

의약품 위해평가 및 관리 연구

2018 년 5 월

식품의약품안전처
이희진

훈련결과보고서 요약서

성 명	이희진	직 급	보건연구사
소 속	식품의약품안전처 의약품심사부 순환계약품과		
훈 련 국	필리핀	훈련기간	2017.12.16. ~ 2018.6.20.
훈련기관	세계보건기구 서태평양지역사무처	훈련구분	장기
훈련목적	의약품 위해평가 및 관리 연구	보고서매수	153 매
내용요약	<p>과학기술이 발전함에 따라 의약품의 허가심사 기술은 각 심사분야의 단편적인 자료검토가 아닌 유익성과 위해성의 ‘균형’이라는 관점으로 연계되어 진화·발전하고 있으며, 특히 의약품의 안전성·유효성 심사는 위해성 완화전략과 함께 의약품의 유익성이 위해성을 상회함이 입증된 경우 의약품을 허가하며 시판 후에도 유익성과 위해성의 균형을 검토하는 전주기적 유익성·위해성 평가로 패러다임이 변화하였다.</p> <p>2000년도 이후 미국과 유럽을 중심으로 규제기관, 제약업계 및 학계에서는 유익성·위해성 평가 방법론에 대한 연구가 활발하게 진행되고 있으며, 그 중 미국과 유럽의 의약품 규제기관에서 수행한 유익성·위해성 평가 프레임워크 연구배경, 작업방식 및 결과를 살펴보았다. 미국식약청은 구조적(정성적) 유익성·위해성 프레임워크를 마련하였으며, 유럽의약품청은 8단계의 정성적 ProACT-URL 프레임워크와 유익성·위해성 및 그 불확실성을 수치로 보여주기 위한 효과표(Effect Table) 양식 및 작성요령을 마련하였다. 그 외 주목할 만한 국가로서 일본 PMDA의 유익성·위해성 평가체계를 살펴보았으며, PMDA에서는 의약품 허가심사 시 심사자 고려사항으로 유익성·위해성 평가항목을 문서화하여 운영하고 있었으며, 허가 및 시판 후 재평</p>		

가 단계에서의 유익성·위해성 평가 장치로 위해성 관리계획을 도입·운영하고 있다. 현재 시판 후 의약품 위해성 평가를 용이하게 수행하고 안전성 관련 규제 활동사항을 알리기 위하여 환자의 의약품 사용 데이터베이스를 구축하고 있다. 국가기관 외에는 영국기반의 CIRS가 마련한 8단계로 구성된 CIRS-UMBRA 프레임워크가 대표적이며, CIRS는 캐나다, 호주, 스위스, 싱가포르에 이어 서태평양 지역 의약품 규제기관들과 그 외 지역국가로 협업관계를 확장하고 있다.

주요 의약품 규제기관의 시판 전 유익성·위해성 평가사례로서, 다클리주맙, 인유두종바이러스 예방백신(가다실9), 벤토클락스를 선정하였다. 다클리주맙은 신물질로서 인정되지 않았으나 신약에 준하는 심사자료를 제출하였으며, 약물 작용기전 및 계열약물의 특성 상 위해성이 예상되어 위해성 완화전략이 임상시험 수행단계에서부터 시험되었고 허가 시 위해성 완화전략으로 설정된 사례이다. 인유두종바이러스 예방백신은 바이오의약품 심사사례로, 벤토클락스는 신물질 화학의약품이며 희귀의약품으로 지정되었고, 유익성·위해성 평가와 이에 근거한 허가 후 제출자료 목록 및 약물감시항목을 확인하기 위한 사례로 선정하였다. 선정한 의약품에 대하여 미국식약청, 유럽의약품청 그리고 호주연방의료제품청의 유익성·위해성 평가내용 및 관련 위해성 완화전략을 조사하였으며, 의약품 위해성 평가와 관리전략 및 그 연관성을 살펴보았다.

조사에 포함된 선진국 규제기관들 중 미국과 유럽은 정성적 평가 프레임워크를 기반으로 의약품의 유익성·위해성 평가결과를 공개하면서, 정량적 평가도구에 대한 탐색도 함께 진행하고 있다. 정량적 평가방법의 적용을 위해서는 구조적(정성적) 평가 프레임워크가 확립되어야 할 것이며, 정량적 평가도구에 대한 탐색도 함께 진행되고 있다는 점은 국내 유익성·위해성 평가에 적용 가능한 프레임워크를

탐색하고 실제 적용을 고려함에 있어 주축이 되는 평가 프레임워크 형태와 구체적인 기술방법을 갖추어 나가기 위한 방법에 대하여 시사하는 바가 크다.

국제적으로 신약의 허가 건 수는 감소하고 있는 반면 희귀의약품의 개발은 점차 활발해지고 있는 제약산업 환경 변화는 의약품의 유익성·위해성 평가가 의약품 허가에 대한 의사결정에서 매우 중요한 도구라는 것을 강조하기에 충분하다. 또한 유럽에서는 유익성·위해성 평가에 기반하여 허가조건을 보장함으로써 신속한 보험약가 적용 및 심사기간 단축을 도모하는 등, 환자의 의약품 접근성을 향상시키기 위하여 유익성·위해성 평가결과를 주요 항목으로 삼아 약가산전 과정까지의 연계를 탐색하고 있다. 따라서 의약품의 유익성·위해성 평가방법 탐색과 더불어 실질적으로 평가 프레임워크에 시범평가를 수행하고 관련 프로그램을 사용하고 결과를 해석할 수 있도록 충분한 교육기회를 제공하고 이를 수행할 수 있는 전문 심사인력의 확충계획도 함께 이루어질 수 있도록 검토되어야 할 것이다.

국외훈련개요

1. 훈련국 : 필리핀
2. 훈련기관명 : 세계보건기구
서태평양지역사무처
(WHO WPRO)
3. 훈련분야 : 의약품 허가
4. 훈련기간 : 2017.12.16. ~ 2018.6.20.

목 차

훈련기관 개요	1
I. 서론	4
II. 본론	7
제1장. 의약품의 유익성·위해성 평가방법 조사	
1. 의약품의 유익성·위해성 평가방법 국외동향	7
2. 주요 의약품 규제기관의 유익성·위해성 평가방법	11
2-1. 미국식약청 (US FDA)	11
2-2. 유럽의약품청 (EMA)	17
2-3. 일본 의약품·의료기기 종합기구 (PMDA)	35
제2장. 주요 의약품 규제기관의 유익성·위해성 평가사례 조사	
1. 평가사례 조사를 위한 의약품 규제기관 및 의약품 선정	36
2. 의약품의 유익성·위해성 평가 및 위해성 완화전략 사례	37
2-1. 다클리주맙	37
2-1-1. 미국식약청 (US FDA)	38
2-1-2. 유럽의약품청 (EMA)	45
2-1-3. 호주연방의료제품청 (TGA)	56
2-1-4. 유익성·위해성 평가 및 위해성 완화전략 비교	60
2-2. 인유두종바이러스 예방백신	70
2-2-1. 미국식약청 (US FDA)	70
2-2-2. 유럽의약품청 (EMA)	77
2-2-3. 호주연방의료제품청 (TGA)	87
2-2-4. 유익성·위해성 평가 및 위해성 완화전략 비교	93
2-3. 벤토클락스	99
2-3-1. 미국식약청 (US FDA)	100
2-3-2. 유럽의약품청 (EMA)	109
2-3-3. 호주연방의료제품청 (TGA)	125
2-3-4. 유익성·위해성 평가 및 위해성 완화전략 비교	131
III. 결론	137
IV. 참고문헌 및 수집자료	141

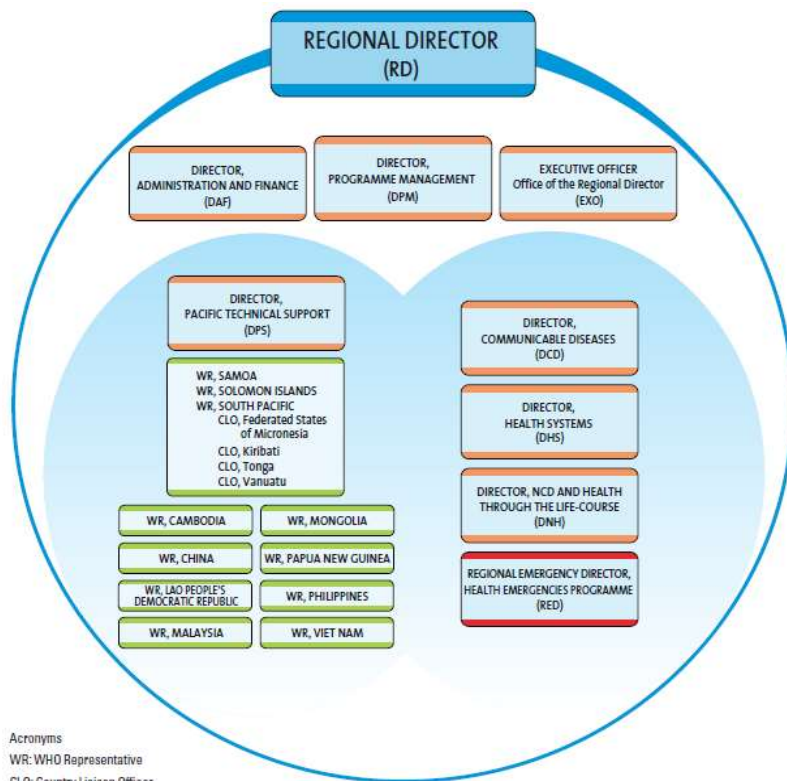
훈련기관 개요

- **훈련기관명** : 세계보건기구 서태평양지역사무처 (WHO WPRO, World Health Organization Western Pacific Regional Office)
- **주소** : UN Avenue corner Taft Avenue, Ermita, Manila 1000 Philippines (필리핀 마닐라)

○ **인터넷 웹주소** : www.wpro.who.int

○ 구성 및 조직

사무처장 하에 프로그램관리국(DPM), 행정예산국(DAF), 전염병국(DCD), 보건시스템국(DHS), 전주기적 보건 및 비전염병국(DNH), 보건안전 및 긴급대처국(DSE), 태평양지역기술지원국(DPS)의 7개국과 1개의 사무처장실로 구성되어 있다.



WPRO 관할지역 내에는 11개 국가대표사무소(WR)와 4개의 국가연락 사무소(CLO)가 설치되어 있다.

총 640여명의 직원이 소속되어 있으며, 회계연도는 2년 단위로 편성되고 예산은 약 280 M USD이다.

DIRECTOR	PROGRAMME
Director, Programme Management (DPM)	Programme Development and Operations (PDO) Country Support (CSU) Editorial Services (EDT)
Director, Administration and Finance (DAF)	Budget and Finance (BFU) Human Resources Management (HRM) Information Technologies and Administration (ITA)
Executive Officer, Office of the Regional Director (EXO)	External Relations and Partnerships (ERP) Communications Unit (COM) <i>Information Products and Services (IPS)</i>
Director, Communicable Diseases (DCD)	Expanded Programme on Immunization (EPI) Malaria, other Vectorborne and Parasitic Diseases (MVP) HIV, Hepatitis and Sexually Transmitted Infections (HSI) Stop TB and Leprosy Elimination (STB)
Director, Health Systems (DHS)	Health Policy and Financing (HPF) Integrated Service Delivery (ISD) Essential Medicines and Health Technologies (EMT) Health Intelligence and Innovation (HII) Equity and Social Determinants (ESD)
Director, NCD and Health through the Life-Course (DNH)	Noncommunicable Diseases and Health Promotion (NCD) Tobacco Free Initiative (TFI) Mental Health and Substance Abuse (MHS) Reproductive, Maternal, Newborn, Child and Adolescent Health (MCA) Health and the Environment (HAE) <i>Violence and Injuries (VIP)</i> <i>Disabilities and Rehabilitation (DAR)</i> <i>Nutrition (NUT)</i>
Director, Health Security and Emergencies (DSE)	Emerging Disease Surveillance and Response (ESR) Disaster Risk Management for Health (DRM) Food Safety (FOS)
Director, Pacific Technical Support (DPS)	Health Security and Communicable Diseases (PSC) Health Systems (PHS) NCD and Health through the Life-Course (PNH)

○ 연혁

- 1948.6.24.~1948.7.24. 첫 번째 세계보건의원회에서 서태평양지역의 지리학적 영역을 정의하고 지역사무처를 설립하는 것에 합의함
- 1948.7. 중국과 필리핀이 서태평양지역사무처 주재국으로 제안됨
- 세 번째 세계보건의원회에서 서태평양지역사무처의 정식명칭을 WPRO로 승인함
- 1951.5.18. 스위스에서 열린 지역위원회에 호주, 캄보디아, 일본, 대한민국, 라오스, 필리핀, 뉴질랜드, 베트남, 프랑스, 네덜란드, 포르투갈, 영국 대표단이 참석하였으며, 위원회는 WPRO의 사무처 위치를 마닐라로 선정함

- 1951.6.1. 필리핀 정부와 WHO는 마닐라에 사무처를 설립하는 것에 서명
- 1951.8.15. 지역사무처를 홍콩에서 마닐라 인트라무로스 지역으로 이동
- 필리핀정부의 지원으로 건물설립에 서명하였으며, 1958.9.26.에 준공 시작
- 2009년부터 대한민국 신영수 박사가 WPRO 사무처장직을 맡고 있음

○ 기능

WHO는 건강한 상태, 즉 ‘병이 없거나 허약하지 않은 상태뿐만 아니라 신체적, 정신적, 그리고 사회적으로 건강한 상태’의 보건수준을 확보할 수 있도록 모든 국가 및 국민을 지원한다.

WHO 서태평양지역사무처(WPRO)는 중국, 일본, 호주, 뉴질랜드 등 서태평양 지역의 37개국을 관할하고 있으며, 서태평양 지역 내 국가를 중심으로 의약품안전, 보건기술 개발과 연구 등 공중보건연구 및 보건체계 강화 지원 등 업무를 수행하고 있다. 또한 개별 국가뿐만 아니라 세계적으로 이슈화되는 보건문제에 대해 조치를 취하고, 사회 여러 분야의 파트너와 협력하면서 관련 연구, 평가, 인식 제고 및 지원 등의 활동을 수행하고 있다.

WPRO의 7개 국 중 보건시스템국(Director, Health Systems, DHS)의 필수약품 및 보건기술팀(Essential Medicines and Health Technologies, EMT)에서는 의약품의 허가, 유통, 사후관리와 및 관련 규제시스템 강화에 관한 업무를 수행하고 있다. WHO Global Benchmarking Tool(GBT)을 적용하여 중·저개발국의 의약품 허가·관리 시스템을 점검 및 발전계획 마련을 독려하고 있으며, 품질관리를 위한 실험실 인프라 구축, 시판 후 부작용 모니터링을 위한 WHO-UMC 등의 접근 가능한 시스템 사용지원 분야에 대한 기술과 예산을 지원하고 있다. 또한 WHO Pre-Qualification 업무지원, 지역 국가 자문요청에 따른 전문 지식 및 의견전달, 의약품 전문교육 수행, 지역 국가 간 원활한 의사소통을 위한 가교역할 등을 수행하고 있다.

I. 서론

역사적으로 의약품 허가 및 관리와 관련한 규정들은 전 세계적으로 중대한 사건들을 맞이하며 발달하였다. 1960년대 탈리도마이드 사건을 통하여 의약품 허가관련 규정들의 현대화가 이루어졌으나, 2000년 트로글리타존이 간독성으로, 2004년 로페콕시브와 2010년 시부트라민이 심혈관계 안전성 이슈로 대형 블록버스터급 의약품들이 시장에서 철수되는 과정을 겪으면서, 국제사회는 시판 후 부작용 모니터링 수집 중심으로 운영되었던 안전성 평가시스템에 대한 변화를 모색하게 되었다.¹⁾

2004년 의약품규제조화회의(International Conference on Harmonisation, ICH)에서는 E2E 의약품 안전성 감시계획 가이드라인을 발간하였으며, 의약품의 연구단계 및 허가 시 위해성을 평가하고 이를 해결 및 관리할 수 있는 약물감시방법을 설정하여 허가 후 수행하도록 안내하였다. 미국의 경우 2007년 제정하여 2008년부터 시판 후 안전성에 관한 조사연구가 필요하다고 판단되는 의약품의 경우 제약업체에 이를 의무화하는 제도(Post marketing Requirements, PMR)와 위해성을 최소화하고 관리하기 위한 위해성 평가 및 완화전략(REMS)을 도입하고 허가신청 시 제출하도록 하였으며, 유럽은 2005년에 ICH E2E 가이드라인과 위해성 최소화 활동계획(Risk Minimisation Action Plan, Risk-MAP)을 포함하는 EU-RMP(Risk Management Plan)를 발표하고 2006년부터 의무화하였다. 일본은 2012년 ‘의약품 위해성 관리계획 지침’을 마련하고 2013년부터 선별적으로 위해성 관리계획을 제출하고 있다. 이와 같이 의약품의 안전평가와 관리는 ‘전주기적 안전관리’라는 패러다임으로 변화하였으며, 우리나라도 2015년 7월부터 의약품 허가 신청 시 ‘위해성 관리계획’ 제출을 의무화하였다.²⁾

전주기적 안전관리는 시판 전 안전성·유효성 평가와 이와 관련된 위해성 관리계획이 시판 후 위해성 평가와 연계되어 확장된 것으로 볼 수 있다. 따라서 선진국의 의약품 규제기관에서는 위해성 관리계획과 함께 시판 전 유익성·위해성 평가기술 개발에도 많은 노력을 기울이고 있다.

<표1. 의약품의 위해성 관리 시스템 비교>¹⁾

	FDA REMS	EU RMP
구성요소	<ul style="list-style-type: none"> ·Medication guide 또는 사용설명서 ·의사소통 계획 ·안전사용 보장조치(ETASU) ·실행체계(ETASU가 적용되는 경우) 	[Part 1] <ul style="list-style-type: none"> ·안전성 고려사항 ·약물감시 계획 [Part 2] <ul style="list-style-type: none"> ·위해성 완화전략
세부 구성요소 비교	Medication guide, 사용설명서	환자경고카드, 환자정보 리플렛
	처방의사 의사소통 계획	교육 프로그램
	의약품을 받은 환자에 대한 모니터링	전향적 레지스트리/역학조사 특별 이상반응, PSUR 요구사항
	보건의료 전문가 교육	교육 프로그램
	의사소통 계획 감사	
	위해성 이해도를 평가하기 위한 환자/처방의사 설문조사	-
	- (허가 가정의 일부로서 요청됨)	추가적 자료 분석, 기타 임상시험 또는 연구자료
-	진단방법 개발	

1998년 세계보건기구(World Health Organization, WHO) CIOMS Working Group IV는 ‘안전성 실마리정보 평가를 위한 시판 의약품의 유익성·위해성 평가방법(Benefit-Risk Balance: Evaluation for safety signal)’을 발간하면서, 의약품의 유익성과 위해성에 대한 명확한 기준이나 널리 알려진 정의의 부재, 의약품의 유익성과 위해성을 연계하여 평가할 수 있는 방법의 부재에 대하여 지적하였다. 당시 미국, 유럽, 일본에서도 뚜렷한 평가방법을 가지고 있지 않았기 때문이다.³⁾ WHO CIOMS Working Group IV은 그 이후 추가적인 유익성·위해성 평가방법에 대한 입장이나 시판 전 단계에 대한 평가방법을 제시하지 않았으나 유익성과 위해성에 대한 기본적인 개념과 이를 평가하기 위한 도구를 제시하였다는 점에 큰 의의를 가지고 있다. 이후 주요 선진국의 의약품 규제기관, 제약업계 및 연구기관 등에서는 유익성·위해성 평가 프레임워크와 평가도구에 대한 많은 연구들을 진행하고 있다.

ICH는 2016년에 ‘공통기술문서’ 항(M4) 중 유효성(M4E) 부분의 가이드라인을 개정하였다. 주요 변경사항은 유익성·위해성 고찰항목을 구조적으로 체계화하여 작성할 수 있도록 제출항목을 세분화하여 신

청인과 이를 검토하는 심사자 간에 원활한 의사소통이 이루어지고 규제기관의 의사결정에 도움을 주고자 하였다. 개정된 가이드라인에서 특정한 유익성·위해성 평가 접근방법을 제시하지 않았으나, 일반적으로 기술적 평가방법이 적절할 수 있으며, 신청인은 평가에서 불확실성 및 기초한 판단을 정량적으로 기술하기 위한 방법을 선택할 수 있음이 언급된 것은 주목할 만한 부분이다.⁴⁾

〈표2. M2.5.6. 유익성위해성 평가 고찰부분 변경사항〉

ICH M4E(R1) 가이드라인(2002)	ICH M4E(R2) 가이드라인(2016)
M 2.5.6. Benefit and Risk conclusions	M 2.5.6.1. Therapeutic context M 2.5.6.1.1. Disease or condition M 2.5.6.1.2. Current therapies M 2.5.6.2. Benefits M 2.5.6.3. Risks M 2.5.6.4. Benefit-Risk Assessment M 2.5.6.5. Appendix

국내에서도 ‘의약품의 품목허가·심사에 관한 규정’에 따라 의약품 허가 신청 시 국제공통기술문서 제출대상 의약품은 ‘2.5.6 유익성과 위해성에 관한 결론’에 유익성·위해성에 대한 평가 및 고찰을 제출한다. 그러나 품목허가·심사 단계에서의 유익성·위해성 평가방법 및 적용사례 제공은 활발하지 않음에 따라, 본 훈련을 통하여 주요 선진국의 시판 전 의약품 유익성·위해성 평가방법 및 동향을 알아보고, 품목별 사례를 살펴봄으로써 의약품의 유익성·위해성 평가와 위해성 관리전략 설정에 대한 이해를 높이고자 한다.

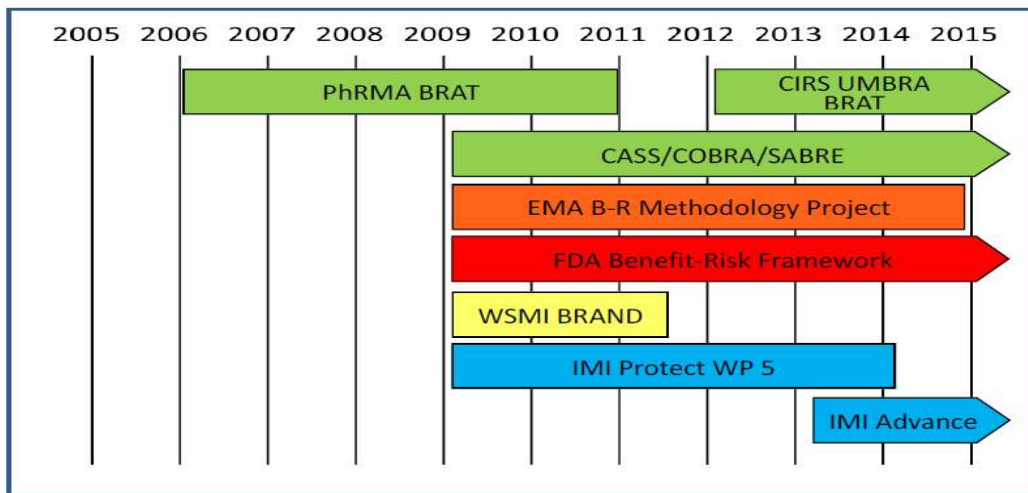
II. 본론

제1장. 국외 의약품 규제기관의 유익성·위해성 평가방법

1. 의약품 유익성·위해성 평가 연구의 주요 국외동향

2000년도 이후 미국과 유럽을 중심으로 규제기관, 제약업계 및 학계에서는 유익성·위해성 평가 방법론에 대한 연구가 활발하게 진행되고 있다. 다음 그림은 주요 국가기관과 협회에서 수행되고 있는 의약품 분야의 유익성·위해성 평가연구 동향을 보여주고 있다.⁵⁾ 이 중 대표적으로 주도하고 있는 국가는 미국과 유럽이 있으며, 규제기관 외에는 미국 제약협회와 영국 기반의 CIRS가 있으며, 이들이 운영하고 있는 유익성·위해성 평가연구에 대하여 간략히 살펴보고자 한다.

<그림1. 주요 유익성·위해성 이니셔티브 현황>⁵⁾



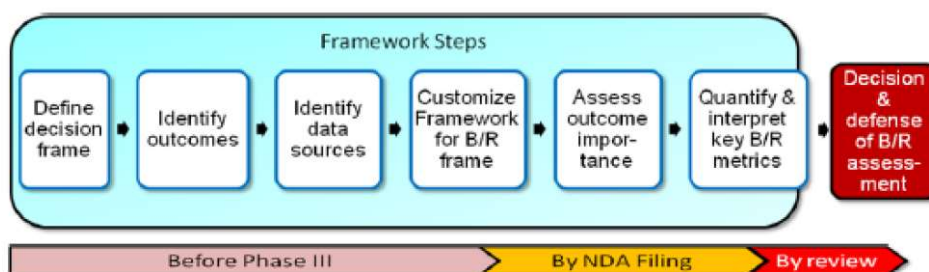
- CASS: Taskforce of representatives from Health Canada, Australia's Therapeutic Goods Administration, Swissmedic, and the Singapore Health Science Authority
- CIRS: Centre for Innovation in Regulatory Science
- COBRA: Consortium on Benefit-Risk Assessment
- IMI PROTECT WP5: Innovative Medicine Initiative Pharmacoepidemiological Research on Outcomes of Therapeutics by a European Consortium, work package 5
- PhRMA BRAT: Pharmaceutical Research and Manufacturers of America Benefit-Risk Action Team
- SABRE: Southeast Asia Benefit-Risk Evaluation
- UMBRA: Unified Methodology for Benefit-Risk Assessment
- WSMI BRAND: World Self-Medication Industry Benefit-Risk Assessment for Nonprescription Drugs

미국식약청(FDA)은 2009년 부터 허가승인의 의사결정 및 제품 관련 사항을 총체적으로 검토하는데 사용될 유익성·위해성 평가 표준양식 개발 프로젝트를 시작하였다. 평가 표준양식은 구조화된 정성적 유익성·위해성 평가 프레임워크로서, 질병분석 및 현재 사용 가능한 치료제, 유익성과 위해성, 위해관리, 근거자료와 불확실성, 결론과 이에 대한 근거 향으로 구성되어 있으며, 신약부터 점차 확대·적용하여 허가 심사결과 보고서로 평가과정을 공개하고 있다.

유럽의약품청(EMA)도 미국과 비슷한 시기에 유익성·위해성 평가연구 프로젝트를 시작하였으며, 5단계의 프로젝트를 통하여 정량적 평가도구의 탐색과 8단계로 이루어진 ProACT-URL 평가 프레임워크 및 효과표(Effect Table)을 마련하였다. IMI PROTECT는 규제기관, 제약업계 및 학계로 구성된 협력 프로젝트로, 유럽의약품청의 워크 프로젝트 5에서 유익성·위해성 자료의 시각화 작업을 함께 수행하였다.

의약품 규제기관 외 유익성·위해성 평가연구를 주도하고 있는 기관의 프레임워크 중에는 미국 제약협회(Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, PhRMA)가 제안한 PhRMA BRAT 프레임워크가 있다. 동 프레임워크는 의약품 치료에 초점이 맞추어 6단계로 구성되어 있으며, 결과에 대한 해석과 평가를 보조하기 위하여 함께 적용할 수 있는 소프트웨어를 제공하고 있다. 2012년에 CIRS으로 이전되어 CIRS-BRAT으로 명명되고 있다.⁵⁾

<그림2. The Benefit-Risk Action Team(BRAT) 프레임워크>⁶⁾

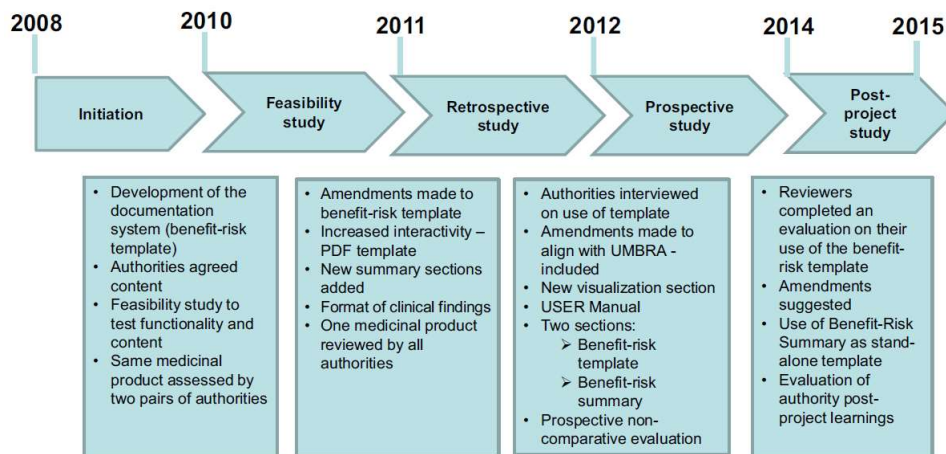


Source: Unpublished report by PhRMA-BRAT.

또 다른 기관으로서 업계, 규제기관 및 기타 이해관계자들로 구성된

영국 기반의 CIRS가 있다. 캐나다(Health Canada), 호주(TGA), 싱가포르(HSA), 스위스(Swissmedic) 4개국은 각국의 협력과 효율적인 심사내용 공유를 위하여 CIRS를 주축으로 유익성·위해성 프레임워크와 평가틀(template)을 마련하기 위한 COBRA(The Consortium on Benefit-Risk Assessment)를 구성하였다. COBRA에서는 4개국의 허가보고서 공유와 3단계의 실용가능성 연구, 후향적 연구 및 전향적 연구를 수행하였고, 2008년 유럽의약품청의 reflection paper에 기반한 COBRA 유익성·위해성 평가 프레임워크와 평가틀을 개발하였다. 최종 평가양식은 2012년에 CIRS UMBRA 프레임워크(the Universal Methodology for Benefit Risk Assessment Framework)로 발전되었다.

<그림3. COBRA 연구진행 흐름도>

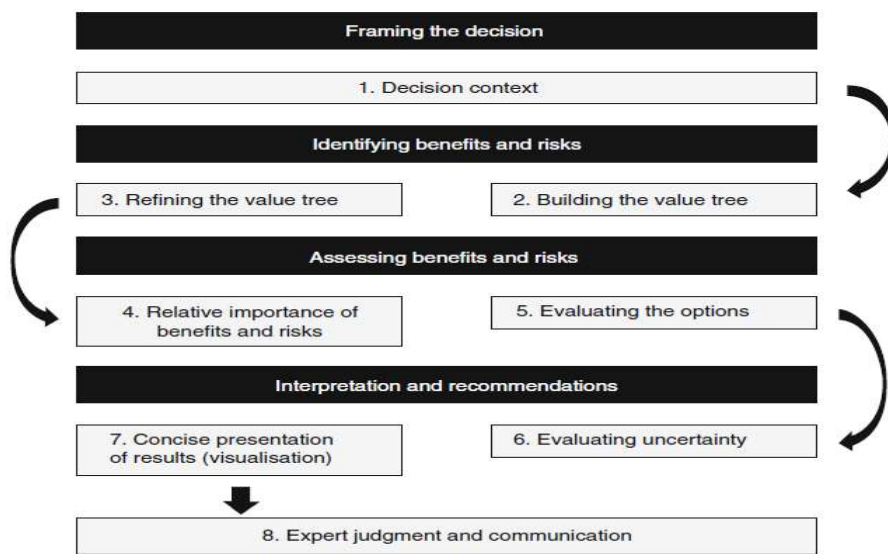


또한 CIRS UMBRA 프레임워크의 개정 요약본은 유익성·위해성 평가틀과 사용자 매뉴얼로 구성된 SABRE(international Summary Approach to Benefit-Risk Evaluation)로 명명되고 있다. 이는 CIRS에 의하여 동남아시아 지역으로 평가 프로젝트가 확장되었으며 대만, 중국, 인도네시아, 말레이시아, 싱가포르, 필리핀이 참여하고 있고, 최근에는 중동아시아와 남아프리카, 라틴아메리카도 참여국으로 추가되었다.⁵⁷⁾

CIRS UMBRA 프레임워크와 연관된 국가가 점차 늘어나고 있으므로 CIRS UMBRA 프레임워크 개발과정을 자세히 살펴보고자 한다. 이전의 CIRS 유익성·위해성 평가 프레임워크는 7단계로 구성되어 있었

으나, 다른 규제기관 등에서 개발·적용하고자 하는 프레임워크와는 다른 부분이 있어 규제조화 측면에서 실질적인 적용이 어려웠다. 이에 따라 다른 프레임워크들과의 비교를 통하여 프레임워크를 문제형성, 유익성과 위해성 확인, 유익성과 위해성 평가, 해석 및 권고사항의 4가지 핵심구성으로 나누고 세부 평가단계에 ‘불확실성의 평가’를 추가하여 총 8단계의 CIRS UMBRA 프레임워크를 개발하였다.⁷⁾

<그림4. 8단계 CIRS UMBRA 프레임워크 흐름도>



또한 ‘Performa’ 섹션과 ‘Benefit-Risk Summary’ 섹션으로 구성된 최종 유익성·위해성 평가들을 마련하고 <표3>에서 보여주는 바와 같이 프레임워크 안에서 평가들이 유기적으로 연계될 수 있도록 구성하였다.⁸⁾

<표3. CIRS UMBRA 프레임워크와 평가들 관계도>

	Core elements							
	Framing the decision		Identifying benefits and risks		Assessing benefits and risks			Interpretation and outcome
Universal benefit-risk framework	Step 1	Step 2	Step 3	Step 4	Step 5	Step 6	Step 7	Step 8
	Decision context	Building the value tree	Customizing the value tree	Weighting of benefits and risks	Scoring the options	Evaluating uncertainties	Concise presentation of results (visualization)	Expert judgment
Template: Proforma section	Section 1: Background	Section 3: Identified benefits and risks		Section 4: Benefits and risks – study information			Section 5: Benefit-risk summary table and expert judgment including weighting and valuing	
	Section 2: Overall summaries			Section 5: Benefit-risk summary table and expert judgment including weighting and valuing			Section 6: Visualization	Section 7: Benefit-risk conclusions
Template: Summary section							Benefit-risk summary section	

종합적으로, 지금까지 소개한 주요 유익성·위해성 평가 프레임워크는 <표4>와 같이 비교될 수 있다.⁸⁾

<표4. 유익성·위해성 평가 프레임워크 비교표>

Frameworks reviewed	Core elements							
	Framing the decision	Identifying benefits and risks		Assessing benefits and risks		Interpretation and outcome		
US FDA	Analysis of conditions and unmet medical needs	Clinical benefits, risks		Evidence and uncertainties				Conclusions and reasons, risk management plans
EMA PrOACT-URL	Nature and framing of the problem	Objectives, favorable and unfavorable effects		Alternatives regarding options to be evaluated and the consequences	Trade-offs and benefit-risk balance	Evaluating uncertainty	Effects table and risk tolerance	Consistency of decisions (linked decisions)
BRAT framework	Define decision context	Identify outcomes, extract source data: build value tree	Customize framework: refine value tree	Assess relative importance of different outcomes: weighting or ranking, other stakeholders		Evaluating uncertainty	Display and interpret key benefit-risk metrics and validate results	Decision and communication of benefit-risk assessment
CIRS seven-step framework	Decision context	Building the value tree for all benefits and risks	Rationale for which benefits and risks to be included for benefit-risk assessment	Weighting of benefits and risks	Valuing or scoring of options		Visualization	Expert judgment and risk management
Universal benefit-risk framework	Step 1 Decision context	Step 2 Building the value tree	Step 3 Customizing the value tree	Step 4 Weighting of benefits and risks	Step 5 Scoring the options	Step 6 Evaluating uncertainties	Step 7 Concise presentation of results (visualization)	Step 8 Expert judgment

*참고 : CIRS UMBRA 프레임워크를 기준으로 비교·구성되었음

2. 주요 의약품 규제기관의 유익성·위해성 평가방법

2-1. 미국식약청 (US FDA)⁹⁾

○ 미국식약청의 유익성·위해성 평가 프레임워크 제정 배경

의약품의 시판승인에는 일반적으로 의약품의 유익성이 위해성을 상회하는지 여부를 결정함으로써 평가된다. 이러한 평가에는 근거자료에 따른 정량적 분석 및 정성적 가중치 부여 모두가 포함될 수 있다. 그러나 미국식약청의 이해당사자들 중 일부는 유익성·위해성 평가 시 심사자의 의견이 어떠한 부분에 얼마만큼의 가중 평가가 있었는지 정량적으로 보이지 않기 때문에 평가결과의 명확성 및 투명성 측면에서 개선의 필요가 있다는 주장이 있었다. 그에 반해 정량적 평가

가 오히려 주관적인 평가 방식이라는 의견도 있었다.

따라서 미국식약청은 이러한 논란으로부터 유익성·위해성 평가 체계의 투명성을 개선하고자, 2009년 허가승인의 의사결정 및 제품 관련사항을 총체적으로 검토하는데 사용될 유익성·위해성 평가 표준양식 개발 프로젝트를 시작하였으며, PDUFA(The Prescription Drug User Fee Act) V(회계년도 2013-2017)를 통하여 규제과정에서의 의사결정을 위한 ‘유익성·위해성 평가 체계 개선’ 시행 계획안을 발표하였다.

○ 미국식약청의 유익성·위해성 평가 프레임워크 접근방식

미국식약청의 유익성·위해성 평가 프레임워크는 CDER의 주도 하에 시작되었으며, 다음의 사항을 원칙으로 시작하였다.

- 유익성·위해성 평가체계는 각 규제 의사결정에 맞는 법률, 규정 및 정책적용 범위 안에서 실행되어야 한다.
- 시판 전부터 시판 후까지 의약품 전주기의 모든 규제 의사결정을 도울 수 있어야 한다.
- 유익성과 위해성 요소들에 대하여 중요한 부분들에 집중할 수 있도록 하면서도 통합하여 총괄적으로 보여줄 수 있어야 한다.

유익성·위해성 평가방식을 정성적 또는 정량적으로 접근할 것인지에 대한 많은 논의가 있었지만, 정량적 의사결정 모델 자체에 내포될 수 밖에 없는 주관적 판단과 가정은 규제 당국자의 생각을 명확하게 알고자 하는 입장에서는 오히려 덜 투명한 방식일 수 있으며, 정량적 의사결정 모델은 일반적으로 둘 중 하나를 선택할 경우 가장 적합한 방법으로 평가된다고 판단하였다. 미국식약청은 특정 유익성·위해성 평가 요소들의 정량화가 의사 결정을 돕는 중요 포인트라는 것은 인정하지만 구조화된 정성적 유익성·위해성 평가 프레임워크로도 실현 가능하다고 판단하였다.

미국식약청은 의사결정에 적용된 정보를 가능한한 정량화하여 제시하고, 어떤 정보를 중요하게 판단하여 최종 결론에 이르게 되었는지를 충분히 서술하는 것이 가장 중요하다고 판단하였다.

○ 작업단계 별 중점 진행사항

1) 초기작업(FY 2009-2011)

미국식약청은 평가결과가 공개된 과거 규제 의사결정에 대하여 일반적인 접근방식을 사용한 경우와 구조화된 유익성·위해성 평가 프레임워크를 사용하였을 때의 특성을 파악하였다. 의약품의 전주기 중 어느 시점에서든 발생할 수 있는 유익성·위해성 평가를 다룰 수 있는 평가체계를 만들고자 하였다.

마련된 유익성·위해성 평가체계의 프레임워크는 다음과 같다.

- ‘질병분석 및 현재 사용 가능한 치료제’ 항 :

해당 의약품이 치료하고자 하는 대상질병의 심각도 및 기타 대체 치료법에 대한 요약 자료 및 평가 결과를 제공한다. 이 부분은 검토대상 의약품의 유익성과 위해성의 경중을 따지는데 매우 유용한 정보로서 의사 결정의 맥락을 대표한다.

- ‘유익성과 위해성’ 항 :

제출된 근거자료들의 요약 및 평가결과를 제공한다. 유익성 평가 시 중요 고려사항으로는 부분모집단(subpopulation)에 대한 분석의 적절성 뿐만 아니라 임상시험 결과와 1차 및 2차 평가변수의 임상적 의미가 포함된다. 위해성 평가 시 중요 고려사항으로는 안전성 데이터베이스의 적절성, 유해사례의 심각도 및 가역성, 시판 후 상황에서 선택 가능한 위험 관리 차선책이 포함된다. 유익성과 위해성을 평가하는데 있어 비임상 약리 및 독성시험 자료, 임상 약리자료, 품질관리 및 임상 미생물학을 포함하여 기타 관련성 있는 여러 요소들이 고려된다.

- ‘위해관리’ 항 :

규명된 안전성 우려사항을 경감시키는데 도움이 되거나, 이러한 위해성을 감내하면서 의약품을 사용하는 환자들의 안전한 사용을 보증하는 수단들에 관한 요약 및 평가결과를 제공한다.

이 개별요소에 대하여 다음 두 가지 고려사항이 있다. 첫 번째 고려사항은 불확실성과 함께 지금까지 알려지지 않은 부분을 다루기 위한 가정을 포함하여 확인한 사실들에 대한 부분들로 구성된다. 두 번째 고려사항은 개별 의사결정 요소에 대한 결론들에 관한 사항이다.

• ‘근거자료와 불확실성’ 항 :

유익성과 위해성 평가에 기여한 사실, 불확실성 및 가정에 관한 내용을 제공한다.

• ‘결론과 이에 대한 근거’ 항 :

규제 의사결정에 관하여 근거자료 및 불확실성으로부터 도출된 최종 결론과 이에 대한 논리에 관한 설명을 제공한다.

<표5. 미국식약청의 유익성·위해성 평가 프레임워크>

Decision Factor	Evidence and Uncertainties	Conclusions and Reasons
Analysis of Condition		
Current Treatment Options		
Benefit		
Risk		
Risk Management		
Benefit-Risk Summary Assessment		

‘질병분석 및 현재 사용 가능한 치료제’ 항에는 치료영역에 대한 고려사항 및 다른 의약품과 차별되는 부분에 대한 정보를 제공한다. 치료영역에 관한 정보는 어떤 질병에 대해서든 현재까지 해당 질병에 대해 알려진 사항 및 가능한 모든 치료법에 대한 정보를 담게 된다. 질병 치료제가 변화되거나 해당 질병에 대한 정보가 축적되면 관련 정보는 업데이트 될 수 있다. ‘유익성과 위해성’ 항에서는 제품 특이적 정보를 제공한다 특정 의약품에 관한 상세정보를 확인할 수 있다. 시판 후 유익성과 위해성에 관한 새로운 정보가 확인되면 준주기적 유익성·위해성 평가를 시행하기 위하여 이 부분 또한 업데이트 될 수 있다.

평가 프레임워크의 마지막은 ‘평가 요약서’ 향으로, 중요한 임상적 판단을 포함하여 미국식약청의 입장을 명확하게 설명할 수 있도록 논거와 요점을 정리하여 제시하는 부분이다. 유익성·위해성 관련 정보와 규정에 따른 적합성을 종합하여 도출된 결론에 관하여 설명할 수 있어야 한다. 평가 결과는 주요 근거자료와 불확실성으로부터 도출되며, 질병상태 및 가능한 대체치료제를 감안하여 유익성과 위해성의 경중을 따지게 된다. 또한 시판 후 필요/이행 조건이나 제품설명서나 기타 위해 관리수단의 필요성에 대한 정보도 포함되며, 검토과정에서 의견차이가 있을 경우 그 해결방식과 최종 결정의 변경사항도 언급한다.

2) 파일럿 프로젝트(FY 2012)

후향적 사례연구를 통하여 평가 프레임워크를 개발하였으므로, 파일럿 프로젝트에서는 프레임워크를 CDER 신약(NDA) 검토과정에서 실제 적용해보았다. 유익성·위해성 평가 프레임워크는 과거 규제 의사 결정 내용에 대한 사례 연구결과로부터 도출되었지만, 심사자에게 검토가 필요한 정보의 종류를 안내하는 목적도 가지고 있다. 심사자는 평가 프레임워크에 따라 내용을 신속히 평가할 수 있게 되며 다른 심사자나 책임자의 의견을 추가하여 검토 초안을 쉽게 생성할 수 있다. 단, 평가 프레임워크 작성이 기존의 심사업무와 별도의 추가업무가 아닌 서로 연계·통합되어야 할 것이 요구되었고, 이러한 문제를 해결하기 위한 방안을 검토하였다.

3) 추가적인 평가 프레임워크 개발의 필요성(FY 2013)

시판 전 뿐만이 아니라 전주기적 유익성·위해성 평가를 위하여 시판 후 상황에서의 주요 고려사항을 적용할 수 있도록 추가적인 평가 프레임워크 개발이 요구되었다. 평가 프레임워크에 이미 ‘위해관리’ 항이 포함되어 있기 때문에 REMS 가이드라인과 유익성·위해성 평가 프레임워크는 서로 연계되어 있다고 할 수 있다. 시판 후 고려사항들이 이 평가 프레임워크에 충분히 잘 반영되고 있다고 판단되는

시점에 신규정보에 따른 시판 후 유익성·위해성 심층검토에도 적용할 계획이다.

4) 확대시행(FY 2014~2017)

다음과 같이 유익성·위해성 평가 프레임워크에 대한 단계적 적용계획을 가지고 있다.

Application Group	Fiscal Year
New Molecular Entity New Drug Applications Original Biologics License Applications	2014-2015
Efficacy Supplements for New/Expanded Indications	2016
All Original NDAs	2017

○ 최근 동향 및 PDUFA VI

2017년 9월 열린 미국식약청 유익성·위해성 공개 워크숍에서는 그간 정성적 유익성·위해성 평가 접근방법 외에 일부의 사례에서는 정량적 접근방법이 의사 결정과정의 질적 향상이 가능함을 제시하였다. CBER/OBE(Office of Biostatistics and Epidemiology)의 ABRA (Analytics and Benefit-Risk Assessment)에서는 정량적 유익성·위해성 평가 시 사용 모델이 갖추어야 하는 사항에 대하여 제시하였다. 모델에서 모든 입력값은 불확실성 또는 변동성을 가지고 있을 수 있으며, 불확실성은 이론적으로 데이터를 추가함으로써 줄일 수 있고, 변동성은 고유한 특성임에 따라 모델은 불확실성과 변동성을 가지고 있을 수 있다. 시뮬레이션과 확률분포는 주로 불확실성과 변동성을 나타내는데 사용되고 있어, 유익성·위해성 평가에서는 반드시 민감도 분석을 포함하고, 가능하다면 모델은 외부 데이터셋을 통하여 밸리데이션 되어야 한다고 설명하였다. 정량적 분석은 다량의 데이터를 집중하여 보여줄 수 있고 불확실성과 데이터 간격을 확인시킬 수 있으며 대체가능한 정책과의 비교에도 유용하게 사용될 수 있지만, 불필요한 정보의 취급방법이 필요하고 위해평가모델은 정립된 과학적 이론과 데이터로서의 장점일 뿐, 불확실성이 높을 경우 최선의 결정을

내리는 데에는 명확하지 않다는 점 등의 단점도 설명하였다.¹⁰⁾

앞으로도 규제 의사결정에서의 유익성·위해성 평가강화를 위하여 PDUFA VI 동안 지속적 개발 및 정책반영이 예정되어 있다. 2018년 3월 FY 2018-2022의 계획을 공개하였다. FY 2019에는 전문가, 업계, 환자 등을 포함한 회의가 예정되어 있으며, FY 2020에 신약과 바이오의약품의 유익성·위해성 평가 가이드라인(안)을 발표할 예정이다. FY 2021에는 PDUFA V의 평가사항과 비교한 PDUFA VI의 수행내용을 평가할 것이며, 가능할 경우 관련 MaPPs와 SOPPs의 개정도 수행할 예정이다.¹¹⁾

2-2. 유럽의약품청 (EMA)

○ 유럽의약품청의 유익성·위해성 평가 연구배경¹²⁾

유럽연합(EU) 규정 중 의약품 허가 또는 반려의 결정에 관한 패러다임은 ‘의약품의 품질, 안전성, 유효성 평가’에서 ‘유익성과 위해성의 조화(benefit-risk balance) 평가’로 변화하였다.

이에 따라 유럽의약품청(European Medicine Agency, EMA)은 유익성·위해성 평가에서 관련 데이터가 어떻게 사용되었는지 명확하게 제시할 수 있는 평가방법론을 발전시키고, 이에 따라 평가의 투명성과 일관성, 유익성·위해성 평가에 관한 의사소통을 향상시키고자 2006년에 EMEA-CHMP(Committee for Medicinal Products for Human Use) 워킹그룹을 구성하였다. 2007년에는 인체적용 의약품의 시판허가 평가를 위한 유익성·위해성 평가방법에 대한 Reflection Paper를 마련하였고 2008년에 reflection report를 정식 채택하였다. 이 Reflection Paper에는 두 가지 주요 권고사항이 포함되었다.

- 1) 구조화된 유익성과 위해성의 기준과 가이드스 제시를 포함한 CHMP 평가보고서 양식 중 유익성·위해성 섹션 개정
- 2) 넓은 범위의 정량적 평가 및 반정량 평가도구를 포함한 유익성·위해성 분석 방법론에 대한 추가적 연구수행

이 연구 프로젝트는 의약품의 규제 의사결정을 위한 구조화된 새로

운 접근법을 개발하는 것이며, 유익성과 위해성의 조화에 따른 국민 보건향상을 핵심과제로 삼고 있다.

○ Work Package 1¹³⁾

2009년부터 유익성·위해성 방법론 연구가 진행되었으며, 첫 번째로 유럽연합 국가에서의 유익성·위해성 평가현황과 유익성과 위해성에 대한 핵심 업무인력 인식조사를 실시하였다.

유럽연합 국가 중 5개국(프랑스, 네덜란드, 스페인, 스웨덴, 영국)의 규제기관이 프로젝트에 참여하였으며, 각 국가의 규제기관 조직구조, 접수서류 및 의견수렴 절차, 유익성과 위해성의 정의 및 평가방법 등에 관한 조사가 이루어졌다. 조사결과, 유익성과 위해성의 정의는 조사응답자마다 다양한 의견을 보여주었는데, 유익성에 비해 위해성을 정의하는 데 더 어려움을 나타내었으며 위해성에 대한 정의도 더욱 다양하였다.

이와 같은 유익성과 위해성에 대한 다양한 관점을 아래와 같은 4분할 사고방식으로 포함할 수 있는지 조사하였다. 4분할로 구분된 유익성과 위해성 및 그에 대한 불확실성에 대한 개념은 ‘Guidance for the CHMP Day 80 Assessment Report’ 에 제시된 내용이다.

The EMA's four-fold model of 'benefits' and 'risks'

Favourable effects	Uncertainty of favourable effects
Unfavourable effects	Uncertainty of unfavourable effects

답변자의 대부분은 4분할 사고모형이 유익성과 위해성에 대한 모든 관점을 포함할 수 있다는 것에 동의하였지만, 총 100점을 4분면에 중요도에 따라 점수를 배정하는 것에 대해서는 각 사안 별, 전문분야에 따라 점수를 배정하는데 차이가 있었다.

이러한 결과는 유익성과 유해성의 정의와 관련된 합의가 없기 때문

에 다양한 관점이 발생하는 것으로 판단되었으며, 유익성에 대한 정의는 좋은 것 또는 바람직한 효과에 집중되었지만, 위해성에 대한 해석은 하나로 요약되지 않았다. 위해성에 대한 정의는 4분면 전체에서 확인되었으며 바람직하지 않은 효과, 바람직하지 않은 효과의 불확실성(예, 부작용의 빈도), 바람직한 효과의 불확실성, 바람직한 효과(예, 유익성의 부족 측면)에 속해 있었다.

평가체계에 대해서는 유익성·위해성은 광범위한 토론의 결과로 평가되며, 일부 기관에서는 상위평가자의 주도 하에, 다른 기관들은 그룹 별로 평가에 대한 책임이 있었다. 모든 기관은 허가과정 중에서의 일관성 유지가 중요함을 인지하고 있었으며, 이에 대한 관심을 기울이고 있지만 유익성·위해성 균형 평가를 위한 시스템이나 모델을 활용하고 있지는 않았다.

이와 같은 상황을 고려하였을 때, 유익성·위해성 평가에 있어 규제 적용에 적합한 잠정적인 모델과 도구를 평가하는 다음 단계 프로젝트를 위하여 다음의 판정기준을 마련하였다.

- 논리의 타당성(Logical soundness): 접근법은 일관성이 있어야 하며, 합리적인 사고를 돕고, 다른 대안을 추가하거나 삭제하는 경우에도 관련된 평가결과가 바뀌지 않아야 한다.
- 포괄성(Comprehensiveness): 연속적 또는 비연속적, 정성적 또는 정량적, 객관적 또는 주관적 데이터를 포함한 모든 형태의 데이터를 처리할 수 있어야 하며, 불확실성과 가치판단, 시간선호도, 위험에 대한 입장을 수용할 수 있다.
- 결과 수용가능성(Acceptability of results): 데이터 및 판단의 일관성을 확인할 수 있어야 하며, 결과물은 이해가능하고 해석이 가능하여야 하며, 선택 간 비교를 용이하게 해주는 정량적 형태를 취한다. 접근법은 누구에게라도 해석 가능하며 유익성·위해성을 평가하는데 현실적인 방법으로 여겨져야 한다.
- 실용성(Practicality): 시간적 측면에서 경제적이고 교육 및 사용이 쉬워야 하며, 공식적 또는 비공식적인 규제기관 작업구조에서 적용할 수 있어야 하며, 컴퓨터 작업이 가능하고 소프트웨어 기능

은 그래픽 시각화와 민감도 분석에 명확하고 효과적이어야 한다.

- 생성가능성(Generativeness): 접근법의 결과물은 실질적인 활동과 연결되어야 하며, 추적이 가능하고 유익성·위해성 평가는 공개적인 구조와 합리적 과정의 형태로 전환되며 쉽게 전달되고 이해될 수 있어야 한다.

○ Work Package 2⁶⁾

이번 단계에서는 문헌조사를 통하여 의약품 유익성·위해성 평가에 사용될 수 있는 평가도구를 탐색하고, 의약품 규제과정, 즉 의약품의 허가 전과 후 단계에서의 의사결정과 심사자 입장에서의 유용성이 있는지에 초점을 맞추어 적용 가능성을 살펴보았다.

문헌조사 결과 유익성·위해성 평가 접근법은 크게 정성적 접근법과 정량적 접근법으로 구분할 수 있었다. 정량적 접근법을 적용한다고 하더라도 문제를 구조화하는 프레임워크가 필요하다. 프로젝트팀은 일반적인 의사결정도구인 ProACT에 의약품 허가과정에서 중요하게 고려되는 불확실성과 위해성에 접근하는 세 가지 단계를 결합시킨 ProACT-URL을 규제기관의 의사결정에 적용할 수 있는 일반적인 문제 구조화 방법이라고 판단하였다.

그 외에도 정성적 접근법으로는 PhRMA BRAT, CMR CASS, FDA-BRF(미국식약청 유익성·위해성 평가 프레임워크)이 있으며, 정량적 접근법으로는 시뮬레이션, 모델, 통계, 측정방법(measurement method)의 네 가지 카테고리에 대하여 18개의 접근법이 조사되었다. 정량적 접근법은 WP1에서 도출한 다섯 가지 기준에 따라 평가되었으며, 이를 모두 만족시킬 수 있는 모델은 없으므로 적용 가능한 항목에 대하여 평가를 수행하였다. 종합적인 주요 결과는 다음과 같다,

- 정량적 도구 또는 접근법은 모델을 효과적으로 개발시킬 수 있는 정성적 프레임워크를 필요로 한다. 실제로, 유익성·위해성에 관한 의사결정이 더 간단한 경우에는 질적 접근법만으로도 충분할 수 있다.

- 바람직한 효과 및 바람직하지 않은 효과의 불확실성을 나타내는 개연성과 함께, 바람직한 효과 및 바람직하지 않은 효과의 가치나 효용을 포함시켜 유익성·위해성의 균형을 수치(차이 또는 비율) 상으로 나타낼 수 있을 만큼 충분히 포괄적인 정량적 접근법은 단 세 가지 뿐이었다.
 - Bayesian 통계(Bayesian statistics)
 - 의사결정 수형(decision tree)과 영향/관련성 다이어그램 (influence/relevance diagram)
 - 다기준 의사결정 분석((Multi-Criteria Decision Analysis; MCDA)
- 제한적 범위이지만 각각의 사례에 따라 유용할 수 있는 그 외 다섯 가지 접근법은 다음과 같다
 - Probabilistic simulation (효과의 불확실성에 초점을 맞춘 경우)
 - Markov process, Kaplan-Meier estimator (시간 경과에 따른 건강상태의 변화)
 - QALYs (다양한 건강 지표에 대한 모델링)
 - Conjoint analysis (효과 간 trade-off를 설명하는 경우)
- 바람직한 효과의 크기, 바람직하지 않은 효과의 심각성, 효과의 불확실성, 건강 상태의 변화, 각 단계에서 경과된 시간 및 효과 간의 상쇄 중 하나 이상의 혼재된 특징적인 상황에서는 접근법의 결합이 유용할 것이다.

PrOACT-URL
<p>1) Problem (문제) 문제의 본질과 배경을 확인한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 어떠한 의약품인지(예, 신약 혹은 시판 중인 화학적, 생물학적, 제네릭의약품, 의료기기) - 어떤 종류의 결정이나 권고사항이 필요한지(예, 허가/반려, 제한적 사용) - 이해관계자와 핵심주체가 누구인지 - 문제해결 시 고려해야하는 요소는 무엇인지(예, 치료영역, 충족되지 않은 의학적 요구, 질환의 중증도, 대상 환자군, 개인별 사회적 배경, 치료결과에 대한 시간범위) <p>문제의 틀을 만든다. (예, 주로 불확실성의 문제나 서로 대립되는 다수의 목적에 관한 문제, 또는 이 두 가지가 모두 복합된 문제)</p>
<p>2) Objectives (목표) 달성하고자 하는 전체적인 목적을 나타내는 목표를 확인하고(예, 바람직하 효과를 극대화하고 바람직하지 않은 효과를 최소화한다) 대안을 평가할 수 있는 기준(예, 바람직한 효과와 바람직하지 않은 효과란 무엇인가?)을 개발한다.</p>
<p>3) Alternatives (대안) 기준(예, 허가 전: 신약, 위약, 활성대조약, 허가 후: 치료기간의 제한, 적응증 제한, 일시 중지)에 근거하여 평가할 선택사항(의약품에 대한 조치 또는 의약품 자체)을 파악한다.</p>
<p>4) Consequences (결과) 입수 가능한 데이터를 기초로, 대안이 기준에 입각하여 어떻게 수행되는지를 설명한다(예, 발생 가능한 바람직한 효과와 바람직하지 않은 효과의 크기-정도를 설명한다) 이는 안전성 및 유효성 효과와 같은 중간 결과를 검토하는데 도움이 될 수 있다. 결과는 임상적으로 관련이 있는 영향을 설명한다. 가로 행에는 대안을, 세로 열에는 기준을 기재한 ‘Effect Table’ 을 작성한다. 각각의 칸에 정성적 결과와 정량적 결과에 대한 설명을 기입한다. 본 단계에서는 관련이 있는 경우, 6단계의 불확실성에 대한 근거를 기록하는 것이 유용할 수 있다.</p>
<p>5) Trade-off (상쇄) 바람직한 효과와 바람직하지 않은 효과 간의 균형을 평가한다.</p>
<p>6) Uncertainty (불확실성) 결과와 연관이 있는 불확실성을 염두에 두으로써 바람직한 효과와 바람직하지 않은 효과 간의 균형이 어떻게 변할 것인지를 고려한다.</p>
<p>7) Risk (위해성) 의약품에 대하여 규제기관이 위해성을 대하는 상대적인 중요성(예, 치료영역, 불충분한 의학적 요구, 환자의 의사)을 판단하고, 그에 따라서 바람직한 효과와 바람직하지 않은 효과 간의 불확실성의 균형을 조정한다. 또한, (이해관계자의 위해성에 대한 관점에 따라서) 이해관계자가 위험을 어떻게 인식하는지를 고찰한다.</p>
<p>8) Linked decisions (관련된 의사결정) 과거의 유사한 결정과 이번 결정의 일관성을 검토하고, 본 결정을 내리는 것이 향후 결정에 긍정적 또는 부정적 영향을 미칠 것인지 평가한다. (예, 선례를 만들 것인지, 향후 유사한 결정을 더 용이하게 또는 어렵게 만들 것인지)</p>

○ Work Package 3¹⁴⁾

WP3에서는 WP2에서 평가한 접근법을 사용하여 실제 심사환경에서의 적용 가능성을 확인하기 위하여 5개 국가기관에서 현장평가가 진행되었다. 유익성·위해성 평가 접근법으로 WP2에서 제시된 ProACT-URL 프레임워크가 선택되었으며, 분석도구는 MCDA가 사용되었다. 다음은 프로젝트 평가결과의 예시로, 의약품X의 유익성·위해성 평가과정과 분석도구를 사용한 결과그래프, 불확실성과 위해성을 확인하기 위해 사용된 소프트웨어(Hiview)의 결과물을 요약한 것이다.

○ Problem formulation

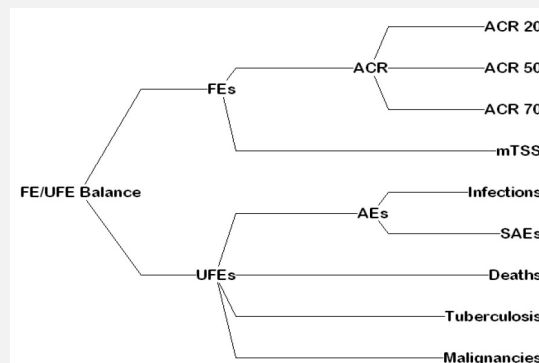
- 합성의약품 또는 생물학적 제제인지, 중증 또는 경증 질환인지, 사망과 같은 잠재적인 중대한 이상반응이 있는지, 성인 적응증의 의약품에 소아 적응증을 추가하는 것인지, 미충족 의료수요가 있는지 등 문제를 확인하고, 바람직한 효과와 바람직하지 않은 효과라는 다양한 목적과 그에 대한 불확실성을 포함하도록 문제를 형성하였다.

○ Alternatives (Options)

- 위약과의 비교가 선택되었다.

○ Objectives and criteria

- 임상시험 결과에서 보고된 바람직한 효과와 바람직하지 않은 효과가 매우 많기때문에 용인할 수 있는 이상반응사례는 제외하고 유익성·위해성 균형에 경미한 영향이 있거나 평가할만한 영향력이 없는 기준은 제외하는 것부터 시작하였다.
- 의미가 있는 바람직한 효과와 바람직하지 않은 효과로 이루어진 가치수형(Effect tree)을 구성하였다. 가치수형을 이루는 각각의 항목에 대한 기준과 측정척도에 대하여 명확하게 정의하였다.



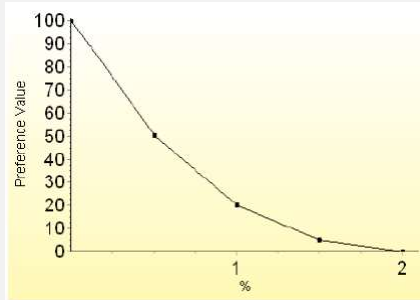
- 수집된 데이터의 범위를 아우를 수 있는 양극단 값을 설정한다. 예를 들어 바람직한 효과에 대해서는 0~100%, 바람직하지 않은 효과 중 이상반응의 경우 0~20%, 중대한 이상반응은 0~5건으로 설정한다. 이는 기준 사이에 상쇄(trade-offs)를 판단하기 위한 의미있는 제한선을 제공하기 위함이다.

○ Consequences

- 제출된 자료 안에서 정성적 자료와 정량적 자료를 제시할 수 있도록 데이터를 구성한다. 응용프로그램에 적용할 수 있도록 기준에 대한 정의, 측정단위와 범위를 설정한다. 이는 대안의 효과를 확인하기 위한 정보를 얻기 위하여 사용될 것이다. 회의과정을 거쳐 의약품X에 대한 다음과 같은 결과표를 완성하였다.

Table 3: The Effects Table for Drug X.

	Name	Description	Fixed Lower [†]	Fixed Upper [†]	Units	Placebo	Drug X 200 mg + MTX	Drug X 400mg + MTX
Favourable Effects	ACR 20	Proportion of patients achieving ACR* 20 at week 24	0	100	%	11.7	58.2	59.6
	ACR 50	Proportion of patients achieving ACR* 50 at week 24	0	100	%	5.8	34.8	36.6
	ACR 70	Proportion of patients achieving ACR* 70 at week 24	0	100	%	2.4	18.8	16.1
	mTSS	Mean amount of progression of joint damage in hands and feet at week 52**	0	10	Change Score±SD	2.8±7.8	0.4±5.7	0.0±4.8
Unfavourable Effects	Infections	Proportion of patients experiencing infections & infestations	70	80	No. per 100 pt-yrs	72.13	79.88	76.62
	SAEs	Proportion of patients experiencing musculoskeletal & connective tissue disorders	25	60	No. per 100 pt-yrs	57.05	28.39	25.88
	Deaths	Proportion of patient deaths	0	3	%	0.15	0.42	0.97
	Tuberculosis	Number of patients contracting tuberculosis	0	30	Number	0	5	28
	Malignancies	Proportion of patients developing at least one malignancy	0	2	%	0.9	1.9	1.4

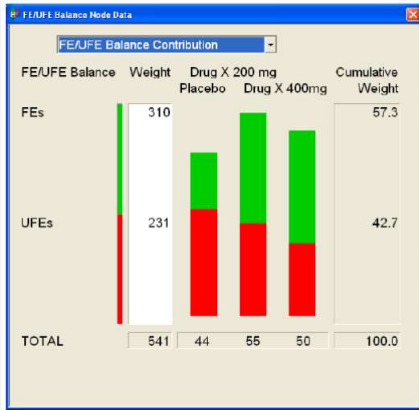


※악성종양 발생 환자비율에 따른 의약품X의 가치 함수

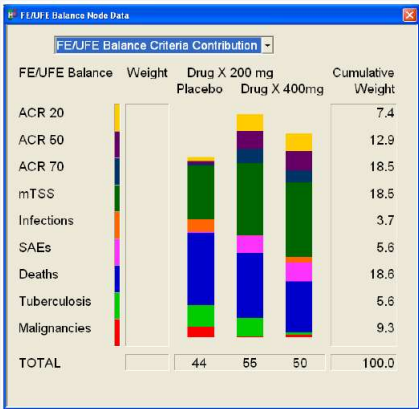
○ Trade-offs

- 모든 선호도 값에 대한 단위를 동등하게 맞추는 스윙가중치법(Swing Weight)을 활용하여 가치수형에 있는 기준에 대한 선호도를 비교 평가한다.
- 각각의 기준에 대하여 0부터 100 사이의 값을 가졌을 때 각 수치의 의미가 얼마나 중요하게 인식될 것인가는 임상적 판단에 의한 것으로, 기준과 기준을 비교함으로써 상대적인 중요성을 판단하는 문제이다. 스윙가중치법은 기준으로 설정한 항목 내에서 수행되며 가장 큰 스윙은 100점에 해당한다. 예를 들어 표에서와 같이 3가지 ACR 기준을 비교하였을 때 3가지 기준 중 건강관련 결과가 좋은 순서대로 ACR70에 가장 높은 가중치를 부여하고 가중치 100을 적용하고, ACR50에는 70, ACR20에는 40을 부여하였다. 3가지 ACR 값의 합계는 210이 된다. mTSS는 ACR과의 사이에서 1:2의 비중을 차지하는 것은 회의를 통하여 도출하였고, 이로써 바람직한 효과의 최종 합계 점수는 310이 되었다. 5개의 바람직하지 않은 효과에 대한 스윙에서 가장 큰 스윙은 사망이며 100점에 해당한다. 이와 같은 방법으로 나머지 바람직하지 않은 효과에서 대해서도 가중치 정도를 판단하였고 총 합은 231이었다. 이로써 바람직한 효과와 바람직하지

않은 효과의 가중치 비는 310 대 231이 되었다. 100점을 총점으로 정규화하면 57.3과 42.7이다. 그리고 마지막으로 100의 가중치를 준 바람직한 효과인 ACR70과 바람직하지 않은 효과인 사망의 기준을 비교하고 토의를 통하여 두 기준이 동등하다는데 동의하였다.



- 200mg과 400mg 용량의 의약품X와 메토트렉세이트 병용요법, 그리고 위약과의 결과에 가중치를 부여하여 선호도 비교결과를 보여준 것으로, 녹색 막대가 길어질수록 유익성이 증가하는 것이며 적색 막대가 길어질수록 안전성이 증가하는 것이다.
- 위약과 400mg 용량 대비 200mg 용량에서 바람직한 효과값이 높았으며 안전성 측면에서도 상대적으로 양호한 결과를 보여주었다.



- 각각의 바람직한 효과와 바람직하지 않은 효과에 대하여 결과를 보여주고 있으며 높은 용량보다 낮은 용량에서 사망과 결핵 케이스가 감소하는 것을 확인할 수 있다.



Figure 5: Difference display comparing Drug X 400mg + MTX with the placebo.

- 녹색 막대는 의약품X를 선호하는 가중치가 부여된 차이의 상대적 크기를 나타낸 것이고 적색 막대는 위약을 선호하는 가중치가 부여된 차이의 상대적 크기를 나타낸 것이다.
- 위약 대비 의약품X, 의약품X의 두 용량(200mg, 400mg) 간 사이의 차이를 보여주는 그래프로, 400mg 용량 대비 200mg 용량에서의 이점을 항목별로 확인할 수 있다.



Figure 6: Difference display comparing Drug X 400mg + MTX with Drug X 200mg + MTX.

○ Uncertainty

- 데이터에 대한 민감도 분석을 실시하였다. 바람직한 효과와 바람직하지 않은 효과에 대한 상대적인 가중치를 변화시키는 것부터 주로 시작한다. 이후 다른 기준에 대한 가중치를 변화시키면서 어떠한 가중치가 유익성·위해성 균형을 가장 적절하게 유지시키는지 산출하기 위하여 컴퓨터 활용 분석이 수행되었다.
- 민감도 분석은 점수 입력과정에서도 수행되는데, 주요 결과에 대하여 신뢰구간 범위를 적용하면 데이터에 대한 긍정적 또는 부정적 전망을 가능하게 하는 기본 케이스 모델의 변화를 가져올 수 있다. 또한 민감도 분석은 미래에 대한 불확실성을 다루는 방법으로도 활용이 가능하다. 바람직한 효과에 대한 평균점수가 과다 추산되었거나 감염을 경험한 환자의 비율이 과소 추산되었을 경우를 판단해보고 싶다면 바람직한 효과의 평균점수의 95% 신뢰구간의 하한값을 입력하고, 특별히 임상적으로 관심이 있는 바람직하지 않은 효과인 감염의 신뢰구간의 상한값을 입력함으로써 예상해볼 수 있다.

그림 5



그림 6

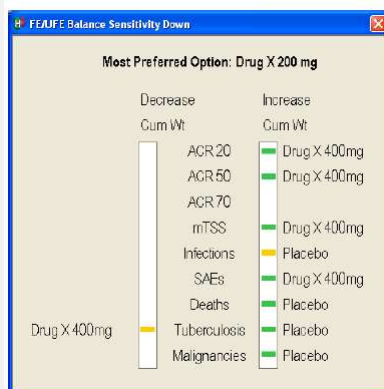


그림 5는 바람직한 효과와 바람직하지 않은 효과 사이가 상쇄되기까지의 범위 안에서는 200mg 용량이 가장 선호되는 것을 보여준다. 그림 6은 특정 기준의 가중치 변화에 따른 민감도 분석결과를 보여준 것으로, 가중치를 크게 변화시킬수록 200mg 용량 의약품이 아닌 다른 의약품(400mg 용량 또는 위약)을 선호하게 되는지를 색깔로 구분하여 보여준다.

○ Risk attitude

- 판단한다는 것은 규제기관, 임상, 환자 등 관련된 사람들 입장에서 위해성에 대한 관점에 따라 다양할 수 있다. 다양한 관점을 가정함으로써 의약품에 대한 다양한 관점들이 전반적인 균형에 얼마나 영향을 미치는지 파악해야 했다. 이는 비선형적 가치 함수 변화나 기준에 할당된 가중치 변화를 포함할 수 있다. 이러한 변화는 다른 집단들에 의하여 감수되어야 하는 위해내성(risk tolerance)을 반영한 모의평가를 가능하게 하였다.

○ Linked decisions

- 각 단계마다 토의하여 분석모델을 구축하였지만 그 과정에서 생각과 판단이 얼마나 일관성이 있었는지와 미래의 의사결정을 위한 명확한 의미가 있는가에 대하여 토의하였다.

이와 같은 프로젝트가 가지는 의미는 과학에 기반한 규제기관의 의사결정을 도움으로써 보다 복잡한 사항들을 다룰 수 있는 능력을 향상시키는 것에 있다. 프레임워크의 역할은 체크리스트라기 보다는 판단을 용이하게 하기 위한 것이며, 판단을 돕기 위한 도구이지 판단을 하도록 하는 것이 아님을 강조하였다. 이러한 프레임워크로서 데이터의 논리적 결과와 임상적 판단에 대해 심사참여자에게 생각을 줄 수 있는 것이며, 컴퓨터의 작업 또한 바람직한 효과와 바람직하지 않은 효과, 입력데이터, 가중치와 가치함수 형성에 대한 판단 등 사람의 판단을 통하여 이루어짐을 언급하면서, 다음과 같은 결론에 도달하였다.

- 유익성·위해성 균형을 평가하는 과정의 가이드로 사용하기 위하여 ProACT-URL 프레임워크를 받아들일 수 있다. 그러나 특정 약물에 대하여 어떻게 프레임워크를 적용할 것인가의 문제는 심사자에게 달려있다.
- 누구나 쉽게 다룰 수 있는 간단한 정량적 모델이 개발되어야 하나, 단순한 모델이 문제의 복잡성을 표현하기에 적합하지 않다면 의사결정 분석과 관련된 소프트웨어를 사용함으로써 조금 더 포괄적인 모델을 개발할 수 있다.
- 정량적 모델링은 단발적 또는 지속적 과정으로서 적용 가능하다.
- 신청인이 정량적 모델을 개발하여 유익성·위해성 균형을 명확히 하도록 격려하고, CHMP 회의에서 정량적 모델을 사용하도록 한다.
- ProACT-URL 프레임워크와 의사결정 분석 모델링에 대한 교육을 제공한다. 교육은 프레임워크와 모델에 대한 개요를 통하여

결과를 이해할 수 있는 정도의 개괄적 내용, 그리고 프레임워크를 사용하고 모델을 개발하여 다른 사람들에게 도움을 줄 수 있도록 하는 집중 교육으로 구분되는 것이 바람직하다.

- 모델을 활용하여 유익성·위해성 평가의 정당성을 용이하게 한다. 피어 리뷰의 모델링 과정이나 모델과의 상호작용은 유익성·위해성 균형에 대하여 깊은 통찰을 할 수 있게 하며, 약물의 효과에 대한 명확한 선호도를 형성하는 데 도움이 될 수 있으며, 특히 EPAR에서 유익성·위해성 평가의 명확한 정당성을 쉽게 마련하도록 도와준다.

○ Work Package 4 및 5¹⁵⁾¹⁶⁾

WP4에서는 앞선 프로젝트 결과를 바탕으로 유익성·위해성 평가 도구 및 프로세스를 개발하였다. 선행연구에서 MCDA가 가장 적절한 도구이며 ProACT-URL 프레임워크가 의약품 유익성·위해성 의사 결정 단계에서 유용한 지침을 제공할 수 있음을 확인한 바 있다. ProACT-URL 프레임워크는 WP2의 연장선으로, 정성적 또는 정량적 모델과 관계없이 유익성·위해성 평가를 위한 프레임워크로서 유용하게 사용될 수 있으며, 상세내용은 하단 표에 따른다.

또한 ProACT-URL 프레임워크의 Consequences항에는 효과표(Effect table)을 마련할 것을 제안하였다. 효과표에는 평가자가 유익성·위해성 평가에 영향을 미칠 것이라고 판단하는 바람직한 효과와 바람직하지 않은 효과가 모두 기술되며, 효과의 정의, 데이터 범위에서 각 효과별 측정단위, 평가약물 및 비교약물에 대하여 가능하다면 신뢰구간을 포함하여 측정값(통합분석 결과값 또는 개별 무작위 임상시험의 결과값)을 제시한다. 표의 마지막 행에서는 평가자가 생각하는 불확실성에 대한 견해를 기술하도록 하였다. 효과표는 유익성·위해성 평가에서 고려된 효과 및 관련 정보에 대하여 보는 사람으로 하여금 쉽게 내용을 확인할 수 있도록 간결한 형태로 제공된다.

MCDA 모델링은 특히 간단한 표현인 경우에 엑셀을 이용하여 쉽게 마련할 수 있지만, 결과의 효과적인 시각효과를 동반한 민감도 분석을 제공할 수 있어야 한다. 이는 주로 의사결정에 특화된 소프트웨어(V.I.S.A, Logical Decisions, Hiview3) 사용이 동반된다. 이와 같은 소

소프트웨어를 사용하여 중첩 막대그래프(Added-value bar), 개별 가중치 차이제시(Difference display), 민감도 분석(Sensitivity analysis) 그래프와 같은 그래픽 디스플레이를 제공할 수 있으며 이러한 형태의 그래프는 결과의 명료성을 증가시키고 정보 전달력을 높일 수 있을 것으로 판단하고 있다.

WP4의 종합결과를 토대로 WP5에서는 효과표에 초점을 맞춘 모의평가 및 교육을 수행하였고, 유익성·위해성 부분에 적용될 효과표의 작성과 관련한 양식과 가이드스를 업데이트 하였다.

○ ProACT-URL 프레임워크

STEP	DESCRIBE	Notes
<p>PROBLEM</p> <p>1. Determine the nature of the problem and its context.</p> <p>2. Frame the problem.</p>	<p>The medicinal product (e.g., new or marketed chemical or biological entity, device, generic). Indication(s) for use. The therapeutic area and disease epidemiology The unmet medical need, severity and morbidity of condition, affected population, patients' and physicians' concerns, time frame for health outcomes. The decision problem (what is to be decided and by whom, e.g., industry, regulator, prescriber, patient)</p> <p>Whether this is mainly a problem of uncertainty, or of multiple conflicting objectives, or some combination of the two, or something else (e.g., health states' time progression).</p> <p>The factors to be considered in solving the problem (e.g., study design, sources and adequacy of data, disease epidemiology, presence of alternative treatments).</p>	<p>Usually it is a mixture of favourable effect size, unfavourable effect seriousness and their uncertainties.</p> <p>Ideally, only factors that make a difference to a decision need be included.</p>
<p>OBJECTIVES</p> <p>3. Establish objectives that indicate the overall purposes to be achieved.</p> <p>4. Identify criteria for a) favourable effects b) unfavourable effects</p>	<p>The aim (e.g., to evaluate the benefit-risk balance, to determine what additional information is required, to assess change in the benefit-risk balance, to recommend restrictions).</p> <p>A full set of criteria covering the favourable and unfavourable effects (e.g., endpoints, relevant health states, clinical outcomes). An operational definition for each criterion along with a measurement scale with two points defined to encompass the range of performance of the alternatives (not just reported measures of central tendency, but also confidence intervals). Considerations of the clinical relevance of the criteria—some are of more concern to decision makers than others.</p>	<p>Establishing two points on each measurement criterion facilitates scaling of the alternatives. Usually, data are reported only for the alternatives considered, but quantitative modelling requires definitions of two points on each measurement scale: e.g., lowest and highest practically-realizable measures. Quantitative weights assigned to the scales are based on considerations of relevance, which may not be documented, in which case the relevant stakeholders or key players can provide the information.</p>

STEP	DESCRIBE	Notes
<p>ALTERNATIVES 5. Identify the options to be evaluated against the criteria.</p>	<p>Pre-approval: dosage, timing of treatment, drug vs. placebo and/or active comparator; the decision or recommendation required (e.g., approve/disapprove, restrict, withdraw). Post-approval: do nothing, limit duration, restrict indication, suspend.</p>	<p>Provide a clear definition of each option.</p>
<p>CONSEQUENCES 6. Describe how the alternatives perform for each of the criteria, i.e., the magnitudes of all effects, and their desirability or severity, and the incidence of all effects.</p>	<p>The consequences separately for each alternative on each criterion (e.g., efficacy and safety effects that are clinically relevant, positive and negative health outcomes), summarised in an 'Effects Table' with alternatives in columns and criteria in rows. Qualitative and quantitative descriptions of the effects in each cell, including statistical summaries with confidence intervals, and references to source data, graphs and plots.</p>	<p>This information rarely appears in one place, so it is necessary to search for the information. If more than one study is reported, are decisions to be based on a single 'best' study or on combined data? Is a meta-analysis available? Can the effects table be populated with the results from several studies? Head-to-head comparisons are not necessarily needed for quantitative modelling. Report missing data. A quantitative model will require judgements of value functions, which express the clinical relevance of the data.</p>
<p>TRADE-OFFS 7. Assess the balance between favourable and unfavourable effects.</p>	<p>The judgement about the benefit-risk balance, and the rationale for the judgement.</p>	<p>A quantitative model will also require judgements of weights associated with the criteria.</p>

STEP	DESCRIBE	Notes
<p>At this point, only issues concerning the favourable and unfavourable effects, and their balance, have been considered. The next three steps are relevant in considering how the benefit-risk balance is affected by taking account of uncertainties.</p>		
<p>UNCERTAINTY</p> <p>8. Report the uncertainty associated with the favourable and unfavourable effects.</p> <p>9. Consider how the balance between favourable and unfavourable effects is affected by uncertainty.</p>	<p>The basis for and extent of uncertainty in addition to statistical probabilities (e.g., possible biases in the data, soundness and representativeness of the clinical trials, potential for unobserved adverse effects)</p> <p>The extent to which the benefit-risk balance in step 7 is reduced by considering all sources of uncertainty, to provide a benefit-risk balance, and the reasons for the reduction.</p>	<p>Incidence data, reported at step 6 in the effects table, provide information relevant to the probabilities of realising the effects.</p> <p>Judgement plays a key role. A quantitative model will explore in sensitivity analyses and scenario analyses (or by explicitly incorporating probability distributions in the model) the effects on the overall benefit-risk balance of all sources of uncertainty.</p>
<p>RISK TOLERANCE</p> <p>10. Judge the relative importance of the decision maker's risk attitude for this product.</p> <p>11. Report how this affected the balance reported in step 9.</p>	<p>Any considerations that could or should affect the decision maker's attitude toward risk for this product (e.g., orphan drug status, special population, unmet medical need, risk management plan).</p> <p>The basis for the decision maker's decision as to how tolerable the benefit-risk balance is judged to be (taking into account stakeholders' views of risk?).</p>	<p>Some idea of the risk tolerance can be inferred from any report of step 9—how the favourable-unfavourable effects balance was affected by uncertainty. Another key role for judgement.</p>
<p>LINKED DECISIONS</p> <p>12. Consider the consistency of this decision with similar past decisions, and assess whether taking this decision could impact future decisions.</p>	<p>How this decision, and the value judgements and data on which it is based, might set a precedent or make similar decisions in the future easier or more difficult.</p>	<p>As all decisions are based not only on evidence, but also interpretations of that evidence that invoke value judgements and beliefs about uncertainty, decision makers may wish to reflect on whether those judgements and beliefs are consistent across similar past decisions, allow future changes and can be defended.</p>

○ 효과표(The Effect Table)

Effect	Short Description	Unit	Treatment	Control	Uncertainties/ Strength of evidence	References
Favourable Effects						
Unfavourable Effects						

Abbreviations:
Notes:

[작성요령]

1. 유의성·위해성 평가와 관련이 있는 바람직한 효과 및 바람직하지 않은 효과들만을 확인할 것
 - 일차 평가변수와 이차 평가변수에서의 바람직한 효과들과 이상반응과 중대한 이상반응에서의 바람직하지 않은 효과들을 모으는데 도움이 될 것이다. 집단 안에서의 기준은 일반적으로 집단 간의 기준보다 훨씬 비슷하다.
2. 효과에 대한 상세한 내용을 제시할 것
 - 비전문가도 이해할 수 있도록 자세하고 충분하게 기술된 자료를 각 주와 참고문헌으로 포함하여야 한다.
3. 측정범위를 정의할 것
 - 범위는 예상결과가 최악부터 최상까지 늘어날 수 있도록 현실적으로 예상되는 측정값을 포함해야 한다.
4. 옵션을 확인할 것
 - 서로 다른 용량의 약물, 위약, 대조약, 강화되거나 제한된 조건에서의 사용을 포함할 수 있다.
5. 데이터를 표시할 것
 - 복수의 임상연구는 분리된 행으로 표시할 수 있지만 통계학적 요약물 제시하는 것이 더욱 유용할 수 있다.(예, 좋지 않은 임상 또는 데이터에서 가능한 편향은 제외함, 통합데이터 또는 각 연구의 표본크기에 비례하여 가중된 간단한 가중평균) 가능하다면 신뢰구간을 표시한다. 만약 추가적인 정보가 전반적인 유의성·위해성 판단에 관련이 있다면, 다른 자료원에서의 데이터는 각주에 표시될 수 있다.
6. 효과의 불확실성을 기록할 것
 - 관련 자료원에 대한 참조가 가능하다면 각 불확실성에 관한 사유에 대한 간단한 설명으로 충분하다.

○ MCDA 모델에 의한 그래픽 디스플레이 가상예시

Table 1: Hypothetical example of graphical displays for Vyndaqel (tafamidis meglumine)																																																							
Drug Information	Added-value bars* (more green, more benefit; more red, safer)	Difference display	Sensitivity analysis (green: robust; yellow: fairly robust; red: not robust)																																																				
<p>Tafamidis meglumine</p> <p>Indication: transthyretin amyloid polyneuropathy</p>	<table border="1"> <caption>B/R Balance Node Data</caption> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>FE</th> <th>UFE</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Talamidis</td> <td>280</td> <td>160</td> <td>54</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>87.3</td> <td>32.7</td> <td>46</td> </tr> <tr> <td>TOTAL</td> <td>490</td> <td></td> <td>1000</td> </tr> </tbody> </table>	Group	FE	UFE	Total	Talamidis	280	160	54	Placebo	87.3	32.7	46	TOTAL	490		1000	<p>drug vs. placebo</p> <table border="1"> <tbody> <tr><td>FE</td><td>NIS Score</td><td>7.7</td><td></td></tr> <tr><td>FE</td><td>mBMI</td><td>3.7</td><td></td></tr> <tr><td>FE</td><td>RR</td><td>3.6</td><td></td></tr> <tr><td>FE</td><td>TTR Stab</td><td>2.0</td><td></td></tr> <tr><td>FE</td><td>TQOL</td><td>0.6</td><td></td></tr> <tr><td>UFE</td><td>Infections</td><td>-1.4</td><td></td></tr> <tr><td>UFE</td><td>Diarrhea</td><td>-1.4</td><td></td></tr> <tr><td>UFE</td><td>Liver Tox</td><td>-6.1</td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td>8.6</td><td></td></tr> </tbody> </table>	FE	NIS Score	7.7		FE	mBMI	3.7		FE	RR	3.6		FE	TTR Stab	2.0		FE	TQOL	0.6		UFE	Infections	-1.4		UFE	Diarrhea	-1.4		UFE	Liver Tox	-6.1				8.6		<p>Most Preferred Option: Tafamidis</p> <p>Decrease Increase</p> <p>Cum Wt Cum Wt</p> <ul style="list-style-type: none"> NIS Score RR TQOL mBMI TTR Stab Infections Diarrhea Liver Tox <p>Placebo</p>
Group	FE	UFE	Total																																																				
Talamidis	280	160	54																																																				
Placebo	87.3	32.7	46																																																				
TOTAL	490		1000																																																				
FE	NIS Score	7.7																																																					
FE	mBMI	3.7																																																					
FE	RR	3.6																																																					
FE	TTR Stab	2.0																																																					
FE	TQOL	0.6																																																					
UFE	Infections	-1.4																																																					
UFE	Diarrhea	-1.4																																																					
UFE	Liver Tox	-6.1																																																					
		8.6																																																					
Abbreviations:	<p>FE: Favourable Effects, UFE: Unfavourable Effects, NIS: Neuropathic Impairment Score, mBMI: Modified Body Mass Index, RR: Percentage of patients with less than 2 points increase in NIS score, TTR: Transthyretin stabilisation, TQOL: Total Quality of Life, Cum Wt: Cumulative Weight</p>																																																						

2-3. 일본 의약품·의료기기 종합기구 (PMDA)

일본 PMDA(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency)의 유익성·위해성 프레임워크는 2008년에 발표한 ‘신약 평가 프로세스에서의 심사자 고려사항’에 따라 운영되고 있다. 동 문서는 유익성·위해성 평가 시 고려해야 할 항목 체크리스트와 요약 중점사항을 포함하고 있으며, 심사보고서에 해당사항을 기술하도록 하고 있다. 또한, 시판 후 단계에서 신약은 8년마다 재평가가 이루어지며 유효성이나 안전성에 우려사항이 있는 경우 평가주기는 짧아질 수 있다.⁵⁾

[평가 시 고려사항]

- 유효성이 명확하게 입증되었는가?
- 관련된 위해성의 요소는 명확하게 확인되었는가?
- 관련된 위해성을 예방하고 억제할 수 있는 효과적인 치료법이 확인되었는가?
- 유익성을 고려하였을 때, 위해성이 중대하더라도 관련된 위해성은 수용가능한가?

[신약 심사평가 흐름도]

Notes regarding the check sheet to summarize important points upon evaluation

- * The check sheet is prepared to clarify and share points for discussion and argument within the review team, and utilize these to organize the rationale for the judgment of approval/non-approval, but the points shown here may not always automatically lead to the conclusion.
- * Put a '✓' against each column. However, since descriptions in each column are only for reference, a checkmark can be put at any position of each column, assuming that an upper position means higher level and a lower position means lower level.
- * A), B), C) are in random order and one can proceed to the next step if everything is confirmed.
- * Besides medical countermeasures, sometimes it is appropriate to consider other measures, such as limiting the prescription only by medical specialists, registration of doctors/patients, restriction of drug delivery and limiting the usage to hospitalized patients, according to the risk and types/degree of the adverse events.

	A) Development concept /design*		B) Reliability assurance*	C) Efficacy*		D) Reproducibility of study results	E) Risk/Benefit**		F) Consideration of serious/rare diseases and social needs
	A-1) Data package	A-2) Study design		C-1) Usage of overseas data	C-2) Efficacy evaluation		E-1) Medical countermeasures for adverse events	E-2) Acceptability of risks in comparison with benefits	
To next step without any concerns	<ul style="list-style-type: none"> In general, required studies have been conducted. In general, required studies have not been conducted, but the studies conducted are enough for a scientific review. 	<ul style="list-style-type: none"> Considering the study objectives, each item in the protocol is appropriate. Part of the protocol is inappropriate but it is not crucial, or, the review can be continued with some amendment. 	<ul style="list-style-type: none"> Data reliability is ensured. Recognized violations are not crucial and the review can be continued with some amendments. 	<ul style="list-style-type: none"> Package consisted only in domestic studies. Overseas study results for review are included. Some overseas studies do not meet the standards for review, but sufficient data from the Japanese population is submitted. 	<ul style="list-style-type: none"> Superiority to placebo or other dosages has been confirmed. For a disease area where the placebo response rate is presumed constant, the non-inferiority against control drugs has been confirmed. Efficacy has been sufficiently confirmed even in an unblinded, uncontrolled study. 	<ul style="list-style-type: none"> There are no discrepancies between the studies and reproducibility of the results have been ensured. Discrepancy has been observed but not critical and it is possible to ensure the efficacy. 	<ul style="list-style-type: none"> Only non-serious adverse events have been observed. Serious adverse events have been observed, but the frequency was low and medical counter-measures are available. 	<ul style="list-style-type: none"> Risks are low, and benefits are shown to outweigh the risks. 	<ul style="list-style-type: none"> Approved if all points within this range are fulfilled.
To be judged in consideration of the severity of the disease, alternative therapy and other items	<ul style="list-style-type: none"> In general, required studies have not been conducted, and the studies conducted are not sufficient for scientific review, but considerations are possible. 	<ul style="list-style-type: none"> Part of the protocol is inappropriate and insufficient for scientific review, but considerations are possible. 	<ul style="list-style-type: none"> Recognized violations are crucial and difficult to amend, but considerations are possible. 	<ul style="list-style-type: none"> Some overseas studies do not meet the standards for review and sufficient data from the Japanese population have not been submitted, but considerations are possible if both are taken into account. Efficacy has not been confirmed but suggestive study results have been submitted. Thus, considerations are possible if common scientific knowledge or overseas study results are taken into consideration. Common scientific knowledge has not been established, but considerations are possible with suggestive study results. 	<ul style="list-style-type: none"> Discrepancies are noted and reproducibility of the results has not been ensured, but considerations are possible. 	<ul style="list-style-type: none"> Serious adverse events have been reported at a low frequency, but no medical counter-measures have been established. Serious adverse events have been reported at a high frequency, but medical counter-measures are available. 	<ul style="list-style-type: none"> Risks are low and efficacy is suggestive but evidence is insufficient. Thus, considerations on benefits/risks are necessary. Strong evidence of efficacy is available, but the risks are crucial. Thus, considerations on benefits/risks are necessary. 	<ul style="list-style-type: none"> If either one point falls under this range, approval or non-approval should be judged considering with the seriousness of the disease, availability of alternative therapy, and other points. 	
Withdrawal	<ul style="list-style-type: none"> In general, required studies have not been conducted, and no scientific investigations have been performed, thus review is impossible to continue. 	<ul style="list-style-type: none"> Part of the protocol is inappropriate and review is impossible even if other factors are taken into consideration. 	<ul style="list-style-type: none"> Review is impossible to continue due to crucial violations. 	<ul style="list-style-type: none"> Review is impossible to continue, because only overseas studies without meeting the standards for review have been submitted. Efficacy has been denied. 	<ul style="list-style-type: none"> Crucial discrepancies have been observed and it was concluded that efficacy was denied. 	<ul style="list-style-type: none"> Serious adverse events have been reported at a high frequency and no medical counter-measures have been established. 	<ul style="list-style-type: none"> Risks are crucial and benefits have not been shown to outweigh the risks. 	<ul style="list-style-type: none"> Withdrawal if any of the points fit within range. 	

2012년에 일본 PMDA는 의약품 규제과학 분야의 향상을 도모하고자 전문가그룹을 구성하였으며, 2013년에는 의약품과 의료기기의 안전성을 확보하기 위하여 약사법을 개정하였다. 개정사항에 따라 신약에 대하여 위해성 관리계획(Risk Management Plan, RMP) 제출이 의무화되었으며, 위해성 관리계획은 반드시 사전 승인되어야 하고 해당 요약사항을 웹사이트에 공개하도록 하였다. PMDA는 현재 시판 후 의약품 위해성 평가를 용이하게 수행하고 안전성 관련 규제 활동사항을 알리기 위하여 환자의 의약품 사용 데이터베이스를 구축하고 있다.¹⁷⁾

제2장. 주요 의약품 규제기관의 유익성·위해성 평가사례 조사

1. 평가사례 조사를 위한 의약품 규제기관 및 의약품 선정

지금까지 미국, 유럽, 일본 의약품 규제기관의 유익성·위해성 평가 프레임워크와 국외동향을 살펴보았다. 일본 PMDA는 의약품 허가심사 시 심사자 고려사항으로 유익성·위해성 평가항목을 문서화하여 운영하고 있었으며, 허가 및 시판 후 재평가 단계에서의 유익성·위해성 평가 장치로 위해성 관리계획을 도입·운영하고 있다. 반면, 미국식약청과 유럽의약품청은 2000년 말부터 본격적인 의약품 유익성·위해성 평가 프로젝트를 수행하였으며, 두 규제기관 모두 정해진 양식에 따라 의사결정 과정을 공개함으로써 심사결과의 투명성과 일관성을 확보하고 이해집단과의 소통능력을 강화하고자 노력하고 있다.

미국식약청은 정성적 프레임워크를 마련하여 신약부터 단계적으로 프레임워크를 적용하여 심사결과보고서에 포함시켜 공개하고 있으며, 정성적 유익성·위해성 평가 프레임워크에 따라 Medical review report에 검토의견을 요약 제시하고, Summary Review report에 최종적인 유익성·위해성 평가결과 요약(Benefit-Risk summary and Assessment)도 프레임워크에 따라 제공하고 있다. 유럽의약품청은 8단계의 ProACT-URL 프레임워크와 유익성·위해성 및 그 불확실성

을 수치로 보여주기 위한 효과표(Effect Table) 양식 및 작성요령을 마련하였으며, 효과표는 유럽 의약품허가보고서 양식에 반영되었다.¹⁸⁾ 결론적으로, 미국과 유럽 의약품 규제기관의 심사결과보고서에서는 정성적인 유익성·위해성 평가 프레임워크에 따른 정보를 확인할 수 있다.

지금까지 다룬 유익성·위해성 평가 프레임워크의 국외동향에 따르면, 국가 차원에서 유익성·위해성 평가방법을 마련하고 의사 결과 과정을 공개하고 있는 국가는 미국과 유럽을 들 수 있으며, 국가 외 기관으로는 CIRS를 꼽을 수 있다. 따라서, 동일한 의약품에 대하여 미국식약청, 유럽의약품청 그리고 호주연방의료제품청의 유익성·위해성 평가 사례와 위해성 완화전략을 살펴보고자 한다. 호주연방의료제품청은 WHO 서태평양지역 국가에 소속되어 있으면서 CIRS와 유익성·위해성 평가 작업을 수행한 경험을 가지고 있다. 다음의 의약품 규제기관들은 모두 심사결과보고서를 공개하고 있으며, 유익성·위해성 평가와 위해성 완화전략 검토의견을 포함하고 있어 심사 사례 비교 국가로서 적합하다고 판단하였다.

심사사례 의약품으로서 다클리주맵, 인유두종바이러스 예방백신, 벤토클락스를 선정하였다. 다클리주맵은 신물질로서 인정되지 않았으나 신약에 준하는 심사자료를 제출하였으며, 약물 작용기전 및 계열 약물의 특성 상 위해성이 예상되어 위해성 완화전략이 임상시험 수행단계에서부터 시험되었고 허가 시 위해성 완화전략으로 설정된 사례이다. 인유두종바이러스 예방백신은 바이오의약품 심사사례로, 벤토클락스는 희귀의약품으로 지정되었으며 신물질 화학의약품 심사사례로 선정하였다. 다음 의약품에 대하여 각 규제기관의 유익성·위해성 평가내용과 완화전략 설정항목을 살펴보고자 한다.

2. 의약품의 유익성·위해성 평가 및 위해성 완화전략 사례

2-1. 다클리주맵 (Daclizumab)¹⁹⁾

다클리주맵은 IL-2 수용체의 알파-서브유닛인 CD25에 선택적으로 결합하는 인간단일클론항체이다. 다클리주맵 성분은 본래 장기이식 시

면역억제제로서 Zenapax[®]라는 제품명으로 승인된 이력이 있으며 현재는 시장에서 철회되었다. 새로운 다클리주맵은 항체의 물질기원(숙주/백터)과 제조공정을 변경하여 고농도 다클리주맵(DAC HYD)을 제조하고 새로운 적응증에 대한 비임상 및 임상시험자료를 갖추어 새로운 품목으로 허가 신청되었다. 신청인은 다클리주맵(DAC HYD)이 물질기원과 제조공정의 변경으로 인한 분자구조가 다름을 강조하면서 신물질의 지위를 주장하였다. 그러나 비임상 측면에서 활성의 차이가 있었지만 동 사항이 임상적으로도 구별될 수 있음을 추정하기는 어려웠으며, 임상적 측면에서는 분자구조의 차이로 인한 임상적 반응(유효성 및 안전성) 차이를 입증하는 자료는 충분하게 제출되지 않아 최종적으로 신물질로 인정되지는 않았다. 그러나 의약품 허가에 필요한 자료는 신물질에 준하여 제출되었으며, 미국, 유럽, 호주에서 Zinbryta[®]라는 상품명으로 허가되었다.

○ 미국식약청

(1) 유의성 · 위해성 평가 심사내용 요약

임상시험을 통한 유효성 근거 고찰사항 요약

대규모 무작위 대조군 임상시험(Study 301)을 통하여 RMS(Relapsing form of Multiple Sclerosis) 환자를 대상으로 한 달 단위 150mg 피하 주사 요법 대비 IFN β -1a에 대하여 1차 유효성 평가변수인 연평균 재발률(ARR)에서 통계적 우월성을 입증하였다. 해당 용량 150mg은 위약 대비 150mg와 300mg 용량에 대한 임상시험을 통하여 150mg에 대한 타당한 근거가 제시되었다. 재발은 EDSS(Expanded Disability Status Scale)와 관련이 있으며, 평균 EDSS 변화는 위약 대비 임상시험과 활성대조군 대비 임상시험에서 평균 1.5점의 변화를 보여주었다. 이러한 EDSS 변화는 적어도 기능 단계수준에서 일시적으로 유의미한 감소를 의미하며, 최소 12주 동안 25%의 환자집단에서 유지되었다. 재발과 관련한 장애의 감소는 임상적으로 상당한 유의성이 있다.

그러나 장기적 장애에서의 유의성은 보여주지 못하였다. Study 301에

서 인터페론 대비 효과의 차이가 통계적으로 유의적이지 않았다. 참고로 인터페론은 위약 대비 장애의 진행 감소에 대한 임상시험을 가지고 있다. 반면 Study 201에서 1년 후 확인된 장애의 감소에서는 명목상으로는 유의적인 결과를 보여주기는 하였지만 임상시험 설계에 분석이 예정되어 있지 않았기 때문에 통계적으로 유의적이라고 할 수는 없다. 기능 측정을 위한 대체분석이 이루어졌는데 다클리주맙 치료에 대한 유익성을 보여주지는 못하였다. 최종 EDSS 점수와 치료 종료 시 베이스라인 대비 점수변화는 채점자 간 변화범위 안에 포함되어 있었으며, 보행거리에서도 치료 종료 시 변화를 보여주지 못하였다. 따라서 장기간의 장애 측면에서 다클리주맙의 치료효과는 제한적이다.

신청 품목의 유익성·위해성 종합평가

유익성·위해성 요약 및 평가
<p>신청인은 재발형의 다발성경화증 환자의 치료를 위한 다클리주맙의 유효성 근거 자료를 제출하였다. 이러한 결론은 2편의 대조군 임상시험(Study 201, Study 301)을 통하여 확인되었다. 해당 임상시험들은 유사한 디자인이었지만 연구기간과 대조군의 설정사항이 주요 차이점이었으며, 1차 평가변수는 주로 사용되는 연평균 재발율로 평가되었다.</p> <p>Study 201에서는 두 가지 용량(다클리주맙 150mg, 300mg)에 대하여 평가되었는데, 1차 평가변수에 대하여 저용량에서는 54%, 고용량에서는 50%의 연평균 재발률 감소를 보였으며, 고용량 설정에 대하여 임상적으로 더 큰 유익성을 기대할 수 없음에 따라 Study 301에서는 150mg 용량만이 선택되었으며, 활성대조군(인터페론 베타) 대비 45%의 연평균 재발률 감소를 보여주었다.</p> <p>지속적인 장애 누적에 대한 영향은 장애 진행 평가변수로 측정되었으며 결과는 명확하지 않았다. Study 201에서는 해당 평가변수가 탐색적 평가변수였으며, 150mg 용량에서의 확인된 장애진행도는 12주와 24주 시점에서 위약 대비 유의적인 변화를 보여주었으며 300mg 용량에서는 효과를 보여주지 못했다. 또한 Study 301에서는 2차 평가변수로 설정되었고 수치 상으로는 활성대조군보다 우월하였지만 통계적으로 유의하지는 않았다.(4% 차이) Study 301의 추가적인 탐색적 분석에서 수치 상으로 유의적 또는 활성대조약보다 선호되는 결과를 보여주었다.</p> <p>전반적으로 1차 유효성 평가변수는 다양한 2차 평가변수, 하위분석, 민감도 분석에서 일관된 결과를 보여주었다.</p> <p>다클리주맙은 유의적인 안전성 문제와 연관되어 있다. 일차적인 이슈는 자가면역</p>

간염을 동반한 간 손상과 면역매개 질환이다. 300mg 다클리주맙을 투여받은 환자가 자가면역 간염으로 인하여 사망하였고, 이후 추가적인 사망은 발생하지 않았다. 일반적으로 자가면역 질환은 약물 작용기전과 관련되며, 중증으로 나타날 수 있다. 각각의 케이스로 발생하는 소수의 이상반응이 있었지만 종합하면 발생빈도는 자주 있었으며, 투여환자의 4분의 1이 경험하였다. 피부과적 반응이 가장 일반적이었으며 감염도 발생하였다.

신청품목의 허가와 관련하여 심사그룹 간 논의가 진행되었으며, 허가된다면 박스 경고(boxed warning)과 REMS가 요구되며, 다른 치료제에 적절히 반응하지 않는 환자를 대상으로 허가할 것에 대한 일반적인 견해가 있었다.

제출된 자료에 따르면 유효성의 근거는 충분하였고 다른 치료제에 반응하지 않는 환자에 대하여 안전성 프로파일은 받아들일 수 있다고 판단되었다. 유익성·위해성 프로파일은 선호되며 허가를 뒷받침한다. 다발성경화증은 심각하면서 생명을 위협하는 상태로 만든다. 개별 환자들은 다양한 의약품에 다양하게 반응하며, 다클리주맙의 생물학적 활성은 그 동안 허가된 다발성경화증 의약품과는 작용기전을 달리 가지고 있다.

단, 장애 진행도 측면에서는 논의사항이 있었으며 허가사항에 반영하지 않는 방법이 논의되었으나, 장애진행도 영향에 대한 자료가 제출되었고, 이러한 정보가 처방의사에게 정보를 제공해줄 것이라고 판단되었다.

또 다른 논의사항으로는, 다클리주맙의 적용 환자군을 기재하는가의 문제였다. 종합적으로 다발성경화증 치료제 중 2개 이상의 의약품에서 적절히 반응하지 않는 환자를 대상으로 결정되었고, 이와 같은 문구는 알렘투주맙에도 명시되어 있는 문구이다. 이미 모든 소아환자군에서 안전하지 않음이 명확하였으므로 소아환자에 대한 연구는 요구하지 않았다.

PMR(Postmarketing Requirement)로서 약물 관련 간손상, 심각한 감염, 면역매개 질환은 중대한 위해성으로 평가되었으며, 간 질환과 피부반응은 잠재적인 위해요소로, 유방암은 위해성의 실마리 정보로 평가될 필요성이 있으며, 임신 중 투여가 미치는 수유, 태아, 유아의 이상반응, 항-의약품 항체생성으로 인한 치료실패는 예상되지 못한 중대한 위해성으로 확인될 필요성이 있다.

PMC(Postmarketing Commitment)로서 원료의약품과 완제의약품의 변동관리를 위한 기준 평가, non-reduced CE-SDS 시험방법 마련 및 추가여부 고려, 완제 중간체에 대한 미생물 spiking 연구와 엔도톡신 회수율 연구가 추가로 요구된다.

시판 후 위해성 관리활동은 REMS를 포함할 것이며, 이는 중대하고 치명적인 간손상과 중대한 면역매개 질환의 위해성에 대하여 유익성이 상회하도록 하기 위함이다. REMS는 의사소통 계획(Communication Plan), 안전사용 보장조치(Elements to assure safe use, ETASU)가 포함될 것이다. ETASU는 자격을 가진 처방의사가 자격

을 가진 약사를 통하여 의약품이 안전사용 조건 또는 해당하는 증명을 갖춘 환자
에게 제공되도록 할 것이다. 또한 환자 개개인은 모니터링 대상에 포함될 것이며
레지스트리에 등록될 것이다.

종합적으로, 신청인은 재발성 다발성경화증을 가진 환자의 치료를 위한 다클리주
맙의 유효성과 안전성에 관한 라벨 기술사항으로서 반영하고자 하는 내용에 대하
여 동의하였다.

	근거자료와 불확실성	결론과 이에 대한 근거
질병분석	재발성 다발성경화증은 재발로 인한 단기 간 장애위험성과 재발 및 신경병성 변화 로부터 불안정하게 회복됨으로 인한 장기 간 장애위험성과 관련되어 있다.	다발성경화증은 재발의 과정과 장기간의 질병 과정을 거치면서 유의적 으로 기능을 손실하는 질환이다. 다발성경화증 은 젊은 성인에게 발생 하여 점차 불능화되는 가능성을 가지고 있다.
현재 사용가능한 치료제	다양한 치료 선택권이 존재한다. 현재 허가된 의약품은 지속적으로 재발을 을 감소시키지만 장기적 불능 측면에서는 지속적인 효과를 가지고 있지 않은 편이다.	추가적인 치료제의 필요 성이 남아있다.
유익성	재발률의 감소가 지속적이다. 장기간 장애도 측면의 감소와 관련성이 있는 근거가 제시되었다.	재발률 감소는 인터페론 베타보다 우수하며, 장기 간 장애도의 감소는 인터 페론 베타와 비교할 만하 거나 우수할 수 있다.
위해성	유의적인 중대한 간손상 위험성이 있다. 유의적인 면역매개 이상반응의 위험성이 있다.	박스경고를 포함하여 명확 하게 정보를 제공하는 허 가사항(라벨)이 필요하다
위해관리	간독성 시판후 조사는 초기 간손상 확인 에 유익할 수 있다. 초기감지 및 치료의 중단은 간독성에 가 역적으로 영향을 미치지 않을 수 있다.	안전성 우려사항은 신중 한 시판 후 위해성 관리 가 요구될 것이며, 신청 품목은 다른 의약품 적 용을 시도한 후에 적절 하게 사용될 것이다.

(2) 위해성 완화를 위한 조건 및 제한 요약사항

① 안전성 우려사항

- 간손상, 면역매개 이상반응, 피부과적 반응

② 위해성 평가 및 완화전략(REMS)

REMS는 다클리주맙과 관련한 간손상과 자가면역 질환의 위해성을 최소화하기 위함이다.

의사소통 계획(Communication Plan)

의사소통 계획은 ETASU 프로그램의 적용을 돕기위하여 의료제공자에게 전달되는 서신(REMS Program Letter to Healthcare Providers)을 포함한다. 서신을 받게될 대상자들은 최근 2년 동안 적어도 한번 이상 다발성경화증 치료와 관련한 처방을 한 의료제공자이며, 편지 서신을 보내고, 반송된 경우 이메일로 서신을 다시 보낸다.

서신에는 REMS로 다루고자 하는 위해성, 의료제공자 교육을 위한 요건, 이상반응보고의 중요성이 포함된다.

ETASU A(Prescriber certification)

의약품 처방의사 증명을 보조하기위 한 REMS 요소는 다음과 같다.

- REMS 프로그램 개요: 해당 처방의사와 약사에게 REMS 프로그램으로서 처방의사, 약사, 환자의 등록이 필요함을 알리고, 프로그램이 운영되는 방식과 각 이해관계자들(의사, 약사, 환자)이 수행해야 하는 각각의 요구사항이 있음을 알린다.
- REMS 프로그램 처방의사 교육: 처방의사는 전문의 교육 슬라이드 내용을 숙지하고 평가에 응해야 한다. 관련 교육내용에는 자가등록, 환자의 등록, 필요한 모니터링 요구사항을 수행할 것에 대한 증명, 환자 설명서를 사용한 환자상담, 지갑카드, 치료기간 중 90일마다 환자상태 양식(patient status form)을 제출하고 치료종료 후 6개월까지 동 사항을 진행하여야 한다.
- REMS 프로그램 처방의사 등록양식
- REMS 프로그램 처방의사 숙지사항 평가
- REMS 프로그램 환자 등록양식
- REMS 프로그램 환자상태 양식: 양식은 간손상이나 면역매개 질환의 발생 보고에 사용될 것이며, 등록된 환자를 위하여 등록된 처

방의사에게 양식이 제공될 것이다.

- REMS 프로그램 환자 가이드: 처방의사는 다클리주맙 요법을 시작하기에 앞서 환자와의 상담을 위하여 환자 가이드를 사용한다. 환자가 이해하기 쉬운 용어로 작성되었으며 치료, 징후, 이상반응 증상과 관련한 위해성에 관한 정보를 제공하게 된다.
- REMS 프로그램 환자 지갑카드(Wallet card): 의료적 집중과 모니터링이 요구되는 위해성, 징후, 이상반응 증상을 상기시키기 위함이다. 또한 처방한 의사의 연락처도 포함한다.

ETASU C(Pharmacy certification)

다클리주맙은 내원환자와 외래환자 모두에게 해당될 수 있다. 관련 약사는 REMS 프로그램에 등록되어 자격을 갖추어야 하며, 교육자료를 숙지하고 등록된 환자에게 조제하여야 한다.

- REMS 프로그램 약국등록 양식
- REMS 프로그램 홈페이지: 관련한 자료들은 해당 홈페이지에 게재되어 있으며 다운로드 가능하다.

ETASU D(Documentation of safe use conditions)

REMS에 등록된 환자에게만 조제되고 투여되어야 하며, 위해성과 모니터링 요구사항에 대하여 처방의사와 상담을 받는다.

ETASU E(Patients will be subject to certain monitoring)

처방의사는 REMS 프로그램 환자상태 양식에 따라 초기시점과 매달 모니터링 요구항목을 제출하게 되며, 품목신청인은 모니터링에 응할 것을 모든 환자에게 매달 상기시킨다.

ETASU F(Each patient using declizumab is enrolled in a registry)

모든 환자는 REMS 프로그램에 등록하여야 하며 환자 레지스트리에 포함되는 것에 동의하여야 한다.

관리운영 시스템(Implementation system)

동 시스템은 의약품의 분배와 적용에 관한 절차와 과정을 의미한다. 분배, 환자 모니터링/평가, 수정활동과 관련한 대상자들의 자격과 적합성을 검토하며, REMS에 등록된 환자와 처방의사 현황자료 관리기

관, 등록된 환자를 위한 매달 리마인더 시스템 수행기관이 포함된다.

(3) 시판 후 관련(Postmarketing)

- 시판후 위해성 관리활동은 REMS(Risk Assessment and Risk Mitigation)를 포함한다.

- 소아 연구는 위험성이 알려져 있으므로 요구되지 않는다.

- Postmarketing Requirement (PMR)

약물 관련 간손상, 심각한 감염, 면역매개 질환은 중대한 위해성으로 평가와, 간 질환과 피부반응은 잠재적인 위해요소로, 유방암은 위해성의 실마리 정보로 평가될 필요성이 있으며, 임신 중 투여가 미치는 수유, 태아, 유아의 이상반응, 항-의약품 항체생성으로 인한 치료실패는 예상되지 못한 중대한 위해성으로 확인이 요구된다.

- Postmarketing Commitment (PMC)

원료의약품과 완제의약품의 변동관리를 위한 기준 평가, non-reduced CE-SDS 시험방법 마련 및 추가여부 고려, 완제 중간체에 대한 미생물 spiking 연구와 엔도톡신 회수율 연구의 제출 의무가 있다.

(4) 라벨(Labeling)

신청인은 라벨의 변경사항에 대하여 모두 동의하였다.

- 용법용량 중 다클리주맙 투여 시작과 중단에 있어 실험실적 항목 모니터링을 수행할 것을 권고하며, 이는 간독성의 위해성 최소화를 위하여 필요하다.

- 안전성 정보로서, 특별 경고표시(Boxed warning), 투여금지 또는 경고 및 주의사항에서,

- 특별 경고표시에 잠재적으로 치명적인 간독성, 면역관련 사건을 포함할 것으로 권고한다. 중대하며, 인과관계가 있는 이상반응이 발생하였으며, 처방 결정과 환자 관리를 위하여 적용한다.

- 이전에 간 질환 또는 간손상이 있거나, 자가면역 간염 이력 또는 간을 포함한 기타 자가면역 상태, 다클리주맙에 과만반응 이력이

있는 환자는 투여금기이다.

- 다음 사항을 경고 및 주의사항에 포함한다.

; 피부반응, 급성 과민반응, 다발적 기관(multi-organ) 과민반응, 감염, 우울 및 자살, 유방암, 림프절증

○ 유럽의약품청

(1) 유의성·위해성 평가 심사내용 요약

치료환경

- 질병 또는 상태

다발성경화증은 중추신경계의 만성적인 자가면역 및 신경병성 질환이며, 염증, 탈수초화, 신경손실의 특징을 가지고 있다. 다발성경화증은 전 세계적으로 약 250만 명으로 집계되며 주로 젊은 성인에서 신경장애의 가장 일반적인 원인이기도 하다. 주로 20세에서 40세 사이에 진단되고 남성보다 여성에게서 2배 높게 발생한다. 재발성 다발성경화증(Relapsing Multiple Sclerosis)은 가장 일반적인 임상적 상태이며, 최소 2개 이상의 신경계 이상 경험이 나타나야 한다. RMS 환자들은 신경계 기능손실 에피소드(재발, 악화, 또는 침범)를 경험하며 며칠에서 몇 주, 간헐적으로는 몇 년 동안 지속된다. 전형적인 증상으로는 약화, 청력손실, 시력손실 및 불균형이 있다.

임상적인 재발과 장애진행의 예방은 중요한 치료적 유의성으로 알려져 있다. 임상적 재발은 일상생활의 주요기능을 손상시키며 빈번하게 입원으로 이어진다. 효과적인 치료없이 RMS 환자 중 절반은 진단 받은 후 15년 안에 걷는 것이 불가능해지며, 절단 이상은 질병과 관련한 동반질환으로 사망에 이른다.

- 사용가능한 치료제 및 대체치료법

다발성경화증의 치료는 증상치료(예, 스테로이드)과 DMT(disease-modifying therapy)가 있다. 이러한 치료제는 유의성, 안전성, 내약성, 편리성 측면에서 가치를 교환하기가 어려운 실정이며, 환자들을 위

한 치료적 균형을 향상시키기 위하여 치료적 선택의 기회를 제공하는 것이 필요하다. 주로 사용되는 RMS에서의 DMT는 인터페론 베타와 글라티라머 아세테이트가 있으며, 의약품에 따라 근육 또는 피하 주사로 투여되고 매주 또는 1주일에 7번 투여되기도 한다. 이와 같은 의약품은 안전성과 유효성 측면에서는 널리 알려져 있지만 많은 환자들은 심각한 다발성경화증 진행을 계속 경험하고 있다. 또한 인터페론 베타의 경우 감기증상과 같은 이상반응, 글라티라머의 경우 지방위축과 주사부위 병변소견을 보이기도 한다.

이 외에도 RRMS(relapsing-remitting multiple sclerosis) 환자를 위한 경구용 DMT가 허가되어 있으며, 디메틸푸마레이트, 핀골리모드, 테리플루노마이드가 있다. 동 의약품군은 경구용으로 개발됨에 따라 투여가 수월하지만 매일 복용하여야 하고 일부 환자에게는 내약성이 나타나지 않기도 한다. 또한 여타 RMS 의약품과 같이 이상반응을 가지고 있는데, 디메틸푸마레이트의 경우 림프구 감소증, 핀골리모드의 경우 서맥, 방실전도 차단, 황반부종이 있으며, 테리플루노마이드의 경우 간독성과 림프구 감소증이 있다. 바이오의약품의 경우 나탈리주맙이 있는데 효과는 좋지만 진행성 다초점 백질뇌병증(Progressive multifocal leucoencephalopathy, PML)¹⁾의 위험성과 관련이 있으며 이에 따라 일부 지역에서는 2차 치료제로 구분되어 있다. 알렘투주맙은 인터페론 베타와 비교 시 우월한 유효성을 가지고 있지만 심각한 혈소판감소와 신장해의 위험성을 가지고 있다. 미토잔트론의 경우 약물 축적으로 인한 심장독성이 있어 3차 치료제로 구분되었다.

따라서 대체치료법에 대한 필요성은 존재하며, 다발성경화증 치료에 대한 표준지침에 대한 우월한 유효성을 가지면서, 투여의 횟수 측면에서 장점이 있고 위해성에 대하여 관리가 가능한 의약품에 대한 요구가 있다.

1) 진행성 다초점 백질뇌병증은 JC(존 커닝햄) 바이러스 감염(크로이츠펠트-야콥병과는 무관)으로 발생한다. JC 바이러스는 유년기에 감염되기도 하며, 대부분의 성인은 JC 바이러스에 감염되어 있으나 질환으로 발전하지 않는다. 이 바이러스는 비활성화 상태를 유지하다가 불명확한 원인(약해진 면역계 등)으로 인하여 재활성화되면서 증식을 시작한다. 따라서, 이 질환은 여러 가지 질환(백혈병, 림프종 또는 AIDS 등)이나 면역계를 억제하는 약물(면역억제제) 또는 면역계를 조절하는 약물(면역조절제)로 인하여 면역계가 쇠약해진 환자에게 주로 발생한다. 이러한 면역계 약물에는 이식 장기의 거부 반응을 막기 위해 사용되는 약물이나 암 또는 전신성 홍반루푸스(루푸스)나 다발성경화증과 같은 자가면역 질환 치료에 사용되는 약물이 있다. 나탈리주맙 및 리툽시맙과 같은 단클론항체도 이러한 약물에 속한다. MSD 일반인용 웹사이트(<https://www.msmanuals.com/ko/홈>) - 진행성 다초점 백질뇌병증항 참조

바람직한 효과

다클리주맙의 유효성에 대하여 2편의 무작위, 이중맹검, 대조군 3상 핵심임상시험이 제출되었다. Study 201은 위약대조로 수행되었고 Study 301은 다발성경화증(MS)의 표준치료요법인 IFN β -1a에 대하여 수행되었다. 2편의 임상에서 임상적 측면과 자기영상, MS 환자보고 질의 응답 결과에서 모두 지속적인 치료효과를 보여주었다. 또한 치료효과는 3년까지 유지되었다. 두 임상시험에서 재발을 경험한 광범위한 RRMS (relapsing-remitting multiple sclerosis) 환자가 모집되었다. 두 임상에서 1차 유효성 평가변수는 연평균 재발률(annualized relapse rate)이었고 위약 대비 54%, IFN β -1a 대비 45%의 감소를 보였다. 재발률은 1년을 넘은 시점에서 Study 201과 Study 301에서 각각 0.211, 0.249로 나타났으며 1년 차 시점에서는 Study 201과 Study 301에서 각각 0.096, 0.094로 나타났다. 또한 새로 발생하거나 확대된 T2 병변소견에서 Study 201에서는 1년 시점에 위약대비 70%가 감소하였으며 Study 301에서는 2년 시점에 IFN β -1a 대비 54%가 감소하였다. 가돌리늄 조영영상과 T2 병변부피, T1 병변개수와 부피에서도 좋은 효과를 나타내었다.

두 핵심임상시험에서 확인된 장애도 위험(the risk of confirmed disability)의 감소를 입증하였는데, Study 201에서는 위약대비 57% 감소(12주 차)와 76% 감소(24주 차)가 확인되었고 Study 301에서는 표준요법 대비 16% 감소(12주 차)와 27% 감소(24주 차)가 확인되었다. Study 301에서 확인된 장애진행은 12주 차에서 35%, 24주 차에서 24%가 확인되었는데, 이는 표준요법에서 다클리주맙보다 2배 높게 나타났으며, 임상시험 전체적으로 장애진행이 확인된 환자 수는 736명이었는데 해당 임상시험(Study 301)에서는 67명으로 작은 분율을 차지한다. 또한, 이차진행성 다발성경화증(SPMS)을 포함한 모든 형태의 재발성 다발성경화증(RMS)에서 긍정적인 효과를 보여주었다. 2편의 핵심임상시험에 포함된 SPMS 환자 수와 시험기간은 적절하였으며 지속적인 장애진행의 예방 측면에서도 표준요법보다 더 좋은 효과를 나타내었다. MS의 형태에 대하여 다클리주맙의 유효성은 활동성 MS 약 40%, 약한 활동성 MS는 약 60%가 포함되었다. 효능효과의 ‘다발성경화증의 재발형’의 측면에서 다양한 스펙트럼의 MS 환자를 포함했다는 점은 중요하게 고려되었다.

바람직한 효과의 불확실성과 제한점

임상시험 기간을 넘어선 연간평균 재발률의 외삽은 중요한 불확실성으로 남아있다. 이는 SPMS가 진행되는 상황에서 각 환자에 대한 결과는 알 수 없다. 또한 비 재발성 다발성경화증(non-RMS)를 넘어서는 유효성은 논의되기는 하였으나 유효성의 크기나 기간에 대하여는 여전히 불확실성을 가지고 있다. 시간단위 당 새로운 병변의 수는 이미 알려진 평가변수이기는 하나, 각 환자에 따라서 새로운 병변의 위치가 매우 중요하다.

장애정도는 EDSS를 사용하여 측정되었는데, 이 평가 틀은 장애정도를 평가하기 위한 것이 아닌 상해정도를 평가하는 틀이다. 그럼에도 불구하고 EDSS로 측정된 상해와 장애 간의 관련성은 타당해 보이는 점도 가지고 있다.

바람직하지 않은 효과

간 아미노전이효소 수치 증가, 간 손상, 피부반응, 감염, 우울증을 포함한 중대한 위해성이 나타났다. 이러한 위해성은 임상시험 과정에서 모니터링하고 위해성을 감소하기 위한 전략을 적용하고 시범 수행되었다. 가장 빈번한 위해성은 일시적이고 무증상적인 ALT/AST의 증가였으며, 이는 점차 해결되거나 치료 중단으로 해결되었다. 발생 빈도수는 낮지만 혈장 아미노전이효소와 빌리루빈의 동반 상승의 특성을 나타내는 간 손상이 확인되었다. 이러한 이상반응은 다클리주맙의 투여중단이나 다른 치료로서 해결되었다. 아미노전이효소의 비정상 수치는 단회 투여로 심각한 상태가 되거나 이상반응이 지속되지는 않았고, 반복적인 투여에서 치명적인 자가면역성 간염 사례가 1건 있었다. 치료중단은 이상반응 심각도의 한계상황 조정에 적절하였다.

일반적인 피부과적 이상반응은 피부염, 습진, 발진이었으며, 대부분 피부연고나 스테로이드 요법, 치료중단으로 관리가 가능한 수준이었다. 일부에서는 심각한 사례가 발생하였으며, 지연성 과민반응의 특성을 가지고 있었다. 시간이 지나면 이상반응은 일반적으로 영구적인 손상없이 해결되거나 점차 회복되었다.

감염은 주로 상기도 감염, 요로감염, 바이러스성 감염이었으며, 다클리주맙을 사용하는 동안 발생하였지만 대상자의 면역시스템의 기능은 보존되었다. 전반적으로 표준 치료요법으로 관리가 가능하였으며 감염으로 인하여 치료를 중단한 사례는 1% 미만이었다.

다클리주맙 투여군에서 6명이 자살성향을 보였다. 다클리주맙 치료에 따른 우울증 이상반응이 확인되었으며, 이는 안전성 고려사항으로 확인되어 위해성 완화활동에 반영되었다.

전반적으로 다클리주맙의 안전성 프로파일은 혈장 아미노전이효소 상승, 간 손상, 피부과적 반응, 감염, 우울증이었다. 다클리주맙의 면역계조절 영향과 관찰된 이상반응 경향에 근거하였을 때, 면역 관련 작용기전이 이러한 반응들과 연관되어 있다. 이러한 위해성의 조기 확인과 관리가 임상시험 중에 전문가들과 함께 논의되었다. 이러한 과정들은 임상적 적용상황으로 전달될 수 있으며 처방 시 가이드라인을 제시할 수 있다. 전문의와 환자를 대상으로 한 적절한 교육과 임상적 감시와 함께, 위해성의 발달 조기진단과 관심, 표준 진료요법, 치료중단으로서 위해성은 관리될 수 있다.

바람직하지 않은 효과의 불확실성과 제한점

치료 시작단계에서 발생이 더 많음에도 간 부전의 위해성은 환자 유지용량 단계에서도 제거되지 않았다. 중대한 피부과적 이상반응도 빈번하였고 반복적인 스테로이드 사용이 요구됨에 따라 피부 습진이나 장기적인 이상반응으로 진행되기도 하였다. 인터페론과 비교하면 감염의 증가가 연관되어 있다. 심각하거나 손상을 가져오는 감염의 위해성은 시간 의존적이다. 따라서 위해성은 치료기간에 따라 증가할 것이다. 진행성 다초점 백질뇌병증(Progressive multifocal leucoencephalopathy, PML) 사례는 없었지만, 중대한 림프구 감소(응급한 PML 위해요소임)가 일부 환자에서 발생하였다.

효과표(Effect Table)

Effect	Short Description	Unit	Treatment daclizumab 150 mg	Control Placebo	Control IFN β-1a 30 µg	Uncertainties/ Strength of evidence	Refs
Favourable Effects							
ARR	Relapses per year	Rate	0.211 (0.15, 0.29)	0.458 (0.37,0.57)	-	The effect is robust, supported by sensitivity and subgroup analyses	1
		Rate	0.212 (0.19, 0.24)		0.393 (0.35, 0.44)		2
12-week SDP	Estimated proportion with 12-week sustained increase in EDSS (W52)	%	0.059	0.133	-	Hazard ratio=0.43 (0.21, 0.88) Effect is statistically and clinically significant	1
	Estimated proportion with 12-week sustained increase in EDSS (W96)	%	0.120	-	0.143	Hazard ratio=0.84 (0.66, 1.07) Trend was positive but not statistically significant with the prespecified analysis	2
24-week SDP	Estimated proportion with 24-week sustained increase in EDSS (W52)	%	0.026	0.111	-	Hazard ratio=0.24 (0.09, 0.63) Effect is statistically and clinically significant	1
	Estimated proportion with 24-week sustained increase in EDSS (W96)	%	0.092	-	0.121	Hazard ratio=0.73 (0.55, 0.98) p=0.0332 Effect is statistically and clinically significant	2
T2 hyperintense lesions	New or newly enlarging T2 hyperintense (W52)	Adjusted mean	2.42 (1.96, 2.99)	8.13 (6.65, 9.94)	-	Percent reduction=70.2% p<0.0001	1
	New or newly enlarging T2 hyperintense (W96)	Adjusted mean	4.31 (3.85, 4.81)	-	9.44 (8.46, 10.54)	Percent reduction=54.4% p<0.0001	2
Gd-enhancing lesions	Adjusted mean number of new Gd lesions (week 8 to 24)	Adjusted mean	1.46 (1.05, 2.03)	4.79 (3.56, 6.43)	-	Percent reduction=69.5% p<0.0001	1
	Adjusted mean number of new Gd lesions (W96)	Mean	0.4	-	1.0	Odds ratio=0.25 (0.20, 0.23) p<0.0001	2

MSIS-29 physical score	Percentage of subjects with a significant worsening at Week 52	%	20.4	31.6	-	Odds ratio=0.56 (0.35, 0.88) P= 0.0125	1
	Percentage of subjects with a significant worsening at Week 48	%	17		20	Odds ratio=0.83 (0.65, 1.06) P= 0.1329	2

Unfavourable Effects							
Hepatic events	Incidence of hepatobiliary events	%	3%	2%		SOC	1
		%	16%	-	14%	SMQ	2
Elevated liver enzymes	Elevation > 5 ULN	%	4%	<1%	-	Increased risk over comparator. Monthly monitoring required up to 4 months after treatment is stopped	1
		%	6%	-	3%		2
CD4 count	Number of subjects with post-baseline value <400 cells/mm ³	N (%)	186 (22)		141 (17)	The decrease in CD4 is more pronounced with daclizumab than with IFN β-1a	2
	Number of subjects with post-baseline value <200 cells/mm ³	N (%)	20 (2)		10 (1)		2
Infections	Incidence of infections	%	50%	44%	-	Increased incidence over IFN β-1a	1
		%	65%	-	57%		2
Cutaneous reactions	Incidence of cutaneous reactions	%	18%	13%	-	Increased over placebo	1
		%	37%	-	19%		Increased over IFN β-1a
Depression	Incidence of depression	%	7%	3%	-	SMQ Increased over placebo	1
		%	11%	-	10%		SMQ

Abbreviations: ARR: Annualized Relapse Rate; SDP: sustained disability progression; MSIS (29): Multiple sclerosis impact scale physical score; Refs: References; W: week; ULN: upper limit of normal.

Notes: 1: study 205MS201; 2: study 205MS301

유익성 · 위해성 평가 및 고찰

- 바람직한 효과와 바람직하지 않은 효과의 중요성

RMS 환자를 위한 치료적 선택에 있어 현재 치료요법과는 구분되는 몇가지 요소들이 확인되었다.

- 다클리주맙은 IL-2 신호체계 조절과 관련하여 메카니즘이 규명된 첫 번째 다발성경화증 치료제이다.
- 다클리주맙은 IFN β -1a보다 월등한 유효성을 가지고 있으며, RMS 임상연구 집단을 통하여 넓은 범위에 대한 유효성을 입증하였다.(진료이력, MS 염증활동 정도, EDSS 범위, MS 활동성에 따른 하위집단 분류)
- 다클리주맙은 한 달마다 피하투여하는 첫 번째 허가의약품이다.

의료진들에게는 작용기전에 따라 RMS 환자에게 다르게 사용할 수 있도록 선택의 범위를 넓혀주었다는 유익성이 있다. 또한 다른 MS 치료제에 대하여 위해환자군(나탈리주맙의 경우 JCV 양성환자, 핀골리모드의 경우 심장질환 환자)으로 알려졌으나 높은 유효성이 필요한 활동성 MS 환자들에게는 대체치료제의 선택권을 줄 수 있으며, 장기간 면역억제에 대하여 우려하는 환자나 잠재적으로 비가역적 요법의 사용을 원하지 않는 환자들에게 대체치료제로 제공될 수 있다. 단, PML의 위해성에 대하여 정보가 없음을 인지시켜야 한다. 또한 낮은 활동형 MS 환자에게도 또한 높은 활동형 MS 환자에서 보여준 유익성을 기대할 수 있다.

- 유익성과 위해성의 균형

다클리주맙은 재발성 다발성경화증(RMS) 환자에게서 통계적이고 임상적으로 효과적인 자료를 보여주었다. 임상과 MRI로 보여준 치료효과는 3년까지 수행한 몇가지 임상시험에서 보여주었으며 1년 넘어까지 치료유지의 유익성이 평가되었다. 가장 심각한 이상반응은 간 손상, 간수치 상승, 감염, 피부과적 반응과 우울증이였다.

간 손상과 간수치 상승의 위해성은 명확하며, 매달 간수치를 모니터링하는 것이 치료과정에서 요구되며, 이는 의약품정보로 제공되어야 한다. 백혈구수치 모니터링과 결핵환자에 대한 경고문구 또한 의약품정보에 포함되어야 하며, 제출된 위해성 완화전략은 적절한 것으로 판단되었다.

승인을 위한 권장사항

CHMP의 품질, 안전성, 유효성 심사 결과에 근거하여, 다발성경화증의 재발형을 가진 성인에 대한 치료로서 유익성·위해성 균형은 바람직하다. 따라서 다음과 같은 조건으로 허가하는 것이 권장된다.

① 공급 및 사용에 대한 제한 및 조건

제한된 처방에 따른 전문의약품 (제품설명서 4.2 참조)

② 정기적 안전성 보고(Periodic safety update reports, PSUR)

이 제품의 정기적 안전성 보고서는 Directive 2001/83/EC의 Article 107c(7)에 따른 EURD 리스트 및 유럽 의약품 웹 포털의 후속 업데이트에 등록되어야 한다. 판매권자는 첫 정기적 안전성 보고서를 승인 후 6개월 이내에 제출하여야 한다.

③ 의약품 시판허가를 위한 제한 및 조건

- 위해성 관리계획: 약물감시 활동(Pharmacovigilance)과 RMP에서 언급한 세부사항을 이행한다.

- 추가적인 위해성 완화 활동: 간 위해성 관리 가이드, 환자카드

시판 전 전달매체, 분배 양상, 기타 프로그램 측면의 교육 프로그램을 마련한다.

목적: 심각한 간 손상의 위해성 관리

간 위해성 관리 가이드(Hepatic Risk Management Guide): 의료진에게 전달하는 정보를 포함하며, 간 손상의 위험성에 대하여 환자와 상담하고 환자들에게 환자카드를 배부한다.

환자카드(Patient Card): 심각한 간 손상의 위험성에 대하여 인지하고 발생가능한 증상과 상황을 잘 알고 있어야 한다. 또한 환자카드는 간기능 모니터링의 필요성을 설명하며 매달 혈액검사의 중요성을 교육한다.

(2) 위해성 완화를 위한 설정항목

① 안전성 우려사항(Safety concerns)

중요한 규명된 위해성	아미노전이효소 상승, 중증 간 손상 중증 피부반응 감염, 중증 감염 대장염 우울증 중증 림프구 감소
중요한 잠재적 위해성	급성의 중증 과민반응 감염 가능성(PML 포함) 악성종양(특히 림프구) 지속적인 중증 림프구 감소
부족정보	18세 미만의 환자 55세 이상의 환자 임신 중 사용 수유 중 노출 간 손상 환자에서의 사용 간독성 의약품 병용환자에서의 사용

② 위해성 관리계획(Risk Management Plan, RMP)

· 약물감시활동(일반사항 외 추가 활동내용)

Study/activity Type, title and category (1-3)	Objectives	Safety concerns addressed	Status (planned, started)	Date for submission of interim or final reports (planned or actual)
Global paediatric study with 2 year treatment duration followed by 2-year extension (3)	To evaluate the activity, safety/tolerability, and PK of DAC HYP in patients from 10 to less than 18 years of age	Safety profile in patients under the age of 18 years	Planned	Submission date dependent on study dates. Study finish by August 2019 per the agreed PIP (EMA-001349- PIP01-12-M01; Decision P/0147/2014)
Global Phase 4 pregnancy registry (109MS402) (3)	To prospectively evaluate pregnancy and infant outcomes in pregnant women with MS who were exposed to DAC HYP since the first day of their last menstrual period (LMP) prior to conception or at any time during pregnancy	Use during pregnancy	Planned	Planned final report: 2029

Epidemiological database study (3)	To assess the effectiveness of risk minimisation measures	Transaminase elevations/serious hepatic injury	Planned	Planned final report Dependent on dates study is conducted
Central tracking of distribution of physician guide to HCPs in EEA (3)	To evaluate process indicators of effectiveness of the distribution of physician education materials	Transaminase elevations/serious hepatic injury	Planned	With PSURs
Feasibility study of MS registries (3)	To assess the feasibility of conducting PASS using MS registries	To assess whether important potential risks could be studied using MS registries	Planned	Report of feasibility assessment within 6 to 12 months of marketing in the EU

• 위해성 완화방법

허가사항 관리 및 간 위해성 관리 가이드, 환자카드를 통하여 수행한다.

Safety concern	Routine risk minimisation measures	Additional risk minimisation measures
Transaminase elevations and serious hepatic injury	Text in SmPC (4.4; 4.8) and Package Leaflet	Hepatic Risk Management Guide Patient Card
Serious skin reactions	Text in SmPC (4.4; 4.8) and Package Leaflet	None
Infections and serious infections	Text in SmPC (4.4; 4.8) and Package Leaflet	None
Colitis	Text in SmPC (4.4; 4.8) and Package Leaflet	None
Depression	Text in SmPC (4.4; 4.8) and Package Leaflet	None
Serious lymphadenopathy	Text in SmPC (4.8) and Package Leaflet	None
Acute serious hypersensitivity reactions	None ¹	None
Opportunistic infections (including PML)	Text in SmPC (4.4) and Package Leaflet ²	None
Malignancy (particularly lymphoma)	None	None
Sustained severe lymphopenia	Text in SmPC (4.4) and Package Leaflet	None
Use in patients under the age of 18 years	Text in SmPC (4.2) and Package Leaflet	None
Use in patients over the age of 55 years	Text in SmPC (4.2) and Package Leaflet	None
Use during pregnancy	Text in SmPC (4.6) and Package Leaflet	None
Exposure during lactation	Text in SmPC (4.6) and Package Leaflet	None
Use in patients with hepatic impairment	Text in SmPC (4.2, 4.4) and Package Leaflet	None
Use in patients taking concomitant hepatotoxic medications	Text in SmPC (4.4) and Package Leaflet	None

¹ Acute serious hypersensitivity reactions have not been observed with DAC HYP but were observed with another form of the daclizumab antibody (Zenapax). Therefore, the prescriber and patient information include a contraindication for DAC HYP in patients with a history of severe hypersensitivity (e.g., anaphylaxis or anaphylactoid reactions) to daclizumab or to any of the excipients.

² An increased risk of opportunistic infection has not been observed with DAC HYP. SmPC and Package Leaflet provide information on infections and serious infections and a recommendation for tuberculosis screening and monitoring during treatment in patients who have had tuberculosis or who live in endemic areas of the disease.

○ 호주연방의료제품청

(1) 유의성·위해성 평가 심사내용 요약

유의성·위해성 분석

수행된 핵심임상시험은 EDSS 점수가 2~3인 환자를 대상으로 수행되었다.(EDSS 컷오프 점수 설정은 5점이었으며, 일반적으로 중등증에서 중증의 환자는 6점 이상에 해당한다.) 대규모 Study 301에서 70%는 EDSS 점수가 3.5 이하였으며, 이러한 환자집단을 위한 의약품은 허가되어 있다. 다클리주맙에 대하여 절대적 위험감소(Absolute risk reduction)은 위약 대비 54%가 감소하였고, 활성대조약 대비 45%가 감소하였다. 확인된 3개월 유지 장애 진행도에 대하여 통계적으로 유의적인 감소를 보여주지는 못하였다. 추가적으로 12주 시점 유지된 장애 진행적도의 감소는 활성대조군 대비 소폭의 차이가 확인되었고, 3년 이후의 절대치는 4%로 통계적 유의성에 도달하지 못하였다. 재발률 감소에 대한 다양한 다발성경화증 치료제에 대하여 교차 비교연구를 통하여 고찰하였으며, 위약군 대비 재발률은 핀골리모드와 디메틸푸마레이트의 재발률과 유사하였으며, 글라티라머와 인터페론 베타보다 높았다. 150mg 용량에 비하여 300mg 용량에 대해서는 추가적인 유의성을 보이지 않았다.

주요 핵심임상시험에서 12주 시점의 장애진행도를 일차적으로 평가하도록 설계되지 않았다. 해당 평가변수는 이차 평가변수로 설정되었는데, 일차 평가변수 또는 동반 일차 평가변수로 설정됨이 타당했을 것으로 보인다. 그러나 일차 평가변수와 해당 이차 평가변수가 고려되었다. 12주 차 장애진행도의 절대차는 다소 작았으며 144주 이후 절대차는 4.1%였다.

24개월 이상의 기간동안 다클리주맙의 안전성은 단지 358명의 환자에 대하여 평가되었다. 이는 나탈리주맙, 알렘투주맙, 디메틸푸메레이트와 같은 다발성경화증에서 높은 활성도의 면역매개체의 사용과 관련되어 PML 사례가 발생하기에는 적은 노출기간이다. 간과 피부 과민반응, 대장염과 중대한 감염에 대한 실마리정보는 주요한 이상 반응이다. 또한 임상시험 중 사망이 발생하였고, 감염률을 상승시킬

수 있는 유의적인 CD4+와 CD8+의 감소가 있었다. 간손상과 관련한 총 빌리루빈과 아미노전이효소의 상승이 있었으며 피부와 위장 관련 과민반응이 있었다. 사망사건이 발생하였지만 다클리주맙 또는 인터페론 베타와 관련하여 원인은 약물과의 관련성이 명확하지 않았다. 결핵 발생 건수의 불균형이 있었고 다클리주맙 군에서는 4명이 보고되었으며 인터페론 베타 군에서는 보고되지 않았다.

인터페론 베타요법보다 더 효과적인 다클리주맙의 유의성 차이와 관련해서는 유의성은 적다. 반면 다클리주맙이 재발률을 최소 50% 감소시킨다는 점에서 재발 고위험 환자군에서 유용할 수 있다. 위해성과 유의성은 환자와 임상자에게 명확하여야 하며, 다른 치료제들과 비교하였을 때 최소 50%의 재발률을 획득하기 위하여 받아들이고 준비해야 하는 위해성이 무엇인지도 명확하여야 한다. 중대한 안전성 우려사항이 없는 의약품은 존재하지 않으며, 일부 환자는 디메틸푸마레이트와 같은 다른 의약품에 낮은 내약성을 보이기도 한다. 따라서 다클리주맙은 일부 환자들에게 사용이 고려될 것이다.

다클리주맙이 허가될 경우 효능효과는 3차 치료제로 제한하고 신경과전문의의 조언에 따라야 함이 명시되어야 한다. 또한 위해성 관리 계획이 요구되며, 잠재적인 위해성으로 PML을 포함한다. 미국의 환자들에게는 환자 지갑카드(Patient Wallet Card)가 지급되며 항상 소지하도록 되어있다. 이러한 카드에는 즉각적으로 의료평가가 이루어져야 하는 환자의 증상이 기재되어 있다. 환자는 또한 다른 의료진에게 보여주는 것이 권고된다.

최종적으로, 평가결과 다클리주맙이 허가되지 말아야 할 사유가 없다고 판단되었다.

승인을 위한 권장사항

제안된 제품 정보(Product Information, PI)/소비자 의약품 정보(Consumer Medicine Information, CMI)

- 최초 처방은 신경과전문의에 의하여 이루어지도록 주의사항에 반영할 것

- 감염 가능성(특별히 PML 관련)과 JC 바이러스 스크리닝에 대한 조언을 주의사항에 반영할 것
- 자가면역 간염을 포함하여, 간 질환 또는 간손상의 위해성에 대하여 특별 경고표시를 기재할 것²⁾

최종적으로 진브리타(다클리주맙)에 대하여 다음과 같은 적응증에 대하여 허가를 승인하였다.

‘신체적 장애의 진행 지연과 재발 횟수를 줄이기 위한 재발성 다발성경화증(RMS)의 치료’

(2) 위해성 완화를 위한 조건 및 제한 요약사항

① 안전성 우려사항

중요한 규명된 위해성	아미노전이효소 상승, 중증 간 손상 중증 피부반응 감염, 중증 감염 대장염 우울증 중증 림프구 감소
중요한 잠재적 위해성	급성의 중증 과민반응 감염 가능성(PML 포함) 악성종양(특히 림프구) 지속적인 중증 림프구 감소
부족정보	18세 미만의 환자 55세 이상의 환자 임신 중 사용 수유 중 노출 간 손상 환자에서의 사용 간독성 의약품 병용환자에서의 사용

추가적으로 자가면역 간염을 중요한 잠재적 위해성에 포함할 것을 요구하였다.³⁾

② 위해성 관리계획(Risk Management Plan, RMP)

2) 최종적으로 특별 경고표시와 PML 및 JC 바이러스 스크리닝 관련 사항은 사용상이 주의사항에 포함되지 않았다.

3) 동 사항에 대한 TGA의 최종 결정사항은 확인되지 않는다.

시판 후 활동으로서, 2가지 위해성 완화전략과 교육자료에 PML을 포함한 감염 가능성의 위해성을 포함하도록 제안되었다.

RMP 심사평가자는 1) 환자 경고카드를 포함하여 추가적인 교육자료에 대한 배포계획, 2) 배포할 교육자료의 분량, 3) 교육 대상이 될 의료전문가 설정, 4) 이와 같은 위해성 완화활동에 대한 시간표를 요구하였다.

· 약물감시활동(일반사항 외 추가활동)

모든 안전성 우려사항에 대하여 일반적인 약물감시활동이 제안되었으며, 이에 추가적으로 3편의 연구가 구성되었다.

* Study 205MS402: 임부 레지스트리 연구, 300명을 모집 인원으로 하며, 임신확인 전 마지막 생리시점 또는 임신 중 어느 시점부터라도 약물에 노출된 경우 레지스트리 연구에 포함된다.

* 소아연구 계획: 공개라벨, 무작위, 활성대조, 10세에서 18세 RRMS 환자대상 24개월 연장시험, 활성도, 안전성/내약성, PK를 평가한다.

* 처방의사 조사(Physician Survey): 확인된 위해성인 아미노전이효소 증가와 중대한 간손상을 목표로 한 위해성 완화전략의 유효성을 평가한다.

RMP 심사평가자는 Study 205MS401(5년간의 시판 후 관찰연구, 중대한 이상반응의 발생, 형태, 패턴을 확인하며, 치료의 중단으로 이어진 이상반응의 발생과 형태 확인) 관찰연구에 호주를 포함할 것을 요구하였으나, 신청인은 처방의사 조사를 수행할 것으로 제안하였으며, 동 제안은 받아들여졌다. 동 처방의사 조사는 2년 내에 수행하여야 하며, 심사자는 개략적인 처방의사 조사내용과 연구계획을 제출하도록 요구하였고, 조사의 목적, 조사항목 수, 조사 참여자 수, 참여자의 전문성, 참여 목표율, 관련한 시간표, 조사 배포방법, 조사결과 평가 및 목표한 결과를 얻지 못할 경우 대안 측정법을 제출하도록 하였다. 또한 수행한 최종결과를 제출하여야 한다.

· 위해성 완화방법

확인된 위해성인 아미노전이효소 증가와 중대한 간손상을 목표로 한

위해성 완화전략으로 다음의 사항이 제안되었다.

- * 처방의사를 위한 간 위해성 관리 가이드(Hepatic risk management guide for physician)
- * 환자 경고카드(Patient alert card)

○ 유익성·위해성 평가 및 위해성 완화전략 비교

각 규제기관의 심사사례에 근거하여 다클리주맙의 유익성과 위해성 및 그 불확실성과 제한점을 요약하였다. 호주연방의료제품청 심사결과보고서의 ‘유익성·위해성 분석’ 항목에는 불확실성이나 제한점을 별도로 구분하여 제시하고 있지 않으며, 해당 부분은 심사내용에 근거하여 재구성하였다.

유익성에 대한 비교사항은 다음과 같다.

	유익성	유익성의 불확실성, 제한점
유럽	<ul style="list-style-type: none"> ·유익성 평가 시 고려한 주요임상: <ul style="list-style-type: none"> - Study 201(위약대조) Study 301(활성대조) ·고려된 유효성 평가변수: 연평균 재발률, T2 병변조건, 가돌리늄 조영영상, T2 병변부위, T1 병변개수 및 부피, 장애도 위험감소 ·치료효과: 3년까지 ·이차진행성 다발성경화증을 포함한 모든 형태의 RMS에서 긍정적 효과를 보임(환자 수, 시험기간, 지속적 장애진행 예방) ·다양한 스펙트럼의 RMS 환자가 포함됨 	<ul style="list-style-type: none"> ·임상시험 기간을 넘어선 유효성의 외삽 평가(유효성의 크기 및 기간) ·비-RMS 환자의 유효성 ·병변 수가 아닌 위치의 중요성 ·장애정도 평가변수(EDSS)의 타당성
미국	<ul style="list-style-type: none"> ·유익성 평가 시 고려한 주요임상: <ul style="list-style-type: none"> - Study 201(위약대조) Study 301(활성대조) ·고려된 유효성 평가변수: 연평균 재발률, 장애도 위험감소 ·치료효과: 지속적 ·다양한 2차평가변수, 하위분석, 민감도 분석에서 일관된 결과를 나타냄 	<ul style="list-style-type: none"> ·장애도 평가는 2차 평가변수이며, 수치 상으로 활성대조군보다 우월하였지만 통계적으로 유의하지 않았다.
호주	<ul style="list-style-type: none"> ·유익성 평가 시 고려한 주요임상: <ul style="list-style-type: none"> - Study 201(위약대조) Study 301(활성대조) ·고려된 유효성 평가변수: 연평균 재발률, 장애도 위험감소 	<ul style="list-style-type: none"> ·장애도 평가에서 수치 상으로 활성대조군보다 우월하였지만 통계적으로 유의하지 않았다.

위해성에 대하여 3개 규제기관이 공통적으로 우려한 사항은 간손상 및 간수치 상승이었다. 각 규제기관은 간 손상과 관련한 위해성에 대하여 추가적인 위해성 완화전략을 적용하였다. 미국에서는 면역매

개 질환도 중요하게 다루었으며, 허가사항에 간 손상 관련사항과 함께 특별 경고표시(Boxed warning) 항목에 포함하였다.

	위해성	위해성의 불확실성, 제한점
유럽	간 손상, 간수치 상승 피부반응 감염 자살성향 ※치료중단, 대체치료제로 회복가능	간부전 피부반응 빈도수 높음(대조군 대비) 감염 발생횟수 높음(대조군 대비) PML(발생빈도가 높지 않음)
미국	간 손상, 간수치 상승 면역매개 질환 피부과적 반응 감염 ※다른 치료제에 반응하지 않는 환자에 대하여 안전성 프로파일은 받아들일 만하다. 박스경고를 포함한 명확한 정보제공이 필요하다.	-
호주	간 손상, 간수치 상승 피부반응 감염 대장염 CD4+, CD8+ 감소(감염률 상승가능성) 피부 및 위장 과민반응	PML(노출기간이 적음)

각 규제기관의 추가적 위해성 완화전략은 다음과 같다. 호주는 EU-RMP를 참고하고 있어 유럽과 호주의 RMP 구성내용은 유사하였으며, RMP 설정목적은 중요한 규명된 위해성 중 아미노전이효소 증가와 중대한 간손상을 최소화하기 위하여 설정되었다. 처방의사를 위한 간 위해성 관리 가이드(Hepatic risk management guide for physician)와 환자 경고카드(Patient alert card)가 설정되었으며, 그의 중요한 규명된 위해성, 중요한 잠재적 위해성 및 부족정보는 의약품 허가사항으로 관리 가능한 것으로 고려되었다. 미국은 REMS를 적용하여 간손상과 자가면역 질환의 위해성을 저감화하는 전략을 설정하였다. 설정 항목에는 의사소통 계획, 안전사용 보장조치(처방의사의 증명, 교육 및 의무에 관한 사항, 약사의 증명, 등록 환자에게만 처방, 레지스트리에 포함되어야 할 환자의 의무 등 포함), 관리운영 시스템이 설정되었다.

약물감시활동 항목에 대하여 유럽과 호주의 약물감시활동은 유사하였으며, 미국의 경우 소아에 대한 해당 의약품의 위해성이 이미 평

가되어 소아대상 연구는 요구되지 않았다.

	유럽 (EU-RMP)	호주 (ASA-RMP)	미국 (REMS)
위해성 관리 계획			
추가적 위해성 완화전략	설정	설정	설정
목적	·아미노전이효소 증가와 중 대한 간 손상	좌동	·간손상과 자가면역 질환
도구	·처방의사를 위한 간 위해 성 관리 가이드 ·환자 경고카드	좌동	·의사소통 계획 ·안전사용방안 (의사/약사/ 환자의 등록, 교육 등) ·관리운영 시스템
추가적 약물감시 활동	·소아임상(<18세) ·4상 임부 레지스트리 연구 ·처방의사 가이드 추적조사 (간손상 관련 교육자료 유 효성 평가) ·역학 레지스트리 연구 ·다발성경화증 레지스트리 연구(중요한 잠재적 위해 성 평가)	·소아임상(<18세) ·4상 임부 레지스트리 연구 ·처방의사 가이드 추적조사 (간손상 관련 교육자료 유 효성 평가)	
비고	-	-	Postmarketing Requirement (PMR) ·전향적 관찰연구 - 중대한 위해성 평가: 간손상, 감염, 면역매개 질환 - 잠재적 위해요소: 간질환, 피부반응 - 위해성 실마리 정보: 유방암 - 예상하지 못한 중대한 위해성 평가: 임신 중 투여가 미치는 영향(수유, 태아, 유아 이상반응), 항-의약품항체 생성으로 인한 치료실패 Postmarketing Commitment (PMC) ·품질 관련사항

심사 제출자료 및 유익성·위해성 평가에 따라 주요 허가사항은 다
음과 같이 결정되었다.

	유럽	호주	미국
허가일자	2016.07.01	2016.05.27	2016.08.22
효능효과 및 용법용량			
신청 효능효과	성인환자의 재발성 다발 성경화증(RMS) 치료	좌동	좌동
효능효과	성인환자의 재발성 다발 성경화증(RMS) 치료	동 의약품은 신체적 장애 의 진행 지연과 재발 횟 수를 줄이기 위한 재발성 다발성경화증(RMS)의 치 료에 사용한다.	성인환자의 재발성 다발 성경화증(RMS) 치료 안전성 프로파일로 인하 여, 동 의약품의 사용은 2개 또는 그 이상의 다발 성경화증 치료제에 적절 히 반응하지 않는 환자에 대하여 일반적으로 계획 되어야 한다.
용법용량	한 달에 한 번 150mg 피 하주사	좌동	좌동
특별 표기사항	블랙 트라이앵글 (Additional monitoring)	-	설정(Boxed Warning) ·간 손상 (자가면역 간염 포함) ·면역관련 질환

※ 다클리주맙 시판허가 이후 주요 검토이력

유럽의약품청의 보고에 따르면, 다클리주맙은 시판 후 예측이 불가능하면서 잠재적으로 치명적인 자가면역 간 손상이 치료 중단 후 6개월 동안까지 발생함에 따라 2017년에 PRAC 검토가 이루어졌고, 효능효과와 사용상의 주의사항을 대폭 수정할 경우 유익성·위해성 균형은 긍정적인 것으로 결정되었다. 그러나 2018년 유럽지역에서 12건의 중대한 염증성 뇌 질환이 발생함에 따라 2018년 3월 7일자로 즉각적인 판매중단 및 회수조치가 이루어졌으며, 유사한 시기에 미국과 호주에서도 판매중단 및 회수가 이루어 졌다. 유럽의약품청은 현재 EC 위원회의 법적 결정을 기다리고 있다. 2017년 PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee)의 심사내용과 당시 결정한 효능효과 및 사용상의 주의사항 수정(안)은 다음과 같다.

배경

2017년 6월 EC은 진행 중인 관찰조사에서 다클리주맙으로 치료중인 환자에서 급격하게 진행되는 치명적인 간 손상 사례를 알려왔으며, 첫 번째 PSUR에서도 임상시험 중 4건의 중대한 간 손상이 보고되었다. 아미노전이효소의 상승과 중대한 간 손상은 이미 알고있는 위해성이었고 몇 가지 위해성 완화전략을 수립하여 운영하고 있음에도, EC에서는 의약품의 유익성·위해성 균형 및 이와 관련된 위해성 완화전략의 적절성에 대하여 간 손상 위해성의 영향을 검토해야 한다고 판단하였다.

안전성에 대한 고찰사항

다클리주맙의 알려진 중요한 위해성은 아미노전이효소 상승과 중대한 간 손상이었지만, 이는 드물지만 위해성이 높아지고 있으며 간이식 또는 치명적인 결과로까지 이어지는 사례가 보고되었다. 간 손상은 용량에 의존적이지 않았고, 치료 도중과 치료 후 6개월 까지도 발생할 수 있다. 발생 가능기간은 정확하게 알려지지 않았지만 위해성 발현시점이 임상시험에서 보여준 것보다 더욱 짧았다. 잠재적 간

독성 의약품의 복용시점이 효소수치에 미치는 영향을 평가하고자 하였으며 다클리주맙 투여 전 및 투여 중 간독성 약물을 복용한 경우에서 유사한 아미노전이효소 상승 발생률이 관찰되었다. 간독성 약물이 위해성에 미치는 영향을 평가하기 위한 자료는 충분하지 않지만 잠재적 간 손상 요인을 제거할 수 있다고 보여진다.

다른 위해요소로서, 면역질환 또는 잠재적인 유전적 위해요소에 대해서 간 손상에 미치는 영향은 확인되지 않았으며, 관련성이 있는 바이오마커도 설정되지 않았다. 간염의 증상은 거의 나타나지 않기 때문에 매달 간 모니터링 테스트와 간 질환에 대한 징후와 증상을 알아차릴 수 있는 적절한 정보제공은 간 손상 위해성을 최소화하는데 중요한 요소이다.

IgG, IgE, anti-liver antibody, 자가면역 프로파일, 면역조직화학적 자료는 없지만, 동 약물에서 보여주는 약물유도 간 손상의 표현형이 자가면역 간염의 패턴과 일치하는 점을 보여준다. 면역매개 작용기전이 이러한 위해성과 연관이 있다고 추측되며, 이전 면역질환 이력이 있거나 잠재적으로 자가면역 질환으로 발전할 가능성이 있는 경우에서의 역할은 알려지지 않았다. 따라서 이러한 환자군에서의 치료시작은 권고되지 않아야 한다.

약물을 중단했음에도 간 손상이 빠르게 진행한 것은 주목할 만한 점이다. 대조군 임상시험 중 고효성과 비-고효성 환자에 대한 하위분석에서 간 이상사례의 발생률은 효능도에 영향을 받지 않는 것으로 나타났다. 임상시험 프로토콜 상 HCV와 HBV 스크리닝 대상자는 제외되었기 때문에 동 사항에 대해서는 알려진 정보는 없다. 바이러스 양성으로 확인된 환자의 경우 전문의와 상의가 반드시 필요함이 포함되어야 한다.

유효성에 대한 고찰사항

다클리주맙과 관련하여 2편의 핵심임상시험(위약대조 1편, 활성대조군대조 1편)이 제출되었으며, 위약대조 임상시험은 하위분석에 필요한 충분한 환자수가 포함되어 있지 않아 활성대조군 대조 임상시험

에 대하여 하위분석을 수행하였다. 고활성 질환(highly active disease) 환자는 (1) 1년 내 2번 이상의 재발이 있었던 환자, (2) 다른 DMT 또는 특별히 IFN-beta로 적어도 1년 동안의 치료반응에 실패하였거나 지난 2년과 비교하였을 때 지난 1년 내에 변화하지 않거나 증가하는 재발률을 보인 환자에 대하여 분석하였다. 분석결과 연간 재발률, 새로 확인되거나 넓어진 T2 병변, 6달간 지속된 장애도 진행 평가변수에서 넓은 신뢰구간을 나타내었으며, 이는 샘플 수가 하위분석을 수행하기에 충분히 크기 않기 때문인 것으로 판단하였다. 추가적으로 활성대조군 임상시험에서 이전에 인터페론 치료요법에 실패한 환자가 포함되어 있었고, 이 환자들 중 80%는 다른 DMT에 실패하는 기준에 속하는 고활성 질환이었다. 그럼에도 불구하고 비-고활성 질환 환자와 임상적 결과 및 방사선적 결과에서 차이를 나타내지 않았다.

Table 2. Study 205MS301 highly active disease by failure of prior IFN β with or without criteria for rapidly evolving severe disease

	% reduction in daclizumab (DAC) vs. IFN β -1a (95% CI)		
	Highly active disease	Non-highly active disease	Overall population (INF 922; DAC 919)
Annualised relapse rate (at 3 years)	50 (38, 60)	39 (23, 51)	45 (36-53)
Number of new/newly enlarging T2 lesions at MRI (at 2 years)	54 (42, 63)	52 (41, 61)	54 (47-61)
Risk of 6-month confirmed disability progression (at 3 years)	43 (13, 63)	11 (-32, 39)	27 (2-45)

Table 3. Study 205MS301 highly active disease by failure of prior any DMT with or without criteria for rapidly evolving severe disease

	% reduction in daclizumab vs. IFN β -1a (95% CI)		
	Highly active disease	Non-highly active disease	Overall population (INF 922; DAC 919)
Annualised relapse rate (at 3 years)	48 (36, 58)	40 (24, 53)	45 (36-53)
Number of new/newly enlarging T2 lesions at MRI (at 2 years)	54 (43, 62)	51 (40, 61)	54 (47-61)
Risk of 6-month confirmed disability progression (at 3 years)	40 (11, 60)	10 (-37, 40)	27 (2-45)

Table 4. Study 205MS301 highly active disease criteria for rapidly evolving severe disease

% reduction in daclizumab vs. IFN β-1a (95% CI)			
	Highly active disease	Non-highly active disease	Overall population (INF 922; DAC 919)
Annualised relapse rate (at 3 years)	58 (43, 69)	39 (26, 49)	45 (36-53)
Number of new/newly enlarging T2 lesions at MRI (at 2 years)	48 (34, 60)	53 (44, 61)	54 (47-61)
Risk of 6-month confirmed disability progression (at 3 years)	32 (-29, 64)	28 (0, 48)	27 (2-45)

유익성 · 위해성 균형

간 손상 사례발생에 대하여 PRAC은 관련 자료들을 검토하였다. 다클리주맙의 유효성은 2편의 핵심임상시험으로부터 확인되었으며 다발성경화증의 적응증을 결정하게 된 재발성 다발성경화증 환자 대상으로 수행되었다. 추가적인 하위분석에서 핵심적인 유효성 결과에서 고활성 질환과 저활성 질환의 경화증 환자 간 통계적으로 유의한 차이점은 확인되지 않았다.

PRAC은 다클리주맙이 잠재적으로 면역매개 간 손상의 치명적인 위해성과 관련이 있다고 결론을 내렸으며, 위해성 또는 예측 가능한 요소는 확인되지 않음에 따라 간 손상 위해성은 예측 가능하지 않다고 판단되었다.

종합하여, 다음의 사항에 대하여 유익성 · 위해성 균형은 바람직하다.

적응증은 다음과 같이 축소한다.

- 2개 또는 그 이상의 질환 완화 치료제(Disease Modifying Therapies, DMTs)에 적절히 반응하지 않으면서, 다른 DMT에 투여금지이거나 적절하지 않은 성인 환자

사용상의 주의사항에 다음 사항을 반영한다.

- 이전에 간 질환 또는 간 손상을 경험한 환자는 투여금지이다.
- 다발성경화증 외에 동반한 자가면역반응 이력을 가진 환자에게 권고하지 않는다.
- 환자의 혈청 아미노전이효소와 총 빌리루빈 수치는 약물치료 종류 6개월까지는 적어도 매달 모니터링 해야 하며 가능한한 투여 전, 그리고 자주 수행하도록

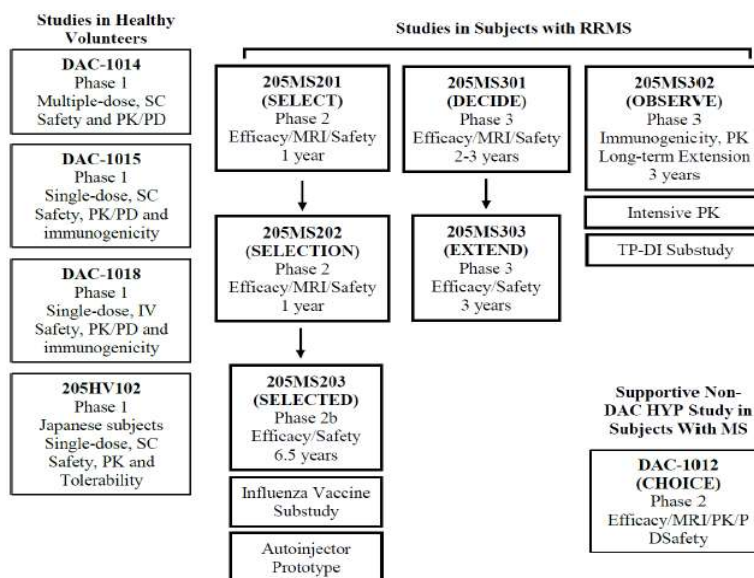
해야 한다.

- ALT 또는 AST 수치가 정상 상한선의 3배를 초과할 경우 치료를 중단한다.
- 환자들에게 간 손상의 위해성을 알려야 한다.
- 전문의는 적절한 반응이 나타나지 않거나 환자가 계획된 간 테스트 모니터링 요구사항을 이행하는데 실패할 경우 치료를 중단하는 것을 고려해야 한다.
- 간독성 의약품과의 병용은 간독성 영향을 가중시킨다.
- HCV 또는 HBV 환자에 대한 영향은 평가되지 않았으므로, 치료시작 전에 바이러스 검사를 할 것으로 권고하며, 바이러스 양성으로 확인된 환자의 경우 전문의와 상의가 반드시 필요하다.
- 자가면역 간염과 급격하게 진행되는 간염을 이상 약물반응으로 추가하고, 아미노전이효소 상승 빈도와 간 기능테스트 비정상 사례를 일반적으로 발생하는 항목으로 추가하여야 한다.

※ 참고

임상시험 제출자료 목록은 3개 규제기관에서 동일하였으며, 주요 임상시험의 구성 및 세부 제출목록은 다음과 같다.

<그림7. 주요 임상시험 구성>



<표6. 임상시험 세부 목록>

Trial Identity	Trial Design	Regimen/schedule/ route	Primary Study Endpoint	Treatment Duration/ Follow Up	No. of patients enrolled	Study Population	No. of Centers and Countries
Controlled Studies to Support Efficacy and Safety							
Study 201 (SELECT)	RCT; 2 doses vs. placebo	150 mg or 300 mg q4W	ARR	52 weeks	621	Relapsing forms of MS	78 sites in 9 countries – all OUS
Study 301	RCT; 1 dose vs. IFN β 1a	150mg SC q4W vs 30 μg IM qW	ARR	96 weeks	1841	Relapsing forms of MS	245 sites in 28 countries
Studies to Support Safety							
205MS 202	RCT extension of Study 201; 2 doses of DAC HYP; initial placebo X4 doses for 2 cohorts	150 mg or 300 mg q4W	Safety and immunogenicity	52 weeks	517	Relapsing forms of MS; Study 201 completers	73 sites in 8 countries
205MS 203	Open label extension of 202	150 mg q4W	Safety	Up to 6.5 years	410*	Relapsing forms of MS	Same as 201
205MS302	Open label extension of 301	150 mg q4W; washout X 20 weeks; 150 mg q4W	Immunogenicity and PK		133*	Relapsing forms of MS	Same as 301
205MS303	Open label extension of 301	150 mg q4W	Safety	Up to 144 weeks	1033*	Relapsing forms of MS	Same as 301
Other studies pertinent to the review of efficacy or safety (e.g., clinical pharmacological studies)							
DAC-1012	RCT; 2 doses vs. placebo	1 mg/kg; 2 mg/kg; PBO	Total Gd-enhancing lesions	24 weeks	230	Relapsing forms of MS	51 sites in 5 countries including the US

RCT: Randomized, controlled trial; PBO: placebo
*: at the time of submission

Study Identifier	Study Objectives	Study Design	Test Product; Dosage Regimen; Route of Administration	Planned Treatment Period	Number of Subjects Enrolled; Completed	Planned Age range
PK/PD Studies in Healthy Volunteers						
DAC-1015	To determine the safety, tolerability, PK, PD, and immunogenicity of SC DAC HYP	Single-dose, double-blind, placebo-controlled, dose-escalating	DAC HYP, single dose 50 mg SC (n = 7) 150 mg SC (n = 8) 300 mg SC (n = 8) Placebo SC (n = 10) ^a	Single dose	34 enrolled; 32 completed	18 to 75 years, inclusive
DAC-1014	To determine the safety, tolerability, PK, PD, and immunogenicity of multiple doses of DAC HYP administered by SC injection	Multiple-dose, randomized, double-blind, placebo-controlled	DAC HYP, multiple dose 200 mg SC every 2 weeks × 9 doses (n = 12) 200 mg SC loading dose + 100 mg SC every 2 weeks × 8 doses (n = 12) Placebo SC 9 doses (n = 8)	16 weeks	32 enrolled; 27 completed ^b	18 to 65 years, inclusive
DAC-1018	To determine the safety, tolerability, PK, PD, and immunogenicity of IV DAC HYP	Single-dose, double-blind, placebo-controlled, dose-escalating	DAC HYP, single dose 200 mg IV (n = 12) 400 mg IV (n = 12) Placebo IV (n = 7)	Single dose	31 enrolled; 30 completed	18 to 65 years
205HV102	To evaluate the PK, safety, and tolerability of DAC HYP administered as a single SC dose in Japanese and Caucasian adult HVs	Single-dose, single-blind	DAC HYP, single dose 75 mg SC (n = 28; 14 per ethnic group) 150 mg SC (n = 28; 14 per ethnic group)	Single dose	56 enrolled; 56 completed	18 to 55 years, inclusive

PK and PD Studies in MS Subjects						
205MS203 <i>Autoinjector PK Substudy</i>	To compare the systemic exposure of daclizumab following SC administration of 150 mg DAC HYP using the single-use autoinjector (PFP) to the systemic exposure following manual PFS injection	Open-label, parallel design	DAC HYP 150 mg SC from a PFS by either manual injection or by autoinjector every 4 weeks for 4 doses	16 weeks	60 enrolled; 60 completed	18 to 55 years, inclusive
205MS302 <i>Intensive PK Substudy</i>	To characterize the PK of DAC HYP following single and multiple doses of SC DAC HYP administered by the PFS in a subset of subjects with RRMS	Single-arm, open-label	DAC HYP 150 mg SC by PFS every 4 weeks for 6 doses	24 weeks	26 enrolled; 25 completed	18 to 65 years, inclusive
205MS302 <i>TP-DI Substudy</i>	To evaluate the effect of DAC HYP on the PK of probe substrates for CYP isoenzymes (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, and CYP3A) in MS subjects	Single-arm, open-label study)	DAC HYP 150 mg SC by PFS every 4 weeks for 3 doses	12 weeks	20 enrolled; 20 completed	18 to 65 years, inclusive

2-2. 인유두종바이러스 예방백신²⁰⁾

인유두종바이러스(Human Papilovirus, HPV)는 피막이 없는 이중나선 DNA 바이러스로, 캡시드 단백(L1과 L2)으로 이루어진 캡시드 껍질 안에 유전체를 가지고 있다. HPV는 초기유전자(early region), 후기유전자(late region), 상류 조절유전자(upstream regulatory region)로 이루어진 유전구조를 가지며 유전체의 특정 부위 염기서열에 따라 타입을 분류하고 발견된 순서에 따라 번호를 부여하고 있으며 100개 이상의 HPV 타입이 발견되었다. HPV의 후기유전자 중 L1의 정제단백질은 바이러스양 입자(virus-like-particle, VLP)로 불리는 바이러스와 유사한 빈 껍질을 만드는데 이 성질을 이용하여 HPV 백신이 개발되었다.⁴⁾

가다실 9[®](9vHPV vaccine)은 HPV 예방백신으로, 가다실(quadrivalent HPV, qHPV)의 확장 버전이다. 9vHPV은 qHPV에 포함된 HPV 타입 6, 11, 16, 18에 HPV 타입 31, 33, 45, 52, 58의 새로운 타입이 포함되어 있으며, 단회투여용 바이알 또는 프리필드 시린지로 공급된다. 가다실 9을 구성하는 HPV L1 VLP(virus-like particle)은 무정형 수산화알루미늄인산황산염에 흡착되어 있으며, 동 품목의 그 외 원료약품으로서 염화나트륨, L-히스티딘, 폴리소르베이트 80, 수산화붕산과 주사용수가 포함되어 있다.

○ 미국식약청

(1) 유의성 · 위해성 평가 심사내용 요약

임상시험을 통한 유효성 근거 고찰사항 요약

16~26세 여성을 대상으로 3회 접종 9vHPV 백신은 qHPV와 비교 시 통계적으로 비열등한 항-HPV 6, 11, 16, 18 항체반응을 보여주었다. 이는 HPV 6, 11, 16, 18로 인한 자궁경부, 질, 외음부, 외부생식기, 항문 감염 및 질병의 예방에 대한 qHPV 백신의 예방적 효과에 대한 9vHPV 가교를 뒷받침해주는 결과이다. 동 대상자에서 일차 유효성 평가는 HPV 31/33/45/52/58과 관련한 고위험성 자궁경부, 질, 외음부

4) 김선영 외, 종설 - 자궁경부암과 인유두종바이러스 백신, 가정의학회지 2008, 29:821-830

질환(CIN 2 또는 그 이상의 심각도, VIN 2/3 또는 그 이상의 심각도, VaIN 2/3 또는 그 이상의 심각도)에 대하여 평가되었고, 2차 유효성 평가는 새로운 5가지 타입과 관련한 지속적 감염, 탐색적 평가는 침습절차(질 생검과 결정적 치료-definitive therapy)로 평가되었다. 새로운 5가지 HPV 타입에 대한 예방효과와 질병에 대한 유효성은 동 HPV 타입에 대한 9vHPV와 유사한 질병의 병태생리학과 면역원성으로서 추정되었다.

9~15세의 유소년과 청소년에 대한 3회 접종요법은 16~26세 여성의 항-HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 항체반응의 비열등함을 보여준 결과로서 추정되었으며, HPV 타입에 대한 항문생식기 질병의 예방효과에 대하여 9vHPV 예방효과의 소아 추정을 뒷받침하여 주었다.

9vHPV의 효과는 백신접종 후 최소 1.5년 동안 항체반응이 유도되었다. 9vHPV는 Menactra®(수막염균 다당류 디프테리아 백신), Adacel®(디프테리아, 파상풍, 백일해 백신)과의 교차접종 영향에 대하여 간섭효과가 나타나지 않았다. 12~26세 여성에 대한 9vHPV의 3회 접종 결과와 관련하여, 이전에 qHPV 3회 접종을 받은 경험이 있는 대상자와 접종 경험이 없는 대상자를 비교하였을 때 접종 경험이 있는 대상자에서 항-HPV 6, 11, 16, 18 항체반응은 더 높은 반면 항-HPV 31, 33, 45, 52, 58 반응은 낮게 나타났다. 하지만 감소한 면역반응에 대한 임상적 유의성은 명확하지 않다.

신청 품목의 유익성 · 위해성 종합평가

유익성 · 위해성 요약 및 평가
<p>(다음의 유익성 · 위해성 종합평가는 <i>Medical review</i> 중 <i>11.2 Risk-Benefit summary and assessment</i>와 <i>11.5 Labeling Review and Recommendations</i>를 참고하여 재구성되었다.)</p> <p>9~26세 여성과 9~15세 남녀에 대한 9vHPV 백신의 유익성 · 위해성 균형은 유익하다고 판단된다. 9vHPV는 HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58과 관련한 자궁경부, 외음부, 질, 항문암 및 고위험성 전암의 예방, HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58과 관련한 CIN, VIN, VaIN, AIN, 생식기사마귀와 지속적인 감염 예방에 효과적이다.</p> <p>대부분의 일반적인 이상반응으로 주사부위 반응(통증, 부기, 홍반), 두통, 발열, 구</p>

역, 어지럼증, 피로가 관찰되었다. 이러한 증상들은 경증에서 중등증에 해당하였고 며칠 후 회복되었다. 알러지 반응은 드물었으나 관리 가능한 수준이다. 자연유산과 다발성 경화증의 발생률이 수치상으로 높게 나타났지만, 의약품과의 연관성과 임상적 심각성에 대해서는 명확하지 않다. 이러한 안전성 우려사항은 시판 후 조사에서 다루어질 수 있다.

HPV 16과 18 외에 다른 타입의 HPV으로 인한 항문생식기암 예방백신은 현재까지 허가되어 있지 않다. 새로운 HPV 타입은 약 20%의 자궁경부암에 잠재적인 예방효과를 가지고 있다. 따라서 9vHPV의 유익성은 위해성을 상회한다고 판단된다.

	근거자료와 불확실성	결론과 이에 대한 근거
질병분석	HPV 감염은 성생활을 하는 인구집단에서 전 세계적으로 발생한다. 여성에게서 발암 원인이 되며 이는 항문생식기 이형성으로 진행되거나 암으로도 발전한다. 치료법은 협착, 불임, 조산과 같은 심각한 의원성 질병을 일으킬 수 있다. 비-발암성 감염으로는 생식기 사마귀가 있으며, 이는 치료로 인한 심각한 통증과 불편을 겪을 수 있어 사회심리적으로 위축되는 결과를 가져올 수 있다.	항문생식기 암은 진행성 및 생명에 위협을 주는 질환이다. 또한 만성적인 기능상실을 가져오는 심각한 상황이 될 수 있다. 생식기 사마귀는 신체적 및 사회심리적으로 위축됨에 따라 심각한 상황이 될 수 있다.
현재 사용가능한 치료제	가다실(Gardasil)과 서바릭스(Cervarix)는 HPV 16과 18에 의한 자궁경부암의 약 70%를 예방할 수 있다. 그러나 그 외 다른 타입에 대해서는 예방할 수 없다. 백신 외에 HPV 감염의 예방으로 허가된 다른 의약품은 없으며, 예방역할은 콘돔사용에 제한적이지만 효과는 미미하다.	9vHPV이 제공하고 있는 다른 발암성 HPV 타입에 의한 HPV 감염 또는 항문생식기암의 효과적인 예방이 필요하다. 9vHPV는 발암성 HPV 타입에 의한 자궁경부암의 약 90%를 예방할 수 있는 잠재력을 가지고 있다.
유익성	16~26세 여성을 대상으로 수행된 대조군 임상시험 1편에서 새로운 HPV 타입으로 인한 고위험군 및 저위험군 질 병변, 생식기 사마귀, 지속적 감염, 도말표본 이상 (Pap abnormality), 침습절차에 관한 유효성이 검증되었으며, 나머지 HPV 타입에 대하여 qHPV와 비교 시 항체반응에서 비열등함을 나타내었다. 16~26세 여성과 9~15세 남녀군에 대한 가교 면역원성 임	면역원성 평가변수에 근거한 유효성과 추정에 근거하였을 때, 9~26세 여성과 9~15세 남녀에 대하여 전암성 생식기 병변과 생식기 사마귀의 예방효과가 입증되었다. 생식기암의 유효성은 HPV와 관련된 전암성

	<p>상시험에서 항체반응 비교 시 비열등함이 입증되었다.</p> <p>qHPV 프로그램에서 위약과 비교된 사용 성적자료와 비교하였을 때, HPV 감염이력이 없는 여성에서 HPV의 타입에 관계없이 생식기 감염과 관련한 9vHPV의 예방 효과가 나타났다.</p> <p>5종의 새로운 HPV 타입과 관련한 고위험군 생식기 질병과 관련한 9vHPV 예방효과가 하위 분석그룹 전반적으로 유사하였다. 단, 5종의 새로운 HPV 타입과 관련한 항문 병변은 실행이 불가능하여 평가되지 않았다.</p>	<p>병변과 병태생리학으로 추정되었다. qHPV와 9vHPV를 비교하였을 때 자궁경부, 외음부, 질의 고위험성 내피종양과 암에 대하여 추가적으로 약 20%를 효과를 제공할 수 있다. 항문 병변에 따른 9vHPV는 평가되지 않았으나, HPV와 관련한 생식기 질병과 qHPV에서 HPV 16과 18에 대한 항문병변 예방과 9vHPV에서 HPV 31, 33, 45, 52, 58에 대한 지속적 감염 예방은 고도로 유사한 병태생리학적 특성을 가지고 있다는 점을 통하여 추정되었다.</p>
<p>위해성</p>	<p>가장 일반적인 이상반응은 주사부위 반응으로서 홍반, 부기, 통증이 있었다. 그러나 경증 또는 중등증으로 추가적인 조치없이 회복되었다.</p> <p>중대한 알려지 반응이 2건 발생하였고, 졸도 또는 실신이 접종 이후 발생하였으나, 넘어지면서 손상은 없었다.</p> <p>qHPV 또는 9vHPV 백신접종 30일 이후 및 qHPV 접종 30일 이내 임신한 경우와 9vHPV 접종 30일 이내 임신한 경우를 비교하였을 때 자연유산이 수치상으로 높게 발생하였다. qHPV과 비교 시 9vHPV에서 다발성 경화증이 수치상으로 높게 발생하였다.</p>	<p>관련한 근거자료에서 9vHPV 접종으로 인한 유익성이 위해성을 상회함이 확인되었다. 9vHPV는 아나필락시스와 졸도의 원인일 수 있지만 드물게 발생하며 관리 가능하다. 9vHPV 백신과 관련하여 수치상으로 높게 발생한 자연유산과 다발성경화증은 임상적인 심각성에 대하여 명확하지 않으며, 시판 후 조사에서 관련 평가 사항이 이루어질 것임을 보장한다.</p>
<p>위해관리</p>	<p>9vHPV 백신과 관련하여 수치상으로 높게 발생한 자연유산과 다발성경화증은 명확하지 않다. 수정임신 30일 이내에 9vHPV 백신접종에 대한 위해성은 9vHPV를 접종한 대</p>	<p>시판 후 조사로서 임부 레지스트리가 제안되었다. Mini-Sentinel을 통하여 다발성경화증과 자가면</p>

	상자에서 매우 작은 퍼센트를 차지한다.	역 질환에 대한 시판 후 평가가 수행될 것이다. 자연유산의 시판 후 평가는 Vaccine Safety Databank를 통하여 수행될 것이다.
--	-----------------------	--

(2) 위해성 완화를 위한 조건 및 제한 요약사항

① 안전성 우려사항

- 주사부위 반응
- 자연유산
- 일반적 안전성 우려사항:

가다실 9의 위해성은 qHPV(가다실)와 관련된 사항들이 사전 예상될 수 있다. 따라서 가다실에 포함되어 있는 이상반응 발생사항이 포함될 것이다. 관련한 이상반응은 넘어짐을 동반한 졸도, 과민반응, 정맥혈전증, 자가면역 질환이 해당한다.

Safety Concern	Planned Action(s)
Important identified risks	
Exposure during pregnancy – Although the product is not indicated for use in pregnant girls and women, the 9vHPV vaccine is indicated for women of child-bearing potential who are at risk for exposure during pregnancy. The sponsor attests that data derived from clinical trials does not reflect a safety risk associated with the product, as rates of spontaneous abortion, late fetal death, and congenital anomalies were comparable to both controls and rates in the general population.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Routine Pharmacovigilance ▪ Pregnancy Registry (US)
Hypersensitivity (Type I) – the sponsor proposes this as a potential safety concern, given that a vaccine component may act as an allergen, causing the immune system to mount an allergic response. The sponsor attests that data derived from the clinical development program does not reflect a safety risk associated with the product. Urticaria was documented at a rate of 0.3% and no cases were documented as “serious.” One case of anaphylaxis was documented, which the sponsor indicates is consistent with reporting rates in the literature of 0.2 – 10 cases per million doses of a vaccine.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Routine Pharmacovigilance
Syncope with fall resulting in injury – The sponsor proposes this as a potential safety concern due to possible vasovagal reactions associated with sympathetic activation following injection. The sponsor reports that no falls resulted from 34 reported cases of syncope and thus does not identify “syncope with fall” as a safety risk associated with the product.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Routine Pharmacovigilance

Important potential risks	
Viral type replacement	▪ V503-021 Nordic Long-Term Follow-Up Study (10-year extension in subjects from V503-001)
Guillain-Barre Syndrome	▪ Routine Pharmacovigilance
Product confusion	▪ Routine Pharmacovigilance
Mixed regimen*	▪ Routine Pharmacovigilance
Important missing information	
Long-term effectiveness/ immunogenicity	▪ V503-021 Nordic Long-Term Follow-Up (10-year extension in subjects from V503-001) ▪ V503-002-20 Postdose 3 Follow-Up Study (10-Year Postdose 3 Extension)
Unanticipated safety signals	▪ Routine Pharmacovigilance ▪ Post Authorization Safety Study (PASS) ▪ V503-021 Nordic Long-Term Follow-Up Study (10-year extension in subjects from V503-001) ▪ V503-002-20 Postdose 3 Follow-Up Study (10-Year Postdose 3 Extension)

② 시판 후 요구사항

신청인의 시판 후 약물감시활동 외에 FDA는 Mini-Sentinel⁵⁾을 통하여 자가면역 상황발생의 평가를 수행할 것이며, 자연유산의 평가는 Vaccine Safety Datalink(VSD)⁶⁾를 사용하여 FDA와 CDC(Centers for Disease Control and Prevention) 간 협업을 이루어질 것이다.

시판 후 조사항목

- [V503-002-20] 가다실 9의 장기 면역원성, 유효성, 안전성 평가를 위한 Protocol V503-002 연장시험: 남녀 9~15세 대상으로 수행된 임상시험의 연장 관찰시험(V503-002의 10년 연장시험)
- [V503-021] Protocol V503-001 연장시험을 통한 덴마크, 노르웨이, 스웨덴의 Nordic 지역협업 장기 유효성 및 안전성 연구: 16~26세 여성 대상의 추적 관찰연구(V503-001의 10년 연장시험)

5) Mini-Sentinel은 센티넬(Sentinel) 시행 전 운영되었던 안전성 파일럿 프로그램이다. 센티넬은 FDA가 규제하는 의약품, 백신, 바이오의약품의 안전성 모니터링을 수행하기 위해 만들어진 국가 전자시스템이다. 센티넬은 연구자들이 FDA 허가품목의 안전성을 모니터링하는 방법을 전환한 것으로, 2008년에 센티넬 이니셔티브로 시작하였다. 센티넬을 통하여 FDA는 신속하고 정확하게 전자보건기록, 보험청구 자료 및 레지스트리와 같은 전자형태의 건강 관련한 정보에 접근할 수 있다. 또한 센티넬은 환자의 개인정보를 보호하면서 FDA 규제 하에 있는 의약품의 안전성을 모니터링 할 수 있도록 광범위한 자료접근법을 사용하고 있다.(센티넬 홈페이지 참조, www.sentinelinitiative.org)

6) Vaccine Safety Datalink(VSD)는 미국 질병관리본부의 Immunization Safety Office와 8곳의 보건기관과의 협력 프로젝트로, 백신의 안전성 모니터링과 예방접종 후 드물게 발생하는 이상사례와 중대한 이상사례에 대한 연구를 수행하기 위한 목적으로 1990년에 시작하여 현재까지 운영되고 있다.

- [Gardasil 9 Pregnancy Registry] 미국 임부 레지스트리: 임신 중 가다실 9에 노출된 여성을 대상으로 출생률, 선천성 기형, 자연유산, 후기 태아사망 결과를 수집하여 임부와 관련된 위해성을 평가하며, 분석결과는 매년 제출하며, 5년 간 수행된다. 가다실 9 접종 전 30일 이내 임신한 경우와 접종 후 30일 이내 임신한 경우의 자연유산 및 특이점에 대하여 평가한다.
- [PASS, Post-Authorization Safety Study] 신청인은 대규모 의료자료를 통한 관찰연구를 제안하였으며, 이는 가설 또는 특정 안전성 결과를 검증하기 위한 목적이 아닌, 예방접종 후 사전에 정해진 위해성 기간 동안 발생하는 의학적 사건 발생률 조사와 비교군 간 발생률 비교를 수행하기 위함이다. 프로토콜은 제출되어야 하며, 샘플 사이즈는 규제기관과 상의 하에 결정될 것이며 연구기간은 백신 수요에 따라 정해질 예정이다.

③ 위해성 평가 및 완화전략(REMS)

시판 후 위해성 관리활동으로 REMS(Risk Assessment and Risk Mitigation)은 요구되지 않는다.

(3) 시판 후 관련(Postmarketing)

새로운 시판 후 요구사항이 필요한 안전성 이슈는 없었다.

(4) 라벨(Labeling)

신청인과 라벨에 대한 논의사항으로서 다음을 제안하였다.

- 항문의 질병에 대한 가다실 9의 유효성은 평가되지 않았음을 명시할 것
- 26세 이상의 여성에서는 안전성과 유효성이 평가되지 않았음을 명시할 것
- 자연유산과 관련된 내용을 포함하여 개정할 것
- 가다실 프로그램에서 위약과 비교된 사용성적자료로 평가한 9vHPV 유효성 관련 사후 코호트(post hoc) 연구결과는 삭제할 것

- 이전에 qHPV로 백신접종을 한 대상자에서는 새로운 5종의 HPV 타입에 대한 면역반응이 낮게 나타났음을 명시할 것

○ 유럽의약품청

(1) 유의성 · 위해성 평가 심사내용 요약

치료환경

- 질병 또는 상태

인유두종바이러스(HPV)는 주로 남성과 여성의 항문생식기 주변과 기관지식도에 존재하여 양성 및 악성의 이형성 질환을 일으키는 원인이다. 지속적인 HPV 감염은 유의적으로 자궁경부암과 그 외 항문생식기, 구강인두암 발생 위험성을 증가시킨다. 전반적으로 HPV는 전 세계적으로 암 발생의 5%를 차지하고 있다.

자궁경부암과 전암이형성증: 자궁경부암은 HPV 감염으로 인하여 거의 100% 발생한다. 전 세계적으로 여성에게 발생하는 암 중 두 번째를 차지하며 연간 530,000 명에게 발생하고 275,000 명이 이로 인하여 사망한다. 발생 사례 중 약 80%가 개발도상국에서 발생하며, 선진국에서는 자궁경부암 조기진단 프로그램의 도입에 따라 상당부분 감소하였지만, 미국에서도 연간 12000 건이 발생하고 4000 명이 사망한다. 유럽연합 지역에서도 매년 34000 건이 진단되며 13000 명이 사망한 것으로 보고되었으며, 유럽 전반적으로 매년 55000 건이 발생하고 있다.

비-자궁경부 HPV 질환: HPV 감염은 항문, 외음부, 질, 음경, 구강인두의 암 발생과 관련성을 가지고 있다. 자궁경부암에 비해서는 빈도수는 낮지만 보건 및 경제적 부담의 상당부분을 차지하고 있다. 특이한 점은 항문 암이 남성과 여성 모두에게서 증가추세에 있다는 것이다. 또한 HPV 관련 구강인두암도 증가하고 있으며 선진국에서 발생이 두드러진다.

양성 HPV 질환: HPV 감염은 침형 콘딜로마와 같은 양성병변의 원인이 되며, 생식기나 항문주위에서 발생하며 후두부의 청소년 재발성 호흡기 유두종증(Recurrent respiratory papillomatosis, RRP)과 관련되

어 있다. RRP는 드물게 발생하지만 생명에 치명적이며, 감염된 모체를 통하여 아이에게 감염되는 것으로 알려져 있다. 치료과정은 길고 고통스러우며 높은 재발률을 가지고 있다. 1년에 100000명 당 150~170명에게 발생하고 있으며 20~24세 사이에 발생률이 높다.

- 사용가능한 치료제 및 대체치료법

HPV 타입은 잠재적으로 발암성을 가지고 있는 고위험(High Risk, HR) 타입과 일반적으로 양성병소를 유발하는 저위험(Low Risk, LR) 타입으로 나뉘어진다. 발암요인으로는 12종류의 HPV 타입이 알려져 있으며, 이 중 7개 HR 타입을 9vHPV vaccine(HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58)이 가지고 있다. LR HPV 타입은 6과 11이며 생식기사마귀의 90% 이상과 RRP 발생의 원인이며, 9vHPV vaccine에 포함되어 있다. 다음 표는 자궁경부암에 대하여 9vHPV 백신 타입 별 기여도를 나타낸 것이다.

Lesion Type	Attribution		
	6/11/16/18	31/33/45/52/58 [†]	Overall 9V
Cervical Cancer	70%	20%	90%
AIS	95%	<5%	>95%
CIN 2/3	50%	30%	75-85%
CIN 3	55-65%	25-30%	85-90%
CIN 2	40%	30-35%	70-75%
CIN 1	30-35% [*]	25%	50-60% [*]

[†] In absence of HPV types 6/11/16/18
^{*} HPV 6/11 are attributed to ~5% of CIN1 lesions.

바람직한 효과

가다실 9(9vHPV)는 가다실(qHPV)와 비교하였을 때 새로운 5종의 HPV 타입을 포함하고 있다. 유효성을 평가하는데 있어 성경험이 없는 남녀 연령대인 9~15세에 대한 평가는 실질적으로 불가능하였다. 해당 연령대에 대해서는 16~26세 여성에 대한 유효성 결과를 가지고 면역원성 데이터(브릿징 스터디)에 근거하여 외삽하는 평가전략을 인

정하였다. 이는 가다실에서 이미 인정한 평가방법이다.

전반적으로 새로운 5종의 HPV 타입에 대한 유효성은 16~26세 여성을 대상으로 임상적 유효성 평가집단과 면역원성 데이터로 평가되었다. 해당 임상시험 대상자군 대상으로 qHPV에도 포함되어 있었던 기존 타입 6, 11, 16, 18에 대한 유효성은 기존 qHPV와 비교하였을 때 혈청학적으로 비열등한 면역원성을 나타낸 결과에 근거하여 외삽되었다. HPV 16/18과 관련된 유효성 평가변수로서 질병 발생건수는 qHPV와 비교하여 덜 발생되었으며, 낮은 위험성으로 분류된 사마귀를 유발하는 HPV 6/11에 대해서는 다소 많이 발생되었다. 그러나 적절한 예방효과를 여전히 가지고 있다.

9~15세 남녀 대상으로 수행한 임상시험에서 모든 HPV 타입은 16~26세 여성 대상으로 9vHPV가 투여된 결과와 비교 시 혈청학적으로 비열등함이 확인되었다.(Study 002) 또한 9vHPV를 투여받은 여성과 같은 연령군의 qHPV를 투여받은 여성의 결과를 비교하였을 때 기존 HPV 타입에 대한 혈청학적 비열등성이 확인되었다.(Study 009/GDS01C)

남성에서의 유효성은 16~26세 남녀를 대상으로 9vHPV를 투여한 임상시험에서 면역원성과 안전성이 확인되었다.(Study 003) 따라서 남녀 모든 성별에서 동등한 면역원성 및 유사한 안전성 프로파일을 가지고 있음이 확인되었다.

장기 추적을 통한 질병 발생사례는 시판 후 발견될 것으로 예상되며, qHPV 장기 추적조사에서 유효성은 평가되었고, 6년 추적 중간분석 결과에서 질병 발생사례는 보고되지 않았다.

바람직한 효과의 불확실성과 제한점

가다실 9의 증가된 유효성은 유효성 평가변수 집단⁷⁾으로 평가되며, 가장 중요한 것은 CIN2(Cervical intraepithelial neoplasia, 자궁경부 상피내 종양)로 나타난다. CIN3는 발생은 드물지만 새로운 5종 HPV 타

7) 임상시험 001의 1차 유효성 평가변수 - 31, 33, 45, 52, 58 HPV와 관련된 고위험 자궁경부 비정상도 (CIN 2/3), 자궁경부 상피내 선암(AIS), 침습적 자궁경부 상피성 암, 고위험 외음부 상피내 종양(VIN 2/3), 고위험 질 상피내 종양(VaIN 2/3), 외음부 또는 질 암의 종합적 발생정도, 면역원성 평가변수 - 3회 접종 후 4주 차 HPV 6, 11, 16,18, 31, 33, 45, 52, 58에 대한 GMT와 혈청전환률

입과 관련된 CIN3에 대하여 통계적으로 유의한 예방효과가 나타났다. 증가된 유익성은 AIS(Adenocarcinoma in situ, 자궁경부 상피내 선암)과 VIN2/3(Vulvar intraepithelial neoplasia, 외음부 상피내 종양) 대리변수에 대해서는 입증되지 않았다. 주목할 만한 유효성은 HPV 타입 31, 33, 52에서 나타났으며, 타입 45와 58에서는 평가하기에 사례가 충분하지 않았다. 그러나 바이러스 타입 전체를 아울러 부정적인 예방효과의 경향성은 보이지 않았다. 또한 이차 및 탐색적 유효성 평가에서도 전반적으로 일관된 결과를 보여주었다. 각각의 타입에 대한 혈청학적인 예방효과의 연관성은 입증되지 않았지만 항체 GMT(Geometric Mean Titres)는 모든 타입에서 높게 나타남에 따라, 새로운 HPV 타입 각각에 대한 9vHPV의 예방효과가 있을 것으로 추정하는 것은 타당하다고 판단되었다.

가다실 9는 백신으로 제공되지 않는 HPV 타입(non-vaccine HPV type)에 대해서는 예방효과가 없다. 따라서 이론적으로 non-vaccine HPV type에 의하여 질병이 발생할 것이다. 아직 HPV 타입 전환에 대한 실마리 정보는 없으나 동 사항은 장기 추적관찰 연구로 수행될 것이다.(Nordic Long-term Follow-up Study V503-021)

항체지속성 데이터는 기존 HPV 백신과 비교 시 유사한 패턴을 보였다. 면역원성 추적결과는 16~26세 여성에서 3.5년, 9~15세 남녀에서 3년의 정보가 있으며, 장기 추적조사가 예정되어 있다.(Study 001과 002의 10년 LTFU-Long-Term Follow-up-연장시험). 새로운 5종의 HPV 타입에 대한 예방기간과 항체지속성은 불확실성으로 남아있다. HPV 11 타입의 항체는 젊은 여성에서 기존 가다실과 비교 시 20% 감소하였으나, 가다실 9의 예방효과는 적절하다고 보여지며, 재확인 중이다.

가다실 9의 유효성과 면역원성은 26세 이상의 여성에서는 평가되지 않았다. 특별히 5종의 새로운 타입에 대해서는 더욱 알려진 정보가 없다. 이 점에 대해서는 27~45세 여성에서의 가다실 9 시판 후 면역원성과 안전성 연구가 수행될 것이다.

남성에서의 유효성 고려사항과 관련하여, 9vHPV와 qHPV 비교를 통한 항 HPV 반응 비열등성을 확인하기 위한 Study 003(16~26세 남녀

대상 GMT와 일반 내약성 평가를 위한 공개라벨, 다국가 3상 임상시험)가 진행되고 있다. 따라서 9vHPV와 qHPV 간 연관성을 확인할 수 있는 새로운 면역원성 데이터가 제공될 것이다.

HIV에 감염되었거나 면역기능이 저하된 대상자에 대한 가다실 9의 자료는 제공되지 않았다. 그러나 qHPV는 HIV 감염 어린이, 남성과 여성에서 안전하며 높은 면역원성을 보여준 바 있으므로, 가다실 9에서도 유사한 안전성과 면역원성을 나타낼 것이라고 추정되었다. HIV 환자 대상의 새로운 임상시험은 제안되지 않았으며, 관련 사례가 발생할 경우 시판 후 안전성 조사에서 분석될 것이다.

바람직하지 않은 효과

주사부위 반응이 임상시험 대상자의 80% 이상에서 보고되었으며, 주로 통증과 부기였다. 이는 qHPV에서보다 많이 보고되었다. 그 외 새로운 주요 안전성 우려사항은 확인되지 않았다. 전신반응으로는 두통과 발열이 주로 발생하였으며 발열 중 1건은 중대한 이상반응으로 분류되었다.

바람직하지 않은 효과의 불확실성과 제한점

드물게 예상하지 못한 이상반응이 발생할 위해성을 가지고 있다. 5건의 백혈병이 보고되었다.(9vHPV 4건, qHPV 1건) 백혈병이 발생할 만한 배경적 원인은 매우 낮았지만 약물과의 연관성이 있다고 판단되지는 않았다. 2편의 10년 장기 추적관찰 연구와 시판 후 약물감시 활동으로 재확인이 가능할 것이다.

효과표(Effect Table)

	Effect	Short Description	Unit	9vHPV	control	Additional Clarifications	References
Favourable	Protection against new HPV types-related disease	HPV 31/33/45/52/58-Related CIN 2/3, AIS, Cervical Cancer, VIN 2/3, VaIN 2/3, Vulvar Cancer, and Vaginal Cancer	Protective efficacy: 96.7% (95% CI): 80.9%, 99.8%	9vHPV	qHPV	Efficacy studied in women 16-26 years. No trend of less protection against HPV 16/18 disease	Study 001 (n=7000/arm)
	Protection against HPV types 6-11-16-18	Comparison of immune responses based on cLIA titres (GMTs at M7) between 9v-HPV vs. qHPV Non-inferiority for GMTs is defined as the lower bound of the two-sided 95% confidence interval for the GMT ratio of 9-valent vaccine vs. qHPV being greater than 0.67	Geometric Mean Titre (GMT) ratio (95% CI)	Anti-HPV6 1.02 (0.99, 1.06) Anti-HPV11 0.80 (0.77, 0.83) Anti-HPV16 0.99 (0.96, 1.03) Anti-HPV18 1.19 (1.14, 1.23)		compared to Gardasil. Serological bridging to 9-15 years old boys and girls.	
Unfavourable	Injection-related local reactions	Adverse events coded with the Preferred Term beginning "Injection site X"	Proportion of females 9-15y or 16-26y who had at least 1 or more injection site AE	91.6% 90.8%	88.3% 85.1%	No comparison between 9vHPV and qHPV was made on pooled data. The presented figures are from individual studies.	Study 009/GDS01C for girls 9-15 years (n=300/arm) Study 001 for women 16-26 (n=7000/arm)
	Systemic adverse reactions	Adverse events in any system organ class assessed as vaccine-related	Proportion of girls 9-15y who had at least 1 or more systemic AE	20.7%	24.3%		
	Systemic adverse reactions	Adverse events in any system organ class assessed as vaccine-related	Proportion of women 16-26 who had at least 1 or more systemic AE	29.5%	27.3%		
	Serious Adverse Events	Overall SAEs regardless of causality for study 001 (n=7000)	Proportion of women 16-26 years of age with one or more serious adverse events	3.3%	2.6%		
	Serious Adverse Reactions	Vaccine-related Serious Adverse Events in the pooled safety analysis of 13,000 sbj (6 studies)	Proportion of sbj 9-26 years of age	<0% (5subj)	N/A	S-ADRs: pyrexia, allergy to vaccine, asthmatic crisis, headache, and tonsillitis	

유익성 · 위해성 평가 및 고찰

- 바람직한 효과와 바람직하지 않은 효과의 중요성

가다실 9는 qHPV보다 넓은 범위의 암 발생 예방효과를 제공하며, 자궁경부암 90% 이상, 전암성 자궁경부 병변 75~85%, 외음부암 85~90%, 전암성 외음부 병변 90~95%, 질암 80~85%, 전암성 질 병변 75~85%, 외부 생식기 사마귀 90%를 예방할 것으로 예상된다. 가다실

9에 대하여 가장 중요한 점은 최소한 고위험 HPV 타입에 해당하는 HPV 타입 16과 18에 대해서는 가다실과 동등한 것으로 여겨진다는 것이다. 또한 새로운 5종의 HPV 타입도 HPV 타입 16과 18 만큼은 아니지만 고위험 HPV 타입에 해당한다.

가다실 9는 주사 국소부위의 이상반응으로 통증과 부기가 높게 나타났지만 qHPV에 비하여 조금 높게 나타나는 정도였다.

- 유익성과 위해성의 균형

유익성과 위해성의 균형은 전반적으로 긍정적이다.

가다실 9에 대하여 가장 중요한 점은 HPV 타입 16과 18에 대하여 qHPV와 비교한 남녀 모두에 대한 예방효과이다. 16~26세 여성을 대상으로 수행한 qHPV와 9vHPV의 혈청학적 연관성은 임상적 결과로서 부정적인 경향은 낮게 나타났다. HPV 기존타입(6, 11, 16, 18)에 대한 면역반응은 qHPV와 비교 시 비열등하였으며 같은 연령그룹에 대한 qHPV의 유효성을 외삽할 수 있었다. 새로운 5종의 HPV 타입의 예방효과가 제공되었으며 유효성 평가 구성요소 중 질병과 관련된 몇 가지 항목에서 일차적인 분석을 수행하였다. 또한 면역원성 데이터에서 예방효과가 확인되었다.

주사 국소부위의 이상반응이 보고되었으나, 안전성 프로파일은 받아들일 수 있는 수준이었다.

승인을 위한 권장사항

CHMP의 품질, 안전성, 유효성 심사 결과에 근거하여, HPV에 대하여 다음과 같은 예방으로서 유익성·위해성 균형은 바람직하다. 따라서 다음과 같은 적응증으로 허가하는 것이 권장된다.

- HPV 백신 타입에 의한 자궁경부, 외음부, 질, 항문의 전암성 병변 및 암
- 특정 HPV 타입에 의한 생식기 사마귀(침형 콘딜로마)

① 공급 및 사용에 대한 제한 및 조건

제한된 처방에 따른 전문의약품 (제품설명서 4.2 참조)

② 정기적 안전성 보고(Periodic safety update reports, PSUR)

이 제품의 정기적 안전성 보고서는 Directive 2001/83/EC의 Article 107c(7)에 따른 EURD 리스트 및 유럽 의약품 웹 포털의 후속 업데이트에 등록되어야 한다. 판매권자는 첫 정기적 안전성 보고서를 승인 후 6개월 이내에 제출하여야 한다.

③ 의약품 시판허가를 위한 제한 및 조건

- 위해성 관리계획: 약물감시 활동(Pharmacovigilance)과 RMP에서 언급한 세부활동을 이행한다.
- 추가적인 위해성 완화 활동: 없음

(2) **위해성 완화를 위한 조건 및 제한 요약사항**

① 안전성 우려사항(Safety concerns)

중요한 규명된 위해성	과민반응
중요한 잠재적 위해성	가다실과 가다실 9 사이 제품혼동 가다실과 가다실 9 사이 혼합요법
부족정보	장기 유효성 및 면역원성 임부 노출 바이러스 타입 전환 26세 이상 여성의 면역원성 및 안전성

② 위해성 관리계획(Risk Management Plan, RMP)

· 약물감시활동

Study / Activity	Objectives	Safety Concerns Addressed	Status	Date for Submission of Interim / Final Reports (target dates)
Pregnancy Registry (category 3)	To monitor pregnancy outcomes in women exposed to 9vHPV vaccine during pregnancy.	Exposure to vaccine during pregnancy	Planned	Interim Reports: 31-AUG-2016 31-AUG-2017 31-AUG-2018 31-AUG-2019 31-AUG-2020 Final Report: ~18 months after enrolment of the last patient.
V503-021 Nordic Long-term Follow-Up Study (10-Year extension in subjects from V503-001) (category 3)	To monitor the long term safety of 9vHPVvaccine To monitor long-term effectiveness and immunogenicity of 9vHPV vaccine To obtain information on duration of effect	Viral type replacement Long-term Effectiveness/ Immunogenicity	Planned	Interim Reports: ~4Q2017 ~4Q2019 ~4Q2021 ~4Q2023 Final Report Submission: ~31-Dec-2026
V503-002-20 Adolescent Long-term Follow-Up Study (10-Year Post-dose 3 Extension) (category 3)	To monitor long-term effectiveness and immunogenicity of 9vHPV vaccine To obtain information on duration of effect	Long-term Effectiveness/ Immunogenicity	Planned	Interim 72-Month Report: ~4Q2017 Interim 96 Month Report: ~4Q2019 Final Report Submission: ~31-Mar-2023
A post-marketing immunogenicity and safety study of the 9vHPV vaccine in women 27 to 45 years of age	- To demonstrate immunogenicity for each of the 9 vaccine HPV types in women 27 to 45 years of age. - To collect data on the safety profile of 9vHPV vaccine in women 27 to 45 years	Immunogenicity and safety in females greater than 26 years of age	Planned	Final Report: ~1Q 2019

- 위해성 완화방법: 허가사항(SmPC) 관리를 포함한 일반적인 위해성 완화방법이 제출되었다.

Safety Concern	Routine Risk Minimization Measures	Additional Risk Minimization Measures
Important Identified Risks		
Hypersensitivity (Type	Hypersensitivity to Gardasil or Gardasil 9 vaccines' components is included as a contraindication in section	None
1)	4.3; hypersensitivity reactions including anaphylactic/anaphylactoid reactions are also included as an ADR reported during post-approval use of qHPV vaccine, in section 4.8 of the SmPC.	
Important Potential Risks		
Product confusion between Gardasil and Gardasil@9	Distinctive name and packaging of product The MAH, in agreement and in consultation with Member States' National Competent Authorities, will consider whether nationally specific and healthcare system specific additional measures are required (e.g. communication to HCPs - prescribers and vaccinators - regarding distinctive characteristics between 9vHPV vaccine and qHPV vaccine.	None
Mixed regimen between Gardasil/Silgard and Gardasil@9	Text is included in the SmPC to indicate that Gardasil9 is not interchangeable with other HPV vaccines and that studies using a mixed regimen of HPV vaccines were not performed for Gardasil9 (Section 4.2 and 4.4). The MAH, in agreement and in consultation with Member States' National Competent Authorities, will consider whether nationally specific and healthcare system specific additional measures are required (e.g. communication to HCPs - prescribers and vaccinators - regarding distinctive characteristics between 9vHPV vaccine and qHPV vaccine.	None
Missing Information		
Exposure during pregnancy	SmPC Section 4.6 Fertility, pregnancy and lactation includes language stating that Gardasil 9 is not recommended for use during pregnancy.	None
Long-term effectiveness and immunogenicity	None	None
Viral type replacement	None	None
Immunogenicity and safety in females greater than 26 years of age	None	None

○ 호주연방의료제품청

(1) 유의성·위해성 평가 심사내용 요약

유의성·위해성 분석

가다실 9에서는 새로운 HPV 타입 31, 33, 45, 52, 58이 추가되었으며, 타입 6, 11, 16, 18은 기존 가다실에도 포함되어 있는 타입이지만 이들 타입에 대한 투입량/비율은 기존 가다실과는 다른 투입량/비율로 제조되었다. 전반적으로 생산과정, 품질관리 또는 비임상시험에 관련한 사항에서는 주목할 만한 특이사항은 없었다.

Study 001는 핵심임상시험으로, Phase 2/3으로, 용량/제형설정 단계와 유효성 평가가 함께 진행되었다. 유효성 평가대상은 16~26세 여성으로 설정되었으며 새로운 타입 5종에 대하여 qHPV와 비교한 유효성 평가와 기존타입 4종에 대해서는 qHPV와 비교한 면역반응의 비열등성 입증으로 임상시험이 디자인되었다. 용량은 중간용량(mid-dose)가 선택되었으며, 선택된 용량은 4종의 기존 HPV 타입에 대하여 계획된 비열등성 기준을 만족하였다. 그러나 HPV 타입 11에 대하여 GMT ratio (9vHPV/qHPV)는 0.83 (95% CI 0.71, 0.98)로 통계적으로 유의하게 낮은 면역반응을 나타냈으며, 타입 16에 대해서는 동등한 결과 (9vHPV/qHPV GMT ratio 0.99, 95%CI 0.96, 1.03)를 보여주었다.

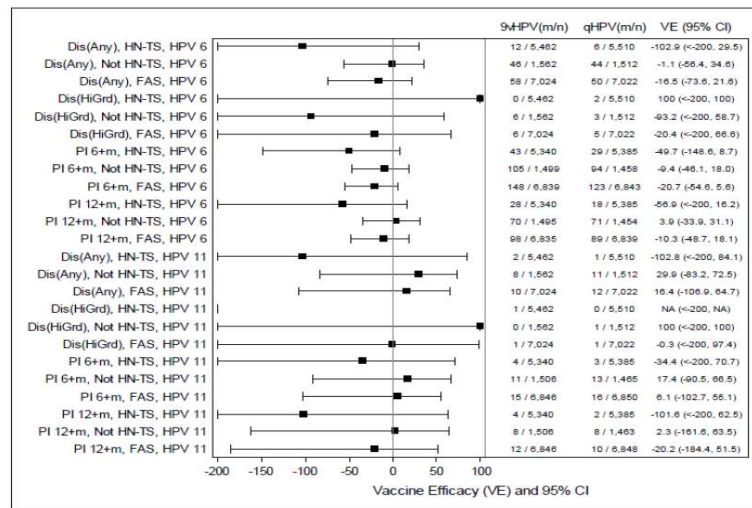
새로운 타입 31/33/45/52/58에 대한 유효성은 16~26세 여성에 대하여 통계적으로 유의적인 임상적 예방효과를 보여주었다. 타입 31/33/45/52/58 모두에 대하여 임상적 평가변수는 PP(Per Protocol)군에서 고위험군의 자궁경부, 질, 외음부 질환에 대하여 96.7% [95%CI 80.9%, 99.8%], 그 외 단계의 자궁경부, 질, 외음부 질환에 대하여 97.1% [95%CI 91.8%, 99.2%], 6개월 이상의 지속적 감염에 대한 백신 유효성은 96.0% [95%CI 94.4%, 97.2%], 12개월 이상의 지속적 감염에 대한 백신 유효성은 96.3% [95%CI 94.4%, 97.7%]로 나타났다. 그러나 FAS(Full Analysis Set)군에서는 PP군 분석에서보다 완만한 결과를 보여주었는데, 모든 결과에 대하여 통계적 및 임상적으로 우월한 결과(그 외 단계의 자궁경부, 질, 외음부 질환에 대하여 41.5% [95%CI 30.8%, 51.0%], 6개월 이상의 지속적 감염에 대한 백신 유효성은 58.4%

[95%CI 54.7%, 61.8%], 12개월 이상의 지속적 감염에 대한 백신 유효성은 55.3% [95%CI 50.8%, 59.5%])를 보여주었으나, 고위험군의 자궁경부, 질, 외음부 질환에 대하여는 16.5% (95%CI -5.8%, 34.4%)로 통계적으로 유의적이지 않았다. 그러나 PP군과 FAS군 모두에서 누적 발생 및 발생률은 qHPV와 비교 시 9vHPV에서 낮게 나타났다. 이에 FAS군에 대하여 4가지 임상적 유효성 평가변수에 대한 하위분석이 요구되었다. 하위분석 결과와 함께 신청인은 HPV 백신은 HPV에 감염되지 않은 경우에 기대할 수 있는 예방적 목적의 백신이며, HPV 감염에 치료적 효과를 제공하는 것은 백신의 유익성으로 예상되지 않는다고 설명하였다. 백신의 유효성 평가변수는 질병이 없는 상태가 발생으로 전환되는 것과 관련되어 있으므로, 백신 접종 당시 HPV에 감염되어 있는 대상자가 포함된 FAS군은 질병 발생률을 올리게 될 것이며, 예방적 백신의 유효성은 HPV에 감염되어 있는 대상자가 포함된 FAS군과 같은 경우에는 명확하게 판단되지 않을 수 있다고 답변하였다. 이는 받아들여졌으며 허가사항에 FAS군에 대한 결과를 포함하는 것은 삭제되었고 동 사항은 미국 및 유럽 허가사항과 동일 선 상에 있다.

또한 기존 타입 6/11/16/18에 대한 임상적 유효성 평가변수 중 반대되는 경향의 결과가 수집되었는데, PP군 기준으로 qHPV 대비 9vHPV의 유효성(투여효과 차이, treatment difference)는 그 외 단계의 자궁경부, 질, 외음부 질환에 대하여 14.1% [95%CI -18.4%, 7.1%], 6개월 이상의 지속적 감염에 대한 백신 유효성은 26.4% [95%CI -4.3%, 47.5%], 12개월 이상의 지속적 감염에 대한 백신 유효성은 31.3% [95%CI -21.9%, 60.4%]로 나타났으며, 통계적으로는 유의적이지 않게 나타났다. 타입 6/11과 타입 16/18로 수행한 층화분석에서 타입 16/18 관련 평가변수에서 두 백신은 유사한 유효성을 나타내었으나, 타입 6/11에 대해서는 PP군과 HN-TS(HPV Naive Type Specific)군에 대하여 상대적으로 높은 발생 건수(그 외 단계의 자궁경부, 질, 외음부 질환, 6개월, 12개월 이상의 지속적 감염)을 나타내었다. PP군에서 12개월 이상의 지속적 감염과 관련하여 타입 6/11에서 보여준 부정적 경향(9vHPV 7건 발생, qHPV 1건 발생)은 용량설정 관련하여 지적되었던 사항이었으며, 추가된 새로운 타입 31/33/45/52/58의

유효성으로 인하여 가려진 것으로 보였다. 이와 관련하여 FAS군에 근거한 결과가 추가 요구되었다. 신청인은 타입 6과 11에 관련한 반대되는 경향 및 평가변수에 대하여 FAS군에서 보여주는 경향이 보건전문가에게 의미있는 자료가 아님을 언급하면서 아래 하위분석 결과와 함께 설명한 요약사항은 다음과 같다. ‘HPV 6 관련한 평가변수(질병 발생, 지속적 감염)와 관련하여 FAS군의 Not HN-TS 하위그룹에서의 발생 건수는 유사하며, 차이발생은 HN-TS 하위그룹 결과에 의한 것으로 보여진다. HPV 6 관련한 고위험군 질환에 대하여 이상 경향은 없었으며, 그 외 단계 질환과 지속적 감염에 대한 FAS군 HN-TS 하위그룹의 결과에서도 이상 경향이라 보이지 않는다. 또한 HPV 11 관련 질환과 지속적 감염 발생 건수는 낮으며, HN-TS 하위그룹 발생률에 있어서 9vHPV와 qHPV가 유사하며 V501(가다실) 프로그램의 HN-TS 군에서의 qHPV 발생률과 유사하게 나타났다.’ 결론적으로 TGA는 qHPV와 비교하였을 때 9vHPV 그룹에서 보여준 HPV 6과 11 관련한 질병과 지속적 감염에 대한 결과가 이상 경향이 아닌 것으로 판단하였다.

Figure 6: Efficacy of 9vHPV vaccine compared to qHPV vaccine against HPV 6/11 related disease and persistent infection by subgroups of the FAS population defined based on HPV status at Day 1



Dis(Any) = Cervical, vulvar, and vaginal disease (any grade; Dis(HiGrd) = High-grade cervical, vulvar, and vaginal disease; PI 6+m = Persistent infection ≥6 months; PI 12+m = Persistent infection ≥12 months.

m=Count of endpoint cases.

n=Number of subjects evaluable.

CI=confidence interval; HN-TS=HPV-naive, type specific as defined in the P001 protocol;

FAS=Full analysis set; VE = Vaccine efficacy.

Table 25: Analysis of efficacy against HPV 6/11 related cervical, vulvar, and vaginal disease by HPV type (HPV-naive type specific analysis population)

Study Population	Current Study (V503-001)				Historical Cohort (V501-007,013,015)†			
	9vHPV Group		qHPV Group		qHPV Group		Placebo Group	
	Cases/n	Rate per 100,000 Person-Years	Cases/n	Rate per 100,000 Person-Years	Cases/n	Rate per 100,000 Person-Years	Cases/n	Rate per 100,000 Person-Years
HPV 6-Related Cervical, Vulvar, and Vaginal Disease (Any Grade)	125,462	61.3	65,510	30.2	—	—	—	—
HPV 6-Related Cervical Disease (Any Grade)	25,359	10.9	45,398	21.7	1/7,652	3.8	56/7,697	227.6
HPV 6-Related Vulvar and Vaginal Disease (Any Grade)	115,460	56.3	34,509	15.1	6/7,769	30.2	226/7,752	857.5
HPV 11-Related Cervical, Vulvar, and Vaginal Disease (Any Grade)	2/5,462	10.2	1/5,510	5.0	—	—	—	—
HPV 11-Related Cervical Disease (Any Grade)	0/5,361	0.0	0/5,386	0.0	1/7,652	3.8	18/7,697	69.4
HPV 11-Related Vulvar and Vaginal Disease (Any Grade)	2/5,460	10.2	1/5,509	5.0	1/7,769	3.8	52/7,752	195.7

† Data as reported in the V501 Statistical Report Update of the Integrated Summary of Efficacy – 21Nov2007

종합적으로 9종의 HPV 타입에 대한 백신의 유효성은 그 외 단계의 자궁경부, 질, 외음부 질환에 대하여 PP군 기준 91.7% [95%CI 84.3%, 96.0%] (FAS 기준 26%, 95%CI 15%, 35%), PP군 기준 6개월 이상의 지속적 감염 89.9% [95%CI 87.5%, 91.9%] (FAS 기준 43%, 95%CI 39%, 47%)으로 나타났다. 또한 타입 35/39/51/56/59에 대해서는 타입에 관계없이 투여효과 차이(10% 미만)는 유사하였다.

위약과 비교된 사용성적자료를 통하여, qHPV과 비교 시 9vHPV는 타입 16/18과 관련된 자궁경부, 질, 외음부 질환에 대하여 PP군 기준 98.4% [95%CI 92.0%, 99.7%] (FAS군 기준 59.3%, 95%CI 47.2%, 68.6%), 6개월 이상 지속적 감염에 대하여 PP군 기준 99.0% [95%CI 96.8%, 99.7%] (FAS군 기준 67.3%, 95%CI 59.2%, 73.7%)로 높은 유효성을 나타내었으며, 타입 6/11과 관련된 자궁경부, 질, 외음부 질환에 대하여 PP군 기준 96.9% [95%CI 71.3%, 99.7%] (FAS군 기준 78.3%, 95%CI 67.0%, 85.8%), 6개월 이상 지속적 감염에 대하여 PP군 기준 92.0% [95%CI 54.9%, 99.6%] (FAS군 기준 72.6%, 95%CI 21.8%, 90.4%)로 나타났다.

Study 002(9~15세 어린이, 16~26세 여성 비교), 003(16~26세 남성과 여성 비교), 009(9~15세 여아)에서 수행한 면역원성 시험에서 9vHPV에 대한 면역반응은 유사한 결과를 보여주었다. 연령그룹 및 추가적인 효능효과(항문암, 전암성 및 이형성 병변) 외삽에 대한 타당성이 입증되었다. 26세를 초과하는 여성에 대한 자료는 제공되어 있지 않으나 현재로서는 인정 가능하다. 향후 Study 003(16~26세 남녀 대상 안전성 면역원성-Safety immunogenicity)에 대한 최종 결과보고서가 제공되어야 할 것이다. 심사자는 26세 초과 여성에 대한 추가적인 유효성 입증시험이 요구된다고 판단하였는데, 이에 신청인은 유럽에서 시판 후 수행될 27~45세 여성대상의 면역원성 및 내약성 임상시험(Protocol V503-004)이 16~26세 여성과 27~45세 여성의 면역가교자료를 제공할 것이며 비열등성 입증 디자인으로 수행될 것이라고 답변하였다. 또한 안전성 프로파일 비교평가가 이루어질 것이며 이 외 추가적인 유효성 임상시험은 계획되어 있지 않다고 설명하였다. 동 답변서는 인정되었다.

Study 006에서는 위약 대비 이전 qHPV에 노출 경험이 있는 12~26세 여성을 대상으로 9vHPV의 새로운 타입 31/33/45/52/58에 대한 면역 반응을 확인하였으며 적절한 반응을 나타내었으며 기준에 적합하였다. 그러나 동 임상시험이 의약품 허가사항에 미치는 영향에 대하여 신청인과 논의하였으며, 관련 문구에 대한 수정안에 합의하였다.

9vHPV에 대한 교차접종(11~15세 어린이 대상)이 Manectra®(수막염균 다당류 디프테리아 백신), Adacel®(디프테리아, 파상풍, 백일해 백신), Repevax®(디프테리아, 파상풍, 백일해, 폴리오 백신)에 대하여 수행되었으며 특이사항은 나타나지 않았다.

9vHPV의 안전성 프로파일은 다소 높은 면역반응을 제외하고는 qHPV와 유사하였다. 심각한 만성질환과 같은 장기적 우려사항은 약물감시 활동(Study 021, Study 020)으로 가능할 것이다.

전반적으로 9vHPV은 높은 유효성을 보여주었으며, 유익성·위해성의 결과는 허가를 뒷받침할 수 있을 것으로 사료되며, 허가가 되지 못할 사유는 없다고 판단된다.

(2) 위해성 완화를 위한 조건 및 제한 요약사항

① 안전성 우려사항

신청인이 제출한 안전성 우려사항은 다음과 같다.

중요한 규명된 위해성	임부 노출 과민반응 (Type 1) 넘어짐을 동반한 졸도
중요한 잠재적 위해성	바이러스 타입 전환 Guillain-Barre 신드롬 가다실과 가다실 9 사이 제품혼동 가다실과 가다실 9 사이 혼합요법
부족정보	장기 유효성 및 면역원성 예상되지 않은 안전성 실마리 정보

안전성 우려사항은 다음과 같이 검토되었다.

- 기존 가다실과 관련한 자가면역 질환에 대한 시판 후 정보를 제공하는 과정에서, 2007년~2009년 수행된 모니터링에서는 Guillain-Barre 신드롬

(GBS)와 급성파종성뇌염(ADEM, acute disseminated encephalomyelitis)가 꾸준히 보고되었으나, 2010년~2014년까지 수행된 대규모 관찰연구에서는 이러한 자가면역 안전성 실마리정보가 확인되지 않았다. 따라서 EMA는 EU RMP에서 GBS를 잠재적 위해성에서 삭제하도록 요구하였고 답변하였으며, 이는 TGA 심사 시 기록되었다.⁸⁾

- RMP 검토위원회는 ‘기타 자가면역 질환’을 약물감시활동에 잠재적 위해성으로 포함하여야 하며 PSUR로 보고할 것을 권고하였다. 동 항목을 의약품 허가사항 중 주의사항에 반영하는 것은 TGA의 결정사항임을 언급하였다.

② 위해성 관리계획(Risk Management Plan, RMP)

약물감시활동

Additional activity	Assigned safety concern	Actions/outcome proposed	Estimated planned submission of final data
Pregnancy Registry (category 3). Planned study. No protocol available; concept sheet available.	Exposure to vaccine during pregnancy.	To monitor pregnancy outcomes in women exposed to 9vHPV vaccine during pregnancy.	9 months after final data available
V503-021 Nordic Long-term Follow-Up Study (10-Year extension in subjects from V503-001) (category 3). Planned study (extension of V503-001) – Registry study. Protocol available.	Viral type replacement Long-term Effectiveness/ Immunogenicity Unanticipated safety signals	To monitor the long term safety of 9vHPV vaccine.	Q4, 2027 (first interim report: Q4, 2017)
V503-002-20 Post Dose 3 Follow-Up Study (10-Year Post Dose 3 Extension) (category 3). Planned study (second extension of V503-002) – Clinical trial. Protocol available.	Long-term Effectiveness/ Immunogenicity Unanticipated safety signals	To evaluate longer-term immunogenicity and safety of V503 in subjects who were enrolled in Protocol V503-002 when they were between 9 and 15 years of age.	
Post Authorization Safety Study (PASS) (category 3). Planned study. No protocol available; concept sheet available.	Unanticipated safety signals	To assess the general safety of V503 in the course of routine clinical practice.	

8) TGA의 최종 결정사항은 확인되지 않는다.

위해성 완화방법

신청인은 일반적인 위해성 완화활동 외에 추가적인 위해성 완화활동은 제출하지 않았다.

허가를 위한 RMP 기술사항은 다음과 같이 검토되었다.

- 가다실 9의 효능효과, 상호작용, 잠재적 위해성(자가면역 질환 포함), HPV 백신 간 교차사용 가능성에 대한 부족정보에 관하여 전문가를 교육하기에 적합한 호주 내 교육활동을 마련하여 도입할 것. 신청인은 백신유통 전 고려사항을 위하여 TGA에 교육자료 제공이 가능하여야 한다.

○ 유익성·위해성 평가 및 위해성 완화전략 비교

각 규제기관의 심사사례에 근거하여 가다실 9의 유익성과 위해성 및 그 불확실성과 제한점을 요약하였다. 호주연방의료제품청 심사결과 보고서의 ‘유익성·위해성 분석’ 항목에는 불확실성이나 제한점을 별도로 구분하여 제시하고 있지 않으며, 해당 부분은 심사내용에 근거하여 재구성하였다.

유익성 평가에 관한 임상시험은 유럽, 호주 2개 규제기관과 미국 간에 성인 남성에서의 면역원성 확인 임상시험(P003)을 제외하고 동일하였다. P003 임상시험은 진행 중이었던 것으로 판단되며, 동 자료에 대한 고찰 유무에 따라 효능효과 중 남성 연령 허가사항에 차이가 있었다.

	유익성	유익성의 불확실성, 제한점
유럽	<ul style="list-style-type: none"> ·유익성 평가 시 고려한 주요임상: <ul style="list-style-type: none"> - 16~26세 여성대상 임상시험(P001) - 면역원성 가교시험(P002, P009, P003) ·주요 평가변수: 임상적 유효성 평가집단, 면역원성 데이터 ·유효성은 평가되었음 ·6년 추적 중간분석 결과에서 질병 발생사례는 보고되지 않음 	<ul style="list-style-type: none"> ·새로운 5종 HPV 타입에 대해서 가장 중요한 CIN2/3는 유효성이 확인되었으나 AIS와 VIN2/3에서는 입증되지 않음 ·새로운 타입 31, 33, 52에서는 유효성이 확인되었으나, 45와 58에서는 사례가 충분하지 않음. 단, GMT는 5종 타입에서 높게 나타남 ·non-vaccine HPV에 대하여 질병이 발생할 것임(이론적 고려사항) ※ 장기 추적조사 연구 수행(V503-021) ·새로운 5종의 HPV 타입 예방기간과 항체 지속성 데이터 부족

		<p>※장기 추적조사 연구 수행</p> <p>·26세 이상의 여성에서는 평가되지 않음</p> <p>※27~45세 여성에서의 시판 후 면역원성 및 안전성 연구 수행예정</p> <p>·성인 남성에서의 유효성</p> <p>※임상시험 P003이 진행중이며, 면역원성 데이터가 제공될 것임</p> <p>·HIV에 감염 또는 면역기능 저하 대상자에 대한 정보부족</p>
미국	<p>·유익성 평가 시 고려한 주요임상:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 16~26세 여성대상 임상시험(P001) - 면역원성 가교시험(P002, P009) <p>·주요 평가변수: 임상적 유효성 평가집단, 면역원성 데이터</p>	<p>·새로운 5종의 HPV 타입과 관련한 항문병변은 실행이 불가하여 평가되지 않음</p> <p>※HPV 관련 생식기 질환과 qHPV 16, 18에 대한 항문병변 예방, 9vHPV의 새로운 5종 HPV 타입과 과 관련한 지속적 감염 예방이 고도로 유사한 병태생리학적 특성임을 고려하여 효과가 추정되었음</p>
호주	<p>·유익성 평가 시 고려한 주요임상:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 16~26세 여성대상 임상시험(P001) - 면역원성 가교시험(P002, P003*, P009) - qHPV 사전노출 유무(P006) <p>·주요 평가변수: 임상적 유효성 평가집단, 면역원성 데이터</p> <p>(*최종보고서는 아님)</p>	<p>·26세를 초과하는 여성에 대한 자료는 제공되지 않음</p> <p>※27~45세 여성에서의 시판 후 면역원성 및 안전성 연구 수행예정</p> <p>·16~26세 남녀 대상의 안전성 면역원성 평가 최종보고서가 제출되어야 할 것임</p>

위해성 확인사항은 허가사항으로서 관리 가능한 항목들로 평가되었으며, 위해성의 불확실성에 대한 항목들은 약물감시활동과 연계되어 있었다.

	위해성	위해성의 불확실성, 제한점
유럽	<p>·주사부위 반응(통증, 부기)</p> <p>·전신반응(두통, 발열)</p>	<p>·백혈병</p> <p>※2편의 장기 추적조사 연구, 시판 후 약물감시 활동으로 재확인 가능</p>
미국	<p>·주사부위 반응(홍반, 통증, 부기)</p> <p>·알러지 반응</p> <p>·졸도 또는 실신</p> <p>·자연유산</p> <p>·다발성경화증</p>	<p>·9vHPV가 아나필락시스와 졸도의 원인일 수 있으나 드물게 발생함</p> <p>·자연유산과 다발성경화증 관련 사항은 시판 후 조사에서 평가가 이루어질 것임</p> <p>※임부 레지스트리</p> <p>※Mini-Sentinel 통한 다발성경화증 및 자가면역질환 시판 후 평가 수행</p> <p>※VSD를 통한 자연유산 시판 후 평가 수행</p>
호주	<p>·안전성 프로파일은 기존 가다실과 유사하였음</p>	<p>·장기적 안전성 우려사항</p> <p>※2편의 장기 추적조사 연구, 시판 후 약물감시 활동으로 재확인 가능</p>

3개 규제기관 모두 일반적인 위해성 관리전략 외에 추가 설정된 완화 전략은 없었으며, 약물감시활동 항목의 세부내용은 하단의 표와 같다.

	유럽 (EU-RMP)	호주 (ASA-RMP)	미국 (REMS)
위해성 완화전략			
추가적 위해성 완화전략	미설정	미설정	미설정
도구	·일반적 완화활동 - 의약품 허가사항	·일반적 완화활동 - 의약품 허가사항	·일반적 완화활동 - 의약품 허가사항
추가적 약물감시 활동	·임부 레지스트리 ·장기 추적조사 연구 (Nordic LTFU V503-021) ·장기 추적조사 연구(9~15세 남녀에 대한 LTFU V503-002-20) ·유럽에서의 16~26세 남성에 대한 가다실 9 면역원성 가교시험 (V503-003)	·임부 레지스트리 ·장기 추적조사 연구 (Nordic LTFU V503-021) ·장기 추적조사 연구(9~15세 남녀에 대한 LTFU V503-002-20) ·PASS(시판 후 안전성 연구): 대규모 관찰연구 ·유럽에서의 16~26세 남성에 대한 가다실 9 면역원성 가교시험 (V503-003)	·임부 레지스트리 ·장기 추적조사 연구 (Nordic LTFU V503-021) ·장기 추적조사 연구(9~15세 남녀에 대한 LTFU V503-002-20) ·PASS(시판 후 안전성 연구): 대규모 관찰연구 ※남성에 대한 효능효과는 9~15세이다(미국 허가사항 참조)

심사 제출자료 및 유익성·위해성 평가에 따라 주요 허가사항은 다음과 같이 결정되었다. 최초허가 후 각 규제기관에서 변경승인이 있었으며, 변경이력에 근거하여 추정된 효능효과 및 용법용량은 다음과 같다.

	유럽	호주	미국
허가일자	2015.06.10	2015.06.29	2014.12.10
효능효과 및 용법용량			
신청 효능효과	다음 HPV 질환과 관련한 만 9세부터의 예방접종 - 자궁경부암 및 전암성 자궁경부 병변 - 외음부암 및 질암, 전암성 외음부 및 질 병변 - HPV 6, 11, 16,18, 31, 33, 45, 52, 58형에 의한 외부 생식기 사마귀	1. 여아 및 여성 만 9~45세* 여아 및 여성 에서 HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58형에 의 한 자궁경부, 외음부, 질, 항문의 암, 전암성 또는 이형성 병변, 생식기 사마 귀, 감염의 예방 2. 남아 및 남성 만 9~26세 남아 및 남성 에서 HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58형에 의한 항문암, 전암성 또는 이형 성 병변, 외부 생식기 사 마귀, 감염의 예방 *면역원성 시험은 만 16~26세 여성과 남성에 대	1. 여아 및 여성 만 9~26세 여아 및 여성 에서 다음 질병의 예방 - HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58형에 의한 자궁경부암, 외음부암, 질암, 항문암 - HPV 6, 11형에 의한 생식 기 사마귀(침형콘딜로마) HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58형에 의한 지속 적 감염 및 다음의 전암성 또는 이형성 병변의 예방 - 자궁경부 상피내 증양(CIN) 1기, 2기 및 3기와 자궁경 부 상피내 선암(AIS) - 외음부 상피내 증양 (VIN) 2기 및 3기 - 질 상피내 증양(ValN) 2

		한 유효성을 여아 및 남아의 유효성과 연결하기 위하여 수행되었다.	기 및 3기 및 항문 상피내 종양(AIN) 1기, 2기 및 3기 2. 남아 및 남성 만 9~15세 남아 및 남성에서 다음 질병의 예방 - HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58형에 의한 항문암 - HPV 6, 11형에 의한 생식기 사마귀(침형콘딜로마) HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58형에 의한 지속적 감염 및 다음의 전암성 또는 이형성 병변의 예방 - 항문 상피내 종양(AIN) 1기, 2기 및 3기
효능 효과	다음 HPV 질환과 관련한 만 9세부터의 예방접종 - 백신의 HPV형에 의한 자궁경부, 외음부, 질, 항문의 암 및 전암성 병변 - 백신의 HPV형에 의한 외부 생식기사마귀(침형콘딜로마)	1. 여아 및 여성 만 9~45세* 여아 및 여성에서 HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58형에 의한 자궁경부, 외음부, 질, 항문의 암, 전암성 또는 이형성 병변, 생식기 사마귀, 감염의 예방 2. 남아 및 남성 만 9~26세 남아 및 남성에서 HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58형에 의한 항문암, 전암성 또는 이형성 병변, 외부 생식기 사마귀, 감염의 예방 *백신의 유효성 입증은 만 16~26세 여아 및 여성의 핵심 유효성 인구집단에 근거한다. 면역원성 시험은 만 9~15세 여아 및 남아의 유효성과 연결하기 위하여 수행되었다. 현재 만 26세를 초과하는 여성과 관련한 가다실 9 시험 데이터는 없다.	신청 효능효과와 동일
용법 용량	다음의 접종 일정에 따라 0.5mL 씩 근육주사 - 0, 2, 6개월 일정으로 3회 접종 2차 접종은 1차 접종일로부터 최소 1개월 후, 3차 접종은 2차 접종일로부터 최소 3개월 이후에 이루어져야 하며, 1년 이내에 3회 접종을 모두 완료해야 한다.	다음의 접종 일정에 따라 0.5mL 씩 근육주사 - 0, 2, 6개월 일정으로 3회 접종 2차 접종은 1차 접종일로부터 최소 1개월 후, 3차 접종은 2차 접종일로부터 최소 3개월 이후에 이루어져야 하며, 1년 이내에 3회 접종을 모두 완료해야 한다. 이 백신	다음의 접종 일정에 따라 0.5mL 씩 근육주사 - 0, 2, 6개월 일정으로 3회 접종 2차 접종은 1차 접종일로부터 최소 1개월 후, 3차 접종은 2차 접종일로부터 최소 3개월 이후에 이루어져야 하며, 1년 이내에 3회 접종을 모두 완료해야 한다. 이 백신

	<p>섹션 5.1 (중략) 이 백신의 유효성은 임상시험에서 1년 이내에 3회 접종을 모두 마친 경우 입증되었다.</p>	<p>의 유효성은 임상시험에서 1년 이내에 3회 접종을 모두 마친 경우 입증되었다.</p>	<p>의 유효성은 임상시험에서 1년 이내에 3회 접종을 모두 마친 경우 입증되었다.</p>
<p>특별 표기사항</p>	<p>블랙 트라이앵글 (Additional monitoring)</p>	-	-

※ 참고

임상시험 제출자료 목록은 1편의 임상시험(임상시험 P003)이 미국과 호주에 제출되지 않은 사항을 제외하면 3개 규제기관에서 동일하였으며, 주요 임상시험의 구성 및 세부 제출목록은 다음과 같다.

<그림8. 주요 임상시험 구성>

Figure 2: Study 001 objectives of study

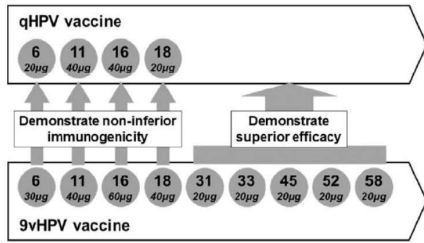
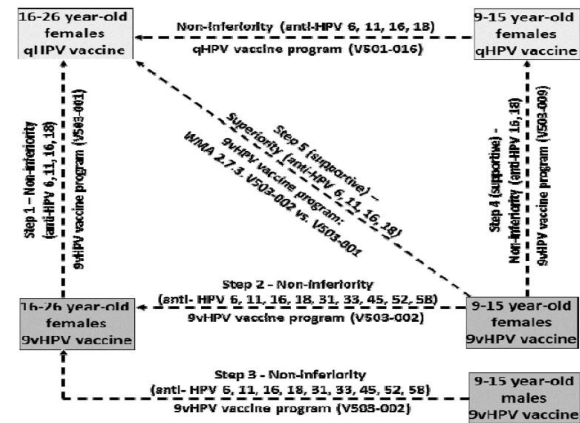


Figure 1: Immunological bridging strategy in the 9vHPV vaccine program



<표7. 임상시험 세부 목록>

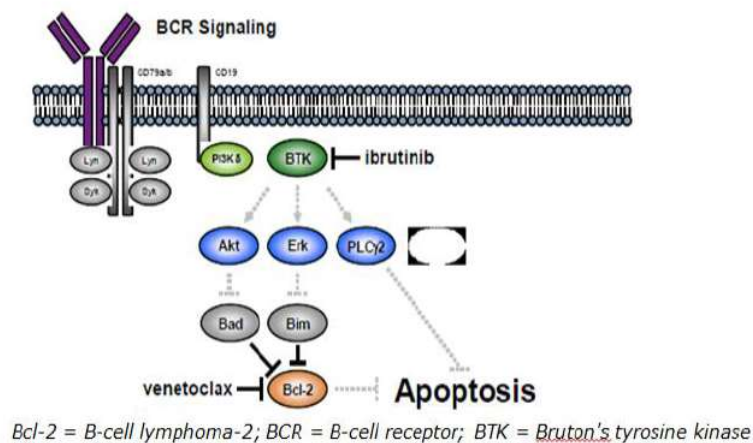
Study Protocol	Study Design/Sites	Study vaccine/arm/No. of subjects	Population and age	Primary Endpoints	Duration and follow-up (FU)
P001 Phase IIb/III <i>Part A/Phase IIb:</i> <i>Substudy</i> 1) Dose- ranging <i>Part B/Phase III:</i> <i>Substudies</i> 2) Immunogenicity 3) Efficacy	Double-blind, randomized 105 centers: US (28) and Ex-US (77) incl. Austria, Brazil, Canada, Chile, Colombia, Denmark, Germany, Hong Kong, Japan, Mexico, New Zealand, Norway, Peru, Republic of Korea, Sweden, Taiwan, Thailand	9vHPV/qHPV <i>Part A</i> n=619/620 <i>Part B</i> , n= 7,099/7,105 for immunogenicity and efficacy 3 doses at Month 0, 2, 6	16-26 years-old females	<i>Part A:</i> - General tolerability - GMTs at 4 weeks post-dose 3 (4 <i>original</i> types) <i>Part B:</i> - General tolerability - GMTs at 4 weeks post-dose 3 (4 <i>original</i> HPV types) - Combined incidence of high-grade genital diseases and cancers related to 5 <i>new</i> types after median 30 months FU and at least 30 cases of high-grade disease	<i>Part A:</i> 7 months <i>Part B:</i> Immunogenicity : 42 months Efficacy: at least 42 months (up to FU 54 months)
P002 Phase III <i>Substudies</i> 1) Adolescent Bridging 2) Lot consistency	72 centers located throughout Africa, Asia-Pacific, Europe, Latin America, and North America Open-label, non-randomized Double-blind, randomized	9vHPV 3 vaccine lots 3 doses at Month 0, 2, 6	9-15 years-old girls and boys, in a comparison with 16-26 years-old females	- General tolerability - GMTs at 4 weeks post-dose 3 (all 9 vaccine types)	12 months (FU 36 months)
P003 Phase III Safety Immunogenicity	Open label, randomized 76 centers: US (24) and Ex-US (52) incl. Canada, Colombia, Denmark, Germany, Israel, Malaysia Mexico, Norway, Peru, Philippines, Poland, South Africa, Spain, Sweden, Thailand, Turkey.	9vHPV N=2500 1100 HM 1100 females 300 MSM 3 doses at Month 0, 2, 6	16-26 years old males and females	- GMTs at 4 weeks post-dose 3 - General tolerability	7 months immunogenicity 12 months safety
P005 Phase III Concomitant Menactra and Adacel	Open-label randomized 41 centers: US (34) and Ex-US (7) incl. Chile, Colombia, Mexico, Peru	9vHPV+ [Menactra+Adacel]/9vHPV n=619/618 9vHPV: 3 doses at Month 0, 2, 6 [Menactra+Adacel]: at Month 0 (concomitant) or Month 1 (non-concomitant)	11-15- year old girls and boys	- General tolerability - GMTs at 4 weeks post-dose 3 for 9vHPV vaccine antigens - SCR at 4 weeks post-dosing for MenA-C-Y-W135 antigens - SPR at 4 weeks post dosing for D, T antigens - GMTs at 4 weeks post dosing for pertussis antigens	7 months
P006 Phase III Tolerability and immunogenicity	Double-blind, randomized 32 centers: US (10), Ex-US (22) incl. Australia, Canada, Colombia, Denmark, Hong Kong, Mexico, Sweden	9vHPV/placebo n=615/306 3 doses at Month 0, 2, 6	12-26-year old females previously receiving Gardasil	- General tolerability - SCRs to each of 5 new HPV vaccine types	7 months
P007 Phase III Concomitant Repevax	Open-label randomized 22 centers: Austria, Belgium, Denmark, Finland, Germany, Thailand	9vHPV+ [Repevax]/9vHPV n=525/528 9vHPV: 3 doses at Month 0, 2, 6 [Repevax]: at Month 0 (concomitant) or Month 1 (non-concomitant)	11-15- year old girls and boys	- General tolerability - GMTs at 4 weeks post-dose 3 for 9vHPV vaccine antigens - SPR at 4 weeks post dosing for D, T antigens - GMTs at 4 weeks post dosing for pertussis antigens - SPR at 4 weeks post dosing for poliovirus antigens	7 months
P009/GDS01C Phase III Immunogenicity and tolerability	Double-blind, randomized 24 centres: Belgium, Denmark, Finland, Italy, Spain, Sweden	9vHPV/qHPV n=300/300 3 doses at Month 0, 2, 6	9-15-year old girls	- GMTs at 4 weeks post-dose 3 (HPV-16, -18)	7 months

* = Mid-dose selected in Part A of P001, including 30/40/60/40/20/20/20/20 µg of HPV types 6/11/16/18/31/33/45/52/58 L1VLP with 500 µg aluminium adjuvant per 0.5 mL dose, was used in all 7 phase III clinical studies. GMT, geometric mean titre; SCR, seroconversion rate, SPR, seroprotection rate, n, number of subjects receiving at least one injection

2-3. 벤토클락스²¹⁾

백혈병은 혈액세포들을 생산하는 골수 내 조혈세포에서 유래하는 대표적인 악성 혈액질환으로, 악성세포가 무한 증식함으로써 정상 혈액세포의 생산을 저해하게 되고, 이로 인하여 감염 또는 출혈의 합병증으로 사망에 이르게 되는 치명적 질환이다. 성인에서 대표적으로 발생하는 백혈병은 급성골수성백혈병과 만성골수성백혈병이고, 드물게 급성림프구성백혈병이 발생한다. 소아에서는 급성림프구성백혈병이 가장 흔하다. 우리나라에서 만성림프구성백혈병은 서양에 비하여 극히 드물게 나타난다.⁹⁾

벤토클락스는 생물학적으로 경구 복용이 가능한 소분자 구조의 선택적 BCL-2(B-Cell Lymphoma-2) 억제제로서 만성림프구성백혈병(Chronic Lymphocytic Leukemia, CLL)에 대한 단일요법제로 허가되었다. BCL-2의 과다발현은 만성림프구성백혈병과 관련이 있으며, 이는 종양세포의 생존 및 화학요법에 저항하도록 한다. 동 의약품 성분은 B-cell receptor 신호체계의 하위단계에서 작동하여, BCL-2 단백질에 직접적으로 결합하여 세포자멸사의 과정을 회복하도록 도와주며, BCL-2는 BIM과 같은 친-세포자멸사(pro-apoptosis) 형태로 전환되어 미토콘드리아 외벽의 투과성과 카파아제 활성을 작동시킨다.



<그림9. 벤토클락스와 이브루티닙의 BCR 신호경로 억제 작용기전¹⁰⁾>

9) 약학정보원 이슈 & 트렌드(최병철) - 백혈병 (2)

10) Venclxyto EMA 허가보고서 참조

○ 미국식약청

(1) 유의성·위해성 평가 심사내용 요약

임상시험을 통한 유효성 근거 고찰사항 요약

제출된 임상시험 결과는 17p 결손의 재발성 또는 불응성 (Relapsed/Refractory, R/R) 만성림프구성백혈병(CLL) 환자의 치료를 위한 상당한 입증자료를 포함하고 있으며, 신청 적응증에 대하여 신속심사를 뒷받침할 수 있다고 판단하였다. 단일군 2상 임상시험 (M13-982)에서 107명의 환자(17p 결손환자 106명 포함)를 대상으로 벤토클락스 단독요법을 수행하였으며, 메인 코호트에서 17p 결손 R/R CLL 환자에 대하여 전체 반응률(ORR, Overall Response rate)은 80%로 나타났고, 완전관해율(CR rate, Complete Remission rate)은 8%로 나타났다. 이는 17p 결손 R/R CLL 환자를 위한 다른 치료제보다 향상된 유효성을 보여주었다.

신청 품목의 유의성·위해성 종합평가

유의성·위해성 요약 및 평가
<p>재발성 또는 불응성 만성림프구성백혈병은 심각하면서 생명에 치명적인 질환이며, 매년 15000명의 새로운 환자가 발생하고, 특히 노인층에서 발생하고 있다. CLL은 몇가지 확인된 예후지표를 가지고 있다. 그 중 17p 결손은 매우 안좋은 예후지표로서 생존기간이 24개월 미만으로 확인되었다. R/R CLL 치료를 위한 FDA 허가 의약품으로는 병용요법(플루라빈, 시클로포스파미드, 리톡시맵)을 포함하여 이브루티닙, 이델라리십+리톡시맵, 오파투무맵, 클로람부실이 허가되어 있다. 그러나 17p 결손 환자를 위한 FDA 허가 의약품은 이브루티닙 한 가지이며, 이브루티닙은 해당 질환에 전체 반응률 48%를 보였다. CLL은 동종이형 줄기세포 이식 외에는 치료가 불가능한 채로 남아있다.</p> <p>신청인은 경구용의 소분자 BCL-2 억제제인 벤토클락스를 17p 유전자 결손을 가지고 있는 질환의 환자를 포함한 R/R CLL의 치료를 위하여 개발하였다. 신청인은 치료효과를 입증하기 위한 2편의 단일군 임상시험 자료를 제출하였다. M13-982는 단일군 임상2상 시험이며, 17p 결손을 가지고 있는 R/R CLL 환자를 대상을 모집하여 수행하였다. M12-175는 단일군 임상1상 용량탐색 임상시험으로, 이전에 1가지 치료요법을 받은 R/R CLL 환자를 대상으로 수행하였다. 신청인은 동 신청자료를 신속심사 대상으로 제출하였고, 21 CFR 312.500 조항에 따라 기존 치료제보다 우월함을 입증하는 자료가 요구되는 대상품목에 해당한다.</p>

M13-982에서 전체 반응률(ORR)은 80.2%였으며, 완전관해율(CR)은 7.5%였다. 기존에 허가된 이브루티닙은 이보다 낮은 반응률이었으며 완전관해율은 없었다. 따라서 M13-982 자료는 기존 치료제보다 우월함을 예측할 수 있는 자료이다.

안전성 프로파일은 R/R CLL 환자 대상으로 벤토클락스 단일요법에 대한 3편의 단일군 임상시험을 통하여 분석되었으며, 다른 암종의 치료를 위한 다른 치료제와의 병용요법 자료 보충자료로 제출되었다. 주요 안전성 우려사항은 종양용해증후군¹¹⁾과 호중구감소증이다. 종양용해증후군은 5주 동안의 용량증량, 종양부담에 근거한 위해 계층화(risk stratification), 수분공급, 항-과요산혈증, 실험실 모니터링, 잠재적인 입증을 포함한 예방적 요법으로 위해성을 완화할 수 있다.

위해성은 약물치료 가이드(medication guide), 4주 간 단계적 용량증량 투약을 위한 스타트 팩(Start Pack) 및 함께 제공되는 퀵 스타트 가이드(Quick Start Guide)를 포함한 의약품 정보(Prescribing Information, PI)를 통하여 관리된다.

벤토클락스는 17p 결손 R/R CLL 환자의 치료를 위한 계열 최초(first in class)의 경구약제이다. 17p 결손 R/R CLL 환자의 치료를 위한 벤토클락스의 유효성은 전체 반응률의 대리변수에 근거한다. R/R CLL 환자에서의 안전성은 제공되는 의약품 허가라벨을 통한 종양용해증후군의 위해성 관리를 통하여 받아들일 수 있는 수준이다. 벤토클락스는 17p R/R CLL 환자의 치료기반으로서 중요한 추가요소이다.

	근거자료와 불확실성	결론과 이에 대한 근거
질병분석	<p>CLL은 성숙 B 림프구, 백혈구 종류의 암으로서, 혈액, 골수, 림프절 또는 비장에 영향을 미친다.</p> <p>약 15000 명의 새로운 환자가 매년 발생하고 65세 이상의 연령층이 높은 성인에게서 약 70%가 발생한다.</p> <p>CLL은 전형적으로 느리게 진행되는 질환이며, 환자의 5년 생존비율은 81.7%이다.</p> <p>17p 유전자 결손은 초-고위험성의 좋지 않은 예후지표로, 재발성 또는 불응성 환자에게서 더욱 일반적이다.</p> <p>17p 결손 CLL 환자의 생존 중간값(median duration of survival)은 24개월 미만이다.</p>	<p>17p 결손이 있는 재발성 또는 불응성 CLL은 심각하면서 생명에 치명적이며, 발생빈도가 드물다. 17p 결손 환자의 생존 중간값은 나쁘다.</p> <p>R/R CLL은 일반적으로 노인층에서 발생한다.</p>
현재 사용가능한 치료제	<p>R/R CLL 환자의 치료는 화학요법 또는 화학면역요법, 연령, 심각한 동반질환의 존재에 따라 결정된다.</p> <p>FDA에 의해 허가된 치료제는 병용요법(플루라빈, 시클로포스파미드, 리톡시맵)을 포</p>	<p>R/R CLL을 위한 표준요법은 다양하며, 짧은 반응기간 결과를 보인 각각의 사전 치료요법으로 다시 치료를 시작하는</p>

	<p>함하여 이브루티닙, 이델라리십+리툽시맵, 오파투무맵, 클로람부실이 허가되어 있다. 표준요법에 대한 17p 결손 CLL 환자의 반응률은 심각하게 더욱 낮다. 17p 결손 환자를 위한 FDA 허가 의약품은 이브루티닙 한 가지이다.</p>	<p>것을 포함할 수 있다. 몇가지 새로운 의약품 허가가 있지만, 대부분의 환자는 완치되지 않은 채 남아있으며, 미충족 의료수요를 여전히 가지고 있다. 17p 결손의 R/R CLL 환자에서의 반응률은 더욱 낮으며 가능한 치료요법은 더욱 제한적이다. 다른 작용기전과 이상반응 프로파일을 가지는 추가적인 치료요법이 필요하다.</p>
<p>유익성</p>	<p>단일군 2상 임상시험(M13-982)에서 107명의 환자(17p 결손환자 106명 포함)를 대상으로 벤토클락스 단독요법을 수행하였다. 1차 평가변수는 첫 번째로 모집된 환자 70명에 대해서는 전체 반응률(ORR)이었으나, 전체 모집환자에 대해서는 반응률(RR, Response Rate)을 평가하였다. 반응률은 다른 치료제의 반응률에 근거하여 40% 초과 시 임상적으로 의미있는 결과인 것으로 판단하였다. 17p 결손 CLL 환자 106명에 대한 전체반응률은 80.2%(95% CI: 71.3, 87.3)과 완전관해율 7.5%(95% CI: 3.3, 14.3)를 나타내었다. 용량증량 1상 임상시험(M12-175)는 재발성 또는 불응성 CLL 환자의 치료를 위하여 수행되었다. 동 임상시험은 벤토클락스의 안전성과 2상 임상에서의 권장용량을 결정하기 위하여 디자인되었다. 따라서 유효성을 평가하기에는 영향력이 없는 만큼 유효성 평가는 탐색적으로 고려되었다. 57</p>	<p>17p 결손 R/R CLL 환자에 대한 임상2상은 해당 환자군에서 전체 반응률의 1차 평가변수를 만족하였다. 벤토클락스는 다른 치료제보다 더 향상된 반응률을 나타냈으며, 이브루티닙에서 보여주지 않은 완전관해율을 나타냈다. 전체반응률은 CLL에서 무진행(progression-free) 또는 전체 생존기간을 위한 대리변수로 여겨진다. 그러므로 벤토클락스는 17p 결손 환자를 위한 신속허가가 권고된다.</p>

	<p>명의 R/R CLL 환자가 포함되었으며 400mg을 투여받았다.</p>	
위해성	<p>약 500명의 암환자가 단독요법 또는 병용요법의 치료로서 벤토클락스로 치료를 받았다. 단일용법 CLL 환자는 289명이며 이중 목표용량 400mg에 노출된 환자는 240명이다. 대부분의 벤토클락스 투여환자가 치료로 인한 TEAE를 경험하였고, 단 10% 만이 질환악화보다 이상반응으로 인하여 투여를 중단하였다. 일반적으로 이상반응 패턴은 종양용해증후군과 호중구감소증을 제외하고는 심한 사전치료를 받은 노인집단에서 예측되는 사건들이 나타났다.</p> <p>위해성 평가와 종양용해증후군의 예방은 벤토클락스 프로토콜에서 이루어진 2가지 주요 개정사항이다. 처방용량은 단계적 증량으로 조정되었다. 종양용해증후군은 최종 평가된 위해성에서 6%로 나타났으며, 모든 사건들은 제한된 임상적 결과를 동반한 실험실적 확인사항에 한정된 것들이었다.</p> <p>호중구감소증의 위해성은 CLL과 벤토클락스 치료에 모두 중대하다. 호중구감소증은 항생제와 G-CSF를 포함하는 표준 치료요법으로 관리가능하다. 중요한 점은, 감염과 호중구감소증의 비율 사이에 연관성은 보이지 않았다.</p> <p>약물 상호작용은 CYP3A 유도제와 억제제, P-gp 억제제에서 발견되었다.</p> <p>벤토클락스는 간에서 대사되며, 매우 제한된 수의 중등 간손상 환자에게 투여되었다.</p> <p>벤토클락스는 신장을 통해 배설되지 않으며, 신손상 환자에서의 노출 차이는 없었음에도 불구하고, 신손상 환자에서 종양용해증후군 위해성은 상승한다.</p>	<p>모든 안전성 정보는 단일군 임상시험으로부터 수집됨에 따라, 관련 질환의 기여사항을 결정하기는 어렵다. 그러나 종양용해증후군과 호중구감소증 외에는 중대한 안전성 우려사항은 없었다. 확증임상시험은 기여사항을 배제할 수 있는 무작위 배정으로 수행될 것이다. 특별한 위해성을 확인하기 위하여 간 손상 환자에서의 벤토클락스 입증시험이 요구될 것이다. 알려진 안전성 우려사항에도 불구하고, 17p 결손을 가지면서 이러한 질환에 대한 치료요구가 있는 R/R CLL 환자에게 위해성은 받아들일 수 있는 수준이다.</p>
위해관리	<p>종양용해증후군의 위해성은 단계적 용량 증량, 위해 관리, 위해정도에 따른 예방으로 관리된다.</p>	<p>라벨링[약물치료 가이드 (medication guide), 스타트 팩(Start Pack)과 함</p>

	<p>단계적 용량증량은 4주 간 제공되는 스타트 팩(Start Pack)으로 관리된다. 최종 용량인 400mg은 100mg 정제가 담겨진 병으로 공급된다.</p> <p>위해관리는 베이스라인 림프절 크기 및 절대적 림프구수에 근거한다. 종양용해증후군의 예방은 엄격한 수분공급 가이드라인, 항-과요산혈증, 실험실 모니터링, 필요한 경우 입원을 통하여 제공된다.</p> <p>벤토클락스는 강한 CYP3A 억제제와 상호작용이 있다. 보통의 CYP3A 억제제, 강하거나 보통의 CYP3A 유도제, P-gp 억제제, 좁은 치료영역을 가진 P-gp 기질은 투여를 피하거나 적절한 용량으로 조정하여야 한다.</p> <p>벤토클락스는 생체흡수율을 올리기 위해 음식과 함께 복용하여야 한다. 라벨은 강조된 기술사항과 함께 임상시험에서 관찰된 안전성에 대한 완벽한 기술사항을 포함한다.</p>	<p>제공되는 퀵 스타트 가이드(Quick Start Guide)는 안전성 이슈를 다루기에 적절하다.</p>
--	--	--

(2) 위해성 완화를 위한 조건 및 제한 요약사항

① 안전성 우려사항

중대한 이상반응은 환자의 43.8%에서 나타났으며, 가장 빈번하게 발생한 이상반응(>2%)은 폐렴, 과도한 호중구감소증, 자가면역 용혈성 빈혈, 빈혈, 종양용해증후군(TLS)이었다.

중대한 이상반응/심각한 이상반응(> Grade III)

- 종양용해증후군(TLS): 12% 발생하였으며, 2건의 치명적 사건과 3건의 급성신부전, 1건의 투석을 요하는 사건을 포함한다.
- 호중구감소증: 벤토클락스 투여환자의 40.8%에서 Grade 3 또는 4의 호중구 감소증이 발생하였다

11) 종양용해증후군은 항암제 투여 직후 종양세포의 급격한 파괴로 인해, 세포내 요산, 칼륨, 인이 혈류로 유리되어 발생한다. 이 증후군은 적절히 치료하지 않으면, 급성신부전(신부전), 부정맥, 발작, 급사를 초래할 수 있다. (Pediatr Emerg Med J. 2016;3(2):37-42)

B-cell 회복이 일어나기 전에는 치료 중 또는 후에 생백신 예방접종을 하지 않도록 허가사항(경고 및 주의사항)에 반영되었다. 태아에 대한 약물 관련 위해성에 대한 정보도 알려지지 않았다. 치료 초기 또는 용량 증량단계 중 CYP3A 억제제와 같이 약물과의 상호작용을 주의하여야 하며, 자몽주스나 세비야오렌지 등은 약물복용 중에 섭취하지 않도록 권고되었다. 경증에서 중등증 신장 또는 간손상은 벤토클락스 청소율에 영향을 미치지 않는다.

10%(29/289)의 환자에서 Richter 전환(Richter 's transformation)¹²⁾으로 인한 투약 중단이 발생하였다. CLL 환자에서의 Richter 전환은 예상확률 내에 해당하였으므로 모니터링 전제 하에 투약을 지속한다.

약물 사용환경

입원 또는 외래환자 모두에게 혈액학적 전문가의 진료에 따라 약물이 투여될 것이며, 전문가는 위해성에 대해 잘 알고있으며 위해성 관리를 위한 중요 임무를 가지고 있다. TLS 발생 환자를 위한 정맥 수분공급, 위해성이 상승하는 환자를 위한 입원과 같은 강도 높은 관리가 권고된다. 허가 라벨로 제안되는 안전 사용환경은 유사한 위해성을 가진 다른 의약품과 일관성을 가지고 있다. 스타트 팩은 안전하고 효과적으로 사용될 수 있을 것이며, 약물치료 가이드는 TLS의 위해성과 함께 증상을 알아차리고 위해성을 관리할 수 있는 필요한 조치가 취해지도록 할 것이다.

종합의견

가능한 여러 화학요법이 있음에도 불구하고, 반응을 향상시키고, 관해를 유지하며, 더욱 바람직한 안전성 프로파일을 제공하고 장기적 조절효과를 얻기 위한 17p 결손 돌연변이 환자와 초기치료 불응성 환자를 포함한 CLL에 대한 미충족 의료수요가 남아있다.

미국에 허가된 CLL을 위한 1차 치료제는 오비누투주맙과 리툽시맙

12) Richter 증후군(Richter' s syndrome 또는 Richter' s transformation)은 만성림프구백혈병이 공격적인 악성종양으로 전환되는 것을 의미한다. 대한내과학회지 참조 (2016;90:163-168)

이 있으며, 2차 치료제로는 이브루티닙과 이텔라리십이 있다.

TLS과 호중구감소증은 신청 의약품과 관계된 이상반응이다. TLS를 조절하기 위해서는 위해성 단계에 따른 접근이 있어야 하며, 예방적 수분공급이 제공되고, 첫 투약 전에 항-고요산혈증제 투약이 시작되어야 한다. 이러한 이상반응은 허가사항의 ‘경고 및 주의사항’에 적절히 반영되었다. 다른 CLL 치료제와 비교했을 때 부작용은 적은 편이다. TLS는 벤토클락스, 오비누투주맙과 리툽시맙에서 발생한다. 오비누투주맙은 박스경고로 포함되어 있다. 또한 TLS와 호중구감소증은 오비누투주맙과 이텔라리십에서와 같이 벤토클락스의 경고 및 주의사항에 포함되어 있는데, 오비누투주맙에서 호중구감소증은 박스경고 수준 만큼이나 우려되는 사항이다. 이텔라리십은 REMS가 적용된 유일한 CLL 치료제이다.

종합적으로 유효성과 안전성을 평가하였을 때, 유익성·위해성 프로파일은 받아들일 수 있는 수준이며, 유익성이 위해성을 상회하기 위한 REMS는 필요하지 않다.

<표8. 제안된 적응증과 관련한 허가된 치료제 및 위해관리 전략>

Product Trade Name (Generic),	Year of Approval	Indication	Dosing/Administration	Important Safety and Tolerability Issues	Risk Management Approaches/Boxed Warning, Medication Guide
rituximab (Rituxan) ⁹	1997	In combination with fludarabine and cyclophosphamide for the treatment of patients with previously untreated and previously treated CD20-positive chronic lymphocytic leukemia	Cycle 1: 375 mg/m ² ; Cycle 2-6: 500 mg/m ² , in combination with fludarabine and cyclophosphamide	Fatal Infusion Reactions; Severe mucocutaneous reactions; Hepatitis B Virus Reactivation; Progressive Multifocal Leukoencephalopathy	Boxed Warning Medication Guide
Ofatumumab (Arzerra) ¹⁰	2009	In combination with chlorambucil, for the treatment of previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia for whom fludarabine-based therapy is considered inappropriate;	300 mg initial dose, followed 1 week later by 2,000 mg weekly for 7 doses, followed 4 weeks later by 2,000 mg every 4 weeks for 4 doses.	Hepatitis B virus reactivation Progressive multifocal leukoencephalopathy	Boxed Warning

		for extended treatment of pts who are in complete or partial response after at least 2 lines of therapy for recurrent or progressive CLL; for the treatment of patients with CLL refractory to fludarabine and alemtuzumab			
alemtuzumab (Campath) ⁴	2001	Single agent for the treatment of B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL)	Escalate to recommended dose of 30 mg/day three times per week for 12 weeks	<i>Cytopenias, Infusion Reactions, and Infections</i>	<i>Boxed Warning</i> *no longer marketed as of 09/04/12, but available to cancer patients free through the US Campath Distribution Program.
obinutuzumab (Gazyva) ⁵	2013	in combination with chlorambucil for the treatment of patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia	100 mg on day 1 Cycle 1 900 mg on day 2 Cycle 2 1000 mg on day 8 and 15 of Cycle 1 1000 mg on day 1 of Cycles 2-6	<i>Hepatitis B Virus (HBV) reactivation; Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML); Tumor Lysis Syndrome; Infections; Neutropenia; Thrombocytopenia;</i>	<i>Boxed Warning</i>
ibrutinib (Imbruvica) ⁴	2013	Chronic lymphocytic leukemia who have received at least one	420 mg taken orally once daily	Hemorrhage, infections, cytopenias, atrial fibrillation, second primary malignancies, tumor lysis syndrome,	Patient Information
		prior therapy; CLL with 17p deletion		embryo-fetal toxicity	
Idelalisib (Zydelig) ⁶	2014	For the treatment of relapsed chronic lymphocytic leukemia (CLL), in combination with rituximab, in patients for whom rituximab alone would be considered appropriate therapy due to other co-morbidities	150 mg orally, twice daily	<i>Fatal and serious toxicities: hepatic, severe diarrhea, colitis, pneumonitis, and intestinal perforation; severe cutaneous reactions, anaphylaxis, neutropenia, embryo-fetal toxicity</i>	REMS; <i>Boxed Warning</i>

(2) 시판 후 관련(Postmarketing)

- 시판 후 REMS(Risk Assessment and Risk Mitigation)는 라벨 관리 사항으로 충분하다.
- Subpart H - 임상 신속심사 조항인 Subpart H에 따라 시판 후 임상적 유의성 확증 대상이다.

PMR#1 임상시험 GO28667의 최종 결과보고서 및 관련자료를 제출할 것, 17p 결손 CLL을 포함한 재발성 또는 불응성 환자에서 벤토클락스 및 리톡시맙 병용요법과 벤다무스틴 및 리톡시맙 병용요법을 비교하기 위한 무작위 3상 임상시험

- 임상약리학 간손상 환자에서의 용량조절과 약물 상호작용을 평가하기 위함이다.

PMR#2 정상 간기능 대상자와 비교한 벤토클락스의 안전성과 약동학에 대한 간손상 영향력을 평가할 것, 임상시험 M15-342(경증, 중등증 또는 중증 간손상 여성 대상자에서의 벤토클락스 단회용량의 안전성 및 약동학적 평가)의 최종 결과보고서 및 관련자료를 제출할 것

PMR#3 P-gp 기질의 약동학에 대한 벤토클락스 상호작용을 평가할 것, 최종 결과보고서와 관련자료를 제출할 것.

(3) 라벨(Labeling)

라벨에 대하여 다음의 권고사항이 마련되었다.

- 박스 경고사항 없음
- 경고 및 주의사항에 다음사항을 반영한다.
 - 입원(제출된 임상시험에서 있었던 것과 같은 고위험 상태), 수분공급, 과요산혈증 예방을 위한 약물, 계획된 단계적 용량증량을 포함한 예방활동을 위한 권고사항과 함께 중앙용해증후군에 대하여 기술
 - 호중구감소증
 - 생백신 예방접종
 - 배태자 독성

○ 유럽의약품청

(1) 유의성·위해성 평가 심사내용 요약

치료환경

- 질병 또는 상태

만성림프구성백혈병(CLL)은 혈액, 골수 및 2차 림프기관에 단클론 성숙 B세포가 축적되는 진행성의 혈액학적 질환으로서, 말초혈액에 최소 3개월 이상 5000 B-림프구/uL 이상 존재하는 경우 진단된다. 서양의 성인 백혈병 형태 중 가장 일반적인 형태이며 백혈병 종류 중 30%를 차지한다. 아시아 지역보다는 북아메리카와 유럽에서 높은 발생률을 나타내며 100,000명 당 4명 발생한다. 유럽에서는 연령으로 표준화하였을 때 한 해 6.2/100,000명 발생하며, 유럽지역에서 진단되는 중간 연령대는 72세이다. WHO 질병기준에 따르면 CLL의 경우 우선적으로 골수 및 말초혈액에서 임상적으로 나타나며, SLL(Small LL)은 림프절에서 확인된다.

17p 결손(17p del) 또는 종양억제유전자 TP3(tumour suppressor gene TP3) 돌연변이와 같은 유전자 돌연변이 환자의 경우 전반적 생존기간(Overall Survival, OS) 중간값(media)은 2~5년으로 예후가 좋지 않다. 17p del 및/또는 TP3 돌연변이를 가진 초기단계 CLL는 5~10%에 해당하며, 진행된 불응성 CLL로는 40%까지 증가한다. 17p 결손과 TP3 돌연변이를 함께 가지고 있는 CLL 환자는 약 80%이다.

- 사용가능한 치료제 및 대체치료법

CLL을 위한 현재 치료제는 충분하지 않다. 각 치료제에 대하여 반응을 나타내는 환자는 적으면서, 가능한 치료법에 대한 저항은 증가한다. 1년의 질환 무증상 기간 후 재발한 환자는 치료에 있어 민감하게 고려되어야 하며, 짧은 기간 후 재발하거나 1차 치료제에 불응성이 있는 환자들, 특히 연령, 동반이환 및/또는 고위험군의 세포유전성 비정상상태의 경우 치료제 선택은 좀더 어려운 상황이다. 화학면역요법 종료 이후 2년 내에 질병이 다시 진행하는 경우의 전반적인 생존기간은 2년이다. 진단 후 5년 시점에서의 CLL 생존률은 69.0%이다.

오파투무맙(ofatumumab)은 재발성 또는 불응성 CLL에 단독요법으로 허가되어 있으며, 다른 화학요법(예, 플루다라빈, 클로포스파미드)와 병용하는 리툽시맙 요법도 허가되어 있다. 알렘투주맙은 플루다라빈 병용으로 CLL에 대하여 허가되었으나 현재 허가 철회되었다.

동종이계 조혈모세포 이식(haematopoietic stem cell transplantation, HSCT)은 잠재적으로 유일한 CLL 치료법이지만, 적합한 HSCT형을 맞추기는 실질적으로 어렵다. 17p 결손 CLL 환자의 진행형은 면역요법과 화학면역요법에서 제한된 유효성을 보여줌에 따라 좋지 않는 효과를 나타낸다. 최근 도입된 BCR 억제제(BCRi)는 17p 결손 또는 TP53 돌연변이 CLL 환자에게 치료 선택권을 제공하고 있다. 이브루티닙(ibrutinib)의 객관적인 관해율(objective remission rate, ORR)은 48~65%이며, 이델라리십/리툽시맙(idelalisib/rituximab) 병용요법은 85%의 ORR을 나타내었다. 또한 이델라리십/이브루티닙 병용요법에 리툽시맙 추가요법은 적어도 한 가지 요법을 받은 CLL 환자 및 화학면역요법에 불충분한 반응을 보이면서 17p 결손 또는 TP53 돌연변이가 있는 환자에 대한 1차 요법으로 허가되었다. 동 허가사항은 최근 ESMO 가이드라인에 반영되었다.

바람직한 효과

TP53 위치를 포함하는 17p의 결손을 가진 R/R(Relapsed/Refractory) CLL에 대한 벤토클락스 400mg 단일요법의 유효성과 안전성을 평가하기 위해 진행중인 Study M13-982에서 ORR(Overall Response rate, 전체 반응률)은 안전성 연장코호트 군(SE)에서 82.4%, 메인 코호트 군에서 74.8%, 두 군의 결과를 종합한 코호트군에서 77.2%를 나타내었으며, CR(Complete Remission, 완전 관해)는 각각 15.7%, 19.6%, 18.4%를 나타내었다. 주 코호트에 대부분의 대상자의 첫 번째 방문에서 방사선적 반응이 관찰되었고 치료를 지속한 후 몇 달 동안 CR이 향상되었다.

반응 지속성은 길었으며, 주 코호트군에서 24개월 시점 PFS(Progression Free Survival, 무진행생존기간)은 69% (95% CI, 60; 77%), 12개월 시

점 SE군에서 80% (95% CI, 66; 89%)로 나타났다. 주 코호트군에 대하여 치료 중 말초혈액 MRD(Minimal Residual Disease, 최소잔류질환) 음성이 기록되었고, 약 26%(28/117)로 나타났다.

불응성 CLL 또는 이브루티닙 또는 이델라리십 치료에 내약성이 없는 CLL에 대한 벤토클락스 400mg 공개라벨 다기관 임상시험 M14-032에서 이브루티닙 실패 코호트군에 대한 ORR은 69.8%(IRC, Independent Review Committee), 67.4%(Inv, investigator)이었으며, 이델라리십 실패 코호트군에서는 61.9%(IRC), 57.1%(Inv), CR은 이브루티닙 실패 코호트군에 대하여 2.3%(IRC), 7%(Inv)이었으며, 이델라리십 실패 코호트군에서는 0%(IRC), 14.3%(Inv)으로 나타났으며, 업데이트된 ORR 결과에서는 이델라리십과 이브루티닙 실패 각 코호트군에서 유사한 결과를 보여주었다.

치료 중 재발이 있거나 BCRi 치료시작 6개월 내 반응이 부족한 경우 불응성 질환을 가진 것으로 결정하였다. 이러한 불응성 질환 상태에서 ORR은 이브루티닙 실패 후 67%, 이델라리십 실패 후 71%로 나타났다. 17p del/TP53과 관련한 상태에서는 반응률에 영향을 미치지 않았다. 화학면역요법(CIT)와 BCRi에 모두 실패한 40명의 환자에서 ORR은 25/40 (95% CI 46; 77%)였다.

보조적, 용량증강, 안전성 확장 임상1상 Study M12-175에서 넓은 범위의 R/R CLL 집단에서 ORR은 82%로 나타났으며, 현재까지 평가된 24개월 시점 PFS는 62%였다.

노출기간의 중간값은 유익성의 정밀평가에 충분히 긴 기간이라고 판단되었다.

바람직한 효과의 불확실성과 제한점

이브루티닙과 이델라리십의 허가가 최근임에 따라 BCRi에 실패한 환자에 대한 데이터는 제한적이다. 임상시험들은 비-비교적인 제한된 자료로서, 대상자 수와 추적관찰 기간이 제한적이므로 데이터에 불확실성을 가지고 있다. 더군다나 환자집단은 서로 다르며(예, 사전 노출된 치료법의 다양성 등), 매우 소수의 환자만이 2년을 초과하여

수행되었고, 그러한 점에서 PFS와 OS 데이터는 여전히 완벽하지 않다. 추가적인 유효성 데이터가 요구될 것이며 M14-032의 확장시험(첫 번째 코호트 48주 시점 PFS, 두 번째 코호트 36주 시점 ORR과 PFS)이 허가사항을 확장 및 변경하기 위하여 제공될 것이다. M14-032는 최근 두 번째 코호트에 BCRi 실패 환자 60명을 추가 구성하도록 개정되었으며, post-BCRi 17p/TP53 돌연변이 음성 CLL 환자 여부에 대한 유효성과 안전성도 제공될 것이다.

바람직하지 않은 효과

벤토클락스 400mg을 복용한 분석군 296명을 대상으로 평가하였으며, 이 중에 17p del 대상자는 188명, 이전 BCRi에 실패한 대상자는 94명 포함되었다. 종양용해증후군(Tumor Lysis Syndrom, TLS)이 치료 초기에 나타났으며, 높은 종양부담(Tumor burden)으로서 가장 많이 나타났다. 발생률은 3%였다.

호중구감소증과 혈소판감소증 및 설사로 용량을 감소한 경우는 10%였으며, 용량 간섭은 더 일반적이었는데, 이상반응으로 인한 간섭이었다. 600일 이후 누적 투여중단률은 13%로 낮은 편이었다.

CLL 치료에 있어 감염발생은 매우 일반적이며, 감염사례 중 중대한 이상반응으로 분류된 정도는 20%였으며 주로 폐렴이었다.

발생 가능한 이상반응 중 10%를 넘는 사례는 호중구감소증(≈30%), 구역(≈20%), 설사(≈20%), 피로(≈10%), 혈소판감소증(≈10%), 빈혈(≈10%)이었다.

바람직하지 않은 효과의 불확실성과 제한점

Richter 전환/신드롬을 포함하여 종양 진행은 CLL에 내재해 있는 문제이다. Richter 전환(Richter transformation)은 중요한 잠재적 위해성으로 고려되어야 한다. 반응 지속성과 관련한 장기 안전성에 관한 데이터는 한정되어 있다.

순환 T-cell의 수가 50% 감소한 것으로 나타났다. 이는 CD3/CD19 동시발현 세포(co-expression cell)에 의한 FACS 분석의 혼성작용으로

설명되었는데, 재분석이 진행중이며 관련 정보가 제공될 것이다.

MURANO study로부터 얻어질 안전성 데이터는 벤다무스틴(bendamustin)과 비교하여 벤토클락스의 안전성 프로파일을 확고하게 할 것이다.

효과표(Effect Table)

Effect	Short Description	Unit	Treatment	Control	Uncertainties/ Strength of evidence	References
Favourable Effects						
ORR	Response rate (IRC assessed)	%	≈80	NA	Convincing	Study M13-982
CR + CRI	Complete remissions (including CR with incomplete bone marrow	%	≈18	NA	Previously not achieved with monotherapy in high-risk CLL (17p del)	Study M13-982

Favourable Effects						
	recovery)					
PFS 2 y.	KM-estimate	%	62%	NA		Study M13-982
OS 2 y	KM-estimate	%	85%	NA		Study M13-982
MRD-neg	Minimal residual disease negativity		28/117 (peripheral blood)	NA	On therapy results.	Study M13-982
ORR	Response rate (IRC assessed)	%	≈70 (30/43) (ibrutinib) ≈50 (10/21) (idelalisib)	NA	Heterogeneous population Intolerance/resistance	Study M14-032
PFS 6 m.	KM-estimate	%	≈80			Study M14-032

Effect	Short Description	Unit	Treatment	Control	Uncertainties/ Strength of evidence	References
Unfavourable Effects						
TEAE (updated cutoff)	All adverse events	%	99	NA	No comparative data (single arm studies)	All 400 mg Analysis Set (n=296)
TEAE grade ≥4 (updated cutoff)	Severe TEAE	%	76	NA	No comparative data (single arm studies)	All 400 mg Analysis Set (n=296)
SAE (updated cutoff)	Serious AE	%	49	NA	No comparative data (single arm studies)	All 400 mg Analysis Set (n=296)
Deaths (original cutoff)	Fatal TEAE	N (%)	18 (7.5)	NA	No comparative data (single arm studies)	All 400 mg Analysis Set (n=240)

Abbreviations: IRC, Independent Review Committee

유익성·위해성 평가 및 고찰

- 바람직한 효과와 바람직하지 않은 효과의 중요성

CLL 초기 단계에서 약 5~10%는 17p del 및/또는 TP3 돌연변이를 가지고 있으며, 화학요법 및 화학면역요법에 낮은 활성/불응성과 관련되어 있다. 무작위 비교시험이 허가사항을 보조하기 위하여 제출되지 않았으나, 지속적인 객관적 반응은 혈액학적 파라미터를 포함하여 증상학적으로 향상을 가져왔으며, 단일군 임상시험에서 또한 CLL 환자들에게 정보가 될 만한 결과가 측정되었다.

벤토클락스를 위한 CLL 임상개발 초기시점에는 17p del 및/또는 TP3 돌연변이를 가진 CLL을 위한 치료적 선택권이 없었다. 알려진 치료제에서 17p 결손 CLL에서의 후향적으로 낮은 반응이라는 결과를 나타낸 것 처럼, 이러한 하위그룹에 대한 적절한 선행연구가 수행되지 않았다.

지난 몇 년간, 이델라리십과 이브루티닙의 허가를 이끌어낸 CLL 고위험 하위그룹에 중요한 분율로서 지속적인 반응을 보여주는 새로운 치료제가 등장하였다. Study M14-032에서는 BCRi 실패한 환자(n=63, 저항 및 불내성, 17p 결손 양성/음성)과 ICT(Immuno Chemo Therapies)(n=40)에 대한 임상이 진행되었다. 이델라리십과 이브루티닙은 최근에 허가된 의약품으로, BCRi에 실패/중단된 환자를 대상으로 한 결과는 제한적이다.

17p 결손 및 TP3 돌연변이가 없는 BCRi 실패 환자에서 치료적 선택권이 더욱 가능하도록 할 수 있을 것으로 보인다. 이브루티닙에 실패한 이델라리십 기반 치료에서 6/12의 반응률을 보였으며, 이델라리십에 실패한 이브루티닙 기반 치료에서 10/13의 반응률을 보였다. 그러나 동 연구에 참여한 대상자 수는 적으며 추적 관찰결과는 간단하게 제공되었다.

바람직하지 않은 효과로서, 특히 치료 초기에 중앙용해신드롬(TLS)는 중요하면서 중대한 위해성으로 확인되었다. 감염의 위해성은 CLL이 가지고 있는 문제이며, 고려사항으로 남아있다. 감염 패턴은 임상시험에서 제공되었으나 R/R CLL 사전연구에서 관찰된 것과 기회감염률은 눈에 잘 띄지 않는다.

- 유의성과 위해성의 균형

BCRi를 투여받은 환자를 포함한 결과를 종합한 결과, 적응증은 다음과 같이 수정되었다. “17p 결손 또는 TP53 돌연변이를 가진 만성림프구성백혈병(CLL)의 성인환자의 치료 또는 B-cell 수용체 경로 억제제에 적절하지 않거나 실패한 CLL 성인환자의 치료”

벤토클락스는 이델라리십과 이브루티닙과 비교하였을 때 안전성 프로파일의 차이점과 그에 따라 예상되는 내약성의 차이점으로 인하여, 정의된 인구집단에 대한 벤토클락스는 임상적으로 의미를 가지고 있다.

17p 결손 또는 TP53 돌연변이의 존재가 벤토클락스의 활성화에 영향을 미치지 않는다. 또한 선행된 BCRi와 화학면역요법이 벤토클락스의 활성화에 영향을 미치지 않는다. 이와 관련된 자료는 많지 않지만 (n=40), 12개월 시점 PFS는 80%(95% CI 60; 90%)로 나타났으며, 유의성·위해성은 바람직한 것으로 판단된다. 종합하면 다음과 같은 적응증을 보충해준다. ‘화학면역요법 및 B-cell 수용체 경로 억제제 모두에 실패한 성인환자 중 17p 결손 또는 TP53 돌연변이가 없는 CLL 치료의 단독요법’

M14-032에 추가 60명의 환자가 모집되었으며, 이는 두 번째 효능효과를 입증하기 위한 목표집단에서 유의성·위해성을 입증할 것이다. (특별 요구사항)

안전성 자료는 진행되고 있는 MURANO study에서 벤다무스틴과 비교하여 유의성·위해성 핵심정보를 고려할 것이다.(카테고리 1)

벤토클락스는 Commission Regulation(EC) No. 507/2006의 Article 2에 해당한다.

- a) Commission Regulation(EC) No. 141/2006의 Article 3와 관련하여 희귀의약품으로 지정됨
- b) 심각하게 약화시키는 질병 또는 생명을 위협하는 질병의 치료, 예방, 진단을 목적으로 한 의약품에 해당함

또한 Commission Regulation(EC) No. 507/2006의 Article 4에 따라 요구된 자료목록은 다음의 사유에 근거하여 적용한다.

a) 위해성-유익성 균형평가는 긍정적이다.

17p 결손 또는 TP53 돌연변이를 가지고 있는 Relapsed/Refractory CLL 환자에 대한 Study M13-982에서 ORR은 안전성 연장코호트 군(SE)에서 82.4%, 메인 코호트 군에서 74.8%, 두 군의 결과를 종합한 코호트군에서 77.2%를 나타내었으며, CR은 각각 15.7, 19.6 18.4이었다. 반응 지속성은 길었으며, 주 코호트군에서 24개월 시점 PFS는 69% (95% CI, 60; 77%), 12개월 시점 SE군에서 80% (95% CI, 66; 89%)로 나타났다.

불응성 CLL 또는 이브루티닙 또는 이델라리십 치료에 내약성이 없는 CLL 환자에 대한 Study M14-032에서 이브루티닙 실패 코호트군에 대한 ORR은 69.8%(IRC), 67.4%(Inv)이었으며, 이델라리십 실패 코호트군에서는 61.9%(IRC), 57.1%(Inv)이었다. 제안된 적응증에 대하여 환자에서의 안전성 프로파일은 받아들일 수 있는 수준이었으며, 유익성·위해성 균형평가는 긍정적이다

b) 신청인은 종합적인 임상시험 자료를 제공해야 할 의무를 가지게 될 것이다.

신청인은 제안된 적응증에 대하여 유효성과 안전성을 입증하기 위한 종합적인 임상시험 자료를 제출해야 한다. 업데이트된 M14-032 임상시험(n=124)은 2018년에 제출될 것이며, 동 임상시험에서 원래 코호트(n=64), 2차 코호트(n=60), 최근 모집된 55명 환자에 대한 장기 유효성 및 안전성 추적자료를 제공할 것이다. 2차 코호트의 36주 반응평가는 사전에 확인된다.

c) 제안된 적응증에 불충족 의학적 수요가 충족된다.

post-BCRi CLL에서 만족스러운 치료제는 없으며, 돌연변이와 관계없이 post-BCRi CLL에서 근거 기반의 표준요법도 없다. 이러한 환자집단에서의 화학면역요법의 효과는 제한적이다. (non-kinase inhibitor에 대하여 PFS 중간값은 7개월, 벤다부스틴/리톡시맵에 대하여 PFS 중간값은 11~15개월)

d) 즉각적인 적용에 대한 공중보건의 유익성은 추가적인 자료가 여전히 요구된다는 사실에서 내재된 위해성을 상회한다.

바람직한 유익성·위해성 프로파일의 관점에서, MRD 반응을 포함한 높은 반응률, 수용가능한 안전성 프로파일, 시장에 벤클릭스토의 즉각적인 적용이 여전히 요구된다는 사실에서 내재된 위해성을 상회한다.

승인을 위한 권장사항

벤클릭스토는 Commission Regulation(EC) No. 847/2000의 Article 3에서 의미하는 Arzerra(Ofatumumab), Gazyvaro(Obinutuzumab) 또는 Imbruvica(Ibrutinib)과 유사하지 않다.

CHMP의 품질, 안전성, 유효성 심사 결과에 근거하여, 벤클릭스토의 유익성·위해성 균형은 다음의 적응증에 따른다.

- 17p 결손 또는 TP53 돌연변이를 가진 만성림프구성백혈병(CLL)의 성인환자의 치료 또는 B-cell 수용체 경로 억제제에 적절하지 않거나 실패한 CLL 성인환자 치료를 위한 단독요법
- 화학면역요법 및 B-cell 수용체 경로 억제제 모두에 실패한 성인환자 중 17p 결손 또는 TP53 돌연변이가 없는 CLL 치료를 위한 단독요법

① 공급 및 사용에 대한 제한 및 조건

제한된 처방에 따른 전문의약품 (제품설명서 4.2 참조)

② 정기적 안전성 보고(Periodic safety update reports, PSUR)

이 제품의 정기적 안전성 보고서는 Directive 2001/83/EC의 Article 107c(7)에 따른 EURD 리스트 및 유럽 의약품 웹 포털의 후속 업데이트에 등록되어야 한다. 판매권자는 첫 정기적 안전성 보고서를 승인 후 6개월 이내에 제출하여야 한다.

③ 의약품 시판허가를 위한 제한 및 조건

- 위해성 관리계획: 약물감시 활동(Pharmacovigilance)과 RMP에서 언급한 세부사항을 이행한다.

· 허가 후 의무 제출자료

PASS: 전반적인 안전성 프로파일 입증 및 Richter 신드롬/2차성 일차종양의 위해성을 조사하기 위하여, 재발성/불응성 CLL 환자 대상으로 벤다무스틴+리툽시맙 병용요법과 벤토클락스+리툽시맙 병용요법을 비교한 MURANO study 결과를 제출할 것(마감일 2018.3.)

④ 의약품 시판허가 조건을 위한 허가 후 특별 제출자료

Regulation(EC) No. 726/2004의 Article 14(7)에 따라 다음의 자료를 제출해야 한다.

- 벤토클락스의 유효성과 안전성을 입증하기 위하여, B-cell 수용체 신호전달체계 억제제로 치료에 불응성 또는 치료 후 재발된 만성림프구성백혈병 환자를 대상으로 베네토클락스를 조사하기 위한 Study M14-032의 임상시험 결과보고서를 제출할 것(마감일 2018.3.)

(2) 위해성 완화를 위한 조건 및 제한 요약사항

① 안전성 우려사항(Safety concerns)

중요한 규명된 위해성	종양용해신드롬(TLS) 호중구감소증
중요한 잠재적 위해성	배태자독성 고환독성 투약 오류 중증 감염 Richter 전환 약물 상호작용(CYP3A inducer, CYP3A inhibitor)
부족정보	발암성 시험 중증 간손상 환자에 대한 안전성 중증 신장손상 환자에 대한 안전성 장기노출(>12개월)에 대한 안전성

② 위해성 관리계획(Risk Management Plan, RMP)

· 약물감시활동

Study/Activity Type, Title and Category (1 - 3)	Objectives	Safety Concerns Addressed	Status (Planned , Started)	Date for Submission of Interim or Final Reports (Planned or Actual)
<p>Study GO28667 (MURANO)</p> <p>Multicenter, Phase III, Open-Label, Randomised Study in Relapsed/Refractory Patients with Chronic Lymphocytic Leukaemia to Evaluate the Benefit of GDC-0199 (ABT-199) Plus Rituximab Compared with Bendamustine Plus Rituximab</p> <p>Category 1</p>	<p>Evaluate the efficacy of venetoclax and rituximab compared with BR in subjects with R/R CLL</p>	<p>Overall safety profile (provide comparator data)</p> <p>Richter's transformation</p>	<p>Ongoing</p>	<p>March 2018</p>

<p>M14-032</p> <p>A Phase 2 Open-label Study of the Efficacy and Safety of ABT-199 (GDC-0199) in Chronic Lymphocytic Leukaemia Subjects with Relapse or Refractory to B-cell Receptor Signaling Pathway Inhibitor Therapy</p> <p>Category 2</p>	<p>Objective: Assess the efficacy and safety of venetoclax monotherapy in subjects with CLL relapsed after or refractory to treatment with ibrutinib or idelalisib</p>	<p>Safety in long-term exposure (> 12 months) of venetoclax</p> <p>Second primary malignancy and Richter's transformation in longer exposure to venetoclax monotherapy</p>	<p>Ongoing</p>	<p>March 2018</p>
---	--	---	----------------	-------------------

Study/Activity Type, Title and Category (1 - 3)	Objectives	Safety Concerns Addressed	Status (Planned , Started)	Date for Submission of Interim or Final Reports (Planned or Actual)
M13-982 A Phase 2 Open-Label Study of the Efficacy of ABT-199 in Subjects with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukaemia Harboring the 17p Deletion Category 3	Objective: Evaluate the efficacy of venetoclax monotherapy in subjects with R/R CLL in the presence of 17p del or TP53 mutations	Safety in long-term exposure (> 12 months) of venetoclax Second primary malignancy and Richter's transformation in longer exposure to venetoclax monotherapy	Ongoing	June 2018

Study/Activity Type, Title and Category (1 - 3)	Objectives	Safety Concerns Addressed	Status (Planned , Started)	Date for Submission of Interim or Final Reports (Planned or Actual)
M12-175 A Phase 1 Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of ABT-199 in Subjects with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukaemia and Non-Hodgkin Lymphoma Category 3	Objective: Assess the safety profile; characterise PK; determine MTD, RPTD, and lead-in period regimen of venetoclax monotherapy in subjects with R/R CLL or NHL	Safety in long-term exposure (> 12 months) of venetoclax Second primary malignancy and Richter's transformation in longer exposure to venetoclax monotherapy	Ongoing	September 2019
M15-342 A Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of a Single Dose of Venetoclax in Female Subjects with Mild, Moderate, or Severe Hepatic Impairment Category 3	To assess the safety and pharmacokinetics of venetoclax following oral administration of a single dose of venetoclax in subjects with various degrees of hepatic impairment	Use in patients with severe hepatic impairment	Ongoing	March 2018

Study/Activity Type, Title and Category (1 – 3)	Objectives	Safety Concerns Addressed	Status (Planned , Started)	Date for Submission of Interim or Final Reports (Planned or Actual)
Prospective Observational Cohort Study to Assess the Safety of Venetoclax in the Swedish Cohort of Chronic Lymphocytic Leukaemia Patients Category 3	To assess the long-term safety of venetoclax using a prospective cohort containing both venetoclax exposed and non-exposed patients.	Safety in long-term exposure (> 12 months) of venetoclax	Planned	Interim analyses planned every second year over a study period of 8 years Final report planned December 2025
Clinical drug-drug interaction study with an oral contraceptive Category 3	Open-label study to assess the effect of venetoclax on the pharmacokinetics of oral contraceptive in haematologic malignancy patients	Use in patients who require oral contraceptives	Planned	Date for submission cannot be specified since the Agency accepted to conduct the oral contraceptive drug-drug interaction study when the indication is potentially widened to a younger population
In vitro study to evaluate the potential of venetoclax to induce CYP1A2 and CYP2B6 Category 3	To evaluate the potential of venetoclax to induce CYP1A2 and CYP2B6	To better characterize the risk for induction of these enzymes.	Planned	March 2017

- 위해성 완화방법: 허가사항(SmPC) 관리를 포함한 일반적인 위해성 완화방법이 제출되었다.

Safety Concern	Routine Risk Minimisation Measures	Additional Risk Minimisation Measures
Tumour lysis syndrome (TLS)	<p>Posology and method of administration, including prophylactic measures for TLS, are described in section 4.2 of the SmPC.</p> <p>Warnings and precautions for TLS are listed in section 4.4 of the SmPC.</p> <p>Interaction with other medicinal products is described in section 4.5 of the SmPC.</p> <p>TLS is described in section 4.8 of the SmPC.</p> <p>Other routine risk minimisation measures:</p> <p>Prescription only medicine</p> <p>Use of treatment should be initiated and supervised by specialists</p> <p>Packaging design and language to facilitate adherence to the dose titration schedule</p> <p>Package leaflet</p>	None
Neutropenia	<p>Posology and method of administration are described in section 4.2 of the SmPC.</p> <p>Warnings and precautions for neutropenia are listed in section 4.4 of the SmPC.</p> <p>Neutropenia is listed as a very common adverse reaction in section 4.8 of the SmPC.</p> <p>Other routine risk minimisation measures:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prescription only medicine. • Use of treatment should be initiated and supervised by specialist • Package leaflet 	None

Safety Concern	Routine Risk Minimisation Measures	Additional Risk Minimisation Measures
Embryofetal toxicity	<p>Language concerning embryofetal toxicity is included in section 4.6 and section 5.3 of the SmPC.</p> <p>Other routine risk minimisation measures:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prescription only medicine • Use of treatment should be initiated and supervised by specialists • Package leaflet 	None
Medication error	<p>Posology and method of administration are described in section 4.2 of the SmPC.</p> <p>Language concerning overdose is included in section 4.9 of the SmPC.</p> <p>Other routine risk minimisation measures:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prescription only medicine • Use of treatment should be initiated and supervised by specialists • Each carton will be dispensed weekly to the patient during the first 4 weeks of the dose titration • Labeling and packaging layout (immediate and outer packaging) has been designed to minimise medication errors • Package leaflet 	None
Serious infection	<p>Posology and method of administration are described in section 4.2 of the SmPC.</p> <p>Supportive measures for infections associated with neutropenia are described in section 4.4 of the SmPC.</p> <p>Observed infections and infestations are tabulated in section 4.8.</p> <p>Other routine risk minimisation measures:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prescription only medicine • Use of treatment should be initiated and supervised by specialist • Package leaflet 	None

Safety Concern	Routine Risk Minimisation Measures	Additional Risk Minimisation Measures
Richter's transformation	<ul style="list-style-type: none"> • Posology and method of administration are described in section 4.2 of the SmPC. • Prescription only medicine • Use of treatment should be initiated and supervised by specialist 	None
Drug-drug interaction with CYP3A inducers, CYP3A inhibitors	<p>Language concerning DDI contraindications for strong CYP3A inhibitors during the dose-titration phase, as well as preparations containing St. John's wort (CYP3A inducer), is listed in section 4.3 of the SmPC.</p> <p>Additional instructions regarding the concomitant use of CYP3A4 inducers are provided in section 4.4 of the SmPC.</p> <p>DDIs that require dose adjustments or monitoring are listed in section 4.2 and section 4.5 of the SmPC.</p> <p>Other routine risk minimisation measures:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prescription only medicine • Use of treatment should be initiated and supervised by specialists • Package leaflet 	None
Carcinogenicity studies	<p>Language concerning carcinogenicity is included in section 5.3 of the SmPC.</p> <p>Other routine risk minimisation measures:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prescription only medicine • Use of treatment should be initiated and supervised by specialists 	None

Safety Concern	Routine Risk Minimisation Measures	Additional Risk Minimisation Measures
Safety in severe hepatic impairment	Section 4.2 of the SmPC advises that safety and efficacy have not yet been established in certain populations. Other routine risk minimisation measures: <ul style="list-style-type: none">• Prescription only medicine• Use of treatment should be initiated and supervised by specialists• Package leaflet	None
Safety in severe renal impairment	Section 4.2 of the SmPC advises that safety and efficacy have not yet been established in certain populations. Other routine risk minimisation measures: <ul style="list-style-type: none">• Prescription only medicine• Use of treatment should be initiated and supervised by specialists• Package leaflet	None
Safety in long-term exposure (> 12 months)	<ul style="list-style-type: none">• Median duration of treatment is included in section 5.1 of the SmPC• Prescription only medicine• Use of treatment should be initiated and supervised by specialists	None

○ 호주연방의료제품청

(1) 유익성 · 위해성 평가 심사내용 요약

유익성 · 위해성 분석

- 유익성

제출된 임상시험 간에 전체 반응률은 17p 결손 환자와 그렇지 않은 환자 간에 상대적으로 일정하게 관찰되었다. 전체 반응률로 설정된 1차 유효성 평가변수는 만족하였으며, 17p 결손 R/R CLL 환자와 17p 결손이 없고 다른 치료옵션이 없는 R/R CLL 환자를 위한 치료

제의 허가를 위하여 전체 반응률이 고려되었다. 유효성 임상시험은 17p 결손 유무에 대하여 OS(Overall Survival, 전체 생존기간) 및 PFS(Progression Free Survival, 무진행생존기간)과 관련한 측정은 포함되지 않았다. 또한 무작위 배정 임상시험이 부족하며, 환자보고 결과는 허가를 위하여 보충적으로 제공되었고 확정된 유의성을 나타내지는 않는다. 동 의약품 사용정보는 ‘적응증에 대한 유의사항(Note to the indication)’ 을 포함하여야 한다.

Study M13-982에서 Richter 전환이 8.4% 발생하였는데, 이는 다른 CLL 환자 코호트와 직접적으로 비교할 수는 없었지만 문헌에 따르면 전반적 위험성은 15%까지 보고되었다.

- 위해성

위해성 분석에 벤토클락스를 투여받은 377명의 자료가 검토되었다. 중요한 이상반응 건수는 확인되었지만 소수만이 약물관련으로 집계되었고, 무작위 배정 부족과 그에 따른 약물노출 관련 이상반응률 보고의 부족에 따라, 일반적이지 않은 이상반응의 절대적 발생 건수 또는 드물게 발생하는 이상반응은 평가될 수 없었다. 또한 드물게 발생하는 이상반응(예, 진행성 다발성 백질뇌병증-PML, 단순포진, B형간염 재발)은 CLL 치료요법에서 관찰되고 있으나 충분하지 않은 노출 건수로 인하여 보고되지 않았을 수 있으며, 이는 진행되는 약물감시활동에서 요구된다.

무작위배정 임상시험의 확증적 자료가 제공되지 않은 것에 대하여, 신청인은 2차성 일차종양과 관련이 없다고 주장하고 있지만 완전히 판단할 단계는 아니다. 신청인은 약물 노출과 관련한 2차성 일차종양의 분석자료를 제공하도록 요구되었다. Richter 전환의 위해성을 직접적으로 비교할 수 없었다.

CLL 치료요법은 이례적인 감염 또는 이전 바이러스성 감염의 재활동과 관련이 있거나 원인이 되는 것으로 알려져 있다. 신청인은 이례적인 감염에 대한 예방 또는 예방접종을 위한 권고사항에 대해서는 충분한 설명을 제공하지 않았다. 이에 대하여 의약품 허가사항에

정보가 제공되어야 할 것이다.

쟁점사항 요약

17p 결손이 있는 CLL 환자에서의 안전성과 유효성에 대하여 긍정적인 평가가 가능하다. 17p 결손이 없는 CLL 환자와 다른 대체치료제가 없는 환자에서도 유효성은 긍정적으로 평가 가능하나, 이러한 환자군에 대한 별도 안전성 프로파일은 없었다.

핵심 비-무작위배정 임상시험은 1차 평가결과인 전체 반응률에 따라 평가되었으며, 이는 허가사항으로서 제안된 사항과 관련이 있다.

OS와 PFS에 관한 비-무작위 임상시험 자료는 아직 충분하지 않다.

안전성 자료는 다른 허가된 치료제에 대한 비교 프로파일을 충분히 제시하고 있지 못하며, 이와 관련한 3상 임상시험이 진행중이고 결과를 기다리고 있다.

비-무작위 초기자료임에 따라, 적응증에 대한 유의사항, 임상시험 정보, 환자 안전카드(Patient Safety Card)가 제안된다.

(2) 위해성 완화를 위한 조건 및 제한 요약사항

① 안전성 우려사항

중요한 규명된 위해성	중양용해신드롬(TLS) 호중구감소증
중요한 잠재적 위해성	배태자독성 고환독성 투약 오류 중증 감염 Richter 전환 약물 상호작용(CYP3A inducer, CYP3A inhibitor)
부족정보	발암성 시험 중증 간손상 환자에 대한 안전성 중증 신장손상 환자에 대한 안전성 장기노출(>12개월)에 대한 안전성

② 위해성 관리계획(Risk Management Plan, RMP)

안전성 우려사항에 대하여 제안된 약물감시활동과 위해성 완화방법 요약사항은 다음과 같다.

R=routine and A=additional

		Pharmacovigilance		Risk Minimisation	
		R	A	R	A
Important identified risks	Tumour lysis syndrome	✓	-	✓*	-
	Neutropenia	✓	-	✓	-
Important potential risks	Embryofetal toxicity*	✓	-	✓	-
	Testicular toxicity**	✓	-	✓	-
	Medication Error**#	✓	-	✓*	-
	Serious infection	✓	-	✓	-
	Richter's transformation**	✓	✓	-	-
	DDI (CYP3A inducers, CYP3A inhibitors)	✓	-	✓	-
Missing information	Carcinogenicity	✓	-	✓	-
	Safety in severe hepatic impairment	✓	✓	✓	-
	Safety in severe renal impairment	✓	-	✓	-
	Safety in long-term exposure (> 12 months)	✓	✓	✓	-

*= TGA 권고에 따라, 신청인은 퀵 스타트 가이드에 첨부된 사항 중 하나로 환자 안전카드를 제공하는데 동의하였다.

#= 신청인이 안전성 고려사항으로 추가한 항목이다.

**= 유럽 RMP 변경사항을 반영한 항목이다.

약물감시활동

일반적인 약물감시활동에 TLS 항목이 포함되었으며, 추가적으로 다음의 사항들이 제안되었다.

- Richter 전환 및 장기노출 안전성(>12개월)을 포함한 전반적인 안전성 평가를 위한 4편의 진행중인 임상시험
- 중증의 간손상 환자 대상의 PK와 안전성을 평가하기 위한 임상시험 1편
- 장기 안전성을 평가하기 위한 전향적 관찰코호트 연구
- 혈액 악성종양 환자에서 경구 피임약과의 PK 영향을 평가하기 위한 약물 상호작용 임상시험
- CYPs 1A2와 CYPs 2B6 유도에 대한 약물의 잠재적 영향을 조사하기 위한 in-vitro 연구

위해성 완화방법

추가적인 위해성 완화방법은 계획되지 않았다. 신청인은 호주 내 안전사용을 보장하기 위한 다음의 사항들에 대한 추가적인 정보를 제공하였다.

- 시판 시 안전사용을 보장하기 위하여 전문가 교육과 환자의 빠른 안전사용 환경 적응을 위한 활동을 계획하고 있다.
- 환자 경고카드(Patient Alert Card, PAC)가 개발되었으며, 스타터 패키지에 제공되는 퀵 스타트 가이드(Quick Start Guide)와 함께 제공될 것이다.

환자 경고카드는 한 달 단위로 구성된 퀵 스타트 가이드와 함께 제공되므로 일반적인 위해성 완화방법으로 고려되었다. 또한 규명된 위해성과 잠재적 위해성, 특별히 TSL이 기술된 환자 안전카드(Patient safety card)가 적용되었다.

(3) 시판 후 관련(Postmarketing)

FDA에서 요구한 다음 3편의 자료를 신속허가를 위한 조건으로 제출한다.

- *PMR #3068-1* 임상시험 GO28667의 최종 결과보고서 및 관련자료를 제출할 것, 17p 결손 CLL을 포함한 재발성 또는 불응성 환자에서 벤토클락스 및 리톡시맵 병용요법과 벤다무스틴 및 리톡시맵 병용요법을 비교하기 위한 무작위 3상 임상시험
- *PMR #3068-2* 정상 간기능 대상자와 비교한 벤토클락스의 안전성과 약동학에 대한 간손상 영향력을 평가할 것, 임상시험 M15-342 (경증, 중등증 또는 중증 간손상 여성 대상자에서의 벤토클락스 단회용량의 안전성 및 약동학적 평가)의 최종 결과보고서 및 관련자료를 제출할 것
- *PMR #3068-3* P-gp 기질의 약동학에 대한 벤토클락스 상호작용을 평가할 것, 최종 결과보고서와 관련자료를 제출할 것.

(4) 라벨(Labeling)

용법용량

중양용해증후군의 위해성을 줄이기 위한 단계적 증량계획은 적절하며, 4주 간의 용량적정용 팩을 제공하는 것도 적절한 것으로 고려되었다. 허가사항에 따라 환자는 혈구수 반복측정과 용량적정 기간 동안 용량변경 시 초기상태와의 임상적 평가가 수행되어야 한다.

적응증

다음과 같은 적응증에 대하여 허가되지 못할 사유는 없다.

17p 결손 재발성 또는 불응성 만성림프구성백혈병 환자의 치료

*적절한 치료제가 없는 환자에 대한 17p 결손이 없는 재발성 또는 불응성 만성림프구성백혈병 환자의 치료 (*최종 허가사항: 적절한 치료제가 없는 재발성 또는 불응성 만성림프구성백혈병 환자의 치료)*

적응증에 대한 유의사항: 적응증은 전체 반응률에 근거하여 허가되었다. 반응 지속기간과 전체 생존기간 또는 건강관련 삶의 질의 영향에 대해서는 평가되지 않았다.

사용상의 주의사항

감염 가능성에 대하여 신청인은 이례적인 감염 사례에 대하여 추가 설명하였다. 400mg을 투여받은 확인된 데이터셋에서 7건의 가능한 사례가 확인되었다. 3건은 중대한 경우였으며 표준치료요법으로 해결되었다. 용량 조절이나 투여중단의 경우는 없었다. 약물과의 감염 경향은 관찰되지 않았다. 관찰된 사례는 다중 세포독성 약제를 다량 사전복용한 R/R CLL 환자에서 일관된 사항이다. 따라서 박스경고는 필요하지 않은 것으로 결정되었으며 이례적인 감염에 대해서는 전문가 레터를 제공하도록 하였다.

이례적인 감염과 예방접종 관련 주의사항을 포함하도록 하였는데, 감염은 호중구감소증 또는 R/R CLL을 기저질환으로 한 2차적인 잠재적 위해성이다. 예방접종과 관련하여 데이터는 없다. 이에 대하여

미국 허가사항에는 다음과 같이 제시되었다.

‘B-cell 회복이 발생하기 전까지 동 약물의 치료기간 또는 치료 후 생백신 접종을 하지 않도록 한다.’

동 사항을 호주 허가사항에도 동일하게 반영하며, 동 약물 치료시작 전의 적절한 지속기간은 의료진의 판단사항으로 두는 것이 가장 바람직한 것으로 고려되었다.

○ 유익성·위해성 평가 및 위해성 완화전략 비교

각 규제기관의 심사사례에 근거하여 벤토클락스의 유익성과 위해성 및 그 불확실성과 제한점을 요약하였다. 호주연방의료제품청 심사결과보고서의 ‘유익성·위해성 분석’ 항목에는 불확실성이나 제한점을 별도 구분하여 제시하고 있지 않으며, 해당 부분은 심사내용에 근거하여 재구성하였다.

유익성 평가에서 중요하게 다루어진 임상시험은 최종 허가된 효능효과에 따라 차이가 있었다. 유럽과 호주의 경우 주요 임상시험으로 핵심 임상시험 M13-982(17p 결손 R/R CLL 대상 임상2상)과 탐색적 임상시험 M14-032(BCRi 치료실패 후 R/R CLL 대상 임상2상)을 주요하게 다루었으며, 미국은 핵심 임상시험 M13-982과 M12-175(R/R CLL 환자가 포함된 임상1상)에 대하여 기술하였다.

임상적 의미가 있는 PFS(무진행 생존기간)와 OS(전체 생존기간)에 대하여 유럽과 호주, 미국의 기술사항에 차이점이 있었다. 유럽은 비-대조군 임상시험 디자인이나 치료 약물이력의 다양성 등을 고려하면 PFS와 OS 데이터는 완벽하지 않음을 유익성의 불확실성 측면으로 기술하였고, 호주에서는 17p 결손 유무에 대한 PFS와 OS의 측정이 포함되지 않은 점과 무작위 배정이 부족한 사항 등에 따라 적응증에 대한 유의사항 문구 포함이 필요하다는 의견에 따라 효능효과에 사용자 정보로서 ‘적응증에 대한 유의사항(Note to the indication)’이 반영되었다. 미국은 전체반응률이 무진행(PFS) 또는 전체 생존기간(OS)을 위한 대리변수로 여겨지며, 17p 결손 R/R CLL의 신속허가 권고의 근거로 기술하였다. 이와 같은 차이점은 각 규제기관의 최종

효능효과로 이어졌다.

	유익성	유익성의 불확실성, 제한점
유럽	·유익성 평가 시 고려한 주요임상: M13-982, M14-032 (참고임상 M12-175) ·주요 평가변수: ORR, CR (M13-982 임상시험에 대해서는 PFS, MRD 추가 포함)	·BCRi 실패 환자 수가 제한적임 ·비-대조군 임상시험 디자인, 환자집단의 다양성 등과 연관된 PFS, OS 데이터 부족 ※M14-032 2상 임상시험이 유효성 및 안전성 입증에 위한 허가 후 특별 자료제출 요건으로 설정됨(PFS와 ORR에 대한 추가 유효성 자료 포함)
미국	·유익성 평가 시 고려한 주요임상: M13-982 (참고임상 M12-175) ·주요 평가변수: ORR, CR (ORR은 PFS 또는 OS을 위한 대리변수로 여겨짐)	-
호주	·유익성 평가 시 고려한 주요임상: M13-982, M14-032 ·주요 평가변수: ORR	·17p 결손 유무에 대한 PFS와 OS의 측정이 포함되지 않음 ·무작위 배정의 부족

위해성에 대하여 3개 규제기관이 공통적으로 우려한 사항은 종양용해증후군(TLS)과 호중구감소증이였다. 종양용해증후군에 대해서는 임상시험 진행 시 위해성을 줄이기 위해 용량증량 단계를 거치도록 임상시험 디자인이 수정된 이력이 있으며, 허가된 용법용량에 반영되었다.

	위해성	위해성의 불확실성, 제한점
유럽	·종양용해증후군 ·호중구감소증 ·구역, 설사, 피로, 혈소판감소증, 빈혈	·Richter 전환 ·장기안전성 ※MURANO 3상 임상시험이 허가 후 자료 제출 요건으로 설정됨
미국	·종양용해증후군 ·호중구감소증 ·간손상 환자 ·신장 손상 환자 ·약물 상호작용 ※간손상 환자, 약물상호작용 입증 임상시험이 허가 후 자료제출 요건으로 설정되어 있다.	-
호주	·종양용해증후군 ·호중구감소증	·Richter 전환 ·2차성 일차종양 ·노출된 환자수의 부족, 노출과 관련한 이상 반응을 보고의 부족, 일반적이지 않은 반응의 절대 발생률 부족 ·이례적 감염, 이전 바이러스 감염의 재활성 ·무작위 배정 부족 및 비대조군 디자인

3개 규제기관 모두 일반적인 위해성 관리전략 외에 추가 설정된 완화 전략은 없었으며, 약물감시활동 및 PMR은 하단의 표와 같다.

호주와 미국의 조건부 허가 제출자료는 동일하며 유럽, 호주, 미국에서 공통적으로 MURANO 임상시험(R/R CLL 환자 대상 벤다무스틴+리툽시맙 병용요법과 벤토클락스+리툽시맙 병용요법의 유효성 및 안전성 평가를 위한 3상 임상시험)의 제출이 요구되었다. 유럽에서 요구한 시판 후 이행조건 2가지 연구 중 하나는 유럽의 두 번째 적응증을 위한 임상시험으로 요구되었다.

	유럽 (EU-RMP)	호주 (ASA-RMP)	미국 (REMS)
위해성 완화전략			
추가적 위해성 완화전략	미설정	미설정	미설정
도구	·일반적 완화활동 - 의약품 허가사항 - 약물치료 가이드	·일반적 완화활동 - 의약품 허가사항 - 약물치료 가이드 - 스타트 팩 + 가이드 + 환자 경고카드(PAC) - 환자 안전카드	·일반적 완화활동 - 의약품 허가사항 - 약물치료 가이드 - 스타트 팩 + 가이드
추가적 약물감시 활동	·Richter 전환 및 장기노출 안전성을 포함한 전반적 안전성 평가를 위한 임상 시험 4편 ·중증 간손상 환자 대상의 PK와 안전성 평가를 위한 임상시험 1편 ·혈액 약성종양 환자에서 경구 피임약과의 PK 영향 을 평가하기 위한 약물상 호작용 임상시험 1편 ·CYPs 1A2와 CYPs 2B6 유도에 대한 약물의 잠재 적 영향을 조사하기 위한 in-vitro 연구	좌동	-
비고	※허가 후 의무 제출자료 ·MURANO 임상시험(대조 군 3상 임상시험-유효성 및 안전성 평가, PV항목) ※의약품 시판허가 조건을 위 한 허가 후 특별 제출자료 ·M14-032 임상시험(BCRi 불응성 CLL 대상 2상 임 상시험-유효성 및 안전성 평가, PV항목)	※Postmarketing Requirement (PMR) ·MURANO 임상시험(대조 군 3상 임상시험-유효성 및 안전성 평가, PV항목) ·M15-342(중증 간손상 환 자 대상의 PK와 안전성 평가, PV항목) ·P-gp 기질과 벤토클락스의 약동학적 상호작용 평가	※Postmarketing Requirement (PMR) ·MURANO 임상시험(대조 군 3상 임상시험-유효성 및 안전성 평가) ·M15-342(중증 간손상 환 자 대상의 PK와 안전성 평가) ·P-gp 기질과 벤토클락스의 약동학적 상호작용 평가

심사 제출자료 및 유익성·위해성 평가에 따라 주요 허가사항은 다음과 같이 결정되었다. 미국의 효능효과는 유럽, 호주의 2가지 적응증 중 17p 결손이 확인된 환자에 관한 한 가지 적응증으로 최종 허가되었으며 유전자 검사를 위한 허가된 진단기기를 사용하도록 하였다. 허가된 관련 진단기기는 FDA 홈페이지에서 확인할 수 있다.

	유럽	호주	미국
허가일자	2016.12.05	2017.01.05	2016.04.11
효능효과 및 용법용량			
신청 효능효과	17p 결손 또는 TP53 돌연변이가 있는 만성림프구성백혈병(CLL) 성인환자의 치료	적어도 1가지 사전 약물 요법을 받은 17p 결손이 있는 만성림프구성백혈병(CLL) 환자의 치료	적어도 1가지 사전 약물 요법을 받은 17p 결손이 있는 만성림프구성백혈병(CLL) 환자의 치료
효능효과	17p 결손 또는 TP53 돌연변이를 가진 만성림프구성백혈병(CLL)의 성인환자의 치료 또는 B-cell 수용체 경로 억제제에 적절하지 않거나 실패한 CLL 성인환자 치료를 위한 단독요법 화학면역요법 및 B-cell 수용체 경로 억제제 모두에 실패한 성인환자 중 17p 결손 또는 TP53 돌연변이가 없는 CLL 치료를 위한 단독요법	17p 결손 재발성 또는 불응성 만성림프구성백혈병 환자 또는 적절한 다른 치료제가 없는 재발성 또는 불응성 만성림프구성백혈병 환자의 치료 ※적응증에 대한 유의사항: 적응증은 전체 반응률에 근거하여 허가되었다. 반응 지속기간과 전체 생존기간 또는 건강관련 삶의 질의 영향에 대해서는 평가되지 않았다.	적어도 1가지 사전 약물 요법을 받았으면서, FDA의 허가된 검사로 17p 결손이 진단된 만성림프구성백혈병(CLL) 환자의 치료
용법용량	1일 1회 식사 후 경구투여 20mg을 시작용량으로 7일간 투여하며 주 단위로 용량을 증가하여 5주 후에 400mg 투여에 도달하는 것을 권장한다. 5주 간의 적정계획은 중앙부담을 줄이고 TLS 위해성을 감소시키기 위함이다.	좌동	좌동
특별 표기사항	블랙 트라이앵글 (Additional monitoring)	-	-

※ 참고

임상시험 제출자료 목록은 3개 규제기관에서 동일하였으며, 주요 임상시험의 구성 및 세부 제출목록은 다음과 같다.

<표9. 임상시험 세부 목록>

Trial Identity	Trial Design	Regimen/ schedule/ route	Study Endpoints	Treatment Duration/ Follow Up	No. of patients enrolled	Study Population	No. of Centers and Countries
Studies to Support Efficacy and Safety							
M13-982	Phase 2, efficacy, safety. Open-label, single arm, monotherapy. To evaluate the efficacy and safety in patients with R/R CLL with 17p del.	Venetoclax tablet, daily, oral, lead-in period followed by 400 mg daily	Primary: ORR by IRC assessment in the first 70 patients Secondary: CR rate (CR + CRi), PR rate (nPR or PR), DOR, PFS, EFS, TTP, TTR, time to 50% reduction in ALC, OS, percent to HSCT Exploratory: TTNT, MRD, PRO, INV assessments of efficacy endpoints	Up to 2 years following last subject enrollment	145 (107 Main Cohort; 38 Safety Expansion Cohort)	Subjects with R/R or previously untreated CLL with 17p del ≥ 18 years of age	38 sites in 7 countries
M12-175	Phase 1, PK, safety, tolerability. Open-label, non-randomized, dose-finding. To assess the safety, PK, MTD, RPTD, and the lead-in period regimen for patients with R/R CLL and R/R NHL. Food effect in Cohorts 1-6 of Arm B.	Venetoclax tablet, daily, oral, lead-in period, followed by daily dose escalation cohorts to determine MTD (150 mg up to 1200 mg QD). Lead-in period followed by RPTD in the expanded safety portion of the study	Primary: safety, PK, MTD, RPTD, determine the lead-in period Exploratory: PFS, ORR (CR, CRi, nPR, PR), TTP, OS, DOR, and MRD.	Up to 2 years following last subject enrollment	222 (116 in Arm A; 106 in Arm B)	Arm A: Subjects with R/R CLL/SLL Arm B: Subjects with R/R NHL ≥ 18 years old	10 sites in 2 countries
Studies to Support Safety							
M14-032	Phase 2, efficacy, safety. Open-label, non-randomized. To evaluate the efficacy and safety of venetoclax in patients with CLL relapsed after or refractory to BCRI.	Venetoclax tablet, daily, oral lead-in period followed by venetoclax 400 mg daily	ORR by investigator assessment, safety, PK	Up to 2 years following last subject enrollment	28 (22 in Arm A; 6 in Arm B)	Subjects with R/R CLL Arm A: R/R to ibrutinib Arm B: R/R to idelalisib ≥ 18 years old	8 sites in 1 country
Other studies pertinent to the review of efficacy or safety (clinical pharmacological studies)							
M14-253	Phase 1, bioavailability. To compare the film-coated tablets with the uncoated tablets.	Tablet; 50 mg coated; 50 mg uncoated; single dose; oral	Oral bioavailability, safety in healthy subjects	Two single doses of ABT-199 with a washout interval of 7 days.	15	Healthy female subjects of non-childbearing potential, 18-60 years old	AbbVie Clinical Pharmacology Research Unit (ACPRU)
M15-101	Phase 1, bioavailability. To compare the clinical trial formulation with the to-be-marketed formulation and to assess the effect of food (non-fasting vs. fasting conditions) on the PK	100 mg tablet, oral, single dose	Relative bioavailability, food effect on PK; safety and tolerability in healthy subjects	Four single doses of venetoclax with a washout interval of at least 7 days.	24	Healthy female subjects of non-childbearing potential, 18-60 years old	AbbVie Clinical Pharmacology Research Unit (ACPRU)
M13-363	Phase 1, PK/mass balance. To investigate the disposition of [¹⁴ C]-venetoclax; safety and tolerability	200 mg solution, oral, single dose	Disposition of [¹⁴ C]-venetoclax	Single dose	4	Healthy female subjects of non-childbearing potential, 18-60 years old	(b) (4)

M13-364	Phase 1, PK/DDI. To assess effect of ketoconazole on PK, evaluate safety	Venetoclax: 50 mg tablet, oral, single dose on days 1 and 8 Ketoconazole: 400 mg tablet, oral, daily on days 5-11	Effect of ketoconazole, a potent CYP3A inhibitor, on PK of venetoclax; safety	Per treatment regimen	12	R/R NHL, ≥ 18 years of age	3 sites in 1 country
M14-497	Phase 1, PK/DDI. To assess effect of rifampin on PK, evaluate safety	Venetoclax: 100 mg tablet, oral, single dose on Period 1 Day 1, Period 2 Day 1 and Period 2 Day 14 Rifampin: 600 mg capsule, oral, daily on Period 2 Day 1 and Period 2 Day 17	Effect of rifampin, a potent CYP3A inducer and OATP1B1 inhibitor, on PK of venetoclax; safety	Per treatment regimen	12	Healthy female subjects of non-childbearing potential, 18-60 years old	1 site
M15-065	Phase 1, PK/DDI. To assess effect of venetoclax on the PK of warfarin	Venetoclax: 400 mg, oral, single dose on Period 2 Day 1 Warfarin: 5 mg tablet, oral, single dose of warfarin and vitamin K on Period 1 Day 1 and Period 2 Day 1	Effect of venetoclax on the PK of warfarin	Single dose of warfarin with vitamin K1 with a minimal washout of 14 days. One single dose of venetoclax.	8 (3 subjects took venetoclax and warfarin; 5 subjects took warfarin only)	Healthy female subjects of non-childbearing potential, 18-60 years old	AbbVie Clinical Pharmacology Research Unit (ACPRU)

Trial Identity	Trial Design	Regimen/ schedule/ route	Study Endpoints	Treatment Duration/ Follow Up	No. of patients enrolled	Study Population	No. of Centers and Countries
Other submitted studies (combination trials)							
GP28331	Phase 1b, safety/ tolerability of combination therapy of venetoclax with obinutuzumab in R/R CLL and previously untreated CLL. Open-label, single arm, dose-finding and safety expansion	Venetoclax tablet, daily, oral. Lead-in period followed by venetoclax dose escalation cohorts (100 mg up to 400 mg). Obinutuzumab: 1000 mg IV; 3 doses during Cycle 1 (first dose over 2 consecutive days: 100 mg on Day 1 and 900 mg on Day 2), then every 28-days for up to 6 cycles.	Primary: MTD of venetoclax in combination with obinutuzumab; safety, tolerability Secondary: PK/PD of combination, preliminary efficacy by ORR, DOR, CR rate, PFS, and OS Exploratory: potential biomarkers, MRD, anti-therapeutic antibodies to obinutuzumab	Combination therapy: ~6 months, venetoclax: up to 1 year following last subject enrollment	20 at data cutoff Planned 90	R/R or previously untreated CLL ≥18 years of age	8 sites in 2 countries
GO28440	Phase 1b, safety/ tolerability of combination therapy of venetoclax with bendamustine and rituximab in R/R CLL and previously untreated CLL. Open-label, dose-finding and safety.	Venetoclax tablet, daily, oral. Lead-in period followed by venetoclax dose escalation cohorts (100 mg up to 400 mg). Bendamustine 70 mg/m ² IV for R/R CLL or 90 mg/m ² IV for previously untreated CLL on 2 consecutive days each 28-day cycle for 6 cycles Rituximab: 375 mg/m ² IV during Cycle 1 and 500 mg/m ² IV during Cycles 2 – 6	Primary: MTD and schedule of venetoclax in combination with bendamustine and rituximab Secondary: PK/PD, preliminary efficacy	Combination therapy: ~6 months, venetoclax: up to 1 year following last subject enrollment	19 at data cutoff Planned 90	R/R or previously untreated CLL ≥18 years of age	10 sites in 3 countries
M13-365	Phase 1b, safety/ tolerability of combination therapy of venetoclax with rituximab in R/R CLL. Open-label, non-randomized, dose-finding and safety.	Venetoclax tablet, daily, oral. Lead-in period followed by venetoclax dose escalation (200 up to 600 mg) Rituximab: 375 mg/m ² IV on Day 1 of Month 1, followed by either 5 or 7 doses at 500 mg/m ² IV over a period of approximately 6 months	Primary: safety, MTD, RPTD of venetoclax in combination with rituximab; tolerability, optimal lead-in period Secondary: PK, exploratory efficacy by ORR, DOR, TTP Exploratory: PD, pharmacogenetics, MRD	Up to 2 years following last subject enrollment	49 (41 Dose Escalation Cohorts, 8 Safety Expansion Cohort) Planned up to 50 (30 in dose escalation and 20 in safety expansion)	Subjects with relapsed CLL or SLL ≥18 years of age	6 sites in 2 countries

Ⅲ. 결론

의약품 규제기관은 의약품의 품질, 안전성, 유효성에 관한 자료를 심사하여 신속하게 허가하고, 유통 및 관리함으로써 환자의 의료적 수요를 충족하고 공중보건 향상에 기여하여야 할 의무를 가지고 있다. 과학기술이 발전함에 따라 의약품의 허가심사 기술은 각 심사분야의 단편적인 자료검토가 아닌 유익성과 위해성의 ‘균형’이라는 관점으로 연계되어 진화·발전하고 있다. 특히 의약품의 안전성·유효성 심사는 위해성 완화전략과 함께 의약품의 유익성이 위해성을 상회함이 입증된 경우 의약품을 허가하며 시판 후에도 유익성과 위해성의 균형을 검토하는 전주기적 유익성·위해성 평가로 패러다임이 변화하였다. 따라서 본 연구에서는 의약품 관련 주요 유익성·위해성 평가 프레임워크를 조사함으로써 유익성·위해성 평가방법의 국제적 동향을 살펴보고, 그 적용사례로 주요 선진국 규제기관의 시판 전 유익성·위해성 평가내용 및 관련 위해성 완화전략을 조사함으로써 의약품 위해성 평가와 관리전략 및 그 연관성을 살펴보았다.

조사에 포함된 선진국 규제기관들 중 미국과 유럽은 각 규제기관에서 마련한 정성적 평가 프레임워크를 기반으로 의약품의 유익성·위해성 평가결과를 공개하고 있다. 미국식약청은 정성적 평가 프레임워크로도 충분하다고 입장을 나타낸 바 있으며 최근 연구사업의 일환으로 정성적 프레임워크로 평가된 다발성골수종 의약품들에 대하여 정량적 분석도구를 사용하여 비교한 결과 정성적 평가 프레임워크가 정량적 분석도구에 뒤쳐지지 않음을 확인하였다.²²⁾ 그러나 PDUFA VI(FY2018-2022)(draft)에 따르면 정성적 프레임워크에 대한 가이드라인 마련과 함께 정량적 분석도구에 대한 탐색도 진행할 예정이다. 유럽의약품청은 유익성·위해성 평가방법으로 정성적 평가 프레임워크와 정량적 평가도구 두 가지 방법에 대하여 탐색하였고 정량적 평가도구의 적용사례를 공개한 바 있다. 정량적 평가방법의 적용을 위해서는 구조적(정성적) 평가 프레임워크가 확립되어야 할 것이며, 정량적 평가도구에 대한 탐색도 함께 진행되고 있다는 점은 국내 유익성·위해성 평가에 적용 가능한 프레임워크를 탐색하고 실

제 적용을 고려함에 있어, 주축이 되는 평가 프레임워크 형태와 구체적인 기술방법을 갖추어 나가기 위한 방법에 대하여 시사하는 바가 크다.

위해성 관리전략은 위해성과 위해성의 불확실성을 관리하기 위한 활동을 포함한다. 조사사례 중 다클리주맵은 약물 작용기전과 약물계열의 특성 상 간 손상의 위해성이 예상되었고, 신청인은 임상시험을 진행하면서 위해성 완화도구도 동시에 개발하였다. 다클리주맵 허가 시 조사에 포함된 3개 규제기관 모두 추가적인 위해성 완화전략으로서 처방의사와 환자교육을 설정하였고, 미국 REMS는 등록된 처방의사, 약사, 환자에 대해서만 의약품의 처방, 조제 및 투여가 이루어지도록 강도 높은 위해성 완화전략을 설정하였다. 허가 시 평가된 유익성·위해성의 균형이 허가 후에도 보장될 수 있도록 위해성 완화전략이 설정되었으므로 의사, 약사 및 환자 모두에게 위해성 완화전략에 대한 이해와 적극적인 협조가 이루어져야 할 것이다. 최근 WHO CIOMS에서는 ‘의약품 위해완화를 위한 실질적 접근(Practical approaches to risk minimization for medicinal products, 2014)’를 발간하였으며, 위해성 완화전략 및 그 유효성의 평가에 관한 프레임워크와 의사결정 흐름도를 제시하였다. 이와 같이 실제 의약품 사용 환경에서 위해성 완화전략이 효과적으로 운영될 수 있는지도 심사 시 중요하게 고려되어야 할 것이다.

국제적으로 신약의 허가 건 수는 감소하고 있는 반면 희귀의약품의 개발은 점차 활발해지고 있다. 또한 환자집단의 불충족 의료수요에 대한 의견을 심사 시 반영할 수 있는 방안을 모색하고 있으며, 유럽 의약품청은 의약품의 유익성 및 위험성에 대한 적절한 정보제공과 접근성을 보장함으로써 시기적절한 신약 접근성을 확보하기 위한 Adaptive Licencing 패러다임(AL paradigm)을 제시하였다.²³⁾ 이러한 패러다임의 일환 중 하나로, 위해성 공유(sharing) 및 유익성·위해성 평가에 기반한 허가조건을 보장함으로써 신속한 보험약가 적용 및 심사기간 단축을 도모하고 환자의 의약품 접근성을 향상시키고자 EMA와 Eunet HTA EPAR 이니셔티브(EMA and European Network for Health Technology Assessment European Public Assessment

Report initiative)도 시작되었다.¹⁷⁾ 국내 의약품 개발트렌드 또한 신약 뿐만 아니라 희귀의약품으로도 관심이 높아지고 있다. 이와 같은 국내외 제약산업 환경 변화는 의약품의 유익성·위해성 평가가 의약품 허가에 대한 의사결정에서 매우 중요한 도구라는 것을 강조하기에 충분하다. 따라서 의약품의 유익성·위해성 평가관련 교육기회 제공과 이를 수행할 수 있는 전문 심사인력의 확충도 함께 이루어질 수 있도록 검토되어야 할 것이다.

세계보건기구(WHO)는 각 국가의 의약품 규제기관 기능을 평가하고 강화하기 위한 WHO Global Benchmarking Tool(GBT)을 운영하고 있다.²⁴⁾ WHO는 의약품 규제기관이 WHO GBT를 사용하여 기능강화가 필요한 영역과 정도를 파악하여 기관 발전계획(IDP, Institutional Development Plan)을 마련하고 우선순위를 설정할 수 있도록 함으로써, 의약품 규제기관의 계획 진행과 성과를 모니터링 하는데 기여하고 있다. WHO GBT는 National Regulatory System(RS), Registration and Marketing Authorization(MA), Vigilance(VL), Market Surveillance and Control(MC), Licencing Establishments(LI), Regulatory Inspection(RI), Laboratory Test(LT), Clinical Trial Oversight(CT), NRA Lot Release(LR)의 총 9개 영역으로 구성되어 있으며, GBT는 규제기관의 시스템 성숙도 등급(Maturity Level, ML)을 1부터 5까지의 등급으로 평가하고 있다. 성숙도가 올라갈수록 위해성을 모니터링·평가하고 조치를 취하는 운영 시스템이 중요하게 검토된다. 현재 사용중인 GBT Tool의 구성항목 중 Vigilance(약물감시) 분야는 시판허가 후 의약품의 유익성·위해성 평가의 법적 근거조항과 실행을 위한 가이드라인 등에 근거하여 시스템 운영의 성숙도를 확인한다. 그러한 반면, 의약품 허가·심사단계에 관한 Registration and Marketing Authorization(MA) 항목에는 유익성과 위해성 평가에 관한 명확한 평가사항이 제시되어 있지 않다. WHO는 향후 성숙도 등급(ML)을 5등급에서 4등급으로 축소하고 구성항목들의 미비점을 보완하고자 노력하고 있다. 따라서 국제적인 관심과 중요성이 강조되고 있는 의약품 허가 시 유익성·위해성 평가 관련사항도 반영될 수 있도록 고려되어야 할 것으로 사료된다.

식품의약품안전처는 2014년 의약품실사상호협력기구(PIC/S) 가입에 이어 2016년 ICH 가입으로 국내 의약품 규제수준과 전문성을 전 세계적으로 다시 확인받았으며 미국, 유럽 등 선진국과 대등한 국제적 지위를 확보하게 된 만큼, WHO 및 WHO 관련기관의 연구동향에도 더욱 관심을 기울이고 활동함으로써 국제 보건증진에 기여할 수 있기를 기대한다.

VI. 참고문헌 및 수집자료

[참고문헌]

1. Yvonne Lis, DennisW. Raisch et al. Comparisons of Food and Drug Administration and European Medicines Agency Risk Management Implementation for Recent Pharmaceutical Approvals: Report of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research Risk Benefit Management Working Group, Value In Health, 2012, 15, 1108-1118
2. 임숙, 이선희 등, 국내 위해성 관리 계획 고찰, FDC 법제학회, 2015, 제10권 제2호, 181-187
3. European Medicines Agency(EMA), Benefit-Risk Methodology Project (2009)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/07/WC500109477.pdf
4. ICH Guideline M4E(R2) Efficacy (2016):
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/M4E_R2_Efficacy/M4E_R2_Step_4.pdf
5. F Pignatti et al. Structured Frameworks to Increase the Transparency of the Assessment of Benefits and Risks of Medicines: Current Status and Possible Future Directions, Clinical Pharmacology & Therapeutics, 2015, Vol. 98(5) 522-533
6. European Medicines Agency(EMA), Benefit-risk methodology project Work package 2 report: Applicability of current tools and processes for regulatory benefit-risk assessment (2010)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/10/WC500097750.pdf

7. Neil McAuslane, James Leong et al. The Benefit-Risk assessment of Medicines: Experience of a Consortium of Medium-Sized Regulatory Authorities, Therapeutic Innovation & Regulatory Science, 2017, Vol. 51(5) 635-644
8. James Leong et al. Benefit-Risk Assessment of Medicines-The Development and Application of a Universal Framework for Decision-Making and Effective Communication, Adis (2015)
9. US FDA, Structured Approach to Benefit-Risk Assessment in Drug Regulatory Decision-Making Draft PDUFA V Implementation Plan - February 2013 Fiscal Years 2013-2017 (2013)
<https://www.fda.gov/downloads/ForIndustry/UserFees/PrescriptionDrugUserFee/UCM329758.pdf>
10. Richard A. Forshee, PhD Center for Biologics Evaluation and Research Office of Biostatistics and Epidemiology, Potential Areas for Quantitative Benefit-Risk Assessments (2017):
<https://www.fda.gov/downloads/ForIndustry/UserFees/PrescriptionDrugUserFee/UCM576722.pdf>
11. US FDA, Benefit-Risk Assessment in drug regulatory decision-making, Draft PDUFA VI Implementation Plan (FY 2018-2022) (2018)
<https://www.fda.gov/downloads/ForIndustry/UserFees/PrescriptionDrugUserFee/UCM602885.pdf>
12. European Medicines Agency(EMA), Reflection paper on benefit-risk assessment methods in the context of the evaluation of marketing authorisation applications of medicinal products for human use (2008)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_

[and_procedural_guideline/2010/01/WC500069634.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/01/WC500069634.pdf)

13. European Medicines Agency(EMA), Benefit-risk methodology project Work package 1 report: description of the current practice of benefit-risk assessment for centralised procedure products in the EU regulatory network (2011)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/07/WC500109478.pdf
14. European Medicines Agency(EMA), Benefit-risk methodology project, Work package 3 report: Field tests (2011)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/09/WC500112088.pdf
15. European Medicines Agency(EMA), Benefit-risk methodology project, Work package 4 report: Benefit-risk tools and processes (2012)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/03/WC500123819.pdf
16. European Medicines Agency(EMA), Benefit-risk methodology project, Update on work package 5: Effects Table pilot(Phase I) (2014)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2014/02/WC500162036.pdf
17. Qi Jiang, Weili He, Benefit-Risk Assessment Methods in Medical Product Development-Bridging qualitative and quantitative assessments, CRC Press (2016)
18. European Medicines Agency(EMA), Guidance document on the content of the <Co-> Rapporteur day <60*><80> critical assessment report (2017)

19. 다클리주맙 심사사례 참고문헌

(1) US FDA:

Center of Drug Evaluation and Research, Application Number 761029Orig1s000, Medical Reviews

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/761029Orig1s000MedR.pdf

Center of Drug Evaluation and Research, Application Number 761029Orig1s000, RISK ASSESSMENT and RISK MITIGATION REVIEW(S)

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/761029Orig1s000RiskR.pdf

Center of Drug Evaluation and Research, Application Number 761029Orig1s000, REMS

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/761029Orig1s000Rems.pdf

Center of Drug Evaluation and Research, Application Number 761029Orig1s000, SUMMARY REVIEW

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/761029Orig1s000SumR.pdf

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/761029s000lbl.pdf

(2) EMA:

Assessment report, Zinbryta (2016)

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003862/WC500210601.pdf

PRAC Scientific conclusions

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Conclusion/human/003862/WC500241255.pdf

Assessment report-Procedure under Article 20 of Regulation (EC) No 726/2004 resulting from pharmacovigilance data (2017)

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003862/WC500241256.pdf

EMA recommends immediate suspension and recall of multiple sclerosis medicine Zinbryta—Evidence indicates risk of serious inflammatory brain disorders (2018)

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2018/03/WC500245167.pdf

- (3) TGA: Australian Public Assessment Report for Daclizumab, Zynbryta, AusPAR, Product Information, Attachment—Extract from Clinical Evaluation Report (2017)

<https://www.tga.gov.au/auspar/auspar-daclizumab>

20. 인유두종바이러스 예방백신 심사사례 참고문헌

- (1) US FDA

Center of Biologics Evaluation and Research, Application Number BLA 125508/0, Clinical Review, Pharmacovigilance Plan Review

<https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm426445.htm>

Center of Biologics Evaluation and Research, Application

Number BLA 125508/0, Summary Basis for Regulatory Action

<https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM428239.pdf>

- (2) EMA: Assessment report, Gardasil 9 (2015)

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003852/WC500189113.pdf

- (3) TGA: Australian Public Assessment Report for Human Papillomavirus 9 valent vaccine, Gardasil 9, AusPAR, Product Information, Attachment—Extract from Clinical Evaluation Report (2017)

<https://www.tga.gov.au/auspar/auspar-human-papillomavirus-9-valent-vaccine>

21. 벤토클릭스 심사사례 참고문헌

(1) US FDA

Center of Drug Evaluation and Research, Application Number 208573Orig1s000, Medical Reviews

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/208573Orig1s000MedR.pdf

Center of Drug Evaluation and Research, Application Number 208573Orig1s000, RISK ASSESSMENT and RISK MITIGATION REVIEW(S)

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/208573Orig1s000RiskR.pdf

Center of Drug Evaluation and Research, Application Number 208573Orig1s000, SUMMARY REVIEW

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/208573Orig1s000SumR.pdf

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION (2016)

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/208573s000lbl.pdf

(2) EMA: Assessment report, Venclyxto (2016)

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004106/WC500218804.pdf

(3) TGA: Australian Public Assessment Report for Venetoclax AusPAR, Product Information, Attachment-Extract from Clinical Evaluation Report (2017)

<https://www.tga.gov.au/auspar/auspar-venetoclax>

22. G.K. Raju, Janet Woodcock et al. A Benefit-Risk Analysis Approach to Capture Regulatory Decision-Making: Multiple Myeloma, Clinical Pharmacology & Therapeutics, 2018, Vol 103(1) 67-76

23. European Medicines Agency(EMA), Adaptive pathways,

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000601.jsp&mid=WC0b01ac05807d58ce

24. WHO Global Benchmarking Tool (GBT) for evaluation of national regulatory systems,

http://www.who.int/medicines/regulation/benchmarking_tool/en/

25. WHO Regulatory Systems Strengthening Program 발표자료(2017)

https://www.unicef.org/supply/files/VIC_2017_SESSION_5_WHO_RSS.pdf

26. 17th International Conference of Drug Regulatory Authorities, WHO Regulatory Systems Strengthening Program-WHO National Regulatory Authorities Global Benchmarking Tool-Part of WHO Capacity Building Program (2016)

http://www.icdra.co.za/images/Presentations_Tuesday/14h00-1-Khadem-WHO-National-Regulatory-Authorities-Global-Benchmarking-Tool.pdf

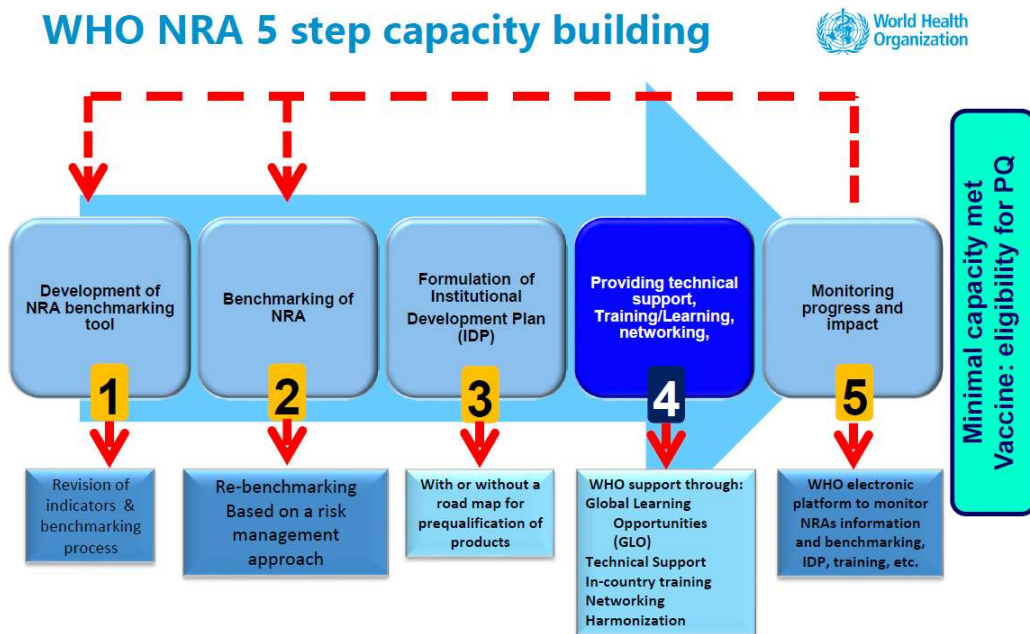
[수집자료]

WHO Global Benchmarking Tool(GBT)²⁵⁾²⁶⁾

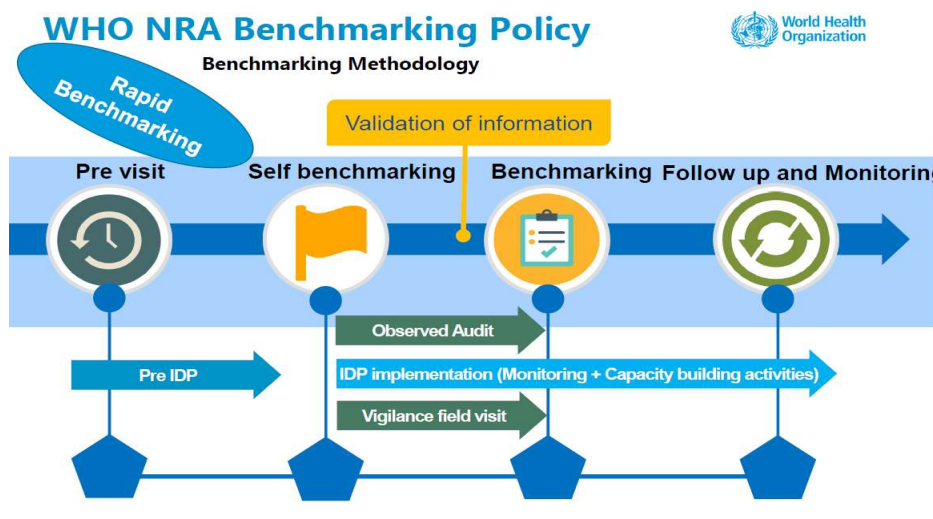
○ 개요

WHO는 지속적 발전목표(Sustained Development Goals, SDG) 17항목 중 하나인 ‘Good Health’ 영역과 관련하여, 재정, 위해로부터 보호, 고품질 보건 서비스 접근성 등 보편적 의료보장(Universal Health Coverage, UHC)* 측면에서 안전성·유효성 및 품질의 보장을 통한 필수약품과 백신이 모두에게 접근 가능하도록 노력하고 있다.

그 일환으로 WHO는 각 국가의 의약품 규제기관 기능을 평가하고 강화하기 위한 WHO Global Benchmarking Tool(GBT)을 운영하고 있다. WHO는 의약품 규제기관이 WHO GBT를 사용하여 기능강화가 필요한 영역과 정도를 분석하여 기관 발전계획(IDP, Institutional Development Plan)을 마련하고 우선순위를 설정할 수 있도록 함으로써, 의약품 규제기관의 계획 진행과 성과를 모니터링 하는데 기여하고 있다.

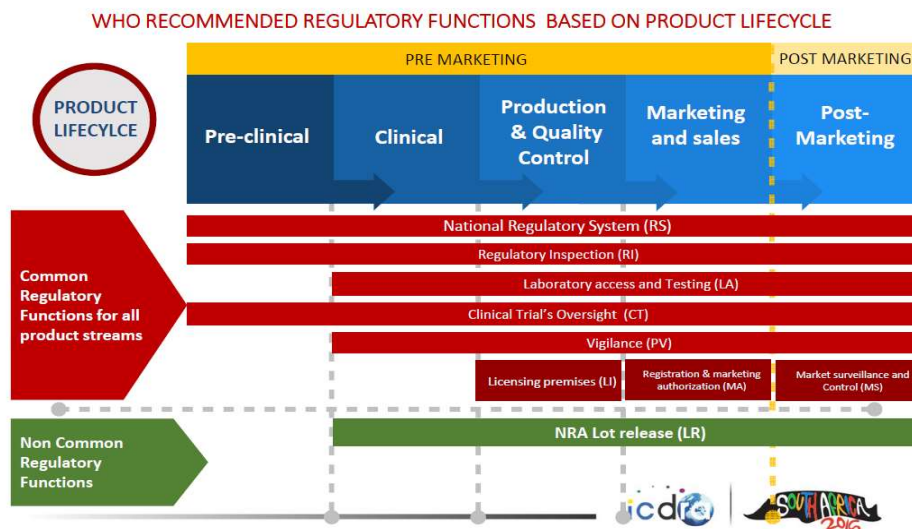


WHO 벤치마킹 정책은 일반적으로 사전방문을 통하여 기관 발전계획을 사전에 마련할 수 있도록 조율하고, 자체 벤치마킹을 통하여 국가 규제기관(National Regulatory Authority, NRA)의 허가시스템과 실행 능력을 점검하도록 하며, 기관 발전계획에 따라 부족한 영역을 보완할 수 있도록 준비한다. 준비가 완료되면 WHO의 평가 전문가그룹이 구성되어 NRA의 수행능력을 평가하며, 그 결과에 대하여 사후점검 및 모니터링이 이루어진다.

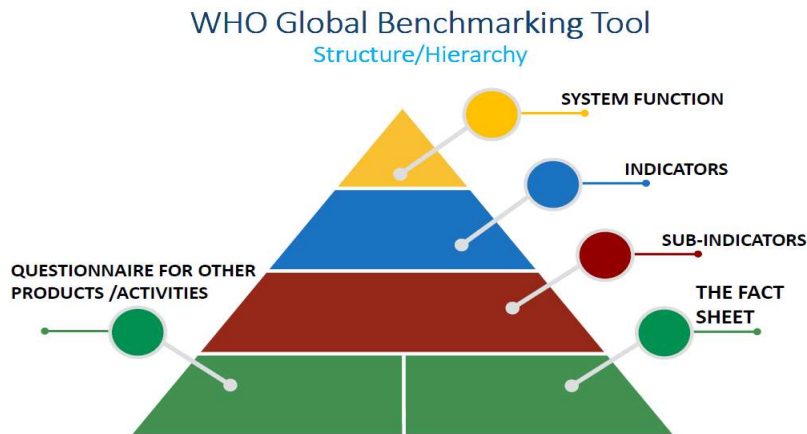


○ WHO Global Benchmarking Tool의 구성

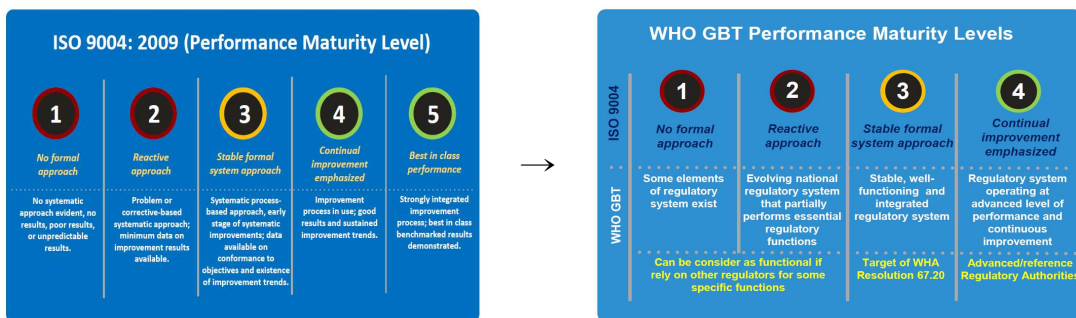
WHO GBT는 WHO 내·외부기관으로부터 자료를 수집하여 마련되었으며, 의약품의 개발부터 허가, 허가 후 단계를 아울러 의약품의 전 주기적 과정을 점검할 수 있도록 구성되어 있다.



시스템기능(System Function)은 National Regulatory System(RS), Registration and Marketing Authorization(MA), Vigilance(VL), Market Surveillance and Control(MC), Licencing Establishments(LI), Regulatory Inspection(RI), Laboratory Test(LT), Clinical Trial Oversight(CT)의 8개 일반분야와 NRA Lot Release(LR)의 비-일반분야, 총 9개 영역으로 구성되어 있다. GBT의 각 시스템기능마다 평가지표, 하위 평가지표, Fact Sheets가 있다.



평가지표(Indicator)는 법적 조항, 규정 및 가이드라인의 마련, 기관의 조직 및 관리방식, 정책 계획, 리더쉽과 위기대응 능력, 투명성·의무 및 커뮤니케이션 능력, 품질 위해관리 시스템, 규제 프로세스, 인적자원, 모니터링 진척사항 및 효과평가의 카테고리로 구성되어 있다. 하위 평가지표(Sub-Indicator)에는 각 평가지표에 대한 세부 확인사항이 제시되어 있으며 중대성에 따라 1등급에서 5등급까지의 성숙도(Maturity Level, ML)로 표현된다. Fact Sheets는 각 하위 평가지표에 대한 입증자료를 구체적으로 제시하는 영역이다. 현재 WHO GBT의 ML은 5등급으로 구성되어 있으나, 이후 개정버전에서는 4등급으로 조정될 예정이다.

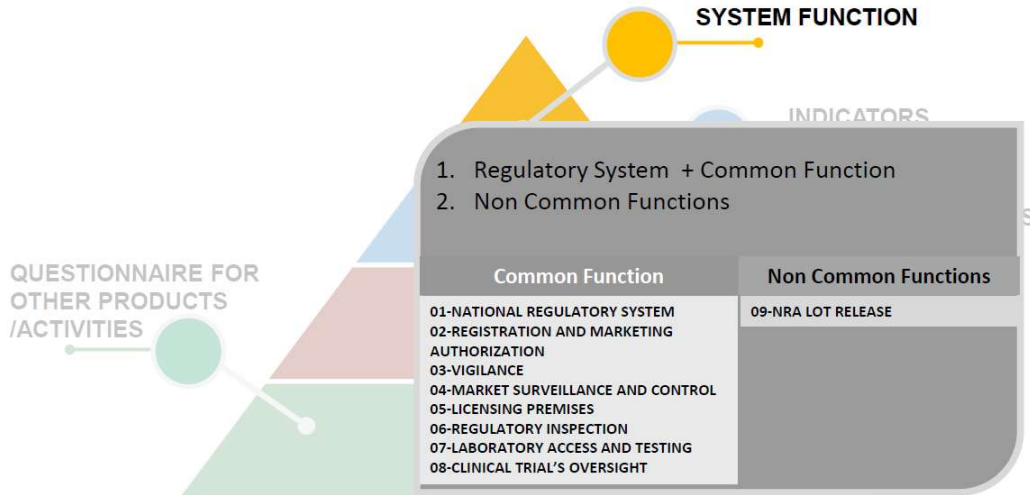


WHO Global Benchmarking Tool



Structure/Hierarchy

National Regulatory System (NRS) and Functions (NRF)

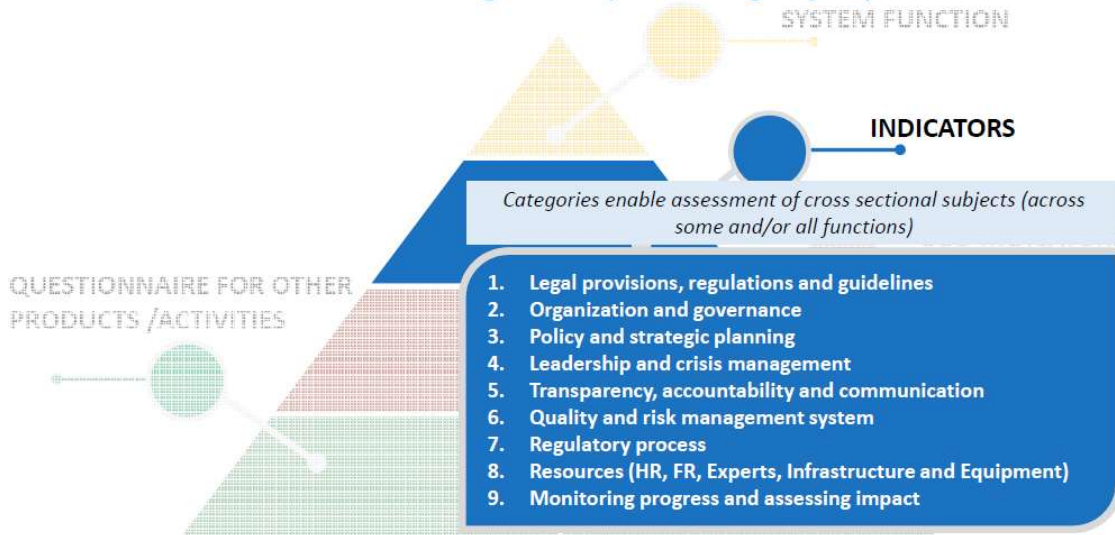


<WHO GBT 중 시스템기능 구성내용>

WHO Global Benchmarking Tool

Structure/Hierarchy

Indicators Categorization (cross cutting subjects)

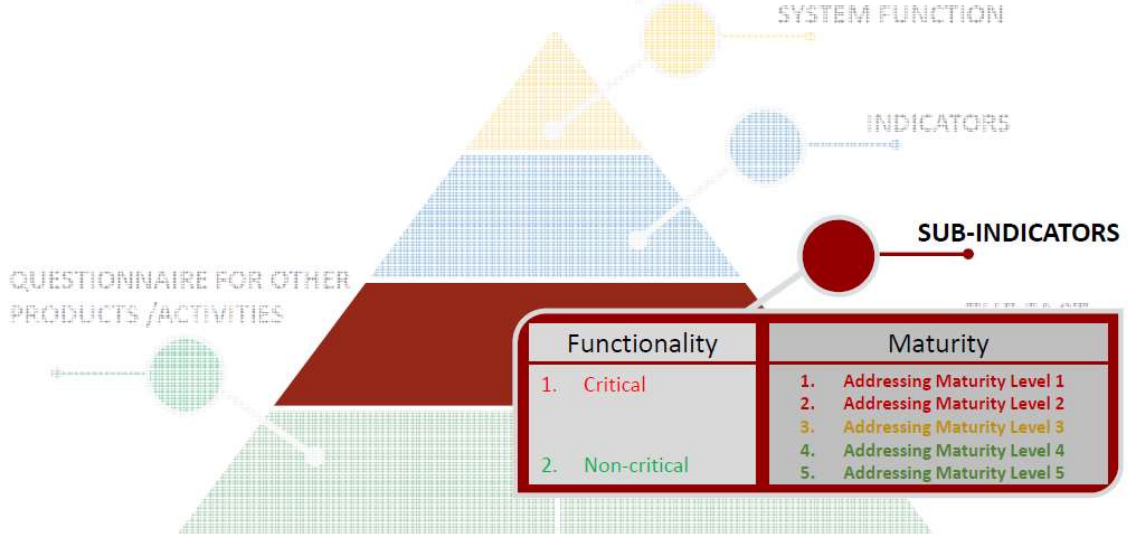


<WHO GBT 중 평가지표 구성내용>

WHO Global Benchmarking Tool

Structure/Hierarchy

Sub-Indicators Categorization

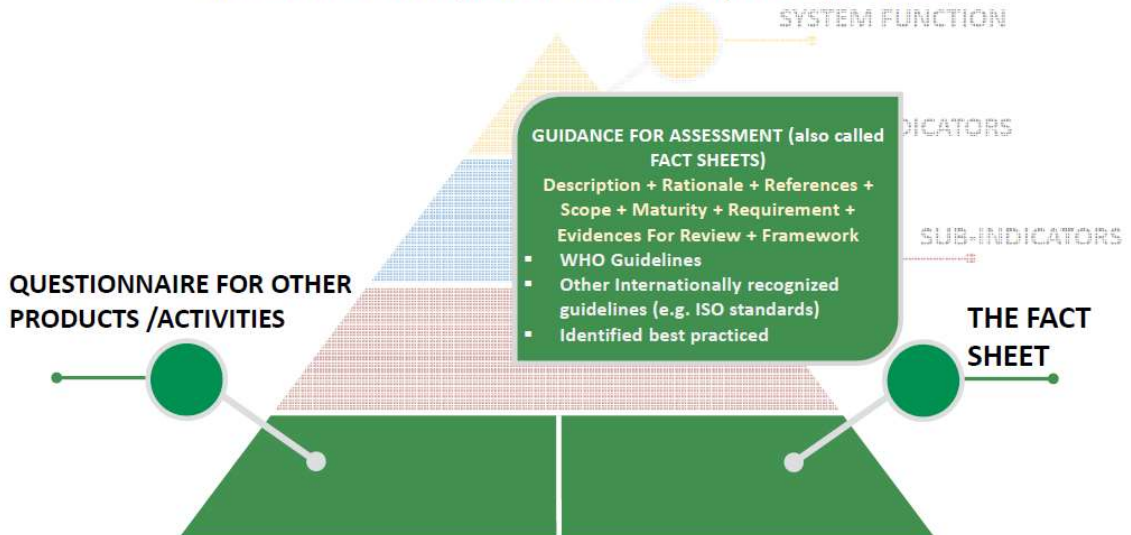


<WHO GBT 중 하위 평가지표 구성내용 및 성숙도>

WHO Global Benchmarking Tool

Structure/Hierarchy

The Fact Sheets and Questionnaire for other products/activities



<WHO GBT의 Fact Sheets을 위한 평가 가이드스 예시>

WHO에서 NRA의 원활한 핵심 규제기능 수행을 위하여 제안하는 성숙도는 다음과 같이 안내되고 있다.

Proposed core regulatory functions and minimum maturity level required according to the source of products
MINIMUM CAPACITY



	Core Functions & Maturity level required to meet minimum capacity		
	Producing countries	Non producing countries	
		Vaccine (PQ)	Vaccine (NPQ)
National Regulatory System (RS)	3	2	3 ^a
Registration and Marketing Authorization (MA)	3	2	3 ^a
Vigilance (VL)	3	3	3
Market Surveillance and Control (MC)	3	NA	NA
Licensing Premises (LI)	3	2 ^b	2 ^b
Regulatory Inspection (RI)	3	2 ^b	2 ^b
Laboratory Access and Testing (LA)	3	NA	3 ^a
Clinical Trials Oversight (CT)	3	2 ^c	2 ^c
National Lot Release (LR)	3 ^d	NA	3 ^d

a) Thru reliance/recognition

b) apply for GDP and may be GCP

c) applies in case of CT performed in-country

d) applies only for vaccines and blood products