

## 출혈성 질환(Hemorrhagic Disorders) (3)

저자 **최병철**

약학정보원 학술자문위원

### 요약

출혈성 질환은 혈액 응고 과정에서의 일부분이 잘못되었을 때 발생한다. 만약 한 가지 요소가 사라지거나, 부족해지거나, 또는 기능 이상이 있으면, 과다 출혈이 발생할 수 있다. 그러한 출혈은 초기 소아기 때부터 출혈 발생이 시작될 정도로 출혈이 심하거나, 혹은 출혈을 동반하는 수술이나 치과 시술 후, 또는 외상 후에 국한하여 나타나는 정도로 경미할 수도 있다.

유전성 출혈 질환은 드문 질환이지만 하나의 응고인자 또는 혈전 형성요소의 결핍이나 기능이상에 의해 일어나는 경향이 있다. 가장 흔한 유전질환으로는 혈우병 A(제8응고인자 결핍)와 폰빌레브란트병이 있다.

후천성 출혈 질환은 다양하고 유전성 출혈 질환보다 더 빈번히 발생한다. 이 질환의 원인으로는 간질환이나 비타민 K 결핍으로 초래되는 수많은 응고 인자의 결핍 및 억제인자(특히 제8 응고인자 억제인자 또는 제8 응고인자에 대한 항체) 등이 있다.

최근 혈우병 A 환자의 예방적 치료약제로서 승인된 헴리브라(Hemlibra<sup>®</sup>) 성분명: 에미시주맙, Emicizumab-kxwh)는 혈액응고인자 혹은 유전자 재조합 혈액응고인자가 아닌 세계 최초의 새로운 계열의 유전자재조합 이중특이성 단클론항체로서 2019년 1월 국내 식약처에서 ‘혈액응고 제 VIII인자에 대해 억제인자를 보유한 A형 혈우병(선천성 혈액응고 VIII 응고인자 결핍) 환자에서의 출혈 빈도 감소 또는 예방을 위한 일상적인 예방요법(routine prophylaxis)’에 승인되었다.

혈우병 A 환자에서 폐길화(PEGylation) 기술을 통해 17.9시간의 반감기를 갖도록 제조된 지비(Jivi<sup>®</sup>, 성분명: antihemophilic factor[recombinant] PEGylated-aucl)는 재조합 DNA 유래 제8응고인자 농축제로서 2018년 8월 미 FDA에서 ‘이전에 치료받은 적이 있는 12세 이상의 성인 및 청소년 혈우병 A 환자를 위한 일상적 예방요법’으로 승인되었고 국내에는 아직 소개되지 않았다.

또한 재조합 DNA 유래 제8응고인자 농축제인 에스페록트(Espectro<sup>®</sup>, 성분명: antihemophilic factor(recombinant), glycopegylated-exei)는 2019년 2월 미 FDA에서 ‘소아 및 성인 혈우병 A형 환자들에서 출혈 발생 빈도를 감소시키기 위한 일상적 예방요법제, 필요할 때 사용하는 치료제, 출혈 억제 및 수술 전·후 출혈 증상의 관리요법제’으로 승인되었고 국내에는 아직 소개되지 않았다.

카블리비(Cablivi<sup>®</sup>, 성분명: caplacizumab-yhdp)는 von Willebrand factor(vWF)-directed antibody fragment의 나노바디(nanobody) 기반의 약제로 2019년 2월 미 FDA에서 ‘혈장교환술과 면역억제제 치료와의 병용하여 후천성 혈전성 혈소판감소성 자반증(acquired thrombotic thrombocytopenic purpura, aTTP) 치료’에 승인되었으며 국내에는 아직 소개되지 않았다.

만성 간질환 환자의 저혈소판증(thrombocytopenia) 치료제로 돛텔레트(Doptelet<sup>®</sup>, 성분명: 아바트롬보팩, avatrombopag)는 경구 트롬보포이에틴 수용체 작용제로서 2018년 5월 미 FDA에서 ‘의료 시술을 받을 예정인 만성 간질환 환자의 저혈소판증(thrombocytopenia) 치료’에 승인되었으며 국내에는 아직 소개되지 않았다.

또한 동일 기전의 트롬보포이에틴 수용체 작용제로 멀플레타(Mulpleta<sup>®</sup>, 성분명: 로수트롬보팩, lusutrombopag)도 2018년 7월 미 FDA에서 ‘수술 계획하고 있는 만성 간질환 환자의 혈소판감소증’에 승인되었고 국내에는 아직 소개되지 않았다.

이와같이 최근 수년간 치료약제가 부족했던 출혈성 질환 분야에 여러 신약들이 소개되면서 관련 질환 환자의 치료의 폭이 넓어지고 있다.

## 신약

### ■ 험리브라(Hemlibra<sup>®</sup>, 성분명: 에미시주맙, Emicizumab-kxwh, Roche)

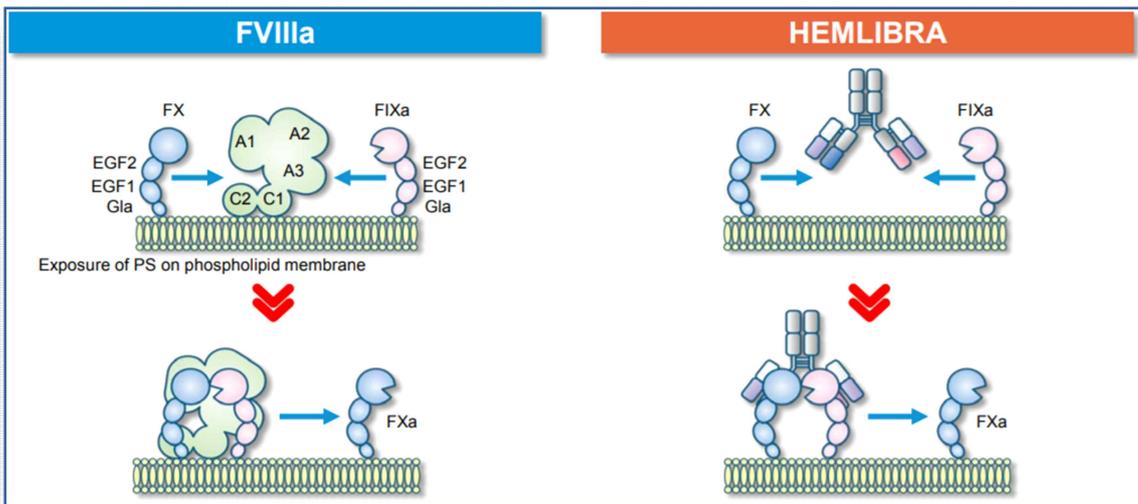
험리브라는 혈액응고인자 혹은 유전자 재조합 혈액응고인자가 아닌 세계 최초의 새로운 계열의 유전자재조합 이중특이성 단클론항체(recombinant humanized bispecific monoclonal antibody)로서 2017년 미 FDA와 2019년 1월 국내 식약처에서 ‘혈액응고 제 VIII인자에 대해 억제인자를 보유한 혈우병 A 환자에서의 출혈 빈도 감소 또는 예방을 위한 일상적인 예방요법(routine prophylaxis)’에 승인되었다. 이 약제는 ‘신속심사’

대상, ‘혁신 치료제’(breakthrough therapy) 및 ‘희귀의약품’ 지정을 거쳤으며, VIII(FVIII) 억제제라고 불리는 항체들이 생긴 소아 및 성인 혈우병 A 환자들에게서 출혈 발생을 예방하거나 발생빈도를 감소시키는 약제이다.

이 약제는 emicizumab으로서 1회 3 mg/kg(체중)을 1주 간격으로 4회 피하투여하고, 이후에는 1회 1.5 mg/kg(체중)을 1주 간격으로 1회 피하 투여한다. 이 약제는 허가 임상시험에서, 활성화형 프로트롬빈 복합체(activated prothrombin complex concentrates; aPCC) 제제와 병용 투여 시 심각한 혈전성 미세혈관병증(thrombotic microangiopathy, TMA) 및 혈전색전증(thromboembolism)이 발현된 사례가 확인되었다. 따라서 치료상 부득이한 경우를 제외하고, 이 약제 투여 중 및 투여 중단 후 6개월간은 aPCC 제제의 투여를 피해야 한다.

이 약제는 활성화 IX 응고인자 및 X 응고인자에 동시에 이중결합 하여, 효과적인 지혈에 필요한 결손된 활성화 VIII 응고인자의 기능을 회복시킨다. 이 약제는 VIII 응고인자와 구조적 관련성이나 sequence homology가 없기 때문에, VIII 응고인자에 대한 억제인자를 생성시키지 않는다.

또한 이 약제는 이전의 제8인자 제제에 의해 생성되는 면역원성 및 불안정한 지혈능을 극복하고 제8인자를 활성화시킨다. 이중 특이성 단일클론 항체 구조이기 때문에, 효율적인 표적인지와 결합특이성이 높고 약물동력학이 우수하다는 특징을 지닌다. 아울러 반감기가 길고 생체 내에서 매우 안정하다.



FVIIIa and HEMLIBRA Cofactor Activity(출처: [www.chugai-pharm.co.jp](http://www.chugai-pharm.co.jp))

다만 미 FDA는 ‘헴리브라’의 사용설명서에 돌출주의문(boxed warning)을 삽입해 이 약물을 투여 받는 동안 24시간 이상 출혈을 치료하기 위해 응급 치료약물을 투여 받았던 환자들에게서 중증 혈전이 발생한 사례들이 관찰되었음을 고지토록

이 약제의 효능 및 안전성은 임상 3상 ‘HAVEN 1 시험’ 및 ‘HAVEN 2 시험’ 등 2건의 임상시험에서도 출된 자료를 근거로 하였다. 이 중 첫 번째 시험은 VIII 응고인자 억제제들을 나타내는 12세 이상의 남성 A형 혈우병 환자 109명을 대상으로 진행되었다. 이 시험에서 피험자들은 무작위 분류를 거쳐 HEMLIBRA를 투여 받았거나, 아무런 예방제를 투여 받지 않았다.

예방제를 투여 받지 않은 군은 피험자 총원 이전까지 항체를 우회해서 지혈을 유도하는 우회제제들로 필요할 때마다 치료를 진행했던 53명의 환자들로 구성되었다.

시험을 진행한 결과 HEMLIBRA 투여군의 경우 치료를 필요로 한 연간 출혈 발생횟수가 약 2.9회에 불과했던 반면 예방제를 투여 받지 않은 대조그룹은 이 수치가 약 23.3회에 달해 HEMLIBRA 투여군의 출혈 발생률이 87%나 급감한 것으로 분석되었다.

게다가 HEMLIBRA 투여군은 혈우병 관련 증상들(통증을 수반한 종창 및 관절통)과 신체 기능수행(움직일 때 통증 수반, 보행장애) 등이 위약군에 비해 괄목할 만하게 개선된 것으로 파악되었다.

두 번째 시험의 경우 VIII 응고인자 억제제들을 나타내는 12세 이상의 남성 A형 혈우병 환자 23명을 총원한 가운데 진행됐다. 시험이 진행되는 동안 HEMLIBRA를 투여 받은 환자들의 87%에서 치료를 필요로 하는 출혈이 발생하지 않았던 것으로 조사되었다.

부작용을 보면 주사부위 반응, 두통 및 관절통 정도가 관찰됐다.

#### ※ 허가 임상연구(HAVEN 1, 2, 3 및 4)

HAVEN 1는 무작위 배정, 다기관, 공개 임상연구로 109명의 성인 및 청소년기 남성(12세 이상과 40 kg 이상)에서 이전에 우회제제(bypassing agent)로 필요시 또는 예방적으로 치료 받은 적이 있는 FVIII 억제제(VIII 응고인자 항체)를 보유하고 있는 혈우병 A 환자를 대상으로 하였다.

HAVEN 2는 FVIII 억제제(항체)를 보유한 혈우병 A의 남자 소아환자(12세 이하 혹은 12-17세, 체중 40 kg 이하)를 대상으로 하였다. 동 환자군은 처음 4주간 매 주 1회 HEMLIBRA 3 mg/kg 투여한 후 매

주 1회 1.5 mg/kg를 투여하였다.

HAVEN 3 임상연구는 무작위 배정, 다기관, 공개 임상시험으로서 성인 및 청소년 환자 150명(12세 이상과 체중 40 kg 이상)을 대상으로 하였다. 대상은 이전에 필요시(on demand) 혹은 예방적으로 FVIII 치료를 받았던 FVIII 억제제(항체)가 없는 혈우병 A 환자들이었다.

HAVEN 4는 단일 군, 다기관, 공개 임상시험으로 41명의 성인과 청소년(12세 이상과 40 kg 이상)의 FVIII 억제제(항체) 있거나 없는 혈우병 A 환자를 대상으로 하였다. 이들은 이전에 FVIII 혹은 우회제제로 필요시 혹은 예방적 치료를 받은 경우이었다.

#### 1. FVIII 억제제가 없는 12세 이상의 환자에서 HAMLIBRA 예방요법

FVIII 억제제가 없는 12세 이상의 환자에서 HARRIBRA 예방요법 군과 위약군 사이의 ABR(년으로 환산한 출혈율)를 평가한 결과, HEMLIBRA의 예방요법(매 주 1회 1.5 mg/kg 또는 매 2주 1회 3 mg/kg)은 출혈의 항목(치료된 출혈, 모든 출혈, 치료된 자발적 치료, 치료된 관절 출혈, 치료된 목표 관절 출혈)에서 위약군에 비해 유의하게 감소하였다(Table 5).

**Table 5 Annualized Bleed Rate with HEMLIBRA Prophylaxis versus No Prophylaxis in Patients ≥ 12 Years of Age without Factor VIII Inhibitors**

Endpoint	HEMLIBRA 1.5 mg/kg once every week (N = 36)	HEMLIBRA 3 mg/kg once every two weeks (N = 35)	No Prophylaxis (N = 18)
<b>Treated Bleeds</b>			
ABR (95% CI) <sup>a</sup>	1.5 (0.9, 2.5)	1.3 (0.8, 2.3)	38.2 (22.9, 63.8)
% reduction (95% CI)	96% (92.5%, 98%)	97% (93.4%, 98.3%)	-
p-value	< 0.0001	< 0.0001	
% patients with 0 bleeds (95% CI)	55.6 (38.1, 72.1)	60 (42.1, 76.1)	0 (0, 18.5)
Median ABR (IQR)	0 (0, 2.5)	0 (0, 1.9)	40.4 (25.3, 56.7)
<b>All Bleeds</b>			
ABR (95% CI) <sup>a</sup>	2.5 (1.6, 3.9)	2.6 (1.6, 4.3)	47.6 (28.5, 79.6)
% reduction (95% CI)	95% (90.1%, 97%)	94% (89.7%, 97%)	-
p-value	< 0.0001	< 0.0001	
% patients with 0 bleeds (95% CI)	50 (32.9, 67.1)	40 (23.9, 57.9)	0 (0, 18.5)
Median ABR (IQR)	0.6 (0, 3.9)	1.6 (0, 4)	46.9 (26.1, 73.9)
<b>Treated Spontaneous Bleeds</b>			
ABR (95% CI) <sup>a</sup>	1.0 (0.5, 1.9)	0.3 (0.1, 0.8)	15.6 (7.6, 31.9)
% reduction (95% CI)	94% (84.9%, 97.5%)	98% (94.4%, 99.4%)	-
p-value	< 0.0001	< 0.0001	
% patients with 0 bleeds (95% CI)	66.7 (49.0, 81.4)	88.6 (73.3, 96.8)	22.2 (6.4, 47.6)
Median ABR (IQR)	0 (0, 1.3)	0 (0, 0)	10.8 (2.1, 26)
<b>Treated Joint Bleeds</b>			
ABR (95% CI) <sup>a</sup>	1.1 (0.6, 1.9)	0.9 (0.4, 1.7)	26.5 (14.7, 47.8)
% reduction (95% CI)	96% (91.5%, 98.1%)	97% (93%, 98.5%)	-
p-value	< 0.0001	< 0.0001	
% patients with 0 bleeds (95% CI)	58.3 (40.8, 74.5)	74.3 (56.7, 87.5)	0 (0, 18.5)
Median ABR (IQR)	0 (0, 1.9)	0 (0, 1.3)	21.3 (14.5, 41.3)
<b>Treated Target Joint Bleeds</b>			
ABR (95% CI) <sup>a</sup>	0.6 (0.3, 1.4)	0.7 (0.3, 1.6)	13 (5.2, 32.3)
% reduction (95% CI)	95% (85.7%, 98.4%)	95% (85.3%, 98.2%)	-
p-value	< 0.0001	< 0.0001	
% patients with 0 bleeds (95% CI)	69.4 (51.9, 83.7)	77.1 (59.9, 89.6)	27.8 (9.7, 53.5)
Median ABR (IQR)	0 (0, 1.4)	0 (0, 0)	12.8 (0, 39.1)

ABR = annualized bleed rate; CI = confidence interval; IQR = interquartile range, 25th percentile to 75th percentile.

<sup>a</sup> Based on negative binomial regression model.

## 2. 이전에 FVIII 예방요법을 시행한 군과 HEMLIBRA의 예방요법

이전에 FVIII 예방요법을 시행한 군과 비교한 환자 간 ABR 분석에서, HEMLIBRA의 예방요법은 통계적

으로 현저하게 68% 감소하였다(Table 6).

**Table 6 Intra-Patient Comparison of Annualized Bleed Rate with HEMLIBRA Prophylaxis versus Previous FVIII Prophylaxis**

Endpoint	HEMLIBRA 1.5 mg/kg once every week (N = 48)	Previous FVIII Prophylaxis (N = 48)
Median Observation Period (weeks)	33.7	30.1
<b>Treated Bleeds</b>		
ABR (95% CI) <sup>a</sup>	1.5 (1, 2.3)	4.8 (3.2, 7.1)
% reduction (95% CI) p-value	68% (48.6%, 80.5%) < 0.0001	
% patients with 0 bleeds (95% CI)	54.2 (39.2, 68.6)	39.6 (25.8, 54.7)
Median ABR (IQR)	0 (0, 2.1)	1.8 (0, 7.6)

ABR = annualized bleed rate; CI = confidence interval; IQR = interquartile range, 25th percentile to 75th percentile.

<sup>a</sup> Based on negative binomial regression model.

### 3. FVIII 억제제가 없는 12세 이상의 환자에서 HEMLIBRA 예방요법

FVIII 억제제가 없는 12세 이상의 환자에서 4주간 매 주 6 mg/kg HEMLIBRA 예방요법에 따른 ABR의 결과는 출혈의 항목(치료된 출혈, 모든 출혈, 치료된 자발적 치료, 치료된 관절 출혈, 치료된 목표 관절 출혈)에서 높은 무 출혈(zero bleeds)로 확인되었다(Table 7).

**Table 7 Annualized Bleed Rate with HEMLIBRA Prophylaxis 6 mg/kg Once Every Four Weeks in Patients ≥ 12 Years of Age without Factor VIII Inhibitors**

Endpoint	ABR <sup>a</sup> (95% CI) N = 36	Median ABR (IQR) N = 36	% Zero Bleeds (95% CI) N = 36
Treated Bleeds	2.6 (1.5, 4.7)	0 (0, 2.1)	52.8 (35.5, 69.6)
All Bleeds	4.8 (3.2, 7.1)	2.1 (0, 6.1)	27.8 (14.2, 45.2)
Treated Spontaneous Bleeds	0.6 (0.2, 1.6)	0 (0, 0)	83.3 (67.2, 93.6)
Treated Joint Bleeds	1.8 (0.8, 4)	0 (0, 1.9)	69.4 (51.9, 83.7)
Treated Target Joint Bleeds	1.1 (0.4, 3.7)	0 (0, 0)	83.3 (67.2, 93.6)

ABR = annualized bleed rate; CI = confidence interval; IQR = interquartile range, 25th percentile to 75th percentile.

<sup>a</sup> Based on negative binomial regression model.

4. FVIII 억제제가 있는 12세 이상의 환자에서 HEMLIBRA 예방요법

FVIII 억제제가 있는 12세 이상의 환자에서 HEMLIBRA 예방요법 군과 위약군 사이의 ABR(년으로 환산한 출혈율)를 평가한 결과, HEMLIBRA의 예방요법(매 주 1회 1.5 mg/kg)은 출혈의 항목(치료된 출혈, 모든 출혈, 치료된 자발적 치료, 치료된 관절 출혈, 치료된 목표 관절 출혈)에서 위약군에 비해 유의하게 감소하였다(Table 8).

**Table 8 Annualized Bleed Rate with HEMLIBRA Prophylaxis versus No Prophylaxis in Patients ≥ 12 Years of Age with Factor VIII Inhibitors**

Endpoint	HEMLIBRA 1.5 mg/kg once every week (N = 35)	No Prophylaxis (N = 18)
<b>Treated Bleeds</b>		
ABR (95% CI) <sup>a</sup>	2.9 (1.7, 5.0)	23.3 (12.3, 43.9)
% reduction (95% CI)	87% (72.3%, 94.3%)	
p-value	< 0.0001	
% patients with 0 bleeds (95% CI)	62.9 (44.9, 78.5)	5.6 (0.1, 27.3)
Median ABR (IQR)	0 (0, 3.7)	18.8 (13.0, 35.1)
<b>All Bleeds</b>		
ABR (95% CI) <sup>a</sup>	5.5 (3.6, 8.6)	28.3 (16.8, 47.8)
% reduction (95% CI)	80% (62.5%, 89.8%)	
p-value	< 0.0001	
% patients with 0 bleeds (95% CI)	37.1 (21.5, 55.1)	5.6 (0.1, 27.3)
Median ABR (IQR)	2 (0, 9.9)	30.2 (18.3, 39.4)
<b>Treated Spontaneous Bleeds</b>		
ABR (95% CI) <sup>a</sup>	1.3 (0.7, 2.2)	16.8 (9.9, 28.3)
% reduction (95% CI)	92% (84.6%, 96.3%)	
p-value	< 0.0001	
% patients with 0 bleeds (95% CI)	68.6 (50.7, 83.1)	11.1 (1.4, 34.7)
Median ABR (IQR)	0 (0, 3.3)	15.2 (6.6, 30.4)
<b>Treated Joint Bleeds</b>		
ABR (95% CI) <sup>a</sup>	0.8 (0.3, 2.2)	6.7 (2.0, 22.4)
% reduction (95% CI)	89% (48%, 97.5%)	
p-value	0.0050	
% patients with 0 bleeds (95% CI)	85.7 (69.7, 95.2)	50.0 (26.0, 74.0)
Median ABR (IQR)	0 (0, 0)	1 (0, 14.4)
<b>Treated Target Joint Bleeds</b>		
ABR (95% CI) <sup>a</sup>	0.1 (0.03, 0.6)	3.0 (1.0, 9.1)
% reduction (95% CI)	95% (77.3%, 99.1%)	
p-value	0.0002	
% patients with 0 bleeds (95% CI)	94.3 (80.8, 99.3)	50.0 (26.0, 74.0)
Median ABR (IQR)	0 (0, 0)	1 (0, 6.5)

ABR = annualized bleed rate; CI = confidence interval; IQR = interquartile range, 25th percentile to 75th percentile.

<sup>a</sup> Based on negative binomial regression model.

5. FVIII 억제제가 있는 12세 이상의 환자에서 HEMLIBRA 예방요법

FVIII 억제제가 있는 12세 이상의 환자에서 매 12주 간격 매 주 1회 HEMLIBRA 예방요법에 따른 ABR의 결과 24주 정도 까지 지속함이 확인되었다(Table 9).

**Table 9 Annualized Bleed Rate with HEMLIBRA Prophylaxis Once Every Week per 12-Week Intervals in Patients ≥ 12 Years of Age with Factor VIII Inhibitors**

Endpoint	Time Interval (Weeks)					
	1 – 12 (N = 109)	13 – 24 (N = 108)	25 – 36 (N = 93)	37 – 48 (N = 93)	49 – 60 (N = 57)	61 – 72 (N = 42)
<b>Treated Bleeds</b>						
Mean ABR (95% CI)	3.9 (1.1, 10.2)	2.2 (0.3, 7.6)	0.9 (0, 5.5)	0.4 (0, 4.4)	0.5 (0, 4.7)	0.6 (0, 4.9)

ABR = annualized bleed rate; CI = confidence interval based on Poisson distribution; N = number of patients who contributed data for analyses at each time interval.

6. 이전에 우회제제 예방요법을 시행한 군과 HEMLIBRA의 예방요법

이전에 우회제제 예방요법을 시행한 군과 비교한 환자 간 ABR 분석에서, HEMLIBRA의 예방요법은 통계적으로 현저하게 79% 감소하였다(Table 10).

**Table 10 Intra-Patient Comparison of Annualized Bleed Rate with HEMLIBRA Prophylaxis versus Previous Bypassing Agent Prophylaxis**

Endpoint	HEMLIBRA 1.5 mg/kg once every week (N = 24)	Previous Bypassing Agent Prophylaxis (N = 24)
Median Observation Period (weeks)	30.1	32.1
<b>Treated Bleeds</b>		
ABR (95% CI)*	3.3 (1.3, 8.1)	15.7 (11.1, 22.3)
% reduction (95% CI)	79% (51.4%, 91.1%)	
p-value	0.0003	
% patients with 0 bleeds (95% CI)	70.8 (48.9, 87.4)	12.5 (2.7, 32.4)
Median ABR (IQR)	0 (0, 2.2)	12 (5.7, 24.2)

ABR = annualized bleed rate; CI = confidence interval; IQR = interquartile range, 25th percentile to 75th percentile.

\* Based on negative binomial regression model.

### 7. FVIII 억제제가 있는 12세 이하의 소아 환자에서 HEMLIBRA 예방요법

FVIII 억제제가 있는 12세 이하의 소아 환자에서 매 주 1.5 mg/kg HEMLIBRA 예방요법에 따른 ABR의 결과는 출혈의 항목(치료된 출혈, 모든 출혈, 치료된 자발적 치료, 치료된 관절 출혈, 치료된 목표 관절 출혈)에서 높은 무 출혈(zero bleeds)로 확인되었다(Table 12).

**Table 12 Annualized Bleed Rate with HEMLIBRA Prophylaxis 1.5 mg/kg Once Every Week in Pediatric Patients < 12 Years of Age with Factor VIII Inhibitors (Interim Analysis)**

Endpoint	ABR <sup>a</sup> (95% CI) N = 59	Median ABR (IQR) N = 59	% Zero Bleeds (95% CI) N = 59
Treated Bleeds	0.3 (0.1, 0.5)	0 (0, 0)	86.4 (75, 94)
All Bleeds	3.8 (2.2, 6.5)	0 (0, 3.4)	55.9 (42.4, 68.8)
Treated Spontaneous Bleeds	0 (0, 0.2)	0 (0, 0)	98.3 (90.9, 100)
Treated Joint Bleeds	0.2 (0.1, 0.4)	0 (0, 0)	89.8 (79.2, 96.2)
Treated Target Joint Bleeds	0.1 (0, 0.7)	0 (0, 0)	96.6 (88.3, 99.6)

ABR = annualized bleed rate; CI = confidence interval; IQR = interquartile range, 25th percentile to 75th percentile.

<sup>a</sup> Based on negative binomial regression model.

### 8. HEAVEN 1, 2, 3 및 4에서 HEMLIBRA 예방요법

FVIII 억제제가 있거나 없는 환자군(HEAVEN 1, 2, 3 및 4)에서 HEMLIBRA 예방요법에 따른 ABR의 결과는 출혈의 최종항목(유효기간 평균값, ABR, 위약군 대비 감소 %, 무출혈 %, 1-3회 출혈 %, ABR 평균값)에서 위약군 비교 현저한 차이를 보였다(Table 13).

**Table 13 Annualized Bleed Rate (Treated Bleeds) with HEMLIBRA Prophylaxis in Patients with or without Factor VIII Inhibitors**

Endpoint	HAVEN 1		HAVEN 2	HAVEN 3		HAVEN 4	
	HEMLIBRA 1.5 mg/kg once every week (N = 35)	No Prophylaxis (N = 18)	HEMLIBRA 1.5 mg/kg once every week (N = 59)	HEMLIBRA 1.5 mg/kg once every week (N = 36)	HEMLIBRA 3 mg/kg once every two weeks (N = 35)	No Prophylaxis (N = 18)	HEMLIBRA 6 mg/kg once every four weeks (N = 41)
Median Efficacy Period (weeks)	29.3	24	29.6	29.6	31.3	24	25.6
ABR (95% CI) <sup>a</sup>	2.9 (1.7, 5)	23.3 (12.3, 43.9)	0.3 (0.1, 0.5)	1.5 (0.9, 2.5)	1.3 (0.8, 2.3)	38.2 (22.9, 63.8)	2.4 (1.4, 4.3)
% reduction vs no prophylaxis (95% CI), p-value	87% (72.3%, 94.3%) < 0.0001	-	-	96% (92.5%, 98%) < 0.0001	97% (93.4%, 98.3%) < 0.0001	-	-
% patients with 0 bleeds (95% CI)	62.9 (44.9, 78.5)	5.6 (0.1, 27.3)	86.4 (75, 94)	55.6 (38.1, 72.1)	60 (42.1, 76.1)	0 (0, 18.5)	56.1 (39.7, 71.5)
% patients with 0 - 3 bleeds (95% CI)	85.7 (69.7, 95.2)	11.1 (1.4, 34.7)	100 (93.9, 100)	91.7 (77.5, 98.2)	94.3 (80.8, 99.3)	5.6 (0.1, 27.3)	90.2 (76.9, 97.3)
Median ABR (IQR)	0 (0, 3.7)	18.8 (13, 35.1)	0 (0, 0)	0 (0, 2.5)	0 (0, 1.9)	40.4 (25.3, 56.7)	0 (0, 2.1)

ABR = annualized bleed rate; CI = confidence interval; IQR = interquartile range, 25th percentile to 75th percentile; HAVEN 1 = adult and adolescent patients with factor VIII inhibitors; HAVEN 2 = pediatric patients with factor VIII inhibitors; HAVEN 3 = adult and adolescent patients without factor VIII inhibitors; HAVEN 4 = adult and adolescent patients with or without factor VIII inhibitors.

<sup>a</sup> Based on negative binomial regression model.

■ 지비(Jivi<sup>®</sup>, 성분명: antihemophilic factor[recombinant] PEGylated-aucl, Bayer)

지비는 재조합 DNA 유래 제8인자 농축제(recombinant DNA-derived, Factor VIII concentrate)로서 2018년 8월 미 FDA에서 ‘이전에 치료받은 적이 있는 12세 이상의 성인 및 청소년 혈우병 A 환자를 위한 일상적 예방요법’으로 승인되었고 국내에는 아직 소개되지 않았다.

이 약제는 혈우병 A 환자에서 결핍된 제8인자를 대체하며, 폐길화(PEGylation) 기술을 통해 17.9시간의 반감기를 갖도록 제조되었다. 초기 권장되는 예방요법으로 주 2회 투여하는 것이지만 5일에 1회 투여할 수도 있으며 출혈 에피소드에 따라 더 적게 또는 더 자주 투여하도록 개별적으로 조정할 수 있다. 또한 보충요법 및 수술 전후 관리 용도로도 승인되었다.

이 약제는 예방 요법 치료에서 평균 연간 출혈 빈도 1.9(0~2.6의 전체 출혈 빈도)의 효과를 보이며, 섭씨 25도의 일반적인 상온 상태에서 6개월간, 섭씨 2~8도의 냉장 상태에서는 24개월간 보관 사용 할 수 있다.

이 약제의 승인은 PROTECT VIII라는 임상 2/3상 시험 결과를 근거로 이루어졌다. 이 연구는 중증 혈우병 A를 앓는 성인 및 청소년 환자를 대상으로 실시됐으며 126명의 환자들이 연구를 완료했다. 연구결과 평균 1.9년 동안 출혈 보호 효능과 안전성이 입증되었다. 지비의 내약성은 대다수의 성인 및 청소년 환자에서 양호한 것으로 확인되었다. 가장 흔한 이상반응으로는 두통, 기침, 구역, 고열 등이 보고되었다.

#### ※ 허가 임상연구

허가 임상연구는 다국적, 공개 임상, 비조절되고, 부분적으로 무작위 연구로서 이전에 치료 받았던 환자(PTPs)로 150일 이상 노출기간 청소년과 성인(12~65세)을 대상으로 임상이 진행되었다. 동 연구는 3부분으로 구성되어 있다. Part A(0~36주)는 총 134명 PTPs(12~65세)는 최소 JIVI 한번 주입하였으며, 이 중 13명은 12~17세이었다.

132명 환자가 유효성을 위해 평가되었는데, 이 중 126명(94%)의 환자들(예방요법 군 108명, 필요시 군 18명)이 36주간 Part A에서 진행되었다. 1차 유효성 변수는 annualized bleed rate(ABR)이었다(Table 5).

총 121명 환자에서 study 1의 연장기간 동안 투여되었다(107명은 예방요법으로 투여, 14명은 지속되는 필요시 치료로 투여). 대 수술 과정 동안 지혈에 있어 JIVI의 안전성과 유효성은 Part B에서 평가되었다. 17명의 환자가 Study 1의 Part B에 참여하였다.

**Table 5: Overview of Study 1 for Adolescent and Adult PTPs (≥ 12 Years of Age)**

	Part A (n=132)	
	On-Demand (n=20)	Prophylaxis <sup>a</sup> (n=112)
Age: median (years)	48	33
Previous Factor VIII treatment type: N (%)		
On-Demand (episodic)	20 (100.0%)	23 (20.5%)
Prophylaxis	0 (0%)	89 (79.5%)
# of target joints at baseline (mean ± SD)	2.5 ± 2.1	1.5 ± 1.5
Joint hemorrhage history (mean ± SD of joint bleeds during 12 months prior study)	23.6 ± 18.8	9.5 ± 15.2
Total treatment duration (Main efficacy period)	36 weeks	26 weeks <sup>b</sup>
ITT population for main efficacy analysis	20	110 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Comprises all prophylaxis regimens (Weeks 0–36); 2 patients dropped out after single infusion

<sup>b</sup> Total treatment duration: Prophylaxis group: Weeks 0–10 (run-in phase during which all subjects were to receive the same regimen of 25 IU/kg 2x/week) (n=112) and Weeks 10–36 (patients were randomized to the different dosing regimens based on their bleeding frequency). Main efficacy period: 26 weeks, n=110. Two subjects left study prematurely during the run-in period.

### 1. 필요시 치료와 출혈 에피소드의 조절(Study 1)

Part A(0~36주)에서 총 388건의 출혈 에피소드는 필요시 투여군에서 JIVI로 치료되었다. 317건의 출혈 에피소드는 예방요법에서 치료되었다(Table 6).

연장기간 동안, 중간 분석을 위한 시점에서 필요시 투여 받은 14명과 일상적 예방요법으로 받은 107명은 각각 514건과 428건의 총 출혈을 초래했다. 출혈의 약 90%는 1회 혹은 1회 주입으로 필요시 요법과 예방 요법 모두에서 성공적으로 치료되었다(Table 6). 치료에 대한 반응은 연장기에서 유사하였다.

**Table 6: Study 1 - On-Demand Treatment and Control of Bleeding Episodes**

Characteristics of Bleeding Episodes	Part A	
	On Demand n=20	Total Prophylaxis n=112
Total number of bleeds treated	388 <sup>a</sup>	317 <sup>a</sup>
1 infusion	309 (80%)	263 (83%)
2 infusions	45 (12%)	22 (7%)
≥ 3 infusions	34 (8.8%)	32 (10.1%)
Number of bleeds with assessment	384	310
Number of responses to treatment of bleeds assessed as 'Excellent' or 'Good' (%)	253 (66%)	256 (83%)
Number of responses to treatment of bleeds assessed as 'Excellent' or 'Good' (%)	509 (73.3%)	
Number of responses to treatment of bleeds assessed as 'Moderate'	162 (23.3%)	
Number of responses to treatment of bleeds assessed as 'Poor'	23 (3.3%)	

Definitions:

**Excellent:** Abrupt pain relief and/or improvement in signs of bleeding with no additional infusion administered

**Good:** Definite pain relief and/or improvement in signs of bleeding, but possibly requiring more than one infusion for complete resolution

**Moderate:** Probable or slight improvement, with at least one additional infusion for complete resolution

**Poor:** No improvement or condition worsened

<sup>a</sup> For two bleeds in the on-demand group and one bleed in the prophylaxis group, limited information is available.

## 2. 수술 전 후 관리

지혈을 위해 JIVI를 사용해서, Study 1의 Part B(17회 수술한 14명) 혹은 연장연구(3회 수술을 한 3명)은 20회의 대수술이 성공적으로 종료되었다. 6명의 비 정형외과 수술과 14명 정형외과 수술 있다(3명의 인공 관절성형술, 6명의 대체술, 3명의 활막절제술, 2명의 기타 관절 수술) JIVI 치료는 총 20건의 대수술 동안 지혈 조절을 '우수' 혹은 '탁월'로 제공하였다.

1차 JIVI 수술전 용량은 2500과 5000 IU 사이의 범위에서 투여되었다. 매 수술 당 총 용량의 중앙값은 219 IU/kg이었으며 매 수술 당 중앙값 35 IU/kg/infusion과 중앙값 7 infusion이었다(3주 까지). 수술일에 대한 infusion 수의 중앙값은 2이었다(범위 1,2). 부가적인 17건의 소수술은 Study 1 Part A 동안 10명 환자

에서 수행되었다. 소수술 동안 지혈의 적정성은 모든 보고된 사례에서 ‘우수’ 혹은 ‘탁월’로 판정되었다.

### 3. 성인 및 청소년기 환자의 예방 치료(Study 1)

Study 1에서, 유효성의 1차 평가는 110명의 환자를 기반으로 하였다. 이들은 Part A의 10~36주 동안 일상생활 예방요법을 위해 JIVI가 투여되었다. 일상생활의 예방요법 투여군에서 총 110명의 환자는 12주 간 주 2회 infusion 25 IU/kg(run-in phase)로 치료가 시작되었다.

성인 및 청소년기 예방요법 치료에서 Part A의 10~36주에서 매 주 2회 30~40 IU/kg 투여군과 매 5일마다 45~60 IU/kg 투여군으로 구분하여 비교한 결과 매 주 2회 투여군에 비해 예방요법 투여량 중간값이 작았다(Table 7).

**Table 7: Study 1 - Prophylaxis Treatment Adolescents and Adults – Treatment Exposure**

Weeks 10–36 <sup>a</sup> of Part A			
Subjects per regimen (n)	2 times per week 30 – 40 IU/kg		Every 5 days (45–60 IU/kg)  n=43
	Eligible for randomization <sup>b</sup> n=11	Ineligible for randomization <sup>c</sup> n=13	
Median prophylaxis dose/infusion (range)	30.6 IU/kg (29–41 IU/kg)	39.2 IU/kg (33–42 IU/kg)	45.3 IU/kg (39–58 IU/kg)

<sup>a</sup> Main efficacy period: 26 weeks  
<sup>b</sup> Eligible for randomization: Subjects completed the run-in phase after the every 5- and 7-day arms were filled; remained in the 2x/week arm  
<sup>c</sup> Ineligible for randomization: Subjects with  $\geq 2$  spontaneous bleeds during the first 10 weeks

### 4. 성인과 청소년 환자의 ITT 집단에서 치료 양상에 따른 ABR(Study 1)

10주에서 36주 동안 성인과 청소년의 ITT 집단에서 치료 요법에 따른 ABR 연구에서 주 2회 투여군과 연장된 간격 치료군 사이에 유의한 차이가 없었다. 즉 매 5일마다 투여군 43명 중 19명(44%)이 출혈 에피소드가 없었다(Table 8).

Table 8: Study 1 – ABR<sup>a</sup> by Treatment Regimen in ITT population of Adults and Adolescents

Main Study (Week 10 – 36)						
Treatment Regimen (n)			Type of Bleed			Subjects with Zero Bleeds, % (n)
			Total	Spontaneous	Joint	
2 times per week 30–40 IU/kg	Eligible for randomization (11)	Median (Q1; Q3)	1.9 (0.0; 5.2)	0.0 (0.0; 1.9)	1.9 (0.0; 5.2)	46% (5)
		Mean (SD)	2.2 (2.7)	1.2 (2.2)	2.2 (2.7)	
	Ineligible for randomization (13)	Median (Q1; Q3)	4.1 (2.0; 10.6)	3.9 (0.0; 4.1)	4.0 (2; 8.0)	15% (2)
		Mean (SD)	7.2 (7.5)	3.9 (4.3)	5.2 (4.8)	
Every 5 days 45 – 60 IU/kg (43)	Median (Q1; Q3)	1.9 (0.0; 4.2)	0.0 (0.0; 4)	1.9 (0.0; 4)	44% (19)	
	Mean (SD)	3.3 (4.3)	1.8 (2.6)	2.5 (3.5)		
On-Demand <sup>b</sup> (20)	Median (Q1; Q3)	24.1 (17.8; 37.3)	14.3 (7.3; 22.7)	16.3 (11.6; 30.3)	0 (0)	
	Mean (SD)	28.8 (17.8)	17.2 (13.2)	22.2 (16.7)		

<sup>a</sup> The ABR was calculated based on the time treated in the assigned treatment regimen.

<sup>b</sup> The treatment period for on-demand was Weeks 0 – 36.

■ 에스페록트(Esperoct<sup>®</sup>, 성분명: antihemophilic factor(recombinant), glycopegylated-exei, Novonordisk)

에스페록트는 재조합 DNA 유래 VIII 응고인자 농축제(recombinant DNA-derived, Factor VIII concentrate)로서 2019년 2월 미 FDA에서 ‘소아 및 성인 A형 혈우병 환자들에게서 출혈 발생빈도를 감소시키기 위한 일상적 예방요법제(routine prophylaxis to reduce the frequency of bleeding episodes), 필요할 때 사용하는 치료제(on-demand treatment and control of bleeding episodes), 출혈 억제 및 수술 전·후 출혈 증상의 관리요법제(periooperative management of bleeding)’으로 승인되었고 국내에는 아직 소개되지 않았다.

이 약제의 허가 임상시험에는 이전에 치료를 진행한 경험이 있는 270명의 중증 A형 혈우병 환자였으며, 이들은 5년 이상 임상시험에 지속적으로 참여하였다. 이 시험에서 성인 및 청소년 환자들은 4일 간격으로 1회 고정용량의 ESPEROCT를 투여받았다. 소아환자들에게는 3~4일마다(주 1회) 투여가 이루어졌다. 즉 성인 및 청소년 환자들의 경우 4일마다 ESPEROCT 50 IU/kg을 투여했을 때 예방요법으로 효과적이어

서 ABR가 1.18회로 낮게 유지되었다.

더욱이 ESPEROCT는 출혈 증상을 치료하고 억제하기 위한 용도 뿐 아니라 수술 전·후의 출혈 증상 관리에도 효과적이었던 것으로 파악되었다.

#### ※ 허가 임상연구

청소년/성인 환자의 임상연구에는 Main Phase와 Extension Phase가 있다. Main Phase는 성인 환자 175명에게 매 4일 마다 예방요법으로 50 IU/kg를 투여하였으며 12명은 필요시 요법으로 선정하였다. 예방요법 투여군에서 성인 환자 175명 중 13명(7%)는 사용의 편리를 위해 매 3-4일 용법으로 전환하였다. 모든 환자는 ESPEROCT를 최소 1회 투여받았고 안전성과 유효성이 평가되었다. 총 165명(91%)가 동 임상연구를 수행하였다.

Extension은 두 투여방법(Q7D 75 IU/kg와 Q4D 50 IU/kg)를 비교하였다. 무작위 배정은 Main Phase에서 마지막 6개월 동안 2회 혹은 더 적게 출혈을 경험한 환자가 공개되었다.

소아 환자의 임상연구는 68명을 0~6세와 6~12세로 나누어 진행하였다. 모든 환자는 동일 예방요법으로 매 주 1회 약 65 IU/kg(50-75 IU/kg) 투여 받았다. 총 63명(93%)이 Main Phase를 수행하였다.

외과수술 환자의 임상시험에서 63명은 이전에 치료받았던 청소년/성인 환자로 45건 수술이 시행되었다. ESPEROCT의 용량수준은 국제혈우병연맹(World Federation of Hemophilia, WFH) 가이드라인에서 권고하는 최소 FVIII 활성도를 목표로 하였다. 외과수술 임상 판정 후 청소년/성인 임상시험으로 모든 환자들에서 완료되었다.

#### 1. 출혈 에피소드의 필요시 치료와 조절

종료된 임상시험을 통해 254명 환자 중 171명에서 1506건의 출혈이 보고되었다. 그리고 대다수 출혈 형태는 관절(65.2%), 근육(14.5%) 또는 피하(8.9%)이었다. 나이에 따른 출혈 에피소드에서 출혈 조절의 유효성은 Table 6에 있다.

출혈 에피소드의 치료에 사용한 용량은 나이, 치료용법, 출혈의 중증도에 의존하였다. 청소년/성인 임상연구 중 모든 환자에서 1407건의 경증과 중등도 출혈 에피소드 중 사용된 용량의 중간값은 41 IU/kg이었다.

필요시 투여군에 있는 환자들을 대한 초기 용량은 28 IU/kg이고 출혈의 88.4%가 1회 용량으로 성공적으로 치료되었다. 일상적 예방요법을 투여받은 환자에서 초기 용량의 중간값은 52 IU/kg이었다. 그리고 출혈의 76.4%가 성공적으로 치료되었다.

15건의 중증의 출혈 중 12(80%)은 총 111 IU/kg 용량 중간값으로 1회 용량 이상 요구되었다. 소아 환자의 임상연구에서 일상적인 예방요법을 투여받은 12세 이내 70회 경증/중등도 출혈은 64 IU/kg의 초기 용량 중앙값으로 치료되었다. 63%가 1회 주사로 치료되었다. 필요할 때 62 IU/kg의 부가적인 중간값은 약 24 시간 간격으로 사용하였다. 매 출혈 당 총 용량의 중앙값은 70 IU/kg이었다(Table 6).

**Table 6: Summary of efficacy in control of bleeding episodes by age**

Age range # of subjects		<6 years N=34	6 - <12 years N=34	12 - <18years N=25	≥ 18 years N=161	Total N= 254
# of bleeds		30	40	112	1324	1506
# of injections	1-2	76.7%	82.5%	88.4%	95.5%	94.3%
	> 2	23.3%	17.5%	11.6%	4.5%	5.7%
Response to first treatment	Excellent/ Good	80.0%	77.5%	75.0%	88.7%	87.3%
	Moderate	13.3%	17.5%	17.9%	10.3%	11.1 %

Definition of Hemostatic Response:

Excellent: Abrupt pain relief and/or unequivocal improvement in objective signs of bleeding within approximately 8 hours after a single injection.

Good: Definite pain relief and/or improvement in signs of bleeding within approximately 8 hours after one injection, but possibly requiring more than one injection for complete resolution.

Moderate: Probable or slight beneficial effect within approximately 8 hours after the first injection; usually requiring more than one injection.

## 2. 수술 전·후의 관리

45건 대수술 과정이 포함된 수술전·후에 있어 ESPEROCT의 유효성 분석은 33명의 청소년 및 성인 환자에서 수행되었다. 이 과정에는 15건의 관절 교체, 9건의 관절경적 정형외과적 중재술, 17건의 다른 정형외과적 중재술, 그리고 4건의 비정형외과적 수술이었다.

대수술 동안 지혈반응의 임상적 평가는 4점 척도(탁월, 우수, 보통, 무효)로 평가되었다. ESPEROCT의 지혈 효과는 45건의 수술 중 43건(95.6%)이 탁월 혹은 우수로 측정되었다. 반면 보통이 2건(4.4%)이었고 무효 혹은 실패는 없었다.

### 3. 청소년/성인 환자의 예방요법

일상적인 예방요법에서 Q4D 용법의 ESPEROCT의 유효성은 성인/청소년 집단에서 설명되었다(Table 7). 동 연구의 연장 부분에서 Q7D 투여군의 치료의 성공은 확립되지 않았다. 성인/청소년 임상시험의 Main Phase 동안 186명은 총 159일 노출 햇수를 가지고 있었다. 매 4일 마다 치료한 성인/청소년 환자에서 출혈 치료를 위한 ABR 1.2(IQR: 0,04)와 ABR의 중간값은 3.0이었다.

Table 7: Efficacy in adolescent/adult prophylaxis, median and mean ABRs by age, treatment regimen, and bleed type

Age Range	Prophylaxis			On-demand
	12-17 years	18-70 years	12-70 years	18-70 years
# of subjects	25	150	175	12
Mean treatment duration (years)	0.85	0.81	0.82	1.33
<b>Treated bleeds</b>				
# of subjects with bleeds (%)	19 (76)	86 (57)	105 (60)	12 (100)
# of subjects without bleeds (%)	6 (24)	64 (43)	70 (40)	0
# of bleeds	67	369	436	532
Median ABR (IQR)	2.2 (0.9;4.7)	1.2 (0.0;3.7)	1.2 (0.0;4.3)	30.9 (18.6;38.5)
Mean ABR (SD)	3.5 (3.9)	2.9 (4.8)	3.0 (4.7)	31.9 (19.1)
<b>All bleeds (treated and untreated)</b>				
# of subjects with bleeds (%)	19 (76)	88 (59)	107 (61)	12 (100)
# of subjects without bleeds (%)	6 (24)	62 (41)	68 (39)	0
# of bleeds*	72	386	458	536
Median ABR (IQR)	2.2 (0.9;6.0)	1.2 (0.0;4.3)	1.2 (0.0;4.7)	31.3 (18.6;38.9)
Mean ABR (SD)	3.7 (4.1)	3.2 (5.1)	3.3 (4.9)	32.2 (19.1)
<b>Treated spontaneous bleeds</b>				
# of subjects with bleeds (%)	11 (44)	65 (43)	76 (43)	12 (100)
# of subjects without bleeds (%)	14 (56)	85 (57)	99 (57)	0
# of bleeds	30	221	251	415
Median AsBR (IQR)	0.0 (0.0;1.5)	0.0 (0.0;1.9)	0.0 (0.0;1.8)	19.4 (12.1;31.0)
Mean AsBR (SD)	1.4 (2.4)	1.8 (3.7)	1.7 (3.5)	24.5 (17.3)
<b>Treated traumatic bleeds</b>				
# of subjects with bleeds (%)	16 (64)	57 (38)	73 (42)	10 (83)
# of subjects without bleeds (%)	9 (36)	93 (62)	102 (58)	2 (17)
# of bleeds	37	146	183	110
Median AtBR (IQR)	1.3 (0.0;2.6)	0.0 (0.0;1.4)	0.0 (0.0;1.7)	4.3 (0.8;9.9)
Mean AtBR (SD)	2.1 (2.9)	1.1 (2.2)	1.2 (2.3)	6.1 (6.2)
<b>Treated joint bleeds</b>				
# of subjects with bleeds (%)	16 (64)	74 (49)	90 (51)	12 (100)
# of subjects without bleeds (%)	9 (36)	76 (51)	85 (49)	0
# of bleeds	37	288	325	309
Median AjBR (IQR)	1.2 (0.0;2.8)	0.0(0.0;2.8)	0.9 (0.0;2.8)	19.4 (4.5;28.8)
Mean AjBR (SD)	1.8 (2.2)	2.3 (4.3)	2.2 (4.1)	19.7 (15.1)

ABR = annualized bleed rate; IQR = interquartile range, 25th percentile to 75th percentile; SD = standard deviation; AsBR = annualized spontaneous bleed rate; AtBR = annualized traumatic bleed rate; AjBR = annualized joint bleed rate.  
\*Reflects all bleeds reported by patients including those where no ESPEROCT was administered

### 4. 12세 이하의 소아 환자의 예방요법

전반적으로 12세 이하의 68명 환자에서 예방요법으로 ESPEROCT 평균 용량으로 매 주 2회 약 65 IU/kg를 투여하였다. ESPEROCT 예방 효과는 치료된 출혈과 총 출혈에서 각각 ABR 비율 중간값 2.0과

2.0으로 확인되었다(Table 8).

치료된 출혈과 총 출혈의 ABR 중간값은 각각 3.1과 4.4이었다. 68명의 소아 중 22(32%)는 출혈 에피소드를 경험하지 않았다. 29명(43%)는 임상시험의 Main Phase 동안 치료가 요구되는 출혈 에피소드를 경험하지 않았다. 기저수준에서 17건의 기록된 표적 관절을 가진 13명 환자 중 10명(77%)과 14건의 목표 관절(82%)은 동 임상시험의 Main Phase 동안 어느 출혈도 없었다.

**Table 8: Efficacy in pediatric prophylaxis, median and mean ABR by age and bleed type**

Age range	Prophylaxis Regimen		
	< 6 years**	6 to < 12 years	0 to < 12 years
# of subjects	N=34	N=34	N=68
Mean treatment duration (years)	0.46	0.51	0.48
<b>Treated bleeds</b>			
# of subjects with bleeds (%)	19 (56)	20 (59)	39 (57)
# of subjects without bleeds (%)	15 (44)	14 (41)	29 (43)
# of bleeds	30	40	70
Median ABR (IQR)	1.9 (0.0;2.1)	2.0 (0.0;3.9)	2.0 (0.0;2.8)
Mean ABR (SD)	3.9 (9.7)	2.3 (2.9)	3.1 (7.1)
<b>All Bleeds (treated and untreated)</b>			
# of subjects with bleeds (%)	20 (59)	26 (77)	46 (68)
# of subjects without bleeds (%)	14 (41)	8 (24)	22 (32)
# of bleeds*	41	65	106
Median ABR (IQR)	2.0 (0.0;4.0)	2.0 (1.9;6.0)	2.0 (0.0;4.2)
Mean ABR (SD)	5.0 (11.9)	3.8 (3.6)	4.4 (8.7)
<b>Treated spontaneous bleeds</b>			
# of subjects with bleeds (%)	6 (18)	7 (21)	13 (19)
# of subjects without bleeds (%)	28 (82)	27 (79)	55 (81)
# of bleeds	9	10	19
Median AsBR (IQR)	0.0 (0.0;0.0)	0.0 (0.0; 0.0)	0.0 (0.0; 0.0)
Mean AsBR (SD)	2.1 (7.3)	0.6 (1.5)	1.3 (5.3)
<b>Treated traumatic bleeds</b>			
# of subjects with bleeds (%)	15 (44)	17 (50)	32 (47)
# of subjects without bleeds (%)	19 (56)	17 (50)	36 (53)
# of bleeds	20	30	50
Median AtBR (IQR)	0.0 (0.0; 2.0)	0.9 (0.0;2.0)	0.0 (0.0;2.0)
Mean AtBR (SD)	1.7 (4.0)	1.7 (2.5)	1.7 (3.3)
<b>Treated joint bleeds</b>			
# of subjects with bleeds (%)	7 (21)	12 (35)	19 (28)
# of subjects without bleeds (%)	27 (79)	22 (65)	49 (72)
# of bleeds	10	24	34
Median AjBR (IQR)	0.0 (0.0;0.0)	0.0 (0.0;2.0)	0.0 (0.0;2.0)
Mean AjBR (SD)	1.5 (6.3)	1.4 (2.4)	1.5 (4.7)

ABR = annualized bleed rate; IQR = interquartile range, 25th percentile to 75th percentile; SD = standard deviation; AsBR = annualized spontaneous bleed rate; AtBR = annualized traumatic bleed rate; AjBR = annualized joint bleed rate  
 \*Reflects all bleeds reported by patients including those where no ESPEROCT was administered  
 \*\*Elevated mean ABRs are due to subjects who withdrew from the study, whose bleeding rates were extrapolated to one year

■ 카블리비(Cablivi<sup>®</sup>, 성분명: caplacizumab-yhdp, Sanofi)

카블리비는 von Willebrand factor(vWF)-directed antibody fragment의 나노바디(nanobody) 기반의 약

제로 2019년 2월 미 FDA에서 ‘혈장교환술(plasma exchange)과 면역억제제 치료(immunosuppressive therapy)와의 병용하여 후천성 혈전성 혈소판감소성 자반증(acquired thrombotic thrombocytopenic purpura, aTTP) 치료’에 승인되었으며 국내에는 아직 소개되지 않았다.

이 약제는 항-vWF 나노바디(nanobody)로 지혈과 관련이 있는 혈액 속 단백질인 폰빌레브란드인자(vWF)를 표적으로 삼고, vWF와 혈소판 간의 상호작용을 억제한다. 나노바디는 자연적으로 발생하는 중쇄 항체의 특수한 구조적 및 기능적 특성을 포함하는 단일도메인 항체조각을 기반으로 하는 새로운 계열의 단백질 치료제이다.

이 약제 승인은 HERCULES라는 임상 3상 시험의 결과를 근거로 이루어졌다. 이 약제와 혈장교환요법 및 면역억제요법 병용요법은 혈장교환요법 및 면역억제요법만 시행하는 것에 비해 혈소판 수 반응까지의 시간을 유의하게 단축시키는 것으로 나타났다.

카블리비 임상시험에서 가장 흔하게 보고된 이상반응은 비출혈, 두통, 잇몸 출혈 등이었다.

#### ※ 허가 임상연구

CABLIVI는 중간 연령 45세(18-79세), 69% 여성, 73% 백인 총 145명을 CABLIVI 투여군 72명과 위약군 73명을 무작위 배정하였다. 두 군 모두 혈장 교환과 면역억제제 치료를 실시하였다. 연구에서 환자군은 첫 번째 혈장교환술 전에 CABLIVI 1회 11 mg bolus IV 주사 혹은 위약을 투여받았다.

연구결과, aTTP 관련 사망, aTTP 재발 또는 주요 혈전색전증 사건에 관한 복합 평가변수 면에서 유의한 감소효과가 증명되었으며, 전체 연구기간 동안 aTTP 재발률을 유의하게 낮춘 것으로 분석되었다(Table 2).

**Table 2: Patients in the HERCULES Study with aTTP-Related Death, a Recurrence of aTTP, or at Least One Treatment-Emergent Major Thromboembolic Event During Study Drug Treatment Period (ITT population)**

	CABLIVI N=72	Placebo N=73
Number of patients with	n (%) <sup>*</sup>	n (%)
TTP-related death	0	3 (4.1)
Recurrence of TTP (exacerbation) <sup>†</sup>	3 (4.2)	28 (38.4)
At least one treatment-emergent major thromboembolic event	6 (8.5)	6 (8.2)
<b>Total<sup>‡</sup></b>	<b>9 (12.7)</b>	<b>36 (49.3)</b>

N = number of patients within the population of interest (by treatment group); n = number of patients with events;

TTP = thrombotic thrombocytopenic purpura; ITT = intent to treat

<sup>\*</sup>based on 71 patients who received at least one dose of study drug.

<sup>†</sup>Exacerbation defined as thrombocytopenia after initial recovery of platelet count (platelet count  $\geq 150,000/\mu\text{L}$  with subsequent stop of daily plasma exchange within 5 days) that required reinitiation of daily plasma exchange during the 30-day post daily plasma exchange period.

<sup>‡</sup>p < 0.0001

#### ■ 돛렐레트(Doptelet<sup>®</sup>, 성분명: 아바트롬보팍, avatrombopag, Dova Pharmaceuticals)

돛렐레트는 경구 트롬보포이에틴 수용체 작용제(thrombopoietin receptor agonist, TPO RA)로서 2018년 5월 미 FDA에서 수술 계획하고 있는 만성 간질환 환자의 혈소판 감소증(thrombocytopenia in adults with chronic liver disease scheduled to undergo a procedure)'에 승인되었으며 국내에는 아직 소개되지 않았다.

TPO 수용체 작용제는 hematopoietic stem cell(조혈모세포)와 megacaryocyte(거핵세포) 성숙으로부터 megacaryocytic progenitor(전구세포)의 증식과 분화를 유도하는 megacaryocyte가 발현되어 있는 인체 TPO 수용체의 관통영역(transmembrane domain)에 작용하여 혈소판의 수를 증가시킨다.

#### ※ 허가 임상연구

허가 임상 연구는 수술 계획하고 있는 만성 간질환 환자의 혈소판 감소증 환자를 대상으로 ADAPT-1와 ADAPT-2을 통해 동 약제의 치료의 유효성은 평가되었다. 각 임상 연구는 저 기저 혈소판 집단[Low Baseline Platelet Count Cohort(<40x10<sup>9</sup>L)] 혹은 고 기저 혈소판 집단[Low Baseline Platelet Count

Cohort(<50x10<sup>9</sup>L)]으로 구분하였다.

ADAPT-1에서 총 231명 환자가 무작위 배정되었는데 149명은 ADAPT 투여군이고 82명은 위약군이다. 저 기저 혈소판수 집단에서, 기저 혈소판수 평균값은 DOPTelet 투여군이 31.1X10<sup>9</sup>/L이고 위약군이 30.7X10<sup>9</sup>/ml이었다. 고 기저 혈소판수 집단에서, 기저 혈소판수 평균값은 DOPTelet 투여군이 44.3X10<sup>9</sup>/L이고 위약군이 44.9X10<sup>9</sup>/ml이었다.

ADAPT-2에서 총 204명 환자가 무작위 배정되었는데 128명은 ADAPT 투여군이고 76명은 위약군이다. 저 기저 혈소판수 집단에서, 기저 혈소판수 평균값은 DOPTelet 투여군이 32.7X10<sup>9</sup>/L이고 위약군이 32.5X10<sup>9</sup>/ml이었다. 고 기저 혈소판수 집단에서, 기저 혈소판수 평균값은 DOPTelet 투여군이 44.3X10<sup>9</sup>/L이고 위약군이 44.9X10<sup>9</sup>/ml이었다.

출혈에 대해 혈소판 수혈이 필요하지 않거나 구제요법이 없거나 환자의 비율은 기저 혈소판수 집단에서 DOPTelet 투여군은 위약군에 비해 임상적으로 의미가 있고 통계적으로 유의하였다(Table 4).

**Table 4: Proportion of Subjects Not Requiring a Platelet Transfusion or Any Rescue Procedure for Bleeding by Baseline Platelet Count Cohort and Treatment Group – ADAPT-1 and ADAPT-2**

Low Baseline Platelet Count Cohort (<40 x10 <sup>9</sup> /L)				
Category	ADAPT-1		ADAPT-2	
	DOPTelet 60 mg (n=90)	Placebo (n=48)	DOPTelet 60 mg (n=70)	Placebo (n=43)
Responders <i>95% CI<sup>c</sup></i>	66% (56, 75)	23% (11, 35)	69% (58, 79)	35% (21, 49)
Difference of Proportion vs. Placebo <sup>b</sup> <i>95% CI<sup>c</sup></i>	43% (27, 58)		34% (16, 52)	
p-value <sup>d</sup>	<0.0001		0.0006	
High Baseline Platelet Count Cohort (≥40 to <50 x10 <sup>9</sup> /L)				
Category	ADAPT-1		ADAPT-2	
	DOPTelet 40 mg (n=59)	Placebo (n= 34)	DOPTelet 40 mg (n=58)	Placebo (n=33)
Responders <i>95% CI<sup>c</sup></i>	88% (80, 96)	38% (22, 55)	88% (80, 96)	33% (17, 49)
Difference of Proportion vs. Placebo <sup>b</sup> <i>95% CI<sup>c</sup></i>	50% (32, 68)		55% (37, 73)	
p-value <sup>d</sup>	<0.0001		<0.0001	

a Two-sided 95% confidence interval based on normal approximation.  
b Difference of proportion vs. placebo = proportion of Responders for DOPTelet – proportion of Responders for placebo  
c 95% confidence interval calculated based on normal approximation.  
d By Cochran-Mantel-Haenszel Testing stratified by bleeding risk for the procedure.

#### ▣ 멀플레타(Mulpleta<sup>®</sup>, 성분명: 로수트롬보팩, lusutrombopag, Shionogi)

멀플레타는 돛텔레트(Doptelet<sup>®</sup>, 성분명: avatrombopag)와 동일한 기전의 소분자(small molecule) 경구 트롬보포이에틴 수용체 작용제(thrombopoietin receptor agonist, TPO RA)로서 2018년 7월 미 FDA에서 ‘수술 계획하고 있는 만성 간질환 환자의 혈소판감소증(thrombocytopenia in adults with chronic liver disease scheduled to undergo a procedure)’에 ‘계획된 수술 전 8-14일에 1일 1정(3 mg)을 7일간 경구투여’로 승인되었고 국내에는 아직 소개되지 않았다.

이 약제는 혈소판 생성을 자극함으로써 의료 및 치과시술이 예정돼 있는 만성간질환 환자 시술시 혈소판 수혈로 나타나는 발열성 비용혈성 부작용 및 세균감염, 바이러스감염 등을 회피할 수 있는 대체요법으로서 세계 최초 일본에서 2015년 12월 출시된 바 있다.

동 약제의 승인은 침습적 수술을 받고 혈소판 수가  $50 \times 10^9/L$  미만인 만성 간질환과 심각한 혈소판 감소증이 있는 312명 환자와 관련된 2건의 임상 연구의 결과를 근거로 하였다.

#### ※ 허가 임상연구

허가 임상 연구는 수술 계획하고 있는 만성 간질환 환자의 혈소판 감소증 환자를 대상으로 L-PLUS 1(N=97)와 L-PLUS(N=215)을 통해 동 약제의 치료의 유효성이 평가되었다.

L-PLUS 1 연구에서, 주요 유효성 결과는 1차적 침습성 과정 전 혈소판 수혈이 요구되는 낮은 환자의 비율이었다. L-PLUS 2 연구에서, 주요 유효성 결과는 1차적 침습성 과정 전 혈소판 수혈이 필요하지 않거나 1차적 침습성 수술 후 7일까지 무작위 출혈에 대한 구조요법(혈소판제, 적혈구와 혈장 및 용량 확장제를 포함한 다른 혈액제제)이 요구되지 않는 환자의 비율이었다.

L-PLUS 1 연구 결과에서, MULPLETA 투여군 환자의 78%가 위약군 13%에 비해 1차 침습적 수술 전 혈소판 수혈이 필요없었다. L-PLUS 2 연구 결과에서도, MULPLETA 투여군 환자의 65%는 1차 침습 수술 전 혈소판 수혈이 필요없거나 수술 후 7일까지 무작위 출혈이 치료되었다.

**Table 2. L-PLUS 1 Trial: Proportion of Patients Not Requiring Platelet Transfusion Prior to Invasive Procedure and Proportion of Responders**

Endpoint	Proportion (n/N) Exact 95% Confidence Interval		Treatment Difference (95% Confidence Interval) p value
	MULPLETA (N=49)	Placebo (N=48)	
Not requiring platelet transfusion prior to invasive procedure*	78% (38/49) (63, 88)	13% (6/48) (4.7, 25)	64 (49, 79) <0.0001§
Responder‡ during study	76% (37/49) (61, 87)	6% (3/48) (1.3, 17)	68 (54, 82) <0.0001§

\*A platelet transfusion was required if the platelet count was less than  $50 \times 10^9/L$ .

§Cochran-Mantel-Haenszel test with baseline platelet count as stratum; p value and confidence interval calculated using Wald method.

‡Platelet count reached at least  $50 \times 10^9/L$  and increased at least  $20 \times 10^9/L$  from baseline.

**Table 3. L-PLUS 2 Trial: Proportion of Patients Not Requiring Platelet Transfusion Prior to Invasive Procedure or Rescue Therapy for Bleeding Through 7 Days After Invasive Procedure and Proportion of Responders**

Endpoint	Proportion (n/N) Exact 95% Confidence Interval		Treatment Difference (95% Confidence Interval) p value
	MULPLETA (N=108)	Placebo (N=107)	
Not requiring platelet transfusion prior to invasive procedure* or rescue therapy for bleeding from randomization through 7 days after invasive procedure	65% (70/108) (55, 74)	29% (31/107) (21, 39)	37 (25, 49) <0.0001§
Responder‡ during study	65% (70/108) (55, 74)	13% (14/107) (7.3, 21)	52 (41, 62) <0.0001§

\*A platelet transfusion was required if the platelet count was less than  $50 \times 10^9/L$ .

§Cochran-Mantel-Haenszel test with baseline platelet count as stratum; p value and confidence interval calculated using Wald method.

‡Platelet count reached at least  $50 \times 10^9/L$  and increased at least  $20 \times 10^9/L$  from baseline.

## 결론

혈우병은 가장 흔한 출혈성 질환이다. 현재까지 응고인자 제제의 발전으로 치료에 많은 발전을 이루었으나 관절병증에 대한 예방 및 치료는 아직 부족하다. 현재 임상적인 면에서 혈우병 환자에서 응고인자의 유지요법은 관절병증을 막기 위해 가장 추천되는 방법이다. 또한 항체를 가진 환자에서의 치료는 아직 계속 발전이 필요하다. 최근 응고인자에 대해 연구로 길어진 반감기와 향상된 효과를 위해 여러 시도가 이루어지고 있으며 궁극적인 치료로 유전자치료가 시도되고 있다.

최근 혈우병 A 환자의 예방적 치료약제로서 승인된 헴리브라(Hemlibra<sup>®</sup>, 성분명: 에미시주맙, Emicizumab-kxwh)는 혈액응고인자 혹은 유전자 재조합 혈액응고인자가 아닌 세계 최초의 새로운 계열의

유전자재조합 이중특이성 단클론항체이다.

또한 혈우병 A 환자에서 폐길화(PEGylation) 기술을 통해 반감기를 갖도록 제조된 지비(Jivi<sup>®</sup>, 성분명: antihemophilic factor[recombinant] PEGylated-aucl)는 재조합 DNA 유래 VIII 응고인자 농축제로서 12세 이상의 성인 및 청소년 혈우병 A 환자를 위한 일상적 예방요법으로 승인되었다.

이러한 PEGylation[Polyethylene glycol 접합(Conjugation)]은 단백질에 PEG 중합체를 접합하여 변형하는 방법으로 친수성 구조 안에 물 분자를 포함하고 있다. 이는 결합한 단백질의 크기를 증가시켜서 신장에서 여과를 감소시켜 반감기를 길게 하는 효과가 있어 지혈 기능을 향상시키는 장점을 가지고 있다.

또한 Pegylated 리포솜은 지방 이중층(리포솜)안으로 약제를 넣을 수 있는 방법이다(encapsulation). 그러나 빨리 사라지기 때문에 구조적인 변형으로 빨리 제거되지 않고 반감기를 연장시킬 수 있다고 보고되고 있다. 이 외에도 약제의 반감기를 연장하기 위한 다양한 제형 개발이 시도되고 있다.

최근 혈우병의 치료제로 유전자 치료에 관심이 많다. 유전자 치료는 혈우병에서라면 유전자를 운반하여 VIII 또는 IX 응고인자 단백을 분비하도록 하는 것이다. 여러 연구에서 몇 경우에서 치료 효과를 보이긴 했지만, 사람에서 안정적으로 응고 단백을 생산해내지는 못했지만 유전자 치료는 지속적으로 연구될 것이고 궁극적으로 성공적 개발을 기대할 수 있다.

카블리비(Cablivi<sup>®</sup>, 성분명: caplacizumab-yhdp)는 후천성 혈전성 혈소판감소성 자반증(aTTP) 치료에 승인된 약제로 항-vWF 나노바디(nanobody)로 지혈과 관련이 있는 혈액 속 단백질인 vWF를 표적으로 삼고, vWF와 혈소판 간의 상호작용을 억제한다. 나노바디는 자연적으로 발생하는 중쇄 항체의 특수한 구조적 및 기능적 특성을 포함하는 단일도메인 항체조각을 기반으로 하는 새로운 계열의 단백질 치료제라 할 수 있다.

아울러 만성 간질환 환자의 저혈소판증 치료제로 돌테레트(Doptelet<sup>®</sup>, 성분명: 아바트롬보팩, avatrombopag)와 멀플레타(Mulpleta<sup>®</sup>, 성분명: 로수트롬보팩, lusutrombopag)이 소개되면서 약제의 선의 폭이 넓어졌지만 좀 더 저혈소판증 치료제의 개발을 기대해 본다.

마지막으로 혈우병 환자의 관절병증에 대한 예방 및 치료는 아직 부족하다. 현재 혈우병 환자에서 응고 인자의 유지요법이 최선의 방법이기 때문이다. 또한 항체를 가진 환자에서의 치료는 아직도 부족한 부분이 있으므로 지속적인 개발이 발전이 필요하다. 아울러 저렴한 약제의 개발도 중요하다고 생각한다.

## 참고자료

국내 식약처 허가사항

미 FDA 허가사항

J Korean Med Assoc 2016 September; 59(9):683-689

Clin Exp Thromb Hemost 2015;2(1):1-3

J Korean Med Assoc 2013 June 56(6): 496-503

J Korean Soc Neonatol • 2011;18:1~5

Korean Journal of Pediatrics Vol. 47, No. 12, 2004

기타 인터넷 자료