렉비오프리필드시린지(인클리시란나트륨)(한국노바티스(주))

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	Inclisiran 284mg/1.5mL
제형 및 성상	무색 내지 연한 노란색의 주사액이 충전되어 있는 주사침이 부착된 투명 유리의 프리필드시린지
효능·효과	원발성 고콜레스테롤혈증 (이형접합 가족형 및 비 가족형) 또는 혼합형 이상지질혈증을 가진 성인 환자에서 식이요법에 대한 보조요법으로 투여 - 최대 내약 용량의 스타틴으로 충분히 LDL-콜레스테롤(LDL-C)이 조절되지 않는 환자에서 스타틴 또는 스타틴과 다른 지질 저하요법과 병용 투여 - 스타틴 불내성 환자 또는 스타틴 금기환자에서 단독 또는 다른 지질 저하요법과 병용 투여
용법·용량	이 약은 1일 1회 1프리필드시린지(인클리시란으로서 284mg)를 피하 투여하며, 최초, 3개월 후, 이후 6개월 마다 투여함. - 투약을 놓친 기간이 3개월 이내인 경우, 투약을 놓친 시점에 바로 투여 후 예정된 일정에 따라 용량이 유지되어야 함. - 투약을 놓친 기간이 3개월 이상인 경우 새로 투여가 시작되어야 함. - 최초, 3개월 후, 이후 6개월마다 투여함. PCSK9 억제제 단클론항체에서 치료 전환 이 약은 PCSK9 억제제 단클론 항체의 마지막 용량 직후에 투여될 수 있음. LDL-C 감소를 유지하기 위하여 이 약은 PCSK9 억제제 단클론항체의 마지막 용량 이후 2주 이내에 투여하는 것이 권고됨. 투여방법 이 약은 의료진에 의해 투여되어야 함. 이 약은 복부나 팔의 상부, 허벅지에 피하 주사함. 일광화상, 피부 발진, 염증, 피부 감염과 같은 피부 질환이나 상처가 있는 부위에 투여해서는 안 됨. 이 약은 투여 전에 미립자가 보이는지 육안으로 검사하여야 함. 미립자가 육안으로 관찰되면 해당 제품은 사용하지 않음. 이 약의 전체 용량(인클리시란으로서 284mg)은 프리필드시린지를

구 분	내 용
	통해 단회 투여됨.
의약품 분류	[218] 동맥경화용제, 전문의약품
ATC	C10AX16
약리기전	간세포의 흡수를 촉진하는 트리안테나리 N-아세틸갈락토사민(triantennary GalNAc)와 결합된 콜레스테롤 강하 작용의 이중가닥 siRNA이며, 간세포에서 이 약은 RNA 간섭 기전을 이용하고 전단백질 전환효소 subtilisin/kexin type 9에 대한 mRNA의 촉매 분해를 유도함. 이는 LDL-C 수용체 recycling 및 간세포 표면에서의 LDL-C 수용체 발현을 증가시켜 LDL-C의 흡수를 증가시키고 혈중 LDL-C 수치를 감소시킴.
품목허가일	2024년 6월 20일

나. 주요 내용

(1) 대상 질환의 특성

▢ 이상지질혈증(Dyslipidemia)[1)2)3)4)]

- **(개요)** 이상지질혈증은 혈액 중 총 콜레스테롤이나 저밀도 지단백질(Low Density Lipoprotein, LDL) 콜레스테롤이 높은 경우, 중성지방이 높은 경우, 고밀도 지단백질(High Density Lipoprotein, HDL) 콜레스테롤이 낮은 경우를 말함.
- **(역학)** 이상지질혈증은 우리나라 20세 이상 성인 중 40.2%에서 나타날 정도로 흔한 질환이며, 연령에 따라 유병률도 증가함.
- **(원인)** 원발성 이상지질혈증은 유전적 요인이나 생활 습관, 음주, 흡연 등과 같은 환경적 요인으로 인해 발생한 경우이며 그 중 가족성 고콜레스테롤 혈증은 LDLR, APOB, PCSK9의 변이로 인해 발생함.
- **(진단)** 이상지질혈증의 기준은 일반적으로 총 콜레스테롤이 240 mg/dL 이상, LDL-콜레스테롤이 160 mg/dL 이상, HDL-콜레스테롤이 40 mg/dL 미만, 중성 지방이 200 mg/dL 이상이며, 4개 기준 중 하나라도 이상이 있으면 이상지질혈증이라고 할 수 있음.
  - 가족성 고콜레스테롤혈증의 진단기준은 Simon Broome Criteria, Dutch Lipid Clinic Network Criteria 두가지임.
    - ✓ Simon Broome Criteria: definite FH: 1 + (2 or 3), possible FH: 1 + (4 or 5) 대표 유전자변이가 발견되지 않아도 가족력이 충분히 의심되는 경우 possible FH로 진단함.

1	TC > 290 mg/dL or LDL-C > 190 mg/dL
2	Tendon xanthomas, or tendon xanthomas in 1st or 2nd degree relative
3	DNA-based evidence of mutation in gene LDLR, apo B-100, or a PCSK9
4	TC > 290 mg/dL or LDL-C > 190 mg/dL in 1st or 2nd degree relative
5	Premature MI (<50 years in 2nd degree relatives or <60 years in 1st degree relatives)

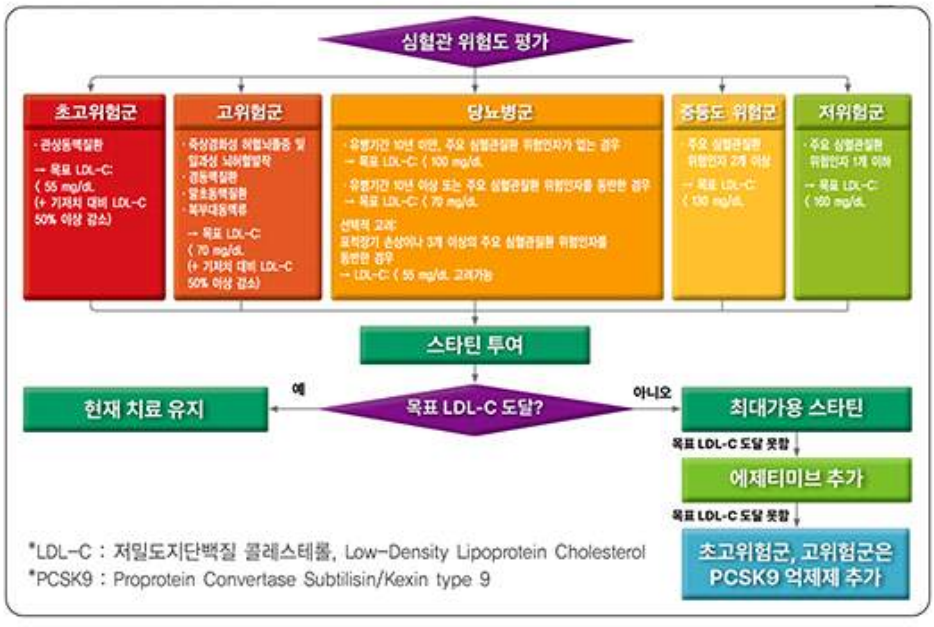
1) Harrison's Principles of Internal Medicine, 21e Chapter 407: Disorders of Lipoprotein Metabolism
2) 질병관리청 국가건강정보포털 이상지질혈증(2022.12.21.)
3) Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 14th Edition Chapter 37: Drug Therapy for Dyslipidemias
4) 이상지질혈증 진료지침 5판 한국지질, 동맥경화학회 진료지침위원회 (2022)

✓ Dutch Lipid Clinic Network Criteria: definite FH: >8 points, probable FH: 6-8 points, possible FH: 3-5 points, unlikely FH: <3 points 대표 유전자변이가 발견되면 definite, 유전자변이가 없어도 나머지 임상양상에서 의심이 되면 possible로 진단함.

Criteria	Points
1) Family history	
• 1st degree relative with known premature (men: <55 years; women<60 years) coronary or vascular disease or • 1st degree relative with known LDL-C above 95th percentile	1
• 1st degree relative with tendinous xanthoma and/or arcus cornealis, or • Children <18 years of age with LDL-C above 95th percentile	2
2) Clinical history	
• Patients with premature (men: <55 years; women<60 years) coronary artery disease	2
• Patients with premature (men: <55 years; women<60 years) cerebral or peripheral vascular disease	1
Criteria	**Points**
3) Physical examination	
• Tendinous xanthoma	6
• Arcus cornealis before age 45 years	4
4) LDL-C levels	
• LDL-C ≥8.5 mmol/L (325 mg/dL)	8
• LDL-C 6.5-8.4 mmol/L (251-325 mg/dL)	5
• LDL-C 5.0-6.4 mmol/L (191-250 mg/dL)	3
• LDL-C 4.0-4.9 mmol/L (155-190 mg/dL)	1
5) DNA analysis	
• Functional mutation in the LDLR, apoB, or PCSK9 gene8	8

- **(치료)** 심혈관 위험도 평가 고위험군과 초고위험군에서 스타틴 단독 또는 에제티미브를 함께 복용해도 LDL-C 콜레스테롤 목표에 도달하지 않으면 PCSK9 억제제를 병용할 수 있음. 가족성 고콜레스테롤혈증 등으로 LDL-C 콜레스테롤이 매우 높아 고용량의 스타틴 치료로도 LDL-C 치료목표에 도달하지 못하는 경우에도 PCSK9 억제제 추가를 고려할 수 있음.

〈그림 고콜레스테롤혈증 약물 치료 전략〉



*출처 : 한국지질·동맥경화학회 진료지침위원회 (2022). 이상지질혈증 진료지침 5판. 한국지질·동맥경화학회.

(2) 약제 특성[5)6)]

○ 신청품(inclisiran)은 siRNA(small interfering RNA, 소형 간섭 RNA)로서, 혈중 존재하는 PCSK9[7)] 단백질에 결합하여 억제하는 기존 단일클론항체 약물(evolocumab, alirocumab)과 달리, 세포 내에서 mRNA 촉매 분해를 통해 PCSK9 단백질 번역을 억제하는 새로운 기전의 약제임.

- 신청품은 간세포에 특이적으로 흡수되어 PCSK9의 mRNA 촉매 분해를 통해 PCSK9 단백질 번역을 억제함으로써 간 내 PCSK9 단백질을 감소시키며, 간 내 PCSK9 감소로 인하여 간 세포 표면에서 LDL-C 수용체의 재활용 및 발현이 증가됨으로써 LDL-C의 간세포 내로의 흡수가 증가되고 순환하는 LDL-C 수치를 낮춤.

5) 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Chronic Coronary Disease Guideline
6) 의약품 안전나라, 의약품통합정보 시스템
7) PCSK9, Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9

(3) 교과서 및 임상진료지침[8)9)10)]

○ 교과서에서 이형 접합 가족성 고콜레스테롤(HeFH) 환자 및 LDL-C 수치를 낮추어야하는 죽상경화성 심혈관 질환 환자의 보조요법 치료제로 언급됨.

PCSK9 Inhibitor (siRNA)		
Inclisiran	• To ↓LDL-C as adjunctive therapy with diet and maximally tolerated statin therapy for treatment of adults with HeFH who require additional lowering of LDL-C • To ↓LDL-C as adjunctive therapy with diet and maximally tolerated statin therapy for treatment of adults with clinical ASCVD who require additional lowering of LDL-C	• Injection site reactions are possible • Used in addition to maximally tolerated statin doses (complementary mechanism) • Long-lasting effects on lowering PCSK9 serum levels and LDL-C (dosing every 6 months at steady-sate) • Contraindicated in pregnancy

○ 국내 이상지질혈증 진료지침(2022)에서 신청품은 siRNA로서, PCSK9 합성을 억제하며, LDL-C를 효과적으로 낮추는 약제로 언급으로 소개하고 있으며, 가족성 고콜레스테롤혈증 환자인 경우 최대 내약용량 스타틴/에제티미브 병용요법 후에 목표치에 도달하지 못한 경우 추가로 복용할 것을 권고함.

○ 2019 ESC/EAS가이드라인에서 ASCVD나 동등 위험도 질병을 동반한 초고위험도 FH환자가 최대 용량의 스타틴과 에제티미브로 충분히 LDL-C 조절이 되지 않는 환자에서 PCSK9 억제제[11)]와의 병용을 권고함(권고등급: I 강도: C).

8) Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 14th Edition>Chapter 37: Drug Therapy for Dyslipidemias (2022)
9) 이상지질혈증 진료지침 5판 한국지질, 동맥경화학회 진료지침위원회 (2022)
10) 2019 ESC/EAS Guidelines for themanagement of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk
11) 본 가이드라인에서 PCSK9 억제제는 evolocumab, alirocumab을 언급하고 있다. 신청품은 허가 전이므로 서술되지 않음.

(4) 임상시험 결과

▢ 신청품의 임상문헌으로 임상시험 문헌 3편, 연장연구 1편, 사후분석 연구 1편, 네트워크 메타분석 1편을 검토함.

○ [ORION-9][12] 이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증으로 진단받은 환자[13]를 대상(482명)으로, 신청품군과 위약 대조군으로 1:1 무작위 배정한 다국가/다기관(8개 국가, 46기관), 이중 눈가림, 3상 임상시험 결과,

- (설계) 신청품군과 위약군 1:1 무작위배정하여 1일, 90일, 270일, 450일에 신청품 1.5mL 투여함.
- (1차 유효성 평가변수) 510일까지 LDL-C 변화율, 90일에서 540일까지 변화율로 신청품군에서 위약군 대비 유의한 개선을 보였음.
  - 510일 LDL-C 변화율: 신청품군 -39.7%, 위약군 8.2%, 신청품군이 위약군 대비 47.9% 개선됨(95% CI, −53.5 to −42.3; p<0.001).
  - 90일에서 540일까지 LDL-C 변화율[14] : 신청품군 -38.1%, 위약군 6.2%, 신청품군이 위약군 대비 44.3% 개선됨(95% CI, −41.1 to −35.1).
- (주요 2차 유효성 평가변수) 신청품군에서 위약군 대비 유의한 개선을 보임.

---

12) Raal FJ, Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. N Engl J Med. 2020 Apr 16;382(16):1520-1530.

13) 대상 환자

포함기준	제외기준
▪ 만 18세 이상 환자 ▪ 유전자 검사로 HeFH 진단* 또는 치료하지 않은 LDL-C>190mg/dL 이상인 상태와 가족력(가족 중 고콜레스테롤 혈증 또는 조기 심장질환)이 있는 경우 ▪ 최대 용량의 단독 스타틴 치료 또는 ezetimibe 병용 치료를 받고있음에도 LDL-C 100mg/dL(2.6mmol/L) 이상인 경우 ▪ 스크리닝 시 혈청 LDL-C 100mg/dL(2.6mmol/L)이상, 공복 중성 지방 400mg/dL(4.52mmol/L)이하인 경우 ▪ 스타틴을 복용하는 환자는 반드시 최대 내약 용량을 복용해야 함. ▪ 스타틴을 투여하지 않는 환자는 반드시 최소 2가지 이상의 스타틴의 모든 용량에 대해 불내성(intolerance) 기록(documented evidence)이 있어야 함.	▪ 임상시험 결과 해석에 영향을 줄 수 있는 기저 질환, 외과적 상태, 의학적 상태의 환자 ▪ NYHA Ⅲ 또는 Ⅳ의 심부전 상태의 환자, 좌심실 박출률(left ventricular ejection fraction)이 30% 미만인 경우 ▪ 무작위배정 3개월 이내에 약물 또는 절제술(ablation)로 조절되지 않는 부정맥(cardiac arrhythmia)이 있었던 경우 ▪ 무작위배정 3개월 이내에 주요 심혈관 이상반응(MACE)이 있었던 경우 ▪ 항고혈압 치료에도 불구하고 조절되지 않는 중증고혈압 환자(수축기>180mmHg, 이완기>110mmHg) ▪ 스크리닝 전 90일 이내에 PCSK9억제제(단일클론항체)치료를 받은 환자

*가족성 고콜레스테롤 혈증의 진단은 유전자 검사로 변이 확인 하거나 Simon Broome 기준**의 확립된 표현형을 기반으로 함.

**Simon Broome Criteria: Definite FH: 1 + (2 or 3), Possible FH: 1 + (4 or 5) 대표 유전자변이가 발견되지 않아도 가족력이 충분히 의심되는 경우 possible FH 로 진단함.

1	TC > 290 mg/dL or LDL-C > 190 mg/dL
2	Tendon xanthomas, or tendon xanthomas in 1st or 2nd degree relative
3	DNA-based evidence of mutation in gene LDLR, apo B-100, or a PCSK9
4	TC > 290 mg/dL or LDL-C > 190 mg/dL in 1st or 2nd degree relative
5	Premature MI (<50 years in 2nd degree relatives or <60 years in 1st degree relatives)

14) 90일에서 540일까지 시간 조정된 LDL-C 백분율 변화로, 90일에서 540일까지의 최고값과 최저값 비율 변화의 평균값임.

	신청품군	위약군	비교
주요 2차 유효성 평가변수			
510일까지 LDL-C 절대 변화	-59.0mg/dL	9.9mg/dL	신청품군이 위약군 대비 68.9mg/dL 낮음. (95% CI, -77.1 to -60.7; p<0.001)
90일에서 540일까지 시간 조정된 LDL-C 절대 감소량	-56.9mg/dL	5.8mg/dL	신청품군이 위약군 대비 62.6mg/dL 낮음. (p<0.001)
510일까지 PCSK9 백분율 변화	-60.7%	17.7%	신청품이 위약군 대비 78.4% 낮음. (95% CI, -83.7 to -73.0; p<0.001)
510일까지 PCSK9 절대 변화	-282.6 μg/L	54.5μg/L	신청품이 위약군 대비 337.1 μg/L 낮음. (95% CI, -358.9 to -315.3; p<0.001)
90일에서 540일까지 시간 조정된 PCSK9의 절대 감소량	-284.6 μg/L	44.0 μg/L	신청품이 위약군 대비 328.6 μg/L 낮음. (95% CI, -351.0 to -306.1; p<0.001)

- (탐색적 평가변수) 심혈관 위험 수준에 따른 지질 목표에 도달한 환자의 비율, HeFH[15]의 유전형[16]에 따른 신청품군 치료 반응으로,
  - 심혈관 위험 수준에 따른 지질 목표에 도달한 환자의 비율
    - ✓ 510일차 기저치 대비 LDL-C 수치 50% 이상 감소: 신청품군 92명(38%), 위약군 2명(0.8%)으로 유의한 개선을 보임(p<0.001).
    - ✓ 510일차 LDL-C 100mg/dL 미만: 신청품군 158명(65.3%), 위약군 21명(8.8%)임.
    - ✓ 신청품군에서 죽상동맥경화성 심혈관 질환을 가진 환자 64%(38/59)가 LDL-C 70mg/dL 미만에 도달함.
  - HeFH의 유전형에 따른 신청품군 치료 반응
    - ✓ 신청품군에서 LDLR 병원성 변이, 잠재적 병원성 변이 및 불확실한 변이를 가진 환자들 사이에서 LDL-C 수치 감소가 유사함.
    - ✓ 두 가지 유전자 변이를 가진 경우, 신청품군과 위약군의 LDL-C 백분율 변화의 평균 차이는 -41.2%임.
- (안전성 평가)
  - 이상반응은 신청품군 76.8%(185/241), 위약군 71.7%(172/240)에서 발생함. 대부분 mild to moderate한 정도이며, 이상반응으로 인한 치료 중단은 양 군에서 보고되지 않음.

15) HeFH, Heterozygous Familial Heterocholesterolemia, 이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증
16) 유전자 검사에 동의한 432명의 환자 중 317명(73.4%)에서 단일 유전자 가족성 고콜레스테롤혈증 변이가 발견
- 317명중 256명(80.8%)은 LDLR 유전자 변이(병원성 변이, 잠재적 병원성 변이, 불확실한 변이), 23명(5.3%)은 APOB 유전자 변이, 1명은 PCSK9 기능 획득 변이, 37명(8.6%)의 환자에서 이형접합 변이(이중 이형접합, 복합 이형접합, 동형접합 포함)로 확인

- 주사 부위 이상반응이 신청품군 17.7%(41/241), 위약군 1.7%(4/240)에서 발생함.
- 이상반응 90.2%가 경증으로 보고되었고, 심각하고 지속된 반응은 아님.
- 신청품을 투여받은 환자의 5% 이상에서 보고된 이상반응은 비인두염, 인플루엔자, 상기도감염, 허리 통증, 주사 부위 반응, 위장염이었음.

○ [ORION-10, ORION-11][17] 18세 이상의 죽상경화성 심혈관질환을 진단받은 환자(ORION-10, 1,561명)[18], 죽상경화성 심혈관질환 또는 동등 위험성 질병을 가진 환자(ORION-11, 1,617명)[19]을 대상으로 위약 대비 신청품의 유효성, 안전성 및 부작용을 검증하기 위한 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조군, 병렬 그룹(parallel group), 3상 임상시험 결과,

- (설계) 신청품과 위약군에 1:1 무작위배정하여 1일, 90일, 270일, 450일에 1.5mL 투여함.
- (1차 유효성 평가변수): 510일 LDL-C 변화율 및 90일에서 540일까지 시간 조정 LDL-C 변화율로 두 지표 모두 신청품군에서 위약군 대비 유의하게 높았음.

	ORION-10		ORION-11	
	신청품군	위약군	신청품군	위약군
510일 LDL-C 변화율	-51.3%	1.0%	-45.8%	4.0%
비교	-52.3% (95% CI, -55.7 to -48.8; p<0.001)		-49.9% (95% CI, -53.1 to -46.6; p<0.001)	
90일에서 540일까지 시간 조정 LDL-C 변화율	-51.3%	2.5%	-45.8%	3.4%
비교	-53.8% (95% CI, -56.2 to -51.3; p<0.001)		-49.2% (95% CI, -51.6 to -46.8; p<0.001)	

- (주요 2차 유효성 평가변수) 510일 LDL-C 절대 변화 및 90일에서 540일

17) Kausik K. Ray, et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL-C Cholesterol. N Engl J Med. 2020;382:1507-19.

18) 대상 환자

	ORION-10 (N=1,561, 신청품군=781, 위약군=780)	ORION-11 (N=1,617, 신청품군=810, 위약군=807)
포함기준	ASCVD 병력 LDL-C 수치 70mg/dL이상	ASCVD 환자는 LDL-C수치 70mg/dL이상 ASCVD 동등 위험성 질병 환자 100mg/dL이상
	만 18세 이상 스타틴 복용자는 최대용량 스타틴 복용 스타틴 내성이 있는 경우, 해당 스타틴 관련 부작용이 병력 기록이 있어야 함. 지질 저하 요법(스타틴 단독 또는 에제티미브 병용)을 받고 있는 환자는 스크리닝 30일 전부터 시행	
제외기준	스크리닝 90일 전부터 PCSK9 단일 클론 항체 치료를 받은 환자는 제외. 무작위 배정 3개월 이내 주요 심혈관 사건 발생한 경우.	

19) 동등 위험성 질병: 2형 당뇨병, 가족성 고콜레스테롤 혈증, 10년 안의 심혈관질병 예측 확률이 20%이상, 10년 안의 심혈관 질병 예측 확률(10-year risk of a cardiovascular event)은 Framingham Risk Score를 반영하며 이는 성별,나이, 총 콜레스테롤 수치, 혈압, 당뇨, 흡연 유무로 점수를 측정함.

까지 시간 조정된 LDL-C 절대 변화로, 두 지표 모두 신청품군에서 위약군 대비 유의하게 높았음.

	ORION-10		ORION-11	
	신청품군	위약군	신청품군	위약군
510일 LDL-C 절대 변화	-56.2mg/dL	2.1mg/dL	-50.9mg/dL	1.0mg/dL
비교	-54.1mg/dL (95% CI, -57.4 to -50.9 mg/dL; p<0.001)		-51.9mg/dL (95% CI, -55.0 to -48.7 mg/dL; p<0.001)	
90일에서 540일까지 시간 조정 LDL-C 절대 변화	-53.7mg/dL	-0.4mg/dL	-48.6mg/dL	0.3mg/dL
비교	-53.3 mg/dL (95% CI, -55.8 to -50.8 mg/dL; p<0.001)		-48.9mg/dL (95% CI, -51.4 to -46.5 mg/dL; p<0.001)	

- (안전성 평가)
  - 540일 투여 기간 동안 이상반응은

(ORION-10) 신청품군 73.5%(574/781), 위약군 74.8%(582/778)[20],

(ORION-11) 신청품군 82.7%(671/811), 위약군 81.5%(655/804)[21]에서 발생함.

  - 중대한 이상반응(Serious adverse)은

(ORION-10) 신청품군 22.4%(175/781), 위약군 26.3%(205/780),

(ORION-11) 신청품군 22.3%(181/811), 위약군 22.5%(181/807)에서 발생함.

  - 전체 환자의 5% 이상에서 보고된 이상반응은 당뇨와 고혈압이었음.
  - 주사 부위 이상반응은 신청품군에서 자주 일어났으나 중대하지 않았음.

20) ORION-10 위약군 중 2명 위약 치료 받지 않음.
21) ORION-11 위약군 중 2명 위약 치료 받지 않음. 위약군 중 1명 오류로 신청품 투여 받음.

○ [ORION-8, 연장연구][22] 죽상경화성 심혈관계 질환 또는 동등 위험성 질병을 가진 환자 또는 이형접합 가족성 고콜레스테롤 혈증 환자를 대상으로 한 2상(ORION-3, 284명)과 3상(ORION-9,10,11, 2,991명)의 오픈 라벨 연장 연구(최대 6.8년)로, 다국가/다기관에서 시행한 임상시험 결과,

- (설계) ORION-9,10,11에서 위약군이었던 환자들만 1일차에 신청품을 투여받았으며. 이전 연구에서 투약군이었던 환자들은 1일차에 맹검인 상태로 위약을 투여받음. 두 군의 환자들 모두 90일 차에 오픈 라벨로 신청품을 투여 받고 이후 180일 마다 재투여함.[23][24]
- (1차 유효성 평가변수)[25] LDL-C 목표를 달성한 환자의 비율로 ASCVD[26]에서 79.4%(2,205명), 동등 위험성 질병에서 74.3%(526명) 달성함.
- (2차 유효성 평가변수) LDL-C의 평균 백분율 및 절대값 차이로 전체 환자군에서 각각 −49.4%, −1.5 mmol/L 달성함.
- (탐색적 평가변수)
  - 이전 연구에서 신청품군이면서 ORION-8에서 신청품군인 환자 중 14.4%(217/1,512)가 MACE[27]와 관련 사건을 경험함.
  - 이전 연구에서 위약군이면서 ORION-8에서 신청품군인 환자 중 16.3%(241/1,478)가 MACE와 관련 사건을 경험함.
  - 신청품을 장기 투여받은 환자가 MACE 사건 경험률이 더 낮으나 통계적으로 유의하지 않음[HR (95% CI): 0.85 (0.71 to 1.03); p = 0.091].
- (안전성 평가)
  - 77.8%(2,548명)의 환자가 치료 유발 이상반응(TEAEs)을 경험함.
  - 30.2%(989명)의 환자가 치료 유발 심각한 이상반응(TESAEs)을 경험함.
  - 5.0%(165명)의 환자가 치명적인 치료 유발 이상반응을 경험하고, 2.4%(80명)의 환자가 약물 복용을 중단함.

---

22) Wright RS, Inclisiran administration potently and durably lowers LDL-C over an extended-term follow-up: the ORION-8 trial. Cardiovasc Res. 2024 Oct 14;120(12):1400-1410.

23) 연구 종료는 1080일차 또는 마지막 신청품을 투여받고 90일이 지났을 때임.

24) 평균 LDL-C 기준값 2.9 ± 1.2 mmol/L이며, 88.6% (n = 2902)가 스타틴 복용하고 있었고 68.5% (n = 2244)가 고강도 스타틴, 16.6% (n = 544)이 에제티미브 복용함.

25) LDL-C 달성 기준: 죽상경화성 심혈관계 질환 환자군 < 1.8 mmol/L (< 70 mg/dL), 동등 위험성 환자군 <2.6 mmol/L (< 100 mg/dL)

26) ASCVD(Atherosclerotic Cardiovascular Disease), 죽상경화성 심혈관계질환

27) MACE(Major Adverse Cardiovascular Events), 주요 심혈관 사건

○ [ORION-18, 아시안 3상][28] 죽상경화성 심혈관계 질환 또는 동등 위험성 질병을 가진 아시아 환자를 대상(345명)[29]으로, 신청품과 위약 대조군으로 1:1 무작위 배정한 이중 눈가림 다국가/다기관(4국가/45기관) 3상 임상시험 결과,

- (설계) 신청품과 위약군에 1:1 무작위배정하여 1일, 90일, 270일에 1.5mL 투여함.
- (1차 유효성 평가변수) 기준치 대비 330일까지의 LDL-C 변화율로 신청품군이 위약 대비 -57.2%로 유의하게 개선됨(-63.1 to -51.3; p<0.001).
- (2차 유효성 평가변수)
  - 기준치 대비 90일에서 360일까지 시간 조정된 LDL-C 절대값 변화: 신청품군이 위약 대비 -59.0mg/dL 유의하게 개선됨(-65.13 to -52.87; p<0.0001).
  - 기준치 대비 90일에서 360일까지 시간 조정된 LDL-C 변화율: 신청품군이 위약 대비 -56.27% 유의하게 개선됨(-61.02 to -51.52; p<0.0001).
  - 기준치 대비 330일까지 LDL-C 절대값 변화: 신청품군이 위약 대비 -60.47mg/dL 유의하게 개선됨(-68.09 to -52.85; p<0.0001).
  - PCSK9, 기타 지질, 지단백의 변화율: 신청품군이 위약 대비 유의하게 낮추었음[30].
- (안전성 평가) 신청품군의 73.5%, 위약군 66.7%의 환자가 치료 유발 이상반응 경험함. 대부분 경증에서 중증도임.
  - 치료 유발 심각한 이상반응이 신청품군 4.7%(n=8), 위약군 2.3%(n=4)에서 발생함.
  - 두 군에서 가장 흔한 TEAEs는 당뇨병, 혈중 크레아틴 포스포케나제 증가, 당뇨병 조절 이상, 상기도 감염, 요로감염, 불면증임.
  - 주사부위 이상반응은 신청품군 2.9%, 위약군 0.6% 신청품군이 높음.

28) Huo Y, Efficacy and Safety of Inclisiran in Asian Patients: Results From ORION-18. JACC Asia. 2023 Nov 14;4(2):123-134.
29) 신청품군 평균 LDL-C 기준값: 108.8±38.3 mg/dL 위약군 평균 LDL-C 기준값: 109.1± 42.3 mg/dL
30) 2차 유효성 평가변수

	신청품군(%)	위약군(%)	비교
PCSK9	-73.35	4.99	신청품군이 위약 대비 -78.34(-84.02 to -72.66;p<0.0001)
Total Cholesterol	-31.88	1.08	신청품군이 위약 대비 -32.96(-37.16 to -28.76;p<0.0001)
Apo lipoprotein B	-42.95	-0.65	신청품군이 위약 대비 -42.30(-46.92 to -37.69;p<0.0001)
Non-HDL-C	-46.66	0.76	신청품군이 위약 대비 -47.42(-52.79 to -42.05;p<0.0001)

○ [사후 분석 ORION-9,10,11][31] 세가지 3상 임상 연구에서 탐색적 지표인 신청품의 심혈관 사건(MACE) 영향을 분석하는 연구(3,660명) 결과,

- (설계) 신청품과 위약군에 1:1 무작위배정하여 1일, 90일, 270일, 450일에 1.5mL 투여함.[32][33]
- (심혈관 사건)
  - 이전 연구에서 유효한 평가변수가 아니었기 때문에 안전성 평가 부분에서 보고된 심혈관 사건(MACE)을 고정 효과로 메타 분석함.

변수[34]	임상시험	신청품군 N(%)	사건 수	위약군 N(%)	사건 수	Odds ration(95% CI)
MACE	Pooled ORION-9,10,11	131(7.1)	141	172(9.4)	201	0.74(0.58-0.94)
	ORION-9	10(4.1)	10	10(4.2)	11	1.00(0.41-2.44)
	ORION-10	58(7.4)	66	79(10.2)	90	0.71(0.50-1.01)
	ORION-11	63(7.8)	65	83(10.3)	100	0.73(0.52-1.03)
치명적 및 비치명적 심근경색	Pooled ORION-9,10,11	33(1.8)	34	41(2.3)	45	0.80(0.50-1.27)
치명적 및 비치명적 뇌졸중	Pooled ORION-9,10,11	13(0.7)	14	15(0.8)	16	0.86(0.41-1.81)

  - ✓ 신청품군보다 위약군에서 MACE 발생률이 높았음.
  - ✓ 신청품군보다 위약군에서 치명적 및 비치명적 심근경색, 뇌졸중 발생률이 높았으나, 통계적으로 유의미하지 않음.
  - 540일 차, Kaplan-Meier MACE 추정률은 신청품군 7.4%, 위약군 9.5%[35]이었으며, Cox 회귀 분석 결과, 신청품 대 위약의 MACE HR은

31) Ray KK, Inclisiran and cardiovascular events: a patient-level analysis of phase III trials. Eur Heart J. 2023 Jan 7;44(2):129-138.

32) 1:1로 18개월동안 신청품군과 위약을 투여하고 유효성 분석은 ITT 환자(n=3660) 참여, 안전성 분석(MACE 평가 포함)은 적어도 1회 이상의 신청품 또는 위약을 투여 받은 환자(n=3655) 참여함.

33) 94.0%(n=3441)의 환자가 스타틴이나 기타 지질 저하 요법 투여 중이며, 그 중 91.8%은 스타틴 투여, 73.8%는 고강도 스타틴, 14.2%는 에제티미브 투여함.

34) 용어 정의(MedDRA-defined preferred terms)

CV event	용어 정의
MACE	▪ 심장사(Cardiac death) - 심장 질환 SOC(system organ class)의 치명적 SAE(serious adverse event) - 전신 질환 SOC(system organ class)의 치명적 SAE(serious adverse event) ✓ 사망, 급성 심장사, 심장사, 외견상 사망 ▪ 심정지(Cardian arrest) - 심정지 ▪ 비치명적 심근경색(non-fatal MI) - 심근경색 ▪ 치명적 및 비치명적 뇌졸중(fatal and non-fatal stroke) - 중추신경계 출혈, 뇌혈관 사고
치명적 및 비치명적 심근경색	급성 심근경색, 심근경색
치명적 및 비치명적 뇌졸중	뇌경색, 출혈성 뇌졸중, 허혈성 뇌졸중, 열공성 뇌졸중, 뇌혈관 사고

0.75(95% CI 0.60-0.94)[36]임.

- (안전성 평가)
  - 주사 부위 이상반응이 신청품군 5%(91명), 위약군 0.7%(12명) [RR(95% CI) 7.54(4.14-13.71)]으로 신청품군이 높고 대부분 경증이고 심각하고 지속되는 이상반응은 없음.
  - 기관지염이 신청품군 4.3%(78명), 위약군 2.7%(50명) [RR(95% CI) 1.55(1.09-2.20)]으로 신청품군이 높고 경증에서 중등도임.

○ **[네트워크 메타분석]**[37] 고콜레스테롤 혈증 및 또는 심혈관 고위험군 환자를 대상으로 한 치료제 무작위배정 임상 시험 중 23개의 연구를 선정하여, 신청품의 상대적인 효능을 평가하기 위해 네트워크 메타분석을 시행한 결과,

- Base case[38]에서 신청품과 대체약제와의 LDL-C 감소 효과 차이를 비교한 결과, evolocumab, alirocumab과 유사하였으며 통계적으로 유의한 차이가 없었음.
- All-comers[39]에서 HeFH 환자들을 대상으로 LDL-C 감소 효과 차이를 비교한 결과, evolocumab, alirocumab과 유사하였으며 통계적으로 유의한 차이가 없었음.

	추정치 및 확률%[40]	
	Base case	all-comers
신청품 vs 대체약제		
vs evolocumab	**8.16[-1.82,18.49], 4.9%**	**9 [0.31, 17.89], 2.2%**
vs alirocumab	**0.78 [-8.35, 9.88], 42.4%**	**1.21 [-6.54, 8.86,] 37%**
vs Bempedoic acid+Ezetimibe	-17.98 [-32.92, -2.99], 98.9%	-16.19 [-30.78, -1.68], 98.4%
vs Bempedoic acid	-41.59 [-51.78, -31.18], 100%	-39.51 [-49, -30], 100%
vs Ezetimibe	-32.48 [-42.62, -22.39], 100%	-31.36 [-40.48, -22.31], 100%
vs placebo	-57.49 [-65.34, -49.48], 100%	-55.22 [-61.76, -48.51,] 100%

35) Kaplan-Meier MACE 추정률

	신청품군	위약군
MACE	7.4%	9.5%
치명적 및 비치명적 심근경색	1.9%	2.3%
치명적 및 비치명적 뇌졸중	0.7%	0.9%

36) Cox 회귀 분석 결과

	신청품 대 위약 HR
MACE	0.75(95% CI 0.60-0.94)
치명적 및 비치명적 심근경색	0.81(95% CI 0.51-1.29)
치명적 및 비치명적 뇌졸중	0.80(95% CI 0.39-1.67)

37) Burnett H, Comparative efficacy of non-statin lipid-lowering therapies in patients with hypercholesterolemia at increased cardiovascular risk: a network meta-analysis. Curr Med Res Opin. 2022 May;38(5):777-784.

38) Base case 분석은 최대내약용량의 스타틴을 사용하는 ASCVD 또는 심혈관위험 고위험군 환자를 대상으로 함.

39) All-comers 분석은 base case 분석의 환자군과 더불어 HeFH 환자를 대상으로 한 연구 6건을 포함함: ORION-9, ODYSSEY FH I, ODYSSEY FH II, NCT01266876, ODYSSEY, HIGH FH, RUTHERFORD-2

40) 추정치는 대체약제 대비 신청품의 LDL-C 감소 효과를 나타내며, 확률(%)은 대체약제 대비 신청품이 우수할 가능성을 나타냄.

(5) 학회 의견

○ 관련 학회[41]에 따르면, 신청품은 대체약제인 PCSK9 mAb 제제(evolocumab, alirocumab)와 임상적 효과 및 안전성이 유사하여 치료적 위치가 동등하고 연 2회 투여만으로도 LDL-C를 지속적으로 감소시키는 투약 편의성이 개선된 약제로 급여가 필요하다는 의견임.

- 신청품은 PCSK9 합성을 저해하는 siRNA라는 새로운 기전의 약제로, 다수의 RCT를 통해 심혈관 질환자에서 LDL-C 감소 효과와 유지, 그리고 장기 안전성을 입증함. 특히, 신청품은 긴 투여간격(6개월마다 1회 투여)을 통해 LDL 콜레스테롤을 꾸준히 관리할 수 있는 장점이 있는 약제로, mAb 제제인 evolocumab, alirocumab 대비 개선된 투약 편의성과 복약 순응도가 높다는 의견임.
- 현행 지질저하요법에도 불구하고 LDL 콜레스테롤 목표치를 달성하지 못하거나 혹은 목표치 유지에 어려움을 겪는 심혈관 질환자에서 신청품은 효과적인 LDL 콜레스테롤 관리 방법이라는 의견임.

41) 한국지질동맥경화학회 ([redacted]), 대한내분비학회([redacted]), 대한심장학회([redacted])

(6) 진료상 반드시 필요한 약제인지에 대한 검토

○ 신청품은 “원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족형 및 비가족형) 또는 혼합형 이상지질혈증을 가진 성인 환자에서 식이요법에 대한 보조요법”에 허가받은 약제로, 해당 적응증에 대체 가능한 치료법(약제)가 급여되고 있으므로 대체 가능성 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당하지 않음.

(8) 제외국 등재 현황

○ 신청품은 A8 6개국(미국, 영국, 독일, 이탈리아, 스위스, 일본)의 약가집에 수재되어 있음.

○ 제외국 평가결과

- NICE, SMC에서 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족성 및 비가족성) 치료 옵션, 또는 혼합형 이상지질혈증 식이요법 보조요법으로 신청품을 권고함.
- PBAC에서 이형접합 가족성 고콜레스테롤 혈증과 죽상경화성 심혈관질환을 동반한 비가족성 고콜레스테롤 혈증 환자의 치료로 권고함.
- CDA-AMC에서 최대 용량 스타틴 단독 또는 스타틴, 기타 지질 저하 요법을 병용하고 있는 이형 접합 가족성 고콜레스테롤 혈증 환자의 경우 권고하며, 죽상경화성 심혈관 질환을 동반한 비가족성 고콜레스테롤 혈증 환자의 경우 권고하지 않음.