거 이노테르센군은 27명(24.1%) 52건 발생함. 연간 환자 100명당 발생률은 에플론테르센군에서 16.58, 위약군 19.90, 과거 이노테르센군에서 39.39였음

9) 갑상선 호르몬 감소

참고로 TTR은 갑상선 호르몬(T4)의 10~15%를 운반함

- 66주차까지 에플론테르센군 3명(2.1%) 환자에게 4건 발생했고, 위약군에서 3명(5.0%)에서 3건, 과거 이노테르센군에서 6명(5.4%)에서 7건 발생함. 에플론테르센군에서 발생한 4건의 사건은 갑상선 자극 호르몬 증가(2명에서 3건)과 갑상선 기능 저하증(1명)이었음. 85+주차에서 부작용이 추가로 발생하지 않았음

- 그 외: 백혈구(전체, 림프구 및 호중구)

베이스라인 백혈구, 림프구, 호중구 수는 세 군에서 모두 유사했음. 베이스라인 이후 어느 시점에서든 백혈구, 림프구 및 호중구 수가 LLN 미만인 발생률은 에플론테르센군이 다른 두 군보다 높았음

Table 77: Leukocyte, Lymphocyte, and Neutrophil Counts < LLN Anytime Post-Baseline in the External Placebo, Historical Inotersen, and Eplontersen Groups up to Week 66 (Safety Set)

Analysis Visit	Category	External Placebo (N=60)	Historical Inotersen (N=112)	Eplontersen (N=144)
Leukocytes				
Any post-Baseline[a]	n	60	111	144
	< LLN	5 (8.3%)	19 (17.1%)	49 (34.0%)
Lymphocytes				
Any post-Baseline[a]	n	60	111	144
	< LLN	16 (26.7%)	54 (48.6%)	79 (54.9%)
Neutrophils				
Any post-Baseline[a]	n	60	111	144
	< LLN	4 (6.7%)	4 (3.6%)	16 (11.1%)

· **(백혈수 감소)** 대부분 군에서 백혈구 감소로 인한 등급 악화는 1, 2등급으로 나타났으며, 4등급으로의 변화는 관찰되지 않음. 에플론테르센군에서 1명의 환자(0.7%)에서 0등급에서 3등급으로 악화되었으며, 위약군에서 1명(1.7%)이 1등급에서 3등급으로 변화하였고, 과거 이노테르센군에서는 3등급 또는 4등급으로 변화는 없었음. EoT 기준으로 등급 악화는 에플론테르센군에서 51명(35.42%), 위약군에서 5명(8.33%), 과거 이노테르센군에서 18명(16.2%)로 에플론테르센에서 가장 높았음

Laboratory Parameter: WBC (10^9/L)
Associated Event: WBC Decreased
Study: NEURO-TTR
Treatment: NEURO-TTR Placebo (N=60)

	Baseline Grade					
Post-Baseline Grade	0	1	2	3	4	Total
0	55 (91.7%)	0	0	0	0	55 (91.7%)
1	0	0	0	0	0	0
2	4 (6.7%)	0	0	0	0	4 (6.7%)
3	0	1 (1.7%)	0	0	0	1 (1.7%)
4	0	0	0	0	0	0
Total	59 (98.3%)	1 (1.7%)	0	0	0	60 (100%)

Treatment: NEURO-TTR Inotersen 300mg Q1W (N=112)

	Baseline Grade					
Post-Baseline Grade	0	1	2	3	4	Total
0	92 (82.9%)	0	0	0	0	92 (82.9%)
1	9 (8.1%)	1 (0.9%)	0	0	0	10 (9.0%)
2	9 (8.1%)	0	0	0	0	9 (8.1%)
3	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0
Total	110 (99.1%)	1 (0.9%)	0	0	0	111 (100%)

Treatment: ION-682884 45mg Q4W (N=144)

	Baseline Grade					
Post-Baseline Grade	0	1	2	3	4	Total
0	91 (63.2%)	1 (0.7%)	0	0	0	92 (63.9%)
1	18 (12.5%)	0	0	0	0	18 (12.5%)
2	30 (20.8%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)	0	0	33 (22.9%)
3	1 (0.7%)	0	0	0	0	1 (0.7%)
4	0	0	0	0	0	0
Total	140 (97.2%)	3 (2.1%)	1 (0.7%)	0	0	144 (100%)

· **(림프구 감소)** 림프구 감소 등급 변화도 에플론테르센군에 87명(60.41%), 위약군 15명(25%), 과거 이노테르센군 48명(43.24%)으로 에플론테르센군에서 변화가 가장 많았고, 에플론테르센군에서 3등급 변화는 대부분 일회성으로 발생했으며, 다음 방문 시 정상 범위로 회복되었음

Laboratory Parameter: Lymphocyte count (10^9/L)
Associated Event: Lymphocyte count Decreased
Study: NEURO-TTR
Treatment: NEURO-TTR Placebo (N=60)

	Baseline Grade					
Post-Baseline Grade	0	1	2	3	4	Total
0	42 (70.0%)	1 (1.7%)	0	0	0	43 (71.7%)
1	10 (16.7%)	1 (1.7%)	0	0	0	11 (18.3%)
2	4 (6.7%)	0	1 (1.7%)	0	0	5 (8.3%)
3	1 (1.7%)	0	0	0	0	1 (1.7%)
4	0	0	0	0	0	0
Total	57 (95.0%)	2 (3.3%)	1 (1.7%)	0	0	60 (100%)

Treatment: NEURO-TTR Inotersen 300mg Q1W (N=112)

	Baseline Grade					
Post-Baseline Grade	0	1	2	3	4	Total
0	56 (50.5%)	1 (0.9%)	0	0	0	57 (51.4%)
1	31 (27.9%)	4 (3.6%)	0	0	0	35 (31.5%)
2	11 (9.9%)	1 (0.9%)	2 (1.8%)	0	0	14 (12.6%)
3	0	3 (2.7%)	2 (1.8%)	0	0	5 (4.5%)
4	0	0	0	0	0	0
Total	98 (88.3%)	9 (8.1%)	4 (3.6%)	0	0	111 (100%)

Treatment: ION-682884 45mg Q4W (N=144)

Post-Baseline Grade	Baseline Grade 0	1	2	3	4	Total
0	53 (36.8%)	1 (0.7%)	0	0	0	54 (37.5%)
1	31 (21.5%)	2 (1.4%)	0	0	0	33 (22.9%)
2	34 (23.6%)	3 (2.1%)	1 (0.7%)	0	0	38 (26.4%)
3	13 (9.0%)	4 (2.8%)	1 (0.7%)	0	0	18 (12.5%)
4	1 (0.7%)	0	0	0	0	1 (0.7%)
Total	132 (91.7%)	10 (6.9%)	2 (1.4%)	0	0	144 (100%)

· **(호중구 감소)** EoT 시점 등급 변화는 에플론테르센군에서 59명(40.97%), 위약군에서 11명(18.33%), 과거 이노테르센군에서 26명(24.07%)였음. 에플론테르센군에서 2명(1.4%), 위약군에서 1명(1.7%)이 4등급으로 변화하였음

Laboratory Parameter: Neutrophil count (10^9/L)
Associated Event: Neutrophil count Decreased
Study: NEURO-TTR
Treatment: NEURO-TTR Placebo (N=60)

Post-Baseline Grade	Baseline Grade 0	1	2	3	4	Total
0	49 (81.7%)	0	0	0	0	49 (81.7%)
1	2 (3.3%)	0	0	0	0	2 (3.3%)
2	3 (5.0%)	2 (3.3%)	0	0	0	5 (8.3%)
3	3 (5.0%)	0	0	0	0	3 (5.0%)
4	1 (1.7%)	0	0	0	0	1 (1.7%)
Total	58 (96.7%)	2 (3.3%)	0	0	0	60 (100%)

Treatment: NEURO-TTR Inotersen 300mg Q1W (N=112)

Post-Baseline Grade	Baseline Grade 0	1	2	3	4	Total
0	82 (75.9%)	0	0	0	0	82 (75.9%)
1	13 (12.0%)	0	0	0	0	13 (12.0%)
2	8 (7.4%)	1 (0.9%)	0	0	0	9 (8.3%)
3	4 (3.7%)	0	0	0	0	4 (3.7%)
4	0	0	0	0	0	0
Total	107 (99.1%)	1 (0.9%)	0	0	0	108 (100%)

Treatment: ION-682884 45mg Q4W (N=144)

Post-Baseline Grade	Baseline Grade 0	1	2	3	4	Total
0	83 (57.6%)	0	1 (0.7%)	0	0	84 (58.3%)
1	12 (8.3%)	0	0	0	0	12 (8.3%)
2	28 (19.4%)	0	0	0	0	28 (19.4%)
3	17 (11.8%)	0	0	1 (0.7%)	0	18 (12.5%)
4	2 (1.4%)	0	0	0	0	2 (1.4%)
Total	142 (98.6%)	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	144 (100%)

- 심전도

베이스라인 대비 QTcF 범주가 악화된 환자 비율은 에플론테르센군 28명(19.4%), 위약군 11명(18.3%), 과거 이노테르센군 26(23.2%)로 유사했음. 베이스라인 이후 QTcF 변화가 500ms를 초과한 경우는 에플론테르센군에서 5명(3.5%), 외부 위약군에서 2명(3.3%), 과거 이노터센군에서 5명(4.5%)이었음. QTcF 간격이 베이스라인 대비 >30ms 및 >60ms 발생률은 에플론테르센군이 11.8%, 4.9%로 다른군 대비 더 높았다.

Table 79: Summary of Number of Patients with QTcF Criteria at Any Time Post-Baseline Up to Week 66 (Safety Set)

	Post-Baseline Criteria	External Placebo (N=60)	Historical Inotersen (N=112)	Eplontersen (N=144)
Overall	>450 msec	19 (31.7%)	43 (38.4%)	47 (32.6%)
	>480 msec	11 (18.3%)	25 (22.3%)	19 (13.2%)
	>500 msec	3 (5.0%)	11 (9.8%)	8 (5.6%)
	Increase from baseline >30 ms	4 (6.7%)	9 (8.0%)	17 (11.8%)
	Increase from baseline >60 ms	0	3 (2.7%)	7 (4.9%)

· 66주차 시점에 베이스라인 대비 QTcF 변화가 500ms를 초과한 경우는 에플론테르센군에서 5명(3.5%), 위약군에서 2명(3.3%), 과거 이노테르센군에서 5명(4.5%)였음. 아래의 표는 EoT 시점이며, 해당 시점에 QTcF 변화가 500ms를 초과한 경우는 에플론테르센군에서 7명(5.1%), 위약군 3명(5.0%), 과거 이노테르센군 6명(5.4%)로 유사했음

Table 4.71
Summary of QTcF Shifts from Baseline to Worst (Highest) Post-Baseline Value
Safety Set

Study: Neuro-TTR
Treatment: Placebo (N=60)

Maximum Post-Baseline Category	Baseline Category				
	≤ 450 ms	> 450 to ≤ 480 ms	> 480 to ≤ 500 ms	> 500 ms	Total
≤ 450 ms	40 (66.7%)	0	0	1 (1.7%)	41 (68.3%)
> 450 to ≤ 480 ms	4 (6.7%)	2 (3.3%)	1 (1.7%)	0	7 (11.7%)
> 480 to ≤ 500 ms	0	5 (8.3%)	2 (3.3%)	1 (1.7%)	8 (13.3%)
> 500 ms	0	1 (1.7%)	2 (3.3%)	1 (1.7%)	4 (6.7%)
Total	44 (73.3%)	8 (13.3%)	5 (8.3%)	3 (5.0%)	60 (100%)

Treatment: Inotersen 300mg QlW (N=112)

Maximum Post-Baseline Category	Baseline Category				
	≤ 450 ms	> 450 to ≤ 480 ms	> 480 to ≤ 500 ms	> 500 ms	Total
≤ 450 ms	62 (55.9%)	4 (3.6%)	0	0	66 (59.5%)
> 450 to ≤ 480 ms	13 (11.7%)	5 (4.5%)	1 (0.9%)	0	19 (17.1%)
> 480 to ≤ 500 ms	0	8 (7.2%)	5 (4.5%)	0	13 (11.7%)
> 500 ms	2 (1.8%)	3 (2.7%)	1 (0.9%)	7 (6.3%)	13 (11.7%)
Total	77 (69.4%)	20 (18.0%)	7 (6.3%)	7 (6.3%)	111 (100%)

Treatment: ION-682884 45mg Q4W (N=144)

Maximum Post-Baseline Category	Baseline Category				
	≤ 450 ms	> 450 to ≤ 480 ms	> 480 to ≤ 500 ms	> 500 ms	Total
≤ 450 ms	85 (61.6%)	2 (1.4%)	0	0	87 (63.0%)
> 450 to ≤ 480 ms	19 (13.8%)	8 (5.8%)	1 (0.7%)	0	28 (20.3%)
> 480 to ≤ 500 ms	3 (2.2%)	6 (4.3%)	3 (2.2%)	1 (0.7%)	13 (9.4%)
> 500 ms	4 (2.9%)	1 (0.7%)	2 (1.4%)	3 (2.2%)	10 (7.2%)
Total	111 (80.4%)	17 (12.3%)	6 (4.3%)	4 (2.9%)	138 (100%)

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

• ION-682884-CS13

다기관 오픈 라벨 연구. 적격 환자는 최대 3년 동안 또는 환자가 있는 국가에서 에플론테르센이 판매되기까지, 4주마다 45mg의 에플론테르센을 피하 주사로 투여받게 됨. 비타민 A의 권장 일일 섭취량을 매일 보충 복용하게 되며, 3년 치료 종료 시점에서 에플론테르센이 상업적으로 판매되지 않을 경우 최대 2년 더 치료를 받을 수 있게됨. 치료 기간이 완료되면 환자는 24주간의 치료 후 평가 기간에 들어감

· 최대 8주간의 스크리닝 및 평가 기간

· 3년간의 치료 기간 동안 4주마다 에플론테르센 피하 주사 투여

· 치료 기간 완료 후 24주간의 치료 후 평가 기간

- (선정/제외 기준) ION-682884-CS3를 완료했거나 hATTR-PN 진단을 받고 이노테르센을 사용한 ISIS420915-CS101을 완료한 환자 대상. 비타민 A 보충제 복용 의사가 있는 환자

· (ATTRv-PN 참여 환자) 다음의 2개의 연구에서 모집도미

* ION-682884-CS3 연구에서 1) 지속 에플론테르센 환자(연구 기간 동안 에플론테르센 45mg Q4W 받은 환자), 2) CS3 전환 환자(34주까지 이노테르센 300mg를 주 1회 투여하고 37주부터 에플론테르센 45mg Q4W를 시작한 환자)

* ISIS-420915-CS101 연구에서 1) 이전 IST 환자(이노테르센 300mg Q1W를 84개월간 투여)

- (목표)
  · 1차 목표: hATTR-PN 환자를 대상으로 한 ION-682884의 장기 투여 안전성 및 내약성 평가
  · 2차 목표: ION-682884의 장기 투여 효능 평가
- (시험 약물) 에플론테르센은 바이알, AI, PFS 형태로 제공될 수 있었으며, 프로토콜에 따라 임상 사이트에서 투여하거나 임상 방문 후 환자/보호자/방문 간호사가 가정에서 투여할 수 있었음. 지역별 가용성에 따라 바이알, AI, PFS를 사용하여 연구 약물을 투여하며, 모든 환자는 45mg의 에플론테르센을 4주에 한번 투여함

Table 1: ION-682884 Drug Product Characteristics

Dosage Form	Single-use vial	Single-use PFS with safety device	Single-use AI
Description	2-mL stoppered glass vial	Single dose pre-filled syringe assembled with a BD Ultrasafe safety device	Pre-filled syringe assembled into a single dose autoinjector
Strength	150 mg/mL	56 mg/mL	56 mg/mL
Dose/Formulation	45 mg (0.3mL × 150 mg/mL)	45 mg (0.8mL × 56 mg/mL)	45 mg (0.8mL × 56 mg/mL)
Volume	0.8 mL solution per vial	0.8 mL solution per PFS	0.8 mL solution per AI
Administration	SC once every 4 weeks	SC once every 4 weeks	SC once every 4 weeks

- (연구 대상자 현황) 2023년 4월 7일 DCO시점까지 총 110명의 환자가 ION-682884-CS13 연구에 스크리닝되었고 모두 등록되었음. 108명(98.2%)이 에플론테르센 치료를 받았으며(91명의 지속적인 에플론테르센 환자, 14명의 CS3 전환 환자, 3명의 이전 IST 환자), 108명 중 4명(3.7%, 모두 지속적인 에플론테르센 환자 그룹)이 치료를 중단함

Table 8: Summary of Patient Disposition During Treatment Period (All Enrolled Patients)

	Continuous eplontersen (N=93)	**CS3 Switch (N=14)**	**Prior IST (N=3)**	**Total (N=110)**
Enrolled	93 (100%)	14 (100%)	3 (100%)	110 (100%)
Treated[a]	91 (97.8%)	14 (100%)	3 (100%)	108 (98.2%)
Treatment completion status, n (%)[b]				
Completed study treatment	0	0	0	0
Discontinued study treatment	4 (4.4%)	0	0	4 (3.7%)
Reason for discontinuation from treatment, n (%)[c]				
Voluntary withdrawal	1 (25.0%)	0	0	1 (25.0%)
Pregnancy	0	0	0	0
Stopping rule met	1 (25.0%)	0	0	1 (25.0%)
Liver transplant	0	0	0	0
Investigator judgment	0	0	0	0
AE or SAE	2 (50.0%)	0	0	2 (50.0%)
Significant protocol deviation	0	0	0	0
Disease progression	0	0	0	0
Ineligibility	0	0	0	0
Other	0	0	0	0
Discontinued from treatment due to COVID-19[c]	0	0	0	0

(면역원성) ION-682884-CS3에서 첫 투여 전, 이전 IST 환자의 경우 ION-682884-CS13 첫 투여 전 에플론테르센 ADA 양성인 환자는 108명 중 10명(9.3%)였고, ION-682884-CS13 베이스라인에서 101명 중 40명(39.6%)의 환자가 에플론테르센 ADA 양성이었음. '23.4.7 DCO 시점까지 지속적인 에플론테르센군 중 ADA 양성인 환자 비율은 44.0%(40/91)였고, ION-682884-CS3 베이스라인 시점 이후 ADA를 가진 환자의 비율은 41.8%(38/91)였음. 지속적인 에플론테르센군에서 ADA 발현까지의 중앙 시간은 225일이었고, 최고 역가 중앙값은 200(50~25600)이었음. 중앙

ADA 역가값은 시간이 지남에 따라 일반적으로 변하지 않았고, 중앙값은 150~400이었음. 이는 ION-682884-CS3 결과와 일치했음

Table 12: Summary of Patient Immunogenicity Incidence and Incidence Rate for Eplontersen ADA by ADA Type (Safety Set)

Patient IM Status	Continuous eplontersen (N=91)	CS3 Switch (N=14)	Prior IST (N=3)	Total (N=108)
Number of Patients Evaluated for Immunogenicity	91	14	3	108
Positive	40 (44.0%)	11 (78.6%)	3 (100%)	54 (50.0%)
Treatment-Emergent	38 (41.8%)	10 (71.4%)	3 (100%)	51 (47.2%)
Treatment-Induced	36 (39.6%)	6 (42.9%)	2 (66.7%)	44 (40.7%)
Transient	3 (3.3%)	0	0	3 (2.8%)
Persistent	33 (36.3%)	6 (42.9%)	2 (66.7%)	41 (38.0%)
Treatment-Boosted	2 (2.2%)	4 (28.6%)	1 (33.3%)	7 (6.5%)
Treatment-Unaffected	2 (2.2%)	1 (7.1%)	0	3 (2.8%)
Negative	51 (56.0%)	3 (21.4%)	0	54 (50.0%)
Baseline Negative	51 (56.0%)	3 (21.4%)	0	54 (50.0%)
Baseline Positive	0	0	0	0
Patients with Positive ADA at Baseline	4 (4.4%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	10 (9.3%)
Unknown	0	0	0	0

Table 13: Summary Statistics of Onset and Peak Titer of the ADA Response in Patients with Treatment-emergent ADA (Safety Set)

Parameter		Continuous eplontersen (N=91)	CS3 Switch (N=14)	Prior IST (N=3)	Total (N=108)
Onset (days)	n	38	10	3	51
	Median (P25, P75)	225 (32.0, 448)	85.0 (85.0, 197)	169 (162, 365)	169 (79.0, 338)
	Min, Max	24.0, 654	57.0, 338	162, 365	24.0, 654
Peak Titer	n	38	10	3	51
	Median (P25, P75)	200 (100, 800)	12800 (100, 25600)	400 (100, 12800)	400 (100, 3200)
	Min, Max	50.0, 25600	50.0, 51200	100, 12800	50.0, 51200
Time to Reach Peak Titer (t_{max})	n	38	10	3	51
	Median (P25, P75)	454 (225, 593)	337 (314, 349)	365 (169, 365)	365 (225, 589)
	Min, Max	24.0, 823	85.0, 519	169, 365	24.0, 823
Duration of Treatment-Emergent ADA (days)	n	38	10	3	51
	Median (P25, P75)	499 (344, 642)	323 (169, 408)	88.0 (59.0, 204)	434 (204, 610)
	Min, Max	11.0, 906	29.0, 683	59.0, 204	11.0, 906

Analysis based on data collected while study treatment is administered until the day of the patient's last contact date within the study.

- (면역원성 상태에 따른 안전성) ADA 양성은 에플론테르센의 안전성에 임상적으로 의미있는 영향을 미치지 않았음. TEAE 발생은 ADA 양성 환자(40.7%)와 ADA 음성 환자(46.3%)에서 유사한 비율이었음. 위장 장애 SOC에서는 ADA 양성 환자 22.2%, ADA 음성 환자 5.6%였으나 사건 환자 수가 적었음. 심각한 TEAE는 ADA 양성 4/54, ADA 음성 2/54로 유사했고 연구 약물 관련 이상반응도 3/54, 1/54로 유사했음

	ION-682884 45mg Q4W (N=91)		Inotersen 300mg QIW/ION-682884 45mg Q4W (N=14)		IST ION-682884 Q4W (N=3)		Total (N=108)	
	IM Negative (N=51)	IM Positive (N=40)	IM Negative (N=3)	IM Positive (N=11)	IM Negative (N=0)	IM Positive (N=3)	IM Negative (N=54)	IM Positive (N=54)
SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	n (%) E	n (%) E	n (%) E	n (%) E	n (%) E	n (%) E	n (%) E	n (%) E
Patients with at Least One TEAE	23 (45.1%) 75	14 (35.0%) 82	2 (66.7%) 4	5 (45.5%) 15	0 0	3 (100%) 16	25 (46.3%) 79	22 (40.7%) 113
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	0 0	3 (7.5%) 6	1 (33.3%) 1	0 0	0 0	0 0	1 (1.9%) 1	3 (5.6%) 6
Anaemia	0 0	1 (2.5%) 1	1 (33.3%) 1	0 0	0 0	0 0	1 (1.9%) 1	1 (1.9%) 1
Iron deficiency anaemia	0 0	1 (2.5%) 1	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	1 (1.9%) 1
Leukocytosis	0 0	1 (2.5%) 1	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	1 (1.9%) 1
Leukopenia	0 0	1 (2.5%) 1	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	1 (1.9%) 1

	ION-682884 45mg Q4W (N=91)		Inotersen 300mg QIW/ION-682884 45mg Q4W (N=14)		IST ION-682884 Q4W (N=3)		Total (N=108)	
	IM Negative (N=51)	IM Positive (N=40)	IM Negative (N=3)	IM Positive (N=11)	IM Negative (N=0)	IM Positive (N=3)	IM Negative (N=54)	IM Positive (N=54)
SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	n (%) E	n (%) E	n (%) E	n (%) E	n (%) E	n (%) E	n (%) E	n (%) E
Swelling of eyelid	1 (2.0%) 1	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	1 (1.9%) 1	0 0
Ulcerative keratitis	0 0	0 0	1 (33.3%) 1	0 0	0 0	0 0	1 (1.9%) 1	0 0
Visual impairment	0 0	0 0	0 0	1 (9.1%) 1	0 0	0 0	0 0	1 (1.9%) 1
GASTROINTESTINAL DISORDERS	3 (5.9%) 3	9 (22.5%) 12	0 0	2 (18.2%) 3	0 0	1 (33.3%) 2	3 (5.6%) 3	12 (22.2%) 17
Diarrhoea	1 (2.0%) 1	3 (7.5%) 4	0 0	0 0	0 0	0 0	1 (1.9%) 1	3 (5.6%) 4
Ascites	0 0	1 (2.5%) 2	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	1 (1.9%) 2

(안전성 평가)

- (노출 정도) 전체 그룹에서 평균 노출 기간은 135.4일이었음. 9명(8.3%)의 환자가 12개월 이상 치료를 받았음. 에플론테르센의 대부분 용량은 AI를 사용해 투약되었고(555/622(89.2%)), 나머지 67번은 바이알과 주사기를 사용하여 투약되었음. PFS를 사용한 환자는 없었음
- (이상반응) 전체 환자의 43.5%가 적어도 하나의 TEAE를 경험했고, 3.7%(4명)은 적어도 하나의 에플론테르센 관련 TEAE를 경험함. SAE는 8명(7.4%)에서 발생했고 이 중 3명(2.8%)는 치명적인 TEAE를 경험함.

Table 14: Exposure to Eplontersen in Study ION 682884-CS13 (Safety Set)

	Continuous eplontersen (N=91)	CS3 Switch (N=14)	Prior IST (N=3)	Total (N=108)
Duration of Exposure in the OLE Study (days)				
n	91	14	3	108
Mean (SD)	129.7 (122.78)	120.0 (119.43)	348.3 (84.89)	133.4 (125.92)
Median (P25, P75)	111.0 (1.0, 197.0)	98.5 (29.0, 224.0)	366.0 (256.0, 423.0)	112.0 (27.5, 224.5)
Min, Max	1, 512	1, 421	256, 423	1, 512
< 6 months	60 (65.9%)	10 (71.4%)	0	70 (64.8%)
≥ 6 months - < 12 months	25 (27.5%)	3 (21.4%)	1 (33.3%)	29 (26.9%)
≥ 12 months - < 24 months	6 (6.6%)	1 (7.1%)	2 (66.7%)	9 (8.3%)
≥ 24 months - < 36 months	0	0	0	0
≥ 36 months - < 48 months	0	0	0	0
≥ 48 months - < 60 months	0	0	0	0
≥ 60 months	0	0	0	0

Table 15: Overview of Treatment-Emergent Adverse Events (Safety Set)

	Continuous eplontersen (N=91)	CS3 Switch (N=14)	Prior IST (N=3)	Total (N=108)
Patients with at Least One, n (%)				
TEAE	37 (40.7%)	7 (50.0%)	3 (100%)	47 (43.5%)
TEAE related to eplontersen	2 (2.2%)	1 (7.1%)	1 (33.3%)	4 (3.7%)
Serious TEAE	7 (7.7%)	0	1 (33.3%)	8 (7.4%)
Serious TEAE related to eplontersen	0	0	0	0
TEAE leading to discontinuation of eplontersen including death	3 (3.3%)	0	0	3 (2.8%)
TEAE leading to withdrawal from study	0	0	0	0
Serious TEAE leading to discontinuation of eplontersen including death	3 (3.3%)	0	0	3 (2.8%)
TEAE leading to death	3 (3.3%)	0	0	3 (2.8%)

TEAE is defined as the AE that first occurred or worsened after the first dose of eplontersen in the OLE Study.
AE, adverse event; IST, Investigator Sponsored Increment Study; OLE, open-label extension;
TEAE, treatment-emergent adverse event.

· 2명 이상에서 발생한 이상반응은 아래와 같았으며, 가장 다빈도로 나타난 이상반응은 요로감염과 COVID-19였음 (각각 7명씩)

Table 16: Treatment-Emergent Adverse Events That Occurred in 2 or More Patients by Preferred Term (Safety Set)

	Continuous eplontersen (N=91)		CS3 Switch (N=14)		Prior IST (N=3)		Total (N=108)	
Preferred Term	**Patients (%)**	**Events**	**Patients (%)**	**Events**	**Patients (%)**	**Events**	**Patients (%)**	**Events**
Urinary tract infection	6 (6.6%)	10	0	0	1 (33.3%)	1	7 (6.5%)	11
Covid-19	6 (6.6%)	6	1 (7.1%)	1	0	0	7 (6.5%)	7
Arthralgia	5 (5.5%)	8	0	0	0	0	5 (4.6%)	8
Diarrhoea	4 (4.4%)	5	0	0	0	0	4 (3.7%)	5
Arthritis	1 (1.1%)	1	2 (14.3%)	3	0	0	3 (2.8%)	4
Cough	0	0	1 (7.1%)	1	2 (66.7%)	2	3 (2.8%)	3
Headache	2 (2.2%)	2	0	0	1 (33.3%)	1	3 (2.8%)	3
Hypotension	1 (1.1%)	1	2 (14.3%)	2	0	0	3 (2.8%)	3
Proteinuria	3 (3.3%)	3	0	0	0	0	3 (2.8%)	3
Anaemia	1 (1.1%)	1	1 (7.1%)	1	0	0	2 (1.9%)	2
Acne	1 (1.1%)	1	1 (7.1%)	1	0	0	2 (1.9%)	2
Atrial fibrillation	2 (2.2%)	2	0	0	0	0	2 (1.9%)	2
Cellulitis	2 (2.2%)	2	0	0	0	0	2 (1.9%)	2
Chest discomfort	2 (2.2%)	2	0	0	0	0	2 (1.9%)	2
Bradycardia	2 (2.2%)	2	0	0	0	0	2 (1.9%)	2
Influenza like illness	2 (2.2%)	2	0	0	0	0	2 (1.9%)	2
Insomnia	2 (2.2%)	2	0	0	0	0	2 (1.9%)	2
Hyperkalaemia	2 (2.2%)	3	0	0	0	0	2 (1.9%)	3
Pneumonia	2 (2.2%)	3	0	0	0	0	2 (1.9%)	3
Pyrexia	2 (2.2%)	3	0	0	0	0	2 (1.9%)	3
Sepsis	2 (2.2%)	3	0	0	0	0	2 (1.9%)	3
Sinus congestion	0	0	0	0	2 (66.7%)	2	2 (1.9%)	2
Vomiting	2 (2.2%)	2	0	0	0	0	2 (1.9%)	2

TEAE is defined as the AE that first occurred or worsened after the first dose of eplontersen in the OLE Study.
For each treatment, a patient is counted only once within each system organ class or preferred term.
Adverse events are coded using MedDRA version 25.0.

- (사망) 3명의 환자가 사망했음
  · (1823-1127) 심정지로 인한 치명적인 TEAE. CS3에 등록했을 때 Ser50Arg stage 1 ATTRv-PN을 가진 39세 백인 여성으로, ATTRv-CM 진단과 NYHA Class II 상태였음. CS13 Study day 195에 일곱 번째 에플론테르센을 투여받고 Day 238 19:30에 실신하였고 응급 의료진들이 도착했을 때 심폐 정지 상태였음. 직접적인 사망 원인은 아밀로이드 심근병증 합병증으로 기록되었으며, 연구자와 스폰서는 에플론테르센과 관련이 없다고 평가했음
  · (2113-1395) 위장관 출혈로 인한 치명적인 TEAE. ION-682884-CS3에 등록했을 때, Ser77Tyr-stage 1 ATTRv-PN을 가진 82세 백인 남성으로, ATTRv-CM과 NYHA Class II 상태였음. CS13 Study Day 150에 환자는 의식 저하를 동반한 심각한 강도의 위장관 출혈로 입원했으며, 당시 혈소판 수치는 정상이었음. Day 171에 병원에서 퇴원하였으며 같은 날 사망함. 환자는 CS13 Day 1에 마지막 에플론테르센 투여받은 상태로 170일 동안 투약 받지 않았었음.
  · (2458-1267) 심인성 쇼크로 인한 치명적인 TEAE. CS3에 등록할 당시 Ala97Ser Stage 2 ATTRv-PN을 가진 68세 아시아 남성으로, ATTRv-CM 진단과 NYHA Class 1 상태였음. CS13 Day 1에 첫 투여를 받고 Day 31에 폐렴과 급성 심부전으로 입원함. Day 38에 심각한 호흡 부전, Day 48에 쇼크를 경험하고 Day 60에 두 번째 에플론테르센을 투약받았으며, Day 82에 치명적인 심인성 쇼크를 경험하고 사망함. 연구자는 해당 건이 에플론테르센과 관련이 없다고 평가함
- (비타민 A 결핍과 관련된 안과 이상 반응) 관련 AESI는 총 4명(3.7%)의 환자에서 발생함. 관련하여 약물 중단은 없었으며, 궤양성 각막염은 중증, 일시적인 실명은 중등도, 눈 자극 및 시력 저하는 경증으로 판단됨.
- 현재 나온 자료까지는 특별히 내약성에 큰 문제는 없었음.

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당 없음

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

- 건강한 성인 대상 에플론테르센 단회, 다회 용량 시험(ION-682884-CS1, CS20, CS21)과 ATTRv-PN 환자 대상 3상 임상시험(ION-682884-CS3)의 데이터를 통합하여 Pop-PK, Pop-PK/PD, Exposure-response를 분석한 자료 제출함

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

- 미제출

- 에플론테르센은 2023년 12월 21일 미국에서 hATTR 아밀로이드증 환자의 다발신경병증 치료를 위한 사용이 승인됨

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- ATTRv-PN 환자를 대상으로 한 치료적 확증 임상시험(ION-682884-CS3) 결과,

- 1차 유효성 평가변수인 베이스라인 대비 혈청 TTR 농도 변화율은 35주차와 66주차 모두 통계적으로 유의한 개선을 입증하였으며(35주, 66주차 두 군간 LSM 차이는 각각 -66.65%, -70.42%) p 값는 두 시점 다 p<0.00000001로 유의했음. 66주차 하위군의 베이스라인 대비 혈청 TTR 변화율을 분석한 결과 모든 하위군에서 유의미한 개선을 보였음(p<0.001). 인종 하위군을 제외한 모든 하위군간 LSM 변화율 군간 차이가 유사했으며, 인종의 경우 백인 LSM 변화율 차이는 -72.81%인 반면, 비백인 환자의 LSM 변화율 차이는 -51.19 였으나 p<0.001로 통계적으로 유의했음
- 1차 유효성 평가변수인 mNIS+7 점수 변화에서 35주차와 66주차 모두 통계적으로 유의한 개선을 입증하였음(35주, 66주차 두 군간 LSM 차이는 -9.35, -24.76). p 값은 35주차는 0.00012203, 66주차는 <0.00000001로 유의했음. 특히 두 군간 66주차에 <0점으로 신경병증 개선을 보인 환자가 에플론테르센군에는 47.2%, 위약군에는 16.7%로 나타났음. 모든 하위군에서 p<0.005로 에플론테르센군에 일관된 개선이 나타남
- 35주차 주요 2차 평가변수면서 66주차 1차 평가변수인 Norfolk QoL-DN 또한 35주차와 66주차 모두 통계적으로 유의한 개선을 입증함(35주, 66주차 두 군간 LSM 차이는 각각 -11.82, -19.74). p값은 35주차 0.00001873, 66주차 0.00000001로 유의했으며. <0점으로 삶의 질 개선을 보인 환자는 에플론테르센군 57.6%, 위약군 20.0%으로 높았음. 하위군 분석에서는 비백인 인종 하위그룹(p=0.2644)을 제외하고 모든 하위그룹에서 p<0.05로 유의미한 개선이 관찰되었음
- 이차 유효성 평가변수인 NSC, PCS, PND, mBMI 모두 66주차 시점에서 p<0.05로 유의한 개선을 보였으며, 탐색적 유효성 평가변수인 10MWT, R-ODS, COMPASS-31, EQ-5D-5L, PGIS, PGIC, SF-36에서 에플론테르센군은 시간이 지나도 안정적으로 상태가 유지됨을 입증하였음
- 탐색적으로 수행된 동시 이노테르센군과의 주요 1차 평가 변수들의 분석 결과 35주차 시점에서 혈청 TTR 평균 변화율은 동시 이노테르센군에서 -74.26%, 에플론테르센군에서 -82.13%, mNIS+7 점수 변화는 동시 이노테르센군에서 4.06, 에플론테르센군에서 -0.04, Norfolk QoL-DN 점수 개선에서 동시 이노테르센군에서 -2.97, 에플론테르센군은 -4.79로 비열등성을 입증하였음
- 에플론테르센군에서 ADA 양성 및 음성간의 노출-반응 관계를 봤을 때 면역원성이 PD와 1차 평가 변수 결과에 미치는 영향에 의미있는 차이는 관찰되지 않았음

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 66주차까지 노출 평균 기간은 에플론테르센군에서 443.5일, 위약군에서 418.5일, 과거 이노테르센군에서 384.8일이었으며, 복용 순응도는 각각 97.6%, 92.3%, 82.7%였음. 85+/66+주차까지는 노출 평균 기간이 에플론테르센군에서 540.8

일, 위약군은 418.6일, 과거 이노테르센군은 384.9일이었음

- 부작용 발생률은 에플론테르센군, 위약군, 과거 이노테르센군에서 각각 97.2%, 100%, 99.1%, 약물 관련 부작용 발생률은 각각 36.8%, 38.3%, 78.6%, AESI는 각각 28.5%, 20.0%, 40.2%, 부작용으로 인한 약물 중단률은 각각 4.2%, 3.3%, 4.3%, SAE는 각각 15.3%, 20.0%, 32.1%로 에플론테르센군은 모든 부작용 발생률에서 과거 이노테르센군보다는 발생률이 낮고 위약군과 유사한 수치가 관찰됨
- 에플론테르센군의 97.2%에서 1건 이상의 부작용이 보고되었으며, 10% 이상 보고된 AE는 요로감염(16.7%), COVID-19(24.3%), 설사(16.7%), 비타민 A 결핍(11.8%), 메스꺼움(11.1%) 순이었음
- 에플론테르센군에서 5% 이상 발생률을 보이고 위약군 대비 2% 이상 높은 TEAE는 COVID-19, 구토, 예방 접종 후 이상반응, 비타민 A 결핍증, 단백뇨 및 시야 흐림이었음.
- 66주차까지 가장 흔하게(3% 이상) 보고된 약물 관련 부작용에는 비타민 A 결핍증(11.8%), 단백뇨(4.2%), 주사 부위 통증(3.5%)이었음. 가장 흔한 SAE는 구토로 5명(3.5%)의 환자에서 발생하였고, COVID-19 폐렴, 메스꺼움, 요로 감염 및 실신은 각 2명씩 발생함
- 특별 관심 이상사례에는 에플론테르센의 작용기전에서 기인한 비타민 A 결핍과 1세대 ASO 약물인 이노테르센에서 REMS 프로그램에 지정된 사유였던 혈소판 감소증 및 사구체 신염이 포함됨. 위약군과 과거 이노테르센군의 경우 ISIS 임상의 맹검 유지를 위해 비타민 A 수치를 알 수 없었으므로 해당 수치 결핍에 대한 부작용을 보고할 수 없었으므로, 해당 부작용을 제외한 안과 TEAE 발생률은 군간 유사했음(에플론테르센군 16.7%, 위약군 15.0%, 과거 이노테르센군 18.8%) 그 중 시야흐림의 경우 에플론테르센군에서 5.6%, 위약군 1.7%, 과거 이노테르센군 1.8%로 에플론테르센군에서 가장 많이 보고되었으나, 해당 부작용은 모두 경증으로 보고됨
  - 비타민 A 결핍의 경우 베이스라인 이후 비타민 A 수치가 LLN 미만인 경우가 최소 한번 이상 있었던 비율이 에플론테르센군에서 95.1%, 위약군은 3.3%, 과거 이노테르센군에서 90.1%로 에플론테르센군에서 높게 관찰됨
  - 혈소판 감소증의 경우 수치상 grade 2 또는 3으로 변화한 환자 비율이 에플론테르센군에서 1.4%, 위약군에서 1.7%, 과거 이노테르센군에서 11.7% 관찰되었으며, 실험실 값 기준으로 베이스라인 이후 어느 시점에서든 100 × 10^9/L 미만의 혈소판 수치를 가진 환자 발생률도 각각 2.8%, 3.3%, 25.0%로 나타남
  - 사구체신염 발생은 66주차까지 에플론테르센군에서는 없었고, 위약군에서 3.3%, 과거 이노테르센군에서 1.8%가 보고됨. 다만, OAEI로 지정된 신기능 이상은 각각 15.3%, 10.0%, 20.5% 발생하였으며, eGFR 변화에서도 베이스라인 대비 등급의 변화(감소)가 발생한 환자 비율이 위약군에서 28.3%, 과거 이노테르센군에서 41.44%, 에플론테르센군에서 40.56%로 관찰됨
- 그 외 OAEI 발생률은 위약군과 유사했으나, 백혈구, 림프구 및 호중구가 베이스라인 이후 LLN 미만 발생률이 다른 두 군 보다 높게 나타났으며, grade 변화 또한 더 많이 발생함

							Inotersen 300mg QlW/ION-682884 45mg Q4W (N=24)					
	NEURO-TTR Placebo (N=60)		NEURO-TTR Inotersen 300mg QlW (N=112)		ION-682884 45mg Q4W (N=144)		Inotersen Prior Switch Wk 1 - Wk 37 (N=24)		ION-682884 45mg Q4W After Switch Wk 37 - Wk 65 (N=20)		Inotersen Total (N=136)	
SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Subjects (%)	Events	Subjects (%)	Events	Subjects (%)	Events	Subjects (%)	Events	Subjects (%)	Events	Subjects (%)	Events
Patients with at Least One TEAE	60 (100%)	587	111 (99.1%)	1700	141 (97.9%)	1260	24 (100%)	278	19 (95.0%)	107	135 (99.3%)	1978
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	4 (6.7%)	5	31 (27.7%)	42	23 (16.0%)	30	6 (25.0%)	9	0	0	37 (27.2%)	50
Anaemia	2 (3.3%)	2	15 (13.4%)	16	7 (4.9%)	8	1 (4.2%)	2	0	0	16 (11.8%)	18
Leukopenia	0	0	0	0	6 (4.2%)	8	0	0	0	0	0	0
Lymphopenia	0	0	0	0	5 (3.5%)	6	0	0	0	0	0	0
Neutropenia	0	0	0	0	2 (1.4%)	2	1 (4.2%)	1	0	0	1 (0.7%)	1

- ADA 양성인 환자는 음성이 환자 대비 위장 장애(60.6% vs 37.2%) 및 대사 영양 장애(31.8% vs 19.2%) SOC 부작용이 더 많이 관찰되었으며, 대사 영양 장애 SOC는 비타민 A 결핍 PT 부작용으로 인해 차이가 발생한 것(양성이 10% 더 발생함, 전부 경증)으로 사료됨. 위장장애의 경우 ADA 양성 vs 음성에서 중증도에 따라 경증 42.4% vs 25.6%, 중등증 15.2% vs 9.0%, 중증 3.0% vs 2.6%로 경증과 중등증에서 차이가 발생함. 하지만 전체적인 중증도에 따른 TEAE 발생률은 유사했음
- 본 핵심임상에서 85주동안 보고된 AE는 대부분 위약군(ATTRv-PN 일반적인 환자군)과 유사했으며, 전반적으로 안전성과 내약성은 양호한 것으로 판단됨. 다만, 동 질환은 장기치료를 요하는 희귀질환인 점을 고려하면 현재 진행중인(중간분석 결과 보고서 제출됨) ION-682884-CS13 최종 장기 안전성 평가가 필요함

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- ATTRv는 TTR 단백질을 암호화하는 유전자의 상염색체 우성 돌연변이에 의해 유발되어 빠르게 진행되며 쇠약을 유발하는 비가역적이고 치명적인 희귀질환임. ATTRv-PN 환자의 기대 여명 중앙값은 진단 후 5~15년임. 아밀로이드 원섬유 침착물이 진행성 말초 감각 운동 및 자율 신경병증을 유발한다. 감각 운동 신경병증은 보행 기능의 상실로 이어지며, 중증 자율 신경병증은 심혈관계, 위장관계, 비뇨생식기계에 영향을 줌으로써 QoL 저하를 초래함.
- 에플론테르센은 ION-682884-CS3 시험에서 모든 일차 평가변수를 충족하였으며, 66주차까지 외부군 위약에 비해 지속적인 치료 유익성을 입증함. 또한, 민감도 분석 및 사전에 명시된 모든 하위군에서 일관된 결과를 보임.
- 에플론테르센은 국내에는 허가되지 않았지만, 1세대 ASO인 이노테르센 대비하여 q1w 요법에서 q4w 요법으로 투여 간격이 늘어났으며, 오토인젝터 제형으로 환자 자가 투약이 가능해 개선된 투여 요법과 투여 방식으로 환자의 순응도 개선에 기여할 것으로 예상됨.
- 에플론테르센은 질병 진행을 중지 또는 감소시켰을 뿐 아니라 전반적인 삶의 질과 보행 능력, 영양 상태 개선등으로 그로 인한 유익성이 관찰됨.
- 에플론테르센은 허용 가능한 안전성 프로파일을 가지고 있음. 이노테르센에 대해 알려진 안전성 프로파일을 기반으로 AESI로 혈소판 감소증, 사구체 신염 및 비타민 A 결핍으로 인한 눈 부작용을 평가했으며, 위약군과 비교하여 혈소판 감소증, 사구체 신염의 위해성에는 임상적으로 의미있는 증가는 나타나지 않았으며, 비타민 A 저하는 권장 일일 허용량의 보충을 권장함.
- 에플론테르센은 임산부 또는 수유부, 소아 환자, eGFR < 45mL/min/1.73㎡이거나 말기 신장 질환이 있는 환자, 중등증 또는 중증 간장애가 있는 환자, 이전에 간 이식을 받은 환자를 대상으로 연구된 적이 없음.
- 전체를 요약하자면, 에플론테르센은 TTR 수치를 낮출 뿐 아니라 신경병증의 증상 및 삶의 질 전반에 유익성을 보이며 허용 가능한 안전성 프로파일을 토대로 오토인젝터를 통한 월 1회 요법으로 ATTRv-PN 치료에 긍정적인 유익성-위험성 프로파일을 가지고 있음

6.6. 가교자료

- 「의약품의 품목허가신고심사 규정」[별표6]에 따라 면제

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 신청 허가사항에 대해 제출된 임상시험 자료에서 안전성·유효성이 확인됨

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- (미국) WAINUA, Treatment of the polyneuropathy of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis in adults, 2023.12.21. 허가
- (영국) WAINZUA, Treatment of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis(ATTRv amyloidosis) in adult patients with Stage 1 and 2 polyneuropathy, 2024.10.14. 허가
- (유럽) WAINZUA, Treatment of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis(ATTRv) in adult patients with Stage 1 and 2 polyneuropathy, 2025.3.6.
- (아시아 중엔 대만) WAINUA, Treatment of the Familial Amyloidotic Polyneuropathy(FAP) of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis in adults, and the severity of neuropathy is limited to patients with stage Ⅰ and Ⅱ, 2025.6.25. 허가

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 암부트라프리필드시린지주(부트리시란나트륨) 허가사항 정보 비교 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국아스트라제네카(주)	**허가일**	2026-07-10
제품명	와이누아오토인젝터45밀리그램(에플론테르센나트륨)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	버전 1, 승계번호 4, ‘23.4.7.
주성분 및 함량	에플론테르센나트륨 47mg (에플론테르센으로써 45mg)		
효능·효과	트랜스티레틴 가족성 아밀로이드성 다발신경병증(1단계 또는 2단계 다발신경병증이 있는 성인 환자)		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
-		
2. 중요한 잠재적 위해성		
비타민 A 결핍으로 인한 안구 이상사례	약물이상반응 보고 및 실마리 정보 탐지 이외 일반적인 약물감시 활동: - 구조화된 설문지 추가적인 약물감시 활동: - D8451R00005 연구(한국): 한국에서의 시판 후 조사	일반적인 위해성 완화 조치방법: - 한국 의약품 제품설명서 ‘사용상의주의사항’ 3. 일반적 주의(비타민 A 보충제 포함) - 전문의약품 추가적인 위해성 완화 조치방법: - 환자용 사용설명서
3. 중요한 부족정보		
장기 안전성	약물이상반응 보고 및 실마리 정보 탐지 이외 일반적인 약물감시 활동: - 없음 추가적인 약물감시 활동: - ION-682884-CS13 연구(글로벌) - D8451R00005 연구(한국): 한국에서의 시판 후 조사	일반적인 위해성 완화 조치방법: - 없음 추가적인 위해성 완화 조치방법: - 없음
임부에서의 사용 및 임신 결과의 영향	약물이상반응 보고 및 실마리 정보 탐지 이외 일반적인 약	일반적인 위해성 완화 조치방법: - 한국 의약품 제품설명서 ‘사

	물감시 활동: - 없음 추가적인 약물감시 활동: - D8451R00005 연구(한국): 한국에서의 시판 후 조사	용상의주의사항’ 5. 임신, 수유 및 가임여성 - 전문의약품 추가적인 위해성 완화 조치방법: - 없음

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