

의약품 품목변경허가 보고서

접수일자	2024.06.20.	접수번호	20240112395
변경신청사항	효능·효과(만성폐쇄성폐질환) 추가 등		
신청인 (회사명)	(주)사노피-아벤티스코리아		
제품명	듀피켄트프리필드펜300밀리그램(두필루맙, 유전자재조합)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	두필루맙		
제조/수입 품목	<input type="checkbox"/> 제조 <input checked="" type="checkbox"/> 수입	전문/일반	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반
제형/함량	용액주사제 1 프리필드펜(2mL) 중 두필루맙 300 밀리그램		
기 허가 사항	허가일자	2022.05.19.	
	효능·효과	아토피 피부염, 천식, 비용종을 동반한 만성 비부비동염, 결절성 가려움 발진 (양진)	
	용법·용량	1. 아토피 피부염 - 성인(18세 이상) 이 약은 초회 용량으로 600 mg (300 mg을 다른 투여부위로 연속 2회) 투여하고, 이후 유지 용량으로 300 mg을 2주 간격으로 피하투여한다. (이하 상세내용 생략)	
변경 허가 사항	변경허가일자	2025.03.13.	
	효능·효과	불임 참조	
	용법·용량	불임 참조	
	사용상의 주의사항	불임 참조	
	허가조건	기 허가사항과 동일	
국외 허가현황	• 미국(FDA) : 2020.06.19. 최초/ 2024.09.27. 적응증 추가 • 유럽(EMA) : 2019.10.17. 최초/ 2024.06..28. 적응증 추가		
허가부서	바이오의약품정책과 바이오허가TF	허가담당자	박지혜 심사원, 도희정 연구관, 박현정 팀장
심사부서	유전자재조합의약품과	심사담당자	(안유) 민아름 주무관, 배창준 연구관, 김호정 과장 (RMP) 신용관 주무관, 김영림 연구관, 안광수 과장
GMP* 평가부서	-	GMP 담당자	-

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 변경허가사항 (변경 항목만 작성)

○ 효능·효과

1. 아토피 피부염

성인(18세 이상), 청소년(12-17세) 및 소아(2-11세)에서 국소치료제로 적절히 조절되지 않거나 이들 치료제가 권장되지 않는 중등도에서 중증 아토피 피부염의 치료

2. 천식

성인(18세 이상) 및 청소년(12-17세)에서 기존 치료에 적절하게 조절되지 않는 중증 천식으로 다음 중 하나에 해당하는 제2형 염증성 천식의 추가 유지 치료

- 1) 중증 호산구성 천식(혈중 호산구 $\geq 150/\mu\text{l}$ 또는 호기산화질소(FeNO) ≥ 25 ppb)
- 2) 경구 코르티코스테로이드 의존성의 중증 천식

3. 비용종을 동반한 만성 비부비동염

성인(18세 이상)에서 기존치료에 적절하게 조절되지 않는 비용종을 동반한 만성 비부비동염의 추가 유지 치료

4. 결절성 가려움 발진 (양진)

성인(18세 이상)에서 국소치료제로 적절히 조절되지 않거나 이들 치료제가 권장되지 않는 중등도에서 중증 결절성 가려움 발진 (양진)의 치료

5. 만성폐쇄성폐질환

성인에서 흡입용 코르티코스테로이드(ICS), 장기 지속형 베타2-작용제(LABA), 장기 지속형 무스카린 길항제(LAMA) 병용요법 또는 ICS가 적절하지 않은 경우 LABA와 LAMA 병용요법으로 적절히 조절되지 않는 혈중 호산구 수가 증가된 만성폐쇄성폐질환의 추가 유지 치료

○ 용법·용량

1. 아토피 피부염

- 성인(18세 이상)

이 약은 초회 용량으로 600 mg (300 mg을 다른 투여부위로 연속 2회) 투여하고, 이 후 유지 용량으로 300 mg을 2주 간격으로 피하투여한다.

- 소아(6-11세) 및 청소년(12-17세)

이 약은 체중에 따라 다음 표에 따라 피하투여한다.

몸무게	초회 용량	유지 용량
15 kg 이상 30 kg 미만	600 mg(300mg 2회 투여)	300 mg (4주 간격)
30kg 이상 60 kg 미만	400 mg(200 mg 2회 투여)	200 mg(2주 간격)
60 kg 이상	600 mg(300 mg 2회 투여)	300 mg(2주 간격)

- 소아(2-5세)

이 약은 체중에 따라 다음 표에 따라 피하투여한다.

몸무게	초회 용량	유지 용량
5kg 이상 15kg 미만	200 mg(200 mg 1회 투여)	200mg (4주 간격)
15kg 이상 30kg 미만	300 mg(300 mg 1회 투여)	300mg (4주 간격)

이 약은 단독으로 또는 국소 코르티코스테로이드와 병용으로 투여할 수 있다. 국소 칼시뉴린 저해제를 사용할 수 있으나, 얼굴, 목, 접힘 부위 및 생식기 부위 같은 문제가 되는 부위에만 사용하도록 한다.

듀피젠트 프리필드펜 제제는 성인, 청소년 및 2세 이상의 소아에게만 사용하도록 한다.(사용상의주의사항 10. 적용상의 주의사항 2)항 참조)

2. 천식

이 약은 다음의 한 가지 방법으로 피하 투여한다.

- 초회 용량으로 400 mg(200 mg을 다른 투여부위로 연속 2회) 투여 후 유지 용량으로 200 mg을 2주 간격으로 투여 혹은

- 초회 용량으로 600 mg(300 mg을 다른 투여부위로 연속 2회) 투여 후 유지 용량으로 300 mg을 2주 간격으로 투여 혹은

- 경구 코르티코스테로이드 의존성이 있거나 중등도에서 중증 아토피 피부염을 동반하고 있는 경우 초회 용량으로 600 mg(300 mg을 다른 투여부위로 연속 2회) 투여 후 유지 용량으로 300 mg을 2주 간격으로 투여

3. 비용종을 동반한 만성 비부비동염

이 약은 300 mg을 2주 간격으로 피하 투여한다.

4. 결절성 가려움 발진 (양진)

이 약은 초회 용량으로 600 mg(300 mg을 다른 투여부위로 연속 2회) 투여 후 유지 용량으로 300 mg을 2주 간격으로 투여한다.

이 약은 단독으로 또는 국소 코르티코스테로이드와 병용으로 투여할 수 있다.

결절성 가려움 발진 (양진) 치료를 위해 이 약을 24주 투여한 후에도 반응을 보이지 않는 환자에서 이 약 치료 지속 여부를 고려해야 한다.

5. 만성폐쇄성폐질환

이 약은 300 mg을 2주 간격으로 피하 투여한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 주성분 또는 이 약의 다른 성분들에 과민성이 있는 환자(3. 일반적 주의 1) 과민반응 참조)
- 2) 이 약은 급성 기관지 경련 혹은 천식 발작의 완화 목적으로 사용하지 않는다.

2. 이상사례

1) 임상시험에서의 경험

임상시험은 광범위하게 다양한 조건에서 수행되기 때문에, 임상시험에서 관찰된 약물이상반응 빈도는 다른 약물 임상시험에서의 약물이상반응 비율과 직접 비교할 수 없으며, 실제로 관찰될 비율을 반영하지 못할 수 있다.

아토피 피부염

중등도에서 중증의 아토피 피부염 성인 환자를 대상으로 한 3건의 무작위배정, 이중 눈가림, 위약대조, 다기관 임상시험(시험 1, 2 및 3으로 지칭) 및 1건의 용량 탐색 임상시험(시험 4로 지칭)을 바탕으로, 이 약의 안전성을 평가하였다. 안전성 군의 평균 연령은 38세였으며, 여성 41%, 백인 67%, 아시아인 24%, 흑인 6%로 구성되었고, 천식(48%), 알러지성 비염(49%), 음식 알러지(37%) 및 알러지성 결막염(27%)과 같은 상태가 동반되었다. 이들 4개 시험에서, 1,472명의 시험대상자가 이 약을 단독 또는 국소 코르티코스테로이드(topical corticosteroids, TCS)와 병용으로 피하투여 받았다.

중등도에서 중증의 아토피 피부염 치료제 개발 프로그램에서, 총 739명의 시험대상자가 이 약을 1년 이상 투여받았다. 시험 1, 2 및 4에서는 이 약 단독투여시의 안전성을 위약과 16주 동안 비교하였다. 시험 3에서는 이 약과 TCS 병용투여시의 안전성을 위약과 TCS 병용투여시의 안전성과 52주 동안 비교하였다.

0-16주 안전성(시험 1-4):

이 약의 16주 단독투여 임상시험(시험 1, 2 및 4)에서, 이상사례로 인해 투여를 중단한 시험대상자의 비율은 이 약 300 mg 2주 간격 투여군 및 위약군 모두 1.9%였다.

표 1은 첫 16주 투여 동안, 단독 투여군(300 mg 2주 간격) 또는 TCS 병용투여 군 각각에서 1% 이상의 발현빈도를 보이면서 각 대조군보다 더 높은 비율로 발생한 약물이상반응을 요약하였다.

표 1. 아토피 피부염 임상시험들에서 16주차까지 이 약 단독투여군 또는 TCS 병용

투여군에서 1% 이상의 발현빈도를 보이면서 각 대조군보다 더 높은 비율로 발생한 약물이상반응

	이 약 단독투여 ^a		이 약 + TCS ^b	
	이 약 300 mg 2주 간격 ^c N=529 n (%)	위약 N=517 n (%)	이 약 300 mg 2주 간격 ^c + TCS N=110 n (%)	위약 +TCS N=315 n (%)
주사부위 반응	51 (10)	28 (5)	11 (10)	18 (6)
결막염 ^d	51 (10)	12 (2)	10 (9)	15 (5)
눈꺼풀염	2 (<1)	1 (<1)	5 (5)	2 (1)
구강 헤르페스	20 (4)	8 (2)	3 (3)	5 (2)
각막염 ^e	1 (<1)	0	4 (4)	0
눈 가려움증	3 (1)	1 (<1)	2 (2)	2 (1)
기타 단순 헤르페스 감염 ^f	10 (2)	6 (1)	1 (1)	1 (<1)
안구 건조	1 (<1)	0	2 (2)	1 (<1)

^a 시험 1, 2 및 4의 통합 분석

^b 시험 3 분석(TCS 병용 투여군)

^c 0주에는 이 약 600 mg을, 이후 매 2주마다 300 mg을 투여함.

^d 결막염은 결막염, 알러지성 결막염, 세균성 결막염, 바이러스성 결막염, 거대유두 결막염, 눈 자극감 및 눈 염증을 포함.

^e 각막염은 각막염, 궤양성 각막염, 알러지성 각막염, 아토피성 각결막염, 및 눈 단순 포진을 포함.

^f 기타 단순 헤르페스 감염은 단순 포진, 생식기 포진, 외이도성 단순 포진 및 헤르페스 바이러스 감염을 포함하고 포진상 습진은 제외함.

아토피성 손발 피부염

이 약의 안전성은 중등도에서 중증의 아토피성 손발 피부염이 있는 성인 및 12 - 17세의 청소년 환자 133명을 대상으로 평가되었다 (시험 11). 이들 환자에서 이 약의 16주간의 안전성 프로파일은 중등도에서 중증의 아토피 피부염이 있는 성인 및 6개월 이상의 소아 환자를 대상으로 한 시험의 안전성 프로파일과 일치했다.

52주 안전성(시험 3):

이 약과 TCS 병용투여 임상시험(시험 3)에서, 이상사례로 인해 투여를 중단한 시험 대상자의 비율은 위약군 7.6%, 이 약 300 mg 2주 간격 투여군 1.8%이었다. 이 약 투여군에서 2명이, 아토피 피부염(1명) 및 박리성 피부염(1명)의 약물이상반응으로 투여를 중단하였다.

천식

중등도에서 중증의 천식 성인 및 청소년 환자 2,888명을 대상으로 한 3건의 무작위 배정, 위약대조, 다기관 임상시험(천식 시험 1, 2 및 3으로 지칭)을 바탕으로, 24 - 52주간 이 약의 안전성을 평가하였다. 이 중, 2,678명은 중간 용량 내지 고용량 흡입 코르티코스테로이드와 추가 조절제(천식 시험 1, 2)를 정기적으로 사용했음에도 불구하고 임상시험 등록 전 해에 1회 이상의 심한 천식 악화를 경험했던 환자들이었다. 고용량 흡입 코르티코스테로이드와 2개까지의 추가 조절제를 병용중인 경구 코르티코스테로이드 의존성 천식 환자 총 210명이 임상에 등록되었다(천식 시험 3). 안전성 평가군(천식 시험 1, 2)의 연령은 12-87세로, 그 중 63 % 는 여성이고 82 % 는 백인이었다. 이 약 초회 용량 400 mg 혹은 600 mg 투여 후 유지 용량으로 200 mg 혹은 300 mg을 2주 간격으로 피하 투여했다.

천식 시험 1, 2에서, 이상사례로 인해 치료를 중단한 비율은 위약군에서 4%, 이 약 200 mg 2주간격 투여군 3%, 이 약 300 mg 2주간격 투여군 6% 였다.

천식 시험 1, 2 중 이 약 단독투여군에서 최소 1% 이상의 발현빈도를 보이면서 위약 대조군 보다 높은 비율로 발생한 약물이상반응은 표 2와 같다.

표 2. 천식 시험 1, 2 중 이 약 단독투여군에서 1% 이상의 발현빈도를 보이면서 위약 대조군보다 더 높은 비율로 발생한 약물이상반응(6개월 안전성 평가)

천식 시험 1, 2

	이 약 200 mg 2주 간격 N=779 n (%)	이 약 300 mg 2주 간격 N=788 n (%)	위약 N=792 n (%)
주사 부위 반응 ^a	111(14)	144(18)	50(6)
구강 인두 통증	13(2)	19(2)	7(1)
호산구 증가증 ^b	17(2)	16(2)	2(<1)

^a 주사 부위 반응은 홍반, 부종, 가려움증, 통증 및 염증을 포함한다.

^b 호산구 증가증은 혈중 호산구 수가 3,000 cells/ μ L 이상이거나, 연구자에 의해 이 이상사례로 보고된 경우로 정의되었다. 이 중 심각한 호산구 수치에 해당하는

사람은 없었다.(3. 일반적 주의 3) 호산구성 상태 참조)

주사부위 반응은 초회 투여 시 매우 흔한 반응이다.

이 약의 52주간의 안전성 프로파일은 24주에서 관찰된 안전성 프로파일과 전반적으로 일관된 결과를 보였다.

비용종을 동반한 만성 비부비동염

비용종을 동반한 만성 비부비동염 성인 환자 722명을 대상으로 한 2건의 무작위배정, 위약 대조, 다기관 임상시험(비부비동염 시험 1, 2)을 바탕으로, 24-52주간 이 약의 안전성을 평가하였다. 안전성 평가는 2건의 임상시험의 첫 24주간 자료로 구성되었다.

안전성 통합 자료에서 이상사례로 인해 투여를 중단한 시험대상자의 비율은 위약군 5%, 이 약 300mg 2주 간격 투여군 2%였다.

표 3은 비부비동염 시험 1, 2 중 이 약 투여군에서 1% 이상의 발현빈도를 보이면서 각 대조약군보다 더 높은 비율로 발생한 약물이상반응을 요약하였다.

표 3. 비부비동염 시험 1, 2 중 이 약 투여군에서 1% 이상의 발현빈도를 보이면서 각 대조약군보다 더 높은 비율로 발생한 약물이상반응(24주 안전성 평가)

	이 약 300 mg 2주 간격 N=440 n(%)	위약 N=282 n(%)
주사 부위 반응 ^a	28 (6%)	12 (4%)
결막염 ^b	7 (2%)	2 (1%)
관절통	14 (3%)	5 (2%)
위염	7 (2%)	2 (1%)
불면증	6 (1%)	0 (<1%)
호산구증가증	5 (1%)	1 (<1%)
치통	5 (1%)	1 (<1%)

^a 주사 부위 반응 군집에는 주사 부위 반응, 동통, 멍, 부종이 포함된다.

^b 결막염 군집에는 결막염, 알러지성 결막염, 세균성 결막염, 바이러스성 결막염, 거대유두결막염, 눈 자극감 및 눈 염증이 포함된다.

결절성 가려움 발진 (양진)

결절성 가려움 발진 (양진) 성인 환자 309명을 대상으로 한 2건의 무작위배정, 이중 눈가림, 위약대조, 다기관 임상시험(결절성 가려움 발진 (양진) 시험 1, 2)을 바탕으로, 24주간 이 약의 안전성을 평가하였다. 안전성 평가는 2건의 임상시험의 24주 치

료 및 12주 추적기간의 자료로 구성되었다.

안전성 통합 자료에서 이상사례로 인해 투여를 중단한 시험대상자의 비율은 위약군 3%, 이 약 300 mg 2주 간격 투여군 0%였다.

표 4는 결절성 가려움 발진 (양진) 시험 1, 2 중 이 약 투여군에서 1% 이상의 발현 빈도를 보이면서 각 대조약군보다 더 높은 비율로 발생한 약물이상반응을 요약하였다.

표 4. 결절성 가려움 발진 (양진) 시험 1, 2 중 이 약 투여군에서 1% 이상의 발현 빈도를 보이면서 각 대조약군보다 더 높은 비율로 발생한 약물이상반응(안전성 평가)

	이 약 300 mg 2주 간격	위약
	N=152	N=157
	n(%)	n(%)
결막염 ^a	6 (4%)	2 (1%)

^a결막염 군집에는 결막염, 알러지성 결막염, 세균성 결막염, 바이러스성 결막염, 거대유두결막염, 눈 자극감 및 눈 염증이 포함된다. 결절성 가려움 발진 (양진) 프로그램에서 이 약 투여군 군집에서 관찰된 사례는 결막염 및 알러지성 결막염이다.

만성폐쇄성폐질환

만성폐쇄성폐질환 성인 환자 1872명을 대상으로 한 2건의 무작위배정, 이중눈가림, 다기관, 평행군, 위약대조 임상시험(만성폐쇄성폐질환 시험 1, 2)을 바탕으로, 52주간 이 약의 안전성을 평가하였다. 두 임상시험에서 환자들은 이 약 300 mg 2주 간격 투여 또는 이에 상응하는 위약을 투여받도록 무작위 배정되었다.

이상사례로 인해 투여를 중단한 환자의 비율은 위약군 3.0%, 이 약 300 mg 2주 간격 투여군 3.4%였다.

표 5는 만성폐쇄성폐질환 시험 1, 2 중 이 약 투여군에서 2% 이상의 발현 빈도를 보이면서 각 대조약군보다 더 높은 비율로 발생한 약물이상반응을 요약하였다.

표 5. 만성폐쇄성폐질환 시험 1, 2 중 이 약 투여군에서 2% 이상의 발현 빈도를 보이면서 각 대조약군보다 더 높은 비율로 발생한 약물이상반응 (안전성 평가)

	이 약 300 mg 2주 간격	위약
	N=938	N=934
	N (%)	N (%)
각종 주사 부위 반응 ^a	23 (2.5%)	4 (0.4%)

^a 각종 주사 부위 반응에는 주사 부위 반응, 홍반, 멍, 경화, 발진, 통증, 피부염, 소양증이 포함된다.

특정 약물이상반응

① 결막염 및 각막염

아토피 피부염 52주 병용투여 시험(시험 3) 중 결막염은 이 약 300 mg 2주 간격 투여 및 국소 코르티코스테로이드(topical corticosteroid, 이하 TCS) 병용투여 군에서 16%(100명-년 중 20건), 위약 및 TCS 병용투여 군에서 9%(100명-년 중 10건)로 보고되었다. 이 약의 아토피 피부염 16주 단독투여 시험(시험 1, 2 및 4) 중 각막염은 이 약 투여군에서 <1%(100명-년 중 1건), 위약군에서 0%(100명-년 중 0건)로 보고되었다. 아토피 피부염의 이 약 및 TCS 52주 병용투여 시험(시험 3) 중, 각막염은 이 약 및 TCS 병용투여 군에서 4%(100명-년 중 12건), 위약 및 TCS 병용투여 군에서 0%(100명-년 중 0건)로 보고되었다. 결막염 또는 각막염이 있는 시험대상자들 대부분이 회복되었거나 치료 기간 동안 회복 중이었다. 장기 공개연장 임상시험(시험 9)에서 각각 결막염 및 각막염의 발생 비율은 기존 임상시험(시험 3)과 유사하였다. 천식 및 만성폐쇄성폐질환 시험대상자에서의 결막염 및 각막염 발생 빈도는 낮았고, 이 약 투여군 및 위약 투여군 간 유사하였다. 비용종을 동반한 만성 비부비동염 및 결절성 가려움 발진 (양진) 시험대상자에서 결막염 발생 빈도는 낮았지만, 이 약 투여군에서의 발생 빈도가 위약 투여군보다 높았다. 비용종을 동반한 만성 비부비동염 또는 결절성 가려움 발진 (양진) 개발 프로그램에서 각막염은 보고되지 않았다.(3. 일반적 주의 2) 결막염 및 각막염 참조)

② 포진상 습진 및 대상포진

아토피 피부염 임상에서 포진상 습진의 비율은 위약군과 이 약 투여군에서 유사하였다.

대상포진은 아토피 피부염 환자 대상 16주 단독투여 시험 중 이 약 투여군에서 <0.1%(100명-년 중 <1건), 위약군에서 <1%(100명-년 중 1건)로 보고되었다. 52주 병용투여 시험 중, 이 약 및 TCS 병용투여 군에서 1%(100명-년 중 1건), 위약 및 TCS 병용투여 군에서 2%(100명-년 중 2건)로 보고되었다. 천식 시험대상자에서의 대상포진 발생 빈도는 이 약 투여군 및 위약 투여군 간 유사하였다. 비용종을 동반한 만성 비부비동염 시험대상자에서 대상포진 또는 포진상 습진은 보고되지 않았다.

③ 과민반응

과민반응은 이 약을 투여 받은 시험대상자의 1%미만에서 보고되었다. 여기에는 혈관 부종, 혈청병 반응(serum sickness reaction), 혈청병-유사 반응(serum sickness-like reaction), 전신성 두드러기, 발진 및 결절성 홍반 및 아나필락시스가 포함되었다.(1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 및 3. 일반적 주의 1) 과민반응 참조)

④ 호산구

위약을 투여 받은 시험대상자에 비해, 이 약을 투여 받은 아토피 피부염, 천식, 비용종을 동반한 만성 비부비동염, 만성폐쇄성폐질환 시험대상자에서 베이스라인 대비 호산구 수치의 초기 상승정도가 더 높았다. 아토피 피부염 임상 시험 대상자의 베이스라인 대비 4주의 혈중 호산구의 평균 증가값 및 중앙 증가값은 각각 100 cells/ μ L

및 0 cells/ μ L였다. 천식 시험대상자의 베이스라인 대비 4주의 혈중 호산구의 평균 증가값 및 중앙 증가값은 각각 130cells/ μ L 및 10cells/ μ L였다. 비용종을 동반한 만성 비부비동염 시험대상자의 베이스라인 대비 16주의 혈중 호산구의 평균 증가값 및 중앙 증가값은 각각 150cells/ μ L 및 50cells/ μ L였다. 결절성 가려움 발진 (양진) 시험대상자에서는 위약을 투여받은 시험대상자에 비해 평균 혈중 호산구의 증가는 관찰되지 않았다(결절성 가려움 발진 (양진) 시험 1, 2). 만성폐쇄성폐질환에서 이 약을 투여 후 발생한 호산구 증가증 (≥ 500 cells/ μ L)은 위약군에 비해 이 약 투여군에서 높았고, 임상 증상과 관련된 증례는 없었다.

아토피 피부염, 천식, 비용종을 동반한 만성 비부비동염 적응증에서, 이 약을 투여 후 발생한 호산구 증가증 (≥ 500 cells/ μ L)의 발생률은 이 약 투여군과 위약군에서 유사하였다. 결절성 가려움 발진 (양진)에서 이 약을 투여한 후 발생한 호산구 증가증 (≥ 500 cells/ μ L)의 발생률은 위약 투여군에서보다 이 약 투여군에서 낮았다. 치료로 인한 호산구 증가증(≥ 5000 cells/ μ L)은 이 약 투여군 2% 미만, 위약 투여군 0.5% 미만에서 보고되었다. 호산구 수치는 시험 기간 동안 베이스라인 수준으로 감소하였다(시험 1, 시험 2, 시험 4, 천식시험 1, 천식시험 2, 비부비동염 시험 1, 비부비동염 시험 2, 결절성 가려움 발진 (양진) 시험 1, 결절성 가려움 발진 (양진) 시험 2, 만성폐쇄성폐질환 시험 1, 만성폐쇄성폐질환 시험 2). 호산구 수는 천식 환자를 대상으로 한 공개 연장 임상시험 기간 동안 베이스라인 미만으로 계속 감소하였다.(3. 일반적 주의 3) 호산구성 상태 참조)

시험 10에서 치료로 인한 호산구 증가증($\geq 5,000$ cells/ μ L)이 이 약 투여군의 8.4%, 위약 투여군의 0%에서 보고되었으며, 투여 기간 종료 시 호산구 수 중앙값이 베이스라인 미만으로 감소하였다.

⑤ 심혈관계

천식 시험대상자를 대상으로 한 1년간의 위약 대조 임상시험(천식 시험 2)에서, 심혈관 혈전색전증(심혈관성 사망, 비치명적 심근경색증, 비치명적 뇌졸중)은 이 약 200 mg을 2주 간격 투여한 군에서 1명 (0.2%), 이 약 300 mg을 2주 간격 투여한 군에서 4명(0.6%), 그리고 위약군에서 2명(0.3%)이 보고되었다.

아토피 피부염 시험대상자를 대상으로 한 1년간의 위약 대조 임상시험(시험 3)에서, 심혈관 혈전색전증(심혈관성 사망, 비치명적 심근경색증, 비치명적 뇌졸중)은 이 약 300 mg + TCS 2주 간격 병용투여한 군에서 1명(0.9%), 이 약 300 mg 과+TCS 1주 간격 병용투여한 군에서 0명(0.0%), 그리고 위약+TCS 병용투여군에서 1명(0.3%)이 보고되었다.

비용종을 동반한 만성 비부비동염 시험대상자를 대상으로 한 24주간의 위약 대조 임상시험(비부비동염 시험 1)에서, 심혈관 혈전색전증(심혈관성 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중)은 이 약 투여군에서 1명(0.7%), 위약군에서 0명(0.0%) 보고되

었다. 비용종을 동반한 만성 비부비동염 시험대상자를 대상으로 한 1년간의 위약 대조 임상시험(비부비동염 시험 2)에서, 심혈관 혈전색전증(심혈관성 사망, 비치명적 심근경색증, 비치명적 뇌졸중)은 모든 치료군에서 보고되지 않았다.

⑥ 감염

아토피 피부염, 천식, 비용종을 동반한 만성 비부비동염, 결절성 가려움 발진 (양진), 만성폐쇄성폐질환에서 중대한 감염 발생률은 이 약 투여군과 위약군 간에 유사했다. 아토피 피부염 임상시험의 일차 안전성 통합 자료에서 위약과 비교하여 이 약에 대한 감염 또는 중대한 감염의 전체 발생률 증가는 관찰되지 않았다. 16주 단일요법 임상시험 일차 안전성 통합 자료에서, 중대한 감염은 이 약 투여군의 0.5% 및 위약군의 1.0%에서 보고되었다. 52주 시험 3에서, 중대한 감염은 이 약 투여군의 0.2% 및 위약군의 0.6%에서 보고되었다.

천식 임상시험의 안전성 통합 자료에서 위약과 비교하여 이 약 투여 시 감염의 전체 발생률 증가는 관찰되지 않았다. 24주 안전성 통합 자료에서 중대한 감염은 이 약 투여군의 1.0% 및 위약군의 1.1%에서 보고되었다. 52주 천식 임상시험 2에서, 중대한 감염은 이 약 투여군의 1.3% 및 위약군의 1.4%에서 보고되었다.

비용종을 동반한 만성 비부비동염 임상시험의 안전성 통합 자료에서 위약과 비교하여 이 약 투여 시 감염의 전체 발생률 증가는 관찰되지 않았다. 24주 안전성 통합 자료에서 중대한 감염은 이 약 투여군의 0.7% 및 위약군의 1.1%에서 보고되었다. 52주 비용종을 동반한 만성 비부비동염 시험 2에서, 중대한 감염은 이 약 투여군의 1.3% 및 위약군의 1.3%에서 보고되었다.

결절성 가려움 발진 (양진) 임상시험의 안전성 통합 자료에서 위약과 비교하여 이 약 투여 시 감염의 전체 발생률 증가는 관찰되지 않았다. 안전성 통합 자료에서 중대한 감염은 이 약 투여군의 1.3% 및 위약군의 1.3%에서 보고되었다.

만성폐쇄성폐질환 임상시험의 안전성 통합 자료에서 위약과 비교해 이 약 투여 시 감염의 전체 발생률에서의 증가는 관찰되지 않았다. 중대한 감염은 이 약 투여군의 4.9% 및 위약군의 4.8%에서 보고되었다.

2) 소아 집단

아토피 피부염

청소년 환자(12-17세)

12-17세의 중등도에서 중증의 아토피 피부염 환자 250 명을 대상으로 한 임상시험에서 이 약의 안전성이 평가되었다(시험 6). 해당 환자들에서의 이 약의 16주간의 안전성 프로파일은 성인 아토피 피부염 환자를 대상으로 한 임상시험의 안전성 프로파일과 유사하였다.

소아 환자(6-11세)

6-11세의 중증의 아토피 피부염 환자 367명을 대상으로 한 임상시험에서 이 약과

TCS 병용투여시의 안전성이 평가되었다(시험 8). 해당 환자들에서의 이 약과 TCS 병용투여시 16주간의 안전성 프로파일은 성인 및 청소년 아토피 피부염 환자를 대상으로 한 임상시험의 안전성 프로파일과 유사하였다.

소아 환자(6개월-5세)

6개월-5세의 중등도에서 중증의 아토피 피부염 환자 161명을 대상으로 한 임상시험에서 이 약과 TCS의 병용투여시의 안전성이 평가되었다(시험 10). 해당 환자들에서의 이 약과 TCS 병용투여시 16주간의 안전성 프로파일은 성인 및 6-17세의 소아 아토피 피부염 환자를 대상으로 한 임상시험의 안전성 프로파일과 유사하였다.

3) 장기 안전성

아토피 피부염

성인

이 약과 TCS 병용투여시의 52주 안전성 프로파일은 16주에 관찰된 안전성 프로파일과 일치하였다. 중등도에서 중증의 아토피피부염 성인환자 대상 공개 연장시험(시험 9)에서 최소 52주 완료한 2,254명, 최소 100주 완료한 1,224명, 최소 148주까지 완료한 561명 및 최소 260주까지 완료한 179명을 포함해서 총 2,677명의 성인 아토피 피부염 환자의 장기안전성을 평가하였다. 시험 9의 대부분의 시험대상자(99.7%)는 매주 이 약 300mg을 투여 받았다. 이 임상시험에서 최대 5년까지 관찰된 장기 안전성 프로파일은 이전 임상시험에서 관찰된 이 약의 안전성 프로파일과 전반적으로 일치하였다.

청소년 환자(12-17세)

12-17세의 중등도에서 중증의 아토피 피부염 환자를 대상으로 한 공개 연장 임상시험에서 이 약의 안전성이 평가되었다(시험 7). 해당 환자들에서의 이 약의 52주간의 안전성 프로파일은 시험 6에서 16주간 관찰된 안전성 프로파일과 유사하였다. 청소년에게 관찰된 이 약의 장기 안전성 프로파일은 성인 아토피 피부염 환자들의 결과와 일관된 결과를 보였다.

소아 환자(6-11세)

6-11세의 아토피 피부염 환자 368명을 대상으로 한 공개 연장 임상시험에서 이 약과 TCS 병용투여시의 장기 안전성이 평가되었다(시험 7). 해당 환자들 중 110명(30%)이 시험 등록 시점에 중등도 아토피 피부염, 72명(20%)이 중증 아토피 피부염 환자였다. 이 약과 TCS 병용투여시 52주간의 안전성 프로파일은 시험 8에서 16주간 관찰된 안전성 프로파일과 유사하였다. 소아에게 관찰된 이 약과 TCS 병용투여시의 장기 안전성 프로파일은 성인 및 청소년 아토피 피부염 환자들의 결과와 일치하였다.

소아 환자(6개월-5세)

6개월-5세의 아토피 피부염 환자 180명을 대상으로 한 공개 연장 임상시험에서 이

약과 TCS 병용투여시의 장기 안전성이 평가되었다(시험 7). 이 약과 TCS 병용투여시 52주간의 안전성 프로파일은 시험 10에서 16주간 관찰된 안전성 프로파일과 유사하였다. 6개월-5세의 소아에서 관찰된 이 약과 TCS 병용투여시의 장기 안전성 프로파일은 성인 및 6-17세의 소아 아토피 피부염 환자들의 결과와 일치하였다.

천식

성인 및 청소년 환자(12-17세)

12세 이상의 중등도에서 중증의 천식 환자 2,282명을 대상으로 한 공개 연장 시험(천식 시험 4)에서 이 약의 장기 안전성을 평가하였다. 해당 환자들은 최대 96주간 추적 관찰되었으며, 이 약의 누적 노출은 3,169환자-년이었다. 천식 시험 4에서 이 약의 안전성 프로파일은 52주간 관찰된 안전성 프로파일과 일치하였다. 추가적인 약물이상반응은 관찰되지 않았다.

비용종을 동반한 만성 비부비동염

이 약의 52주간의 안전성 프로파일은 24주간 관찰된 안전성 프로파일과 전반적으로 일치하였다.

4) 면역원성

다른 모든 치료용 단백질과 마찬가지로, 이 약은 잠재적 면역원성이 있을 수 있다. 항체 형성 검출은 분석법의 민감도 및 특이성에 매우 의존적이다. 또한, 분석시험에서 관찰된 항체(중화 항체 포함) 양성 발생률은 분석방법, 샘플 취급, 샘플 수집 시점, 개별 환자의 병용약물 및 기저질환과 같은 몇몇 요인들에 의해 영향을 받는다. 따라서 아래에 기술되는 이 약에 대한 항체 발생률을 다른 시험에서의 항체 발생률 또는 다른 약물에 대한 항체 발생률과 비교하는 것은 오인될 소지가 있다.

이 약 300 mg을 52주 동안 2주 간격으로 투여 받은 아토피 피부염 혹은 천식 혹은 비용종을 동반한 만성 비부비동염 시험대상자의 약 5%에서 이 약에 대한 항체가 발생하였다. 약 2%는 지속적인 항약물항체(Anti-Drug Antibody, ADA) 반응을 나타냈으며, 약 2%는 중화항체를 보유하였다. 최대 52주간 이 약 200 mg을 2주 간격으로, 200 mg을 4주 간격으로 또는 300 mg을 4주 간격으로 투여 받은 아토피 피부염 소아(6개월-11세) 시험대상자, 이 약 100 mg을 2주 간격으로 또는 200 mg을 2주 간격으로 투여 받은 천식 소아(6-11세) 시험대상자 및 24주간 이 약 300 mg을 2주 간격으로 투여 받은 결절성 가려움 발진 (양진) 성인 시험대상자에서 유사한 결과가 관찰되었다.

이 약 200 mg 혹은 300 mg을 16주 동안 2주 간격으로 투여 받은 아토피 피부염 시험 청소년대상자의 약 16%에서 이 약에 대한 항체가 발생하였다. 약 3%는 지속적인 ADA 반응을 나타냈으며, 약 5%는 중화항체를 보유하였다.

이 약 200 mg을 52주 동안 2주 간격으로 투여 받은 천식 시험대상자의 약 9%에서 이 약에 대한 항체가 발생하였다. 약 4%는 지속적인 ADA 반응을 나타냈으며, 약

4%는 중화항체를 보유하였다.

이 약 300 mg을 52주 동안 2주 간격으로 투여 받은 만성폐쇄성폐질환 시험대상자의 8.4%에서 이 약에 대한 항체가 발생하였다. 2.6%는 지속적인 ADA 반응을 나타냈으며, 3%는 중화항체를 보유하였다.

연령이나 모집군에 상관없이 위약군 시험대상자들의 최대 4%는 이 약에 대한 항체에 양성을 나타내었다. 약 2%는 지속적인 ADA 반응을 나타냈으며, 약 1%는 중화항체를 보유하였다.

이 약을 투여받은 시험대상자와 위약을 투여받은 시험대상자에서 확인된 항체 역가는 대체로 낮았다. 이 약을 투여 받은 시험대상자에서의 높은 항체 역가 발생은 이 약에 대한 낮은 혈청 농도와 연관되었다.(12. 전문가를 위한 정보 2) 약동학적 정보 참조)

높은 항체 역가를 보인 2명의 성인 시험대상자는 이 약을 투여 받던 중 혈청병 또는 혈청병 유사반응을 보였다.(3. 일반적 주의 1) 과민반응 참조)

5) 시판 후 조사

시판 후 다음 이상사례가 보고되었다. 이상사례는 자발적으로 보고되었으므로 발현 빈도는 ‘알 수 없음’이다.(이용 가능한 자료로부터 추정할 수 없음)

- 면역계 장애: 혈관부종
- 피부 및 피하조직 장애: 안면발진
- 근골격 및 결합조직 장애: 관절통
- 눈 장애: 각막염, 궤양성 각막염

3. 일반적 주의

1) 과민반응

임상시험에서 이 약을 투여 받은 시험대상자의 1% 미만에서 혈관 부종, 전신성 두드러기, 발진, 결절성 홍반, 그리고 혈청병 또는 혈청병 유사반응을 포함한 과민반응이 보고되었다. 2명의 시험대상자는 이 약에 대한 높은 항체 역가와 관련된 혈청병 또는 혈청병 유사반응을 경험하였다. 1명의 천식 시험대상자는 아나필락시스를 경험하였다.(2. 이상사례 중 2) 면역원성 참조) 임상적으로 유의한 과민반응이 발생한 경우, 이 약의 투여를 중단하고 적절한 치료를 시작한다.(2. 이상사례 중 1) 임상시험에서의 경험 참조)

2) 결막염 및 각막염

주로 아토피 피부염 환자에서 이 약 투여 시 결막염 및 각막염 관련 이상사례가 보고되었다. 일부 환자는 결막염 또는 각막염 관련 시각 장애(예: 시야 흐림)를 보고하였다.(2. 이상사례 1) 임상시험에서의 경험 참조)

환자들에게 눈 증상이 새로 발생하거나 악화될 경우 의료진에게 알리도록 권고한다.

표준 치료 후 해소되지 않는 결막염이 발생하거나 각막염을 시사하는 징후 및 증상이 발생한 이 약 투여 환자는 적절한 안과 검사를 받아야 한다.(2. 이상사례 1) 임상 시험에서의 경험 참조)

3) 호산구성 상태

천식 치료중인 환자들은 호산구성 폐렴 또는 호산구성 육아종증 다발혈관염과 일치하는 혈관염의 임상적 특징을 보이고 종종 전신성 코르티코스테로이드 치료를 해야 하는, 심각한 전신성 호산구증을 나타낼 수 있다. 이러한 증상은 경구 스테로이드 감량과 관련이 있을 수 있다. 의료진들은 혈관성 발진, 폐 증상의 악화, 심장 합병증 및/또는 호산구증 환자의 신경병증에 주의해야한다. 호산구성 폐렴 사례가 천식 시험의 성인 대상자에게서 보고되었고, 호산구성 육아종증 다발혈관염과 일치하는 혈관염 사례가 천식 시험 및 비용종을 동반한 만성 비부비동염 시험에서 천식을 동반한 성인 대상자에게서 보고되었다. 이 약과 해당 상태들 간의 인과관계는 아직 확립되지 않았다.

4) 천식 또는 만성폐쇄성폐질환의 급성 증상 혹은 급성 질병 악화

이 약은 천식 또는 만성폐쇄성폐질환의 급성 증상 혹은 급성 악화에 투여해서는 안 된다. 급성 기관지 경련 혹은 천식 발작 환자에게 이 약을 투여해서는 안 된다. 이 약 투여 개시 이후 천식이 조절되지 않거나 악화된다면 전문가의 자문을 구해야 한다.

5) 코르티코스테로이드 용량의 감량

이 약의 치료 개시와 함께 전신, 국소 혹은 흡입 코르티코스테로이드의 투여를 갑자기 중단해서는 안 된다. 필요 시, 코르티코스테로이드의 감량은 점진적으로 의사의 직접적인 감독 하에 이루어져야 한다. 코르티코스테로이드 감량은 전신성 금단증상 및/또는 전신성 코르티코스테로이드 치료에 의해 억제되었던 증상의 출현과 관련 있을 수 있다.

6) 천식이 동반된 환자

동반천식이 있는 아토피 피부염 또는 비용종을 동반한 만성 비부비동염 환자에게 의사와의 상담 없이 천식 치료를 조절하거나 중단하지 않도록 권고한다.

7) 기생충 감염

기생충 감염이 있는 환자는 임상시험에 포함되지 않았다. 기생충 감염에 대한 면역 반응에 이 약이 영향을 미치는지 여부는 알려져 있지 않다.

이 약의 투여 개시 전에 기존에 기생충이 감염된 환자는 치료한다. 만약 환자가 이 약을 투여 받는 동안 감염되고 기생충약에 대한 반응이 없는 경우, 감염이 치료될 때까지 이 약의 투여를 중단한다.

4. 상호작용

1) 생백신

이 약 투여 중 생백신을 투여하지 않는다.

2) 사백신

아토피 피부염 시험대상자를 대상으로 이 약 300 mg을 1주 간격(권장 빈도의 2배)으로 16주 동안 투여하는 1개의 임상시험에서 백신에 따른 면역반응을 평가하였다. 이 약 투여 12주 후, 시험대상자들에게 디프테리아 파상풍 백일해(Tdap) 백신(Adacel[®]) 및 수막구균 다당류 백신(Menomune[®])을 투여하였다. 투여 4주 후 파상풍 독소이드 및 수막구균 다당류 혈청형 C에 대한 항체반응을 평가하였다. Tdap 백신 및 수막구균 다당류 백신 모두에 대한 항체반응은 위약군과 이 약 투여군에서 유사하였다. Adacel[®] 및 Menomune[®] 백신의 다른 활성성분에 대한 면역반응은 평가되지 않았다.

3) 약물 상호작용 연구

이 약은 병용 약물의 약동학에 영향을 미치지 않을 것으로 예상된다. 집단 분석에 따르면, 중등도-중증 천식 환자에서 일반적으로 병용되는 약물은 이 약의 약동학에 영향이 없었다.

CYP450 기질과의 상호작용

미다졸람(CYP3A4에 의해 대사), 와파린(CYP2C9에 의해 대사), 오메프라졸(CYP2C19에 의해 대사), 메토프롤롤(CYP2D6에 의해 대사) 및 카페인(CYP1A2에 의해 대사)의 약동학에 대한 이 약의 영향은 아토피 피부염 시험대상자 12-13명을 대상으로 한 연구에서 평가되었다(초회 용량 600 mg 피하투여 후 6주동안 매주 300 mg 피하투여). 임상적으로 의미있는 AUC의 변화는 관찰되지 않았다. 관찰된 가장 큰 영향은 메토프롤롤(CYP2D6에 의해 대사)의 AUC가 29% 증가하였다.

5. 임부, 수유부 및 가임여성에 대한 투여

1) 임부

이 약에 대한 임신부에서의 증례 보고 및 증례 연구에서 이 약과 연관된 주요 선천적 결손, 유산, 산모 혹은 태아의 부정적인 결과에 대한 위험은 밝혀진바 없다.

사람 면역글로불린G(IgG)는 태반 장벽을 통과하는 것으로 알려져 있다. 그러므로 이 약은 모체에서 태아로 전달될 수 있다. 임신 중 천식과 관련된 모체 및 태아에 대한 유해영향이 있다. 임신한 원숭이들에게 IL-4R α 에 대한 동종 항체를 최고권장인체용량(maximum recommended human dose, MRHD)의 10배까지의 용량으로 기관 발생기부터 출산까지 매주 피하투여한 강화된 출산 전/후 발달 독성시험 결과, 이들에서 태어난 자손에서 유해한 영향은 관찰되지 않았다. 적응증 집단에서 주요 출생 결함 및 유산의 배경(background) 위험은 알려져 있지 않다. 모든 임신은 선천성 결함, 유산 및 다른 유해한 결과의 배경 위험성이 있다.

질병 관련 모체 및/또는 배아-태아 위험도

제대로 조절되지 않거나 중등도로 조절되는 천식동반 여성의 경우, 산모에서의 자간전증, 신생아에서의 임신주수 보다 작거나, 조숙증, 저체중의 위험이 증가한다는 근거가 있다. 천식 조절 정도는 임신부에서 면밀히 관찰되어야 하며, 필요 시 최선의 조절을 유지하기 위해 치료를 조정해야 한다.

동물시험 결과

강화된 출생 전/후 발달 독성 연구에서, 임신한 사이노몰구스 원숭이들에게 기관 형성 시작부터 분만 때까지 매주 피하로 MRHD의 10배까지(100mg/kg/주 기준) 투여하였다. 출생부터 생후 6개월까지의 영아에서 태아 독성이나 기형, 혹은 형태학적, 기능적 또는 면역학적 발달에 대한 치료 관련 유해 영향이 관찰되지 않았다.

2) 수유

이 약이 모유 중 존재하는 지 여부, 모유수유 영아에 미치는 영향 또는 모유 생산에 미치는 영향에 대한 정보는 없다. 산모의 IgG는 모유에 존재하는 것으로 알려져 있다. 모유수유 영아에서의 국소 위장관계 영향 및 이 약에 의한 제한적인 전신 노출의 영향은 알려져 있지 않다. 모유수유의 발달 및 건강상의 이익과 함께 수유부에서 이 약의 임상적 필요성, 이 약 또는 기저의 모체 상태가 모유수유 중인 영아에게 미치는 잠재적 유해 영향을 고려해야 한다.

6. 소아에 대한 투여

아토피 피부염

6개월 이상의 중등도에서 중증의 아토피 피부염이 있는 소아 환자에서의 안전성 및 유효성이 확립되었다. 해당 연령군에서 이 약의 사용은 중등도에서 중증의 아토피 피부염이 있는 12세에서 17세의 청소년 251명이 참여한 시험 6과 중증 아토피 피부염이 있는 6세에서 11세의 소아 367명이 참여한 시험 8, 중등도에서 중증의 아토피 피부염이 있는 6개월에서 5세의 소아 162명이 참여한 시험 10에 근거한다. 6개월에서 17세의 소아/청소년 823명(청소년 275명, 6-11세 소아 368명, 6개월-5세 소아 180명)을 대상으로 진행한 공개 연장 임상시험인 시험 7 또한 이 약의 사용을 뒷받침한다. 시험 7에서 새로운 안전성 실마리 정보는 확인되지 않았다 (2. 이상사례 2) 소아 집단 참조). 중등도에서 중증의 아토피성 손발 피부염이 있는 12세에서 17세의 청소년 27명이 참여한 시험 11도 이 약의 사용을 뒷받침한다.

안전성 및 유효성은 소아, 청소년 및 성인 환자에서 전반적으로 일관되었다.(2. 이상사례 1) 임상시험에서의 경험 및 2) 소아 집단, 12. 전문가를 위한 정보 3) 임상시험 정보 참조)

6개월 미만의 소아 아토피 피부염 환자에서의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

천식

중등도에서 중증의 천식이 있는 12세에서 17세의 청소년 107명이 천식 시험 2에 참여해 이 약 200 mg(N=21) 혹은 300 mg(N=18)(혹은 이 약 200 mg에 해당하는 위약 [N=34] 혹은 300 mg[N=34])를 2주 간격으로 투여받았다. 천식 악화와 폐기능이 청소년 및 성인 모두에게 평가되었다. 200 mg 및 300 mg 2주 간격 투여군에서, 1초간 노력성 호기량(FEV₁)(12주에서의 베이스라인 대비 최소 제곱(LS) 평균 변화)의 개선이 관찰되었다(각각 0.36 L 및 0.27 L). 200 mg 2주 간격 투여군에서, 청소년 시험대상자는 성인과 일치하는 중증 악화 감소율을 보였다.

각각의 체중에 따라 계산된 각각의 용량 투여 시 성인보다 청소년에서 이 약의 노출이 더 높았다.(12. 전문가를 위한 정보 2) 약동학적 정보 참조)

청소년에서의 이상사례 프로파일은 성인과 유사하였다.(2. 이상사례 2) 소아 집단 참조)

중등도에서 중증 천식 공개 연장 시험(천식 시험 4)에 등록된 89명의 청소년 환자에서 이 약의 장기 안전성 및 유효성을 평가하였다. 이 시험에서, 최대 96주 동안 환자를 추적관찰했으며, 그 결과 이 약에 대한 누적 노출은 99환자-년이었다. 천식 시험4에서 이 약의 안전성 프로파일은 핵심 천식 시험에서 관찰된 52주간의 안전성 프로파일과 일치하였다. 추가적인 약물이상반응은 확인되지 않았다. 핵심 천식 시험에서 관찰된 악화 감소 및 폐 기능 개선을 포함한 이 약의 임상적 유익성은 이 시험에서 최대 96주까지 지속되었다.

12세 미만의 소아 천식 환자에서의 안전성 및 유효성은 아직 확립되지 않았다.

비용종을 동반한 만성 비부비동염

비용종을 동반한 만성 비부비동염은 일반적으로 소아에서 발생하지 않는다. 18세 미만의 비용종을 동반한 만성 비부비동염 소아 환자에서의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

결절성 가려움 발진 (양진)

18세 미만의 결절성 가려움 발진 (양진) 소아 환자에서의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

만성폐쇄성폐질환

만성폐쇄성폐질환은 일반적으로 소아에서 발생하지 않는다. 18세 미만의 만성폐쇄성폐질환 소아 환자에서의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

7. 고령자에 대한 투여

용량탐색 시험 및 위약 대조시험에서 이 약에 노출된 아토피성 손발 피부염을 포함한 아토피 피부염 시험대상자 1,539명 중, 71명이 65세 이상이었다. 고령자와 젊은 시험대상자 사이에 안전성 또는 유효성의 차이는 관찰되지 않았으나, 65세 이상의 고령자가 젊은 시험대상자와 다르게 반응하는지 여부를 판단하기에는 65세 이상 시

협대상자의 수가 충분하지 않았다.(12. 전문가를 위한 정보 2) 약동학적 정보 참조)
이 약에 노출된 천식 시험 대상자 1,977명 중, 240명이 65세 이상이었다. 65세 이상 고령자군에서의 안전성 및 유효성은 전체 시험군과 유사하였다.

이 약에 노출된 비용종을 동반한 만성 비부비동염 시험대상자 440명 중, 79명이 65세 이상이었다. 이 연령군에서의 유효성 및 안전성은 전체 시험 모집단과 유사하였다.

이 약에 노출된 결절성 가려움 발진 (양진) 시험대상자 152명 중, 37명이 65세 이상이었다. 이 연령군에서의 유효성 및 안전성은 전체 시험 모집단과 유사하였다. 8명의 환자가 75세 이상이었다.

이 약에 노출된 만성폐쇄성폐질환 시험대상자 1872명 중, 75세 이상 244명을 포함하여 총 1071명이 65세 이상이었다. 이 연령군에서의 유효성 및 안전성은 전체 시험 모집단과 유사하였다.

8. 신장애 및 간장애 환자에 대한 투여

신장애 또는 간장애가 이 약의 약동학에 미치는 영향에 대한 공식 시험은 없다.

9. 과량투여시의 처치

이 약의 과량투여시 특별한 치료는 없다. 과량투여한 경우, 약물이상반응의 징후나 증상에 대하여 환자를 모니터링하고 적절한 대증 치료를 즉시 실시해야 한다.

10. 적용상의 주의

1) 이 약은 피하주사로 투여한다.

2) 이 약은 의료인의 지도하에 사용한다. 프리필드펜을 이용한 피하주사방법에 대해 교육을 받은 후 환자가 자가 주사할 수 있다. 12-17세 청소년의 경우, 성인이 또는 성인의 지도 하에 이 약을 투여할 것을 권장한다. 2-11세 소아의 경우, 보호자가 이 약을 투여하여야 한다. 듀피젠트 프리필드펜은 2세 이상의 소아, 청소년 및 성인 환자에게 사용된다. 듀피젠트 프리필드주는 6개월 이상의 소아, 청소년 및 성인 환자에게 사용된다.

3) 이 약의 자가 주사에 앞서, 환자 또는 간병인에게 이 약의 준비 및 투여방법에 대해 교육한다. 아토피 피부염 및 천식 환자에 600 mg 혹은 400 mg 초회 투여를 할 경우, 각각의 300 mg 주사 2개 혹은 각각의 200 mg 주사 2개는 다른 부위에 주사한다. 허벅지 또는 복부(배꼽을 중심으로 반경 5cm를 제외하고)에 피하주사로 투여한다. 간병인이 투여해줄 경우, 상완(윗팔)에도 주사 가능하다. 매 주사마다 주사 부위를 다르게 한다.

4) 이 약을 연약한 또는 손상된 피부 또는 멍이 들어 있거나 흉터가 있는 부위에 주

사하지 않는다.

5) 이 약은 프리필드시린지가 장착된 프리필드펜이다. 주사 전 이 약을 냉장고에서 꺼내 주사침 마개를 제거하지 않은 상태로, 300mg 프리필드펜은 실온에 45분간, 200mg 프리필드펜은 실온에 30분간 둔 후 사용한다.

6) 투여 전 이 약을 육안으로 관찰하여 이물 및 변색 여부를 확인한다. 이 약은 투명에서 약간 유백색을 띠며 무색에서 옅은 노란색의 용액이 든 프리필드시린지가 장착된 프리필드펜이다. 용액 중 이물이 있거나 변색 또는 혼탁한 경우(투명에서 약간 유백색이며 무색에서 옅은 노란색이 아닌 경우) 사용해서는 안 된다.

7) 이 약은 보존제를 함유하고 있지 않으므로, 투여 후 프리필드펜에 남아있는 미사용 제품은 모두 폐기해야 한다.

8) 정해진 투여를 놓친 경우, 정해진 투여일로부터 7일 이내에 약제를 투여하도록 지시하고, 기존에 계획된 다음 투여 일정을 재개한다. 정해진 투여 일로부터 7일이 지났다면 환자에게 계획된 다음 투여 일자에 투여하도록 지시한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 이 약은 2~8 °C 에서 냉장보관한다.

2) 이 약은 빛으로부터 보호하기 위해 외부 포장 그대로 보관한다.

3) 이 약은 필요시 실온(25 °C 까지)에서 최대 14일간 보관할 수 있다. 25 °C 를 초과하여 보관하지 않는다. 일단 냉장고에서 꺼내면 14일 이내에 사용해야 하며, 그러지 못한 경우 버려야 한다.

4) 이 약을 열 또는 직사광선에 노출하지 않는다.

5) 이 약은 냉동보관하지 않으며, 열에 노출하지 않고 흔들지 않는다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보

두필루맵은 인간 단일클론 IgG4 항체로 IL-4 및 IL-13 수용체 복합체가 공유하는 IL-4R α 서브유닛에 특이적으로 결합하여 IL-4 및 IL-13 신호 전달을 억제한다. 두필루맵은 Type I 수용체를 통해 IL-4 신호전달을 억제하고, Type II 수용체를 통해 IL-4 및 IL-13 신호 전달을 억제한다.

제 2형 염증은 천식, 아토피 피부염 및 비염을 동반한 만성 비부비동염의 발병에서 중요한 요소이다. IL-4R α 를 발현하는 다양한 세포 유형(예, 비만세포, 호산구, 대식세포, 림프구, 상피세포, 간세포)과 염증 매개체 (예, 히스타민, 에이코사노이드, 류코트리엔, 사이토카인, 케모카인)가 염증에 관여한다. 두필루맵은 IL-4R α 를 차단하여 전염증성(Pro-inflammatory) 사이토카인, 케모카인, 산화질소 및 IgE의 방출을 포함하여 IL-4 및 IL-13 사이토카인-유도 염증 반응을 억제한다. 그러나 천식에서

두필루맙의 작용기전은 완전히 밝혀지지 않았다.

2) 약동학적 정보

두필루맙의 약동학은 아토피 피부염, 천식, 비용종을 동반한 만성 비부비동염, 결절성 가려움 발진 (양진) 및 만성폐쇄성폐질환 환자에서 유사하다.

① 흡수

이 약 600mg 또는 400mg을 최초 피하주사한 후, 약 1주일 후 도달한 두필루맙 피크 평균 \pm SD 농도(Cmax)는 각각 $70.1 \pm 24.1\text{mcg/mL}$ 또는 $41.8 \pm 12.4\text{mcg/mL}$ 이었다.

초회 용량으로 600mg 투여 후 1주(권장 투여 빈도의 2배) 또는 2주마다 300mg을 투여 혹은 초회 용량으로 400mg 투여 후 2주마다 200mg을 투여 혹은 부하 용량 없이 2주마다 300mg을 투여하였을 때 정상 상태 농도는 16주차에 도달하였다. 임상 시험 전반에 걸쳐, 평균 \pm SD 정상 상태 최저 농도는 300mg을 2주마다 투여한 경우 $60.3 \pm 35.1\text{mcg/mL}$ 에서 $80.2 \pm 35.3\text{mcg/mL}$, 300mg을 1주마다 투여한 경우 $173 \pm 75.9\text{mcg/mL}$ 에서 $195 \pm 71.7\text{mcg/mL}$, 200mg을 2주마다 투여한 경우 $29.2 \pm 18.7\text{mg/L}$ 에서 $36.5 \pm 22.2\text{mg/L}$ 이었다.

피하주사한 후 두필루맙의 생체 이용률은 61~64% 범위이며, 아토피 피부염, 천식, 비용종을 동반한 만성 비부비동염, 결절성 가려움 발진 (양진) 및 만성폐쇄성폐질환 환자에서 유사하다.

② 분포

추정 총 분포 용적은 약 $4.8 \pm 1.3\text{L}$ 이다.

③ 배설

두필루맙의 대사 경로는 특성화되지 않았다. 인간 단일클론 IgG4 항체로서, 두필루맙은 내인성 IgG와 동일한 방식으로 이화학적 경로를 통해 작은 펩타이드 및 아미노산으로 분해될 것으로 예상된다. 마지막 정상 상태 용량 후, 검출 한계 미만($<78\text{ng/mL}$)에 도달하는 시간의 중앙값은 300mg 2주 간격 투여군, 300mg 1주 간격 투여군 및 200mg 2주 간격 투여군에서 각각 10-12주, 13주 및 9주였다.

④ 용량 선형성

두필루맙은 용량 비례 방식보다 노출량이 더 증가하는 비선형 표적 매개 약동학을 보인다. 두필루맙 단일 투여 용량이 75mg에서 600mg으로 (즉, 권장 용량의 0.25 배에서 2 배로) 8 배 증가하였을 때 전신 노출은 30 배 증가하였다.

⑤ 특정 집단

고령자

65 세 이상의 환자에서 두필루맙의 평균 \pm SD 정상 상태 최저 농도는 300mg을 2주마다 또는 매주 투여한 경우 각각 $69.4 \pm 31.4\text{mcg/mL}$, $166 \pm 62.3\text{mcg/mL}$ 이었고, 200mg을 2주마다 투여한 경우 $39.7 \pm 21.7\text{mcg/mL}$ 이었다.

소아 환자

아토피 피부염

12-17세의 청소년 아토피 피부염 환자에서 200mg(60kg 미만) 또는 300mg(60kg 이상)을 2주마다 투여한 경우, 두필루맙의 평균 \pm SD 정상 상태 최저 농도는 54.5 ± 27.0 mcg/mL이었다.

6-11세의 소아 아토피 피부염 환자에서 200 mg(30 kg 이상)을 2주마다 투여 또는 300 mg(30 kg 미만)을 4주마다 투여한 경우, 두필루맙의 평균 \pm SD 정상 상태 최저 농도는 각각 86.0 ± 34.6 mcg/mL 및 98.7 ± 33.2 mcg/mL였다.

6개월-5세의 소아 아토피 피부염 환자에서 300 mg(15 kg 이상 30 kg 미만) 또는 200 mg(5 kg 이상 15 kg 미만)을 4주마다 투여한 경우, 두필루맙의 평균 \pm SD 정상 상태 최저 농도는 각각 110 ± 42.8 mcg/mL 및 109 ± 50.8 mcg/mL였다.

천식

총 107명의 12-17세의 청소년 천식 환자가 천식 시험 2에 등록되었다. 두필루맙의 평균 \pm SD 정상 상태 최저 농도는 300mg 또는 200mg를 2주마다 투여하였을 때 각각 107 ± 51.6 mcg/mL, 46.7 ± 26.9 mcg/mL이었다.

신장애 또는 간장애

신장애 또는 간장애가 두필루맙의 약동학에 미치는 영향에 대한 공식 시험은 수행되지 않았다.

3) 임상시험 정보

① 아토피 피부염

- 성인 환자에서의 아토피 피부염 임상시험

3개의 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 임상시험(시험 1, 2 및 3)에 18세 이상의 국소치료제로 충분히 조절되지 않는 중등도에서 중증의 아토피 피부염(AD) 성인 시험대상자 총 2,119명이 등록되었다. 질병 중증도는 중증도 척도 0~4의 AD 병변에 대한 전반적 평가에서 IGA(Investigator's Global Assessment) 점수 3점 이상, 척도 0~72의 EASI(Eczema Area and Severity Index) 점수 16점 이상 및 최소 관련 체표면적 10% 이상으로 정의되었다. 베이스라인에서, 시험대상자의 59%는 남성이었고 67%는 백인이었으며, 시험대상자의 52%는 베이스라인 IGA 점수가 3점(중등도 AD)이었고 48%는 4점(중증 AD)이었다. 베이스라인 평균 EASI 점수는 33점이었고 베이스라인 주간 평균 최고 소양증 NRS(Numeric Rating Scale)는 척도 0~10에서 7점이었다.

세 임상시험 모두에서, 이 약 투여군에 속한 시험대상자는 0주차에 이 약 600 mg을 피하주사로 투여받았고 이후 2주 간격으로 300 mg을 피하주사로 투여받았다. 단일 요법 임상시험(시험 1 및 2)에서, 시험대상자는 16주 동안 이 약 또는 위약을 투여받았다.

병용요법 임상시험(시험 3)에서, 시험대상자는 52주 동안 국소 코르티코스테로이드

(TCS)와 함께 이 약 또는 위약을 투여받았으며, 필요 시 얼굴, 목, 접합 부위 및 생식기 부위 같은 문제가 되는 부위에 국소 칼시뉴린 저해제를 투여하였다.

3개의 임상시험에서 1차 평가변수는 16주차에 IGA가 0(깨끗함) 또는 1(거의 깨끗함)이고, 베이스라인 대비 적어도 2점 개선된 시험대상자 비율의 변화로 설정되어 평가되었다. 다른 평가변수로는 EASI-75(베이스라인 대비 EASI 점수가 적어도 75% 이상 개선으로 정의) 및 가려움증 감소(16주차에 최고 소양증 NRS 측정 시 베이스라인 대비 적어도 4점 이상 개선)를 나타낸 시험대상자의 비율이 포함되었다.

16주차에서의 임상 결과 (시험 1, 2 및 3)

이 약 단일요법 임상시험(시험 1 및 2) 그리고 이 약과 TCS의 병용요법 임상시험(시험 3)의 결과가 표 6에 제시되어 있다.

표 6. TCS와 병용하거나 병용하지 않은 경우 이 약의 16주차 투여 결과 (전체분석군, FAS)

	시험1		시험2		시험3	
	이 약 300mg	위약	이 약 300mg	위약	이 약 300mg	위약
	2주 간격		2주 간격		2주 간격	
					+ TCS	+ TCS
무작위배정 시험대상자의 수(FAS) ^a	224	224	233	236	106	315
IGA 0 or 1 ^{b,c}	38%	10%	36%	9%	39%	12%
EASI-75 ^c	51%	15%	44%	12%	69%	23%
EASI-90 ^c	36%	8%	30%	7%	40%	11%
베이스라인 최고소양증 NRS score가 4점 이상인 시험대상자의 수	213	212	225	221	102	299
최고 소양증 NRS (NRS 4점 이상 개선) ^c	41%	12%	36%	10%	59%	20%

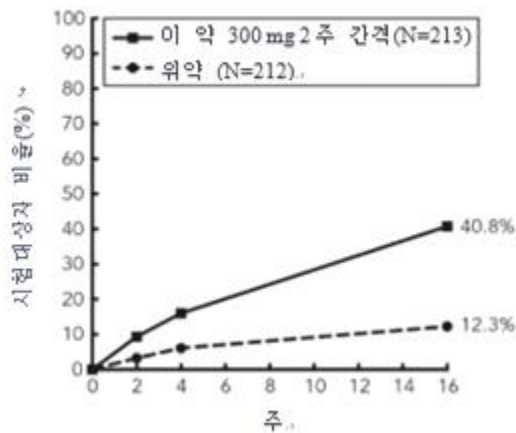
^a전체분석군(FAS)에는 무작위배정된 모든 시험대상자가 포함된다.

^b반응자는 IGA 척도 0~4에서 IGA가 0 또는 1(“깨끗함” 또는 “거의 깨끗함”)이고 2점 이상 감소한 시험대상자로 정의되었다.

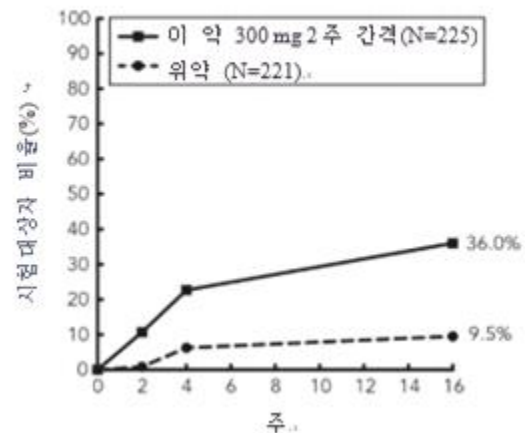
^c구제치료(rescue treatment)를 받았거나 결측 데이터가 있는 시험대상자는 비반응자로 간주되었다.

그림 1. 시험 1^a및 시험 2^a에서 최고 소양증 NRS score가 4점 이상 개선된 시험대상자의 비율 (전체분석군, FAS)^b

시험 1



시험 2



^a유효성 평가변수의 일차 분석에서 구제약을 투여받았거나 결측 데이터가 있는 시험 대상자는 비반응자로 간주되었다.

^b전체분석군(FAS)에는 무작위배정된 모든 시험대상자가 포함된다.

시험 3에서 시험대상자 421명 중 353명은 데이터 분석 시점에 52주 동안 시험약을 투여받고 있었다. 353명의 시험대상자 중에, 52주차에서의 반응자는 16주차부터 유효성을 유지한 시험대상자(예, 16주차에 이 약 IGA 0 또는 1 반응자의 53%가 52주차에도 반응자로 유지됨)와 16주차에는 비반응자였지만 차후에 치료에 반응한 시험대상자(예, 16주차에 이 약 IGA 0 또는 1 비반응자의 24%가 52주차에는 반응자가 됨)를 모두 포함한다. 이 약과 TCS의 병용요법 임상시험(시험 3)에 참여한 시험대상자 353명에 대한 보충 분석의 결과는 표 7에 제시되어 있다.

표 7. 이 약과 TCS의 병용요법에서 16주차 및 52주차 유효성 결과 (IGA 0 또는 1)

	이 약 300 mg 2주 간격	+ 위약
시험대상자 수 ^a	TCS 89	TCS 264
16주차와 52주차에 반응자 ^{b,c}	22%	7%
16주차의 반응자이면서 52주차의 비반응자	20%	7%
16주차의 비반응자 및 52주차의 반응자	13%	6%
16주차와 52주차의 비반응자	44%	80%
52주차의 전체 반응자 ^{b,c} 비율	36%	13%

^a 시험 3에서 무작위배정 후 치료를 받은 시험대상자 421명 중 68명(16%)은 데이터 분석 시점에 52주 동안 시험약을 투여받지 않았다.

^b반응자는 IGA 척도 0~4에서 IGA가 0 또는 1(“깨끗함” 또는 “거의 깨끗함”)이고 2점 이상 감소한 시험대상자로 정의되었다.

^c 구제약을 투여받았거나 결측 데이터가 있는 시험대상자는 비반응자로 간주되었다. 시험 1, 2 및 3에서 하위군(체중, 연령, 성별, 인종 및 이전 치료(면역억제제제 포함))의 치료 효과는 일반적으로 전체 시험 분석대상군의 결과와 일치했다.

시험 1, 2 및 3에서 세 번째 무작위배정된 이 약 300 mg 매주 투여군은 이 약 300 mg 2주 간격 투여군보다 더 많은 치료 이점을 보이지 않았다.

시험 1 및 2에서 IGA가 0 또는 1이고 2점 이상 감소한 시험대상자는 시험 5로 다시 무작위 배정되었다. 시험 5에서는 치료 반응의 유지를 위한 이 약 단일요법 반복투여 용법에 대해 평가하였다. 36주간의 이 임상시험에서는 계속해서 이 약 300 mg을 투여받는 2주 간격 투여군(62명)과 위약으로 전환하는 위약군(31명)으로 시험대상자가 무작위 배정되었고, 36주차에서 IGA 0 또는 1 반응자의 수는 2주 간격 투여군에서 33명(53%), 위약군에서 3명(10%)이었다.

- 아토피 피부염이 있는 청소년(12-17세)

청소년 시험대상자에서 이 약 단일요법의 유효성 및 안전성은 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 임상시험(시험 6)에서 IGA 점수 3점 이상(척도 0~4), EASI 점수 16점 이상(척도 0~72) 및 최소 관련 체표면적 10% 이상으로 정의된 중등도에서 중증의 AD가 있는 12-17세 청소년 251명을 대상으로 실시되었다. 이 임상시험에 등록된 적절한 시험대상자는 이전에 국소치료제에 불충분한 반응을 보였던 환자였다. 베이스라인 체중 60 kg 미만의 이 약 투여군에 속한 시험대상자는 0주차에 초회 용량으로 400 mg을 투여받았고 이후 16주 동안 2주 간격으로 200 mg을 투여받았다. 베이스라인 체중 60 kg 이상의 시험대상자는 0주차에 초회 용량으로 600 mg을 투여받았고 이후 16주 동안 2주 간격으로 300 mg을 투여받았다. 시험대상자는 연구자의 재량으로 구제약을 투여받는 것이 허락되었다. 구제약을 투여받은 시험대상자는 비반응자로 간주되었다.

시험 6에서 평균 연령은 14.5세였고 체중 중앙값은 59.4 kg였으며, 시험대상자의 41%는 여성, 63%는 백인, 15%는 아시아인, 12%는 흑인이었다. 베이스라인에서 시험대상자의 46%는 IGA 점수가 3점(중등도 AD)이었고 54%는 4점(중증 AD)이었으며, 평균 관련 체표면적은 57%였고, 42%는 이전에 전신 면역억제제를 투여받았다. 또한, 베이스라인에서 평균 EASI 점수는 36점이었고, 주간 평균 최고 소양증 NRS는 척도 0~10에서 8점이었다. 전체적으로, 시험대상자의 92%가 적어도 한 가지 알러지 동반 질환이 있었다. 66%는 알러지성 비염, 54%는 천식, 61%는 음식 알러지가 있었다.

1차 평가변수는 16주차 IGA가 0(깨끗함) 또는 1(거의 깨끗함)이고 베이스라인 대비 적어도 2점 개선된 시험대상자의 비율이었다. 평가된 다른 결과에는 EASI-75 또는 EASI-90(각각 베이스라인 대비 EASI의 적어도 75% 또는 90% 개선) 그리고 최고 소양증 NRS으로 측정된 가려움증 감소(4점 이상 개선) 시험대상자의 비율이 포함되었다. 시험 6의 16주차 유효성 결과는 표 8에 제시되어 있다.

표 8. 시험 6의 16주차 이 약의 유효성 결과(전체분석군, FAS)^a

이 약 ^d 200 mg (<60 kg) 또는 300 mg (≥60 위약 kg)	N=85 ^a
--	-------------------

	2주 간격	
	N=82 ^a	
IGA 0 or 1 ^{b,c}	24%	2%
EASI-75 ^c	42%	8%
EASI-90 ^c	23%	2%
최고 소양증 NRS (4점 이상 개선) ^c	37%	5%

^a전체분석군(FAS)에는 무작위배정된 모든 시험대상자가 포함된다.

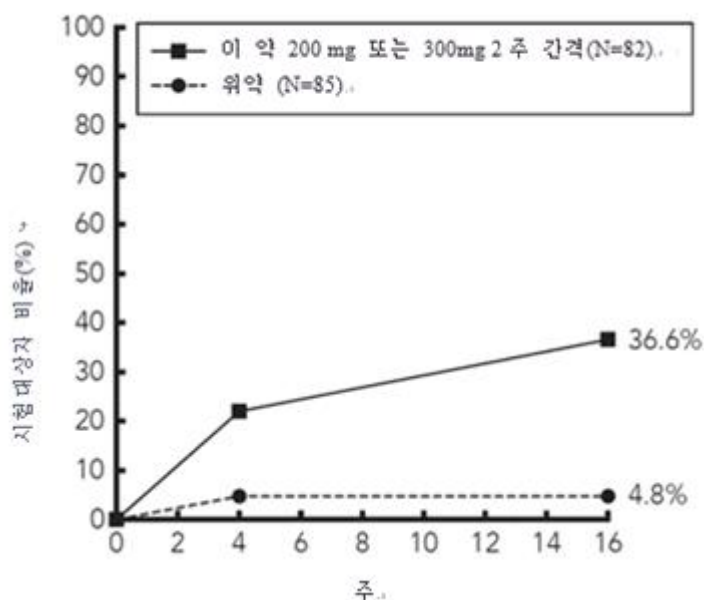
^b반응자는 IGA 척도 0~4에서 IGA가 0 또는 1(“깨끗함“ 또는 “거의 깨끗함“)이고 2점 이상 감소한 시험대상자로 정의되었다.

^c구제약을 투여받았거나 결측 데이터가 있는 시험대상자는 비반응자로 간주되었다 (각각 위약군에서 59%, 이 약 투여군에서 21%).

^d0주차에 시험대상자는 이 약 400 mg(베이스라인 체중 60 kg 미만) 또는 이 약 600 mg(베이스라인 체중 60 kg 이상)을 투여받았다.

이 약 투여군에 무작위배정된 시험대상자에서 최고 소양증 NRS의 개선(4주차에 4점 초과 개선으로 정의됨)이 위약군과 비교해 더 큰 비율로 달성되었다. 그림 2를 참조한다.

그림 2. 시험 6^a에서 최고 소양증 NRS 4점 이상 개선을 나타낸 청소년 환자의 비율 (전체분석군, FAS)^b



^a유효성 평가변수에 대한 일차 분석에서, 구제약을 투여받았거나 결측 데이터가 있는 시험대상자는 비반응자로 간주되었다.

^b전체분석군(FAS)에는 무작위배정된 모든 시험대상자가 포함된다.

- 아토피 피부염이 있는 소아(6-11세)

소아 시험대상자에서 이 약과 TCS 병용투여시의 유효성 및 안전성은 다기관, 무작

위배정, 이중눈가림, 위약대조 임상시험(시험 8)에서 IGA 점수 4점(척도 0~4), EASI 점수 21점 이상(척도 0~72) 및 최소 관련 체표면적 15% 이상으로 정의된 아토피 피부염이 있는 6-11세 소아 367명을 대상으로 평가되었다. 이 임상시험에 등록된 적절한 시험대상자는 이전에 국소치료제에 불충분한 반응을 보였던 환자였다. 등록은 베이스라인 체중(30 kg 미만; 30 kg 이상)으로 층화되었다.

4주 간격으로 TCS와 병용투여한 군의 시험대상자들은 체중에 관계 없이 1일차에 초회 용량으로 600mg을 투여받은 후 4주차부터 12주차까지 4주 간격으로 300 mg을 투여받았다. 2주 간격으로 TCS와 병용투여한 군에서 베이스라인 체중이 30 kg 미만인 시험대상자는 1일차에 초회 용량으로 200 mg을 투여받은 후 2주차부터 14주차까지 2주 간격으로 100 mg을 투여받았으며, 베이스라인 체중이 30 kg 이상인 시험대상자는 1일차에 400 mg 초회 용량을 투여받은 후 2주차에서 14주차까지 2주 간격으로 200 mg을 투여받았다. 시험대상자는 연구자의 재량에 따라 구제치료를 받는 것이 허용되었다. 구제치료를 받은 시험대상자는 비반응자로 간주되었다.

시험 8에서 평균 연령은 8.5세였고 체중 중앙값은 29.8 kg였으며, 시험대상자의 50%는 여성, 69%는 백인, 17%는 흑인, 8%는 아시아인이었다. 베이스라인에서 평균 관련 체표면적은 58%였고, 17%는 이전에 전신 비스테로이드성 면역억제제를 투여받았다. 또한 베이스라인에서 평균 EASI 점수는 37.9였고, 일일 평균 최고 소양증 NRS는 척도 0~10에서 7.8점이었다. 전체적으로, 시험대상자의 92%가 적어도 한 가지 알려지 동반질환이 있었으며, 64%는 음식 알러지, 63%는 다른 알러지, 60%는 알러지성 비염, 47%는 천식이 있었다.

1차 평가변수는 16주차 IGA가 0(깨끗함) 또는 1(거의 깨끗함)을 보인 시험대상자의 비율이었다. 평가된 다른 결과에는 EASI-75 또는 EASI-90(각각 베이스라인 대비 EASI의 적어도 75% 또는 90% 개선) 그리고 최고 소양증 NRS으로 측정된 가려움증 감소(4점 이상 개선) 시험대상자의 비율이 포함되었다.

표 9. 시험 8의 이 약과 TCS 병용요법에서 16주차 유효성 결과(전체분석군, FAS)^a

	이 약 300 mg 4주 간격 ^d + 위약	+ 이 약 200 mg 2주 간격 ^e + 위약	+
	TCS	TCS	TCS
	(N=61)	(N=61)	(N=59)
	<30 kg	<30 kg	≥ 30 kg
IGA 0 또는 1 ^{b,c}	30%	13%	39%
EASI-75 ^c	75%	28%	75%
EASI-90 ^c	46%	7%	36%
최고 소양증 NRS(4점 이상 개선) ^c	54%	12%	61%
			13%

^a전체분석군(FAS)에는 무작위배정된 모든 시험대상자가 포함된다.

^b반응자는 IGA가 0 또는 1(“깨끗함“ 또는 “거의 깨끗함“)인 시험대상자로 정의되었다.

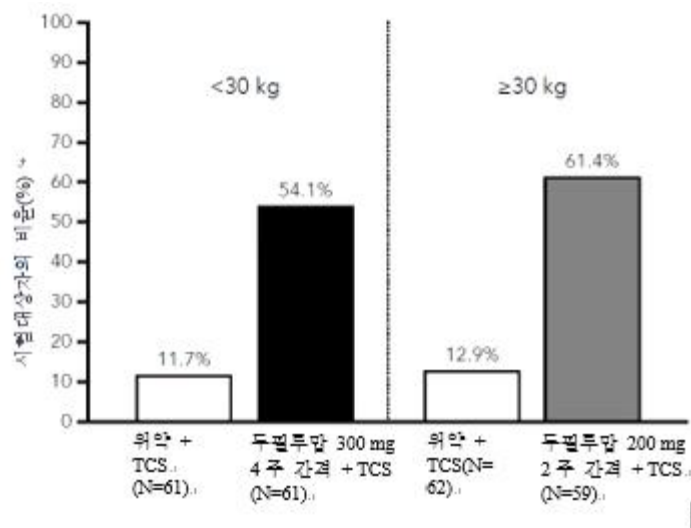
^c구제치료를 받았거나 결측 데이터가 있는 시험대상자는 비반응자로 간주되었다.

^d1일차에 시험대상자는 이 약 600 mg을 투여받았다.

^e1일차에 시험대상자는 이 약 200 mg(베이스라인 체중 <30 kg) 또는 400 mg(베이스라인 체중 ≥30 kg)을 투여받았다.

이 약과 TCS 병용투여군에 무작위 배정된 시험대상자는 위약과 TCS 병용투여군과 비교하여 최고 소양증 NRS의 개선이 더 큰 비율로 달성되었다(16주차에 4점 이상의 개선으로 정의).

그림 3. 시험 8에서 16주차에 최고 소양증 NRS에서 ≥4점 개선을 보인 소아 시험대상자의 비율^a(전체분석군, FAS)^b



^a유효성 평가변수의 일차 분석에서 구체치료를 받았거나 결측 데이터가 있는 시험대상자는 비반응자로 간주되었다.

^b전체분석군(FAS)에는 무작위배정된 모든 시험대상자가 포함된다.

- 아토피 피부염이 있는 소아(6개월-5세)

소아 시험대상자에서 이 약과 TCS 병용투여시의 유효성 및 안전성은 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 임상시험(시험 10)에서 IGA 점수 3점 이상(척도 0~4), EASI 점수 16점 이상(척도 0~72) 및 최소 관련 체표면적 10% 이상으로 정의된 중등도에서 중증의 아토피 피부염이 있는 6개월-5세 소아 162명을 대상으로 평가되었다. 이 임상시험에 등록된 적절한 시험대상자는 이전에 국소치료제에 불충분한 반응을 보였던 환자였다. 등록은 베이스라인 체중(5 kg 이상 15 kg 미만; 15 kg 이상 30 kg 미만)으로 층화되었다.

4주 간격으로 TCS와 병용투여한 군의 시험대상자들은 베이스라인 체중이 5 kg 이상 15 kg 미만인 경우 1일차에 초회 용량으로 200mg을 투여받은 후 4주차부터 12주차까지 4주 간격으로 200 mg을 투여받았고, 베이스라인 체중이 15 kg 이상 30 kg 미만인 경우 1일차에 초회 용량으로 300mg을 투여받은 후 4주차부터 12주차까지 4주 간격으로 300 mg을 투여받았다. 시험대상자는 연구자의 재량에 따라 구체치료를 받

는 것이 허용되었다. 구제치료를 받은 시험대상자는 비반응자로 간주되었다. 시험 10에서 평균 연령은 3.8세였고 체중 중앙값은 16.5 kg였으며, 시험대상자의 38.9%는 여성, 68.5%는 백인, 18.5%는 흑인, 6.2%는 아시아인이었다. 베이스라인에서 평균 관련 체표면적은 58.4%였고, 15.5%는 이전에 전신 비스테로이드성 면역억제제를 투여받았다. 또한 베이스라인에서 평균 EASI 점수는 34.1였고, 일일 평균 최고 소양증 NRS는 척도 0~10에서 7.6점이었다. 전체적으로, 시험대상자의 81.4%가 적어도 한 가지 알러지 동반질환이 있었으며, 68.3%는 음식 알러지, 52.8%는 다른 알러지, 44.1%는 알러지성 비염, 25.5%는 천식이 있었다.

1차 평가변수는 16주차 IGA가 0(깨끗함) 또는 1(거의 깨끗함)을 보인 시험대상자의 비율이었다. 평가된 다른 결과에는 EASI-75 또는 EASI-90(각각 베이스라인 대비 EASI의 적어도 75% 또는 90% 개선) 그리고 최악의 긁음/가려움 NRS으로 측정된 가려움증 감소(4점 이상 개선) 시험대상자의 비율이 포함되었다.

시험 10의 16주차 유효성 결과는 표 10에 제시되어 있다.

표 10. 시험 10의 이 약과 TCS 병용요법에서 16주차 유효성 결과 (전체분석군, FAS)^a

	이 약 200 mg (5 kg 이상 15 kg 미만) 또는 300 mg (15 kg 이상 30 kg 미만 4주 간격 ^d +TCS (N=83)	위약 + TCS (N=79)
IGA 0 또는 1 ^{b,c}	27.7%	3.9%
EASI-75 ^c	53.0%	10.7%
EASI-90 ^c	25.3%	2.8%
최악의 긁음/가려움 NRS (4점 이상 개선) ^c	48.1%	8.9%

^a 전체분석군(FAS)에는 무작위배정된 모든 시험대상자가 포함된다.

^b 반응자는 IGA가 0 또는 1(“깨끗함“ 또는 “거의 깨끗함“)인 시험대상자로 정의되었다.

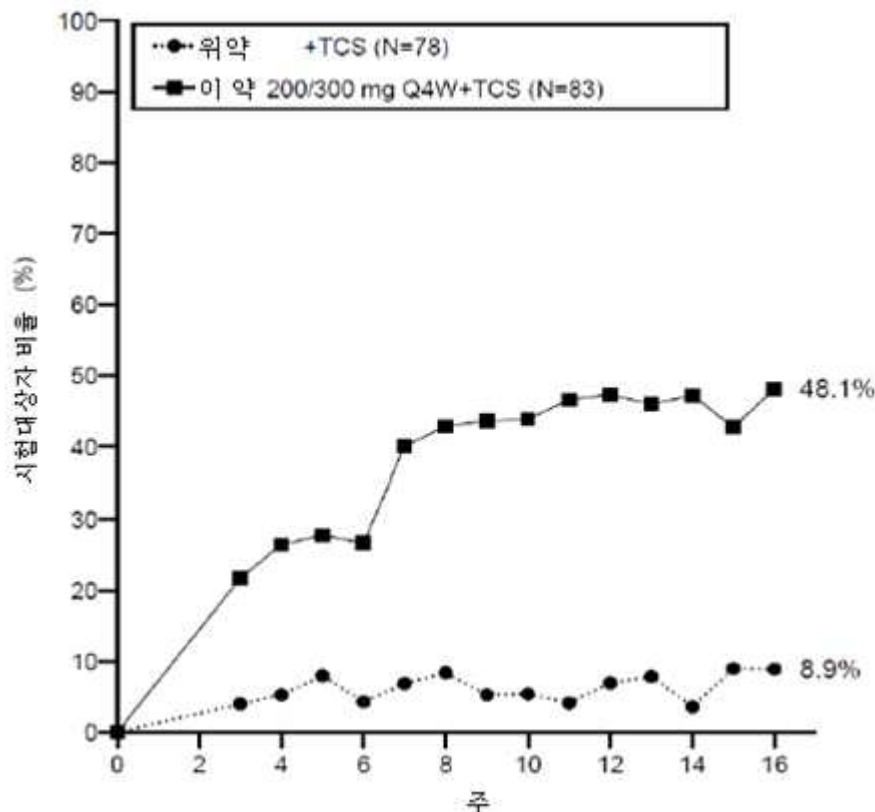
^c 구제치료를 받았거나 결측 데이터가 있는 시험대상자는 비반응자로 간주되었다(각각 위약군에서 62%, 이 약 투여군에서 19%).

^d 1일차에 시험대상자는 이 약 200 mg(5 kg 이상 15 kg 미만) 또는 300 mg(15 kg 이상 30 kg 미만)을 투여받았다.

모든 p values < 0.0001

이 약과 TCS 병용투여군에 무작위 배정된 시험대상자는 위약과 TCS 병용투여군과 비교하여 최악의 긁음/가려움 NRS의 신속한 개선이 유의하게 더 큰 비율로 달성되었고 (빠르면 3주차에 4점 이상의 개선으로 정의, nominal $p < 0.005$), 최악의 긁음/가려움 NRS에 반응하는 시험대상자의 비율은 치료기간동안 계속 증가했다. (그림 4 참조)

그림4. 시험 10에서 16주차에 최악의 긁음/가려움 NRS에서 ≥ 4 점 개선을 보인 6개월-5세의 소아 시험대상자의 비율^a(전체분석군, FAS)^b



이전에 이 약과 TCS 병용투여하는 공개 임상시험(시험 7)에 참여한 적이 있는 중등도에서 중증의 아토피 피부염 소아 환자를 대상으로 한 이 약과 TCS 병용투여 시의 장기 유효성 및 안전성이 평가되었다. 이 시험의 유효성 데이터는 16주차에 제공된 임상적 이점이 52주차까지 지속되었음을 시사한다. 52주간의 이 약의 안전성 프로파일은 시험 10에서 16주차에 관찰된 안전성 프로파일과 유사하였다.

- 아토피성 손발 피부염

이 약의 유효성 및 안전성은 16주 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 평행군, 위약대조 임상시험(시험 11)에서 IGA(손발) 점수 3점 이상 (척도 0~4) 및 최대 가려움 강도에 대한 손발 최고 소양증 NRS 4점 이상 (척도 0~10)으로 정의되는 중등도에서 중증의 아토피성 손발 피부염이 있는 성인 및 12-17세의 소아 환자 133명을 대상으로 평가되었다. 임상시험에 적합한 시험대상자는 이전에 국소 아토피 피부염 약물을 사

용한 손발 피부염 치료에 대해 불충분한 반응 또는 불내성을 보였던 환자였다.

베이스라인에서 시험대상자의 38%가 남성이었고, 80%가 백인이었으며, 72%가 베이스라인 IGA(손발) 점수가 3점(중등도 아토피성 손발 피부염)이었고, 28%가 베이스라인 IGA(손발) 점수가 4점(중증 아토피성 손발 피부염)이었다. 베이스라인 주간 평균 손발 최고 소양증 NRS 점수는 7.1이었다.

1차 평가변수는 16주차에 IGA 손발 점수가 0(깨끗함) 또는 1(거의 깨끗함)인 시험대상자의 비율이었다. 주요 2차 평가변수는 손발 최고 소양증 NRS로 측정된 가려움 감소(4점 이상 개선)였다.

16주차에 IGA(손발) 0(깨끗함)~1(거의 깨끗함)인 시험대상자의 비율은 이 약의 경우 40.3%, 위약의 경우 16.7%였다(치료 차이 23.6, 95% CI: 8.84, 38.42; p-값 = 0.0030).

16주차에 주간 평균 손발 최고 소양증 NRS 4점 이상 개선(감소)을 보인 시험대상자 비율은 이 약의 경우 52.2%, 위약의 경우 13.6%였다(치료 차이 38.6, 95% CI: 24.06, 53.15; p-값 <0.0001).

② 천식

천식 치료제 개발 프로그램에는 총 2,888명의 시험대상자(12세 이상)가 등록된 24~52주간 무작위배정, 이중 눈가림, 위약대조, 평행군, 다기관 임상시험 3건(천식 시험 1, 2 및 3)이 포함되었다. 천식 시험 1 및 2에 등록된 시험대상자는 임상시험 참여 전 해에 전신 코르티코스테로이드 치료 또는 응급실 방문이나 입원이 필요한 1건 이상의 천식 악화 병력이 있어야 했다. 천식 시험 3에 등록된 시험대상자는 고용량 흡입용 코르티코스테로이드와 추가 조절제의 주기적인 사용 외에도 매일 경구용 코르티코스테로이드(OCS) 투여에 의존적이어야 했다. 세 임상시험 모두에서, 시험대상자는 최소 베이스라인 혈중 호산구수를 충족할 필요 없이 등록되었다. 천식 시험 2 및 3에서, 스크리닝 시 혈중 호산구 수준이 1500 cells/mcL를 초과하는(1.3% 미만인) 시험대상자는 제외되었다. 이 약은 기존 천식치료에 추가 치료제로 투여되었다. 시험대상자는 아래에 기술된 바와 같이 OCS 용량을 점차적으로 감소시킨 천식 시험 3에 속한 시험대상자를 제외하고, 시험기간 동안 기존 천식치료를 계속했다.

천식 시험 1

천식 시험 1은 시험대상자 776명(18세 이상)이 포함된 24주 용량범위설정 시험이었다. 이 약은 중간용량 또는 고용량 흡입용 코르티코스테로이드와 지속성 베타 항진제를 투여받고 있는 중등도에서 중증의 천식이 있는 성인 시험대상자를 대상으로 위약과 비교하여 평가되었다. 시험대상자는 초회 용량으로 이 약 400 mg, 600 mg 또는 위약(N=158)을 투여받은 후 2주 간격으로 이 약 200 mg(N=150) 또는 300 mg(N=157) 또는 4주 간격으로 이 약 200 mg(N=154) 또는 300 mg(N=157)을 투여받도록 무작위 배정되었다. 1차 평가변수는 베이스라인 혈중 호산구수가 300

cells/mcL 이상인 시험대상자에서 12주차 FEV₁(1초 강제호기량)(L)의 베이스라인 대비 평균 변화였다. 다른 평가변수에는 FEV₁의 베이스라인 대비 변화(백분율) 그리고 24주 위약 대조치료 동안 연간 중증 천식 악화 사건 발생율이 포함되었다. 결과는 전체분석군과 베이스라인 혈중 호산구수(300 cells/mcL 이상 및 300 cells/mcL 미만) 하위군에서 평가되었다. 추가 2차 평가변수에는 천식조절설문(ACQ5) 및 천식환자 삶의 질 설문 표준버전(AQLQ(S)) 점수를 보고한 시험대상자에서 반응자 비율이 포함되었다.

천식 시험 2

천식 시험 2는 시험대상자 1,902명(12세 이상)이 포함된 52주 시험이었다. 이 약은 중간용량 또는 고용량 흡입용 코르티코스테로이드(ICS)와 최소 하나 최대 2가지 추가 조절제를 투여받고 있는 중등도에서 중증의 천식이 있는 청소년 107명과 성인 시험대상자 1,795명을 대상으로 위약과 비교하여 평가되었다. 시험대상자는 초회 용량으로 이 약 400 mg, 600 mg 또는 위약을 투여받은 후 2주 간격으로 이 약 200 mg(N=631) 또는 300 mg(N=633) (또는 2주 간격으로 위약 200 mg(N=317) 또는 300 mg(N=321))을 투여받도록 무작위 배정되었다. 1차 평가변수는 52주 위약 대조치료 기간 동안 연간 중증 천식 악화 사건 발생을 그리고 전체분석군(최소 베이스라인 혈중 호산구수에 의해 제한되지 않음)에서 12주차 기관지 확장제 사용 전 (pre-bronchodilator) FEV₁의 베이스라인 대비 변화였다. 추가 2차 평가변수에는 연간 중증 천식 악화를 그리고 여러 다른 베이스라인 수준의 혈중 호산구수를 가지는 환자의 FEV₁뿐만 아니라 ACQ-5 및 AQLQ(S) 점수에서 반응자 비율이 포함되었다.

천식 시험 3

천식 시험 3은 고용량 흡입용 코르티코스테로이드와 추가 조절제의 주기적인 사용 외에도 매일 경구용 코르티코스테로이드 투여가 필요한 천식이 있는 시험대상자 210명을 대상으로 실시된 24주 경구용 코르티코스테로이드 감량 시험이었다. 스크리닝기간 동안 OCS 용량 최적화 후, 시험대상자는 초회 용량으로 600 mg 또는 위약을 투여받은 후 24주 동안 이 약 300 mg(N=103) 또는 위약(N=107)을 2주 간격으로 1회 투여받았다. 시험대상자는 시험기간 동안 계속해서 기존 천식치료제를 투여받았다. 그러나 천식 조절이 유지되는 한, OCS 감량단계(4-20주째) 동안 OCS 용량을 4주마다 감소시켰다. 1차 평가변수는 전체분석군(최소 베이스라인 혈중 호산구수에 의해 제한되지 않음)에서 천식 조절이 유지되는 동안 베이스라인 용량 대비 20~24주째 경구용 코르티코스테로이드 용량의 감소(백분율)였다. 추가 2차 평가변수에는 치료기간 동안 연간 중증 천식 악화 사건 발생을 그리고 ACQ-5 및 AQLQ(S) 점수에서 반응자 비율이 포함되었다.

이들 세 시험의 인구학적 특성과 베이스라인 특성은 아래 표 11에 제시되어 있다.

표 11. 천식 시험에서 인구학적 특성과 베이스라인 특성

파라미터	시험 1 (N=776)	시험 2 (N=1902)	시험 3 (N=210)
평균 연령 (년) (SD)	49 (13)	48(15)	51(13)
% 여성	63	63	61
% 백인	78	83	94
천식 기간 (년), 평균 (± SD)	22(15)	21(15)	20(14)
비흡연자 (Never smoked) (%)	77	81	81
이전 해에 평균 악화 (± SD)	2.2(2.1)	2.1(2.2)	2.1(2.2)
고용량 ICS 사용 (%)	50	52	89
베이스라인 Pre-dose FEV ₁ (L) (± SD)	1.84(0.54)	1.78(0.60)	1.58(0.57)
베이스라인 predicted FEV ₁ 평균 백분율(%) (± SD)	61 (11)	58 (14)	52 (15)
% Reversibility (± SD)	27(15)	26 (22)	19 (23)
아토피 병력 % 전체 (AD %, NP %, AR %)	73 (8, 62)	78 (11, 69)	72 (8, 21, 56)
평균 FeNO ppb (± SD)	39 (35)	35 (33)	38 (31)
평균 총 IgE IU/mL (± SD)	435 (754)	432 (747)	431 (776)
평균 베이스라인 혈중 호산구수 (± SD) cells/mcL	350 (430)	360 (370)	350 (310)

ICS = inhaled corticosteroid; FEV₁= Forced expiratory volume in 1 second; AD = atopic dermatitis; NP = nasal polyposis; AR = allergic rhinitis; FeNO = fraction of exhaled nitric oxide

천식 악화

천식 시험 1 및 2는 적어도 3일 동안 전신 코르티코스테로이드 사용이 필요한 또는 전신 코르티코스테로이드가 요구되는 천식으로 인해 입원이나 응급실 방문이 필요한 천식 악화로 정의되는 중증 천식 악화의 빈도를 평가하였다. 일차 분석대상군(천식 시험 1에서 베이스라인 혈중 호산구수 300 cells/mcL 이상의 시험대상자 및 천식 시험 2에서 전체분석군)에서, 이 약 200 mg 또는 300 mg을 2주 간격으로 투여받은 시험대상자는 위약과 비교해 천식 악화율이 유의하게 감소하였다. 천식 시험 2의 전체분석군에서, 중증 천식 악화율은 이 약 200 mg 2주 간격 투여군 및 300 mg 2주 간격 투여군에서 각각 0.46 및 0.52였고, 이에 비해 각 대응 위약군에서 0.87 및 0.97이었다. 위약 대비 중증 천식 악화율 비는 이 약 200 mg 2주 간격 투여군 및 300 mg 2주 간격 투여군에서 각각 0.52(95% CI: 0.41, 0.66) 및 0.54(95% CI: 0.43, 0.68)였다. 천식 시험 1 및 2에서, 베이스라인 혈중 호산구수가 300 cells/mcL 이상인 시험대상자의 결과는 표 12에 제시되어 있다.

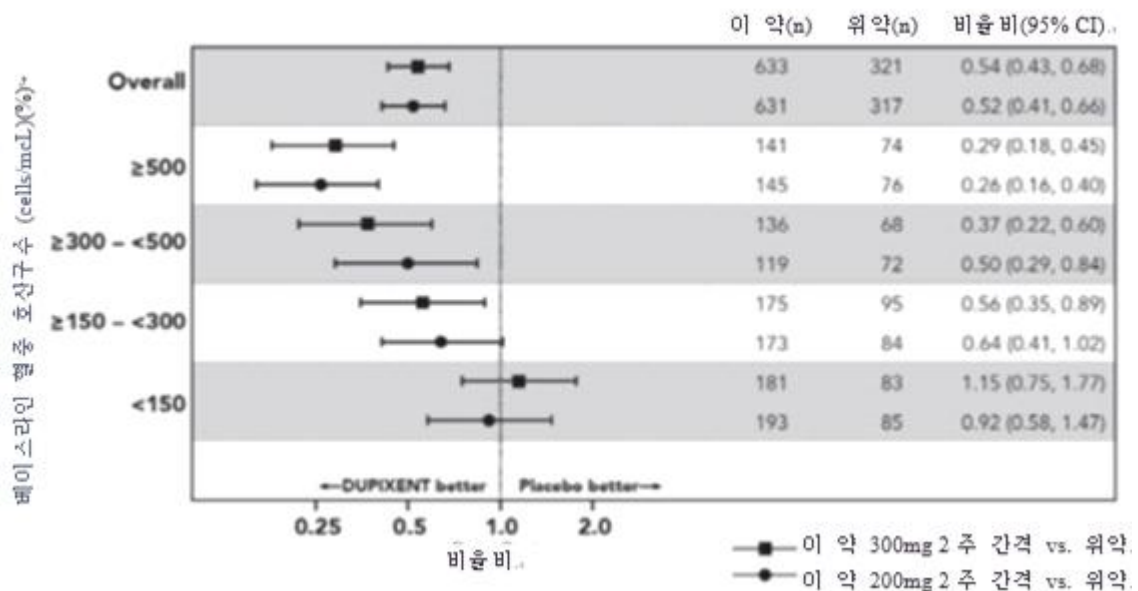
천식 시험 2에서 베이스라인 혈중 호산구수별 반응률은 그림 5에 제시되어 있다. 천식 시험 1 및 2의 사전 지정된 하위군 분석은 베이스라인 혈중 호산구 수준이 더 높은 시험대상자에서 더 큰 비율로 중증 천식 악화가 감소되었다는 것을 나타냈다. 천식 시험 2에서 악화의 감소는 베이스라인 혈중 호산구수 150 cells/mcL 이상의 시험대상자 하위군에서 유의했다. 베이스라인 혈중 호산구수 150 cells/mcL 미만 시험대상자에서, 이 약과 위약 간에 유사한 중증 천식 악화율이 관찰되었다.

천식 시험 2에서 입원 및/또는 응급실 방문으로 이어진 위약 대비 추정 악화율 비는 이 약 200 mg 또는 300 mg 2주 간격 투여군에서 각각 0.53(95% CI: 0.28, 1.03) 및 0.74(95% CI: 0.32, 1.70)이었다.

표 12. 천식 시험1과 2에서 중증 악화율

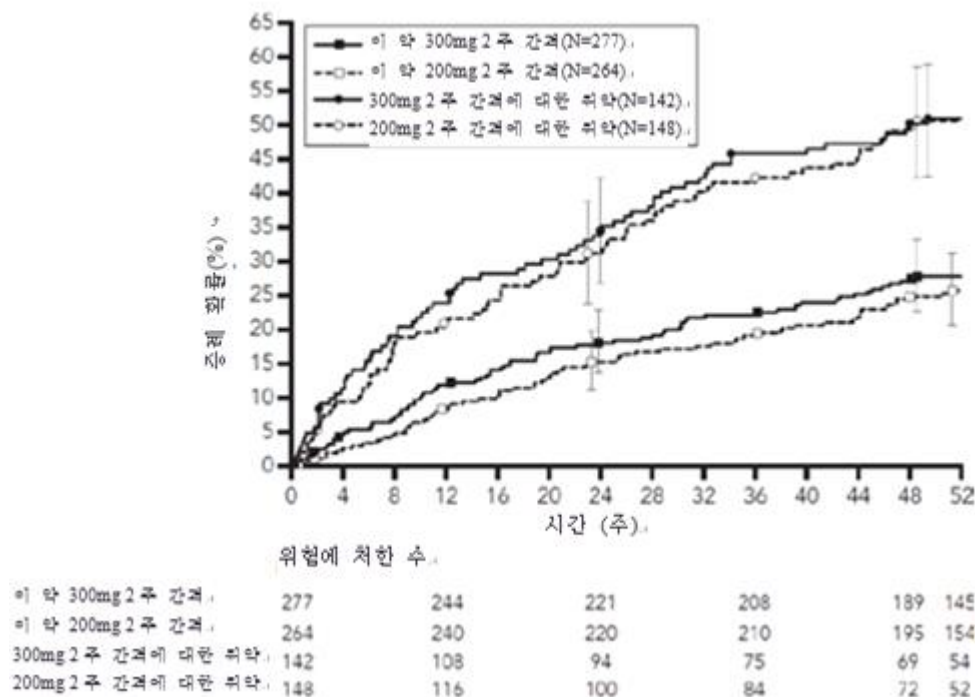
시험	치료군	베이스라인 혈중 EOS ≥ 300 cells/mcL (일차 분석 대상군, 시험 1)		
		N	Rate (95% CI)	Rate Ratio (95% CI)
천식 시험 1	이 약			
	200mg	65	0.30 (0.13, 0.68)	0.29 (0.11, 0.76)
	2주 간격			
	이 약			
	300mg	64	0.20 (0.08, 0.52)	0.19 (0.07, 0.56)
	2주 간격			
천식 시험 2	위약	68	1.04 (0.57, 1.90)	
	이 약			
	200mg	264	0.37 (0.29, 0.48)	0.34 (0.24, 0.48)
	2주 간격			
	위약	148	1.08 (0.85, 1.38)	
	이 약			
	300mg	277	0.40 (0.32, 0.51)	0.33 (0.23, 0.45)
	2주 간격			
	위약	142	1.24 (0.97, 1.57)	

그림 5. 천식 시험 2에서 베이스라인 혈중 호산구수(cells/mcL)에 따른 연간 중증 악화 사건 발생률의 상대 위험도



천식 시험 2에서 첫 악화까지의 시간은 위약과 비교해 이 약을 투여받은 시험대상자에서 더 길었다(그림 6).

그림 6. 베이스라인 혈중 호산구수 ≥ 300 cells/mcL 인 시험대상자에서 첫 중증 악화까지의 시간에 대한 카플란 마이어 발생 곡선(천식 시험2)^a



^a데이터베이스 잠금시에 모든 환자가 52 주차를 완료하지는 않았다.

폐기능

기관지 확장제 사용 전 FEV₁의 유의한 증가는 천식 시험 1 및 2의 일차 분석대상군(천식 시험 1에서 베이스라인 혈중 호산구수 300 cells/mcL 이상의 시험대상자와 천식 시험 2에서 전체분석군)에서 12주차에 관찰되었다. 천식 시험 2의 전체분석군에서 베이스라인 대비 FEV₁LS 평균 변화는 이 약 200 mg 2주 간격 투여군 및 300 mg 2주 간격 투여군에서 각각 0.32 L(21%) 및 0.34 L(23%)이었고, 이에 비해 각 대응 위약군에서 각각 0.18 L(12%) 및 0.21 L(14%)이었다. 위약과 비교한 평균 치료 차이는 이 약 200 mg 2주 간격 투여군 및 300 mg 2주 간격 투여군에서 각각 0.14 L(95% CI: 0.08, 0.19) 및 0.13 L(95% CI: 0.08, 0.18)이었다. 천식 시험 1 및 2에서 베이스라인 혈중 호산구수가 300 cells/mcL 이상인 시험대상자의 결과는 표 13에 제시되어 있다.

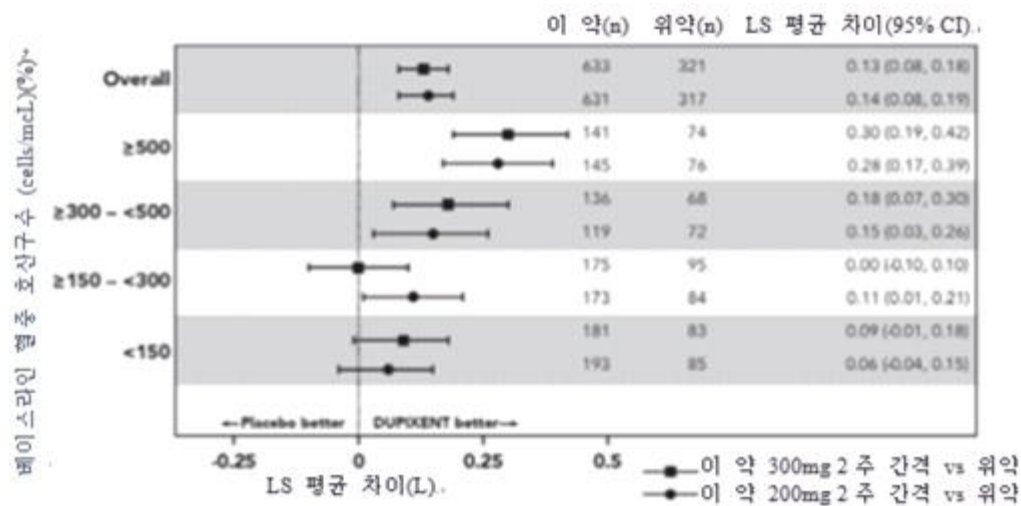
천식 시험 2에서 베이스라인 혈중 호산구수별 FEV₁의 개선은 그림 7에 제시되어 있다. 천식 시험 1 및 2의 하위군 분석은 베이스라인 혈중 호산구수가 더 높은 시험대상자에서 더 큰 개선을 나타냈다.

표 13. 천식 시험 1과 2에서 12주차 기관지 확장제 사용 전 FEV₁에서 베이스라인

대비 및 위약 비교 평균 변화

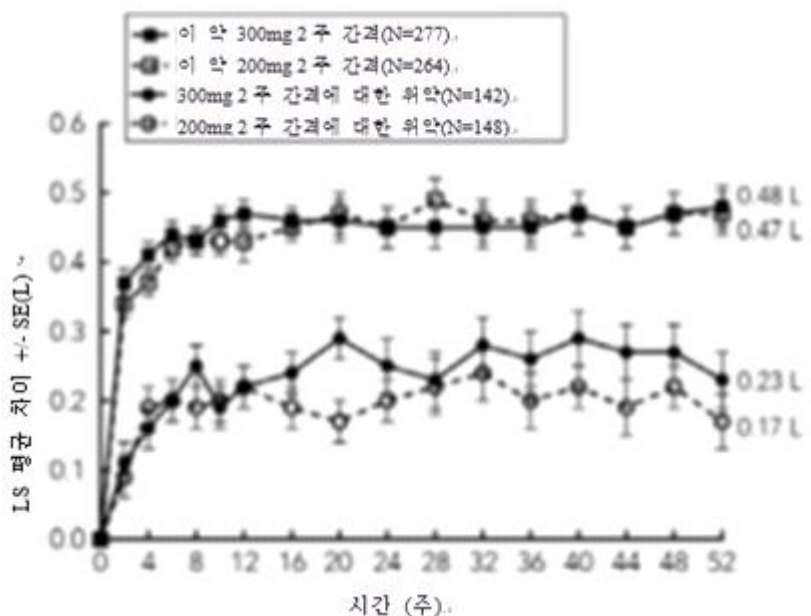
		베이스라인 혈중 EOS ≥ 300 cells/mcL (일차 분석 대상군, 시험 1)		위약 비교 LS 평균 차이 (95% CI)
시험	치료군	N	베이스라인 대비 LS 평균 변화 L(%)	
천식 시험 1	이 약			
	200mg	65	0.43 (25.9)	0.26 (0.11, 0.40)
	2주 간격			
	이 약			
천식 시험 2	300mg	64	0.39 (25.8)	0.21 (0.06, 0.36)
	2주 간격			
	위약	68	0.18 (10.2)	
	이 약			
천식 시험 2	200mg	264	0.43 (29.0)	0.21 (0.13, 0.29)
	2주 간격			
	위약	148	0.21 (15.6)	
	이 약			
천식 시험 2	300mg	277	0.47 (32.5)	0.24 (0.16, 0.32)
	2주 간격			
	위약	142	0.22 (14.4)	

그림 7. 천식 시험 2에서 베이스라인 혈중 호산구수(cells/mcL)에 따른 위약과 비교한 베이스라인 대비 기관지 확장제 사용 전 12주까지의 LS 평균 차이



천식 시험 2에서 시간에 따른 FEV₁의 평균 변화는 그림 8에 제시되어 있다.

그림 8. 베이스라인 혈중 호산구가 300 cells/mcL 인 시험대상자에서 시간에 따른 기관지 확장제 사용 전 FEV₁(L)에서 베이스라인 대비 평균 변화 (천식 시험 2)



추가 2차 평가변수

ACQ-5 및 AQLQ(S)는 천식 시험 2에서 52주차에 평가되었다. 반응자 비율은 0.5점 이상 개선으로 정의되었다(척도 범위는 ACQ-5의 경우 0~6, AQLQ(S)의 경우 1~7).

전체분석군에서 이 약 200 mg 및 300 mg 2주 간격 투여에 대한 ACQ-5 반응자 비율은 각각 69%(대응 위약 62%) (오즈비: 1.37; 95% CI: 1.01, 1.86) 및 69%(대응 위약 63%) (오즈비: 1.28; 95% CI: 0.94, 1.73)였다. AQLQ(S) 반응자 비율은 각각 62%(대응 위약 54%) (오즈비: 1.61; 95% CI: 1.17, 2.21) 및 62%(대응 위약 57%) (오즈비: 1.33; 95% CI: 0.98, 1.81)였다.

베이스라인 혈중 호산구수 300 cells/mcL 이상 시험대상자에서 이 약 200 mg 및 300 mg 2주 간격 투여에 대한 ACQ-5 반응자 비율은 각각 75%(대응 위약 67%) (오즈비: 1.46; 95% CI: 0.90, 2.35) 및 71%(대응 위약 64%) (오즈비: 1.39; 95% CI: 0.88, 2.19)였다. AQLQ(S) 반응자 비율은 각각 71%(대응 위약 55%) (오즈비: 2.02; 95% CI: 1.24, 3.32) 및 65%(대응 위약 55%) (오즈비: 1.79; 95% CI: 1.13, 2.85)였다.

경구용 코르티코스테로이드 감량(천식 시험 3)

천식 시험 3은 이 약이 경구용 코르티코스테로이드 유지요법 사용의 감소에 미치는 영향을 평가하였다. 베이스라인 평균 경구용 코르티코스테로이드 용량은 위약군에서 12 mg이었고 이 약 투여군에서 11 mg이었다. 1차 평가변수는 천식 조절이 유지되는 동안 베이스라인 대비 24주차 최종 경구용 코르티코스테로이드 용량의 감소(백분율)였다.

위약과 비교해 이 약을 투여받은 시험대상자는 천식 조절이 유지되는 동안 경구용 코르티코스테로이드 유지요법 일일용량의 감소를 더 큰 비율로 달성하였다. 베이스라인 대비 평균 OCS 일일용량의 감소(백분율)는 이 약을 투여받은 시험대상자에서

70%(중앙값 100%)였고(95% CI: 60%, 80%), 이에 비해 위약을 투여받은 시험대상자에서 42%(중앙값 50%)였다(95% CI: 33%, 51%). OCS 용량의 50% 이상 감소는 이 약 투여군의 경우 82명(80%)에서 관찰되었고, 이에 비해 위약군의 경우 57명(53%)에서 관찰되었다. 24주차에 평균 최종 용량이 5 mg 미만인 시험대상자의 비율은 이 약 투여군에서 72%였고 위약군에서 37%였다(오즈비: 4.48 95% CI: 2.39, 8.39). 이 약 투여군에 속한 54명(52%)과 위약군에 속한 31명(29%)은 OCS 용량의 100% 감소를 달성했다.

이 24주 임상시험에서 천식 악화(적어도 3일 동안 경구용 코르티코스테로이드 용량의 일시적 증가로 정의됨)는 위약을 투여받은 시험대상자와 비교해 이 약을 투여받은 시험대상자에서 더 낮았고(연간 악화율은 이 약 투여군 및 위약군에서 각각 0.65 및 1.60이며 악화율 비는 0.41 [95% CI 0.26, 0.63]), 베이스라인 대비 24주차 기관지 확장제 사용 전 FEV₁의 개선은 위약을 투여받은 시험대상자와 비교해 이 약을 투여받은 시험대상자에서 더 높았다(이 약과 위약의 LS 평균 차이 0.22 L [95% CI: 0.09~0.34 L]). 폐기능 그리고 경구용 스테로이드 감량 및 천식 악화 감소에 미치는 영향은 베이스라인 혈중 호산구 수준에 상관없이 유사했다. ACQ-5 및 AQLQ(S)는 천식 시험 3에서도 평가되었고 천식 시험 2의 결과와 유사한 개선을 보였다.

장기 연장 시험(천식 시험 4)

중등도에서 중증 천식 성인 및 청소년 환자, 그리고 이 약에 대한 이전 임상시험에 참여했던 경구 코르티코스테로이드 의존성 천식 성인 환자 2,282명을 대상으로 한 공개 연장 시험(천식 시험 4)에서 이 약의 장기 유효성을 평가했다. 이 시험에서, 악화 감소 및 폐기능 개선을 포함한 이 약의 임상적 유익성은 최대 96주까지 지속되었다. 경구 코르티코스테로이드 의존성 천식 모집단에서, 최대 96주까지 경구 코르티코스테로이드 용량의 지속적인 감량 또는 중단에도 불구하고, 악화 감소가 지속되었으며 폐 기능 개선이 유지되었다. 또한 제48주에서의 ACQ-5 및 AQLQ(S)에 대해서도 유사한 효과가 유지되었다(표 14). 고용량 ICS를 투여받고 있는 환자 하위군에서도 일관된 결과가 관찰되었다.

표 14. 천식 시험 4^a에서, 베이스라인 대비 심한 악화율, FEV₁, ACQ-5 및 AQLQ(S) 반응자 비율의 평균 변화율 (베이스라인 혈중 호산구수 150cells/mcL 이상, 300cells/mcL 이상 및 FeNO 25 ppb 이상)

치료군	EOS ≥ 150 cells/mcL	EOS ≥ 300 cells/mcL	FeNO ≥ 25 ppb
96주간 조절되지 않는 심한 악화율			
N		N	N
비율	비율	비율	비율
이 약 300 mg 2주	1496 0.30	90 0.27	105 0.26
간격		5	0
96주차 FEV ₁ 의 베이스라인 대비 평균 변화			
N	베이스라인 대비 평	N	베이스라인 대비 평

		균 변화 L (%)	균 변화 L (%)	균 변화 L (%)
이 약 300 mg 2주 간격 48주 ACQ-5 ^b	865	0.33 (21.1)	51 1	0.42 (27.3)
	N	반응자 비율 %	N	반응자 비율 %
이 약 300 mg 2주 간격 48주 AQLQ(S)-5 ^b	1412	87.3	85 5	88.8
	N	반응자 비율 %	N	반응자 비율 %
이 약 300 mg 2주 간격	1366	77.8	82 9	81.7
	N	반응자 비율 %	N	반응자 비율 %
^a 천식 시험 4의 환자는 핵심 천식 시험(천식 시험 1, 천식 시험 2)으로부터 등록되었다.				
^b ACQ-5, AQLQ(S)는 48주 후 수집되지 않았다.				
③ 비용종을 동반한 만성 비부비동염				
비용종을 동반한 만성 비부비동염 개발 프로그램에는 기존 비강 내 코르티코스테로이드(INCS)를 사용하는 18세 이상의 시험대상자 724명을 대상으로 한 무작위배정, 이중눈가림, 평행군, 다기관, 위약대조 임상시험 2건(비부비동염 시험 1, 2)이 포함되었다. 이 임상시험에는 이전 부비동-비강 수술 또는 치료에도 불구하고 비용종을 동반한 만성 비부비동염이 있거나, 지난 2년 동안 전신 코르티코스테로이드 투여 자격에 부합하지 않았거나 불내성이었던 시험대상자들이 포함되었다. 비용종을 동반하지 않은 만성 비부비동염 환자는 이 시험에 포함되지 않았다. 시험 기간 동안 연구자의 재량으로 전신 코르티코스테로이드 또는 수술을 통한 구제가 허용되었다. 비부비동염 시험 1에서 시험대상자 276명이 24주간 2주 간격으로 이 약 300 mg(N=143) 또는 위약(N=133)을 투여받도록 무작위배정되었다. 비부비동염 시험 2에서 시험대상자 448명이 이 약 300 mg(N=150)을 52주간 2주 간격으로 투여받거나, 이 약 300 mg(N=145)을 24주간 2주 간격으로, 이후 52주까지 4주 간격으로 투여받거나, 위약(N=153)을 투여받도록 무작위배정되었다. 모든 시험대상자는 Lund Mackay(LMK) 부비동 CT 스캔 점수에서 부비동 혼탁의 증거가 있었으며, 시험대상자의 73%~90%가 모든 부비동의 혼탁을 보였다. 시험대상자들은 이전 수술과 동반질환 천식/비스테로이드성 항염제 과민성 호흡기 질환(NSAID-ERD)의 과거력을 토대로 층화되었다. 시험대상자 중 총 63%가 이전 부비동 수술을 보고했으며, 평균 이전 수술 수가 2.0건이었다. 74%가 이전 2년 내에 전신 코르티코스테로이드를 사용했으며, 이전 2년 간 전신 코르티코스테로이드 과정은 평균 1.6건이었고, 59%가 동반질환 천식이 있었으며, 28%가 NSAID-ERD가 있었다.				
공동 1차 유효성 평가변수는 베이스라인으로부터 24주까지 중앙 눈가림 판독자가				

평가한 양측 내시경 비용종 점수(NPS; 척도 0~8)의 변화량 및 베이스라인으로부터 24주차까지 일지를 사용하여 시험대상자가 평가한 평균 28일에 걸친 비충혈/코막힘 평균 점수(NC; 척도 0~3)의 변화량이었다. NPS의 경우 코의 각 측면의 용종은 범주형 척도로 점수가 매겨졌다(0=용종 없음; 1=중비갑개의 아래쪽 경계 아래에 도달하지 않는 중비도에 있는 작은 용종; 2=중비갑개 아래쪽 경계 아래에 도달하는 용종; 3=하비갑개의 아래쪽 경계에 도달하는 대형 용종 또는 중비갑개 내측 용종; 4=하비갑개의 완벽한 폐쇄를 야기하는 대형 용종). 총점은 우측과 좌측 점수의 합계였다. 비충혈은 범주형 중증도 척도 0~3으로 시험대상자가 매일 평가하였다(0=증상 없음; 1=경증 증상; 2=중등증 증상; 3=중증 증상).

두 시험에서 24주차 시 주요 2차 평가변수는 베이스라인 대비 다음의 변화를 포함하였다. LMK 부비동 CT 스캔 점수, 일일 후각 감퇴, 22개 항목 부비동-비강 결과 점사(SNOT-22). LMK 부비동 CT 스캔 점수는 척도 0~2(0=정상; 1=부분 혼탁; 2=총 혼탁)를 사용하여 각 측면당 최대 점수 12점과 총 최대 점수 24점(점수가 높을수록 혼탁함이 높음을 나타낸다)을 도출하여 각 부비동의 혼탁을 평가하였다. 후각 감퇴는 척도 0~3(0=증상 없음, 1=경증 증상, 2=중등증 증상, 3=중증 증상)으로 매일 아침 환자가 반영하여 점수를 매겼다. SNOT-22에는 비용종을 동반한 만성 비부비동염 관련 증상과 증상 영향을 평가하는 항목 22개가 포함되며, 총점 범위 0~110으로 각 항목에 0(문제 없음)에서 5(가능한 최악의 문제)까지 점수가 매겨진다. SNOT-22는 2주 회상 기간이 있었다. 통합 유효성 결과에서 전신 코르티코스테로이드 및/또는 부비동-비강 수술로 구제받은 시험대상자의 비율 감소(최대 52주차)를 평가하였다.

이 시험 2건의 인구학적 및 베이스라인 특성은 표 15에 제시되어 있다.

표 15. 비용종을 동반한 만성 비부비동염 시험의 인구학적 및 베이스라인 특성

매개변수	비부비동염 시험 1 (N=276)	비부비동염 시험 2 (N=448)
평균 연령(세)(SD)	50 (13)	52 (12)
남성 %	57	62
비용종을 동반한 만성 비부비동염 평균 기간(년)(SD)	11 (9)	11 (10)
이전 수술 ≥ 1건인 환자(%)	72	58
이전 2년 내 전신 코르티코스테로이드 사용 환자(%)	65	80
평균 양측 내시경 NPS ^a (SD), 범위 0~8	5.8 (1.3)	6.1 (1.2)
평균 비충혈(NC) 점수 ^a (SD), 범위 0~3	2.4 (0.6)	2.4 (0.6)
평균 LMK 부비동 CT 총점 ^a (SD), 범위 0~24	19 (4.4)	18 (3.8)
평균 후각 감퇴 점수 ^a (AM), (SD) 범위 0~3	2.7 (0.5)	2.8 (0.5)
평균 SNOT-22 총점 ^a (SD), 범위 0~110	49.4 (20.2)	51.9 (20.9)
평균 혈중 호산구(세포/mcL)(SD)	440 (330)	430 (350)
평균 총 IgE IU/mL(SD)	212 (276)	240 (342)
아토피 병력	75%	82%
전체 %		
천식(%)	58	60
NSAID-ERD(%)	30	27

^a점수가 높을수록 질병 중증도가 높음을 나타낸다.

SD = 표준편차; AM = 아침; NPS = 비용종 점수; SNOT-22 = 22개 항목 부비동-비강

결과 검사; NSAID-ERD = 천식/비스테로이드성 항염제 과민성 호흡기 질환
임상 반응(비부비동염 시험 1, 2)

비용종을 동반한 만성 비부비동염 임상시험의 1차 평가변수에 대한 결과는 표 16에
제시되어 있다.

표 16. 비용종을 동반한 만성 비부비동염 시험의 1차 평가변수 결과

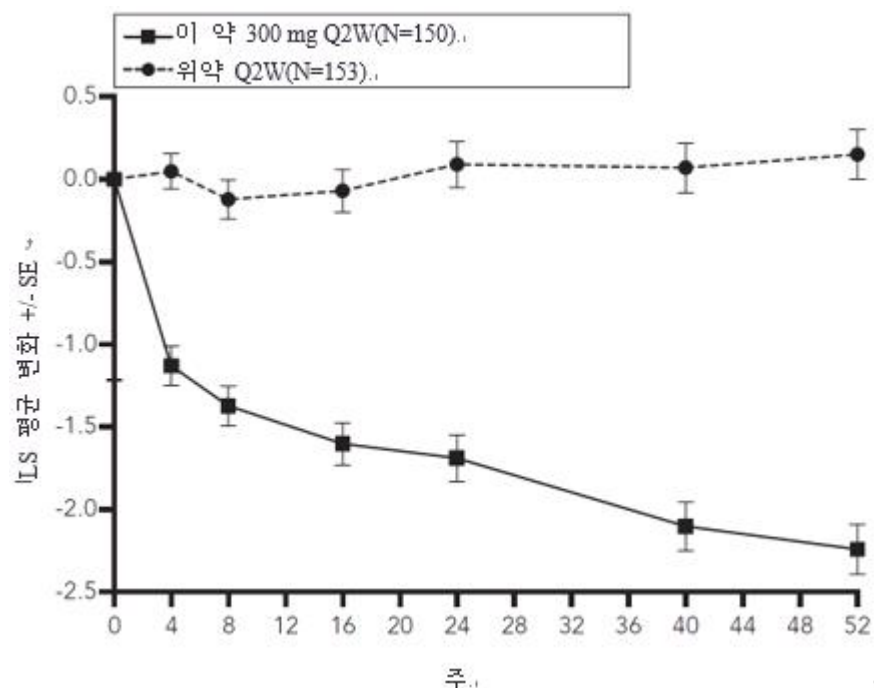
비부비동염 시험 1				비부비동염 시험 2			
이 약 300LS 평균		이 약 300LS 평균		이 약 300LS 평균		이 약 300LS 평균	
위약	mg 2주 간격 차이, (n=133)	위약	대비 (n=143)	위약	mg 2주 간격 차이, (n=153)	위약	대비 (n=295)
(95% CI)				(95% CI)			
24주차의 1차 평가변수				24주차의 1차 평가변수			
베이스라인 점수	LS 평균	베이스라인 점수	LS 평균	베이스라인 점수	LS 평균	베이스라인 점수	LS 평균
점수	변화	점수	변화	점수	변화	점수	변화
N	5.86	5.64	-1.8-2.06	N	5.96	6.18	-1.7-1.80
S	0.17	9	(-2.43, -1.69)	S	0.10	1	(-2.10, -1.51)
			-1.3-0.89		-0.3		-1.2-0.87
N	2.45	2.26	4 (-1.07, -0.71)	N	2.38	2.46	5 (-1.03, -0.71)
	-0.45				8		

점수의 감소는 개선을 나타낸다.

NPS = 비용종 점수; NC = 비충혈/코막힘

24주차와 52주차에 양측 내시경 NPS 점수의 개선과 관련하여 비용종을 동반한 만성
비부비동염 시험 2에서 통계적으로 유의한 유효성이 관찰되었다(그림 9 참조).

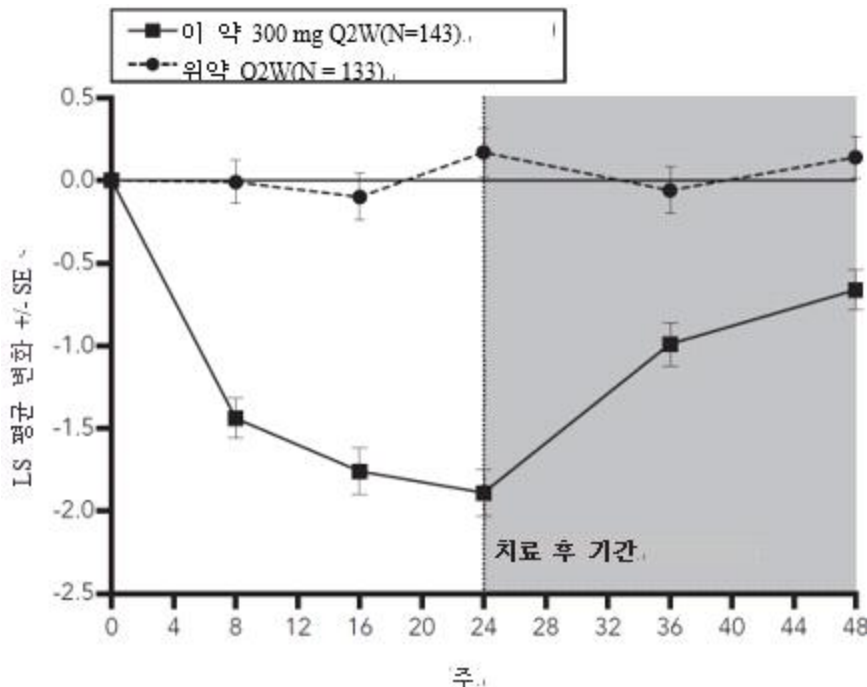
그림 9. 비부비동염 시험 2 - ITT 모집단에서 베이스라인 대비 52주차까지 양측 비
용종 점수(NPS)의 LS 평균 변화



24주차에 비용종을 동반한 만성 비부비동염 시험 1에서 유사한 결과가 관찰되었다.
시험대상자가 이 약을 중단한 치료 후 기간에는 치료 효과가 시간이 경과함에 따라

감소하였다(그림 10 참조).

그림 10. 비부비동염 시험 1 - ITT 모집단에서 베이스라인 대비 48주차까지 양측 비 용종 점수(NPS)의 LS 평균 변화



52주차에 위약 대비 이 약 투여군의 비충혈 LS 평균 차이는 -0.98(95% CI -1.17, -0.79)이었다. 두 임상시험에서 비충혈의 유의한 개선은 4주차 첫 평가 시 처음으로 관찰되었다. 4주차에 위약 대비 이 약 투여군의 비충혈 LS 평균 차이는 비부비동염 시험 1에서 -0.41(95% CI: -0.52, -0.30)이었고 비부비동염 시험 2에서는 -0.37(95% CI: -0.46, -0.27)이었다.

LMK 부비동 CT 스캔 점수의 유의한 감소가 관찰되었다. 24주차에 위약군 대비 이 약 투여군의 LMK 부비동 CT 스캔 점수의 LS 평균 차이는 비부비동염 시험 1에서는 -7.44(95% CI: -8.35, -6.53)였고 비부비동염 시험 2에서는 -5.13(95% CI: -5.80, -4.46)이었다. 52주차에 위약 대비 이 약 투여군의 LMK 부비동 CT 스캔 점수의 LS 평균 차이는 비부비동염 시험 2에서 -6.94(95% CI: -7.87, -6.01)였다.

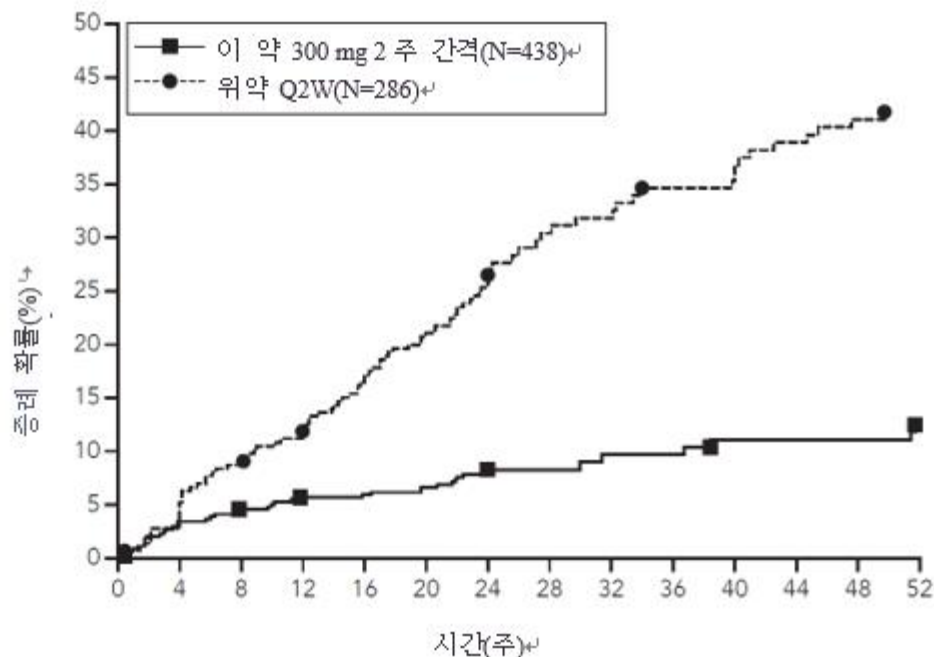
이 약은 위약에 비해 후각 감퇴를 유의하게 개선했다. 24주차에 위약 대비 이 약 투여군의 후각 감퇴의 LS 평균 차이는 비부비동염 시험 1에서 -1.12(95% CI: -1.31, -0.93)였으며 비부비동염 시험 2에서 -0.98(95% CI: -1.15, -0.81)이었다. 52주차에 위약 대비 이 약 투여군의 후각 감퇴의 LS 평균 차이는 -1.10(95% CI -1.31, -0.89)이었다. 두 임상시험에서 후각 강도의 일일 감퇴의 유의한 개선은 4주차 첫 평가 시 처음으로 관찰되었다.

이 약은 SNOT-22로 측정했을 때 위약과 비교하여 부비동-비강 증상을 유의하게 감소시켰다. 24주차에 위약 대비 이 약 투여군의 SNOT-22의 LS 평균 차이는 비부비

동염 시험 1에서 -21.12(95% CI: -25.17, -17.06)이었으며 비부비동염 시험 2에서 -17.36(95% CI: -20.87, -13.85)이었다. 52주차에 위약 대비 이 약 투여군의 LS 평균 차이는 20.96(95% CI -25.03, -16.89)이었다.

두 임상시험의 사전 명시되고 다중성이 보정된 통합 분석에서 이 약의 치료는 위약에 비해 전신 코르티코스테로이드 사용 및 부비동-비강 수술의 필요성을 유의하게 감소시켰다(HR 0.24; 95% CI: 0.17, 0.35)(그림 11 참조). 전신 코르티코스테로이드가 필요한 시험대상자의 비율은 74% 감소했다(HR 0.26; 95% CI: 0.18, 0.38). 연간 총 전신 코르티코스테로이드 과정 수는 75% 감소했다(RR 0.25; 95% CI: 0.17, 0.37). 수술이 필요한 시험대상자의 비율은 83% 감소했다(HR 0.17; 95% CI: 0.07, 0.46).

그림 11. 치료 기간 동안 첫 전신 코르티코스테로이드 사용 및/또는 부비동-비강 수술까지 시간의 카플란-마이어 곡선 - 비부비동염 시험 1, 2 ITT 모집단 통합



	위험에 처한 수				
이 약 300 mg 2 주 간격	438	416	411	376	129
위약 2 주 간격	286	260	253	187	93
					61

이 약이 NPS와 비충혈의 1차 평가변수 및 LMK 부비동 CT 스캔 점수의 주요 2차 평가변수에 미치는 영향은 이전에 수술을 받은 환자들과 이전에 수술을 받지 않은 환자들에서 일치하였다.

동반질환 천식이 있는 시험대상자 중 기관지확장제 사용 전 FEV₁의 개선은 천식 프로그램의 환자와 유사하였다.

④ 결절성 가려움 발진 (양진)

결절성 가려움 발진 (양진) 개발 프로그램에는 중증 양진 (척도 0~10의 WI-NRS ≥ 7) 및 국소 치료제로 적절히 조절되지 않거나 이들 치료제로 권장되지 않는, 결절성

병변이 20개 이상인 18세 이상의 시험대상자 311명을 대상으로 한 24주, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 다기관, 평행군 임상시험 2건(결절성 가려움 발진 (양진) 시험 1, 2)이 포함되었다. 결절성 가려움 발진 (양진) 시험 1, 2에서 가려움 개선에 미치는 이 약의 효과 뿐만 아니라 결절성 가려움 발진 (양진) 병변, 피부과 삶의 질 지수(Dermatology Life Quality Index, DLQI), 병원 불안 및 우울 척도(Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) 및 피부 통증에 대한 이 약의 효과도 평가하였다.

이 2건의 임상시험에서, 시험대상자는 초회 용량으로 이 약 또는 이에 상응하는 위약 600 mg (300 mg 2회 투여)을 투여 받고, 이후 24주간 300 mg을 2주 간격으로 피하투여 받았다.

이 임상시험에서 평균 연령은 49.5세, 체중 중앙값은 71.3 kg였으며, 65.3%는 여성, 56.6%는 백인, 6.1%는 흑인, 34.1%는 아시아인이었다. 베이스라인에서 평균 WI-NRS는 8.5였으며, 66.3%가 20~100개의 결절이 있었고(중등도), 33.7%가 100개 이상의 결절이 있었으며(중증), 99.7%가 이전에 국소치료제를 투여받았고, 17.4%가 이전에 전신 코르티코스테로이드를 투여받았으며, 20.6%가 이전에 전신 비스테로이드성 면역억제제를 투여받았고, 2.6%가 이전에 가바펜티노이드를 투여 받았다. 11%의 시험대상자는 베이스라인에서 안정적인 용량의 항우울제를 투여받고 있었고 시험기간동안 이러한 약물의 투약을 지속하였다. 43%의 시험대상자는 아토피 병력(아토피 피부염, 알러지성 비염/비결막염, 천식, 음식 알러지로 정의됨)이 있었다.

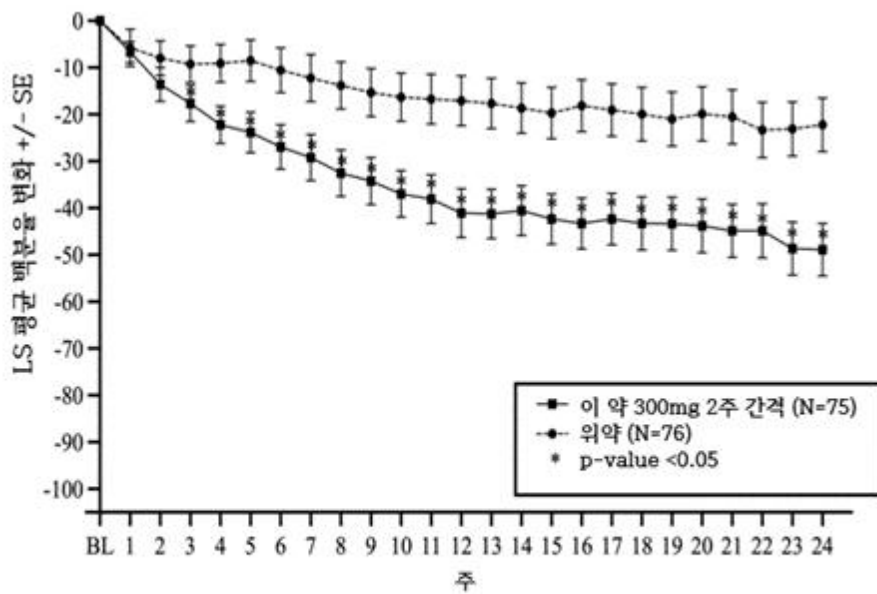
WI-NRS는 단일 항목으로 구성되며 0(“가렵지 않음”)에서 10(“상상할 수 있는 최악의 가려움”)까지 등급이 매겨진다. 시험대상자들은 이 척도를 사용하여 지난 24시간 동안 가장 심한 양진(가려움)의 강도를 평가하도록 요청받았다. IGA PN-S는 0(깨끗함)에서 4(심함)까지의 5점 척도를 사용하여 대략적인 결절 수를 측정하는 척도이다. 1차 유효성 평가변수는 WI-NRS가 4점 이상 개선(감소)된 시험대상자의 비율이었다. 주요 2차 평가변수에는 IGA PN-S 0 또는 1(결절 0~5개에 해당)인 시험대상자의 비율과 위에서 설명한 기준에 따라 WI-NRS 및 IGA PN-S 모두에서 반응을 달성한 대상자의 비율이 포함되었다.

결절성 가려움 발진 (양진) 시험 1, 2에 대한 유효성 결과는 표 17과 그림 12 및 13에 제시되어 있다.

표 17. 결절성 가려움 발진 (양진) 시험 1, 2에서 1차 및 주요 2차 평가변수 결과

결절성 가려움 발진 (양진) 시험 1				결절성 가려움 발진 (양진) 시험 2			
위약 (N=76)	이 약 300 mg 2주 간격 (N=75)	위약 대비 이 약 차이 (95% CI)		위약 (N=82)	이 약 300 mg 2주 간격 (N=78)	위약 대비 이 약 차이 (95% CI)	

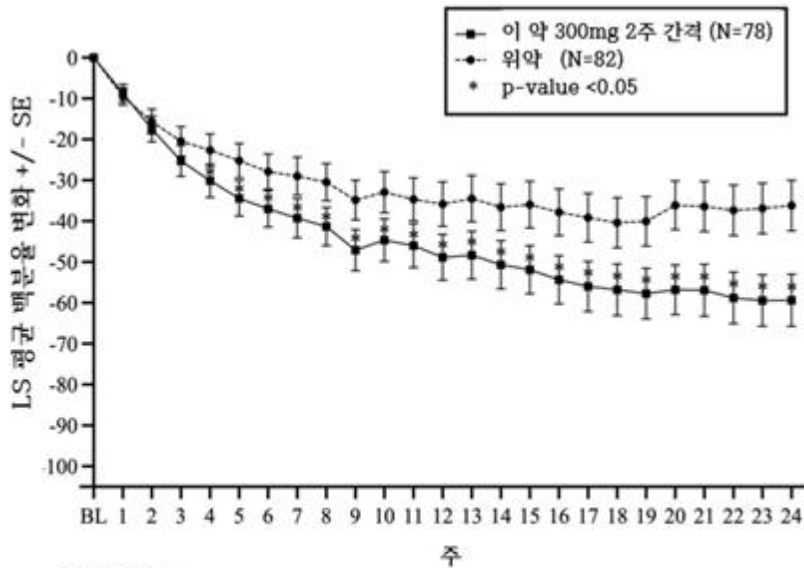
베이스라인 대비 24주차에 WI-NRS가 4점 이상 개선(감소) 된 시험대상자의 비율 (결절성 가 려움 발진 (양 진) 시험 1의 1 차 평가변수) ^b	18.4%	60.0%	42.7% (27.76, 57.72)	19.5%	57.7%	42.6% (29.06, 56.08)
베이스라인 대비 12주차에 WI-NRS가 4점 이상 개선(감소) 된 시험대상자의 비율 (결절성 가 려움 발진 (양 진) 시험 2의 1 차 평가변수) ^b	15.8% ^a	44.0% ^a	29.2% (14.49, 43.81) ^a	22.0%	37.2%	16.8% (2.34, 31.16)
24주차에 IGA PN-S가 0 또는 1인 시험대상자 의 비율 ^b	18.4%	48.0%	28.3% (13.41, 43.16)	15.9%	44.9%	30.8% (16.37, 45.22)
베이스라인 대비 24주차에 WI-NRS가 4점 이상 개선(감소) 되고 IGA PN-S 가 0 또는 1인 시 험대상자의 비율 ^b	9.2%	38.7%	29.6% (16.42, 42.81)	8.5%	32.1%	25.5% (13.09, 37.86)
베이스라인 대비 24주차의 WI-NRS의 변화 % (SE)	-22.22 (5.74)	-48.89 (5.61)	-26.67 (-38.44, -14.90)	-36.18 (6.21)	-59.34 (6.39)	-23.16 (-33.81, -12.51)
^a 결절성 가려움 발진 (양진) 시험 1의 다중도에 대해 조정되지 않았다.						
^b 이전에 구제치료를 받았거나 데이터가 누락된 시험대상자는 비응답자로 간주되었 다.						
그림 12. 결절성 가려움 발진 (양진) 시험 1, 2에서의 WI-NRS의 베이스라인 대비 LS 평균 백분을 변화						
12a. 결절성 가려움 발진 (양진) 시험 1						



시험대상자 수

이 약 300mg 2주 간격 75
위약 76

12b. 결절성 가려움 발진 (양진) 시험 2



시험대상자 수

이 약 300mg 2주 간격 78
위약 82

그림 13. 결절성 가려움 발진 (양진) 시험 1, 2에서 WI-NRS가 4점 이상 개선(감소)된 시험대상자의 비율

13a. 결절성 가려움 발진 (양진) 시험 1

정, 이중눈가림, 다기관, 평행군, 위약대조 임상시험 2건(만성폐쇄성폐질환 시험 1, 2)이 포함되었다.

두 임상시험 모두 중등도 내지 중증의 기류 제한(기관지확장제 사용 후 FEV₁/FVC 비율 <0.7 및 기관지확장제 사용 후 FEV₁30%~70% 정상예측치), 전년도 최소 3개월 동안 만성 습성 기침, 스크리닝 시 최소 혈중 호산구 수 300 cells/ μ L로 정의되는 제2형 염증의 증거가 있는 만성폐쇄성폐질환 진단을 받은 환자를 등록했다. 환자들은 지속성 무스카린 길항제(LAMA), 지속성 베타 작용제(LABA), 흡입형 코르티코스테로이드(ICS)로 구성된 삼중 유지 요법을 받았음에도 불구하고 의학연구위원회(MRC) 호흡 곤란 점수 ≥ 2 (범위 0~4) 및 전년도에 최소 2회의 중등도 또는 1회의 중증 악화 병력을 보여 조절되지 않았다. 환자는 ICS가 금기인 경우 LAMA 및 LABA로 구성된 유지요법을 받는 것이 허용되었다. 악화는 전신 코르티코스테로이드 및/또는 항생제 치료가 필요한 경우 중등도의 중증도로 정의되었고, 응급실 또는 긴급 치료 시설에서 24시간 이상 입원 또는 관찰을 요한 경우 중증으로 정의되었다.

두 임상시험에서, 환자들은 52주 동안 배경 유지요법에 추가하여 이 약 300 mg 2주간격 투여 또는 위약을 투여받도록 무작위 배정되었다.

두 임상시험에서, 일차 평가변수는 52주의 투여 기간 동안 중등도 또는 중증의 만성폐쇄성폐질환 악화의 연간 발생률이었다. 이차 평가변수에는 전체 모집단과 베이스라인 FeNO ≥ 20 ppb인 환자 하위군에서 기관지확장제 사용 전 FEV₁의 베이스라인 대비 12주차 및 52주차의 변화, 세인트 조지 호흡기 설문지 (SGRQ) 총점의 베이스라인 대비 52주차의 변화, 52주차의 SGRQ 반응자 비율(베이스라인 대비 SGRQ 개선이 4점 이상인 환자의 비율로 정의됨), 및 베이스라인 FeNO ≥ 20 ppb인 환자 하위군에서 52주의 투여 기간 동안 중등도 또는 중증의 만성폐쇄성폐질환 악화의 연간 발생률이 포함되었다. 기타 다중성 보정 평가변수에는 만성폐쇄성폐질환에서 호흡기 증상 평가(E-RS:COPD) 총점의 베이스라인 대비 52주차의 변화가 포함되었다. E-RS:COPD 척도는 만성폐쇄성폐질환에서 호흡기 증상의 중증도를 측정하는 데 사용되며, 점수가 높을수록 중증도가 더 높음을 나타낸다(범위 0~40).

만성폐쇄성폐질환 시험 1, 2의 인구학적 특성과 베이스라인 특성은 아래 표 18에 제시되어 있다.

표 18. 인구학적 특성과 베이스라인 특성(만성폐쇄성폐질환 시험 1, 2)

파라미터	만성폐쇄성폐질환 시험 1	
	시험 1	시험 2
	(N = 939)	(N = 935)
평균 연령 (년) (\pm SD)	65.1 (8.1)	65.0 (8.3)
남성 (%)	66.0	67.6
백인 (%)	84.1	89.6
평균 흡연력 (팩-년) (\pm SD)	40.5 (23.4)	40.3 (27.2)

현재 흡연자 (%)	30	29.5
폐기종 (%)	32.6	30.4
평균 만성폐쇄성폐질환 기간 (년)(\pm SD)	8.8 (6.0)	9.3 (6.4)
전년도 중등도 ^a 또는 중증 ^b 악화의 평균 횟수(\pm SD)	2.3 (1.0)	2.1 (0.9)
전년도 중증 ^b 악화의 평균 횟수(\pm SD)	0.3 (0.7)	0.3 (0.6)
무작위 배정 시 만성폐쇄성폐질환 배경 약물:	97.6	98.8
ICS/LAMA/LABA (%)		
기관지확장제 사용 후 평균 FEV ₁ /FVC 비율 (\pm SD)	0.49 (0.12)	0.50 (0.12)
기관지확장제 사용 전 평균 FEV ₁ (L) (\pm SD)	1.30 (0.46)	1.36 (0.50)
기관지확장제 사용 후 평균 FEV ₁ (L) (\pm SD)	1.40 (0.47)	1.45 (0.49)
기관지확장제 사용 후 예측 FEV ₁ 평균 백분율 (%) (\pm SD)	50.6 (13.1)	50.1 (12.6)
평균 SGRQ 총점 (\pm SD)	48.4 (17.4)	51.5 (17.0)
평균 E-RS:COPD [점수] (\pm SD)	12.9 (7.1)	13.3 (7.0)
평균 BODE 지수 점수 (\pm SD)	4.1 (1.7)	4.0 (1.6)
평균 FeNO (ppb) (\pm SD)	24.3 (22.4)	24.6 (26.0)
평균 베이스라인 혈중 호산구수 (cells/mcL) (\pm SD)	401 (298)	407 (336)
ICS = 흡입형 코르티코스테로이드 (inhaled corticosteroid); LAMA = 지속성 무스카린 길항제 (long acting muscarinic antagonist); LABA = 지속성 베타 작용제 (long acting beta agonist), FEV ₁ = 1초 강제 호기량 (forced expiratory volume in 1 second); FVC = 강제 폐활량 (forced vital capacity); FeNO = 호기 산화질소 농도 (fraction of exhaled nitric oxide); BODE = 체질량 지수, 기류 폐색, 호흡곤란, 운동 능력 (body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, exercise capacity)		
^a 전신 코르티코스테로이드 및/또는 항생제로 치료된 악화		
^b 응급실 또는 긴급 치료 시설에서 24시간 이상 입원 또는 관찰을 요하는 악화		
두 임상시험에서, 이 약은 배경 유지요법에 추가했을 때 위약과 비교하여 중등도 또는 중증의 만성폐쇄성폐질환 악화의 연간 발생률을 통계적으로 유의하게 감소시켰다(표 19 참조).		
표 19. 만성폐쇄성폐질환 시험 1, 2에서 중등증 ^a 또는 중증 ^b 만성폐쇄성폐질환 악화의 연간 발생률		
시험	투여군 (N)	비율 (악화/ 위약 대비 비율 위약 대비 악화 비율의 감소 % (95% CI)
일차 평가변수: 중등도 ^a 또는 중증 ^b 의 만성폐쇄성폐질환의 악화		
만성폐쇄성폐질환 시험 1 이 약 300 mg		
2주 간격 (N=468)	0.78	0.705 (0.581, 0.857) ^c
위약	1.10	30%

(N=471)				
만성폐쇄성폐질환 시험 2 이 약 300 mg				
	2주 간격	0.86	0.664 (0.535, 0.823) ^d	34%
(N=470)				
위약				
		1.30		
(N=465)				
일차 평가변수의 통합 구성요소 ^e : 중증의 만성폐쇄성폐질환의 악화				
이 약 300 mg				
만성폐쇄성폐질환 시험 1, 2	2주 간격	0.08	0.674 (0.438 - 1.037)	33%
	(N=938)			
	위약			
	(N=936)	0.12		

^a전신 코르티코스테로이드 및/또는 항생제로 치료된 악화

^b응급실 또는 긴급 치료 시설에서 24시간을 초과하는 입원 또는 관찰을 요하는 악화 또는 사망을 초래한 악화

^cp value = 0.0005

^dp value = 0.0002

^e일차 평가변수의 구성요소 분석은 다중도에 대해 보정되지 않았다.

두 임상시험에서, 52주 동안 관찰된 중등도 또는 중증 악화의 누적 평균 횟수는 위약에 비해 이 약을 투여받은 시험대상자에서 더 낮았다(그림 14, 15 참조).

그림 14. 만성폐쇄성폐질환 시험 1에서 52주 동안 중등증 또는 중증의 만성폐쇄성폐질환 악화의 누적 평균 횟수

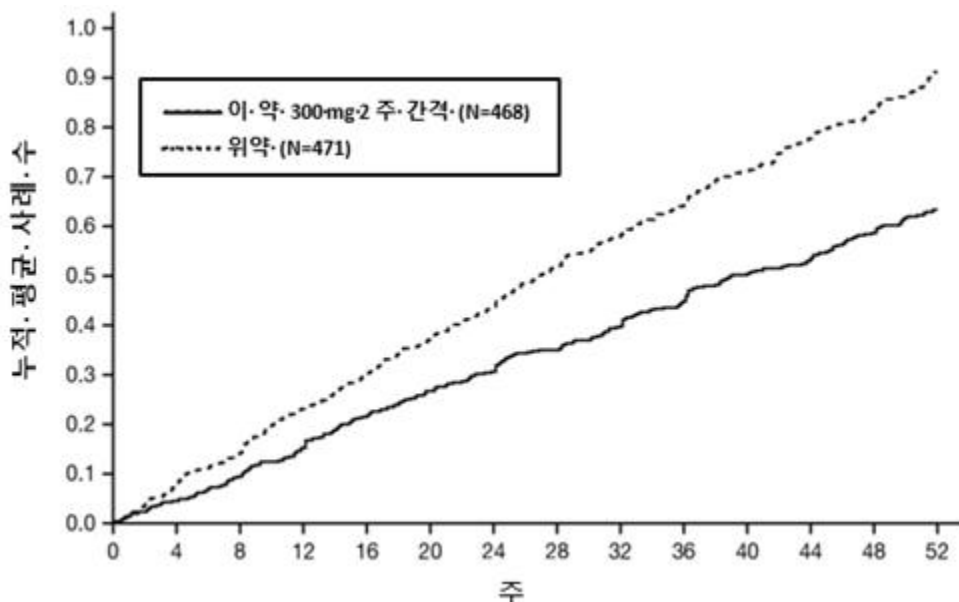
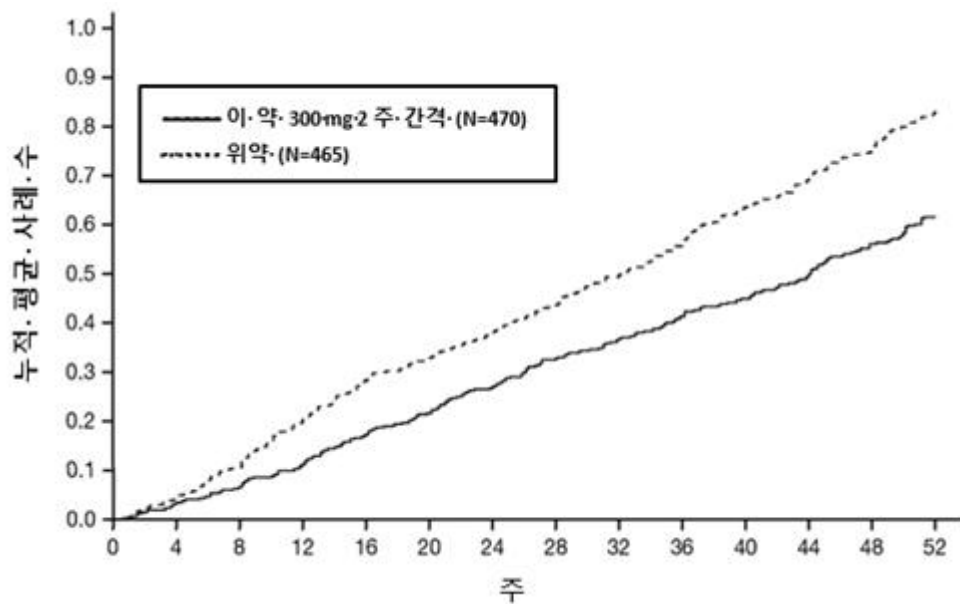


그림 15. 만성폐쇄성폐질환 시험 2에서 52주 동안 중등증 또는 중증의 만성폐쇄성폐질환 악화의 누적 평균 횟수



만성폐쇄성폐질환 시험 1, 2에서 최초 중등도 또는 중증의 만성폐쇄성폐질환 악화까지의 시간은 위약에 비해 이 약을 투여받은 환자에서 더 길었다 (만성폐쇄성폐질환 시험 1- HR: 0.80, 95% CI: 0.66, 0.98, 만성폐쇄성폐질환 시험 2- HR: 0.71, 95% CI: 0.57, 0.889).

만성폐쇄성폐질환 시험 1에서 베이스라인 FeNO가 더 높은(≥ 20 ppb) 환자의 하위군(N=383) 분석에서, 이 약의 투여는 위약에 비해 중등도 또는 중증 만성폐쇄성폐질환 악화의 연간 발생률을 통계적으로 유의하게 감소시켰다(발생 비율: 0.625; 95% CI: 0.45, 0.869; $p=0.005$). 만성폐쇄성폐질환 시험 2에서, 이 약의 투여는 위약에 비해 베이스라인 FeNO가 더 높은(≥ 20 ppb) 환자의 하위군(N=355)에서 중등도 또는 중증 만성폐쇄성폐질환 악화의 연간 발생률에서 명목상 유의한 감소를 보였다(발생 비율: 0.47; 95% CI: 0.33, 0.68).

연령, 성별, 인종, 흡연 상태, 혈중 호산구 수, 전년도 악화 횟수(≤ 2 , 3, ≥ 4), 베이스라인에서의 고용량 ICS 사용, 기관지확장제 사용 후 베이스라인 FEV₁정상예측치 백분율($<50\%$, $\geq 50\%$)을 포함한 모든 사전 정의된 하위군에서 중등도 또는 중증 악화의 연간 발생률 감소가 관찰되었다 (나열된 하위군 상호작용에 대한 p -값 ≥ 0.0720). 폐기종 환자에서, 중등도 또는 중증 악화의 연간 발생률 감소는 전체 모집단과 일치했다.

폐 기능

두 임상시험에서, 이 약은 배경 유지요법에 추가했을 때 위약과 비교하여 12주차 및 52주차에 기관지확장제 사용 전 FEV₁의 통계적으로 유의한 개선을 보였다(표 20 참조). 빠르게 2주차(만성폐쇄성폐질환 시험 1)(첫 번째 평가) 및 4주차(만성폐쇄성폐질환 시험 2)에 위약에 비해 이 약을 투여한 환자에서 폐 기능의 더 큰 개선(기관지확장제 사용 전 FEV₁의 베이스라인 대비 LS 평균 변화)이 관찰되었으며 52주차에 지

속되었다(그림 16 및 17 참조).

만성폐쇄성폐질환 시험 1에서, 이 약 투여 시 위약과 비교하여 기관지확장제 사용 후 FEV₁, 기관지확장제 사용 후 FEV₁/FVC 비율, 기관지확장제 사용 전 FVC의 급속한 개선이 빠르면 2주차(첫 번째 평가)에 관찰되었으며, 52주차까지 유지되었다. 만성폐쇄성폐질환 시험 2에서, 이 약 투여 시 위약과 비교하여 기관지확장제 사용 후 FEV₁ 및 기관지확장제 사용 후 FEV₁/FVC 비율의 급속한 개선이 빠르면 8주차 및 2주차에 관찰되었으며, 52주차까지 유지되었다.

표 20. 만성폐쇄성폐질환 시험 1, 2에서 폐 기능 평가변수의 베이스라인 대비 평균 변화

	만성폐쇄성폐질환 시험 1			만성폐쇄성폐질환 시험 2		
	이 약 (N=468)	위약 (N=471)	이 약 차이 (95% CI)	이 약 (N=470)	위약 (N=465)	이 약 차이 (95% CI)
12주차에 기관지확장제 사용 전 FEV ₁ 의 베이스라인 대비 변화, LS 평균(SE)	0.160 (0.018)	0.077 (0.018)	0.083 (0.042 - 0.125) ^a	0.139 (0.017)	0.057 (0.017)	0.082 (0.040 - 0.124) ^f
52주차에 기관지확장제 사용 전 FEV ₁ 의 베이스라인 대비 변화, LS 평균(SE) ^k	0.153 (0.019)	0.070 (0.019)	0.083 (0.038 - 0.128) ^b	0.115 (0.021)	0.054 (0.020)	0.062 (0.011 - 0.113) ^g
12주차에 기관지확장제 사용 후 FEV ₁ 의 베이스라인 대비 변화, LS 평균(SE)	0.156 (0.018)	0.084 (0.018)	0.072 (0.030 - 0.115) ^c	0.136 (0.020)	0.064 (0.020)	0.072 (0.023 - 0.121) ^h
12주차에 기관지확장제 사용 후 FEV ₁ /FVC 비의 베이스라인 대비 변화, LS 평균(SE)	0.037 (0.004)	0.023 (0.004)	0.014 (0.005 - 0.023) ^d	0.030 (0.004)	0.013 (0.004)	0.017 (0.006 - 0.028) ⁱ
12주차에 기관지확장제 사용 전 FVC의 베이스라인 대비 변화, LS 평균(SE)	0.098 (0.022)	0.029 (0.022)	0.069 (0.016 - 0.121) ^e	0.083 (0.024)	0.018 (0.024)	0.066 (0.005 - 0.126) ^j

LS = 최소 제곱, SE = 표준 오차, FEV₁ = 1초 강제 호기량, FVC = 강제 폐활량

^ap-값 < 0.0001, ^bp-값 = 0.0003(다중성에 대한 보정으로 위약 대비 모두 통계적으로 유의함), ^c명목 p-값 = 0.0010, ^d명목 p-값 = 0.0016, ^e명목 p-값 = 0.0103, ^fp-값=0.0001, ^gp-값=0.0182 (다중성에 대한 보정으로 위약 대비 모두 통계적으로 유의함), ^h명목 p-값=0.0042, ⁱ명목 p-값=0.0020, ^j명목 p-값=0.0327, ^k52주차에 기관지확장제 사용 전 FEV₁의 베이스라인 대비 평균 변화에 대한 유효성 결과는 52주 투여 기간을 완료했거나 자료 분석 시점에 시험을 중단한 935명의 환자 중 721명에 대해 제시되어 있

다.

그림 16. 만성폐쇄성폐질환 시험 1에서 시간 경과에 따른 기관지확장제 사용 전 FEV₁(L)의 베이스라인 대비 평균 변화

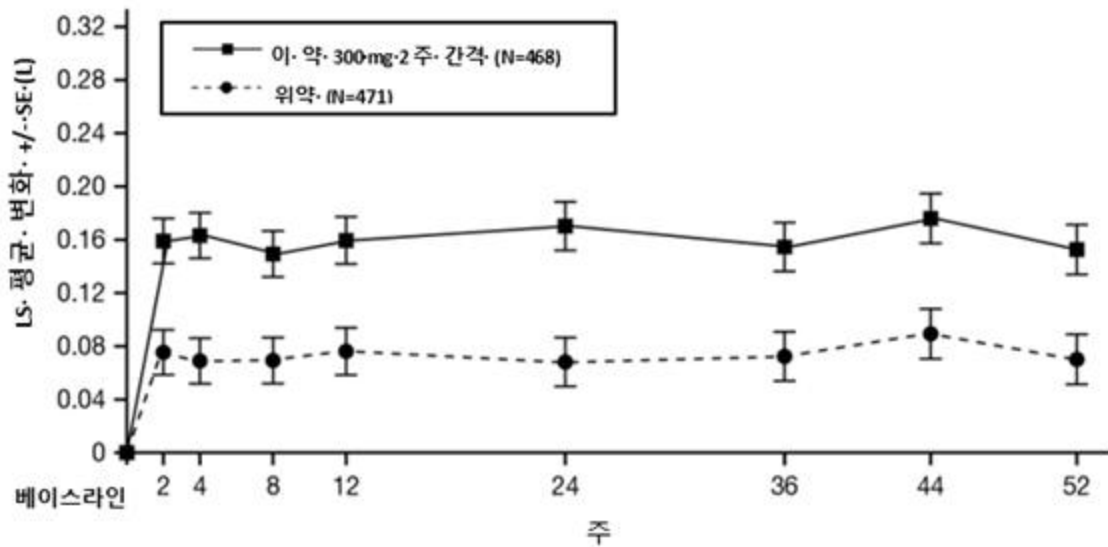
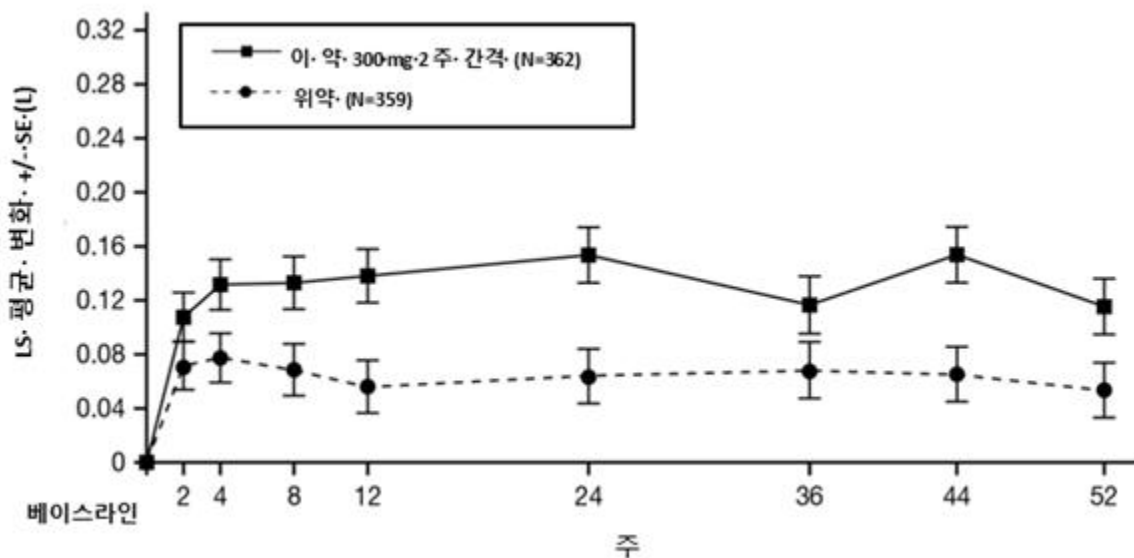


그림 17. 만성폐쇄성폐질환 시험 2^a에서 시간 경과에 따른 기관지확장제 사용 전 FEV₁(L)의 베이스라인 대비 평균 변화



^a시간 경과에 따른 기관지확장제 사용 전 FEV₁의 베이스라인 대비 평균 변화에 대한 유효성 결과는 52주 투여 기간을 완료했거나 자료 분석 시점에 시험을 중단한 시험대상자 935명 중 721명에 대해 제시되어 있다.

만성폐쇄성폐질환 시험 1에서 베이스라인 FeNO가 더 높은(≥ 20 ppb) 환자의 하위군 분석(N=383)에서, 이 약의 투여는 위약과 비교하여 베이스라인 대비 12주차 및 52주차에 기관지확장제 사용 전 FEV₁을 통계적으로 유의하게 개선시켰다(12주차 -

LS 평균 변화: 이 약 0.232 대 위약 0.108; LS 평균 차이: 0.124[95% CI: 0.045, 0.203]; $p=0.002$, 52주차 - LS 평균 변화: 이 약 0.247 대 위약 0.120; LS 평균 차이: 0.127[95% CI: 0.042, 0.212]; $p=0.003$). 만성폐쇄성폐질환 시험 2에서, 베이스라인 FeNO가 더 높은(≥ 20 ppb) 환자 하위군에서, 이 약의 투여는 위약과 비교하여 베이스라인 대비 12주차에 기관지확장제 사용 전 FEV₁을 통계적으로 유의하게 개선시켰다($N=355$; LS 평균 변화: 이 약 0.221 대 위약 0.081; LS 평균 차이: 0.141[95% CI: 0.058, 0.223]; $p=0.001$). 이 약의 투여는 만성폐쇄성폐질환 시험 2에서 위약과 비교해 베이스라인 FeNO가 더 높은(≥ 20 ppb) 환자 하위군에서 52주차에 기관지확장제 사용 전 FEV₁을 개선했으나($N=264$; LS 평균 변화: 이 약 0.176 대 위약 0.095; LS 평균 차이: 0.081[95% CI: -0.019, 0.181]), 통계적 유의성은 충족하지 않았다.

기관지확장제 사용 전 FEV₁로 측정된 폐 기능 개선은 연령, 성별, 인종, 흡연 상태, 혈중 호산구 수, 전년도 악화 횟수(≤ 2 , 3, ≥ 4), 베이스라인에서의 고용량 ICS 사용, 기관지확장제 사용 후 베이스라인 FEV₁ 정상예측치($<50\%$, $\geq 50\%$)을 포함한 모든 사전 정의된 하위군들에서 관찰되었다. 폐기종 환자에서 기관지확장제 사용 전 FEV₁로 측정된 폐 기능 개선은 전체 모집단과 일치했다.

환자보고결과

두 임상시험에서 건강 관련 삶의 질은 25주차에 세인트 조지 호흡기 설문지(SGRQ) 총점으로 측정되었다. 만성폐쇄성폐질환 시험 1에서, 위약과 비교해 이 약 투여군에서 통계적으로 유의한 SGRQ 총점 개선이 관찰되었다(LS 평균 변화: 이 약 -9.73 대 위약 -6.37; LS 평균 차이: -3.36[95% CI: -5.46, -1.27]; $p=0.002$). 만성폐쇄성폐질환 시험 2에서, 이 약은 위약에 비해 52주차에 SGRQ 총점을 명목상 개선했다(LS 평균 변화: 이 약 -9.82 대 위약 -6.44; LS 평균 차이: -3.37[95% CI: -5.81, -0.93]; $p=0.007$). 이 약 투여군에서 SGRQ 총점의 보다 큰 개선이 만성폐쇄성폐질환 시험 1 (첫 번째 평가)에서 빠르면 4주차, 만성폐쇄성폐질환 시험 2에서 12주차에 관찰되었으며, 52주차까지 유지되었다(그림 18과 19 참조). 반응자 비율은 만성폐쇄성폐질환 시험 1에서 위약(43%)과 비교해 이 약 투여군(51%)에서 유의하게 더 높았다(오즈비: 1.44; 95% CI: 1.10, 1.89). 만성폐쇄성폐질환 시험 2에서, 반응자 비율은 위약(47%)과 비교해 이 약 투여군(51%)에서 수치적으로 더 컸으나, 통계적 유의성을 충족시키지 못했다(오즈비: 1.16; 95% CI: 0.86, 1.58). 위약과 비교하여 이 약 투여군에서 증상, 활성 및 영향의 모든 개별 영역에서 개선이 관찰되었다.

그림 18. 만성폐쇄성폐질환 시험 1에서 시간 경과에 따른 SGRQ 총점의 베이스라인 대비 평균 변화

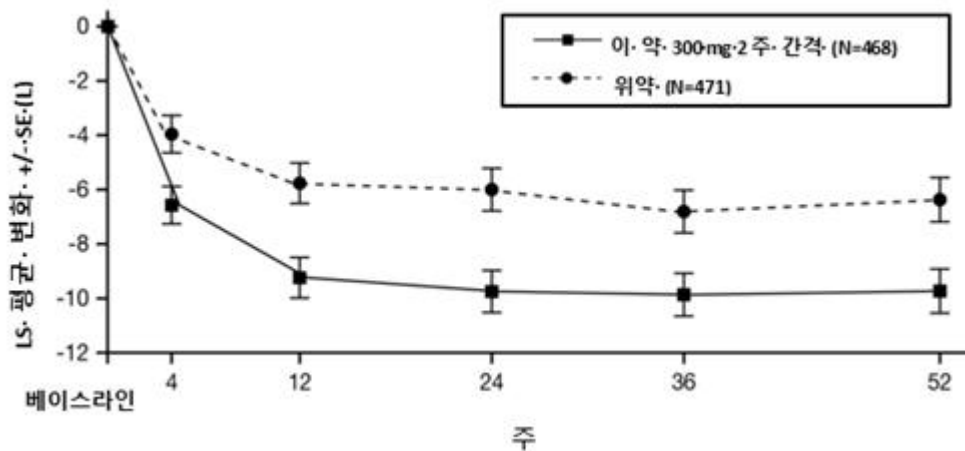
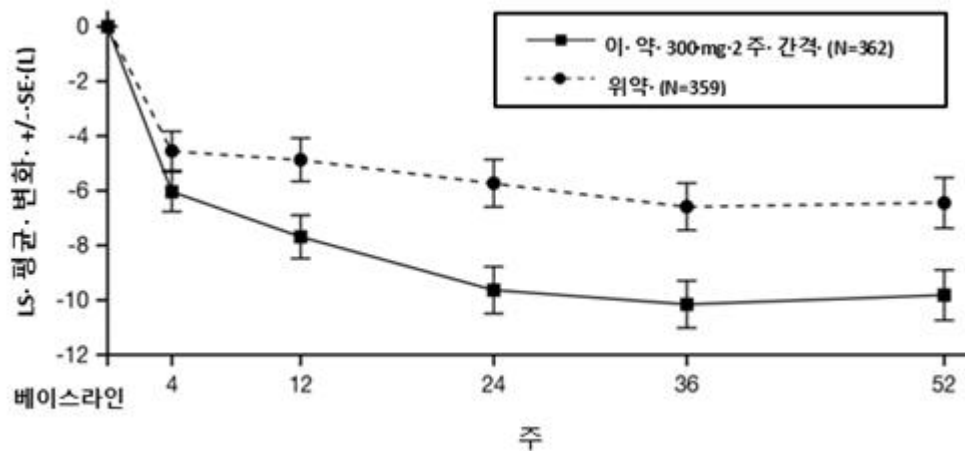


그림 19. 만성폐쇄성폐질환 시험 2에서 시간 경과에 따른 SGRQ 총점의 베이스라인 대비 평균 변화



만성폐쇄성폐질환 시험 1에서, 52주차에 E-RS:COPD 총점의 베이스라인 대비 LS 평균 변화(LS 평균 변화: 이 약 -2.69 대 위약 -1.56; LS 평균 차이: -1.14[95% CI: -1.82, -0.45]; p=0.001)로 측정했을 때 이 약은 위약과 비교해 전체 호흡기 증상을 유의하게 개선했다. E-RS:COPD 총점의 베이스라인 대비 평균 주간 변화로 측정했을 때, 위약과 비교해 이 약 투여군에서 전체 호흡기 증상의 보다 큰 개선이 빠르면 1주차에 관찰되었으며, 52주차까지 유지되었다(그림 20 참조). 모든 개별 E-RS:COPD 영역(기침 및 가래, 숨이 참, 흉부 관련 증상)에서 일관된 개선이 관찰되었다. 만성폐쇄성폐질환 시험 2에서, 52주차에 E-RS:COPD 총점의 베이스라인 대비 LS 평균 변화(LS 평균 변화: 이 약 -2.39 대 위약 -1.77, LS 평균 차이: -0.62[95% CI: -1.43, 0.19])로 측정했을 때 이 약은 위약과 비교해 전체 호흡기 증상을 개선했으며, 이는 통계적으로 유의하지 않았다(그림 21 참조).

그림 20. 만성폐쇄성폐질환 시험 1에서 시간 경과에 따른 E-RS:COPD 총점의 베이스라인 대비 평균 변화

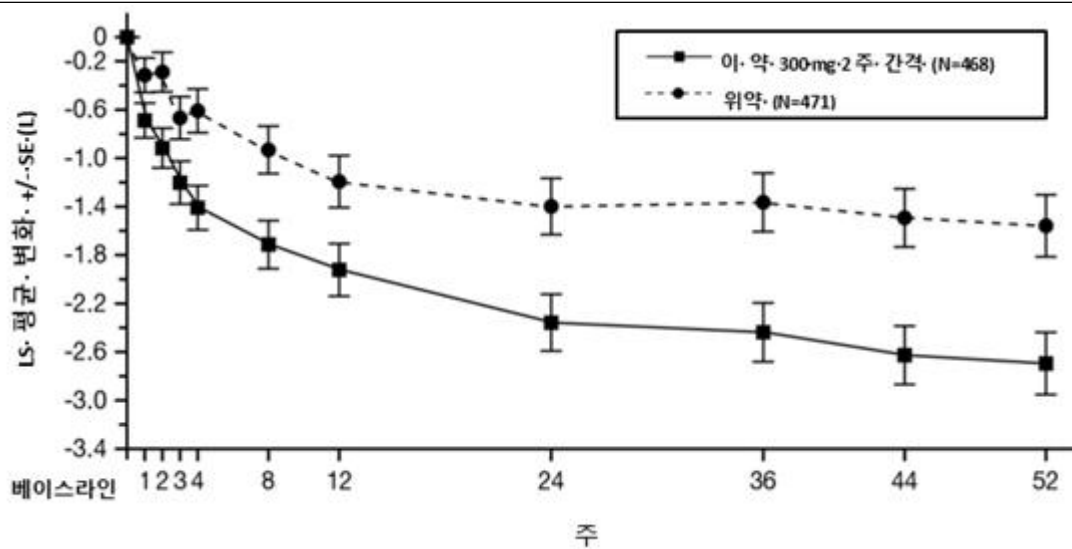
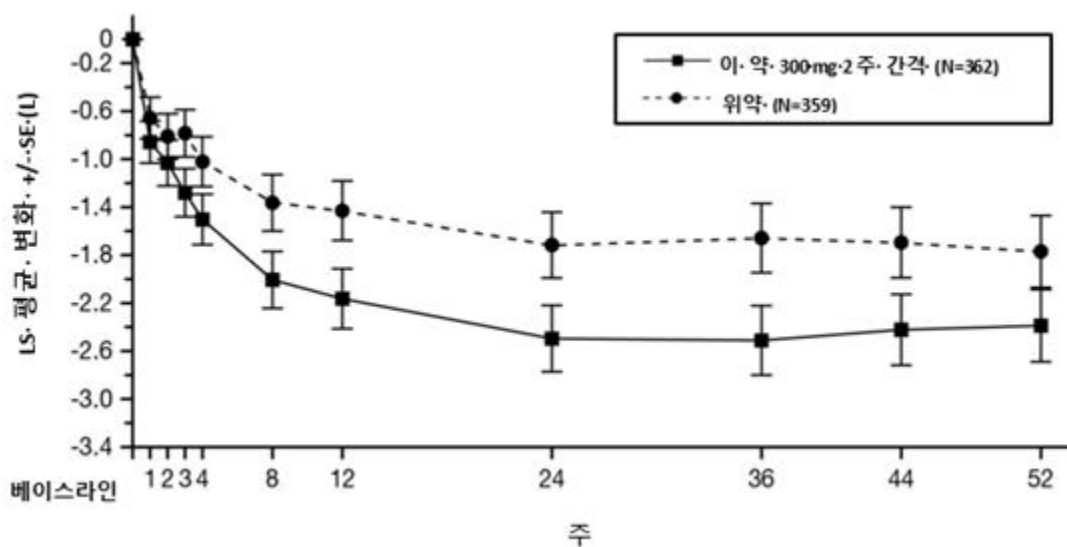


그림 21. 만성폐쇄성폐질환 시험 2에서 시간 경과에 따른 E-RS:COPD 총점의 베이스라인 대비 평균 변화



4) 비임상 정보

두필루맙의 발암 또는 돌연변이 가능성을 평가하기 위한 동물 시험은 실시되지 않았다.

IL-4R α 에 대한 동종 항체를 최대 200 mg/kg/주 용량으로 피하 투여한 성적으로 성숙한 마우스에서 생식기, 생리주기 길이 또는 정자 분석과 같은 수태능 파라미터에 미치는 영향은 관찰되지 않았다.

1.3 허가조건 (변경 항목만 작성)

○ 해당사항 없음

1.4 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 검토이력

구 분	품목변경허가	안전성·유효성 관련 자료
신청일자	2024.06.20.	2024.06.20.
보완요청일자	2024.08.12.	2024.07.29.
보완접수일자	2025.01.31.	2025.02.03.
최종처리일자	2025.03.13.	2025.02.14.

[붙임 1] 안전성·유효성 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

- 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식품의약품안전처고시) [별표1] > 제2부 > III. 당해품목 허가변경 > 1. 새로운 효능·효과, 2. 새로운 용법·용량

구분	제출자료	자 료 번 호																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
		1	2														3						4					5				6		7	8	비 고																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
			가								나						가			나			가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가				나																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
			1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)	가	나	다			라	마	바	가	나				다	라	가	나																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
제출자료 1.	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
 - 가. 임상시험자료집
7. 국내·외에서의 사용 및 허가현황 등에 관한 자료
8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 이 약은 성인(18세 이상)에서 조절되지 않는 제2형 염증성 만성폐쇄성폐질환의 추가 유지 치료에 대한 효능·효과 추가에 따른 허가사항 변경을 신청하였음.
- 만 40세~만 85세 중등증 내지 중증 COPD(GOLD 2 이상) 대상자 중 ICS+LAMA+LABA 요법을 투여 받았음에도 불구하고 1회 이상 악화가 발생한 혈중 호산구 수가 ≥ 0.3 Giga/L인 COPD 환자 총 1874명에서 위약 대비 이 약 300mg Q2W의 유효성 및 안전성을 평가한 핵심 임상시험(EFC15804 및 EFC15805) 결과, 이 약은 일차 평가변수인 중등증 또는 중증 급성 악화 사건의 연간 발생률을 유의하게 감소시켰으며, 핵심 이차 평가 변수 중 제12주에 pre-BD FEV1의 위약대비 개선을 유도하였음. EFC15804 임상시험의 경우, 폐기능 및 호흡기 증상 개선, SGRQ 총점 개선 등 모든 유효성 평가변수에서 위약 대비 유의미한 치료적 유익성을 달성하였으나, EFC15805 시험의 경우 52주의 pre-BD FEV1 개선 및 52주의 SGRQ 총점의 4점이상 개선된 대상자 비율 등 일부 유효성 평가변수에서 통계적 유효성을 입증하지 못하였음. 두 임상시험 결과 차이는 EFC15805 시험에서 EFC15804 시험 대비 전체 분석대상자 수 규모 및 52주차에 평가를 완료한 대상자 규모의 차이에 의한 것으로 판단되며, EFC15805 시험에서 일차 평가변수에 대한 두필루맷의 유효성이 입증되었으며 전체적으로 두 시험에서 위약 대비 개선 효과를 보였음. 또한 통합 집단에서 이 약은 위약 대비 악화 발생률, 폐기능, SGRQ로 측정된 건강상태, E-RS:COPD로 측정된 호흡기 관련 증상의 개선을 유도하였고 코르티코스테로이드 및 항생제의 사용 감소를 유도함으로써 대상 COPD 환자에게 대한 임상적 유익성이 있다고 판단됨.
- 제2형 염증 생체지표인 FeNO 수치가 높은 대상자에서(≥ 20 ppb) 이 약의 유효성이 증가되었음을 확인되었으며, 두 임상시험에서 모두 연령, 체중, 베이스라인 질병의 중증도 등의 특성에 따른 유효성 차이는 관찰되지 않음에 따라 체중에 따른 용량 조절은 요구되지 않음.
- COPD 대상자에서의 이 약의 안전성 프로파일은 기허가 적응증(천식, 아토피피부염, 비용종을 동반한 만성 비부비동염, 결절성 가려움 발진)에서 보고된 안전성 프로파일과 일치하였으며 발생한 이상사례는 두 핵심 임상시험에서 유사하게 보고되었음.

[약어 및 정의]

• ADR: adverse drug reaction	약물이상반응
• AECOPD: acute exacerbation(s) of chronic obstructive pulmonary disease	만성폐쇄성폐질환의 급성 악화
• AESI: adverse event of special interest	특별관심이상사례
• COPD: chronic obstructive pulmonary disease	만성폐쇄성폐질환
• E-RS: COPD: evaluating respiratory symptoms in COPD	만성폐쇄성폐질환의 호흡기 증상 평가
• FEF25-75%: forced expiratory flow at 25% to 75% of forced vital capacity	노력성 호기 중간유량
• FeNO: fraction of exhaled nitric oxide	호기산화질소
• FEV1: forced expiratory volume in 1 second	1초간 강제 호기량
• FVC: forced vital capacity	강제폐활량
• HRQoL: health-related quality of life	건강관련 삶의 질
• ICS: inhaled corticosteroids	흡입스테로이드
• LABA: long-acting beta-agonist	지속성 베타2 작용제
• LAMA: long-acting muscarinic antagonist	지속성 무스카린 길항제
• OCS: oral corticosteroids	경구 코르티코스테로이드
• PRO: patient-reported outcome	환자보고결과

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- **제품명:** 듀필렌트프리필드펜300밀리그램(두필루맵, 유전자재조합)
- **약리작용에 따른 분류(Pharmacological class):** 면역억제제, 인터루킨 저해제
- **작용기전:** 두필루맵은 IL-4 및 IL-13 수용체 복합체가 공유하는 IL-4 수용체 알파(IL-4R α) 서브유닛에 특이적으로 결합함으로써 IL-4 및 IL-13 신호전달을 억제하는 인간 재조합 면역글로불린(IgG4) 단클론 항체임.
- **신청 효능효과**
 - (기허가) ① 아토피 피부염: 성인(18세 이상), 청소년(12-17세) 및 **소아(6개월-11세)**에서 국소치료제로 적절히 조절되지 않거나 이들 치료제가 권장되지 않는 중등도에서 중증 아토피 피부염의 치료
*프리필드시린지 : **소아(6개월-11세)** / *펜 : **소아(2세-11세)**
 - ② 천식: 성인(18세 이상) 및 청소년(12-17세)에서 기존 치료에 적절하게 조절되지 않는 중증 천식으로 다음 중 하나에 해당하는 제2형 염증성 천식의 추가 유지 치료
 - 1) 중증 호산구성 천식(혈중 호산구 $\geq 150/\mu\text{l}$ 또는 호기산화질소(FeNO) ≥ 25 ppb)
 - 2) 경구 코르티코스테로이드 의존성의 중증 천식
 - ③ 비용종을 동반한 만성 비부비동염: 성인(18세 이상)에서 기존치료에 적절하게 조절되지 않는 비용종을 동반한 만성 비부비동염의 추가 유지 치료
 - ④ 결절성 가려움 발진 (양진): 성인(18세 이상)에서 국소치료제로 적절히 조절되지 않거나 이들 치료제가 권장되지 않는 중등도에서 중증 결절성 가려움 발진 (양진)의 치료

1.2. 기원 및 개발경위

- 이 약은 IL-4 수용체의 알파 서브유닛(IL-4R α)에 특이적으로 결합하는 재조합 인간 IgG 단클론항체로서 성인 아토피 피부염과 천식 환자를 대상으로 허가를 받았음.
- 아토피 피부염에 이어 IL-4 및 IL-13과 밀접하게 관련된 제2형 염증성 질환인 천식, 비용종을 동반한 만성 비부비동염, 결절성 가려움 발진(양진) 환자를 대상으로 미국과 유럽을 포함하여 67개 이상 국가에서 허가를 받았음.
- 제 3상 임상시험 EFC15804(BOREAS) 및 EFC15805(NOTUS)를 근거로 ‘성인에서 조절되지 않는 제2형 염증성 만성 폐쇄성 폐질환(COPD)의 추가 유지 치료’ 효능효과를 추가하고자 하며 신청 용법용량은 300mg 씩 Q2W 피하주사로 투여하고자 함.
- 두필루맵은 신청 적응증인 COPD에 대해 2024년 6월 28일 EMA에서 승인되었으며, 미국 FDA에서는 2024년 9월 27일에 승인되었음.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- **질환 개요**
 - 만성 폐쇄성 폐질환(COPD)는 기도(기관지염) 및/또는 폐포(폐기종)의 이상으로 인한 만성 호흡기 증상(호흡곤란, 기침, 객담 생성)을 특징으로 하는 이질적인 복합성 폐 질환으로 지속적이고 종종 진행성인 기류 폐쇄를 유발함. COPD의 발병 원인으로는 유전자-환경 상호작용으로 알려져 있으며, 담배연기, 오염물질, 바이오매스, 가스를 포함하는 유해 자극에 대한 만성적 노출에 반응하여 발생함.
 - COPD는 기관지확장제 투여 후 $FEV_1/FVC < 0.7$ 로 정의되는 고정 기류 폐쇄로 진단함. GOLD 2023에 따

르면 악화 이력과 COPD 증상의 존재(mMRC 호흡곤란 척도 또는 CAT(삶의 질 평가))에 대한 종합적 평가를 이용하여 치료 방향을 결정하며 환자의 증상 및 악화 위험의 영향에 대한 평가 체계로 GOLD ABE 평가 체계가 사용되고 있음.

- COPD 환자 중 최대 40%에 해당하는 환자에서 제2형 염증의 증거(혈액 또는 객담 호산구 증가)가 존재하며 이는 더 높은 사망률, 악화 위험 증가, 더 낮은 FEV1, 더 높은 건강상태 손상, 더 많은 의료 이용과 관련되어있음. COPD 환자의 일부에서 제2형 염증과 관련된 유전자의 발현 증가가 확인되었으며 제2형 염증 캐스케이드는 보조 T 세포 2형에 의해 조절되며 IL-4, IL-5, IL-13을 포함한 염증성 사이토카인의 활성화에 의해 유도됨. IL-4와 IL-13은 제2형 염증의 핵심 촉진인자이며 COPD 환자에서 섬유화 및 리모델링, 상피 장벽 기능이상, 점액 과분비를 포함하는 주요 병리학적 진행 과정에 관여함. COPD 환자의 하위군 및 급성 악화 환자의 객담에서 IL-4 및 IL-5를 포함한 제2형 염증 표지자가 증가되었으며 호산구 수 증가가 관찰되었음.
- 혈중 호산구 수의 증가는 COPD 환자의 흡인형 코스테코스테로이드에 대한 유익성이 지표로 확인되었으며, 더 높은 FeNO 수치가 COPD 환자에서 제2형 염증 생체지표자로 의미가 있음.

● 천식과의 차이

- (병태생리) 천식은 알레르기 반응을 기본으로 하는 호산구성 염증 질환이고, COPD는 흡연 등의 독성물질 노출에 의한 염증 질환이나 둘다 폐쇄성 폐질환으로 기도 염증, 기류제한 그리고 기도과민성의 공통 특징을 가짐.
*제2형 염증성 COPD의 경우, 호산구 및 FeNO 증가와 염증에 따른 기류제한의 특징을 가짐.
- (진단) COPD는 천식, 울혈성 심부전, 기관지확장증, 결핵, 폐쇄성 기관지염, 미만성 세기관지염과의 감별 필요

	혈액 호산구 증가증	고해상 CT	Pre-BD FEV1/FVC 정상	post-BD FEV1/FVC < 0.7	post-BD FEV1 > 12% 이면서 > 400mL 증가(현저한 가역성)
천식	천식진단 시사	대체로 정상이나 기류제한과 기관지벽 비후 소견 가능함	진단에 적합	기류제한 의미	천식 확률이 높음
COPD	악화 시 있을 수 있음	기류제한 혹은 폐기종을 나타내는 저음영 영역의 정량화 가능 기관지벽 비후와 폐고혈압의 특징적 소견 관찰	진단에 부적합	진단에 필요함	흔하지 않음

● 현재 치료법

- COPD의 초기 관리는 금연을 포함한 위험인자에 대한 노출을 줄이는 것으로 구성되며, COPD 치료 목적으로 승인된 요법에는 지속성베타작용제(LABA), 지속성무스카린길항제(LAMA), 흡입코르티코스테로이드(ICS), 로플루밀라스트(PDE-4 억제제), 메틸잔틴(테오필린)*이 포함됨.

*국내 허가사항에 COPD 비포함(다음 질환의 기도폐쇄성 장애에 의한 호흡곤란 등 여러 증상의 완화 : 기관지 천식, 만성 기관지염, 폐기종, 천식성 기관지염)

- 흡입요법은 여러 가지 조합으로 이용가능하며, 악화 위험이 높은 GOLD E군의 경우 LABA+LABA를 표준치료로 하되, 혈중 호산구 수가 300cells/ μ L인 경우 ICS+LABA+LABA가 더 효과적인 것으로 확인되었음. 3제 요법에도 불구하고 GOLD E군의 최대 50%는 악화 및 조절되지 않는 증상을 계속 경험하는 한계점이 있음.

● 미충족 의료수요

- COPD는 삶의 질에 큰 영향을 미치는 높은 질병 부담을 수반하며 생명에 위협이 되는 다양한 동반

질환을 수반하는 만성질환임.

- 현재 승인된 치료법은 COPD의 증상 발현을 치료하는 약물(기관지확장제 등)로 제한되어 있으며 COPD의 특이적인 면역학적 기반을 다루는 승인된 치료법이 존재하지 않음.
- 점점 증가하고 있는 악화 이력이 있는 COPD 환자 집단의 약 50%가 최대한의 흡입 병용요법 (ICS+LAMA+LABA)을 받더라도 악화를 억제하지 못하는 등 COPD 질병은 진행성이며 생명을 위협하는 중대한 질환으로 악화, 폐기능, 삶의 질, 증상을 포함한 질병의 모든 측면을 개선할 수 있는 새로운 치료 전략이 필요함.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 주사부위 반응, 결막염, 눈꺼풀염, 구강 헤르페스, 각막염, 기타 단순 헤르페스 감염, 안구 건조 등이 관찰되었음 (사용상의 주의사항 중 반영되어 있음).

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당사항 없음

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

- 해당사항 없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당사항 없음

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- IL-4 및 IL-13 수용체 복합체에 공통적인 IL-4R α 아단위에 결합함으로써 IL-4 및 IL-13 신호전달을 억제하는 인간 단클론 IgG4 항체로 동일 작용기전으로 아토피 피부염, 천식, 비염을 동반한 만성 비부비동염 및 결절성 가려움 발진으로 허가를 받았음.
- 신청 적응증인 COPD도 기허가 적응증들과 동일한 타겟 및 작용기전을 통한 효과로 기허가 자료로 같음 받음.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 미국 허가 당시 제출자료 증명서 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 신청 적응증에 대한 임상시험성적자료 : 3상 2건

- 핵심임상시험 자료: 표준치료(ICS가 금기사항이 아닌 한 ICS+LABA+LAMA)를 최대한으로 받았음에도 불구하고 조절되지 않는 COPD(이전 1년내에 2회 이상의 중등증 또는 1회 이상의 중증 악화(GOLD E군) 및 MRC \geq 2)가 있으며 제2형 염증의 증거(스크리닝 기간 동안 혈액 호산구 \geq 0.3Giga/L(300cells/ μ l)로 확인)가 있는 40~80세(EFC15804) 또는 40~85세(EFC15805) 대상자에서 두 필루맵 300mg Q2W를 이용한 52주 중재 기간에 대해 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 평행군시험
- *대상자들은 중등증 내지 중증의 기류 폐쇄(post-BD FEV1 $>30\%\sim\leq 70\%$)가 있었으며 천식 병력이 있거나 현재 천식 진단을 받은 상태가 아님.
- EFC15804(BOREAS)
- EFC15805(NOTUS)

6.3. 생물약제학시험

- 신청 적응증을 뒷받침하는 새로운 생물약제학 시험은 수행되지 않았음.
- EFC15804 및 EFC15805 임상시험에 사용된 두필루맵 프리필드 주사기의 함량 및 제형은 최초 아토피 피부염 허가 신청과 동일한 제형 및 1차 용기를 사용하였으며 완제의약품(DP)은 상업용 DP의 제조에 이용하는 것과 유사한 방법 및 공정을 사용하여 제조되었음.
- 두필루맵의 전신 노출 및 면역원성(ADA 및 Nab) 평가를 위한 생체시료분석법은 아토피피부염과 천식 적응증 추가를 위한 변경신청 시 제출한 자료와 동일 시험법으로 EFC15804 임상시험을 통해 채취된 검체에서 기능성 약물 및 면역원성 평가를 위해 사용되었음.
- 생체시료 분석법 보고서 제출
- EFC15804 시험을 위해 기능성 두필루맵에 대한 검체검증분석(ISR)이 수행되었으며 ISR은 허용기준을 충족하였음.
- COPD 환자의 임상검체에서 항-두필루맵 항체(ADA)를 검출하는데 사용된 기준치는 FDA와 EMA 지침 및 문헌에서 권장하는 통계방법을 이용하여 확립하였으며 EFC15804 임상시험의 베이스라인 혈청 검체에서 관찰된 위양성률은 목표 위양성률에 근접하였음.

6.4. 임상약리시험

- 두필루맵의 약동학 및 약력학 프로파일은 제2형 염증과 중등증 내지 중증의 기류 폐쇄가 동반된 조절되지 않는 COPD가 있는 성인 대상자에서 평가되었음.

단계	임상시험	디자인	대상환자	투여 용량	투여 기간	평가항목	결과
3	EFC15804 (BOREAS)	무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 평행군, 다기관	표준치료를 최대한 받았음에도 불구하고 조절되지 않는 COPD(이전 1년 내에 ≥ 2 회의 중등증 또는 ≥ 1 회의 중증 악화 및 MRC ≥ 2)가 있으며 제2형 염증 증거(스크리닝 기간 동안의 혈액 호산구 ≥ 0.3 Giga/L로 확인)가 있는 40~80세 N=939(300mg Q2W	52주	두필루맵 300mg Q2W 52주동안 SC 투여 시 시간에 따른 두필루맵 농도	두필루맵 300mg Q2W 투여 후에 혈청 내 기능성 두필루맵의 평균 C _{trough} 가 증가하여 제16주까지 항정상상태에 도달했으며 제52주까지 유지되었음. 제24주 및 제52주에 두필루맵의 평균(SD)저점 농도는 각각 61.8(34.3) 및 60.0(36.2)mg/L였음
3	EFC15805 (NOTUS)		표준치료를 최대한 받았음에도 불구하고 조절되지 않는 COPD(이전 1년 내에				제24주 및 제52주에 두필루맵의 평균(SD)저점 농도는 각각 48.6(33.1) 및

			≥2회의 중등증 또는 ≥1회의 중증 악화 및 MRC≥2)가 있으며 제2형 염증 증거 (스크리닝 기간 동안의 혈액 호산구 ≥0.3Giga/L 로 확인)가 있는 <u>40~85세</u> N=935				48.7(35.8)mg/L였음. 체중은 두필루맵 PK 변동성의 원인으로 체중이 감소할수록 노출이 증가함을 확인하였음.
--	--	--	--	--	--	--	--

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- 신청 적응증인 COPD에 대해 핵심 제 3상 임상시험 2건이 수행되었음. (6.5.2.에 내용 기재)

단 계	임상시험	시험 목적	디자인	대상환자	투여 용량	투여 기간	평가항목	결과
3	EFC15804 (BOREAS)	기본요법(LABA+LAM A+ICS)을 투여받고 있는 중증에서 중증의 COPD에서 두필루맵 유효성, 안전성 및 내약성 평가	무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 평행군, 다기관	표준치료를 최대한 받았음에도 불구하고 조절되지 않는 COPD(이전 1년 내에 ≥2회의 중등증 또는 ≥1회의 중증 악화 및 MRC≥2)가 있으며 제2형 염증 증거 (스크리닝 기간 동안의 혈액 호산구 ≥0.3Giga/L 로 확인)가 있는 <u>40~80세</u> N=939	300mg Q2W	52주	1차 평가변수: 위약과 비교하여 52주 중재기간 동안 연간 중등증 또는 중증 급성 악화 사건 발생률 2차 평가변수 ① 위약과 비교한 베이스라인으로부터 제12주 및 제52주까지 BD 투여 전 FEV1의 변화 ② 베이스라인으로부터 제52주까지의 SGRQ 변화(건강상태, 건강 관련 삶의 질)	위약 대비 일차 평가변수인 중등증 또는 중증 COPD 급성 악화 연간 발생률을 통계적으로 유의하게 감소시켰으며, 이차 평가변수 및 기타 평가변수를 모두 유의한 수준으로 충족하며 유효성을 보였음
3	EFC15805 (NOTUS)			표준치료를 최대한 받았음에도 불구하고 조절되지 않는 COPD(이전 1년 내에 ≥2회의 중등증 또는 ≥1회의 중증 악화 및 MRC≥2)가 있으며 제2형 염증 증거 (스크리닝 기간 동안의 혈액 호산구 ≥0.3Giga/L 로 확인)가 있는 <u>40~85세</u> N=935				위약 대비 일차 평가변수인 중등증 또는 중증 COPD 급성 악화 연간 발생률을 통계적으로 유의하게 감소시켰으며, 전반적으로 핵심 이차 및 2차 평가변수에서도 위약군 대비 두필루맵 투여 시 유효성이 확인되었음

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

1) EFC15804

- 시험명 : 제2형 염증의 증거를 보이는 중등증에서 중증의 만성 폐쇄성 폐질환(COPD) 환자에서 위약 대조 두필루맵의 유효성, 안전성 및 내약성을 평가하는 무작위배정, 이중눈가림, 평행군 52주 핵심 임상연구(A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallelgroup, 52-week pivotal study to

assess the efficacy, safety, and tolerability of dupilumab in patients with moderate-to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with type 2 inflammation(BOREAS))

- 시험 기관

- 24개국 206기관

- 시험목적

- 중등증 또는 중증 COPD 환자에서 두필루맵 300mg Q2W의 유효성 평가

* 일차 평가변수 : 위약과 비교한 52주 투여기간 동안 중등증 또는 중증 COPD 악화의 연간 발생률

중등증 악화: SCS(근육 내, IV, 경구 등) 및/또는 항생제가 필요한 급성 악화 COPD 사건 중증 악화: 응급실/응급 진료 시설에 입원 또는 >24시간의 관찰이 필요하거나 사망을 초래하는 급성 악화 COPD

* 두건의 급성 악화 COPD 사건은 발생 간격이 14일 이상이라면 별개의 사건으로 간주

- 대상질환 및 시험대상자 수

- 참여자는 중등증 내지 중증 COPD 진단과 스크리닝 기간동안 혈중 호산구 수치 ≥ 0.3 Giga/L로 확인된 제2형 염증 증거가 있는 40세~ 80세 대상자

- 주요 선정기준

- 시험대상자 동의서에 서명할 당시 $\geq 40 \sim \leq 80$ 세
- 의사의 COPD 진단을 받았고 스크리닝 시 다음 기준을 충족한 참여자
 - ≥ 10 갑-년의 흡연력이 있는 현재 또는 이전 흡연자
 - 중등증 내지 중증 COPD(post-BD FEV1/FVC 비 < 0.70 및 post-BD FEV1 % 예측치 $> 30\% \sim \leq 70\%$)
 - 의학연구위원회(MRC) 호흡곤란 척도 grade ≥ 2
 - 스크리닝까지 1년 중 3개월 동안 만성기침에 대해 다른 알려진 원인없이 환자가 보고한 만성기관지염(만성 습성 기침)의 징후 및 증상
 - 선정 전 1년 이내에 ≥ 2 회의 중등증 또는 ≥ 1 회의 중증 악화 이력으로 정의된 높은 악화 위험 이력이 문서화된 경우로 ICS+LAMA+LABA(또는 ICS가 금기인 경우, LAMA+LABA)를 복용하는 동안 1회 이상의 악화가 발생한 경우
 - 무작위배정 전 3개월 동안 표준요법(ICS+LAMA+LABA(ICS가 금기인 경우, LAMA+LABA))를 받았고, 방문 1(스크리닝) ≥ 1 개월 동안 약물의 안정적인 용량을 투여한 경우
 - 제2형 염증의 증거로 방문 1(스크리닝)에서 혈중 호산구 ≥ 0.3 Giga/L인 참여자

- 주요 제외 기준

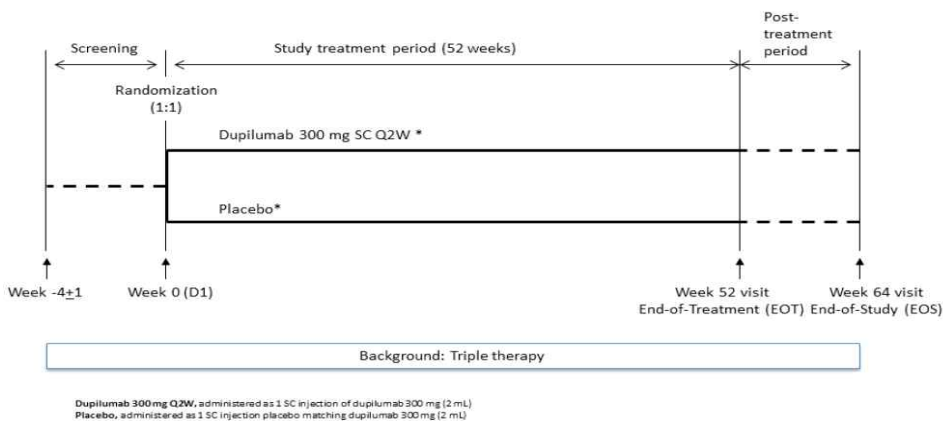
- 무작위배정 전 12개월 이내 COPD 진단을 받은 경우
- 현재 천식 진단을 받았거나 천식 병력이 있는 경우
- COPD 이외의 유의한 폐질환(예, 폐섬유증, 사르코이드증, 간질성 폐질환, 폐고혈압, 기관지 확장증, 척-스트라우스 증후군 등) 또는 말초 호산구 수 증가와 관련된 다른 폐 또는 전신 질환을 진단받은 경우
- 좌심부전의 증거인 폐성 심질환
- 일일 12시간을 초과하는 산소치료
- 이중형 양압기가 필요한 고탄산혈증
- 스크리닝 전 4주 이내 또는 스크리닝 기간 중 급성악화 COPD
- 스크리닝 전 4주 이내 또는 스크리닝 기간 중 기도 감염
- 폐절제술 또는 폐용적 감소술의 이력 또는 계획이 있는 경우, 폐 재활 프로그램의 급성기에 참여 중인 참여자, 즉 스크리닝 전 <4주에 재활을 시작한 참여자(참고: 재활 프로그램의 유지 단계에 있는 참여자는 선정될 수 있음)

- α -1 항트립신 결핍증 진단
- 임상적으로 유의한 심장, 간, 심혈관, 대사, 신경, 혈액, 안과, 호흡기(COPD 제외), 위장, 뇌혈관질환/상태, 물질 및/또는 알코올 남용 장애, 베이스라인 전 5년 이내 림프증식성 질환을 포함한 악성 종양의 이전 병력 또는 활성 악성 종양(성공적으로 치료된 자궁 상피내암종, 피부의 비전이성 편평세포 또는 기저세포암종 제외), 또는 시험자의 판단에 따라 시험을 방해할 수 있거나 시험을 방해할 수 있는 치료가 필요한 기타 유의한 의학적 질병 또는 장애가 현재있거나 그런 병력이 있는 경우. 구체적인 예로는 적절히 조절되지 않는 인슐린 의존성 당뇨병, 조절되지 않는 고혈압이 포함되나 이에 국한되지 않음.
- 활동성 자가면역질환이 있거나 자가면역질환(예, 염증성 장질환, 원발 담즙성 간경변, 전신 홍반성 루푸스, 다발성 경화증)에 대한 면역억제요법을 사용한 경우
- 시험대상자 수
 - 스크리닝 : 2599명(63.9%(1660명) 제2형 염증 근거(혈중 호산구 수 300cells/ μ l) 또는 post-BD FEV1/FVC 비 <0.70 미충족 등의 사유로 참여 불가)
 - 무작위 배정 : 939명(두필루맙(468명), 위약(471명))
 - *시험 완료: 843명(두필루맙(426명), 위약(417명))

※ 대상자 산출 근거: 52주 중재기간 동안 연간 중등증 또는 중증 COPD 악화 발생률인 일차 평가변수에 대한 검정력 계산

⇒ 분산 매개변수를 이용한 음이항분포에 따른 악화 횟수를 1회, 위약에서 연간 악화 발생률을 1.5, 평균 치료 기간을 0.95년(계획된 시험 중재 기간의 평균 5%에서 결측자료가 있다고 고려)이라 가정하고, 924명의 무작위 배정된 참여자(각 시험 중재군 당 462명)의 2개 시험 중재군에 대한 무작위배정 비율이 1:1일 때, 이 시험은 양측 유의 수준 $\alpha=0.05$ 로 연간 중등증 또는 중증 COPD 악화 발생률에서 25% 상대 위험도 감소(즉, 두필루맙군에서 연간 발생률 1.125)를 검출하는데 90%의 검정력을 가짐

- 시험내용 (투여군, 투여방법(투여경로), 투여기간, 기타)



- 시험대상자는 이중눈가림 기간 동안 두필루맙과 위약으로 1:1 무작위배정되어 52주간 투여 후 12주간의 관찰기간을 통해 유효성 및 안전성을 평가하도록 설계
- 시험약물
 - 위약
 - 대상약물: 두필루맙 300mg
 - 배경요법(표준요법): LAMA +LABA+ICS(ICS가 금기인 경우 제외)
- *시험기간 내내 참여자는 본인의 확립된 배경요법을 동일한 용량과 용법으로 계속 유지해야하며, PDE-4 억제제 및 메틸잔틴은 해당 용량이 스크리닝 방문 전 >6개월간 안정적이었다면 시험 중

사용이 허용되었음.

*급성 악화가 있는 경우 전신성 코르티코스테로이드를 최대 6주까지 허용됨.

*필요에 따라 알부테롤/살부타몰, 발바부테롤/레보살부타몰, 이프라트로피움, 이프라트로피움/SABA 복합제 또는 테르부탈린을 포함한 완화제의 사용이 허용됨.

- 용법용량: 300mg Q2W SC투여

● 평가변수

- 유효성 평가변수

- 위약과 비교하여 52주 중재기간 동안 연간 중등증 또는 중증 급성 악화 사건 발생률

	목표	평가변수/변수
1차	중등증 또는 중증 COPD 환자에서 중등증 또는 중증 COPD 급성 악화의 연간 발생률로 측정되는 두필루맙 300mg Q2W의 유효성 평가	위약과 비교하여 52주 중재기간 동안 연간 중등증 또는 중증 급성 악화 사건 발생률
핵심 2차	12주 및 52주까지 위약과 비교한 pre-BD FEV1 변화 및 베이스라인으로부터 52주까지의 SGRQ 변화 평가를 통한 두필루맙 300mg Q2W 유효성 평가	<ul style="list-style-type: none"> • 위약과 비교한 베이스라인으로부터 제12주 및 제52주까지 pre-BD FEV1의 변화 • 베이스라인으로부터 제52주까지의 SGRQ 총점 변화(건강상태, 건강관련 삶의 질) • 52주에 4점 이상 SGRQ 개선된 대상자 비율
2차	<p>두필루맙 300mg Q2W가 폐기능에 미치는 영향 평가</p> <p>중등증 또는 중증 COPD 악화에 미치는 두필루맙의 영향 평가</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 위약과 비교한 베이스라인으로부터 제12주 및 제52주 외 다른 시점에서의 pre-BD FEV1의 변화 • 위약과 비교한 베이스라인으로부터 2, 4, 8, 12, 24, 36, 52주차의 post-BD FEV1의 변화 • 베이스라인부터 2, 4, 8, 12, 24, 36, 44, 52주차에 FEF 25-75%의 변화 • 위약과 비교하였을 때 52주 동안 중증 COPD 악화 연간 발생률 • 위약과 비교하여 52주 치료기간 동안 중등증 또는 중증 COPD 첫 번째 악화 사건까지의 시간
탐색적	<p>위약과 비교하여 FEV1와 FVC에 미치는 영향 평가</p> <p>EXACT를 이용한 위약과 비교하여 중등도에서 중증 COPD 연간 악화 비율에 미치는 두필루맙 영향 평가</p> <p>배경약물 변경여부에 미치는 영향</p>	<ul style="list-style-type: none"> • FEV1 기울기 분석을 통한 연간 폐기능 상실 분석 • 베이스라인부터 12주, 24주, 52주까지 베이스라인으로부터 FVC 변화 • EXACT tool에 포함되어있는 E-RS:COPD 척도를 이용해 COPD의 임상적 호흡기 증상 조절 평가 • 52주 동안 COPD 악화의 연간 발생률을 EXACT로 평가 • 악화 이후 증상 완화제 수 증가 • 악화 이후 증상 완화제 용량 증가

- 안전성 평가 변수

- 이상사례(AEs), 약물이상사례(TEAEs), 임상실험실적 이상(혈액학적, 생화학적, 요화학)

- 면역원성 평가 변수

- 항-두필루맙 항체(ADA)

- 탐색적 평가 변수

- 혈청학적 두필루맙 농도 및 약동학 프로파일
- 약력학적 반응: PARC, 에어탁신-3, FeNO, 총 IgE, 피브리노겐

- 유효성 분석 대상자군 : 모든 무작위배정에 참여한 대상자군(ITT)

Table 12 - Analysis population - Randomized population

n (%)	Placebo (N=471)	Dupilumab 300 mg q2w (N=468)	All (N=939)
Randomized population	471 (100)	468 (100)	939 (100)
Efficacy population			
Intent-to-Treat (ITT)	471 (100)	468 (100)	939 (100)
ADA population	453	462	915
Pharmacokinetics (PK) population	0	466	466
Safety population	470	469	939
Population without trial impact (disruption) due to COVID-19	432 (91.7)	432 (92.3)	864 (92.0)

Note: For the safety, PK and ADA population, participants are tabulated according to treatment actually received (as treated)

For the other populations, participants are tabulated according to their randomized treatment

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC15804/CSR/REPORT/PGM/dis_populations_r t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/dis_populations_r_t_i.rtf (21MAR2023 6:10)

* 위약군에 포함되었던 1명은 40일에 두필루맵을 투여받고 두필루맵군에 포함되어 안전성 분석에 포함됨.

- 통계분석

- 일차 유효성 평가

- 음이항 회귀모델을 사용해 분석하였으며 반응 변수로 52주 치료기간 동안 발생한 총 사건수와 함께 치료군, 지역(통합 국가), ICS 용량(고용량 ICS), 스킨리닝 시 흡연 상태(현 흡연자 또는 비흡연자), 베이스라인 질환 중증도(post-BD FEV1 % 예측치), 시험 전 1년 이내 중등증 또는 중증 COPD 악화 사건 수(≤ 2 회, 3회 또는 ≥ 4 회)의 공변량 포함
- 각 치료군에 대한 추정 연간 사건 발생률과 이에 대한 양측 95% CI가 도출되었으며 위약 대비 두필루맵군에서의 사건 발생 비율비, 이에 대한 양측 95% CI 및 p 값이 제공됨.

*결측치 처리 방법

- 52주 치료기간 종료 전 시험 중단한 경우, 52주 방문까지 측정된 시험 치료 중단 중 측정값이 분석에 포함
- 52주 중재 기간 종료 전에 시험 참여를 중단한 경우, 마지막 연락 날짜 또는 계획된 52주 중재 기간 종료일(둘 중 빠른 날짜)까지 관찰된 모든 중등증 또는 중증 악화 사건이 분석에 포함됨.

- 이차 유효성 평가

- 제12주 및 제52주에 pre-BD FEV1의 베이스라인 대비 변화, 제52주에 SGRQ 총점의 베이스라인 대비 변화, 제52주에 E-RS: COPD RS-총점의 베이스라인 대비 변화(기타 다중성 통계 평가 변수)를 포함한 연속형 유효성 평가변수는 MMRM을 사용해 분석함.
- 제12주 및 제52주에 pre-BE FEV1의 베이스라인 대비 변화 분석은 베이스라인 FeNO ≥ 20 ppb인 참여자 하위군에서도 수행되었으며, 반응변수로 제12주 또는 52주까지의 FEV1 값의 베이스라인 대비 변화가 포함되었음.
- 제 52주에 SGRQ ≥ 4 점 개선을 보인 참여자 비율은 로지스틱 회귀모델을 사용해 분석되었으며, 제52주에 SGRQ 총점이 누락된 참여자는 비반응자로 간주하였음.
- 최초 중등증 또는 중증 COPD 악화 사건까지 걸린 시간은 최초사건까지 걸린 시간이 종속변수로 설정되어 Cox 회귀모델을 사용해 분석되었으며, 두필루맵 대 위약에 대한 위험비와 해당 95% CI 및 p 값을 추정하고 제공함. Kaplan-Meier 방법을 사용해 각 치료군에 대해 특정 시점까지 참여자가 사건을 경험할 확률을 도출했음.

- 하위군 분석

- 일차 평가 변수와 주요 이차 유효성 평가변수인 제12주에 pre-BD FEV1의 베이스라인 대비 변화에 대한 하위군과 치료군간의 상호작용 평가를 포함하여 사전 지정된 추가 하위군 분석(베이스라인 인구통계 및 질병 특성별, 생체 표지자 수준별)을 수행함.

- 중간분석

- 408명의 참여자가 제12주 방문을 완료했을 때 중간분석이 수행되었음.
- 다중성 보정
 - 계층적 검정 절차를 사용해 일차, 주요 이차 및 기타 평가변수 검정을 위한 전체 제 1형 오류율을 양측 유의수준 0.049로 통제했음.
- 결과
 - 노출
 - 안전성 집단에서 평균(SD) 임상시험용의약품 노출 기간은 중재군 간에 유사함(두필루맵군 346.07[66.55]일 및 위약군 340.78[76.25]일). 대다수의 참여자(두필루맵군 427명[91.0%] 및 위약군 418명[88.9%])는 48주 이상 임상시험용의약품에 노출되어, 두필루맵에 대한 누적 노출기간은 444 환자-년, 위약에 대한 누적 노출기간은 439 환자-년이었음.
 - 인구학적 특성
 - 1:1 무작위배정을 진행하였으며, 참여자는 주로 65세 이상(58.1%), 남성(66.0%), 백인(84.1%)로 두 필루맵군과 위약군 간의 인구학적 특성은 균형을 이루었음.
 - 질병 특성은 두 군 간에 균형적이었으며, 평균 post-BD FEV1 % 예측치는 50.60%이고 평균 post-BD FEV1/FVC 비 0.49였으며, GOLD grade 2(중등증)가 46.5%, GOLD grade 3(중증)가 48.6%로 조절되지 않는 COPD 환자를 대표함.
 - 전년도에 발생한 평균 중등증 또는 중증 급성 악화 사건 수는 전체적으로 2.3회이었으며 중재군간에 유사했음(두필루맵군 2.2회 및 위약군 2.3회).
 - 제2형 동반 질환이 있는 참여자 비율은 중재군간에 균형적으로 참여자의 약 22%는 하나 이상의 다른 제2형 염증 질환 병력이 있었으며, 알레르기 비염이 13.0% 로 가장 흔했음.
 - PDE-4 억제제를 투여받는 대상자는 총 11명(1.2%)로 위약군 9명, 두필루맵군 2명이었으며, ICS 금기로 LABA+LAMA만 투여받는 환자는 위약군 8명, 두필루맵군 12명으로 97.6%에 해당하는 대상자가 ICS+LABA+LAMA를 투여 받음.

	Placebo (N=471)	Dupilumab 300 mg q2w (N=468)	All (N=939)		Placebo (N=471)	Dupilumab 300 mg q2w (N=468)	All (N=939)
Age (years)				Baseline high-dose ICS from medication history			
Number	471	468	939	Number	471	468	939
Mean (SD)	65.2 (8.1)	65.0 (8.0)	65.1 (8.1)	Yes	126 (26.8)	131 (28.0)	257 (27.4)
Median	66.0	66.0	66.0	No	345 (73.2)	337 (72.0)	682 (72.6)
Q1 : Q3	60.0 : 71.0	59.0 : 70.5	60.0 : 71.0	Baseline high-dose ICS from IVRS			
Min : Max	41 : 80	40 : 80	40 : 80	Number	471	468	939
Age group (years) [n (%)]				Yes	173 (36.7)	170 (36.3)	343 (36.5)
Number	471	468	939	No	298 (63.3)	298 (63.7)	596 (63.5)
40-64	201 (42.7)	192 (41.0)	393 (41.9)	Baseline pre-bronchodilator FEV1(L)			
65-74	204 (43.3)	216 (46.2)	420 (44.7)	Number	471	467	938
75-80	66 (14.0)	60 (12.8)	126 (13.4)	Mean (SD)	1.32 (0.46)	1.28 (0.45)	1.30 (0.46)
Sex [n (%)]				Median	1.22	1.20	1.21
Number	471	468	939	Q1 : Q3	0.98 : 1.58	0.94 : 1.57	0.96 : 1.57
Male	322 (68.4)	298 (63.7)	620 (66.0)	Min : Max	0.5 : 3.4	0.4 : 3.4	0.4 : 3.4
Female	149 (31.6)	170 (36.3)	319 (34.0)	Baseline post-bronchodilator FEV1(L)			
Region ¹ [n (%)]				Number	471	468	939
Number	471	468	939	Mean (SD)	1.41 (0.47)	1.39 (0.47)	1.40 (0.47)
Asia	66 (14.0)	67 (14.3)	133 (14.2)	Median	1.33	1.31	1.32
Latin America	112 (23.8)	113 (24.1)	225 (24.0)	Q1 : Q3	1.08 : 1.71	1.03 : 1.68	1.05 : 1.70
East Europe	158 (33.5)	156 (33.3)	314 (33.4)	Min : Max	0.5 : 3.4	0.5 : 3.1	0.5 : 3.4
Western countries	135 (28.7)	132 (28.2)	267 (28.4)	Baseline pre-bronchodilator FEV1 percent predicted			
Weight (kg)				Number	471	467	938
Number	471	468	939	Mean (SD)	47.27 (13.17)	46.91 (13.56)	47.09 (13.36)
Mean (SD)	77.51 (17.60)	76.51 (17.25)	77.02 (17.42)	Median	46.35	46.22	46.28
Median	75.70	75.00	75.20	Q1 : Q3	37.09 : 56.34	36.79 : 55.56	36.99 : 55.96
Q1 : Q3	65.00 : 88.00	64.65 : 87.00	65.00 : 87.10	Min : Max	22.6 : 95.1	21.9 : 115.2	21.9 : 115.2
Min : Max	41.0 : 158.3	38.6 : 130.0	38.6 : 158.3	Baseline post-bronchodilator FEV1 percent predicted			
Weight group (kg) [n (%)]				Number	471	468	939
Number	471	468	939	Mean (SD)	50.63 (12.97)	50.57 (13.26)	50.60 (13.11)
<50	14 (3.0)	21 (4.5)	35 (3.7)	Median	49.40	50.40	50.17
≥50 - <100	410 (87.0)	399 (85.3)	809 (86.2)	Q1 : Q3	40.56 : 60.40	40.24 : 59.06	40.36 : 59.88
≥100	47 (10.0)	48 (10.3)	95 (10.1)	Min : Max	19.2 : 98.7	23.8 : 105.1	19.2 : 105.1

	Placebo (N=471)	Dupilumab 300 mg q2w (N=468)	All (N=939)
Baseline pre-bronchodilator FVC(L)			
Number	471	467	938
Mean (SD)	2.83 (0.90)	2.71 (0.74)	2.77 (0.83)
Median	2.76	2.66	2.69
Q1 : Q3	2.17 : 3.38	2.15 : 3.17	2.17 : 3.27
Min : Max	0.8 : 6.6	1.0 : 4.9	0.8 : 6.6
Baseline pre-bronchodilator FEV1/FVC Ratio			
Number	471	467	938
Mean (SD)	0.48 (0.11)	0.48 (0.12)	0.48 (0.12)
Median	0.47	0.47	0.47
Q1 : Q3	0.39 : 0.56	0.39 : 0.56	0.39 : 0.56
Min : Max	0.2 : 0.8	0.2 : 0.8	0.2 : 0.8
Baseline post-bronchodilator FEV1/FVC Ratio			
Number	471	468	939
Mean (SD)	0.49 (0.11)	0.49 (0.12)	0.49 (0.12)
Median	0.48	0.48	0.48
Q1 : Q3	0.39 : 0.57	0.40 : 0.57	0.40 : 0.57
Min : Max	0.2 : 1.0	0.2 : 0.8	0.2 : 1.0
Baseline pre-bronchodilator forced expiratory flow (FEF) 25-75% (L/s)			
Number	471	467	938
Mean (SD)	0.50 (0.30)	0.50 (0.34)	0.50 (0.32)
Median	0.42	0.42	0.42
Q1 : Q3	0.30 : 0.60	0.28 : 0.63	0.29 : 0.61
Min : Max	0.2 : 3.2	0.1 : 3.9	0.1 : 3.9
Baseline SGRQ total score			
Number	461	461	922
Mean (SD)	48.41 (17.80)	48.42 (17.04)	48.42 (17.42)
Median	48.20	48.58	48.29
Q1 : Q3	35.87 : 60.89	36.22 : 60.55	35.95 : 60.64
Min : Max	3.0 : 97.1	2.4 : 97.0	2.4 : 97.1
Time since first diagnosis of COPD (years)			
Number	471	468	939
Mean (SD)	8.96 (6.10)	8.59 (5.96)	8.77 (6.03)
Median	8.00	7.25	7.67
Q1 : Q3	4.42 : 12.00	4.00 : 11.00	4.00 : 11.42
Min : Max	1.0 : 40.0	1.0 : 36.0	1.0 : 40.0

	Placebo (N=471)	Dupilumab 300 mg q2w (N=468)	All (N=939)
Number of moderate or severe COPD exacerbation ^a experienced within 1 year before visit 1			
Number	471	468	939
Mean (SD)	2.3 (1.0)	2.2 (1.1)	2.3 (1.0)
Median	2.0	2.0	2.0
Q1 : Q3	2.0 : 3.0	2.0 : 2.0	2.0 : 2.0
Min : Max	1 : 8	1 : 16	1 : 16
1	46 (9.8)	59 (12.6)	105 (11.2)
2	303 (64.3)	312 (66.7)	615 (65.5)
3	90 (19.1)	57 (12.2)	147 (15.7)
≥4	32 (6.8)	40 (8.5)	72 (7.7)
Number of moderate COPD exacerbation ^a experienced within 1 year before visit 1			
Number	471	468	939
Mean (SD)	2.0 (1.1)	1.9 (1.3)	1.9 (1.2)
Median	2.0	2.0	2.0
Q1 : Q3	2.0 : 2.0	2.0 : 2.0	2.0 : 2.0
Min : Max	0 : 7	0 : 16	0 : 16
1	30 (6.4)	30 (6.4)	60 (6.4)
2	280 (59.4)	280 (59.8)	560 (59.6)
3	77 (16.3)	51 (10.9)	128 (13.6)
≥4	25 (5.3)	29 (6.2)	54 (5.8)
Number of severe COPD exacerbation ^a experienced within 1 year before visit 1			
Number	471	468	939
Mean (SD)	0.3 (0.6)	0.4 (0.7)	0.3 (0.7)
Median	0.0	0.0	0.0
Q1 : Q3	0.0 : 0.0	0.0 : 1.0	0.0 : 1.0
Min : Max	0 : 5	0 : 5	0 : 5
≥1	114 (24.2)	129 (27.6)	243 (25.9)
1	95 (20.2)	107 (22.9)	202 (21.5)
2	13 (2.8)	15 (3.2)	28 (3.0)
3	4 (0.8)	3 (0.6)	7 (0.7)
≥4	2 (0.4)	4 (0.9)	6 (0.6)

	Placebo (N=471)	Dupilumab 300 mg q2w (N=468)	All (N=939)
Baseline BODE			
Number	470	464	934
0-2	95 (20.2)	86 (18.5)	181 (19.4)
3-4	204 (43.4)	192 (41.4)	396 (42.4)
5-6	139 (29.6)	147 (31.7)	286 (30.6)
7-10	32 (6.8)	39 (8.4)	71 (7.6)
Baseline Evaluating Respiratory Symptoms (E-RS): COPD RS-Total score ^d			
Number	467	461	928
Mean (SD)	13.0 (6.9)	12.9 (7.2)	12.9 (7.1)
Median	13.0	12.4	12.6
Q1 : Q3	8.6 : 17.7	7.9 : 17.6	8.1 : 17.7
Min : Max	0 : 35	0 : 35	0 : 35
Baseline E-RS: COPD domain scores			
E-RS: COPD RS-Breathlessness			
Number	467	461	928
Mean (SD)	6.3 (3.6)	6.4 (3.7)	6.4 (3.7)
Median	6.0	6.4	6.2
Q1 : Q3	4.0 : 9.0	4.0 : 9.0	4.0 : 9.0
Min : Max	0 : 15	0 : 16	0 : 16
E-RS: COPD RS-Cough and Sputum			
Number	467	461	928
Mean (SD)	3.5 (1.8)	3.4 (1.9)	3.4 (1.8)
Median	3.4	3.4	3.4
Q1 : Q3	2.4 : 4.7	2.3 : 4.7	2.3 : 4.7
Min : Max	0 : 9	0 : 9	0 : 9
E-RS: COPD RS-Chest Symptoms			
Number	467	461	928
Mean (SD)	3.1 (2.2)	3.2 (2.3)	3.2 (2.2)
Median	3.1	3.0	3.0
Q1 : Q3	1.1 : 4.8	1.1 : 4.7	1.1 : 4.7
Min : Max	0 : 11	0 : 10	0 : 11
Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) severity at screening			
Number	471	468	939
GOLD Grade 1	0	0	0
GOLD Grade 2	218 (46.3)	233 (49.8)	451 (48.0)
GOLD Grade 3	250 (53.1)	232 (49.6)	482 (51.3)
GOLD Grade 4	3 (0.6)	3 (0.6)	6 (0.6)

n (%)	Placebo (N=471)	Dupilumab 300 mg q2w (N=468)	All (N=939)
Any COPD related history ^{a,c}	457 (97.0)	444 (94.9)	901 (96.0)
Chronic bronchitis history	451 (95.8)	441 (94.2)	892 (95.0)
Ongoing	438 (93.0)	437 (93.4)	875 (93.2)
Emphysema history	153 (32.5)	156 (33.3)	309 (32.9)
Ongoing	151 (32.1)	155 (33.1)	306 (32.6)
Bronchiectasis history	2 (0.4)	7 (1.5)	9 (1.0)
Ongoing	0	6 (1.3)	6 (0.6)
Any type 2 disease history ^{b,c}	96 (20.4)	109 (23.3)	205 (21.8)
Allergic rhinitis history	54 (11.5)	68 (14.5)	122 (13.0)
Ongoing	51 (10.8)	68 (14.5)	119 (12.7)
Chronic sinusitis history	17 (3.6)	19 (4.1)	36 (3.8)
Ongoing	16 (3.4)	19 (4.1)	35 (3.7)
Nasal polyps history	11 (2.3)	19 (4.1)	30 (3.2)
Ongoing	10 (2.1)	12 (2.6)	22 (2.3)
Food allergy history	13 (2.8)	11 (2.4)	24 (2.6)
Ongoing	12 (2.5)	11 (2.4)	23 (2.4)
Atopic dermatitis history	5 (1.1)	11 (2.4)	16 (1.7)
Ongoing	5 (1.1)	10 (2.1)	15 (1.6)
Hives history	6 (1.3)	5 (1.1)	11 (1.2)
Ongoing	6 (1.3)	2 (0.4)	8 (0.9)
Hypersensitivity to NSAID history	3 (0.6)	7 (1.5)	10 (1.1)
Ongoing	3 (0.6)	7 (1.5)	10 (1.1)
Allergic conjunctivitis history	4 (0.8)	5 (1.1)	9 (1.0)
Ongoing	4 (0.8)	5 (1.1)	9 (1.0)
Hypersensitivity to aspirin history	3 (0.6)	3 (0.6)	6 (0.6)
Ongoing	3 (0.6)	3 (0.6)	6 (0.6)
Eosinophilic esophagitis history	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Ongoing	1 (0.2)	0	1 (0.1)

	Placebo (N=471)	Dupilumab 300 mg q2w (N=468)	All (N=939)
Max eosinophil at screening (giga/L)			
Number	471	468	939
Mean (SD)	0.53 (0.33)	0.51 (0.28)	0.52 (0.31)
Median	0.43	0.42	0.42
Q1 : Q3	0.34 : 0.60	0.35 : 0.54	0.35 : 0.57
Min : Max	0.1 : 3.2	0.3 : 2.6	0.1 : 3.2
Geometric Mean (Geometric SD)	0.48 (1.53)	0.47 (1.47)	0.47 (1.50)
Max eosinophil at screening category (giga/L) [n (%)]			
Number	471	468	939
<0.5	298 (63.3)	310 (66.2)	608 (64.7)
≥0.5	173 (36.7)	158 (33.8)	331 (35.3)
Baseline blood eosinophil (giga/L)			
Number	471	468	939
Mean (SD)	0.41 (0.33)	0.39 (0.26)	0.40 (0.30)
Median	0.33	0.34	0.34
Q1 : Q3	0.23 : 0.46	0.25 : 0.46	0.24 : 0.46
Min : Max	0.0 : 3.2	0.0 : 2.6	0.0 : 3.2
Geometric Mean (Geometric SD)	0.33 (1.84)	0.34 (1.77)	0.33 (1.80)
Baseline fractional exhaled nitric oxide (FeNO) category (ppb) [n (%)]			
Number	442	433	875
<20	254 (57.5)	238 (55.0)	492 (56.2)
≥20	188 (42.5)	195 (45.0)	383 (43.8)
Baseline plasma cotaxin-3 (pg/mL)			
Number	468	461	929
Mean (SD)	2150.52 (40216.55)	597.15 (4037.77)	1379.69 (28680.99)
Median	154.00	146.00	151.00
Q1 : Q3	109.00 : 221.50	105.00 : 219.00	107.00 : 220.00
Min : Max	4.1 : 870000.0	4.1 : 60100.0	4.1 : 870000.0
Baseline serum pulmonary and activation-regulated chemokine (PARC) (pg/mL)			
Number	462	457	919
Mean (SD)	86149.57 (88700.95)	83496.35 (50324.59)	84830.17 (72186.13)
Median	72100.00	72300.00	72200.00
Q1 : Q3	54000.00 : 94900.00	54900.00 : 97800.00	54300.00 : 96700.00
Min : Max	21600.0 : 1480000.0	9230.0 : 476000.0	9230.0 : 1480000.0
Baseline serum total Immunoglobulin E (IgE) (IU/mL)			
Number	444	442	886
Mean (SD)	417.43 (1063.00)	486.58 (1868.08)	451.93 (1518.48)
Median	120.50	120.50	120.50
Q1 : Q3	41.05 : 407.00	45.10 : 415.00	41.90 : 409.00
Min : Max	1.0 : 16428.0	1.0 : 35052.0	1.0 : 35052.0
Baseline fibrinogen (mg/dL)			
Number	469	464	933
Mean (SD)	471.97 (144.67)	460.61 (143.60)	466.32 (144.17)
Median	462.00	455.00	460.00
Q1 : Q3	387.00 : 563.00	377.50 : 542.50	384.00 : 550.00
Min : Max	99.0 : 1016.0	99.0 : 984.0	99.0 : 1016.0

Table 17 - Controller medication at randomization by type - Randomized population

	Placebo (N=471)	Dupilumab 300 mg q2w (N=468)	All (N=939)
Participants with ICS controller medication	463 (98.3)	456 (97.4)	919 (97.9)
High-dose ICS [n (%)]	126 (26.8)	131 (28.0)	257 (27.4)
Non-high-dose ICS [n (%)]	337 (71.5)	325 (69.4)	662 (70.5)
ICS dose (in fluticasone propionate equivalent dose) (mcg)			
Number	463	456	919
Mean (SD)	547.49 (303.91)	553.83 (293.65)	550.64 (298.72)
Median	500.00	500.00	500.00
Q1 : Q3	255.56 : 513.61	255.56 : 750.00	255.56 : 625.00
Min : Max	100.0 : 3000.0	62.5 : 1750.0	62.5 : 3000.0
Participants with controller medication other than ICS			
LABA [n (%)]	471 (100)	468 (100)	939 (100)
LAMA [n (%)]	471 (100)	468 (100)	939 (100)
LABA+LAMA [n (%)]	469 (99.6)	467 (99.8)	936 (99.7)
Anti-leukotrienes [n (%)]	7 (1.5)	11 (2.4)	18 (1.9)
Methylxanthines [n (%)]	16 (3.4)	12 (2.6)	28 (3.0)
Phosphodiesterase-4 (PDE4) inhibitor [n (%)]	9 (1.9)	2 (0.4)	11 (1.2)
Other ^a [n (%)]	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
Participants with combinations of controller medications			
ICS+LABA+LAMA [n (%)]	469 (99.6)	467 (99.8)	936 (99.7)
ICS+LABA [n (%)]	461 (97.9)	455 (97.2)	916 (97.6)
LABA+LAMA (no ICS) [n (%)]	8 (1.7)	12 (2.6)	20 (2.1)

● 결과

- 유효성 결과

- 일차 유효성 평가변수 : 위약과 비교하여 52주 중재 기간동안 연간 중등증 또는 중증 급성 악화 사건 발생률

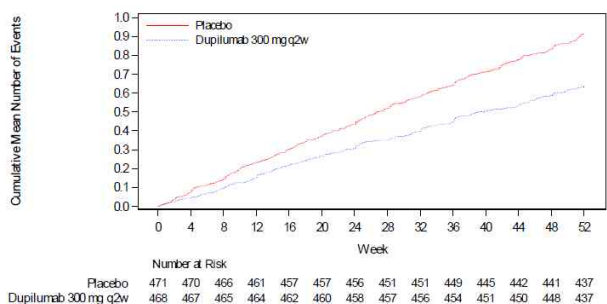
● 결과

- 52주 중재기간 동안 연간 중등증 또는 중증 급성 악화 사건 발생률에 대해 통계적으로 두팔루맙 치료는 위약과 비교하여 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미있는 30% 감소 유도(RR: 0.705 [95% CI: 0.581 to 0.857]; p=0.0005)함.

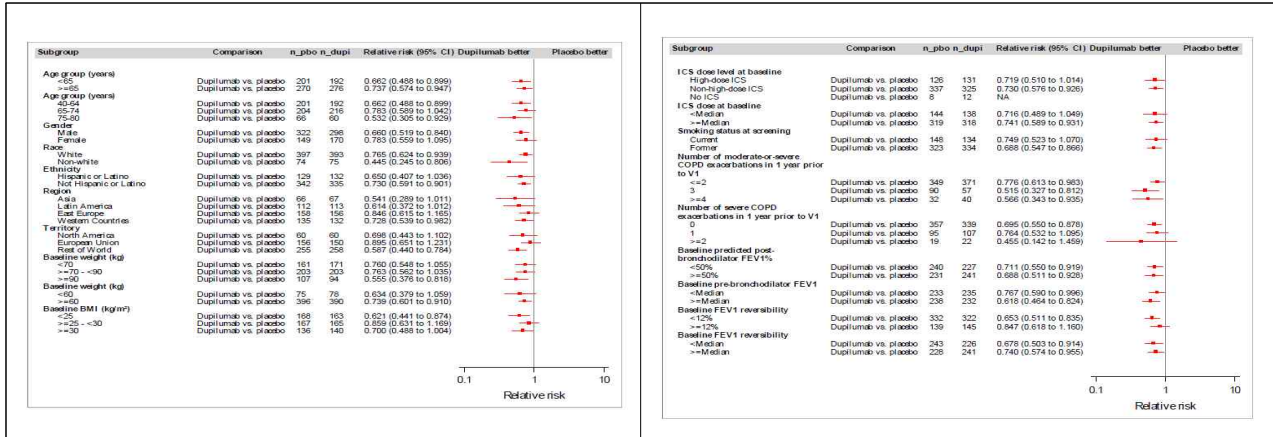
- 52주의 투여기간 동안 중등증 또는 중증 급성악화 사건의 보정 연간 발생률은 위약군 대비 두 팔루맙 군에서 낮았음(1.101 vs 0.776)
- 위약 대비 두팔루맙 투여 시 관찰된 중등증 또는 중증 급성 악화 사건 감소는 제4주에 뚜렷하게 나타나 52주까지 점진적으로 증가되었음.

Table 23 - Primary analysis: analysis of the annualized rate of moderate or severe COPD exacerbations during the 52-week treatment period - ITT population			
	Placebo (N=471)	Dupilumab 300 mg q2w (N=468)	
Number of participants with ≥1 moderate or severe exacerbation event			
Number	471	468	
No	259 (55.0)	286 (61.1)	
Yes	212 (45.0)	182 (38.9)	
Number of moderate or severe exacerbation events			
Number	471	468	
Mean (SD)	0.9 (1.4)	0.6 (1.0)	
Median	0.0	0.0	
Q1 : Q3	0.0 : 1.0	0.0 : 1.0	
Min : Max	0 : 8	0 : 8	
0	259 (55.0)	286 (61.1)	
1	106 (22.5)	113 (24.1)	
2	55 (11.7)	47 (10.0)	
3	25 (5.3)	9 (1.9)	
≥4	26 (5.5)	13 (2.8)	
Total number of moderate or severe exacerbation events	422	296	
Total patient-years followed	454.8	458.2	
Unadjusted annualized moderate or severe exacerbation event rate ^a	0.93	0.65	
Adjusted annualized moderate or severe exacerbation event rate ^b			
Estimate (95% CI)	1.101 (0.931 to 1.301)	0.776 (0.645 to 0.934)	
Relative risk vs. placebo (95% CI)		0.705 (0.581 to 0.857)	
P-value		0.0005	
Risk difference vs. placebo (95% CI) ^c		-0.324 (-0.508, -0.140)	

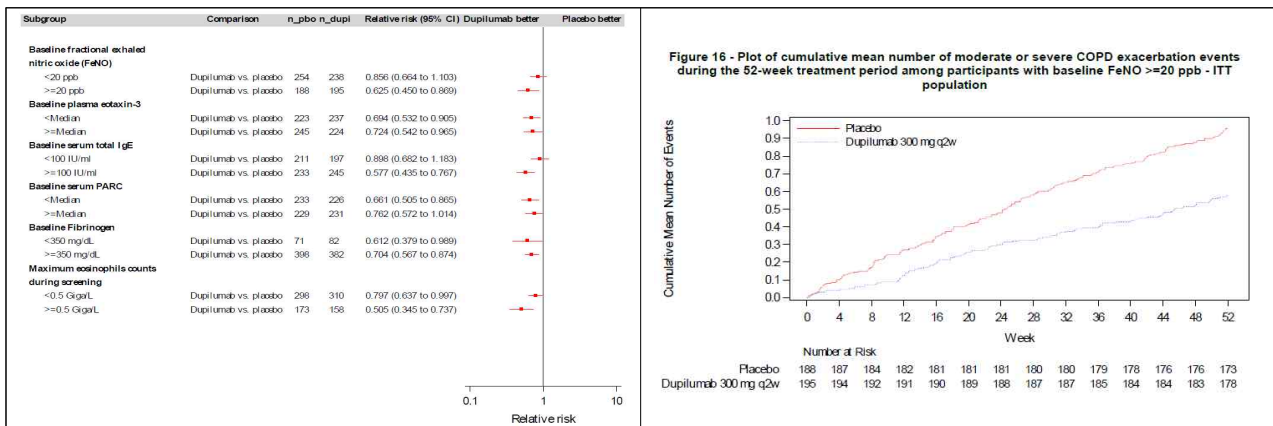
Figure 3 - Plot of cumulative mean number of moderate or severe COPD exacerbation events during the 52-week treatment period - ITT population



- 스크리닝 시 흡연 상태(현 흡연자 또는 비흡연자), 베이스라인 질환 중증도(post-BD FEV1 % 예측치), 베이스라인 BODE, 폐기종 여부와 상관없이 모든 하위군에서 유사한 경향을 나타냄.



- 베이스라인 IgE 농도가 100IU/mL 이상으로 높은 군과 스크리닝 시 호산구 수가 0.5 Giga/L 이상 또는 베이스라인에서 FeNO가 20ppb 이상인 하위군에서 위약 대비 두필루맵에 의한 중등증 또는 중증 급성 악화 사건의 발생률이 더 크게 감소하였음.



• 핵심 이차 유효성 평가 결과

- 제12주 및 제52주에 pre-BD FEV1 베이스라인 대비 변화에서 위약 대비 유의미한 폐 기능 개선이 관찰되었고 제 52주에 유의한 상태로 폐기능 개선이 유지됨.
 - 위약과 대비하여 제12주에 pre-BD FEV1의 유의미한 개선이 관찰되었으며(위약 대비 LS 평균 차이 +0.083L[95% CI: 0.042 to 0.125]; p<0.0001), 52주까지 유지되었음(52주차 위약대비 LS 평균 차이 +0.083 L [95% CI: 0.038 to 0.128]; p=0.0003)).
 - 베이스라인 FeNO ≥20ppb인 대상자 하위군(N=383)에서 베이스라인부터 제12주까지 pre-BD FEV1의 LS 평균 변화는 위약군에서는 +0.108L 인것에 비해 두필루맵군에서 +0.232L였으며 위약과의 LS평균 차이는 +0.124L(95% CI: 0.045~0.203 L; p=0.0022)였음.
 - 베이스라인 FeNO ≥20ppb인 대상자 하위군(N=383)에서 베이스라인부터 제52주까지 pre-BD FEV1의 LS 평균 변화는 위약군에서는 +0.120L 인것에 비해 두필루맵군에서 +0.247L였으며 위약과의 LS평균 차이는 +0.127L[95% CI: 0.042 to 0.212], p=0.0034)였음.

Table 26 - Primary analysis: Change from baseline in pre-bronchodilator FEV₁ at Week 12 - ITT population

	Placebo (N=471)	Dupilumab 300 mg q2w (N=468)
Change from baseline		
Number	439	449
Mean (SD)	0.06 (0.30)	0.15 (0.37)
Median	0.02	0.07
Q1 : Q3	-0.08 : 0.17	-0.07 : 0.25
Min : Max	-0.9 : 1.9	-0.5 : 2.5
Number of participants in the model	469	466
LS Mean (SE) ^a	0.077 (0.018)	0.160 (0.018)
LS Mean Diff. 95% CI ^a		0.083 (0.042 to 0.125)
P-value vs. placebo ^a		<.0001

Figure 7 - LS mean change from baseline in pre-bronchodilator FEV₁ (L) up to Week 52 by visit - ITT population

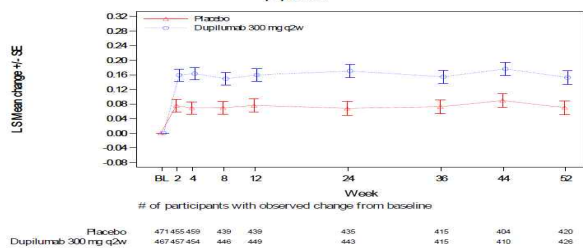


Table 30 - Change from baseline in pre-bronchodilator FEV₁ at Week 52 among participants with baseline FeNO ≥ 20 ppb - ITT population

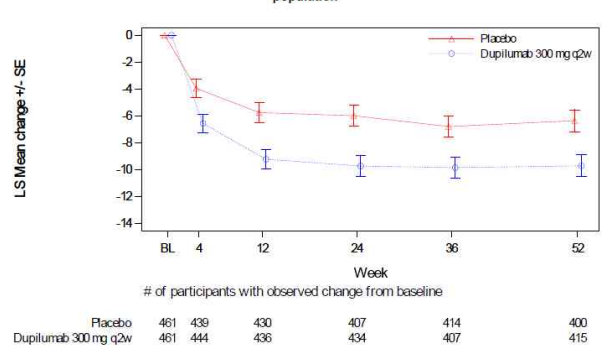
	Placebo (N=188)	Dupilumab 300 mg q2w (N=195)
Baseline		
Number	188	194
Mean (SD)	1.37 (0.48)	1.34 (0.47)
Median	1.27	1.27
Q1 : Q3	1.01 : 1.65	0.97 : 1.65
Min : Max	0.5 : 2.8	0.5 : 3.4
Week 52		
Number	167	177
Mean (SD)	1.51 (0.57)	1.60 (0.61)
Median	1.40	1.52
Q1 : Q3	1.10 : 1.85	1.12 : 1.97
Min : Max	0.5 : 3.6	0.6 : 3.5
Change from baseline		
Number	167	177
Mean (SD)	0.12 (0.37)	0.25 (0.47)
Median	0.05	0.14
Q1 : Q3	-0.09 : 0.27	-0.03 : 0.38
Min : Max	-0.7 : 1.8	-0.4 : 2.7
Number of participants in the model	186	193
LS Mean (SE) ^a	0.120 (0.037)	0.247 (0.036)
LS Mean Diff. 95% CI ^a		0.127 (0.042 to 0.212)
P-value vs. placebo ^a		0.0034

- SGRQ를 통해 확인된 건강 상태/HRQoL의 통계적으로 유의하게 신속하고 지속적인 개선이 관찰되었음.
- 제52주에 두필루맙군에서 위약군 대비 더 큰 SGRQ 총점 감소가 관찰되었는데, 베이스라인부터 제52주까지 LS 평균 변화는 각각 -9.732 및 -6.369였고 위약 대비 LS 평균 차이는 -3.363[95% CI: -5.459 to -1.266]; p=0.0017)이었음.
- 제52주에서 SGRQ의 총점 4점 이상의 감소가 있었던 참여자 비율은 위약군 대비 두필루맙군에서 통계적으로 유의하게 더 높았음(43.1% vs 51.5%(OR: 1.439, [95% CI:1.096 to 1.890]; p=0.0089))
- SGRQ 총점은 제4주(명목 p=0.0029)에 위약에 비해 두필루맙군에서 유의하게 차이가 관찰되어 52주까지 유지되었음.

Table 31 - Change from baseline in SGRQ total score at Week 52 - ITT population

	Placebo (N=471)	Dupilumab 300 mg q2w (N=468)
Baseline		
Number	461	461
Mean (SD)	48.41 (17.80)	48.42 (17.04)
Median	48.20	46.58
Q1 : Q3	35.87 : 60.89	36.22 : 60.55
Min : Max	3.0 : 97.1	2.4 : 97.0
Week 52		
Number	406	420
Mean (SD)	42.08 (18.51)	38.52 (19.01)
Median	41.82	38.26
Q1 : Q3	27.87 : 55.41	24.43 : 51.73
Min : Max	0.0 : 96.8	0.0 : 90.9
Change from baseline		
Number	400	415
Mean (SD)	-6.16 (17.59)	-9.44 (18.30)
Median	-4.29	-6.71
Q1 : Q3	-14.98 : 3.80	-18.38 : 2.65
Min : Max	-70.6 : 50.6	-68.5 : 49.4
Number of participants in the model	456	456
LS Mean (SE) ^a	-6.369 (0.816)	-9.732 (0.810)
LS Mean Diff. 95% CI ^a		-3.363 (-5.459 to -1.266)
P-value vs. placebo ^a		0.0017

Figure 12 - LS mean change from baseline in SGRQ total score up to Week 52 by visit - ITT population



• 기타 유효성 평가 결과

- COPD의 호흡기 증상 중증도의 개선을 나타내는 E-RS:COPD RS-총점이 두필루맙군에서 위약군에 비해 유의하게 더 큰 감소가 관찰되었으며 베이스라인부터 제52주까지 LS 평균 변화는 각각 -2.694 및 -1.558이었고 위약대비 LS 평균 차이는 -1.137[95% CI: -1.823 to -0.450]; p=0.0012)이었음.
- 두필루맙군에서 E-RS:COPD RS-총점의 감소는 제1주에 위약에 비해 두필루맙에 유리한 차이가 관찰되었으며(p=0.0366), 52주의 중재 기간 동안 유지되었으며, E-RS:COPD RS-호흡곤란, -기침 및 객담, -흉부 증상 모두에서 일관되게 개선되었음.
- 최초 중등증 또는 중증 급성 악화까지 걸린 시간의 지연, pre-BD FEV₁, post-BD FEV₁,

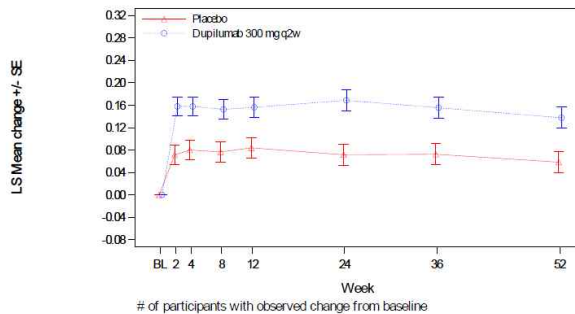
FEV1/FVC, FEF25-75%로 측정된 폐기능의 신속하고 지속된 개선, 제52주에 SGRQ 모든 영역 및 E-RS:COPD(E-RS:COPD RS-호흡곤란, E-RS:COPD RS-기침 및 객담, E-RS:COPD RS-흉부 증상)의 개선을 포함하여 위약 대비 두필루맵 치료의 유효성을 보임.

- 52주 투여 기간 동안 두필루맵군과 위약군에서 각각 28명(4.5%)와 37명(6.9%)의 대상자가 중증 급성 악화 사건을 경험하였으며 중증 악화 빈도가 두필루맵에서 더 낮았음.

Table 22 - Summary of the primary and key secondary/other efficacy endpoints in the hierarchical testing procedure - ITT population

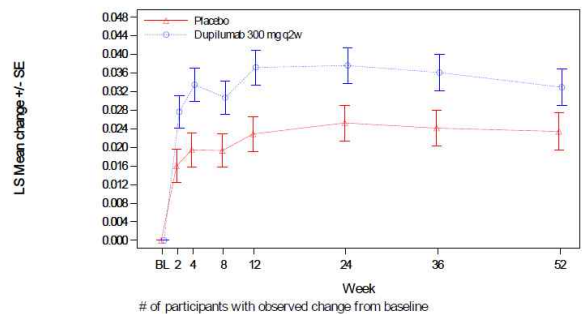
Parameter	Hierarchy	Placebo ^a (N=471)	Dupilumab ^a (N=468)	Difference (95% CI) ^b for Dupilumab vs. Placebo	P-value ^c
Primary endpoint					
Annualized rate of moderate or severe COPD exacerbation over the 52-week treatment period	1	1.101	0.776	0.705 (0.581 to 0.857)	0.0005
Key secondary/other endpoints					
Change in pre-bronchodilator FEV1 from baseline to Week 12 compared to placebo	2	0.077 (0.018)	0.160 (0.018)	0.083 (0.042 to 0.125)	<.0001
Change in pre-bronchodilator FEV1 from baseline to Week 52 compared to placebo	3	0.070 (0.019)	0.153 (0.019)	0.083 (0.038 to 0.128)	0.0003
Change in pre-bronchodilator FEV1 from baseline to Week 12 compared to placebo in the subgroup of participants with baseline FeNO \geq 20 ppb ^d	4	0.108 (0.035)	0.232 (0.034)	0.124 (0.045 to 0.203)	0.0022
Change in pre-bronchodilator FEV1 from baseline to Week 52 compared to placebo in the subgroup of participants with baseline FeNO \geq 20 ppb ^d	5	0.120 (0.037)	0.247 (0.036)	0.127 (0.042 to 0.212)	0.0034
Change from baseline to Week 52 in SGRQ total score compared to placebo	6	-6.369 (0.816)	-9.732 (0.810)	-3.363 (-5.459 to -1.266)	0.0017
Proportion of participants with SGRQ improvement \geq 4 points at Week 52 compared to placebo	7	203 (43.1)	241 (51.5)	1.439 (1.096 to 1.890)	0.0089
Change in E-RS: COPD RS-Total Score from baseline to Week 52 compared to placebo	8	-1.558 (0.256)	-2.694 (0.257)	-1.137 (-1.823 to -0.450)	0.0012
Annualized rate of moderate or severe COPD exacerbation compared to placebo over the 52-week treatment period in the subgroup of participants with baseline FeNO \geq 20 ppb ^d	9	1.117	0.699	0.625 (0.450 to 0.869)	0.0052

Figure 22 - LS mean change from baseline in post-bronchodilator FEV₁ up to Week 52 by visit - ITT population



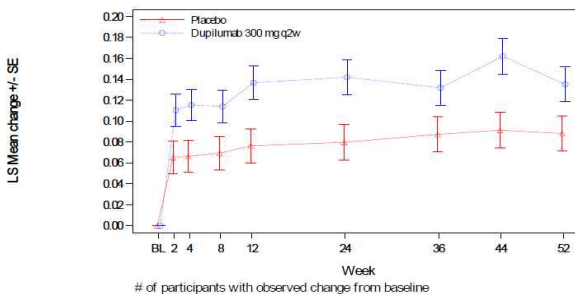
Placebo	471	456	458	439	431	410	417	417
Dupilumab 300 mg q2w	468	457	454	448	436	434	417	423

Figure 23 - LS mean difference in the change from baseline post-bronchodilator FEV₁/FVC up to Week 52 by visit - ITT population



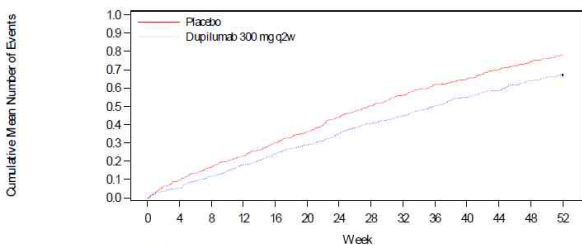
Placebo	471	456	458	439	431	410	417	417
Dupilumab 300 mg q2w	468	457	454	448	436	434	417	423

Figure 24 - LS mean change from baseline in pre-bronchodilator forced expiratory flow (FEF) 25 - 75% (L/s) up to Week 52 by visit - ITT population



Placebo	471	455	459	439	439	435	415	404	420
Dupilumab 300 mg q2w	467	457	454	446	449	443	415	410	426

Figure 25 - Plot of cumulative mean number of COPD exacerbation events assessed by EXACT during the 52-week treatment period - ITT population



	Number at Risk													
Placebo	471	470	466	461	457	457	456	451	451	449	445	442	440	406
Dupilumab 300 mg q2w	468	467	465	464	462	460	458	457	456	454	451	450	448	399

- 두필루맵은 전신 코르티코스테로이드 및 항생제의 사용을 감소시켰음 .

- 52주 중재기간 동안 전신 코르티코스테로이드 치료가 필요한 참여자 비율은 두필루맵 군에서 더

낮았으며(위약 42.3% vs 두필루맵 36.8%), 위약군에 비해 두필루맵군에서 보정된 연간 전신 코르티코스테로이드 치료 과정 횟수는 28% 감소하였음($p=0.0025$). 비보정 연간 총 전신 코르티코스테로이드 복용 기간은 두필루맵군에서 5.6일, 위약군에서 8.5일로 복용기간을 감소시켰음.

- 52주 중재기간 동안 항생제 치료가 필요한 참여자 비율은 두필루맵 군에서 더 낮았으며(위약 49.0% vs 두필루맵 43.8%), 위약군에 비해 두필루맵군에서 보정된 연간 항생제 총 치료 횟수는 23% 감소하였음($p=0.0057$).

• 하위군에서의 유효성

- ≥ 65 세 참여자에서의 유효성: 두필루맵군에서 관찰된 연간 중등증 또는 중증 급성 악화 발생률 감소 및 pre-BD FEV1 개선은 65세 미만 및 65세 이상 대상자 하위군에서 일관되게 나타났으며 65세 이상 대상자($N=546$)는 모든 평가변수에 걸쳐 ITT 집단에서 관찰된 것과 유사한 치료적 유의성을 보임.
 - 65세 이상 참여자는 전체 대상자의 58.1%를 차지하였으며(두필루맵군 59.0%, 위약군 57.3%). 75세 이상은 13.4%로 두필루맵군이 12.8%, 위약군이 14.0%를 차지하였음.
- 폐기종이 있는 대상자에서의 유효성: 두필루맵 치료 유의성은 폐기종 여부와 상관없이 일관되게 관찰되었음.
 - EFC15804 시험의 참여자 중 1/3이 폐기종을 진단받았으며, 베이스라인 pre-BD FEV1% 예측치 중앙값이 42.67%(ITT군: 46.28%)로 더 낮았으며, 두필루맵 치료는 중등증 또는 중증 급성 악화 사건 발생률의 29% 감소와 관찰되었음($p=0.0190$).
 - 위약군 대비 두필루맵군에서 제12주에 pre-BD FEV1이 +0.071L로 개선되었으며 52주까지 빠르고 지속적으로 개선도가 증가하였음.
- E-RS:COPD RS-기침 및 객담 점수 기반 하위군 유효성 분석: E-RS:COPD RS-기침 및 객담 점수가 높은 경우 증상이 심한 것으로 급성 악화 위험이 더 클 수 있음. 두필루맵군은 E-RS:COPD RS-기침 및 객담 점수가 중앙값 이상이거나 미만인 그룹에서 위약 대비 연간 중등증 또는 중증 급성 악화 사건 발생률이 일관되게 감소하며 12주에 pre-BD FEV1 개선이 관찰됨을 확인하였음.
- 중증 악화 병력이 있는 대상자에서의 유효성: 전년도에 2회 이상의 빈번한 중등증 악화 또는 1회 이상 중증 악화 병력이 있는 대상자($N=243$)에서 위약 대비 두필루맵 투여 시 중등증 또는 중증 급성 악화 발생률이 29% 감소($p=0.0639$)되었으며 이는 중증 악화 병력이 없는 대상자 및 전체 ITT 집단에서 관찰된 것과 유사하였음.

- 안전성 결과

- **안전성 분석 대상:** 시험 중재의 용량 또는 일부 용량을 1회 이상 투여받은 모든 대상자로 위약 470명 두필루맵군 469명으로 총 939명이 안전성 분석 대상으로 마지막 참여자의 제52주/EOT 방문 날짜로 정의된 본 시험의 일차 완료일(2023년 2월 8일)까지 수집된 안전성 자료를 기반으로 분석되었음.
- **약물의 노출도**
 - 무작위 배정된 939명의 환자 중 모두 최소 1회 용량의 임상시험용 의약품을 투여받았으며, 두필루맵 300mg Q2W 군에 참여한 469명 중 91.0%와 위약군에 배정된 470명 중 88.5%가 52주 시험 중재기간을 완료하였음.
 - 임상시험용의약품에 대한 누적 노출은 두필루맵군 444 PY 및 위약 439PY로 유사하였음.
- **이상사례(AE):** COPD 환자에서 보고된 이상사례는 위약군과 유사한 빈도로 관찰되었으며 중증도는 경증 또는 중등증으로 평가되었음.
- 1건 이상의 약물이상사례를 경험한 대상자 비율은 두 중재군 간에 유사하였으며(두필루맵 77.4%

VS 위약 76.0%), 가장 높은 빈도로 보고된 약물 이상사례는 감염 및 기생충 감염(두필루맙군 43.7% VS 위약 48.3%)이었음.

- 위약군보다 두필루맙군에서 더 빈번하게 보고된 이상사례로는 위장관 장애(17.3% vs 14.9%), 근육 경직 및 결합조직 장애(14.7% vs 13.2%), 주사부위 반응(9.6% vs 6.0%)가 있었으며, 반대로 위약군에서 더 빈번하고 보고된 이상사례로는 감염 및 기생충 감염(43.7% vs 48.3%), 호흡기, 흉곽 및 종격 장애(16.0% vs 17.0%), 손상, 중독 및 시술 합병증(7.0% vs 9.6%), 심혈관 장애(7.0% vs 8.5%), 대사 및 영양장애(6.2% vs 7.2%)였음.
- 약물과 관련된 약물이상사례로는 주사부위 반응이 가장 빈번하게 관찰되었음.
- **사망:** 사망으로 이어진 약물이상사례는 총 15명의 대상자에서 보고되었으며 7명이 두필루맙군, 8명이 위약군으로 두 중재군 간에 유사한 비율로 관찰되었으며 약물과의 관련성은 없는 것으로 보고되었음.
- 4명의 대상자는(위약군 3명, 두필루맙군 1명) 감염에 의한 사망으로 그 중 3명은 COVID-19 관련 사망으로 보고되었음.
- 5명의 대상자는(위약군 1명, 두필루맙군 4명) 암에 의한 사망으로 그중 4명은 폐암(1명 방광암)에 의한 사망으로 보고되었음.
- 4명의 대상자(위약군 3명, 두필루맙군 1명)는 심혈관 관련 사망에 해당되었고, 그 외에 두필루맙군 1명은 급성 호흡장애, 위약군 1명은 급성 심정지, 위약군 1명은 심인성 급사로 확인되었음.

Table 45 - Number (%) of participants who died by study period - Safety population

n(%)	Placebo (N=470)	Dupilumab 300 mg q2w (N=469)
Death on-study ^a	8 (1.7)	8 (1.7)
Death occurred during the TEAE period ^b	7 (1.5)	4 (0.9)
Death occurred during post-treatment period ^c	1 (0.2)	4 (0.9)
TEAE leading to death in the post-treatment period	1 (0.2)	3 (0.6)
Post-treatment AE leading to death in the post-treatment period	0	1 (0.2)

- **시험 중단으로 이어진 이상사례:** 시험 중단사유로 보고된 약물이상사례를 경험한 대상자의 비율은 두필루맙군에서 3.4% 위약군에서 3.0%로 낮았으며 두 중재군간에 유사하였음.
- 두필루맙군 9명과 위약군의 13명의 대상자에서 시험 중단 사유로 SAEs가 보고되었으며 이중 두필루맙군에서 보고된 횡문근융해증을 제외하고는 모두 약물과의 관련성이 없음으로 보고되었음.
- 시험 중단으로 이어진 SAEs로는 양성신생물, 악성종양, 상세불명의 신생물이 가장 높은 빈도로 보고되었으며 두필루맙군의 4명의 대상자는 사망으로 이어졌음.
- **중대한 이상사례(SAE)**
- 약물 투여 후 발생한 SAEs 는 두필루맙군 13.6% 위약군 15.5%로 노출 보정 시 1건 이상 투여 후 발생한 SAE를 경험한 대상자의 수는 두필루맙군에서 100PY 12.6명이고 위약군에서 14.8명으로 두필루맙군이 더 낮았음.
- 투여 후 발생한 SAE(어느 군에서든 $\geq 2\%$)를 경험한 대상자의 비율이 가장 높은 SOC는 호흡기, 흉곽 및 공격 장애(두필루맙군 6.4% vs 위약군 6.8%)였으며 감염 및 기생충 감염(두필루맙군 4.1%, vs 위약군 5.5%) 및 심장 장애(두필루맙군 1.9% vs 위약군 2.6%)였음.
- PT 수준에서 가장 빈번하게 보고된 투여 후 발생한 SAE는 만성 폐쇄성 폐질환으로 필루맙군에서 5.8% 위약군에서 5.5% 보고되었음.
- 두필루맙군 2명의 대상자에서 보고된 3건의 SAEs를 제외하고는 모두 약물과의 관련성이 없는 것으로 보고되었으며 두필루맙군에서 보고된 폐렴과 횡문근융해증은 약물과의 관련성이 있는 것으로 보고되었음.
- **관심대상의 이상사례:** 투여 후 발생한 특별 관심대상 이상사례를 경험한 대상자의 비율은 두 중재군 간에 유사하였음.

- **중대한 감염:** 투여 후 발생한 중대한 감염 발생자 수는 위약군(26명(5.5%)) 대비 두필루맙군(19명(4.1%)) 낮게 나타났으며, 주요 중요한 감염은 호흡기 감염이었음.
 - 중대한 감염을 경험한 대상자 중 4명(두필루맙군 1명, 위약군 3명)은 사망으로 이어졌고, 5명(두필루맙군 1명, 위약군 4명)은 시험 중단으로 이어졌음.
 - 가장 높은 빈도로 보고된 중대한 감염은 폐렴(두필루맙군 1.1% vs 위약 2.6%), COVID-19(두필루맙군 0.6% vs 위약 0.9%), COVID-19 폐렴(두필루맙군 0.4% vs 위약 1.1%)로 위약 대비 두필루맙군에서 낮게 나타났음.
- **기생충 감염:** 기생충 감염은 보고되지 않았음.
- 비경구 항생제가 요구되는 감염, 2주 이상 경구 항생제가 요구되는 감염 및 기회 감염의 경우 두 중재군에서 유사하였음.

	두필루맙군	위약군
비경구 항생제 요구 감염	29(6.2%)	30(6.4%)
2주 이상 경구 항생제 요구 감염	6(1.3%)	11(2.3%)
기회감염	4(0.9%)	2(0.4%)

- **아나필락시스 반응/과민반응:** 전체 대상자 중 위약군 1명에서 아나필락시스 반응이 있었으나 약물과의 관련성은 없는 것으로 보고되었으며 해당 대상자에서 ADA는 음성으로 나왔음. 전신 과민반응(systemic hypersensitivity reaction)의 경우 두필루맙군에서 2명 보고되었으며 위약군에서 아나필락시스 반응 1명을 포함하여 2명이 보고되었음.
- **주사 부위 반응:** 두필루맙군 14명(3.0%)와 위약군 2명(0.4%)에서 24시간 이상 지속되는 주사부위 반응이 관찰되었으며 두필루맙군 2명의 경우 발적과 함께 ADA 양성이 나타났음.
- **악성종양:** 투여 후 악성종양의 경우 두필루맙군 8명(1.7%), 위약군 9(1.9%)에서 보고되었으며 5명은 사망으로 이어졌고 모든 악성종양은 약물과의 관련성이 없음으로 보고되었음.
- 임신: ITT 집단에서 임신 또는 파트너 임신은 보고되지 않았음.
- 증상을 보이는 의약품 과량투여: 보고되지 않았음.
- 임상적으로 증상을 보이는 호산구 증가증: 보고되지 않았음.
- 결막염: 중증 결막염은 보고되지 않았으며, CMQ 확장범위 기준의 결막염(결막염, 알레르기성 결막염, 세균성 결막염, 바이러스성 결막염, 각결막염) 발생률은 두필루맙군 5명(1.1%), 위약군 9명(1.9%)로 보고되었음.
- 중증 안검염 및 각막염: 보고되지 않았음.
- 유의한 ALT 증가: 유의한 ALT 증가(defined as ALT >5 ULN in participants with baseline ALT ≤2 ULN; or ALT >8 ULN if baseline ALT >2 ULN)은 위약군 2명에서만 보고되었으며 간기능 장애는 해당되지 않음.
- **기타 중요한 이상사례**
 - **주요 심혈관 사건(MACE):** 두필루맙군 11명(2.3%) 및 위약군 16명(3.4%)이 심혈관 사건으로 평가되었으며 주요 심혈관 사건은 위약군(1.9%) 보다 두필루맙군(0.9%)이 더 낮았음
 - **헤르페스 바이러스 감염:** 두필루맙군 7명(1.5%) 및 위약군 4명(0.9%)에서 헤르페스 바이러스 감염이 보고되었으며, 감염에는 대상포진, 눈 대상포진, 구강 대상포진이 포함되었다.
 - **COVID-19 관련:** COVID-19 관련 약물이상사례는 두필루맙군과 위약군에서 비슷한 비율로 보고되었고(6.2% vs 8.1%), 14 사례는 중대한 사례였고 3명은 사망으로 이어졌음. COVID-19 감염의 이상사례를 경험한 대상자 중 28명(두필루맙군 13명(44.8%), 위약군 15명(39.5%))는 이상사례를 경험하기 전 1차 백신을 접종하였으며, 사망한 3명의 대상자는 백신을 접종하지 않았음.
- **약동학 결과**
 - 두필루맙군에서는 두필루맙 300 mg Q2W 투여 후에 혈청 내 기능성 두필루맙의 평균 Ctrough가 증가

하여 제16주까지 항정상태에 도달했으며 제52주까지 유지되었음. 제24주 및 제52주에 두필루맵의 평균 (SD) 저점 농도는 각각 61.8(34.3) 및 60.0(36.2) mg/L였다.

- 면역원성 결과

- 두필루맵 투여군에서 ADA 발생률은 위약군 1.5%(7명)인데 반해 두필루맵군은 6.5%(60명)이었으며, ADA 양성 반응의 역가는 1000미만으로 낮았고 두필루맵군의 2명(0.4%)에서만 ADA 역가가 >1000으로 높았고 중화항체 양성이었음.
- ADA 양성 대상자 중 각 그룹의 5명은 중화항체 양성이었으며 중화항체 양성인 10명의 대상자 중 두필루맵군 2명을 제외하고는 모두 낮은 역가의 ADA 반응을 보였음.
- ADA 양성 대상자와 ADA 음성 대상자 간의 두필루맵 노출은 대체로 유사하였으나, 두필루맵 군의 고역가의 ADA 반응을 보이는 2명에서는 두필루맵 노출이 현저히 감소되었음.
- 두필루맵군에서 위약대조 연간 중등증 또는 중증 악화 사건 발생률 감소 비율은 ADA 양성인 대상자에서 -26.6%이었으며 ADA 음성인 대상자에서는 -32.2%였으며, pre-BD FEV1의 베이스라인 대비 변화는 ADA 양성인 대상자에서 12주에 +0.12L, 52주에 +0.14L인데 반해 ADA 음성 대상자에서 12주에 +0.09L, 52주 +0.08L로 유사한 개선영향을 보였음. 다만, 고역가의 ADA를 보인 2명의 두필루맵군 대상자에서는 뚜렷한 개선이 관찰되지 않았음.
- ADA 반응과 이상사례 간의 연관성은 관찰되지 않았으며, 고역가 ADA를 보인 2명의 두필루맵 투여 대상자에서도 과민반응 또는 아나필락시스 등의 이상사례는 보고되지 않았음.

- 약력학 결과

- 두필루맵은 COPD 대상자에서 위약 대비 FeNO, 혈청 총 IgE, 혈장 에오탁신-3, PARC 농도 감소를 이르면 베이스라인 이후 첫 번째 평가 시부터 52주까지 지속 유도하여 제2형 염증 기전의 억제를 야기함.

● 결론

- 중등증 또는 중증 COPD 대상자에서 두필루맵은 위약 대비 일차 평가변수인 중등증 또는 중증 COPD 급성 악화 연간 발생률을 통계적으로 유의하게 감소시켰으며, 이차 평가변수 및 기타 평가변수를 모두 유의한 수준으로 충족하며 유효성을 보였음. 특히 베이스라인 IgE 농도가 100IU/mL 이상으로 높은 군과 스크리닝 시 호산구 수가 0.5 Giga/L 이상 또는 베이스라인에서 FeNO가 20ppb 이상인 하위군에서 위약 대비 두필루맵에 의한 치료적 유익성이 큰 것으로 확인되었음.
- 두필루맵 300mg Q2W는 COPD 환자에서 양호한 내약성을 보였으며 기허가 시 보고된 안전성 프로파일에서 새로 추가된 소견이 없었음.

2) EFC15805

- 시험명 : 제2형 염증의 증거를 보이는 중등증에서 중증의 만성 폐쇄성 폐질환(COPD) 환자에서 위약 대조 두필루맵의 유효성, 안전성 및 내약성을 평가하는 무작위배정, 이중눈가림, 평행군 52주 핵심 임상연구(A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, 52-week pivotal study to assess the efficacy, safety, and tolerability of dupilumab in patients with moderate-to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with type 2 inflammation(NOTUS))
- 시험 기관
 - 29개국 217기관
- 시험목적
 - 중등증 또는 중증 COPD 환자에서 두필루맵 300mg Q2W의 유효성 평가
 - * 일차 평가변수 : 위약과 비교한 52주 투여기간 동안 중등증 또는 중증 COPD 악화의 연간 발생률

<p>중등증 악화: SCS(근육 내, IV, 경구 등) 및/또는 항생제가 필요한 급성 악화 COPD 사건</p> <p>중증 악화: 응급실/응급 진료 시설에 입원 또는 >24시간의 관찰이 필요하거나 사망을 초래하는 급성 악화 COPD</p> <p>* 두건의 급성 악화 COPD 사건은 발생 간격이 14일 이상이라면 별개의 사건으로 간주</p>

● 대상질환 및 시험대상자 수

- 참여자는 중등증 내지 중증 COPD 진단과 스크리닝 기간동안 혈중 호산구 수치 ≥ 0.3 Giga/L로 확인된 제2형 염증 증거가 있는 40세~ 85세 대상자

- 주요 선정기준

- 시험대상자 동의서에 서명할 당시 $\geq 40 \sim \leq 85$ 세
- 의사의 COPD 진단을 받았고 스크리닝 시 다음 기준을 충족한 참여자
 - ≥ 10 갑-년의 흡연력이 있는 현재 또는 이전 흡연자
 - 중등증 내지 중증 COPD(post-BD FEV1/FVC 비 < 0.70 및 post-BD FEV1 % 예측치 $> 30\% \sim \leq 70\%$)
 - 의학연구위원회(MRC) 호흡곤란 척도 grade ≥ 2
 - 스크리닝까지 1년 중 3개월 동안 만성기침에 대해 다른 알려진 원인없이 환자가 보고한 만성기관지염(만성 습성 기침)의 징후 및 증상
 - 선정 전 1년 이내에 ≥ 2 회의 중등증 또는 ≥ 1 회의 중증 악화 이력으로 정의된 높은 악화 위험 이력이 문서화된 경우로 ICS+LAMA+LABA(또는 ICS가 금기인 경우, LAMA+LABA)를 복용하는 동안 1회 이상의 악화가 발생한 경우
 - 무작위배정 전 3개월 동안 표준요법(ICS+LAMA+LABA(ICS가 금기인 경우, LAMA+LABA))를 받았고, 방문 1(스크리닝) ≥ 1 개월 동안 약물의 안정적인 용량을 투여한 경우
 - 제2형 염증의 증거로 방문 1(스크리닝)에서 혈중 호산구 ≥ 0.3 Giga/L 인 참여자

- 주요 제외 기준

- 무작위배정 전 12개월 이내 COPD 진단을 받은 경우
- 현재 천식 진단을 받았거나 천식 병력이 있는 경우
- COPD 이외의 유의한 폐질환(예, 폐섬유증, 사르코이드증, 간질성 폐질환, 폐고혈압, 기관지 확장증, 척-스트라우스 증후군 등) 또는 말초 호산구 수 증가와 관련된 다른 폐 또는 전신 질환을 진단받은 경우
- 좌심부전의 증거인 폐성 심질환
- 일일 12시간을 초과하는 산소치료
- 이중형 양압기가 필요한 고탄산혈증
- 스크리닝 전 4주 이내 또는 스크리닝 기간 중 급성악화 COPD
- 스크리닝 전 4주 이내 또는 스크리닝 기간 중 기도 감염
- 폐절제술 또는 폐용적 감소술의 이력 또는 계획이 있는 경우, 폐 재활 프로그램의 급성기에 참여 중인 참여자, 즉 스크리닝 전 <4주에 재활을 시작한 참여자(참고: 재활 프로그램의 유지 단계에 있는 참여자는 선정될 수 있음)
- α -1 항트립신 결핍증 진단
- 임상적으로 유의한 심장, 간, 심혈관, 대사, 신경, 혈액, 안과, 호흡기(COPD 제외), 위장, 뇌혈관질환/상태, 물질 및/또는 알코올 남용 장애, 베이스라인 전 5년 이내 림프종/식성 질환을 포함한 악성 종양의 이전 병력 또는 활성 악성 종양(성공적으로 치료된 자궁 상피내암종, 피부의 비전이성 편평세포 또는 기저세포암종 제외), 또는 시험자의 판단에 따라 시험을 방해할 수 있거나 시험을 방해할 수 있는 치료가 필요한 기타 유의한 의학적 질병 또는 장애가 현재있거나 그런 병력이 있는 경우. 구체적인 예로는 적절히 조절되지 않는 인슐린 의존성 당뇨병, 조절되지 않는 고혈압이 포함되나 이에 국한되지

않음.

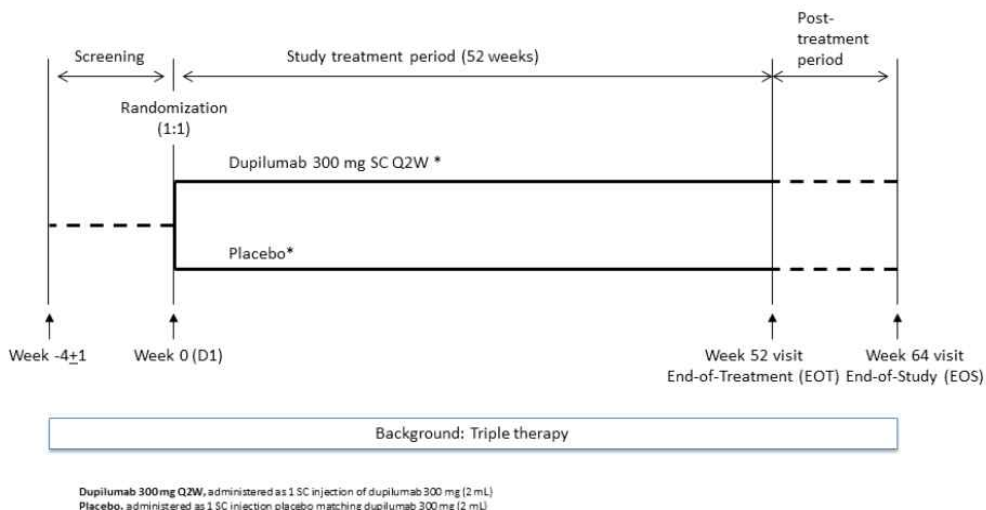
- 활동성 자가면역질환이 있거나 자가면역질환(예, 염증성 장질환, 원발 담즙성 간경변, 전신 홍반성 루푸스, 다발성 경화증)에 대한 면역억제요법을 사용한 경우
- 시험대상자 수
 - 스크리닝 : 2769명(66.2%(1834명) 제2형 염증 근거(혈중 호산구 수 300cells/ μ l) 또는 흡연력의 불일치 등의 사유로 참여 불가)
 - 무작위 배정 : 935명(두필루맙(470명), 위약(465명))

※ 대상자 산출 근거: 52주 중재기간 동안 연간 중등증 또는 중증 COPD 악화 발생률인 일차 평가변수에 대한 검정력 계산

⇒ 분산 매개변수를 이용한 음이항분포에 따른 악화 횟수를 1회, 위약에서 연간 악화 발생률을 1.5, 평균 치료 기간을 0.95년(계획된 시험 중재 기간의 평균 5%에서 결측자료가 있다고 고려)이라 가정하고, 924명의 무작위 배정된 참여자(각 시험 중재군 당 462명)의 2개 시험 중재군에 대한 무작위배정 비율이 1:1일 때, 이 시험은 양측 유의 수준 $\alpha=0.05$ 로 연간 중등증 또는 중증 COPD 악화 발생률에서 25% 상대 위험도 감소(즉, 두필루맙군에서 연간 발생률 1.125)를 검출하는데 90%의 검정력을 가짐

- 시험내용 (투여군, 투여방법(투여경로), 투여기간, 기타)

Figure 1 – Graphical study design



- 시험대상자는 이중눈가림 기간 동안 두필루맙과 위약으로 1:1 무작위배정되어 52주간 투여 후 12주간의 관찰기간을 통해 유효성 및 안전성을 평가하도록 설계
- 시험약물
 - 위약
 - 대상약물: 두필루맙 300mg
 - 배경요법(표준요법): LAMA +LABA+ICS(ICS가 금기인 경우 제외)
 - *시험기간 내내 참여자는 본인의 확립된 배경요법을 동일한 용량과 용법으로 계속 유지해야하며, PDE-4 억제제 및 메틸잔틴은 해당 용량이 스크리닝 방문 전 >6개월간 안정적이었다면 시험 중 사용이 허용되었음.
 - *급성 악화가 있는 경우 전신성 코르티코스테로이드를 최대 6주까지 허용됨.
 - *필요에 따라 알부테롤/살부타몰, 발바부테롤/레보살부타몰, 이프라트로피움, 이프라트로피움/SABA 복합제 또는 테르부탈린을 포함한 완화제의 사용이 허용됨.
 - 용법·용량: 300mg Q2W SC투여

- 평가변수

- 유효성 평가변수

- 위약과 비교하여 52주 중재기간 동안 연간 중등증 또는 중증 급성 악화 사건 발생률

	목표	평가변수/변수
1차	중등증 또는 중증 COPD 환자에서 중등증 또는 중증 COPD 급성 악화의 연간 발생률로 측정되는 두필루맙 300mg Q2W의 유효성 평가	위약과 비교하여 52주 중재기간 동안 연간 중등증 또는 중증 급성 악화 사건 발생률
핵심 2차	12주 및 52주까지 위약과 비교한 pre-BD FEV1 변화 및 베이스라인으로부터 52주까지의 SGRQ 변화 평가를 통한 두필루맙 300mg Q2W 유효성 평가	<ul style="list-style-type: none"> • 위약과 비교한 베이스라인으로부터 제12주 및 제52주까지 pre-BD FEV1의 변화 • 베이스라인으로부터 제52주까지의 SGRQ 총점 변화(건강상태.건강관련 삶의 질) • 52주에 4점 이상 SGRQ 개선된 대상자 비율
2차	두필루맙 300mg Q2W가 폐기능에 미치는 영향 평가 중등증 또는 중증 COPD 악화에 미치는 두필루맙의 영향 평가	<ul style="list-style-type: none"> • 위약과 비교한 베이스라인으로부터 제12주 및 제52주 외 다른 시점에서의 pre-BD FEV1의 변화 • 위약과 비교한 베이스라인으로부터 2, 4, 8, 12, 24, 36, 52주차의 post-BD FEV1의 변화 • 베이스라인부터 2, 4, 8, 12, 24, 36, 44, 52주차에 FEF 25-75%의 변화 • 위약과 비교하였을 때 52주 동안 중증 COPD 악화 연간 발생률 • 위약과 비교하여 52주 치료기간 동안 중등증 또는 중증 COPD 첫 번째 악화 사건까지의 시간
탐 색 적	위약과 비교하여 FEV1와 FVC에 미치는 영향 평가 EXACT를 이용한 위약과 비교하여 중등도에서 중증 COPD 연간 악화 비율에 미치는 두필루맙 영향 평가 배경약물 변경여부에 미치는 영향	<ul style="list-style-type: none"> • FEV1 기울기 분석을 통한 연간 폐기능 상실 분석 • 베이스라인부터 12주, 24주, 52주까지 베이스라인으로부터 FVC 변화 • EXACT tool에 포함되어있는 E-RS:COPD 척도를 이용해 COPD의 임상적 호흡기 증상 조절 평가 • 52주 동안 COPD 악화의 연간 발생률을 EXACT로 평가 • 악화 이후 증상 완화제 수 증가 • 악화 이후 증상 완화제 용량 증가

- 안전성 평가 변수

- 이상사례(AEs), 약물이상사례(TEAEs), 임상실험실적 이상(혈액학적, 생화학적, 요화학)

- 면역원성 평가 변수

- 항-두필루맙 항체(ADA)

- 탐색적 평가 변수

- 혈청학적 두필루맙 농도 및 약동학 프로파일
- 약력학적 반응: PARC, 에어탁신-3, FeNO, 총 IgE, 피브리노겐

- 유효성 분석 대상자군 : 모든 무작위배정에 참여된 대상자군(ITT)

Table 11 - Analysis population - Randomized population

n (%)	Placebo (N=465)	Dupilumab 300 mg q2w (N=470)	All (N=935)
Randomized population	465 (100)	470 (100)	935 (100)
Efficacy population			
Intent-to-Treat (ITT)	465 (100)	470 (100)	935 (100)
ITT population with an opportunity to reach Week 52	359 (77.2)	362 (77.0)	721 (77.1)
ADA population	448	460	908
Pharmacokinetics (PK) population	0	463	463
Safety population	464	469	933
Population without trial impact (disruption) due to COVID-19	455 (97.8)	458 (97.4)	913 (97.6)

• 통계분석

- 일차 유효성 평가

- 음이항 회귀모델을 사용해 분석하였으며 반응 변수로 52주 치료기간 동안 발생한 총 사건수와 함께 치료군, 지역(통합 국가), ICS 용량(고용량 ICS), 스크리닝 시 흡연 상태(현 흡연자 또는 비흡연자), 베이스라인 질환 중증도(post-BD FEV1 % 예측치), 시험 전 1년 이내 중등증 또는 중증 COPD 악화 사건 수(≤ 2 회, 3회 또는 ≥ 4 회)의 공변량 포함
- 각 치료군에 대한 추정 연간 사건 발생률과 이에 대한 양측 95% CI가 도출되었으며 위약 대비 두 필루맵군에서의 사건 발생 비율비, 이에 대한 양측 95% CI 및 p 값이 제공됨.

*결측치 처리 방법

- 52주 치료기간 종료 전 시험 중단한 경우, 52주 방문까지 측정된 시험 치료 중단 중 측정값이 분석에 포함
- 52주 중재 기간 종료 전에 시험 참여를 중단한 경우, 마지막 연락 날짜 또는 계획된 52주 중재 기간 종료일(둘 중 빠른 날짜)까지 관찰된 모든 중등증 또는 중증 악화 사건이 분석에 포함됨.

- 이차 유효성 평가

- 제12주 및 제52주에 pre-BD FEV1의 베이스라인 대비 변화, 제52주에 SGRQ 총점의 베이스라인 대비 변화, 제52주에 E-RS: COPD RS-총점의 베이스라인 대비 변화(기타 다중성 통제 평가 변수)를 포함한 연속형 유효성 평가변수는 MMRM을 사용해 분석함.
- 제12주 및 제52주에 pre-BE FEV1의 베이스라인 대비 변화 분석은 베이스라인 FeNO ≥ 20 ppb인 참여자 하위군에서도 수행되었으며, 반응변수로 제12주 또는 52주까지의 FEV1 값의 베이스라인 대비 변화가 포함되었음.
- 제 52주에 SGRQ ≥ 4 점 개선을 보인 참여자 비율은 로지스틱 회귀모델을 사용해 분석되었으며, 제52주에 SGRQ 총점이 누락된 참여자는 비반응자로 간주하였음.
- 최초 중등증 또는 중증 COPD 악화 사건까지 걸린 시간은 최초사건까지 걸린 시간이 종속변수로 설정되어 Cox 회귀모델을 사용해 분석되었으며, 두필루맵 대 위약에 대한 위험비와 해당 95% CI 및 p 값을 추정하고 제공함. Kaplan-Meier 방법을 사용해 각 치료군에 대해 특정 시점까지 참여자가 사건을 경험할 확률을 도출했음.

- 하위군 분석

- 일차 평가 변수와 주요 이차 유효성 평가변수인 제12주에 pre-BD FEV1의 베이스라인 대비 변화에 대한 하위군과 치료군간의 상호작용 평가를 포함하여 사전 지정된 추가 하위군 분석(베이스라인 인구통계 및 질병 특성별, 생체 표지자 수준별)을 수행함.

- 중간분석

- 모든 대상자가 52주의 투여기간을 완료하기 전에 일차 평가변수에 대해 92% 정보분율을 이용할 수 있는 시점에 실시(두필루맵군 362명(77.0%) 및 위약군 359명(77.2%)가 52주 투약을 완료한 시점(2023년 9월 29일))

- 다중성 보정

- 계층적 검정 절차를 사용해 일차, 주요 이차 및 기타 평가변수 검정을 위한 전체 제1형 오류율을 양측 유의수준 0.05로 통제했음.

• 결과

- 노출

- 안전성 집단에서 평균(SD) 임상시험용의약품 노출 기간은 중재군 간에 유사함(두필루맙군 319.58[85.68]일 및 위약군 321.88[84.54]일). 대다수의 참여자(두필루맙군 338명[72.1%] 및 위약군 341명[73.5%])는 48주 이상 임상시험용의약품에 노출되어, 두필루맙에 대한 누적 노출기간은 410 환자-년, 위약에 대한 누적 노출기간은 409환자-년이었음.

- 인구학적 특성

- 1:1 무작위배정을 진행하였으며, 참여자는 주로 65세 이상(56.3%), 남성(67.6%), 백인(89.6%)로 두 필루맙군에는 위약군 대비 65~74세의 참여자가 더 많았고(46.4% vs 40.9%), 40~64세의 참여자는 더 적었음(41.7% vs 45.8%). 81세~85세는 위약군 5명(1.1%), 두필루맙군 4명(0.9%)로 구성되었음.
- 질병 특성은 두 군 간에 균형적이었으며, 평균 post-BD FEV1 % 예측치는 50.08%이고 평균 post-BD FEV1/FVC 비 0.50였으며, GOLD grade 2(중등증)가 46.3%, GOLD grade 3(중증)가 53.1%로 조절되지 않는 COPD 환자를 대표함. 다만, 두필루맙군은 위약군 대비 GOLD grade 2보다 GOLD grade 3의 환자가 조금 더 많았음.
- 전년도에 발생한 평균 중등증 또는 중증 급성 악화 사건 수는 중재군간에 유사했으며(두필루맙군 2.2회 및 위약군 2.1회), 전년도에 3 또는 4회 이상의 중등증 또는 중증 악화를 경험한 대상자는 두 필루맙 군에서 위약군보다 약간 많았음(중증 악화의 빈도 또한 두필루맙 군에서 위약군보다 높음).
- 제2형 동반 질환이 있는 참여자 비율은 중재군간에 균형적으로 참여자의 약 30.7%는 폐기종 병력이 있으며, 12.4%의 대상자가 하나 이상의 다른 제2형 염증 질환 병력이 있었으며, 알레르기 비염이 6.50% 로 가장 흔했음.
- PDE-4 억제제를 투여받는 대상자는 총 7명(0.7%)로 위약군 5명, 두필루맙군 2명이었으며, ICS 금기로 LABA+LAMA만 투여받는 환자는 위약군 6명, 두필루맙군 4명으로 98.8%에 해당하는 대상자가 ICS+LABA+LAMA를 투여 받음.

	Placebo (N=465)	Dupilumab 300 mg q2w (N=470)	All (N=935)
Age (years)			
Number	465	470	935
Mean (SD)	64.9 (8.5)	65.2 (8.1)	65.0 (8.3)
Median	65.0	66.0	66.0
Q1 : Q3	60.0 : 71.0	60.0 : 71.0	60.0 : 71.0
Min : Max	40 : 85	40 : 82	40 : 85
Age group (years) [n (%)]			
Number	465	470	935
40-64	213 (45.8)	196 (41.7)	409 (43.7)
65-74	190 (40.9)	218 (46.4)	408 (43.6)
75-80	57 (12.3)	52 (11.1)	109 (11.7)
81-85	5 (1.1)	4 (0.9)	9 (1.0)
Sex [n (%)]			
Number	465	470	935
Male	312 (67.1)	320 (68.1)	632 (67.6)
Female	153 (32.9)	150 (31.9)	303 (32.4)
Weight (kg)			
Number	465	470	935
Mean (SD)	78.74 (18.29)	79.74 (17.11)	79.24 (17.70)
Median	76.00	78.00	77.00
Q1 : Q3	66.00 : 89.20	68.00 : 90.00	67.00 : 90.00
Min : Max	41.0 : 161.0	38.0 : 151.7	38.0 : 161.0
Weight group (kg) [n (%)]			
Number	465	470	935
<50	11 (2.4)	6 (1.3)	17 (1.8)
≥50 - <100	397 (85.4)	404 (86.0)	801 (85.7)
≥100	57 (12.3)	60 (12.8)	117 (12.5)
Weight group 1 for efficacy (kg) [n (%)]			
Number	465	470	935
<60	57 (12.3)	52 (11.1)	109 (11.7)
≥60	408 (87.7)	418 (88.9)	826 (88.3)
Weight group 2 for efficacy (kg) [n (%)]			
Number	465	470	935
<70	161 (34.6)	134 (28.5)	295 (31.6)
≥70 - <90	189 (40.6)	216 (46.0)	405 (43.3)
≥90	115 (24.7)	120 (25.5)	235 (25.1)

	Placebo (N=465)	Dupilumab 300 mg q2w (N=470)	All (N=935)
Baseline high-dose ICS from medication history			
Number	465	470	935
Yes	134 (28.8)	127 (27.0)	261 (27.9)
No	331 (71.2)	343 (73.0)	674 (72.1)
Baseline high-dose ICS from IVRS			
Number	465	470	935
Yes	168 (36.1)	166 (35.3)	334 (35.7)
No	297 (63.9)	304 (64.7)	601 (64.3)
Baseline pre-bronchodilator FEV1(L)			
Number	465	469	934
Mean (SD)	1.38 (0.50)	1.35 (0.49)	1.36 (0.50)
Median	1.30	1.28	1.28
Q1 : Q3	1.01 : 1.71	0.98 : 1.65	0.99 : 1.68
Min : Max	0.4 : 3.2	0.5 : 3.1	0.4 : 3.2
Baseline post-bronchodilator FEV1(L)			
Number	464	467	931
Mean (SD)	1.46 (0.50)	1.43 (0.49)	1.45 (0.49)
Median	1.41	1.35	1.39
Q1 : Q3	1.06 : 1.79	1.06 : 1.74	1.06 : 1.77
Min : Max	0.5 : 3.4	0.5 : 3.0	0.5 : 3.4
Baseline SGRQ total score			
Number	449	456	905
Mean (SD)	51.12 (16.51)	51.95 (17.51)	51.54 (17.01)
Median	49.53	53.10	51.36
Q1 : Q3	38.57 : 62.33	38.90 : 64.45	38.78 : 62.74
Min : Max	8.6 : 95.0	4.7 : 92.8	4.7 : 95.0
Time since first diagnosis of COPD (years)			
Number	464	470	934
Mean (SD)	8.96 (6.66)	9.57 (6.01)	9.26 (6.35)
Median	7.63	9.00	8.00
Q1 : Q3	4.21 : 12.00	4.67 : 13.00	4.33 : 12.50
Min : Max	1.0 : 59.0	1.1 : 45.0	1.0 : 59.0

	Placebo (N=465)	Dupilumab 300 mg q2w (N=470)	All (N=935)
Baseline pre-bronchodilator FEV1 percent predicted			
Number	465	469	934
Mean (SD)	47.88 (13.01)	46.59 (13.02)	47.23 (13.02)
Median	47.11	45.39	46.27
Q1 : Q3	37.30 : 57.51	37.22 : 56.27	37.22 : 56.77
Min : Max	21.9 : 86.0	15.5 : 105.3	15.5 : 105.3
Baseline post-bronchodilator FEV1 percent predicted			
Number	464	467	931
Mean (SD)	50.68 (12.58)	49.49 (12.58)	50.08 (12.59)
Median	50.29	48.35	49.50
Q1 : Q3	40.76 : 60.18	39.94 : 58.83	40.31 : 59.40
Min : Max	23.2 : 89.4	15.4 : 106.4	15.4 : 106.4
Baseline pre-bronchodilator FVC(L)			
Number	465	469	934
Mean (SD)	2.86 (0.85)	2.82 (0.87)	2.84 (0.86)
Median	2.80	2.70	2.76
Q1 : Q3	2.25 : 3.41	2.12 : 3.40	2.19 : 3.40
Min : Max	1.0 : 5.7	1.0 : 6.0	1.0 : 6.0
Baseline pre-bronchodilator FEV1/FVC Ratio			
Number	465	469	934
Mean (SD)	0.49 (0.12)	0.49 (0.12)	0.49 (0.12)
Median	0.48	0.49	0.49
Q1 : Q3	0.40 : 0.58	0.39 : 0.58	0.39 : 0.58
Min : Max	0.2 : 0.8	0.2 : 0.8	0.2 : 0.8
Baseline post-bronchodilator FEV1/FVC Ratio			
Number	464	467	931
Mean (SD)	0.50 (0.12)	0.50 (0.12)	0.50 (0.12)
Median	0.50	0.50	0.50
Q1 : Q3	0.41 : 0.60	0.40 : 0.59	0.41 : 0.60
Min : Max	0.2 : 0.8	0.2 : 0.8	0.2 : 0.8
Baseline pre-bronchodilator forced expiratory flow (FEF) 25-75% (L/s)			
Number	465	469	934
Mean (SD)	0.55 (0.34)	0.54 (0.33)	0.55 (0.34)
Median	0.46	0.45	0.45
Q1 : Q3	0.32 : 0.70	0.32 : 0.67	0.32 : 0.68
Min : Max	0.1 : 2.4	0.1 : 2.9	0.1 : 2.9

	Placebo (N=465)	Dupilumab 300 mg q2w (N=470)	All (N=935)
Number of moderate or severe COPD exacerbation ^a experienced within 1 year before visit 1			
Number	465	470	935
Mean (SD)	2.1 (0.7)	2.2 (1.0)	2.1 (0.9)
Median	2.0	2.0	2.0
Q1 : Q3	2.0 : 2.0	2.0 : 2.0	2.0 : 2.0
Min : Max	1 : 9	0 : 11	0 : 11
1	59 (12.7)	58 (12.3)	117 (12.5)
2	343 (73.8)	322 (68.5)	665 (71.1)
3	50 (10.8)	57 (12.1)	107 (11.4)
≥4	13 (2.8)	32 (6.8)	45 (4.8)
Number of moderate COPD exacerbation ^a experienced within 1 year before visit 1			
Number	464	470	934
Mean (SD)	1.8 (1.0)	1.9 (1.1)	1.8 (1.0)
Median	2.0	2.0	2.0
Q1 : Q3	2.0 : 2.0	2.0 : 2.0	2.0 : 2.0
Min : Max	0 : 9	0 : 9	0 : 9
1	21 (4.5)	27 (5.7)	48 (5.1)
2	320 (69.0)	303 (64.5)	623 (66.7)
3	44 (9.5)	50 (10.6)	94 (10.1)
≥4	9 (1.9)	21 (4.5)	30 (3.2)
Number of severe COPD exacerbation ^a experienced within 1 year before visit 1			
Number	465	469	934
Mean (SD)	0.3 (0.6)	0.3 (0.6)	0.3 (0.6)
Median	0.0	0.0	0.0
Q1 : Q3	0.0 : 0.0	0.0 : 0.0	0.0 : 0.0
Min : Max	0 : 4	0 : 5	0 : 5
≥1	100 (21.5)	113 (24.1)	213 (22.8)
1	86 (18.5)	91 (19.4)	177 (19.0)
2	9 (1.9)	17 (3.6)	26 (2.8)
3	2 (0.4)	3 (0.6)	5 (0.5)
≥4	3 (0.6)	2 (0.4)	5 (0.5)

	Placebo (N=465)	Dupilumab 300 mg q2w (N=470)	All (N=935)
Baseline Evaluating Respiratory Symptoms (E-RS): COPD RS-Total score ^d			
Number	460	463	923
Mean (SD)	13.3 (7.2)	13.4 (6.7)	13.3 (7.0)
Median	13.4	13.3	13.3
Q1 : Q3	8.2 : 18.1	8.9 : 17.8	8.7 : 17.9
Min : Max	0 : 38	0 : 34	0 : 38
Baseline E-RS: COPD domain scores			
E-RS: COPD RS-Breathlessness			
Number	460	463	923
Mean (SD)	6.6 (3.8)	6.6 (3.5)	6.6 (3.6)
Median	6.2	6.4	6.3
Q1 : Q3	4.1 : 9.2	4.3 : 8.9	4.3 : 9.1
Min : Max	0 : 17	0 : 16	0 : 17
E-RS: COPD RS-Cough and Sputum			
Number	460	463	923
Mean (SD)	3.4 (1.9)	3.4 (1.7)	3.4 (1.8)
Median	3.6	3.4	3.5
Q1 : Q3	2.1 : 4.5	2.3 : 4.6	2.2 : 4.6
Min : Max	0 : 10	0 : 10	0 : 10
E-RS: COPD RS-Chest Symptoms			
Number	460	463	923
Mean (SD)	3.3 (2.2)	3.3 (2.1)	3.3 (2.1)
Median	3.3	3.3	3.3
Q1 : Q3	1.7 : 4.7	1.9 : 4.7	1.7 : 4.7
Min : Max	0 : 12	0 : 10	0 : 12
Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) severity at screening			
Number	463	466	929
GOLD Grade 1	0	0	0
GOLD Grade 2	231 (49.9)	199 (42.7)	430 (46.3)
GOLD Grade 3	229 (49.5)	264 (56.7)	493 (53.1)
GOLD Grade 4	3 (0.6)	3 (0.6)	6 (0.6)

n (%)	Placebo (N=465)	Dupilumab 300 mg q2w (N=470)	All (N=935)
Any COPD related history ^{a, c}	465 (100)	469 (99.8)	934 (99.9)
Chronic bronchitis history	465 (100)	469 (99.8)	934 (99.9)
Ongoing	458 (98.5)	462 (98.3)	920 (98.4)
Emphysema history	152 (32.7)	135 (28.7)	287 (30.7)
Ongoing	150 (32.3)	134 (28.5)	284 (30.4)
Bronchiectasis history	4 (0.9)	3 (0.6)	7 (0.7)
Ongoing	4 (0.9)	3 (0.6)	7 (0.7)
Any type 2 disease history ^{b, c}	52 (11.2)	64 (13.6)	116 (12.4)
Allergic rhinitis history	28 (6.0)	33 (7.0)	61 (6.5)
Ongoing	27 (5.8)	32 (6.8)	59 (6.3)
Chronic sinusitis history	16 (3.4)	20 (4.3)	36 (3.9)
Ongoing	14 (3.0)	17 (3.6)	31 (3.3)
Atopic dermatitis history	6 (1.3)	8 (1.7)	14 (1.5)
Ongoing	2 (0.4)	7 (1.5)	9 (1.0)
Nasal polyps history	1 (0.2)	11 (2.3)	12 (1.3)
Ongoing	0	8 (1.7)	8 (0.9)
Hypersensitivity to NSAID history	6 (1.3)	2 (0.4)	8 (0.9)
Ongoing	6 (1.3)	2 (0.4)	8 (0.9)
Food allergy history	3 (0.6)	2 (0.4)	5 (0.5)
Ongoing	3 (0.6)	1 (0.2)	4 (0.4)
Hypersensitivity to aspirin history	1 (0.2)	3 (0.6)	4 (0.4)
Ongoing	1 (0.2)	3 (0.6)	4 (0.4)
Hives history	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.3)
Ongoing	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.3)
Allergic conjunctivitis history	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
Ongoing	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Eosinophilic esophagitis history	0	1 (0.2)	1 (0.1)
Ongoing	0	1 (0.2)	1 (0.1)

	Placebo (N=465)	Dupilumab 300 mg q2w (N=470)	All (N=935)
Max eosinophil at screening (giga/L)			
Number	465	469	934
Mean (SD)	0.53 (0.30)	0.55 (0.36)	0.54 (0.33)
Median	0.43	0.44	0.44
Q1 : Q3	0.35 : 0.58	0.35 : 0.62	0.35 : 0.59
Min : Max	0.3 : 2.7	0.3 : 4.4	0.3 : 4.4
Geometric Mean (Geometric SD)	0.48 (1.50)	0.49 (1.54)	0.48 (1.52)
Max eosinophil at screening category (giga/L) [n (%)]			
Number	465	469	934
<0.5	290 (62.4)	285 (60.8)	575 (61.6)
≥0.5	175 (37.6)	184 (39.2)	359 (38.4)
Baseline blood eosinophil (giga/L)			
Number	465	469	934
Mean (SD)	0.40 (0.31)	0.41 (0.36)	0.41 (0.34)
Median	0.33	0.34	0.33
Q1 : Q3	0.22 : 0.47	0.23 : 0.46	0.22 : 0.46
Min : Max	0.0 : 2.7	0.0 : 3.9	0.0 : 3.9
Geometric Mean (Geometric SD)	0.32 (1.99)	0.33 (1.98)	0.32 (1.99)
Baseline fractional exhaled nitric oxide (FeNO) category (ppb) [n (%)]			
Number	423	429	852
<20	240 (56.7)	257 (59.9)	497 (58.3)
≥20	183 (43.3)	172 (40.1)	355 (41.7)
Baseline serum total Immunoglobulin E (IgE) (IU/mL)			
Number	441	455	896
Mean (SD)	429.05 (1273.08)	532.25 (1299.50)	481.46 (1286.88)
Median	123.00	130.00	128.00
Q1 : Q3	39.90 : 316.00	48.60 : 437.00	43.35 : 358.50
Min : Max	1.0 : 16406.0	2.3 : 13510.0	1.0 : 16406.0
Baseline fibrinogen (mg/dL)			
Number	459	461	920
Mean (SD)	483.46 (136.55)	491.32 (133.84)	487.39 (135.18)
Median	484.00	481.00	481.50
Q1 : Q3	399.00 : 560.00	409.00 : 567.00	405.50 : 561.00
Min : Max	99.0 : 1029.0	99.0 : 954.0	99.0 : 1029.0

	Placebo (N=465)	Dupilumab 300 mg q2w (N=470)	All (N=935)
Participants with ICS controller medication	459 (98.7)	466 (99.1)	925 (98.9)
High-dose ICS [n (%)]	134 (28.8)	127 (27.0)	261 (27.9)
Non-high-dose ICS [n (%)]	325 (69.9)	339 (72.1)	664 (71.0)
ICS dose (in fluticasone propionate equivalent dose) (mcg)			
Number	459	466	925
Mean (SD)	815.61 (5816.59)	1398.65 (18507.00)	1109.34 (13755.78)
Median	500.00	500.00	500.00
Q1 : Q3	255.56 : 750.00	255.56 : 558.06	255.56 : 625.00
Min : Max	50.0 : 125000.0	56.3 : 400000.0	50.0 : 400000.0
Participants with controller medication other than ICS	464 (99.8)	470 (100)	934 (99.9)
LABA [n (%)]	464 (99.8)	470 (100)	934 (99.9)
LAMA [n (%)]	464 (99.8)	470 (100)	934 (99.9)
Anti-leukotrienes [n (%)]	5 (1.1)	1 (0.2)	6 (0.6)
Methylxanthines [n (%)]	14 (3.0)	22 (4.7)	36 (3.9)
Phosphodiesterase-4 (PDE-4) inhibitor [n (%)]	5 (1.1)	2 (0.4)	7 (0.7)
Other ^a [n (%)]	0	1 (0.2)	1 (0.1)
Participants with combinations of controller medications	464 (99.8)	470 (100)	934 (99.9)
ICS+LABA+LAMA [n (%)]	458 (98.5)	466 (99.1)	924 (98.8)
LABA+LAMA (no ICS) [n (%)]	6 (1.3)	4 (0.9)	10 (1.1)

• 결과

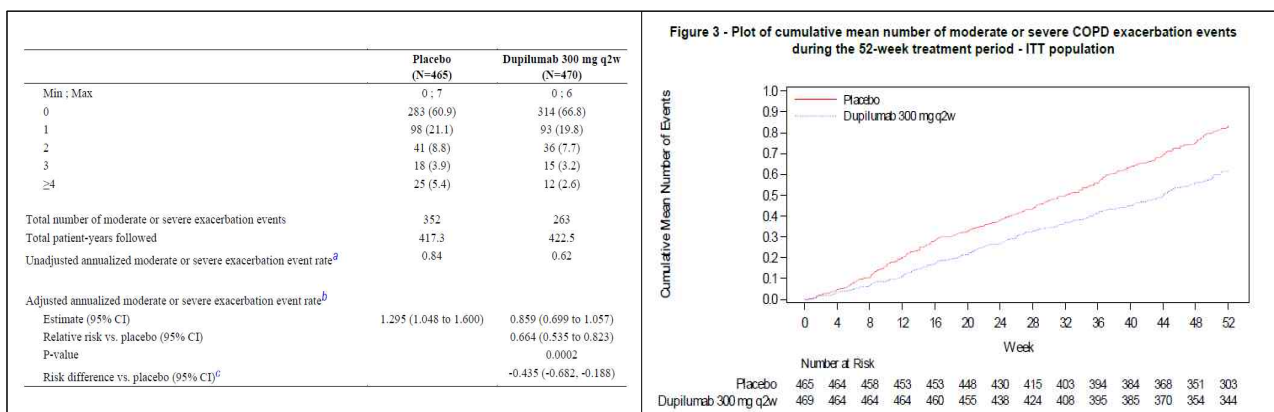
- 유효성 결과

- 일차 유효성 평가변수 : 위약과 비교하여 52주 중재 기간동안 연간 중등증 또는 중증 급성 악화 사건 발생률

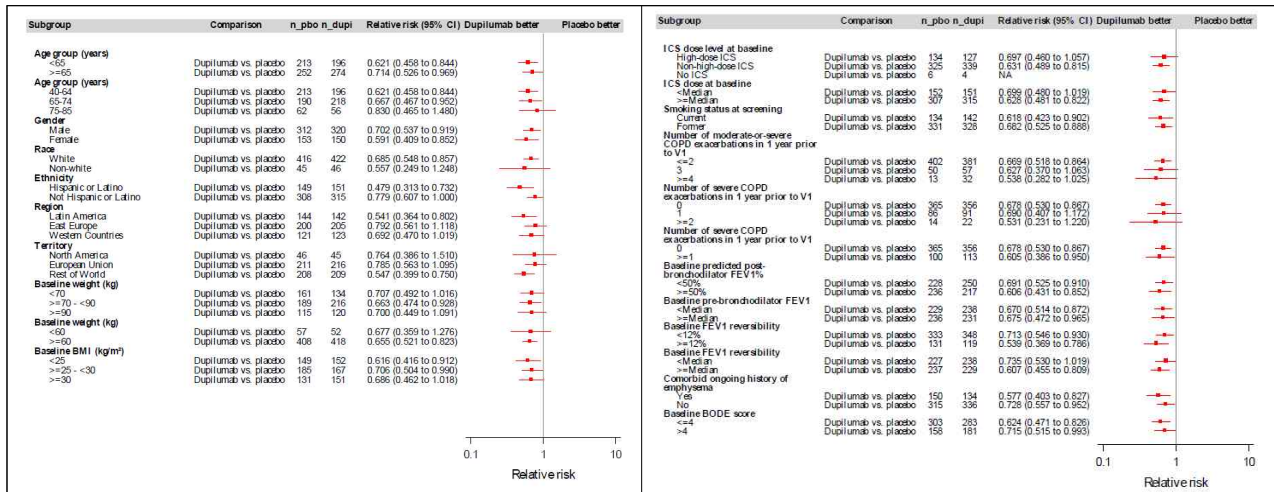
• 결과

- 52주 중재기간 동안 연간 중등증 또는 중증 급성 악화 사건 발생률에 대해 통계적으로 두팔루맵 치료는 위약과 비교하여 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미있는 34% 감소 유도(RR: 0.664 [95% CI: 0.535 to 0.823]; p=0.0002)함.

- 52주의 투여기간 동안 중등증 또는 중증 급성악화 사건의 보정 연간 발생률은 위약군 대비 두 팔루맵 군에서 낮았음(1.295 vs 0.859).
- 위약 대비 두팔루맵 투여 시 관찰된 중등증 또는 중증 급성 악화 사건 감소는 제4주에 뚜렷하게 나타나 52주까지 점진적으로 증가되었음.



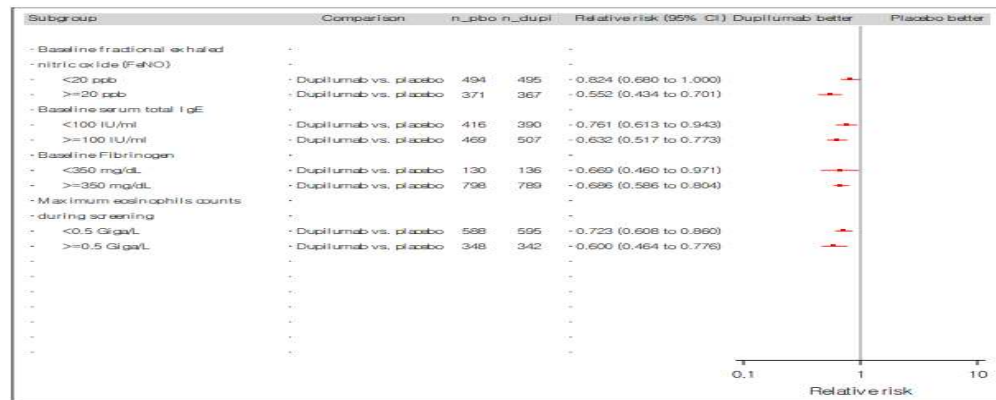
- 스크리닝 시 흡연 상태(현 흡연자 또는 비흡연자), 베이스라인 질환 중증도(post-BD FEV1 % 예측치), 베이스라인 BODE, 폐기종 여부와 상관없이 모든 하위군에서 유사한 경향을 나타냄.



- 베이스라인에서 FeNO가 20ppb 이상인 하위군에서 위약 대비 두필루맵에 의한 중등증 또는 중증 급성 악화 사건의 발생률이 더 크게 감소하였음(53%(RR: 0.471 [95% CI: 0.328 to 0.675];nominal p<0.0001)).

※통합 하위군 분석

Figure 1: Forest plot of relative risk on the annualized rate of moderate or severe COPD exacerbations during the 52-week treatment period by biomarker subgroups - Pooled ITT population



• 핵심 이차 유효성 평가 결과

- 제12주 및 제52주에 pre-BD FEV1 베이스라인 대비 변화에서 위약 대비 유의미한 폐 기능 개선이 관찰되었고 제 52주에 유의한 상태로 폐기능 개선이 유지됨.
 - 위약과 대비하여 제12주에 pre-BD FEV1의 유의미한 개선이 관찰되었으며(위약 대비 LS 평균 차이 +0.082L[95% CI: 0.040 to 0.124]; p=0.0001)), 52주까지 유지되었음(52주차 위약대비 LS 평균 차이 +0.062 L[95% CI: 0.011 to 0.113]; p=0.0182)).
 - 베이스라인 FeNO \geq 20ppb인 대상자 하위군(N=355)에서 베이스라인부터 제12주까지 pre-BD FEV1의 LS 평균 변화는 위약군에서는 +0.081L 인것에 비해 두필루맵군에서 +0.221L였으며 위약과의 LS평균 차이는 +0.141L[95% CI: 0.058 to 0.223]; p=0.0010)였음.
 - 베이스라인 FeNO \geq 20ppb인 대상자 하위군(N=264)에서 베이스라인부터 제52주까지 pre-BD FEV1의 LS 평균 변화는 위약군에서는 +0.095L 인것에 비해 두필루맵군에서 +0.176L였으며 위약과의 LS평균 차이는 +0.081L[95% CI: -0.019 to 0.181]; p=0.1111)로 개선되었으나 통계적 유효성은 입증되지 않았음.

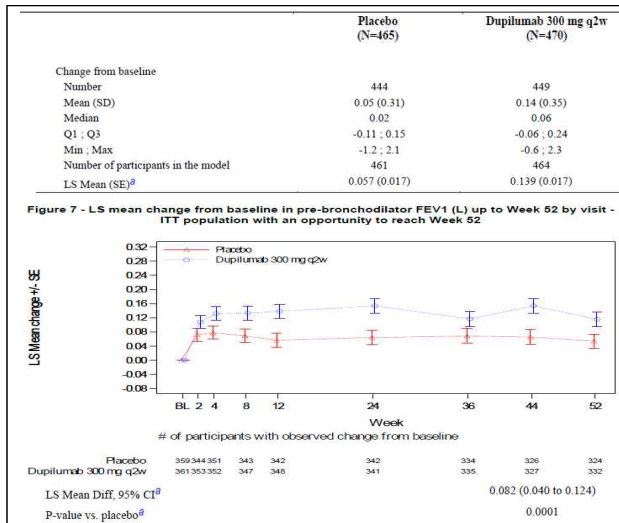


Table 28 - Change from baseline in pre-bronchodilator FEV1 at Week 52 - ITT population with an opportunity to reach Week 52

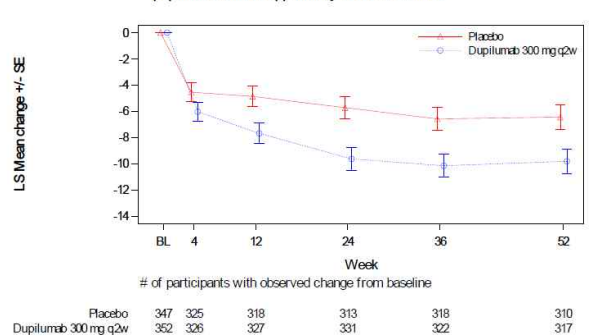
	Placebo (N=359)	Dupilumab 300 mg q2w (N=362)
Baseline		
Number	359	361
Mean (SD)	1.40 (0.49)	1.36 (0.49)
Median	1.32	1.31
Q1 : Q3	1.01 : 1.71	0.98 : 1.64
Min : Max	0.4 : 2.9	0.5 : 3.1
Week 52		
Number	324	333
Mean (SD)	1.46 (0.58)	1.47 (0.61)
Median	1.38	1.33
Q1 : Q3	1.01 : 1.78	1.01 : 1.75
Min : Max	0.4 : 3.6	0.5 : 3.8
Change from baseline		
Number	324	332
Mean (SD)	0.05 (0.34)	0.11 (0.35)
Median	0.02	0.03
Q1 : Q3	-0.13 : 0.19	-0.08 : 0.22
Min : Max	-1.4 : 1.9	-0.6 : 2.2
Number of participants in the model	356	359
LS Mean (SE) ^a	0.054 (0.020)	0.115 (0.021)
LS Mean Diff, 95% CI ^b		0.062 (0.011 to 0.113)
P-value vs. placebo ^b		0.0182

- SGRQ를 통해 확인된 건강 상태/HRQoL의 신속하고 지속적인 개선이 관찰되었음.
- 제52주에 두필루맙군에서 위약군 대비 더 큰 SGRQ 총점 감소가 관찰되었는데, 베이스라인부터 제52주까지 LS 평균 변화는 각각 -9.816 및 -6.444였고 위약 대비 LS 평균 차이는 -3.371[95% CI: -5.811 to -0.931], nominal p=0.0068)이었음.
- 제52주에서 SGRQ의 총점 4점 이상의 감소가 있었던 참여자 비율은 위약군 대비 두필루맙군에서 더 높았으나 통계적 유의성은 없음(46.5% vs 51.4%(OR: 1.164, [95% CI:0.856 to 1.581]; p=0.3329))
- SGRQ 총점은 제12주(명목 p=0.0071)에 위약에 비해 두필루맙군에서 유의하게 차이가 관찰되어 52주까지 유지되었음.

Table 30 - Change from baseline in SGRQ total score at Week 52 - ITT population with an opportunity to reach Week 52

	Placebo (N=359)	Dupilumab 300 mg q2w (N=362)
Baseline		
Number	347	352
Mean (SD)	51.01 (16.14)	52.66 (17.03)
Median	49.53	53.63
Q1 : Q3	38.73 : 61.62	40.36 : 64.80
Min : Max	11.2 : 95.0	4.7 : 92.8
Week 52		
Number	318	325
Mean (SD)	44.25 (17.71)	42.35 (19.88)
Median	42.69	42.27
Q1 : Q3	31.08 : 57.23	26.92 : 56.66
Min : Max	4.6 : 98.4	0.4 : 94.8
Change from baseline		
Number	310	317
Mean (SD)	-5.86 (15.76)	-9.87 (18.04)
Median	-5.42	-6.90
Q1 : Q3	-14.79 : 4.69	-21.17 : 1.20
Min : Max	-57.0 : 36.3	-73.9 : 40.7
Number of participants in the model	342	350
LS Mean (SE) ^a	-6.444 (0.922)	-9.816 (0.920)
LS Mean Diff, 95% CI ^b		-3.371 (-5.811 to -0.931)
P-value vs. placebo ^b		0.0068

Figure 12 - LS mean change from baseline in SGRQ total score up to Week 52 by visit - ITT population with an opportunity to reach Week 52



• 기타 유효성 평가 결과

- COPD의 호흡기 증상 중증도의 개선을 나타내는 E-RS:COPD RS-총점이 두필루맙군에서 위약군에 비해 유의하게 더 큰 감소가 관찰되었으며 베이스라인부터 제52주까지 LS 평균 변화는 각각 -2.388 및 -1.770이었고 위약대비 LS 평균 차이는 -0.618[95% CI: -1.430 to 0.193]; p=0.1351)이었음.
- 최초 중등증 또는 중증 급성 악화까지 걸린 시간의 지연, pre-BD FEV1, post-BD FEV1, FEV1/FVC, FEF25-75%로 측정된 폐기능의 신속하고 지속된 개선, 제52주에 SGRQ 모든 영역 및 E-RS:COPD(E-RS:COPD RS-호흡곤란, E-RS:COPD RS-기침 및 객담, E-RS:COPD RS-흉부 증상)의 개선을 포함하여 위약 대비 두필루맙 치료의 유효성을 보임.
- 52주 투여 기간 동안 두필루맙군과 위약군에서 각각 28명(4.5%)와 37명(6.9%)의 대상자가 중증

급성 악화 사건을 경험하였으며 중증 악화 빈도가 두필루맵에서 더 낮았음.

Table 21 - Summary of the primary and key secondary/other efficacy endpoints in the hierarchical testing procedure - ITT population

Parameter	Hierarchy	Placebo ^a (N=465)	Dupilumab ^a (N=470)	Difference (95% CI) ^b for Dupilumab vs. Placebo	P-value ^c
Primary endpoint					
Annualized rate of moderate or severe COPD exacerbation over the 52-week treatment period	1	1.295	0.859	0.664 (0.535 to 0.823)	0.0002
Key secondary/other endpoints					
Change in pre-bronchodilator FEV1 from baseline to Week 12 compared to placebo	2	0.057 (0.017)	0.139 (0.017)	0.082 (0.040 to 0.124)	0.0001
Change in pre-bronchodilator FEV1 from baseline to Week 52 compared to placebo ^e	3	0.054 (0.020)	0.115 (0.021)	0.062 (0.011 to 0.113)	0.0182
Change in pre-bronchodilator FEV1 from baseline to Week 12 compared to placebo in the subgroup of participants with baseline FeNO ≥ 20 ppb ^d	4	0.081 (0.037)	0.221 (0.037)	0.141 (0.058 to 0.223)	0.0010
Change in pre-bronchodilator FEV1 from baseline to Week 52 compared to placebo in the subgroup of participants with baseline FeNO ≥ 20 ppb ^{de}	5	0.095 (0.043)	0.176 (0.043)	0.081 (-0.019 to 0.181)	0.1111
Change from baseline to Week 52 in SGRQ total score compared to placebo ^e	6	-6.444 (0.922)	-9.816 (0.920)	-3.371 (-5.811 to -0.931)	0.0068
Proportion of participants with SGRQ improvement ≥ 4 points at Week 52 compared to placebo ^e	7	167 (46.5)	186 (51.4)	1.164 (0.856 to 1.581)	0.3329
Change in E-RS: COPD RS-Total Score from baseline to Week 52 compared to placebo ^e	8	-1.770 (0.300)	-2.388 (0.301)	-0.618 (-1.430 to 0.193)	0.1351
Annualized rate of moderate or severe COPD exacerbation compared to placebo over the 52-week treatment period in the subgroup of participants with baseline FeNO ≥ 20 ppb ^d	9	1.571	0.740	0.471 (0.328 to 0.675)	<.0001

Figure 21 - LS mean change from baseline in post-bronchodilator FEV1 up to Week 52 by visit - ITT population with an opportunity to reach Week 52

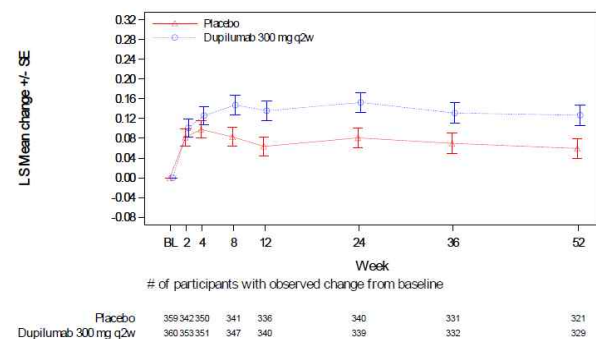


Figure 22 - LS mean change from baseline post-bronchodilator FEV1/FVC up to Week 52 by visit - ITT population with an opportunity to reach Week 52

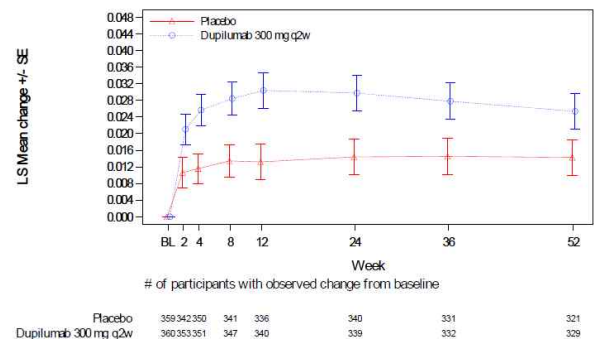


Figure 23 - LS mean change from baseline in pre-bronchodilator forced expiratory flow (FEF) 25 - 75% (L/s) up to Week 52 by visit - ITT population with an opportunity to reach Week 52

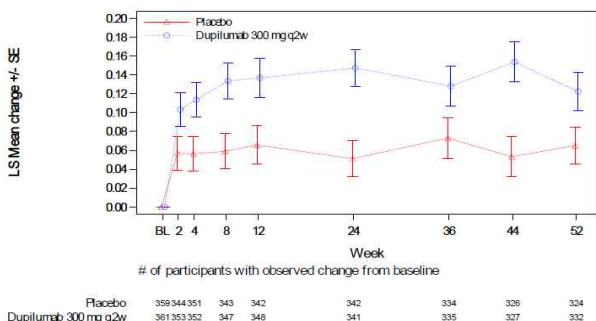
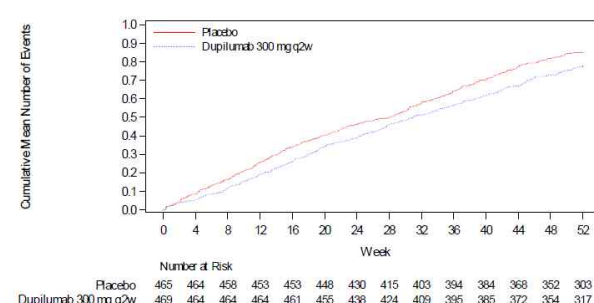


Figure 24 - Plot of cumulative mean number of COPD exacerbation events assessed by EXACT during the 52-week treatment period - ITT population



- 두필루맵은 전신 코르티코스테로이드 및 항생제의 사용을 감소시켰음 .
- 52주 중재기간 동안 전신 코르티코스테로이드 치료가 필요한 참여자 비율은 두필루맵 군에서 더 낮았으며(위약 35.9 vs 두필루맵 30.4%), 위약군에 비해 두필루맵군에서 보정된 연간 전신 코르티코스테로이드 치료 과정 횟수는 33% 감소하였음(nominal p=0.0008). 비보정 연간 총 전신 코르티코스테로이드 치료 과정 횟수는 33% 감소하였음(nominal p=0.0008).

티코스테로이드 복용 기간은 두필루맙군에서 5.7일, 위약군에서 6.7일로 복용기간을 감소시켰음.
 • 52주 중재기간 동안 항생제 치료가 필요한 참여자 비율은 두필루맙 군에서 더 낮았으며(위약 39.6% vs 두필루맙 36.8%), 위약군에 비해 두필루맙군에서 보정된 연간 항생제 총 치료 횟수는 20% 감소하였음(nominal p=0.0366).

• 하위군에서의 유효성

- ≥65세 참여자에서의 유효성: 두필루맙군에서 관찰된 연간 중등증 또는 중증 급성 악화 발생률 감소 및 pre-BD FEV1 개선은 65세 미만 및 65세 이상 대상자 하위군에서 일관되게 나타났으며 65세 이상 대상자는 모든 평가변수에 걸쳐 ITT 집단에서 관찰된 것과 유사한 치료적 유의성을 보임.
 - 65세 이상 참여자는 전체 대상자의 56.3%를 차지하였으며(두필루맙군 58.3%, 위약군 54.2%). 75세 이상은 12.6%로 두필루맙군이 11.9%, 위약군이 13.3%를 차지하였음.
- 폐기종이 있는 대상자에서의 유효성: 두필루맙 치료 유의성은 폐기종 여부와 상관없이 일관되게 관찰되었음.
 - EFC15804 시험의 참여자 중 1/3이 폐기종을 진단받았으며, 베이스라인 pre-BD FEV1% 예측치 중앙값이 43.32%(ITT군: 46.27%)로 더 낮았으며, 두필루맙 치료는 중등증 또는 중증 급성 악화 사건 발생률의 42% 감소가 관찰되었음(nominal p=0.0029).
 - 위약군 대비 두필루맙군에서 제12주에 pre-BD FEV1이 +0.090L로 개선되었으며 52주까지 빠르고 지속적으로 개선도가 증가하였음.
- E-RS:COPD RS-기침 및 객담 점수 기반 하위군 유효성 분석: E-RA:COPD RS-기침 및 객담 점수가 높은 경우 증상이 심한 것으로 급성 악화 위험이 더 클 수 있음. 두필루맙군은 E-RS:COPD RS-기침 및 객담 점수가 중앙값 이상이거나 미만인 그룹에서 위약 대비 연간 중등증 또는 중증 급성 악화 사건 발생률이 일관되게 감소하며 12주에 pre-BD FEV1 개선이 관찰됨을 확인하였음.
- 중증 악화 병력이 있는 대상자에서의 유효성: 전년도에 2회 이상의 빈번한 중등증 악화 또는 1회 이상 중증 악화 병력이 있는 대상자(N=213)에서 위약 대비 두필루맙 투여 시 중등증 또는 중증 급성 악화 발생률이 39.5% 감소(nominal p=0.0291)되었으며 이는 중증 악화 병력이 없는 대상자 및 전체 ITT 집단에서 관찰된 것과 유사하였음.

- 안전성 결과

- **안전성 분석 대상:** 시험 중재의 용량 또는 일부 용량을 1회 이상 투여받은 모든 대상자로 위약 464명 두필루맙군 469명으로 총 933명이 안전성 분석 대상으로 중간 자료마감일(2023년 9월 29일)까지 수집된 안전성 자료를 기반으로 분석되었음.
- **약물의 노출도**
 - 무작위배정된 933명의 환자 중 모두 최소 1회 용량의 임상시험용 의약품을 투여받았으며, 두필루맙 300mg Q2W 군에 참여한 469명 중 70.2%와 위약군에 배정된 464명 중 71.6%가 52주 시험 중재기간을 완료하였음.
 - 임상시험용의약품에 대한 누적 노출은 두필루맙군 410 PY 및 위약 409PY로 유사하였음.
- **이상사례(AE):** COPD 환자에서 보고된 이상사례는 위약군과 유사한 빈도로 관찰되었으며 중증도는 경증 또는 중등증으로 평가되었음.
- 1건 이상의 약물이상사례를 경험한 대상자 비율은 두 중재군 간에 유사하였으며(두필루맙 66.7% VS 위약 65.9%), 가장 높은 빈도로 보고된 약물 이상사례는 감염 및 기생충 감염(두필루맙군 42.0% VS 위약 38.6%)이었음.
- 위약군보다 두필루맙군에서 더 빈번하게 보고된 이상사례로는 COVID-19, 두통, 비인두염, 등 통

- 중, 비염, 바이러스성 상기도 감염, COVID-19 폐렴이 보고되었으며, 두필루맙군 대비 위약군에서 더 빈번하게 보고된 이상사례로는 COPD, 세균성 하기도 감염, 골관절염이었음.
- 약물과 관련된 약물이상사례로는 주사부위 반응이 가장 빈번하게 관찰되었음.
 - **사망:** 사망으로 이어진 약물이상사례는 총 21명의 대상자에서 보고되었으며 13명이 두필루맙군, 8명이 위약군으로 약물과의 관련성은 없는 것으로 보고되었음.
 - 7명의 대상자는(위약군 3명, 두필루맙군 4명) 감염에 의한 사망으로 그 중 4명은 COVID-19 관련 사망으로 보고되었음.
 - 6명의 대상자는(위약군 2명, 두필루맙군 4명) 전신 장애 및 투여부위 병태에서 보고된 사망으로 돌연사, 급성심장사 등이 보고되었음.
 - 4명의 대상자(위약군 1명, 두필루맙군 3명)는 심장 장애 관련 사망에 해당되었고, 1명의 두필루맙군 대상자는 호흡기, 흉곽 및 공격 장애, 1명의 위약군은 신경계 장애에 의한 사망으로 확인되었음.
 - **시험 중단으로 이어진 이상사례:** 시험 중단사유로 보고된 약물이상사례를 경험한 대상자의 비율은 두필루맙군에서 3.8% 위약군에서 2.6%로 두필루맙군에서 더 높게 나타났음.
 - 두필루맙군 13명과 위약군의 11명의 대상자에서 시험 중단 사유로 SAEs가 보고되었으며 시험 중단으로 이어진 SAEs로는 양성신생물, 악성종양, 상세불명의 신생물이 가장 높은 빈도로 보고되었으며 시험 중단으로 이어진 이상사례를 경험한 각 그룹의 6명은 사망 등 치명적 결과로 이어졌음.
 - **중대한 이상사례(SAE)**
 - 약물 투여 후 발생한 SAEs 는 두필루맙군 13.0% 위약군 15.9%로 노출 보정 시 1건 이상 투여 후 발생한 SAE를 경험한 대상자의 수는 두필루맙군에서 100PY 4.8명이고 위약군에서 7.8명으로 두필루맙군이 더 낮았음.
 - 투여 후 발생한 SAE(어느 군에서든 $\geq 2\%$)를 경험한 대상자의 비율이 가장 높은 SOC는 호흡기, 흉곽 및 공격 장애(두필루맙군 4.9% vs 위약군 8.2%)였으며 감염 및 기생충 감염(두필루맙군 5.8%, vs 위약군 4.1%) 및 심장 장애(두필루맙군 1.9% vs 위약 2.6%)였음.
 - PT 수준에서 가장 빈번하게 보고된 투여 후 발생한 SAE는 만성 폐쇄성 폐질환으로 두필루맙군에서 4.9% 위약군에서 7.8% 보고되었음.
 - 보고된 모든 중대한 약물이상사례는 모두 약물과의 관련성이 없는 것으로 보고되었음.
 - **관심대상의 이상사례:** 투여 후 발생한 특별 관심대상 이상사례를 경험한 대상자의 비율은 두필루맙군에서 위약군보다 높게 나타났음.
 - **중대한 감염:** 투여 후 발생한 중대한 감염 발생자 수는 위약군(19명(4.1%)) 대비 두필루맙군(27명(5.8%))에서 더 높게 관찰되었으며, 가장 빈번하게 발생한 감염은 호흡기 감염이었음.
 - 중대한 감염을 경험한 대상자 중 7명(두필루맙군 4명, 위약군 3명)은 사망으로 이어졌고, 6명(두필루맙군 4명, 위약군 2명)은 시험 중단으로 이어졌음.
 - 가장 높은 빈도로 보고된 중대한 감염은 폐렴(두필루맙군 1.5% vs 위약 0.9%), COVID-19(두필루맙군 0.6% vs 위약 0.9%), COVID-19 폐렴(두필루맙군 1.3% vs 위약 0.4%)로 대체적으로 위약 대비 두필루맙군에서 높게 나타났음 .
 - **기생충 감염:** 두필루맙군 1명에서 기생충 감염에 의한 선단 피부염이 보고되었음.
 - 비경구 항생제가 요구되는 감염, 2주 이상 경구 항생제가 요구되는 감염 및 기회 감염의 경우 두 중재군에서 유사하였음.

	두필루맙군	위약군
비경구 항생제 요구 감염	24(5.1%)	24(5.2%)
2주 이상 경구 항생제 요구 감염	12(2.6%)	8(1.7%)
기회감염	2(0.4%)	0

- **아나필락시스 반응/과민반응:** 전체 대상자 중 1명(두필루맙군 0명, 위약군 1명)에서 아나필락시스 반응이 있었으나 약물과의 관련성은 없는 것으로 보고되었음. 전신 과민반응의 경우 두필루맙군에서 1명이 보고되었으며 위약군에서 아나필락시스 반응 1명을 포함하여 2명이 보고되었음. 과민반응이 보고된 대상자에서 ADA는 모두 음성이었음.
- **주사 부위 반응:** 두필루맙군 9명(1.9%)와 위약군 2명(0.4%)에서 24시간 이상 지속되는 주사부위 반응이 관찰되었으며 두필루맙군 2명의 경우 ADA 양성 반응이 나타났음.
- **악성종양:** 투여 후 악성종양의 경우 두필루맙군 5명(1.1%), 위약군 5(1.1%)에서 보고되었으며 모든 악성종양은 약물과의 관련성 없음으로 보고되었고 사망으로 이어지지 않았음.
- **임신:** ITT 집단에서 임신 또는 파트너 임신은 보고되지 않았음.
- **증상을 보이는 의약품 과량투여:** 보고되지 않았음.
- **임상적으로 증상을 보이는 호산구 증가증:** 보고되지 않았음.
- **결막염:** 중증 결막염은 두필루맙군 1명에서 보고되었으며, CMQ 확장범위 기준의 결막염(결막염, 알레르기성 결막염, 세균성 결막염, 바이러스성 결막염, 각결막염) 발생률은 두필루맙군 10명(2.1%), 위약군 4명(0.9%)로 보고되었음.
- **중증 안검염 및 각막염:** 중증 안검염은 보고되지 않았으며, 각막염은 두필루맙군에서 1명 보고되었음.
- **유의한 ALT 증가:** 보고되지 않았음.
- **기타 중요한 이상사례**
 - **주요 심혈관 사건(MACE):** 두필루맙군 7명(1.5%) 및 위약군 16명(3.4%)이 심혈관 사건으로 평가되었으며 주요 심혈관 사건은 위약군(1.5%) 보다 두필루맙군(0.6%)가 더 낮았음.
 - **헤르페스 바이러스 감염:** 두필루맙군 5명(1.1%) 및 위약군 2명(0.4%)에서 헤르페스 바이러스 감염이 보고되었으며, 감염에는 대상포진, 눈 대상포진, 구강 대상포진이 포함되었다.
 - **COVID-19 관련:** COVID-19 관련 약물이상사례는 두필루맙군과 위약군에서 비슷한 비율로 보고되었고(11.7% vs 9.5%), 16 사례는 중대한 사례였고 4명은 사망으로 이어졌음.
- **약동학 결과**
 - 두필루맙군에서는 두필루맙 300 mg Q2W 투여 후에 혈청 내 기능성 두필루맙의 평균 Ctrough가 증가하여 제12주~제24주에 항정상태에 도달했으며 제52주까지 유지되었음. 제52주에 두필루맙의 평균(SD) 저점 농도는 각각 48.6(33.1) 및 48.7(35.8) mg/L였다.
- **면역원성 결과**
 - 두필루맙 투여군에서 ADA 발생률은 위약군 2.0%(9명)인데 반해 두필루맙군은 10.2%(47명)이었으며, ADA 양성 반응의 역가는 1000미만으로 낮았고 두필루맙군의 4명(0.9%)에서만 ADA 역가가 >1000으로 높았고 중화항체 양성이었음.
 - ADA 양성 대상자 중 두필루맙군 23명(5.0%)와 위약군 5명(1.1%)은 중화항체 양성이었으며 중화항체 양성인 대상자 중 두필루맙군 4명을 제외하고는 모두 낮은 역가의 ADA 반응을 보였음.
 - ADA 양성 대상자와 ADA 음성 대상자 간의 두필루맙 노출은 대체로 유사하였으나, 두필루맙군의 고역가의 ADA 반응을 보이는 4명 중 3명에서는 두필루맙 노출이 현저히 감소되어 4주차에 LLOQ(0.078mg/L)로 떨어졌음.
 - 위약군 대비 두필루맙군에서 연간 중등증 또는 중증 악화 사건 발생률은 ADA 양성인 대상(54.5% vs 39.3%) 및 ADA 음성인 대상자(39.3% vs 32.9%)에서 낮게 관찰되었음. ADA 양성 및 ADA 음성 두필루맙 투여군에서 위약군 대비 제52주에 베이스라인 대비 pre-BD FEV1의 중간값 변화 개선을 보였으며, 두필루맙에 의한 pre-BD FEV1의 개선은 ADA 양성 대상자보다 ADA 음성 대상자에서 더 높게 나타났음(+0.08L vs +0.12L). 고역가의 ADA를 보인 4명의 대상자를 제외하고 분석한 결과 두필루맙군에서 pre-BD FEV1 베이스라인 대비 LS 평균변화가 ADA 양성 및 음성 집단

에서 유사하였음(+0.11L, +0.12L). 또한 무보정 연간 중등도 또는 중증 악화 증례율도 ADA 양성 반응을 보인 시험대상자에서 0.67, ADA 음성 시험대상자에서 0.62로 유사하였음.

- 고역가 ADA를 보인 대상자에서도 과민반응 또는 아나필락시스 등의 이상사례는 보고되지 않았음.

- 약력학 결과

- 두필루맵은 COPD 대상자에서 위약 대비 FeNO, 혈청 총 IgE 농도 감소를 이르면 베이스라인 이후 첫 번째 평가 시부터 52주까지 지속 유도하여 제2형 염증 기전의 억제를 야기함.
- 결론
 - 중등증 또는 중증 COPD 대상자에서 두필루맵은 위약 대비 일차 평가변수인 중등증 또는 중증 COPD 급성 악화 연간 발생률을 통계적으로 유의하게 감소시켰으며, 전반적으로 핵심 이차 및 2차 평가변수에서도 위약군 대비 두필루맵 투여 시 유효성이 확인되었음. 베이스라인에서 FeNO가 20ppb 이상인 하위군에서 위약 대비 두필루맵에 의한 치료적 유의성이 큰 것으로 확인되었음.
 - 두필루맵 300mg Q2W는 COPD 환자에서 양호한 내약성을 보였고 기허가 시 보고된 안전성 프로파일에서 새로 추가된 소견이 없었음.
 - ADA 반응을 보인 대상자에서 ADA 음성 대상자 대비 더 높은 빈도의 이상사례가 관찰되었으나, 고역가 ADA를 보인 대상자에서도 과민반응 또는 아나필락시스 등의 이상사례는 보고되지 않았으며 ADA 양성 및 음성 대상자에서 모두 위약군 대비 두필루맵군에서 중등증 또는 중증 급성 악화 사건 발생률의 감소 및 pre-BD FEV1 개선이 관찰되었음.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당사항 없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 해당사항 없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6)

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- EFC15804 및 EFC15805 시험에서 두필루맵 300mg Q2W는 일차 평가변수인 위약과 비교한 52주 투여기간 동안 중등증 또는 중증 급성 악화의 연간 발생률을 감소(EFC15804의 경우 30%, EFC15805의 경우 34%)시켰으며 핵심 이차 평가변수인 제12주 및 제52주에 pre-BD FEV1의 유의하고 신속하게 개선함이 입증되었음.
- 하위군 분석에서 베이스라인 FeNO ≥ 20 ppb인 대상자에서 위약 대비 중등증 또는 중증 COPD 급성 악화를 EFC15804 시험의 경우 37%, EFC15805 시험의 경우 53% 감소시켰으며, 두 시험 모두에서 해당 대상자에서 pre-BD FEV1의 유의한 개선이 확인되었음. 제한된 표본 크기에 의해 동일 집단 대상 임상시험인 EFC15804와 달리 EFC15805 시험에서는 FENO만 유의한 것으로 확인되었으나, 통합 하위군 유효성 분석 결과에서 모든 바이오마커 하위군에서 위약대비 두필루맵의 유효성이 확인되었음.

- 두필루맵 투여는 SGRQ로 측정된 건강상태/HRQoL의 신속하고 지속된 개선을 유도했고, 제52주에 SGRQ 총점은 위약 대비 유의하게 감소했음. 또한 두 핵심시험에서 호흡곤란, 시험 EFC15804에서 기침과 객담, 흉부 증상을 포함한 E-RS: COPD의 COPD 관련 증상을 개선시켰음. EFC15805 시험에서 전체 분석대상자 수의 감소 및 위약군의 효과 크기 차이로 인해 52주차에 SGRQ 총점 4점 이상의 감소가 있었던 대상자 비율 및 E-RS:COPD RS 총점 변화에서 통계적 유의성은 확보되지 못했으나 베이스라인 대비 변화량에서 EFC15804와 유사한 수준으로 두필루맵 투여의 유효성을 보였음.
- 두필루맵 치료는 두 핵심시험에서 모두 위약 대비 코르티코스테로이드 및 항생제 사용 감소를 유도했음.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- COPD 대상자에서의 두필루맵의 안전성 프로파일은 기허가 적응증(천식, 아토피피부염, 비용종을 동반한 만성 비부비동염, 결절성 가려움 발진)에서 보고된 안전성 프로파일과 일치하였음.
- 가장 흔하게 보고된 이상사례는 감염 및 기생충 감염이었으며 발생률은 두 중재군 간에 유사하였으며 위약군 대비 두필루맵 군에서 감염 관련 위험이 더 증가되지 않았음.
- 기허가 시 이상사례 보고율과 비교 시, 팬데믹 영향에 따른 COVID-19을 제외하고 주사 부위 반응은 두필루맵 군에서 더 높은 빈도로 관찰되었으며 약물과의 인과성이 고려되었으나 중증도가 경증이었고 모두 회복되었음. 기타 대부분의 약물이상사례는 모두 일시적이며 대부분 경증 또는 중등증 강도로 평가되었음.
- 주요 심혈관 사건(MACE)은 두필루맵군에서 위약군 대비 덜 빈번하게 보고되었으며(0.7% vs 1.7%), 심혈관 관련 사망건수는 두필루맵군 2건 위약군 4건으로 두 중재군에서 모두 낮았음.
- COPD 대상자에서 두필루맵에 대한 ADA 발생률은 8.4%로 기허가 적응증의 집단에서 보고된 ADA 발생률과 유사하였으며, 안전성과 ADA 간의 유의미한 관련성이 확인되지 않았음. 또한 고역가의 ADA 양성 반응은 두필루맵 노출에 영향을 줄이 확인되었으나 6명의 고역가의 ADA 양성 반응 대상자를 제외한 대상자에서는 ADA 반응이 유효성에 미치는 영향이 없었음.

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- COPD 환자에서 집단 약동학 분석 결과, 체중에 따른 약물 노출의 영향이 있는 것으로 보였으나, 체중별 분류 하위군 분석 시 300mg Q2W 투여 시 중등증 또는 중증 악화 사건의 연간 발생률과 FEV1 반응률의 의미있는 개선을 보이며 이는 첫 번째 사분위수에 고평부에 도달하여 각 사분위수에 균일하게 유효성을 나타냈음. 또한 체중 차이에 따라 300mg Q2W 투여 시 노출 차이를 보인 두 임상시험 EFC15804, EFC15805에서 모두 임상적 유의성을 보임에 따라 300mg Q2W는 개별 편차를 고려하였을 때도 유효성을 보이기에 충분한 용법용량으로 고려되며, 체중에 따른 용량 보정은 요구되지 않음. 또한 투여 후 발생한 이상사례의 백분율에 대한 사분위수별 결과 위약과 두필루맵군에서 유의미한 차이가 없음에 따라 내약성과 유효성을 보이는 용량으로 판단됨.
- 제출한 두 개의 핵심 임상시험(EFC15804 및 EFC15805) 결과, 두필루맵이 혈중 호산구 수 0.3Giga/L 이상인 COPD 대상자에서 위약 대비 중등증 또는 중증 급성 악화 발생률의 감소와 폐기능 개선을 유도함이 입증되었음. 안전성 결과 기허가 적응증에서 보고된 안전성 프로파일에 새로 추가되는 안전성 정보는 없었음.
- 제2형 염증 생체지표인 혈중 호산구 수, FeNO 수치, 총 IgE 농도 중 높은 FeNO 수치는 두 임상연구 모

두에서 유의하게 치료적 유익성의 지표로 고려되었으며, FeNO ≥ 20 ppb 대상자에서 중등증 또는 중증 급성 악화 발생률 및 베이스라인 대비 12주의 pre-BD FEV1 변화의 유의미한 개선이 입증되었음.

- 국내 신청 효능효과(‘성인(18세 이상)에서 조절되지 않는 제2형 염증성 만성폐쇄성 폐질환의 추가 유지 치료’)의 성인의 정의는 18세 이상으로 18세-39세에 대한 임상적 유효성 및 안전성 근거가 없음. 다만, 국내 30세 미만 COPD 환자 유병률은 1.5%로 추정되며, 중등증에서 나타나는 호흡곤란의 경우 일반적으로 40세 이후 나타남. 두 핵심 임상시험은 중등증 내지 중증 COPD(GOLD 2 이상) 대상자 중 ICS+LABA+LABA 요법을 투여받음에도 불구하고 1회 이상 악화가 발생한 환자이며, 혈중 호산구 수가 ≥ 0.3 Giga/L인 40세~85세 사이의 대상자에 한해 유효성이 입증되었음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 만성폐쇄성폐질환(COPD)에 대해 국내외 허가사항
 - 유럽연합: 2024년 6월 28일 승인
 - 미국: 2024년 9월 27일 승인

구분	변경허가 신청사항(최종)	EMA 허가사항	미국허가사항
효능·효과	5. 만성폐쇄성폐질환 성인에서 흡입용 코르티코스테로이드(ICS), 장기 지속형 베타2-작용제(LABA), 장기 지속형 무스카린 길항제(LAMA) 병용요법 또는 ICS가 적절하지 않은 경우 LABA와 LAMA 병용요법으로 적절히 조절되지 않는 혈중 호산구 수가 증가된 만성폐쇄성폐질환의 추가 유지 치료	Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) Dupixent is indicated in adults as add-on maintenance treatment for uncontrolled chronic obstructive pulmonary disease (COPD) characterised by raised blood eosinophils on a combination of an inhaled corticosteroid (ICS), a long-acting beta2-agonist (LABA), and a long-acting muscarinic antagonist (LAMA), or on a combination of a LABA and a LAMA if ICS is not appropriate (see Section 5.1).	Chronic Obstructive Pulmonary Disease DUPIXENT is indicated as an add-on maintenance treatment of adult patients with inadequately controlled chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and an eosinophilic phenotype. <u>Limitations of Use</u> DUPIXENT is not indicated for the relief of acute bronchospasm.
용법·용량	5. 만성폐쇄성폐질환 이 약은 300 mg을 2주 간격으로 피하 투여한다	Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) The recommended dose of dupilumab for adult patients is 300 mg given every other week. Dupilumab is intended for long-term treatment. Dosing beyond 52 weeks has not been studied. Consideration should be given to discontinuing treatment in patients who have shown no response after 52 weeks of treatment for COPD.	Recommended Dosage for Chronic Obstructive Pulmonary Disease The recommended dosage of DUPIXENT for adult patients is 300 mg given every other week (Q2W).

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 해당사항 없음

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)사노피-아벤티스코리아	허가일	2025.03.13.
제품명	듀피켄트프리필드펜300밀리그램(두필루맙, 유전자재조합)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	v9.2
주성분 및 함량	1 프리필드펜(2.0 밀리리터) 중 두필루맙 300 밀리그램		
효능·효과	<p>1. 아토피 피부염 성인(18세 이상), 청소년(12-17세) 및 소아(2-11세)에서 국소치료제로 적절히 조절되지 않거나 이들 치료제가 권장되지 않는 중등도에서 중증 아토피 피부염의 치료</p> <p>2. 천식 성인(18세 이상) 및 청소년(12-17세)에서 기존 치료에 적절하게 조절되지 않는 중증 천식으로 다음 중 하나에 해당하는 제2형염증성 천식의 추가 유지 치료</p> <p>1) 중증 호산구성 천식(혈중 호산구 $\geq 150/\mu\text{l}$ 또는 호기산화질소(FeNO) ≥ 25 ppb)</p> <p>2) 경구 코르티코스테로이드 의존성의 중증 천식</p> <p>3. 비용종을 동반한 만성 비부비동염 성인(18세 이상)에서 기존치료에 적절하게 조절되지 않는 비용종을 동반한 만성 비부비동염의 추가 유지 치료</p> <p>4. 결절성 가려움 발진 (양진) 성인(18세 이상)에서 국소치료제로 적절히 조절되지 않거나 이들 치료제가 권장되지 않는 중등도에서 중증 결절성 가려움 발진(양진)의 치료</p> <p>5. 만성폐쇄성폐질환 성인에서 흡입용 코르티코스테로이드(ICS), 장기 지속형 베타2-작용제(LABA), 장기 지속형 무스카린 길항제(LAMA) 병용요법 또는 ICS가 적절하지 않은 경우 LABA와 LAMA 병용요법으로</p>		

	적절히 조절되지 않는 혈중 호산구 수가 증가된 만성폐쇄성폐질환의 추가 유지 치료
--	--

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
- 전신 과민성(면역원성 관련 사례 포함)	<ul style="list-style-type: none"> 일반적인 의약품 감시활동 추가적인 의약품 감시활동 	<ul style="list-style-type: none"> 첨부분서 전문가용 설명서 환자용 설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
-	-	-
3. 중요한 부족정보		
- 임부 및 수유부에서 사용	<ul style="list-style-type: none"> 일반적인 의약품 감시활동 추가적인 의약품 감시활동 	<ul style="list-style-type: none"> 첨부분서 전문가용 설명서 환자용 설명서
- 소아 환자의 장기 사용시 안전성	<ul style="list-style-type: none"> 일반적인 의약품 감시활동 추가적인 의약품 감시활동 	-

* 첨부분서, 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)