

Efficacy Evidence of Generic Rosuvastatin in 'NeustaR4G' Randomized Clinical Trial

| 2016 춘계 심혈관 통합학술대회
산학세션

Rosuvastatin vs placebo

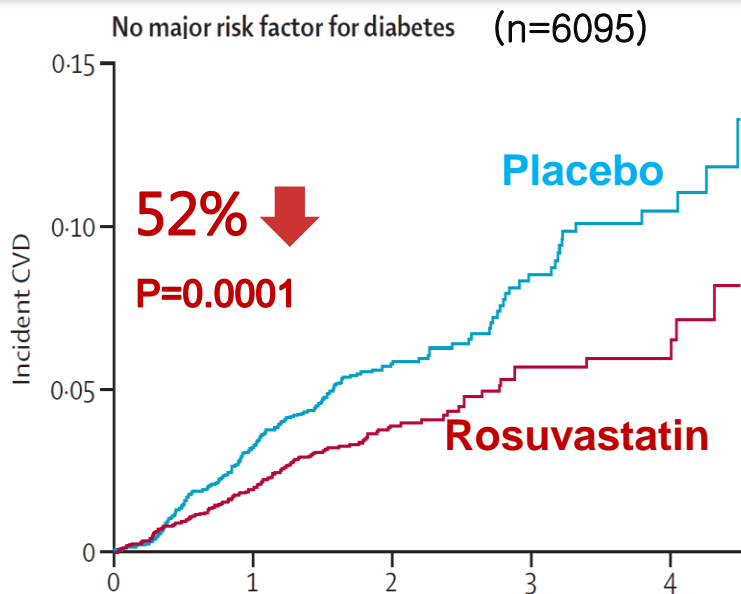
JUPITER trial

Patient: 17,603 adults without prior CVD or diabetes (LDLc <130 mg/dL and hsCRP ≥2.0 mg/dL)

Intervention: Rosuvastatin 20mg

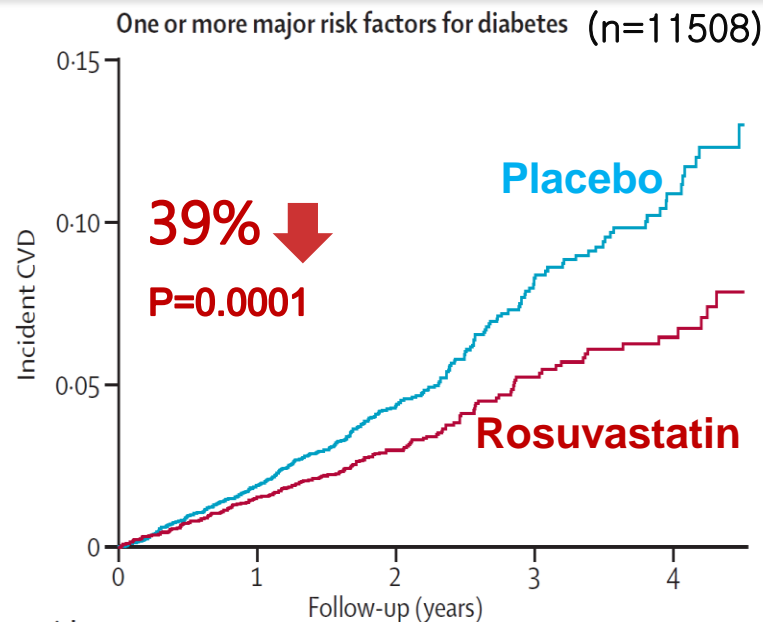
Comparison: Placebo

Outcomes: Primary: **MI, stroke, hospitalization for UA, arterial revascularization, or cardiovascular death**
Secondary: VTE, all-cause mortality, incident diabetes



Number at risk

Rosuvastatin	3065	2964	2889	2283	1390	648	444	319	165	39
Placebo	3030	2924	2824	2227	1342	647	447	314	174	55



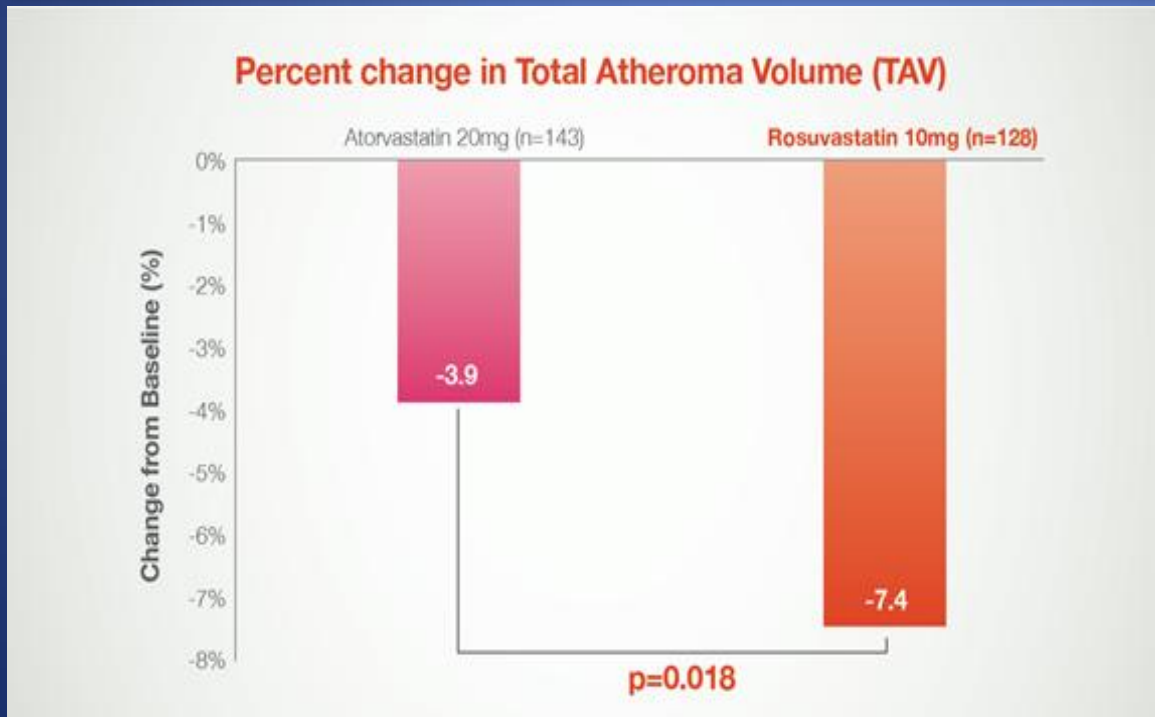
Number at risk

Rosuvastatin	5743	5574	5426	4178	2450	1280	890	652	365	115
Placebo	5765	5593	5428	4193	2466	1281	864	624	348	115

Rosuvastatin vs Atorvastatin

ARTMAP Trial

Patient:	350 statin-native Korean patients with mild coronary atherosclerotic plaques (20~50% luminal narrowing and lesion length >10 mm by IVUS)
Intervention:	Rosuvastatin 10 mg/day (n=178)
Comparison:	Atorvastatin 20 mg/day (n=172)
Outcomes:	Percent change of Total Atheroma Volume (TAV) at 6 months



At 6 months
Percent change in TAV
- Rosuvastatin (-7.4%)
- Atorvastatin (-3.9%)
(p=0.018)

Rosuvastatin

: Atherosclerosis progression 지연 적응증 최초로 받음(FDA)

- 국내 스타틴계열 약제의 죽상동맥경화증 진행지연 적응증 허가현황

Rosuvastatin	고콜레스테롤혈증 환자에서 총콜레스테롤과 LDL-콜레스테롤을 목표 수준으로 낮추어 죽상동맥경화증의 진행을 지연
Atorvastatin	없 음
Lovastatin	없 음
Pravastatin	없 음
Simvastatin	없 음
Fluvastatin	식이요법에 적절히 반응하지 않는 원발성 고콜레스테롤혈증과 관상동맥질환을 나타내는 환자에 대한 관상동맥경화증의 진행 지연

STELLAR Trial

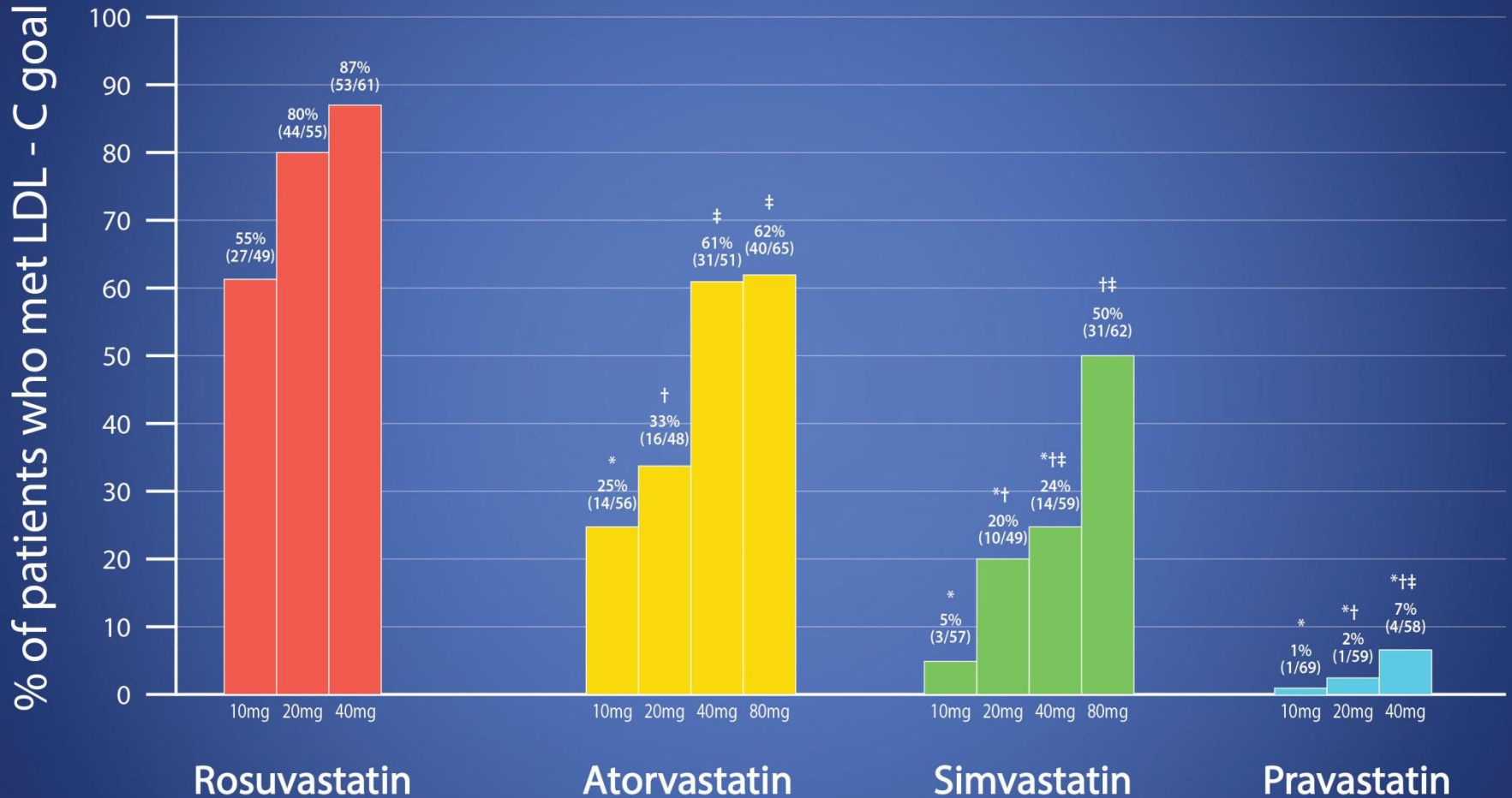


Figure 1. Percentage (number / group) of patients with the MS who met the LDL cholesterol goal of < 100 mg/dl after 6 weeks of treatment. *p < 0.002 versus rosuvastatin 10 mg; †p < 0.002 versus rosuvastatin 20 mg; ‡p < 0.002 versus rosuvastatin 40 mg.

High-, Moderate- and Low-intensity statin therapy

High-Intensity Statin Therapy

Daily dose lowers LDL-C on average, by approximately $\geq 50\%$

Rosuvastatin^o 20 (40) mg
Atorvastatin (40⁺)-80 mg

Moderate-Intensity Statin Therapy

Daily dose lowers LDL-C on average, by approximately 30% to $< 50\%$

Rosuvastatin 10 mg

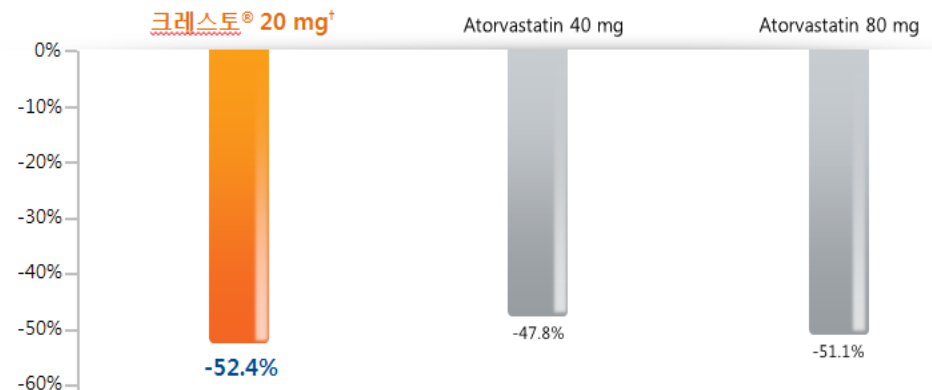
Atorvastatin 10 (20) mg
Simvastatin 20-40 mg[†]
Pravastatin 40 (80) mg
Lovastatin 40 mg
Fluvastatin XL 80 mg
Fluvastatin 40 mg bid
Pitavastatin 2-4 mg

Low-Intensity Statin Therapy

Daily dose lowers LDL-C on average, by approximately to 30%

Simvastatin 10 mg
Pravastatin 10-20 mg
Lovastatin 20 mg
Fluvastatin 20-40 mg
Pitavastatin 1 mg

Mean percentage change from baseline in LDL-C

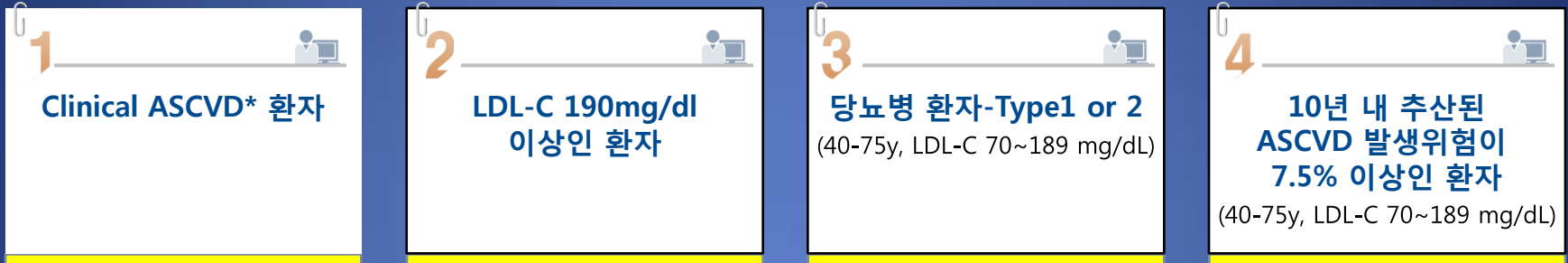


Stone NJ et al. J Am Coll Cardiol. 2014 Jul 1;63:2889-934

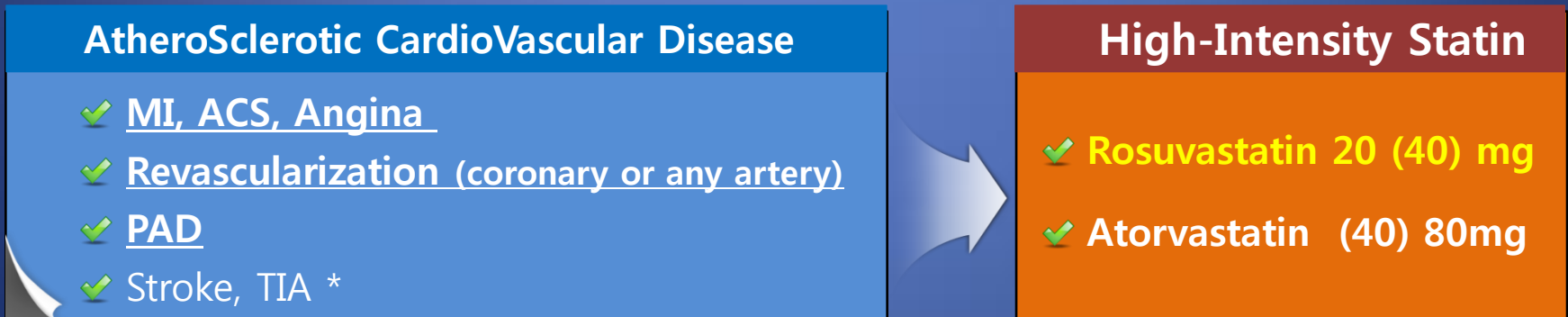
Jones PH et al. Am J Cardiol 2003;92:152-160

2013 ACC/AHA guideline : 4 statin benefit groups with no LDL-C target

4 Statin Benefit Group



ASCVD



2015 Korean dyslipidemia Guideline

- 한국지질·동맥경화학회 권고안
 - ASCVD
 - LDL-C 70mg/dL 미만 또는 기저치 대비 50% 이상의 감소를 목표로 할 것을 권고
 - High Intensity statin Therapy
 - 당뇨병, 경동맥질환, 복부대동맥류 해당하는 고위험군
 - LDL-C 100mg/dL 미만으로의 조절이 권고
 - High or Moderate- Intensity statin Therapy

국내 KAMIR 연구

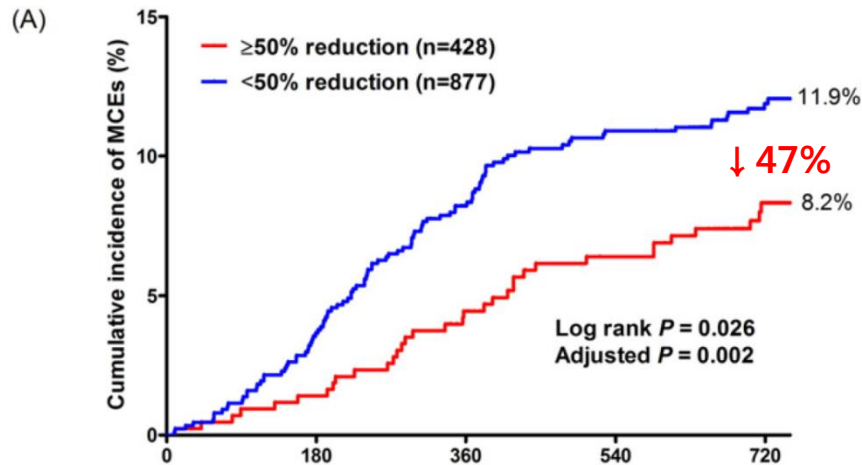
LDL-C >50% Reduction vs Target 70mg/dL in AMI pts

KAMIR (N=1,305)

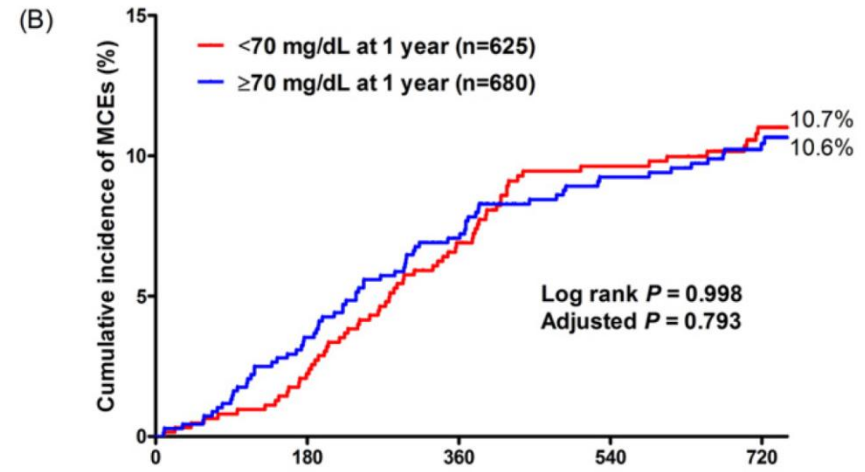
Mean LDL-C : 127mg/dL

LDL-C 50% reduction

LDL-C 70mg/dL



No. at risk	Time (Days)									
	0	180	360	540	720					
$\geq 50\%$ reduction	428	425	423	417	403	382	379	374	274	
$< 50\%$ reduction	877	868	845	821	782	716	709	705	508	



No. at risk	Time (Days)									
	0	180	360	540	720					
< 70 mg/dL at 1 year	625	621	612	597	569	522	521	517	360	
≥ 70 mg/dL at 1 year	680	672	657	647	618	576	568	564	415	

* Primary outcome

: 2 year major cardiac event including cardiac death, non-fatal myocardial infarction, percutaneous coronary intervention, and coronary artery bypass grafting after hospital discharge.

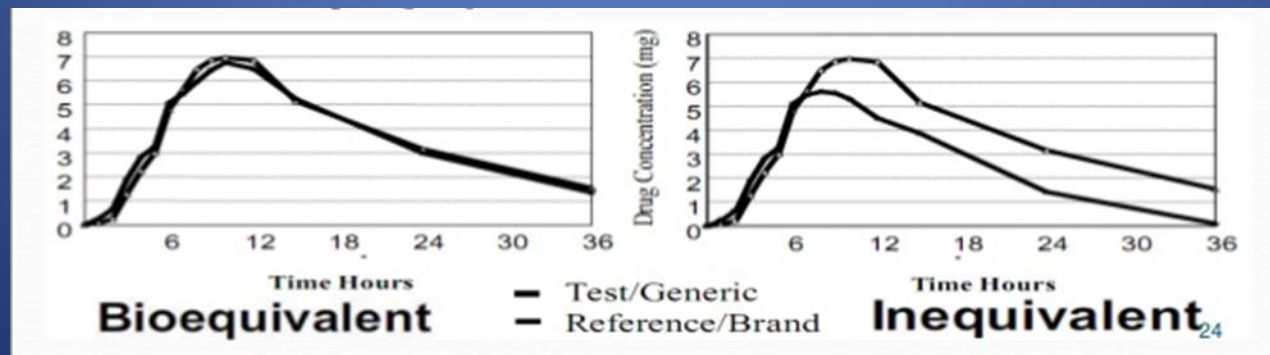
Safety of Rosuvastatin

- 보고된 이상반응은 일반적으로 경미하고 일시적이었으며, 이상반응으로 연구를 중단한 환자는 4% 미만 이었습니다.
- 부작용 유형
 - 흔하게 (1~10%) : 두통, 어지러움, 변비, 구역, 복통, 근육통, 무력증, 당뇨
 - 흔하지 않게(0.1~1%) : 가려움증, 발진 및 두드러기
 - 드물게(0.01~0.1%) : 혈관부종을 포함한 과민반응, 체장염, 근육병증, 횡문근 용해증

Generic vs. Brand Name



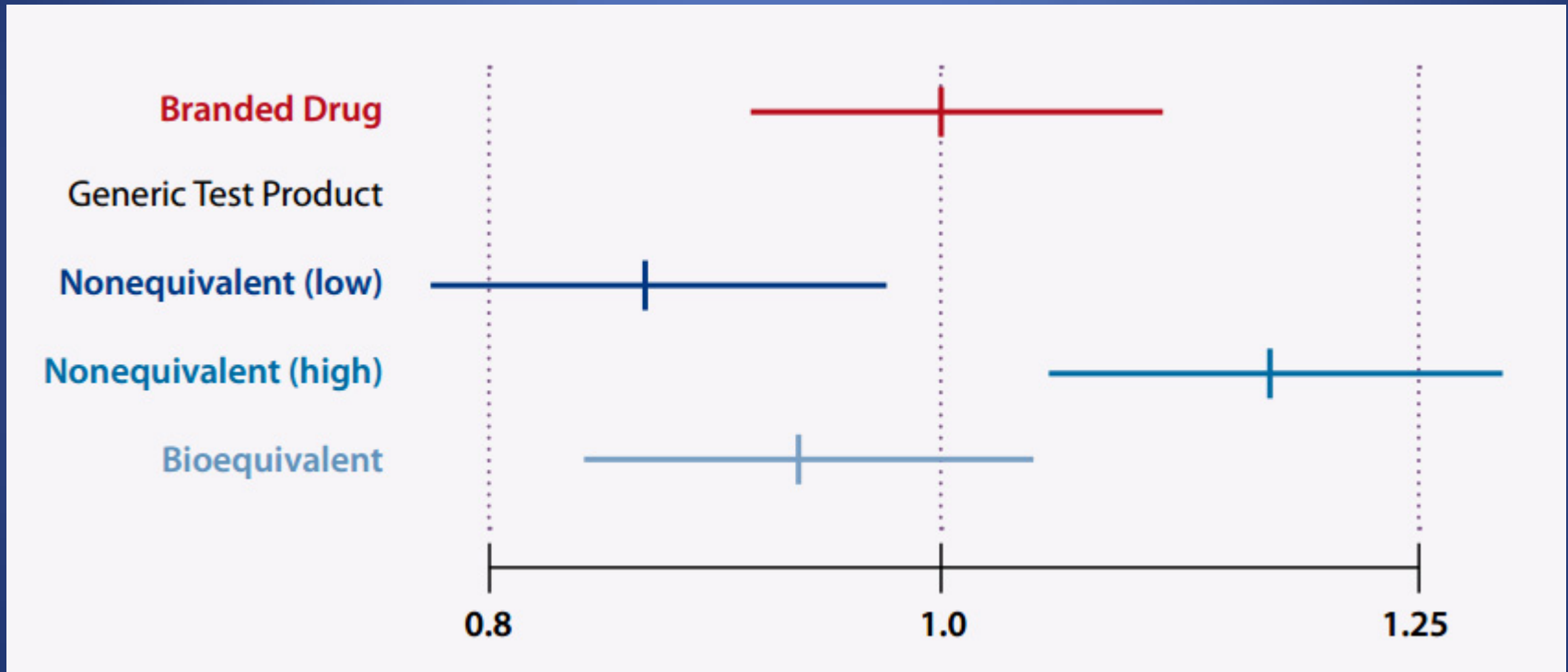
Bioequivalence Test



Bioequivalence Test

- 생물학적 동등성 시험
 - 약물을 피험자에게 투약한 뒤 두 제제가 인체 내에서 흡수되는 속도, 양(생체이용률)이 동등한지 확인하는 생체내 시험
 - 생동성 시험을 통해 유효성과 안전성을 평가하는 데는 한계가 있다.
 - 통상 20~50명의 피험자를 대상으로 한다
 - 피험자는 만 19~55세 질병이 없는 건강한 성인을 대상으로 하며 대부분이 20~30대 청년들이 대상
 - 다양한 연령과 유질환자에 대한 평가가 반영 안됨

Generic vs. Branded drug



약효가 다소 차이 날수 있기에 Generic 출시에도 사후 평가 및 관리가 필요하다

Study Title

NeustaR4G

(**Neustatin-R** vs. Crestor in **4G**roups of Patients receiving High-Intensive Statin Therapy in American Guideline)

미국 치료지침에서 High-Intensive Statin Therapy의 대상이 되는
4개군 환자에서 뉴스타틴-알 및 크레스토 비교

전향적, 무작위배정, 공개, 다기관 연구자 주도 임상시험

Background

- Neustatin-R
 - LDL-C 저하효과 평가에서 다른 statin에 비해 높은 감소율을 보임
 - 10mg의 용량으로 82%의 환자에서 6주 만에 치료 목표치에 도달함
- Vs. Crestor
 - 국내외에서 많은 연구가 이루어져 있고 널리 사용되고 있는 Brand name의 Rosuvastatin제제인 Crestor 와 비교하여 Neustatin-R정의 유효성과 안정성을 입증하고자 함
- 대상군 : High- Intensity statin therapy를 요하는 4군
 - rosuvastatin이 지질 강하효과가 탁월해서 고, 중등강도이상의 치료제제로 인정되어 가능하다는 판단

Objective

2013년 미국심장학회/미국심장협회(ACC/AHA) 치료지침에 따른
High-Intensive Statin Therapy의 대상이 되는 4개군 환자에게
뉴스타틴-알 10mg 또는 크레스토 10mg 를 8주 동안 투여한 후
치료군별 유효성 및 안전성을 비교

Study Design



- ▶ 시험군: **Neustatin-R** 8주간 1일 1회 1정(10mg) 복용
- ▶ 대조군: **Crestor** 8주간 1일 1회 1정(10mg) 복용

Study Design

- **피험자수**

필요한 대상 수	중도 탈락율	전체 임상시험대상자수
246명	20% 고려	300명 (각 군당 150명)

- 과거 위약군 대비 크레스토 10mg 투여가 임상적으로 명백한 유효성을 보인 임상시험과 동일한 설계상의 특징으로 디자인을 함
 - 크레스토 10mg 투여에 따른 LDL-C 백분율 변화량은 49~50%의 감소를 보였고 표준편차는 13~15%를 보임
- 본 임상시험은 크레스토에 대한 뉴스타틴알 정의 치료적 비열등성 (non-inferior)을 검정하기 위해
 - LDL-C 백분율 변화량에 대한 비열등성 한계를 7%로 가정하였고 표준편차 14%
 - 유의수준, $\alpha=0.025$
 - 제 2종 오류 (β) 0.05, 검정력 95%
 - 군 간 비율, 시험군:대조군 = 1:1
 - 중도 탈락율 20% : 총 300명 산정

Study Organization

주관 기관	지원기관	eCRF 관리
서울대학교병원	삼진제약	(주)씨알에스큐브

Study Organization

총 7 기관 참여

NO	기관명	시험책임자
1	서울대학교병원	김효수
2	분당서울대병원	채인호
3	분당차병원	임상욱
4	연세대학교 원주세브란스병원	윤정한
5	인제대학교 일산백병원	이성윤
6	서울의료원	원경헌
7	중앙대학교병원	김상욱

Inclusion Criteria

1. 만 21~79세

2. 2013년미국심장학회/미국심장협회(ACC/AHA)치료지침에 따른

High-Intensive Statin Therapy의 대상이 되는 4개군 환자

1) 동맥경화성 심혈관질환: 관상동맥질환, 뇌졸중, 말초동맥질환

2) LDL-Chol \geq 190mg/dl

3) 만 40~75세, 동맥경화성 심혈관질환이 없는 당뇨 환자의

LDL-Chol 70~189mg/dl

4) 만 40~75세, 동맥경화성 심혈관질환 또는 당뇨가 없는 환자의

LDL-Chol 70~189mg/dl 및 심혈관질환의 10년 위험도 \geq 7.5%

3. 동의서에 자발적으로 서명가능

Exclusion Criteria

1. Rosuvastatin 과민증, 다른 종류의 statin에 의한 근병증 / 횡문근융해증
2. 조절되지 않는 고혈압 (SBP>190mmHg or DBP>100mmHg)
3. 조절되지 않는 당뇨 (HbA₁C>9%)
4. 중증 신부전 (Creatinine Clearance<30ml/min)
5. 활동성 간질환 (AST or ALT >2 x ULN)
6. Creatinine Kinase >3 x ULN

Exclusion Criteria

7. 임부, 수유부, 피임하지 않는 가임 여성
8. 지난 2년 이내에 약물 또는 알코올남용의 병력 또는 의심되는 환자
9. 연구참여 전 5년 이내의 악성 종양
(단, 피부암 중 기저세포암 또는 편평상피세포암 제외)
10. 연구자가 연구참여에 부적합하다고 판단
11. 시험대상자가 임상시험용 의약품 첫 투여 30일 이내에 어떤 임상시험 의약품이라도 투여 받은 경우

Prohibited Drugs

1. 혈중 지질에 영향을 줄 수 있는 약품 또는 식품

▪ 항고지혈증 제제

-HMG CoA reductase inhibitors (statins), Bile acid sequestrates, Nicotinic acid, Fibric acid, Cholesterol absorption inhibitor, Omega-3 fatty acids 등

▪ 전신적인 Steroid 제제

-국소요법 허용, 전신용 Steroid 제제

(임상기간 동안 일정한 용량을 유지할 경우 허용)

▪ 비만치료제, Fish oil, Fiber-based laxatives, colestine 제품, phytosterol margarines 등

Prohibited Drugs

2. 갑상선 기능에 영향을 미치는 약물

갑상선 제제 또는 티록신 투약

(안정적으로 대체요법 중이며 임상시험기간 동안 동일용량을 유지할 사람은 예외)

3. 시험약과 약물상호작용이 있을 것으로 생각되는 다음과 같은 약제

- Cyclosporin
- Lopinavir/ritonavir or atazanavir/ritonavir
- Gemfibrozil

무작위배정

스크리닝 번호(Screening No.)

동의 취득 순서에 따라 스크리닝 번호를 부여

무작위배정: 기관별 블록 확률화

무작위 배정은 독립적인 기관인 <https://www.cubecdm.com/neustar4g> 을 통해 웹 기반으로 이루어질 예정. 또한 균형 잡힌 무작위 배정을 위해 중요한 변수를 기반으로 무작위 알고리즘을 통해 자동적으로 배정이 이루어질 예정.

무작위배정에 의하여 아래의 2군으로 나누어 (실시기관번호)-R-001부터 순차적으로 대상자 식별코드를 부여한다.

Efficacy Evaluation

1차 유효성 평가 변수

베이스라인 대비 8주째 LDL-C의 백분율 변화량

2차 유효성 평가 변수

베이스라인 대비 8주째 다음변수의 백분율 변화량

- ① Total Cholesterol
- ② Triglyceride
- ③ HDL-C
- ④ Apolipoprotein A1
- ⑤ Apolipoprotein B
- ⑥ Apo B/LDL ratio
- ⑦ hsCRP

방문번호	방문 1	방문 2	방문 3
방문일 (방문허용기간)	스크리닝 4주(-7일)~0일	베이스라인 (0일)	추적관찰 8주(±7일)
연구 설명 및 동의 취득	●		
선정/제외기준 확인	●	(●)	
인구학적 정보 및 병력 조사	●	(●)	
선행/병용약물 조사	●	(●)	●
신체계측 및 활력징후 측정	●	(●)	●
혈액 검사	●	●	●
고지혈증 치료제 휴약 및 식이요법 시행	(●)		
무작위배정		●	
연구용 의약품 처방		●	
복약순응도 평가			●
이상반응 확인			●

방문 2, 3에서 Glucose(모두 시행), BUN, Uric acid, Total protein, Albumin, Total bilirubin, AST, ALT, CK, hsCRP, Creatinine, Na, K, Cholesterol, TG, HDL-C, LDL-C, Apo A1, Apo B를 시행한다. Urine hCG(가임 여성만 시행), HbA_{1c}(당뇨를 진단 받은 경우만 시행)는 방문 1에서만 시행하고,

방문 1, 2를 다른 날짜에 시행할 경우 방문 1에서는 제외기준 확인에 필요한 urine hCG, HbA_{1c}, AST, ALT, CK, Creatinine, Cholesterol, TG, HDL-C, LDL-C만 시행한다. 단, 스크리닝 전 4주 이내의 검사결과로 대체할 수 있다.

Results

Figure 1. Study population

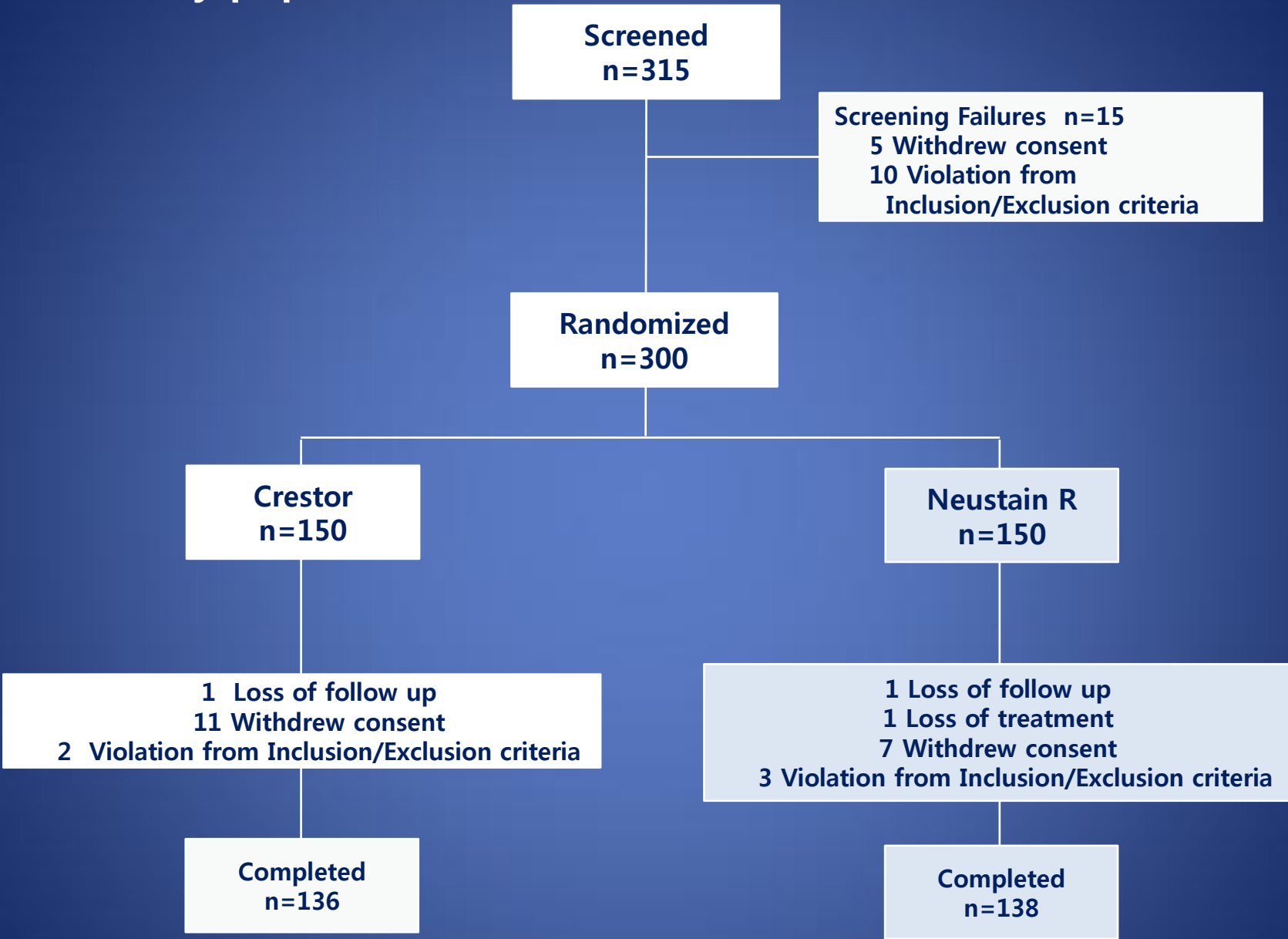


Table 1. Baseline characteristics

	Crestor (n=136)	Neustatin R (n=138)	P value
Demographic			
Age, years (SD)	66.7 ± 8.0	65.9 ± 8.1	0.391
Male, n (%)	77 (56.6)	87 (63.0)	0.278
BMI, kg/m² (SD)	24.8 ± 4.4	25.4 ± 4.0	0.212
Current smoker, n (%)	48 (35.3)	55 (42.1)	0.470
Diabetes mellitus, n (%)	49 (36.0)	56 (40.6)	0.439
Hypertension, n (%)	88 (64.7)	88 (63.8)	0.871
Past history of CHD, n (%)	51 (37.5)	57 (41.3)	0.519
Congestive heart failure	1 (0.7)	4 (2.9)	0.370
Stroke	5 (3.7)	5 (3.6)	>0.999
Peripheral artery occlusive disease	4 (2.9)	5 (3.6)	>0.999
Washout information, n (%)			
Statin			
Atorvastatin	5 (3.7)	5 (3.6)	0.981
Pitavastatin	1 (0.7)	0 (0)	0.496
Simvastatin	1 (0.7)	0 (0)	0.496
Pravastatin	1 (0.7)	1 (0.7)	>0.999
Rosuvastatin	4 (2.9)	3 (2.2)	0.722

Table 2. Baseline lipid profiles

	Crestor (n=136)	Neustatin R (n=138)	P value
LDL cholesterol, mg/dL	126.2 ± 37.6	127.9 ± 35.2	0.691
Total cholesterol mg/dL	200.2 ± 42.6	202.0 ± 40.2	0.717
Triglycerides, mg/dL	121.4 ± 50.8	135.4 ± 56.7	0.032
HDL cholesterol, mg/dL	52.1 ± 14.2	48.8 ± 11.3	0.033
Non-HDL cholesterol, mg/dL	148.1 ± 40.3	153.2 ± 36.8	0.270
Apolipoprotein B, mg/dL	112.0 ± 22.6	112.7 ± 22.4	0.816
Apolipoprotein A1, mg/dL	133.3 ± 23.4	132.1 ± 22.9	0.680
Apolipoprotein B/LDLcholesterol ratio	0.93 ± 0.29	0.93 ± 0.27	0.945
hsCRP, mg/L	0.23 ± 0.60	0.20 ± 0.60	0.613

Mean ± SD

Table 3. Changes from baseline at week 8 (mg/dL)

	Crestor (n=136)	Neustatin R (n=138)	P value	95% CI
LDL cholesterol, mg/dL	-57.8 ± 35.4	-60.6 ± 33.5	0.518	-5.8 – 11.4
Total cholesterol, mg/dL	-57.8 ± 39.0	-64.5 ± 37.0	0.164	-2.8 – 16.2
Triglycerides, mg/dL	-11.7 ± 60.2	-25.3 ± 50.3	0.051	-0.1 – 27.4
HDL cholesterol, mg/dL	2.7 ± 9.7	1.8 ± 7.8	0.417	-1.3 – 3.1
Non-HDL cholesterol, mg/dL	-60.5 ± 39.7	-66.3 ± 36.4	0.229	-3.7 – 15.3
Apolipoprotein B, mg/dL	-42.1 ± 22.8	-44.1 ± 20.5	0.472	-3.4 – 7.4
Apolipoprotein A1, mg/dL	6.3 ± 22.5	3.6 ± 14.8	0.261	-2.0 – 7.5
Apolipoprotein B/LDL cholesterol ratio	0.10 ± 0.33	0.15 ± 0.34	0.205	-0.14 – 0.03
hsCRP, mg/L	-0.11 ± 0.58	-0.07 ± 0.60	0.605	-0.18 – 0.11

Mean ± SD

Figure 1. Change from baseline at week 8 (mg/dL)

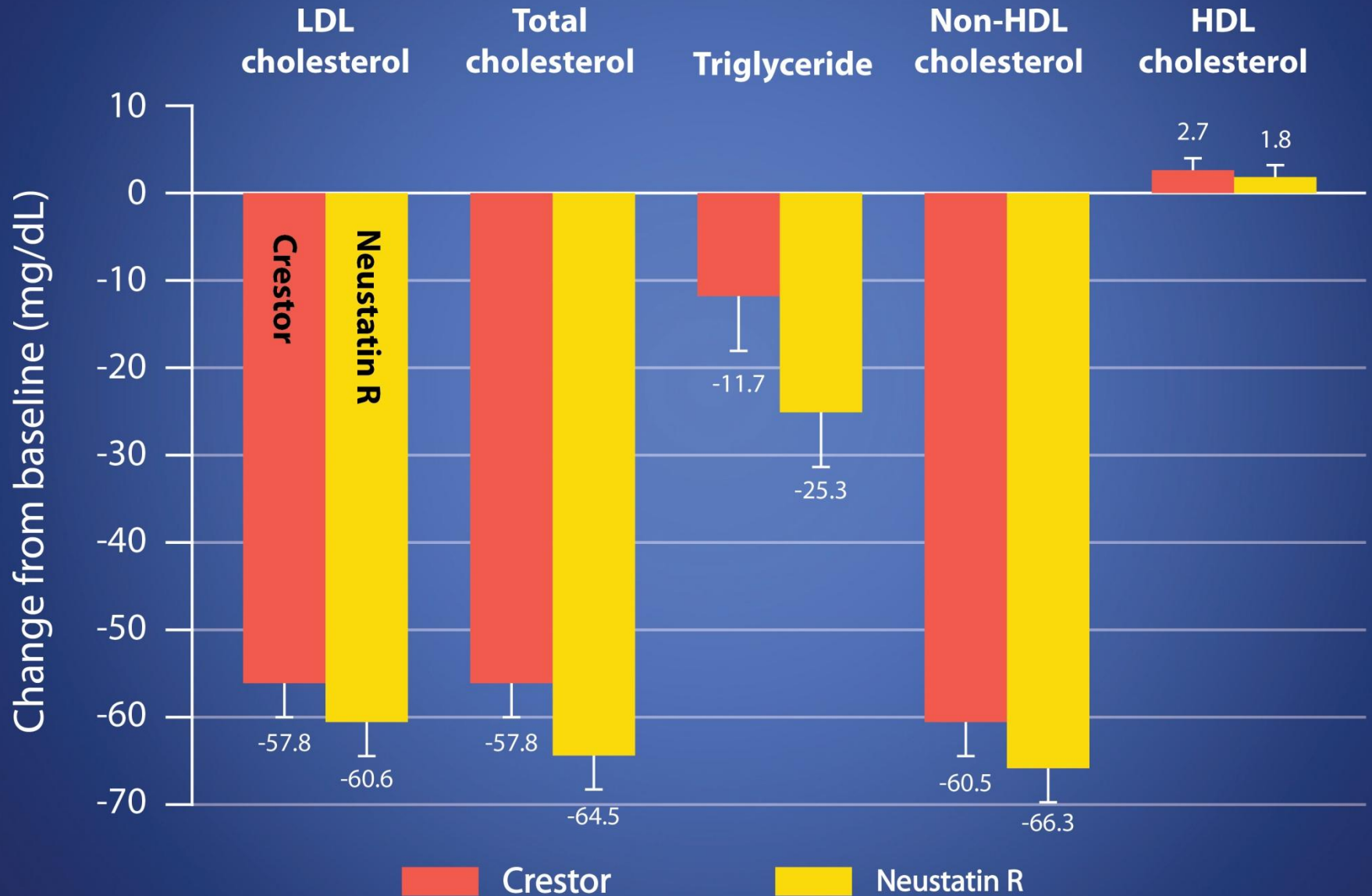
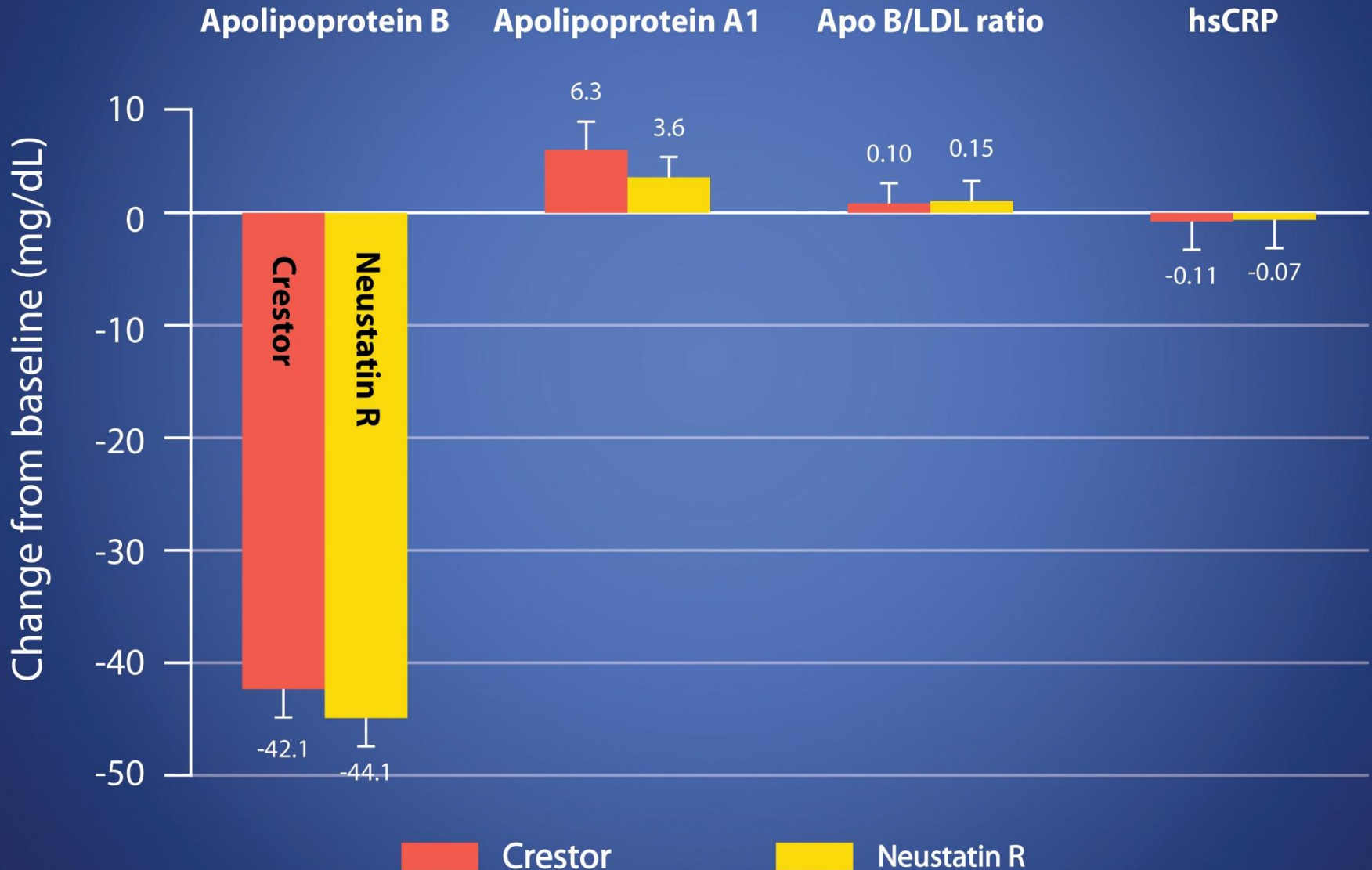


Figure 2. Change from baseline at week 8 (mg/dL)



**Table 4. Percent changes from baseline at week 8 (%)
(all-patient-as-treated population)**

	Crestor (n=136)	Neustatin R (n=138)	P value	95% CI
LDL cholesterol, %	-41.8 ± 23.5	-44.7 ± 21.5	0.324	-2.7 – 8.4
Total cholesterol, %	-26.8 ± 16.8	-30.0 ± 15.1	0.097	-0.6 – 7.3
Triglycerides, %	-6.3 ± 38.6	-12.9 ± 33.6	0.150	-2.4 – 15.6
HDL cholesterol, %	6.8 ± 18.7	4.8 ± 15.8	0.361	-2.3 – 6.3
Non-HDL cholesterol, %	-37.4 ± 23.3	-40.9 ± 19.6	0.199	-1.9 – 8.8
Apolipoprotein B, %	-36.7 ± 17.7	-38.0 ± 13.8	0.489	-2.6 – 5.3
Apolipoprotein A1, %	5.7 ± 17.3	3.5 ± 11.2	0.238	-1.5 – 5.8
Apolipoprotein B/LDL cholesterol ratio, %	15.8 ± 25.6	20.4 ± 28.6	0.180	-11.4 – 2.1
hsCRP, %	111 ± 534	345 ± 2677	0.345	-719 – 242

Mean ± SD

Figure 3. Percent changes from baseline at week 8 (%)

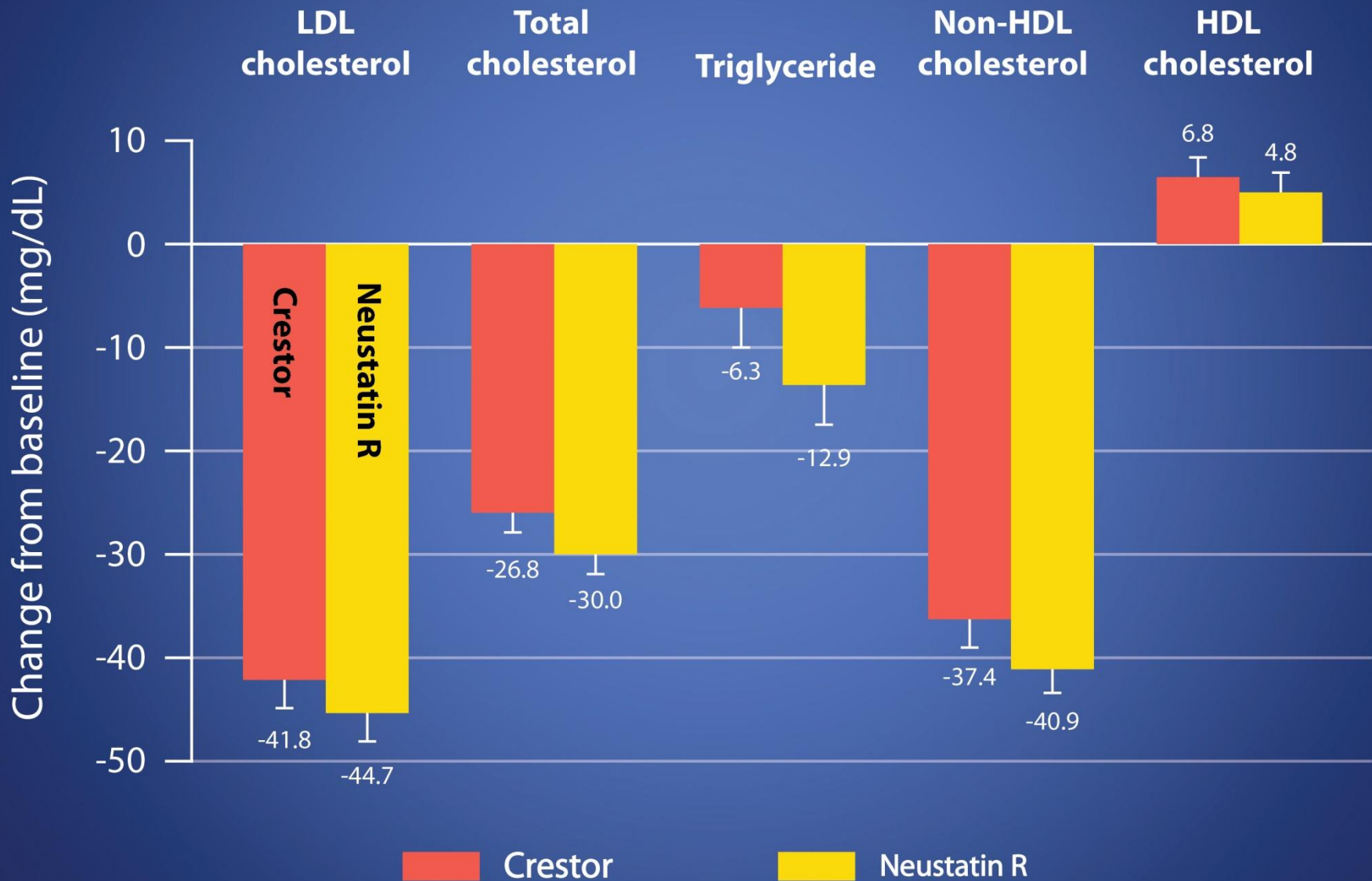


Figure 4. Percent changes from baseline at week 8 (%)

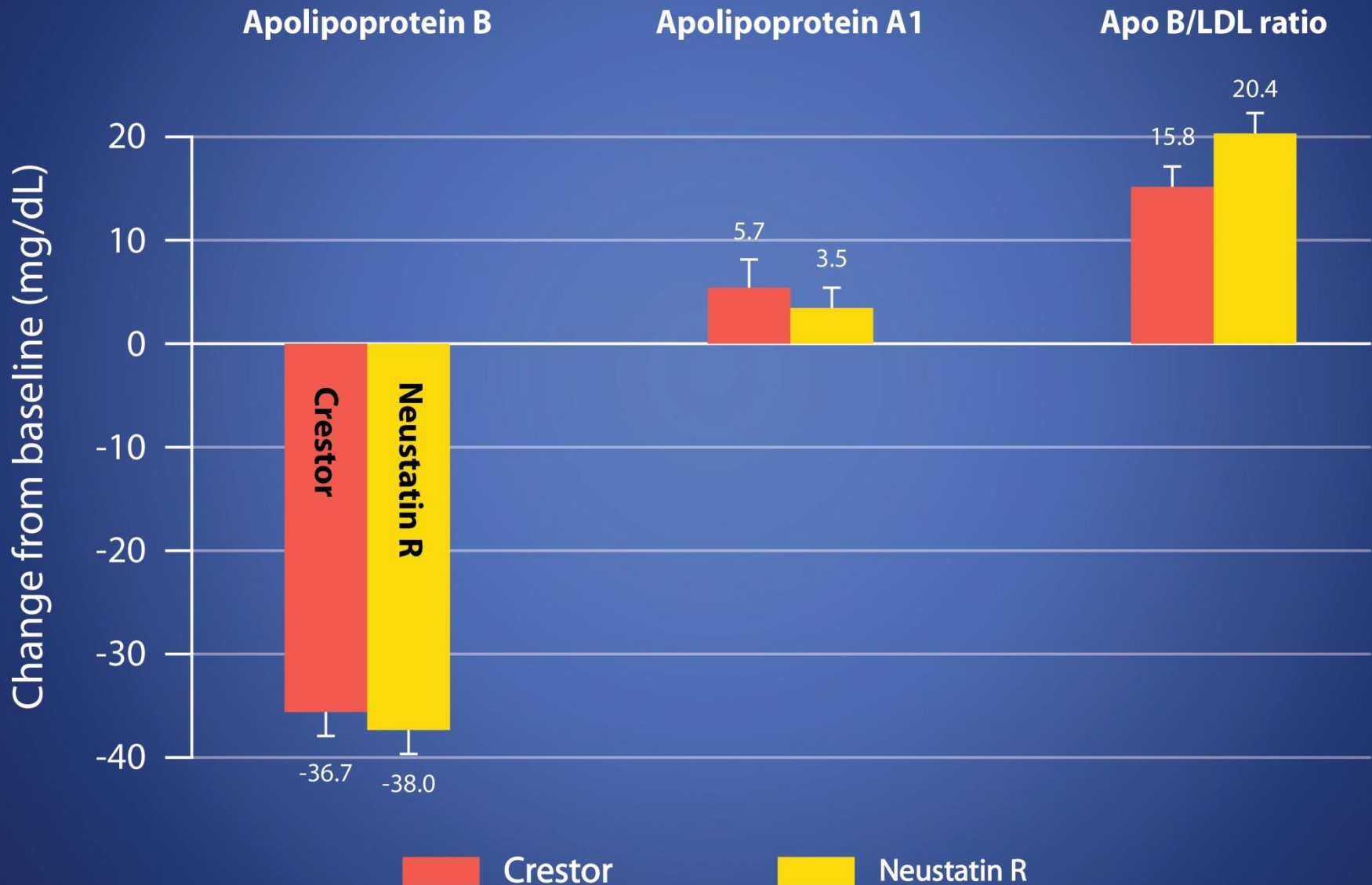


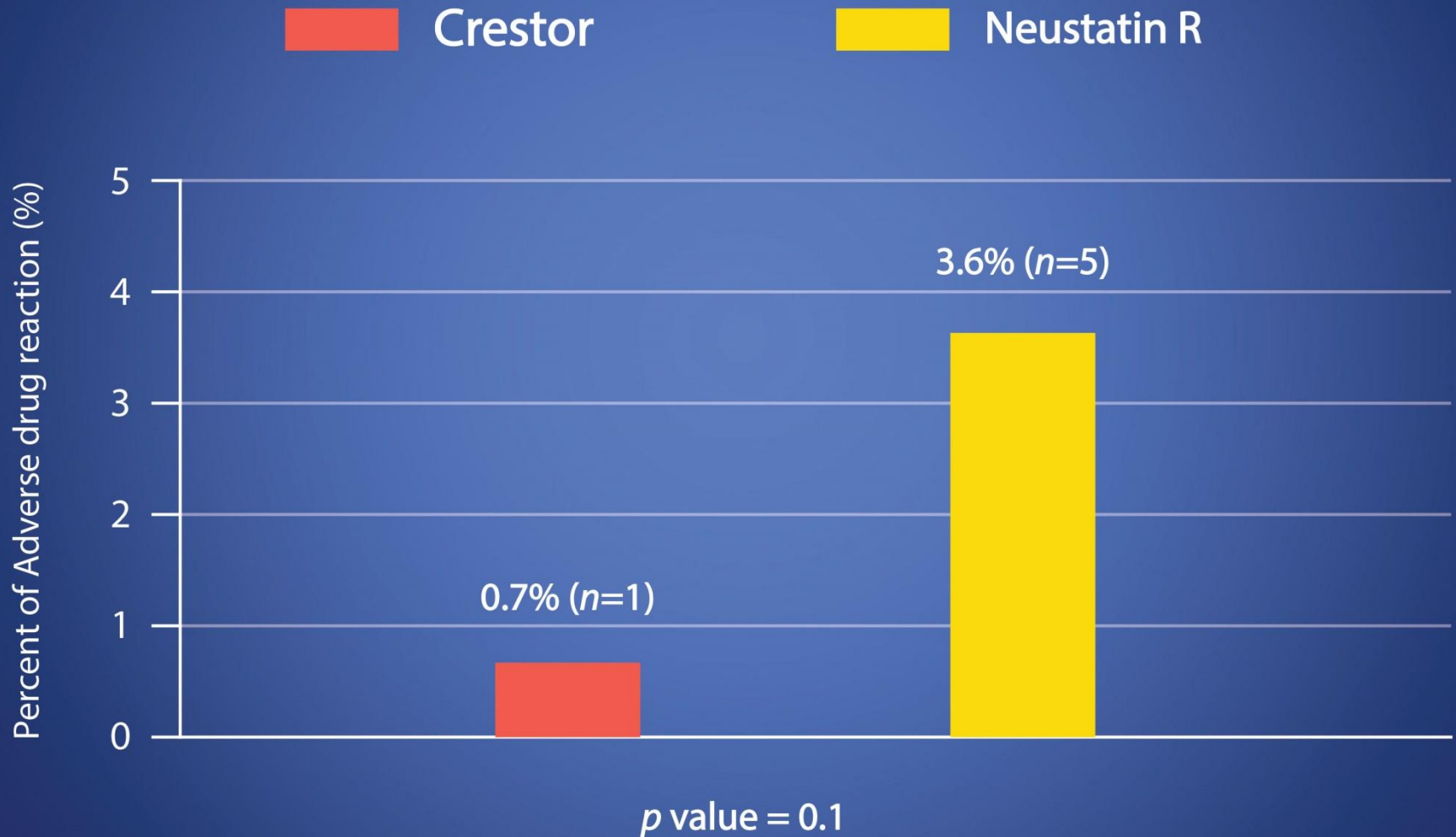
Table 4. Comparison to non-inferior margin

	Total-C	LDLc	Non-HDLc	ApoB	TG	HDLc
Placebo	-5	-7	-7	-3	-3	-3
Crestor 10mg	-36	-52	-48	-42	-10	14
Difference	-31	-45	-41	-39	-7	17
Non-inferior margin	-15.5	-22.5	-20.5	-19.5	-3.5	8.5
NeustaR4G						
Crestor	-26.8 ± 16.8	-41.8 ± 23.5	-37.4 ± 23.3	-36.7 ± 17.7	-6.3 ± 38.6	6.8 ± 18.7
Neustatin R	-30.0 ± 15.1	-44.7 ± 21.5	-40.9 ± 19.6	-38.0 ± 13.8	-12.9 ± 33.6	4.8 ± 15.8
95% CI	-0.6 – 7.3	-2.7 – 8.4	-1.9 – 8.8	-2.6 – 5.3	-2.4 – 15.6	-2.3 – 6.3

Table 5. Adverse events and ADR (Adverse Drug Reactions)

Adverse experience	Crestor (n=136)	Neustatin (n=139)
All adverse events, n (%)	13	19
Drug-related, n (%)	1	5
Serious, n	1	1
Serious drug-related, n	0	0
Deaths, n	0	0
Discontinuation due to AE, n	0	0
Temporary discontinuation due to AE, n	2	1
Pre-specified drug-related AEs, n		
Gastrointestinal-related AEs	0	1
Musculoskeletal-related AEs	0	0
Skin and subcutaneous-related AEs	0	2
Neurological –related AEs		1
Liver function tests $\geq 3 \times$ ULN		
Alanine aminotransferase, n	0	0
Aspartate aminotransferase, n	0	0
Creatine kinase : increased , n	1	1

Figure 5. Percent of Adverse drug reaction



Study Limitation

- This study was not large sample size.
- A 8 week study duration may be considered short to evaluate possible the long-term adverse effects.

Conclusion

- Neustatin-R 10mg is as effective as Crestor 10mg in reducing the LDL-C levels in patients in need of high - intensive statin therapy.
- Neustatin-R 10mg is as safe as Crestor 10mg in patients in need of high - intensive statin therapy.

- 경청해 주셔서 감사합니다.