의약품 품목허가 보고서

접수일자		2021.10.21.	접수번호	20210250709
신청구분		자료제출의약품(□ 최초, ■ 변경)		
신 청 인 (회사명)		(주)한독		
제 품 명		울토미리스주(라불리주맙)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		라불리주맙		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		1 바이알(30 밀리리터) 중 라불리주맙 300 밀리그램		
신청 사항	효능효과	성인 및 소아에서 보체 매개성 혈전성 미세혈관병증(TMA)을 억제하기 위한 비정형 용혈성 요독 증후군(aHUS : atypical Hemolytic Uremic Syndrome) 의 치료		
	용법용량	초기 용량 투여 2주 후부터 8주 마다 한 번씩 유지 용량으로 투여한다. (상세내용 생략)		
최종 허가 사항	허가일자	2022.05.13.		
	효능·효과	붙임 1. 참조		
	용법·용량	붙임 1. 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 1. 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 1. 참조		
	허가조건	붙임 1. 참조		
국외 허가현황		유럽(EMA) : 2019.07.02. 최초허가(비정형용혈성요독증후군 추가 2020.06.25. 변경허가) 미국(FDA) : 2018.12.21. 최초허가(비정형용혈성요독증후군 추가 2019.10.18. 변경허가)		
허가부서		첨단제품허가담당관	허가담당자	박지혜 심사관, 남주선 연구관, 김남수 과장
심사부서		유전자재조합의약품과	심사담당자	(안유) 김지원 주무관, 도희정 연구관, 정지원 과장
GMP* 평가부서		-	GMP 담당자	-

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

1. 성인의 발작성 야간 혈색소뇨증 (PNH : paroxysmal nocturnal hemoglobinuria)의 치료
2. 성인 및 소아에서 보체 매개성 혈전성 미세혈관병증(TMA)을 억제하기 위한 비정형 용혈성 요독 증후군(aHUS : atypical Hemolytic Uremic Syndrome) 의 치료

사용제한

시가(Shiga) 독신 생성 대장균에 의한 용혈성 요독 증후군(STEC-HUS) 환자에는 허가되지 않았다.

○ 용법·용량

성인(18세 이상) 발작성 야간 혈색소뇨증 또는 비정형 용혈성 요독 증후군 환자의 경우, 이 약은 환자의 체중에 따라 표1의 용량 및 투여간격으로 정맥 내 점적 투여한다. 초기 용량 투여 2주 후부터 8주 마다 한 번씩 유지 용량으로 투여한다.

표 1: 성인 환자에서 체중에 따른 이 약의 용량 및 투여간격

체중 범위(kg)	초기 용량(mg)	유지 용량(mg)*	투여 간격
40이상 60미만	2400	3000	8주마다
60이상 100미만	2700	3300	8주마다
100이상	3000	3600	8주마다

* 유지 용량은 초기 용량 투여 2주 후에 투여한다.

체중 40 kg 이상의 소아 비정형 용혈성 요독 증후군 환자에게는 체중에 따라 표1의 성인 용량 및 투여간격으로 정맥 내 점적 투여한다.

체중 40kg 미만의 소아 비정형 용혈성 요독 증후군 환자에게는 체중에 따라 표2의 용량 및 투여간격으로 정맥 내 점적 투여한다. 초기 용량 투여 2주 후부터 4주 또는 8주마다 한 번씩 유지용량으로 투여한다.

표 2: 체중 40kg 미만의 소아 비정형 용혈성 요독 증후군 환자에서 체중에 따른 이 약의 용량 및 투여간격

체중 범위(kg)	초기 용량(mg)	유지 용량(mg)*	투여 간격
5이상 10미만	600	300	4주마다
10이상 20미만	600	600	4주마다
20이상 30미만	900	2100	8주마다
30이상 40미만	1200	2700	8주마다

* 유지 용량은 초기 용량 투여 2주 후에 투여한다.

투여일정은 예정된 투여일의 ±7일까지(이 약의 첫 번째 유지 용량 제외) 때때로 변경될 수 있지만, 그 다음 투여는 원래 일정에 따라 투여해야 한다.
에쿨리주맙 제제에서 이 약으로 바꾸는 경우, 에쿨리주맙 제제 마지막 투여 2주 후에 이 약을 환자의 체중에 따라 표1 및 표2에서 정한 초기용량을 투여하고, 초기용량 이후 2주 후부터 8주마다 한 번씩 유지 용량으로 투여한다.
혈장반출 또는 혈장 교환, 또는 신선 동결 혈장 주입(PE/PI)는 이 약의 혈청 수치를 감소시킬 수 있다. 임상시험에서 PE/PI 사용 후 이 약의 보충 용량 투여에 대한 경험은 없다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 중대한 수막구균 감염

작용 기전에 의해, 이 약의 사용은 수막구균 감염/패혈증 (Neisseria meningitidis)에 대한 환자의 감수성을 증가시킨다. 수막구균성 질환은 어느 혈청군에 의해서도 발생할 수 있다. 감염의 위험성을 낮추기 위하여, 이 약의 투여가 지연됨으로 인한 위험성이 수막구균 감염 발생의 위험성보다 큰 경우를 제외하고는 모든 환자들은 반드시 이 약의 투여를 시작하기 최소한 2주 전에 수막구균 예방접종을 해야만 한다. 수막구균 예방접종을 한 후 2주가 지나기 전에 이 약의 투여를 시작하는 환자는 예방접종 후 2주까지 적절한 예방적 항생요법 치료를 받아야 한다. 흔한 병원성 수막구균 혈청군을 예방하기 위하여 가능하다면 혈청군 A, C, Y, W135 및 B에 대한 백신이 권장된다. 환자들은 백신 사용을 위한 최신의 예방접종 지침에 따라 백신을 접종 혹은 재접종 받아야 한다. 만약 환자가 에쿨리주맙 제제를 투여하다가 이 약으로 바꾸는 경우, 의사는 최신의 예방접종 지침에 따라 수막구균 예방접종이 되었는지 확인해야 한다.
예방접종이 수막구균 감염을 막는데 충분하지 않을 수 있다. 적절한 항생제 사용에 대한 공식적인 지침 제공을 고려해야 한다. 이 약을 투여받은 환자에서 중대한 수막구균 감염/패혈증 사례가 보고된 바 있고, 다른 말단 보체 억제제로 치료받은 환자에서 중대하거나 치명적인 수막구균 감염/패혈증 사례가 보고되었다. 모든 환자에 대하여 수막구균 감염 및 패혈증의 초기 증상이 나타나는지 반드시 모니터링 해야

하며, 감염이 의심되는 경우에는 즉시 평가하고, 적절한 항생제로 치료한다. 환자는 이러한 증상이나 징후에 대해 통보받아, 즉각적인 의학적 조치를 받을 수 있어야 한다. 의료진은 환자에게 환자용 정보 안내서 및 환자용 안전성 카드를 제공해야 한다.

2) 예방접종

예방접종으로 보체가 더욱 활성화 될 수 있다. 결과적으로, 보체-매개 질환이 있는 환자의 경우, 용혈과 같은 기저질환의 증상과 징후가 증가할 수 있다. 그러므로, 환자는 권장 예방접종 후 질병 증상을 더욱 면밀히 관찰해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분 또는 첨가제에 과민반응이 있는 환자

2) 치료되지 않은 수막구균 (Neisseria meningitidis) 감염 환자

3) 수막구균(Neisseria meningitidis) 백신을 현재 접종하지 않은 환자 또는 백신 접종 이후 2주 이내 이 약 투여를 시작한 환자로서 적절한 예방적 항생요법 치료를 받지 않은 환자(단, 이 약 투여 지연에 따른 위험이 수막구균 감염 발생 위험보다 중대한 경우는 제외)(1. 경고 1) 중대한 수막구균 감염 항 참조)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 기타 전신 감염

활성 전신감염이 있는 환자를 이 약으로 치료 시 주의해서 투여해야 한다. 이 약은 말단 보체 활성을 차단하므로 환자들은 감염, 특히 Neisseria 균 및 피낭성 세균(encapsulated bacteria) 감염에 대한 감수성이 증가할 수 있다.

이 약 및 기타 말단 보체 억제제를 투여한 환자들에서 파종성 임균 감염을 포함하는 N. meningitidis 외의 Neisseria 종에 의한 중대한 감염이 보고되었다.

잠재적인 중대한 감염과 그 증상 및 징후에 대한 인식을 높이기 위하여 환자용 설명서를 제공해야 한다. 임질 예방에 관해 환자에게 조언해야 한다.

만 18세 미만의 환자는 헤모필루스 인플루엔자(Haemophilus influenzae) 및 폐렴구균 감염(pneumococcal infections)에 대해 백신 접종을 받아야하며, 해당 연령 그룹에 대한 국가 예방접종 권장 사항을 엄격히 준수해야 한다.

4. 약물이상반응

가장 흔한 약물이상반응은 설사, 오심, 구토, 비인두염 및 두통이다. 임상시험 환자 중 가장 중대한 약물이상반응은 수막구균 감염 및 수막구균 패혈증이다.

임상시험에서 관찰된 약물이상반응은 표 1에 기재되었다. 매우 흔하게 (≥1/10) 흔하게 (≥1/100 ~ <1/10) 또는 때때로 (≥1/1,000 ~ <1/100)의 빈도로 보고된 이 약의 약

물이상반응은 기관계 분류(system organ class) 및 우선 용어(preferred term)에 따라 기재하였다. 각 빈도군 내에서, 약물이상반응은 중증도가 감소하는 순서로 기재되었다.

표 1: 임상시험에서 발생한 약물이상반응

MedDRA 기관계 분류	매우 흔하게 (≥1/10);	흔하게 (≥1/100 ~ <1/10)	때때로 (≥1/1,000 ~ <1/100)
감염 및 기생충 감염	상기도감염, 비인두염		수막구균 감염, 수막구균 패혈증
각종 신경계 장애	두통	어지러움	
각종 위장관 장애	설사, 오심	복통, 구토, 소화불량	
피부 및 피하조직 장애		발진, 소양증	
근골격 및 결합조직 장애		관절통, 등허리통증, 근육통, 근육 연축	
전신 장애 및 투여부위 병태	발열, 피로	인플루엔자 유사 질병, 무력증	오한
면역계 장애			아나필락시스 반응[a], 과민증[a]
손상, 중독, 처치 합병증		주입 관련 반응	

[a]시판 후 경험에서 추정

모든 임상시험에서 이 약으로 인한 가장 중대한 약물이상반응은 수막구균 감염/패혈증이었다. 이 약으로 치료받은 환자에서 수막구균 감염은 수막구균 패혈증으로 나타났다. 환자는 수막구균 패혈증의 증상이나 징후에 대해 통보받아, 즉각적인 의학적 조치를 받을 수 있어야 한다.

5. 일반적 주의

1) 발작성 야간 혈색소뇨증(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, 이하 PNH) 환자에서 투여 중단

PNH 환자가 이 약의 투여를 중단하게 되는 경우, PNH 클론 크기 또는 헤모글로빈의 갑작스러운 감소와 동반된 LDH 증가로 나타나는 용혈의 징후 및 증상, 또는 피로, 헤모글로빈뇨증, 복통, 숨가쁨 (호흡곤란), 주요 혈관성 이상사례(혈전증 포함), 연하곤란 또는 발기부전과 같은 징후의 재발에 대해 면밀히 모니터링해야 한다. 이 약을 중단한 환자는 용혈 및 기타 반응을 추적하기 위해 최소 16주 동안 모니터링해야 한다. 중단 후에 LDH 증가를 포함하여, 용혈의 증상이나 징후가 나타나는 경우, 이 약의 치료 재개를 고려해야 한다.

2) 비정형 용혈성 요독 증후군(atypical Hemolytic Uremic Syndrome, 이하 aHUS) 환자에서 투여 중단

aHUS 치료를 위한 이 약의 투여 기간은 최소 6개월이어야 하며, 그 기간 이후의 투여는 각 환자에 따라 개별적으로 고려되어야 한다. 주치의(또는 임상적으로 필요한 의료인)의 결정에 따라, TMA 재발 위험이 높은 환자는 만성적 요법이 필요할 수 있다.

라불리주맙 중단에 대한 특정 자료는 없다. 장기 전향적 관찰 연구에서, 보체 C5 억제제 요법(에쿨리주맙)의 중단으로 TMA 재발률이 13.5배 더 높아졌으며 요법을 지속한 환자에 비해 신장 기능이 감소하는 경향을 보였다.

환자가 라불리주맙 투여를 반드시 중단해야 하는 경우, 지속적으로 TMA의 징후 및 증상에 대해 면밀한 모니터링을 실시해야 한다. 그러나 모니터링이 중증 TMA 합병증의 예측 또는 예방에 불충분할 수 있다.

다음 중 어느 것이든 관찰되는 경우, 중단 후 TMA 합병증으로 확인할 수 있다:

(i) 다음과 같은 실험실 검사 결과 중 최소 2가지가 동시에 관찰되는 경우: 베이스라인 또는 라불리주맙 투여 중 최고 혈소판 수치 대비 혈소판 수치의 25% 이상 감소, 베이스라인 또는 라불리주맙 투여 중 최저치 대비 혈청 크레아티닌의 25% 이상 증가, 혹은 베이스라인 또는 라불리주맙 투여 중 최저치 대비 혈청 LDH의 25% 이상 증가(결과는 28일 간격을 둔 2차 측정으로 확인되어야 한다)

또는

(ii) 다음과 같은 TMA 증상 중 하나: 정신 상태 변화 또는 발작, 또는 심혈관 이상, 심장막염, 위장관 증상/설사, 또는 혈전증을 포함한 기타 신장 외 TMA 증상.

라불리주맙을 중단한 후 TMA 합병증이 발생하는 경우, 초기 용량 및 유지 용량으로 시작하여 라불리주맙 투여 재개를 고려한다.

3) 주입 반응

이 약을 투여하는 동안 알레르기 또는 과민반응(아나필락시스 포함)을 유발하는 주입반응이 나타날 수 있다. 임상시험에서, PNH 및 aHUS 환자(PNH 환자 487명 중 6명, aHUS 환자 89명 중 4명)는 경미하고 일시적인 주입반응 [예, 하부 등허리통증, 혈압 강하, 혈압 상승, 사지 불편감, 약물 과민성(알레르기 반응) 및 미각이상(불쾌한 맛)]을 경험하였다. 이러한 반응들로 인해 이 약의 중단이 요구되지 않았다. 주입반응 사례 중 심혈관계 불안정의 징후나 호흡기 손상이 발생할 경우, 이 약의 주입을 중단하고 적절한 지원 조치를 취해야 한다.

4) 면역원성

치료용 단백질로 치료하는 경우 면역 반응이 유도될 수 있다. PNH 환자 대상 시험 (N = 487) 및 aHUS 환자 대상 시험 (N = 89)에서 이 약 치료-관련 항약물항체가, 단 2건 (0.35%)만 보고되었다. 이 항약물항체는 본질적으로 일시적이고 저역가이며 임상적인 반응이나 이상사례들과 상관 관계가 없었다.

5) 나트륨 함량

이 약은 30mL 바이알 당 115mg의 나트륨을 함유한다. 이는 나트륨 조절 식이요법 중인 환자에서 고려되어야 한다.

6. 약물상호작용

상호작용에 대한 시험이 수행되지 않았다.
정맥주사용 인체 면역글로불린(IVIg) 치료는 이 약과 같은 단클론항체의약품의 엔도좀(endosomal) Fc 수용체(FcRn) 재순환 기전을 방해하여 혈중 약물 농도를 감소시킬 수 있다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임신 가능성이 있는 여성
임신 가능성이 있는 여성은 약물 투여 기간 중과 약물 투여 후 8개월까지 효과적인 피임법을 사용해야 한다.
2) 임부
임신 중 노출에 대한 정보는 없다.
이 약을 이용한 비임상 생식독성시험은 수행되지 않았다. 마우스 대리 분자(BB5.1)를 이용하여 마우스에서 생식독성시험이 수행되었으며, 생식기관의 C5 차단 효과를 평가했다. 이 시험에서 특정시험물질과 관련한 생식독성은 확인되지 않았다. 인간 IgG는 인간의 태반 장벽을 통과하는 것으로 알려져 있으며, 따라서 이 약은 태아 순환에서 잠재적으로 말단 보체 억제를 유발할 수 있다.
동물시험 결과들은 생식독성 평가 면에서 충분하지 않다.
임신한 여성에서 이 약을 사용하는 것은 위험성과 유익성에 대한 평가를 하는 것이 고려된다.
3) 수유부
이 약이 모유로 분비되는지 여부는 알려져 있지 않다. 비임상시험 중 마우스에서 대리 분자 BB5.1을 이용하여 수행한 생식독성시험에서 수유를 통한 새끼에 대한 이 약의 유해한 효과는 없었다.
영아에 대한 위험은 배제할 수 없다.
많은 의약품과 면역글로불린들이 사람의 모유로 분비되고, 수유 중인 영아에서 잠재적인 중대한 이상사례 발생 위험성이 있으므로, 이 약 투여 중 그리고 투여 후 8개월까지는 수유를 중단해야 한다.
4) 생식능력
이 약을 이용한 생식능력에 대한 비임상시험은 수행되지 않았다.
마우스대리분자 (BB5.1)를 이용하여 마우스에서 실시한 비임상 생식독성시험에서, 이 약을 투여받은 암컷 또는 수컷의 생식능력에 대한 유해한 효과는 확인되지 않았

다.

8. 소아에 대한 투여

소아 환자에서 PNH 치료를 위한 이 약의 사용은 1건의 소아 임상 연구(만 9세 ~ 만 17세 환자 12명)으로부터의 근거로 뒷받침된다. 소아 및 성인 환자에서 PNH 치료에 대한 안전성 및 유효성은 유사한 것으로 보인다.

소아 환자에서 aHUS 치료를 위한 이 약의 사용은 1건의 소아 대상 임상시험(생후 10개월 ~ 만 17세 환자 14명)으로부터의 근거로 뒷받침된다. 소아 및 성인 환자에서 aHUS 치료에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 유사한 것으로 보인다.

9. 고령자에 대한 투여

만 65세 이상의 PNH 및 aHUS 환자에서 용량 보정은 필요하지 않다. 이 약에 대한 투여 경험이 제한적이기는 하지만 고령자에게 이 약을 투여할 때 특별한 주의가 필요하다는 증거는 없다.

10. 신장 및 간 장애

간 장애에 미치는 영향을 평가하기 위한 시험은 수행되지 않았다. 그러나 약동학 자료에서 간장애 환자에서 용량 조절이 필요하지 않은 것으로 제안되었다.

신장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다.

aHUS 환자를 대상으로 한 이 약의 임상시험에는 다른 보체 매개성 TMA 질환이 있는 환자(신장애 환자, 일부는 투석을 받고 있었음)가 포함되었으며, 이러한 집단에서 용량 조절은 필요하지 않았다.

11. 운전 및 기계사용 능력에 미치는 영향

운전 및 기계사용에 미치는 영향에 대한 시험은 수행되지 않았다.

12. 과량투여

현재까지 과량투여에 대한 사례는 보고되지 않았다. 이 약을 과량 투여한 환자들은 주입을 즉시 중단하고 면밀한 모니터링을 해야 한다.

13. 적용상의 주의

조제 및 투여

이 약의 각 바이알은 일회용으로만 사용한다.

이 약의 최종 희석액 농도는 5 mg/mL가 되어야 한다.

무균적으로 조제해야 한다.

다음과 같이 이 약을 조제한다;
가. 개별 환자의 체중과 처방 용량에 따라 희석할 바이알의 숫자를 결정한다.
나. 희석 전에, 바이알의 용액을 육안으로 확인해야 한다; 용액은 이물질이나 침전물이 없어야 한다. 이물질이나 침전물이 있는 경우에는 사용하지 않는다.
다. 계산된 용량의 의약품을 적절한 개수의 바이알로부터 빼내고 염화나트륨 9 mg/mL(0.9%) 주사용액을 희석액으로 사용하여 주입 백에 희석한다. 다음 투여 참조표를 참고한다(표 2 및 표 3). 제품은 부드럽게 섞는다. 흔들어서는 안된다.
라. 희석 후에, 주입될 최종 용액의 농도는 5 mg/mL이다.
마. 조제된 용액은 조제된 후 바로 투여해야 한다. 급속 정맥 주사(IV push) 또는 일시 정맥주사(IV bolus)로 투여해서는 안된다. 최소 주입 시간에 대해 아래 투여 참조표를 참고한다(표 2 및 표 3). 주입 시 반드시 0.22 ㎛ 필터를 사용해야 한다.
바. 의약품을 희석 후 바로 사용하지 않을 경우에는, 예상 주입시간을 고려하여 2℃ - 8℃에서 24시간을 초과해서 보관해서는 안된다.

표 2: 초기 용량 투여 참조표

체중 범위 (kg)[a]	초기 용량 (mg)	이 약의 부피 (mL)	희석 염화나트륨 부피[b](mL)	총 부피 (mL)	최소 주입시간 분(시간)
5이상 10미만	600	60	60	120	228 (3.8)
10이상 20미만	600	60	60	120	113 (1.9)
20이상 30미만	900	90	90	180	86 (1.5)
30이상 40미만	1200	120	120	240	77 (1.3)
40이상 60미만	2400	240	240	480	114 (1.9)
60이상 100미만	2700	270	270	540	102 (1.7)
100이상	3000	300	300	600	108 (1.8)

[a] 투약 시점의 체중

[b] 이 약은 주사용 염화나트륨 9 mg/mL(0.9%)용액으로만 희석해야 한다.

표 3: 유지 용량 투여 참조표

체중 범위 (kg)[a]	유지 용량 (mg)	이 약의 부피 (mL)	희석 염화나트륨 부피[b](mL)	총 부피 (mL)	최소 주입시간 분(시간)
5이상 10미만	300	30	30	60	113 (1.9)
10이상 20미만	600	60	60	120	113 (1.9)
20이상 30미만	2100	210	210	420	194 (3.3)
30이상 40미만	2700	270	270	540	167 (2.8)
40이상 60미만	3000	300	300	600	140 (2.4)
60이상 100미만	3300	330	330	660	120 (2.0)

100이상	3600	360	360	720	132 (2.2)

[a] 투약 시점의 체중

[b] 이 약은 주사용 염화나트륨 9 mg/mL(0.9%)용액으로만 희석해야 한다.

이 희석액은 약 30분 동안 주위 공기에 노출시켜 투여 전에 실내 온도(18 ~ 25 ° C)가 되도록 해야 한다. 이 희석액을 전자레인지를 이용해 데우거나 주위 공기 온도 이외의 열원으로 가열해서는 안 된다.
사용하지 않은 의약품은 관련 규정에 따라 폐기해야 한다.

14. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 이 약의 바이알은 차광하여 2-8℃의 냉장 상태로 보관한다. 사용 시점까지 원래의 포장에 그대로 보관한다. 포장에 기재된 유통기한이 지난 제품은 사용하지 않는다. 냉동하거나 흔들지 않는다.
2) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 주의한다.
4) 희석 후에는 즉시 의약품을 사용해야 한다. 그러나 희석 후 제품은 2° C-8° C에서 최대 24시간, 실온에서 최대 6시간까지 보관 가능하다. 실온 보관되었던 제품은 다시 냉장 보관해서는 안된다.

15. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보
라불리주맙은 높은 친화도로 보체 단백질 C5에 특이적으로 결합하여, C5a (염증 유발 아나필라톡신) 및 C5b (말단 보체 복합체 [C5b-9]의 생성 소단위)로의 분리를 억제하고 C5b-9의 생성을 방지하는 말단 보체 억제제이다.
이 약은 미생물의 옵소닌작용과 면역 복합체의 제거에 필수적인 보체 활성화 과정의 초기 과정을 억제한다.
2) 약력학적 정보
보체 억제제를 사용하지 않은 환자와 에쿨리주맙 제제 치료 경험이 있는 PNH 환자 모두에서 이 약의 투여 후, 혈청 내 유리 C5 (0.5 μg/mL 미만)의 즉각적이고 완전한 억제가 첫 번째 주입이 끝날 때 관찰되었으며, 전체 26주 치료 기간 동안 지속되었다(그림 1 및 그림 2).

그림 1: 보체-억제제 경험이 없는 PNH 환자에서 유리 C5 vs 시간 프로파일

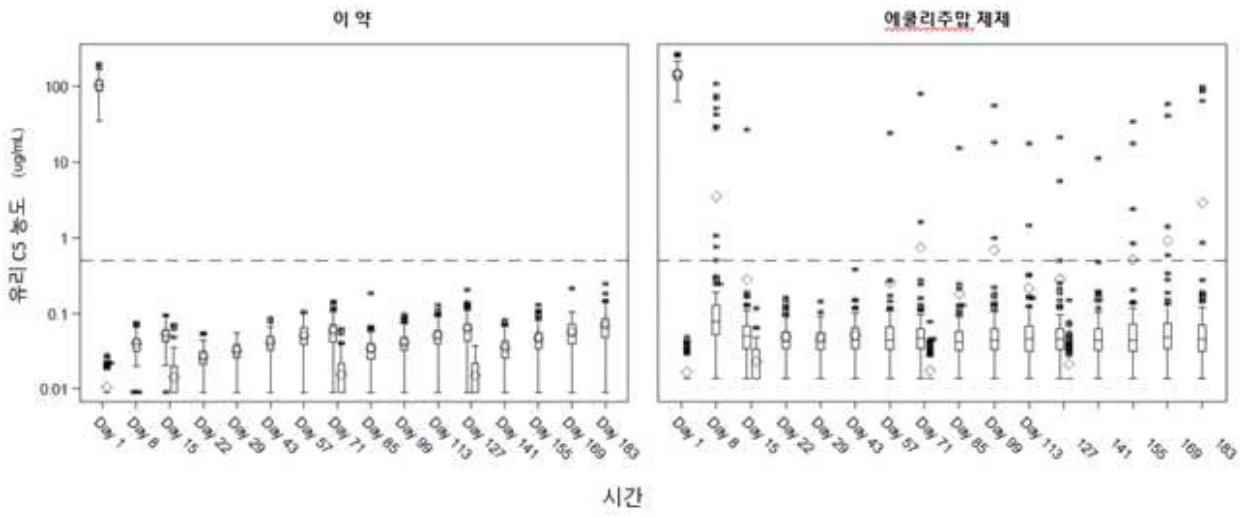
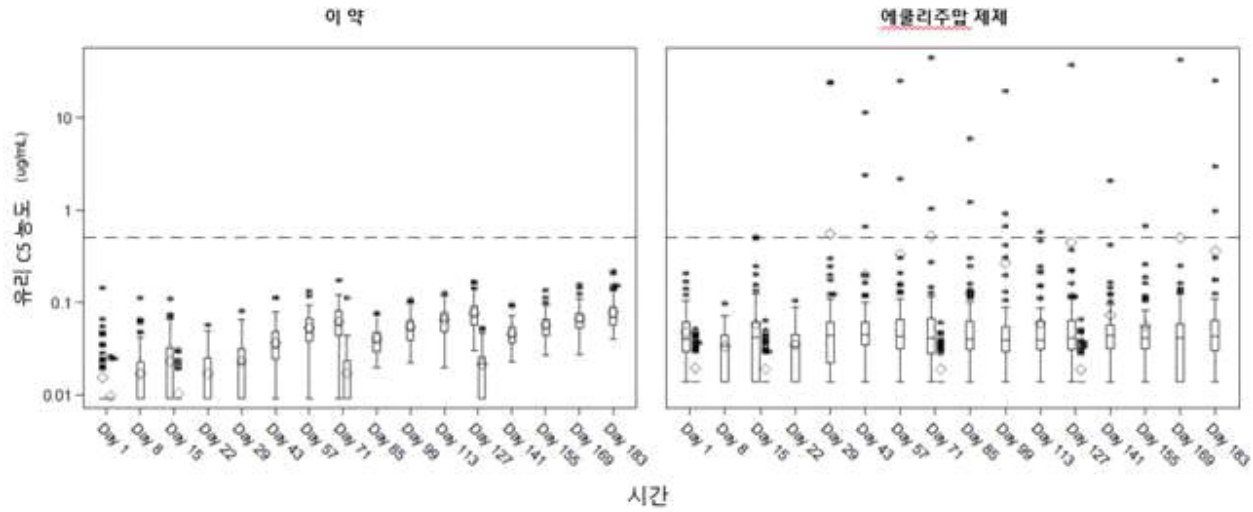


그림 2: 에쿨리주맙 치료 경험이 있는 환자에서 유리 C5 vs 시간 프로파일



aHUS를 가진 성인 및 소아 환자에서 첫번째 주입이 끝날 때부터 26주 치료 기간 내내 혈청 유리 C5의 즉각적이고 완전한 억제가 관찰되었다.

PNH 및 aHUS 환자의 약리학적 반응의 범위와 지속기간은 이 약에 대해 노출 의존적이었다. $< 0.5 \mu g$ / mL 미만의 유리 C5 수준은 혈관 내 최대 용혈조절 및 완전한 말단 보체 억제와 상관관계가 있었다.

3) 약동학적 정보

PNH 환자에 대한 2건의 대조 시험에서, 초기 용량 및 매 8주에 한 번 유지 용량 투여를 포함하는 이 약의 권장 체중-근거 용량 요법에서, 첫 투여 후 혈청 내 이 약의 항정 상태 치료 농도에 도달하였고 26주간의 투여 기간 동안 지속되었다. 약동학 집단 분석 결과 이 약의 약동학은 시험된 용량범위 (200~5400mg) 및 일정 (최대 매 12주 간격 투여)에 따라 용량 의존적이었다.

표 4: 보체 억제제 경험이 없는 PNH 환자 및 에쿨리주맙 제제-치료경험이 있는 PNH 환자에서 이 약의 약동학적 매개변수 평균± SD (%CV)

		N	보체-억제제 경험 없는 환자군	N	에쿨리주맙 제제-치료 환자군
C_{max}(μg/mL)	LD	125	771 ± 166 (21.5)	95	843 ± 204 (24.1)
	MD	124	1379 ± 276 (20.0)	95	1386 ± 268 (19.4)
C_{trough} (μg/mL)	LD	125	391 ± 137 (35.0)	96	405 ± 121 (29.9)
	MD	124	473 ± 158 (33.4)	95	501 ± 143 (28.6)
LD = 초기 용량; MD = 유지 용량					

흡수

이 약의 투여 경로는 정맥 내 점적 주입이며 투여 형태는 용액이므로, 투여되는 용량 전체가 생물학적으로 이용 가능한 것으로 간주한다. 최고 혈중농도 도달 시간(t_{max})은 주입 종료 (EOI, End of Infusion) 또는 주입 종료 직후로 예상된다. 연구된 용량과 처방 범위에서 이 약은 용량 비례적이며 시간 선형성 약동학 (PK)을 보였다.

분포

체중-근거 용량 요법 연구 결과 PNH 및 aHUS 환자의 항정 상태에서의 평균 분포용적 (표준 편차 [SD])은 각각 5.35 (0.92) L 및 5.22 (1.85) L이었다.

생체내 변환 및 배설

면역글로불린 감마 (IgG) 단일클론 항체로서, 이 약은 내인성 IgG와 동일한 방식으로 대사(이화 작용을 통해 작은 펩타이드와 아미노산으로 분해) 될 것으로 예상되며, 유사한 배설의 대상이 된다. 이 약에는 자연적으로 발생하는 아미노산만을 포함하며 알려진 활성 대사물은 없다. PNH 및 aHUS 환자에서의 말단 제거 반감기 및 이 약의 제거 평균 (SD)값은 각각 49.7(8.9)일 및 0.08 (0.022) L/day, 그리고 51.8 (16.2)일 및 0.08 (0.04) L/day 이다.

특수 집단

성별, 인종, 나이(노인), 간 또는 신장 장애의 영향에 대한 공식적인 약동학 시험은 수행되지 않았다. 그러나, 집단-PK 평가에 기초하여 건강한 지원자 대상자와 PNH 및 aHUS 환자에서 이 약의 약동학에 대한 성별, 연령, 인종 및 간 또는 신장 기능에 대한 영향이 확인되지 않았기 때문에 용량 조정이 필수적이지 않은 것으로 간주된다.

라불리주맙의 약동학은 투석 환자를 포함하여 다양한 신장 장애 및 연령대의 aHUS 환자에서 연구되었다. 단백뇨 환자를 포함하여 이러한 소집단에서 지적된 약동학 파라미터에서 차이가 관찰되지 않았다.

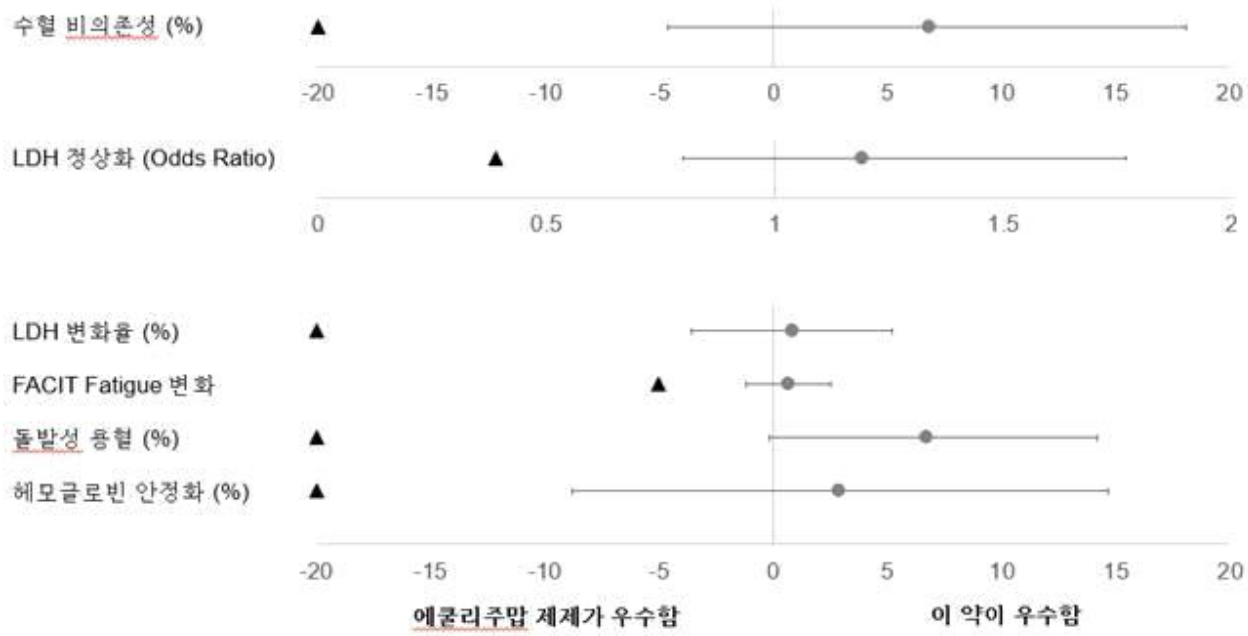
4) 임상시험 정보

발작성 야간 혈색소뇨증(PNH)

PNH 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성을 평가하는 2건의 공개라벨, 무작위배정,

활성 대조, 비열등성 3상 시험이 수행되었다.
시험 1 : 보체 억제제 치료에 경험이 없으며, 활성 용혈을 보이는 PNH 환자 대상 시험
시험 2 : 과거 6개월 이상 에쿨리주맙 제제를 투여받은 후 임상적으로 안정적인 PNH 환자 대상 시험
이 약은 용법용량 항에 기술된 권장 투여량 (26주 동안 4회 투여)에 따라 투여되었으며, 에쿨리주맙은 시험이 진행되는 시점에 PNH의 표준 치료요법이었던, 허가된 솔리리스®(에쿨리주맙) 용법・용량에 따라 투여되었다.
환자는 이 약 또는 에쿨리주맙 제제로 치료를 시작하기 전이나 시작하는 시점에 수막구균 감염에 대해 예방접종을 받거나, 또는 예방접종 후 2주까지 적절한 항생제로 예방적 치료를 받았다.
시험 1 : 보체-억제제 경험이 없는 PNH 환자 대상 시험
보체-억제제 경험이 없는 환자 대상 시험은, 제26주, 다기관, 공개 라벨, 무작위배정, 활성 대조군, 비열등성, 3상 시험으로, 시험에 참여 이전에 보체 억제제 치료를 받은 적이 없는 246명의 환자에서 실시되었다.
PNH 병력은 이 약과 에쿨리주맙 군 간에 유사했다. 12개월 간 수혈 이력은 이 약과 에쿨리주맙 치료군 간에 유사했다. 두 투여군 모두에서 80% 이상의 환자가 시험 참여 전 12개월 이내에 수혈 이력이 있었다. 보체-억제제 경험이 없는 환자 집단의 대부분은 베이스라인에서 용혈성이 높았다; 등록된 환자 86.2%는 PNH에서 혈관 내 용혈의 직접적인 측정치인 LDH가 정상 상한 수치의 3배 이상 증가한 것으로 나타났다. 총 RBC 클론 크기의 중앙값은 33.75%였고, 지속적인 활성 용혈이 나타나는 환자와 일관되게 과립구 클론 크기는 92.55%로 크게 나타났다.
공동 일차 평가변수는 수혈 비의존성 및 LDH 수치의 정상화(LDH levels ≤ 1 × ULN(정상치 상한); LDH의 정상치 상한은 246 U/L)로 직접 측정되는 용혈이었다. 두 개의 공동 일차 평가변수는, 임상시험계획서의 특정 지침에 따른 pRBC 수혈 비의존성 및 제29일부터 제183일까지의 LDH 수치 정상화로서, 1차 목표를 달성하였으며, 이 약이 에쿨리주맙에 비해 비열등하다는 것이 통계적으로 유의미하다는 것을 보여주었다. 이 약은 또한 4개의 주요 이차 평가변수 모두에 대해 에쿨리주맙에 비해 통계적으로 유의미한 비열등성을 달성했다 (그림 3).

그림 3: 공동 일차 및 이차 평가변수 분석 - 전체 분석 세트 (보체-억제제 경험이 없는 환자 대상 시험)



에쿨리주맙 군의 66.1%와 비교하여 이 약을 투여받은 군의 환자 중 73.6%가 183일까지 수혈 비의존성을 달성했다. 수혈을 피한 환자의 비율에서 이 약과 에쿨리주맙 치료군의 차이는 6.8% (95% CI: -4.66%, 18.14%)였다. 이 약을 투여받은 군 (에쿨리주맙 222건 vs 이 약 155건)에서 수혈되는 총 횟수 또한 더 낮았다. LDH 정상화로 조정된 유병률 (제29일에서 제183일까지의 LDH 수준 ≤ 1 × ULN)은 이 약을 투여받은 군에서 53.6%, 에쿨리주맙군에서 49.4%였다. 이 약과 에쿨리주맙의 비교를 위해 조정된 교차비는 1.187 (95% CI : 0.796, 1.769)이었다. 첫 번째 LDH 정상화까지 소요된 시간은 이 약의 경우 24일, 에쿨리주맙의 경우 29일이었다.

베이스라인에서 제183일까지 LDH의 평균 변화율은 이 약을 투여받은 군에서 -76.84%, 에쿨리주맙 군에서 -76.02%였다. 치료군 간의 평균 차이는 -0.83% (95% CI : -5.21%, 3.56%)였다.

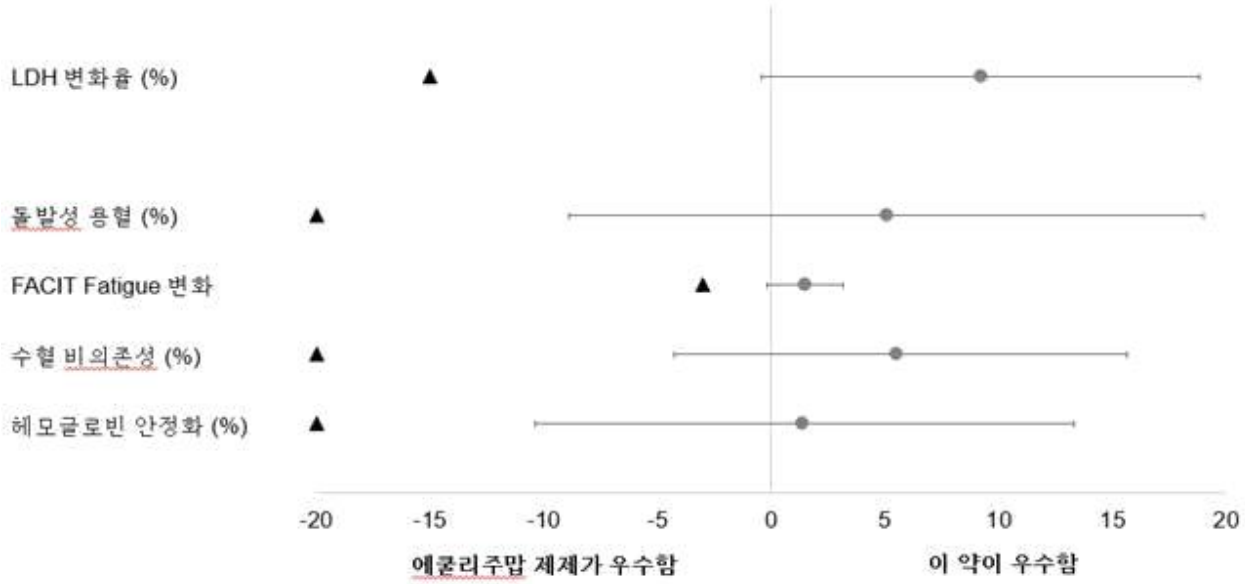
베이스라인에서 제183일까지 FACIT-Fatigue 총 점수의 평균 변화는 이 약을 투여받은 군에서 7.07, 에쿨리주맙 군에서 6.40이었고, 베이스라인에서 3점 향상이 임상적으로 유의미한 개선인 것으로 간주되었다. 치료군 간의 평균 차이는 0.67 (95% CI : -1.21, 2.55)이었다. 두 치료군 모두 FACIT- Fatigue로 측정된 피로 회복이 나타났으며, 이 약은 모든 시점에서 FACIT-Fatigue 점수가 솔리리스보다 우수하였다.

치료 중 LDH가 < 1.5x ULN 미만으로 감소한 후, LDH가 ≥ 2x ULN 이상 증가하는 혈관내 용혈의 징후나 증상이 악화되거나 새롭게 나타나는 것을 돌발성 용혈이라고 정의하는데, 이 약을 투여받은 군 환자의 4% 및 에쿨리주맙 군 환자의 10.7%에서 경험하였다. 치료군 간의 차이는 -6.7% (95% CI : -14.21%, 0.18%)였다.

제183일까지의 헤모글로빈 안정화는 이 약을 투여받은 군에서 68.0%, 에쿨리주맙 군에서 64.5%의 환자에서 달성되었다. 치료군 간의 차이는 2.9% (95% CI : -8.80%,

14.64%)였다.
통계적으로 유의한 비열등성이 공동 일차 평가변수와 4가지 주요 이차 평가변수 모두에서 달성되었기 때문에, 돌발성 용혈 평가변수에 대해 미리 설정된 계층적 검사 순서에 따라 우월성을 평가하였다. 돌발성 용혈에 대한 치료의 차이 (p = 0.0558)는 우월성에 대해 사전에 명시된 임계치(p <0.05)에 도달하지 않았고, 더 이상의 검사는 시행되지 않았다. 돌발성 용혈의 발생률은 이 약을 투여받은 군 (5명 환자에서 5건)보다 에쿨리주맙 군 (13명 환자에서 15건)에서 2배 이상 높았다. 에쿨리주맙 군에서 관찰된 15건의 돌발성 용혈 중 7건은 0.5 μg/mL 초과하여 증가된 유리 C5와 관련이 있었다. 이 약을 투여받은 군의 환자 중에서는 유리 C5가 0.5 μg/mL를 초과하여 상승한 환자는 없었다.
시험 2 : 이전에 에쿨리주맙 제제로 치료받은 PNH 환자 대상 시험
에쿨리주맙 제제-치료 경험자 대상 시험은, 제26주, 다기관, 공개 라벨, 무작위배정, 활성 대조군, 3상 시험으로 최소 6개월 이상 에쿨리주맙으로 치료 받은 후 임상적으로 안정적인 195명의 PNH 환자에서 실시되었다.
PNH 병력은 이 약과 에쿨리주맙 치료군 간에 유사했다. 12 개월 간 수혈 내역은 이 약과 에쿨리주맙 치료군 간에 유사했으며, 두 치료군에서 87% 이상의 환자가 시험 참여 전 12개월 이내에 수혈을 받지 않았다. 시험 참여기준에 따라, 모든 환자는 베이스라인에서 용혈을 조절하였다; 이는 지속적으로 에쿨리주맙 치료를 받고있는 군과 동일하다. 평균 총 PNH RBC 클론 크기는 60.05%였고 평균 PNH 과립구 클론 크기는 83.30%이었으며, 평균 총 PNH 단핵구 클론 크기는 85.86%였다.
일차 평가변수는 베이스라인으로부터 LDH의 비율 변화로 측정된 용혈이었다. 이차 평가변수에는 돌발성 용혈, 삶의 질 (FACIT-Fatigue), 수혈 비의존성 (TA) 및 헤모글로빈 안정화 환자 비율이 포함된다.
에쿨리주맙 제제-치료 경험자 대상 시험에서 베이스라인에서 제183일까지 일차 평가변수인, LDH 변화율(%)이 일차 목표를 충족시켰으며 이 약이 에쿨리주맙과 비교하여 통계적으로 유의미한 비열등성을 보였다. 이 약은 또한 4개의 주요 이차 평가변수 모두에 대해 에쿨리주맙에 비해 통계적으로 유의미한 비열등성을 달성했다. 일차변수와 모든 주요 이차 평가변수 모두에서 이 약이 우수했다 (그림 4).

그림 4: 일차 및 이차 평가변수 분석- 전체 분석 세트 (에쿨리주맙 제제-치료 경험자 대상 시험)



베이스라인에서 제183일까지 LDH의 평균 변화는 이 약을 투여받은 군에서 1% (-0.82%)미만의 감소를 보였고 에쿨리주맙 군에서 8% (+8.39%)보다 큰 증가를 보였으며, 치료 차이 (이 약 - 에쿨리주맙)는 -9.21% (95% CI: -18.84%, 0.42%)였다.

보체-억제제 경험이 없는 환자 대상 시험과 동일하게 정의되는 돌발성 용혈은 이 약을 투여받은 군 환자 중 아무에게서도 나타나지 않았고 에쿨리주맙 군 환자 중 5명 (5.1%)에게서 나타났다. 치료군 간의 차이는 -5.1% (95% CI : -18.99%, 8.89%)였다. 돌발성 용혈의 발생률은 에쿨리주맙 군 (7건)이 이 약을 투여받은 군(0건)보다 높았다. 에쿨리주맙 군에서 발생한 7건의 돌발성 용혈 중 4건은 0.5 μg/mL 초과하여 증가된 유리 C5와 관련이 있었다. 이 약을 투여받은 군에서는 돌발성 용혈 사례가 없었으며 이 약을 투여받은 군의 환자 중에서는 0.5μg/mL 초과한 유리 C5 상승 사례는 없었다.

베이스라인에서 제183일까지의 FACIT-Fatigue 총 점수의 평균 변화는 이 약을 투여받은 군에서 2.01, 에쿨리주맙 군에서 0.54였다. 치료군 간의 최소 제곱 평균값의 차이는 1.5 (95% CI : -0.2, 3.2)였다. 두 치료군 모두 FACIT- Fatigue로 측정한 피로 회복이 나타났으며, 이 약은 8일 후 모든 시점에서 에쿨리주맙보다 우수하였다.

수혈 비의존성은 제26주에 에쿨리주맙 군 환자에서 82.7% 달성한데 비해 이 약을 투여받은 군 환자에서 87.6% 달성되었다. 수혈을 피한 환자의 비율에서 이 약과 에쿨리주맙 치료군의 차이는 5.5% (95% CI: -4.27%, 15.68%)였다.

제183일까지의 헤모글로빈 안정화는 이 약을 투여받은 군에서 76.3%, 에쿨리주맙 군에서 75.5%의 환자에서 달성되었다. 치료군 간의 차이는 1.4% (95% CI : -10.41%, 13.31%)였다.

통계적으로 유의한 비열등성이 일차 평가변수와 4가지 주요 이차 평가변수 모두에서 달성되었기 때문에 LDH의 베이스라인으로부터 변화율에 대해 사전에 명시된 계

층적 검사 순서에 따라 우월성 평가를 계속하였다. 우월성에 대한 치료 차이에 대한 평가는 우월성에 대해 사전에 명시된 유의 수준(p <0.05)에 도달하지 않은 p-값 =0.0583을 보였고, 따라서 계층 구조에서 추가적인 검사는 시행되지 않았다.
전반적으로, 보체-억제제 치료 경험이 없거나 에쿨리주맙 치료 경험이 있는 환자 모두에서 이 약으로 치료하는 것은 C5 조절을 더 잘함으로서 전반적인 돌발성 용혈의 위험 감소 및 약동학-관련 돌발성 용혈 위험을 제거하는데 임상적으로 의미있는 유익성이 있었다.
PNH에서 장기 유효성 및 안전성 자료
장기간의 안전성 및 유효성 데이터는 임상 1b상/2상(n = 39)에서 이 약으로 초기에 치료받고, 연장 연구 기간에 계속해서 치료받은 PNH 환자들로부터 확보하였고, 평균 LDH 값, 수혈 비의존성, 평균 헤모글로빈 값으로 확인된 바와 같이 2년 이상 모든 PNH 측정치에서 이 약의 지속적인 효과가 입증되었고, 안전성 프로파일이 임상 3상 시험의 결과와 일치함이 입증되었다.
비정형 용혈성 요독 증후군(aHUS)
aHUS 환자에서 라불리주맙의 안전성 및 유효성은 2건의 공개, 단일군, 제3상 시험에서 평가되었다. 시험 ALXN1210-aHUS-311에는 성인 aHUS 환자가 등록되었다. 시험 ALXN1210-aHUS-312에는 소아 aHUS 환자가 등록되었다.
시험 1: 성인 aHUS 환자 대상 시험
이 성인 대상 시험은 시험에 등록되기 전 보체 억제제 투여 경험이 없는 환자를 대상으로 수행된 다기관, 단일군, 제3상 시험이었다. 이 시험은 26주의 초기 평가 기간(Initial Evaluation Period)으로 이루어졌으며 환자들은 최대 4.5년 동안의 연장 기간 참여가 허용되었다.
문서로 기록된 TMA가 있는 총 58명의 환자가 등록되었다. 등록 기준에서 thrombospondin 1형 모티프를 갖는 금속분해효소 및 disintegrin, member 13(ADAMTS13) 결핍, Shiga 독소 대장균 관련 용혈성 요독 증후군(STEC HUS) 및 코발라민 C 대사에서의 유전적 결함으로 인한 TMA를 보이는 환자는 제외되었다. 2명의 환자가 Shiga 독소 대장균 관련 용혈성 요독 증후군(STEC-HUS)의 확진으로 인해 전체 분석대상군에서 제외되었다. 따라서 이러한 모집단에서 이 약의 사용에 대한 정보는 없다. 환자 대부분이 베이스라인 시점에 신장 외 aHUS 징후 또는 증상이 있었다. 베이스라인에서, 환자의 71.4%(n = 41)가 만성 신장질환(CKD) 5기였다.
일차 평가변수는 26주 초기 평가 기간 동안에 혈액학적 매개변수(혈소판 수 및 LDH)의 정상화 및 베이스라인 대비 혈청 크레아티닌의 ≥ 25% 개선으로 정의되는 완전 TMA 반응이었다. 환자들은 최소 4주(28일) 간격으로 얻은 별도의 2회 평가 및 그 사이의 임의 측정에서 각 완전 TMA 반응 기준을 충족해야 했다. 환자가 투석 중이었던 동안 얻은 모든 혈청 크레아티닌 값은 모든 분석에서 제외되었다. 환자가 베

이스라인 시점에 투석 중인 경우, 베이스라인 값으로 사용할 첫 번째 유효 크레아티닌 값은 투석 후 ≥ 6일의 첫 번째 측정 값이다. 환자가 전체 26주의 초기 평가 기간 동안 투석을 받는 경우, 베이스라인 크레아티닌 값을 계산하지 않는다.
이차 평가변수에는 완전 TMA 반응까지의 시간, 시간 경과에 따른 완전 TMA 반응 상태, 투석 요건, 추정 사구체여과율(eGFR)로 평가한 CKD 병기, 헤모글로빈 반응 및 삶의 질(QoL)에서의 베이스라인 대비 변화가 포함되었다.
완전 TMA 반응은 표 5에 제시된 바와 같이 26주의 초기 평가 기간 동안 환자 56명 중 30명(53.6%)에서 관찰되었다.

표 5: 26주 초기 평가 기간 동안 완전 TMA 반응 및 완전 TMA 반응 요소 분석 (ALXN1210 aHUS 311)

	계	반응자	
		n	비율(95% CI)[a]
완전 TMA 반응	56	30	0.536 (0.396, 0.675)
완전 TMA 반응 요소			
혈소판 수 정상화	56	47	0.839 (0.734, 0.944)
LDH 정상화	56	43	0.768 (0.648, 0.887)
베이스라인 대비 혈청 크레아티닌의 ≥25% 개선	56	33	0.589 (0.452, 0.727)
혈액학적 정상화	56	41	0.732 (0.607, 0.857)

[a]비율에 대한 95% CI는 연속성에 대해 교정한 무증상 Gaussian 근사법에 기초하였다.
약어: CI = confidence interval(신뢰구간); LDH = lactate dehydrogenase(젖산 탈수소효소); TMA = thrombotic microangiopathy(혈전성 미세혈관병증).

추가로 4명의 환자는 26주의 초기 평가 기간 이후 완전 TMA 반응이 확인되었다 (169일, 302일, 401일 및 407일째에 완전 TMA 반응이 발생함). 전체적인 완전 TMA 반응 결과는 56명의 환자 중 34명에서 나타났다 (60.7%; 95% CI: 47.0%, 74.4%). 혈소판 수 정상화의 경우 48명(85.7%; 95% CI: 75.7%, 95.8%), LDH 정상화의 경우 47명(83.9%; 95% CI: 73.4%, 94.4%), 신장 기능 개선의 경우 35명(62.5%; 95% CI: 48.9%, 76.1%)으로 개별 요소 반응이 증가하였다.
완전 TMA 반응은 중위 시간 86일(7~169일)에 도달되었다. 평균 혈소판 수 증가는 라불리주맙을 시작한 직후에 빠르게 관찰되어 베이스라인 시점 118.52 × 10^9/L에서 제8일에 240.34 ×10^9/L로 증가되었으며, 초기 평가 기간(26주)의 모든 후속 방문에서 227 × 10^9/L이 넘는 값이 유지되었다. 이와 유사하게, 평균 LDH 값은 투여 첫 2개월 동안 베이스라인 대비 감소했으며 초기 평가 기간(26주) 기간 동안 지속되었다. 표 6은 시험 ALXN1210-aHUS-311에 대한 이차 유효성 결과를 요약한 것이다.
eGFR로 측정한 신장 기능이 라불리주맙 투여 중 개선되거나 유지되었다. 베이스라

인 시점에 대부분 CKD 4기 또는 5기였던 환자 모집단의 2/3(32/47)가 CKD 병기가 1단계 이상 개선되었다. 만성 신장질환 병기는 26주의 초기 평가 기간 동안 완전 TMA 반응 도달 후 많은 환자(19/30)에서 지속적으로 개선되었다. 시험 등록 시점에 투석이 필요했던 환자 29명 중 17명은 이용 가능한 추적관찰 기간 종료까지 투석을 중단할 수 있었으며, 베이스라인 시점에 투석을 받고 있지 않았던 환자 27명 중 6명은 이용 가능한 추적관찰 기간에 결국 투석을 받았다. 환자들은 건강 관련 QoL 개선을 보고했다.

표 6: 시험 ALXN1210-aHUS-311에 대한 이차 유효성 결과

매개변수	시험 ALXN1210-aHUS-311 (N = 56)	
혈액학적 TMA 매개변수, 제183일	절대값(n=48)	베이스라인 대비 변화(n=48)
혈소판(10^9/L) 혈액	237.96 (73.528)	114.79 (105.568)
평균(SD)	232.00	125.00
중앙값	194.46 (58.099)	-519.83 (572.467)
LDH (U/L) 혈청	176.50	-310.75
평균(SD)		
중앙값		
초기 평가 기간 동안 확증적 결과를 갖는 베이스라인 대비 헤모글로빈의 ≥ 20 g/L 증가	40/56	
n/N	0.714 (0.587, 0.842)	
비율(95% CI)**		
베이스라인 대비 CKD 병기 변화, 제183일	32/47	
개선	0.681 (0.529, 0.809)	
n/m	2/13	
비율(95% CI)**	0.154 (0.019, 0.454)	
악화***		
n/m		
비율(95% CI)*		
eGFR (mL/min/1.73 m^2), 제183일	절대값(n=48)	베이스라인 대비 변화(n=47)
평균(SD)	51.83 (39.162)	34.80 (35.454)
중앙값	40.00	29.00
FACIT-피로 점수, 베이스라인 대비 >3점 개선, 제183일	37/44	
n/m	0.841 (0.699, 0.934)	
비율(95% CI)*		

주: m: 제183일 방문에서 이용 가능한 환자 수. 만성 신장 질환(CKD) 병기는 국립신장재단 만성 신장질환 병기(National Kidney Foundation Chronic Kidney Disease Stage)에 기초하여 분류하였다. 5기는 최악의 범주로 간주되며 1기는 최선의 범주로 간주된다. 베이스라인은 요법을 시작하기 전 이용 가능한 마지막 eGFR에 기초하여

도출하였다. 개선: 베이스라인 시점의 CKD 병기 대비. 개선: 베이스라인 시점에 1기인 경우는 개선될 수 없으므로 제외하였다. *95% 신뢰구간(95% CI)은 Clopper-Pearson 방법을 사용한 정확한 신뢰 한계를 기준으로 한다. **비율에 대한 95% 신뢰구간(95% CI)은 연속성에 대해 보정한 무증상 Gaussian 근사법에 기초한다. ***베이스라인 시점에 5기인 환자는 더 이상 악화될 수 없으므로 제외하였다.
약어: eGFR=estimated glomerular filtration rate(추정 사구체여과율); FACIT=Functional Assessment of Chronic Illness Therapy(만성 질병 요법의 기능적 평가); LDH=lactate dehydrogenase(젖산 탈수소효소); TMA = thrombotic microangiopathy(혈전성 미세혈관병증).

투여 26주 후 이 약 및 에쿨리주맙을 사용한 시험의 유효성 결과에서 관찰 가능한 임상적으로 의미있는 차이는 없었다.
시험 2: 소아 aHUS 환자 대상 시험
이 시험은 소아 환자를 대상으로 수행된 26주의 진행 중인 다기관, 단일군, 제3상 시험이다.
보체 매개성 TMA 진단이 문서로 확인된 총 21명의 에쿨리주맙 투여 경험이 없는 환자가 등록되었고, 그 중 18명이 전체 분석 세트에 포함되었다. 등록 기준에서 ADAMTS13 결핍, STEC-HUS, 코발라민 C 대사에서의 유전적 결함으로 인한 인한 TMA를 보이는 환자는 제외되었다. 따라서 이러한 모집단에서 라불리주맙의 사용에 대한 정보는 없다. 두 명의 환자에게 초회 용량이 투여되고, 한 명의 환자에게 2회 용량이 투여되었으나, 보체 매개성 TMA가 확인되지 않아 이후 중단하고 전체 분석 대상군에서 제외하였다.
최초 투여 시점에서 평균 연령은 6.4세였다. 베이스라인 시점의 전체 평균 체중은 22.2 kg였다. 환자의 대부분이 베이스라인 체중 범주 ≥ 10~< 20 kg에 속했다. 환자 대부분(72.2%)이 베이스라인 시점 투여 전 신장 외 징후(심혈관, 폐, 중추 신경계, 위장, 피부, 골격근) 또는 aHUS의 증상이 있었다. 베이스라인에서, 환자의 33.3%(n = 6)가 CKD 5기였다.
보체 매개성 TMA 진단이 문서로 확인된 총 10명의 에쿨리주맙에서 이 약으로 전환한 환자가 등록되었다. 환자는 등록 전에 에쿨리주맙에 대한 임상적 반응을 보여야 했다.
일차 평가변수는 26주 초기 평가 기간 동안에 혈액학적 매개변수(혈소판 수 및 LDH)의 정상화 및 베이스라인 대비 혈청 크레아티닌의 ≥ 25% 개선으로 정의되는 완전 TMA 반응이었다. 환자들은 최소 4주(28일) 간격으로 얻은 별도의 2회 평가 및 그 사이의 임의 측정에서 모든 완전 TMA 반응 기준을 충족해야 했다. 이차 평가변수에는 완전 TMA 반응까지의 시간, 시간 경과에 따른 TMA 반응 상태, 투석 요건,

추정 사구체여과율(eGFR)로 평가한 CKD 병기, 헤모글로빈 반응 및 삶의 질(QoL)에서의 베이스라인 대비 변화가 포함되었다.
완전 TMA 반응은 표 7에 제시된 바와 같이 26주의 초기 평가 기간 동안 투여 경험이 없는 환자 18명 중 14명(77.8%)에서 관찰되었다.

표 7: 26주 초기 평가 기간 동안 완전 TMA 반응 및 완전 TMA 반응 요소 분석 (ALXN1210 aHUS 312)

	계	반응자	
		n	비율(95% CI)[a]
완전 TMA 반응	18	14	0.778 (0.524, 0.936)
완전 TMA 반응 요소			
혈소판 수 정상화	18	17	0.944 (0.727, 0.999)
LDH 정상화	18	16	0.889 (0.653, 0.986)
베이스라인 대비 혈청 크레아티닌의 ≥25% 개선	18	15	0.833 (0.586, 0.964)
혈액학적 정상화	18	16	0.889 (0.653, 0.986)

주: 환자 1명은 라불리주맙의 2회 투여 후 시험 참여를 중지했다.
[a]비율에 대한 95% CI는 연속성에 대해 교정한 무증상 Gaussian 근사법에 기초하였다.
약어: CI = confidence interval(신뢰구간); LDH = lactate dehydrogenase(젖산 탈수소효소); TMA = thrombotic microangiopathy(혈전성 미세혈관병증).

초기 평가 기간 중 완전 TMA 반응은 중위 시간 30일(15~97일)에 도달되었다. 완전 TMA 반응을 보인 모든 환자에서 초기 평가 기간 동안 반응이 유지되었으며 신장 기능에서 지속적인 개선이 관찰되었다. 평균 혈소판 수 증가는 라불리주맙을 시작한 직후에 빠르게 관찰되어 베이스라인 시점 60.50 × 10^9/L에서 제8일에 296.67 × 10^9/L로 증가되었으며, 초기 평가 기간(26주)의 모든 후속 방문에서 296 × 10^9/L이 넘는 값이 유지되었다.
추가로 3명의 환자는 26주의 초기 평가 기간 이후 완전 TMA 반응이 확인되었다 (291일, 297일 및 353일째에 완전 TMA 반응이 발생함). 따라서, 18명의 소아 환자 중 17명 (94.4%)이 완전 TMA 반응을 보였다 (95% CI: 72.7%, 99.9%). 혈소판 수 정상화, LDH 정상화, 신장 기능 개선 각각의 경우 18명 중 17명(94.4%; 95% CI: 72.7%, 99.9%)으로 개별 요소 반응이 증가하였다.
표 8은 시험 ALXN1210-aHUS-312에 대한 이차 유효성 결과를 요약한 것이다.
시험 등록 시 투석이 필요했던 환자 6명 모두 투석을 중단할 수 있었다. 그 중 5명은 제43일까지 이미 중단하였다. 시험 중 투석을 시작한 환자는 없었다. 환자 모집단의 대부분(15/17)이 제183일까지 CKD 병기가 1기 이상 개선되었다. 환자 14명은 2기 이상의 개선을 보였다. 환자들은 또한 건강 관련 QoL 개선을 보고했다.

표 8: 시험 ALXN1210-aHUS-312에 대한 이차 유효성 결과

매개변수	시험 ALXN1210-aHUS-312 (N=18)	
혈액학적 TMA 매개변수, 제183일 혈소판(10^9/L) 혈액 평균(SD) 중앙값 LDH (U/L) 혈청 평균(SD) 중앙값	관찰값(n=17) 304.94 (75.711) 318.00 262.41 (59.995) 247.00	베이스라인 대비 변화(n=17) 245.59 (91.827) 247.00 -2044.13 (1328.059) -1851.50
초기 평가 기간 동안 확증적 결과를 갖는 베이스라인 대비 헤모글로빈의 ≥ 20 g/L 증가 n/N 비율(95% CI)*	16/18 0.889 (0.653, 0.986)	
베이스라인 대비 CKD 병기 변화, 제183일 개선[a] n/m 비율(95% CI)* 악화[b] n/m 비율(95% CI)*	15/17 0.882 (0.636, 0.985) 0/11 0.000 (0.000, 0.285)	
eGFR (mL/min/1.73 m^2), 제183일 평균(SD) 중앙값	관찰값(n=17) 108.5 (56.87) 108.0	베이스라인 대비 변화(n=17) 85.4 (54.33) 80.0
FACIT-피로 점수, 제183일 평균(SD) 중앙값	관찰값(n=9) 48.22 (5.848) 52.00	베이스라인 대비 변화(n=9) 16.78 (14.704) 10.00

주: m: 제183일 방문에서 이용 가능한 환자 수. 만성 신장 질환(CKD) 병기는 국립신장재단 만성 신장질환 병기(National Kidney Foundation Chronic Kidney Disease Stage)에 기초하여 분류하였다. 5기는 최악의 범주로 간주되며 1기는 최선의 범주로 간주된다. 베이스라인은 요법을 시작하기 전 이용 가능한 마지막 eGFR에 기초하여 도출하였다. 개선: 베이스라인 시점의 CKD 병기 대비. 악화: 베이스라인 시점에 1기인 경우는 개선될 수 없으므로 제외하였다. *95% 신뢰구간(95% CI)은 Clopper Pearson 방법을 사용한 정확한 신뢰 한계를 기준으로 한다. **비율에 대한 95% 신뢰구간(95% CI)은 연속성에 대해 보정한 무증상 Gaussian 근사법에 기초한다. ***베이스라인 시점에 5기인 환자는 더 이상 악화될 수 없으므로 제외하였다.

약어: eGFR = estimated glomerular filtration rate(추정 사구체여과율); FACIT = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy(만성 질병 요법의 기능적 평가); LDH = lactate dehydrogenase(젖산 탈수소효소); TMA = thrombotic microangiopathy

(혈전성 미세혈관병증).

aHUS를 포함한 보체 매개성 TMA 치료를 위한 이 약의 유효성은 소아 및 성인 환자에서 유사한 것으로 보인다. 투여 26주 후 이 약 및 에쿨리주맙(C10-003)을 사용한 시험의 유효성 결과에서 관찰 가능한 임상적으로 의미있는 차이는 없었다.
에쿨리주맙 투여 경험이 있는 환자에서, 이 약으로의 전환은 안정적인 혈액학적 파라미터 및 신장 파라미터로 입증된 바와 같이 질병 조절을 유지하였고, 안전성에 명백한 영향을 주지 않았다.
5) 비임상 정보
라불리주맙의 조직 교차-반응성은 인간 조직 패널에 대한 결합을 검사함으로써 평가되었다. 이 시험에서 검사된 인간 조직 패널에서의 C5 발현은 C5 발현에 대해 발표된 보고들과 일치한다. 예상하지 못한 조직간 교차 반응은 관찰되지 않았다.
26주간 독성 시험에서, 마우스 C5에 대한 대리 항체를 가진 마우스에서 수행된 치료는 시험한 독성 변수에 영향을 미치지 않았다. 생체 밖 (ex vivo) 분석에서 C5에 의해 유도된 용혈 활성은 암컷과 수컷 마우스 모두에서 시험 과정 내내 효과적으로 차단되었다.
동물 생식독성시험은 라불리주맙을 사용하여 수행하지 않았지만, 마우스 대리 보체 억제 항체인 BB5.1을 사용하여 실시하였다. 마우스의 대리 생식독성시험에서 뚜렷한 치료 관련 효과나 부작용이 관찰되지 않았다. 기관 형성 과정에서 항체에 대한 모체의 노출이 발생했을 때, 높은 항체 투여량 (체중 비교에 근거하여 인간에게 최대로 권장되는 라불리주맙 투여량의 약 4배)에 노출된 모체에서 태어난 230 마리의 자손에서 망막 이형성증 2건과 배꼽 탈장 1건이 관찰되었다; 그러나 이러한 노출은 태아 손실이나 신생아 사망을 증가시키지 않았다.
라불리주맙의 유전독성과 발암 가능성을 평가하기 위한 동물시험은 수행되지 않았다.
비임상 자료는 마우스에서 마우스대리분자 BB5.1을 사용하는 비임상시험에 기초하여 인간에 대한 특별한 위험을 나타내지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

사용(유효)기간 : 제조일로부터 30개월
저장방법 : 밀봉용기, 차광하여 냉장(2~8℃)보관, 얼리지 말 것

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ (위해성관리계획)

*「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제4조제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」제7조의2

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준 및 시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	2021.10.21.	2021.10.21.	-	-	2021.10.26.	-
보완요청 일자	2022.01.05.	2022.01.04.	-	-		-
보완접수 일자	보완연장승인-1 ('22.03.07. → '22.04.14.) 2022.04.14.	2022.04.14.	-	-		-
최종처리 일자	민원처리일 연장 ('22.04.29. → '22.05.13.) 2022.05.13.	2022.04.25.	-	-	2022.01.04.	-

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

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

구분 \ 제출자료	자 료 번 호																																				
	1	2															3						4						5				6		7	8	비고
		가								나							가			나																	
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
제출자료 1.	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	△	×	○	×	○	○	
제출자료 2.	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	△	×	△	×	○	×	○	○	
제출여부	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	×	○	×	○	○	
면제사유	면제사유 5. 가목: 희귀의약품의 약리효력시험은 제출된 임상시험자료로 갈음함																																				

○ 제출자료 목록

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

[심사자 종합의견]

- 라불리주맙의 효능효과에 보체 억제제 치료력이 없는 성인(18세 이상) 및 소아(18세 미만) aHUS 환자를 추가하기 위한 허가변경을 신청함.
- aHUS가 있는 모든 연령의 치료 경험이 없는 환자에서 보체 매개성 TMA 활성의 특징인 혈액학적 매개변수 및 신장 매개변수의 개선을 일관되게 입증하였으므로, 보체 매개성 혈전성 미세혈관병증에 대한 라불리주밥의 효능효과 추가는 타당함.
- aHUS에서 라불리주맙 치료 후 일차 유효성 평가지표인 완전 TMA 반응이 치료 1일부터 빠르게 나타나고 유지된다는 점과 약동학 및 C5 보체 억제의 즉각적인 반응이 이 약의 유효성을 입증하였음.
- 체중-기반 투여 용법은 약물 농도를 최적으로 목표 PK 역치에 도달 및 유지가 확인되는바 10 kg 이상 성인 및 소아 aHUS 환자의 치료에서 라불리주맙에 대해 제안된 체중 기반 투여 용법은 타당하나 5 kg 이상 ~10 kg 미만의 소아환자 용량에 대한 근거 자료 필요함.
  → 보완 자료 검토 결과, 체중에 대한 PK/PD 시뮬레이션 결과로 5-10 kg 환자군의 용량으로 초기용량 600 mg에 유지용량 300 mg이 인정되는바 외삽이 가능하다고 판단됨.
- 용법용량 변경신청 '에쿨리주맙에서 라불리주맙으로의 전환에 대해 PNH 성인(기허가)과 aHUS 소아(제출된 임상자료 ALXN1210-aHUS-312) 환자에서 임상시험 결과는 확인되나 aHUS 성인환자에 대한 임상결과는 확인되지 않았음.
  → 보완 자료를 통해 aHUS 환자(성인 및 소아환자)에서 에쿨리주맙에서 라불리주맙으로의 전환 후 6개월 이상 지속적으로 라불리주맙으로 치료를 받았고, 안전성에 대한 명백한 영향 없이 치료가 유지되었음이 확인되었고, 에쿨리주맙과 라불리주밥으로 치료받은 PNH 환자와 aHUS 환자 모두에서 즉각적인 완전한 지속적인 말단 보체 억제 효과를 보임으로 aHUS 환자에서 에쿨리주맙에서 라불리주맙으로의 전환에 대해 유사한 유효성 및 안전성 효과를 보일 것이라 판단됨.
- 라불리주맙 치료의 유익성은 비슷한 설계 및 환자 집단을 이용한 시험에서 에쿨리주맙에 대해 보고된 것과 유사하였고, 삶의 질 평가변수에서 환자에 의해 보고된 개선에 대해서도 라불리주맙 치료의 임상적 관련성이 관찰되었음.
- aHUS 시험의 안전성 자료에 근거하여, 라불리주맙은 aHUS를 보이는 성인 및 소아 환자 모두에서 수용 가능한 안전성 프로필을 보였고 내약성이 우수하였음. 이들 시험에서 라불리주맙의 안전성 프로필은 PNH 프로그램에서 확립된 라불리주맙의 안전성 프로필과 일치하였음.
- aHUS 시험에서 새로운 ADR은 확인되지 않았고, 임상시험 안전성 결과 추가에 따른 라불리주맙 노출의 58 환자-년(patient-year) 추가를 통해 ADR 빈도의 변화가 확인되는 바, 약물 이상 반응 표 변경은 타당함.

[약어 및 정의]

- aHUS atypical hemolytic uremic syndrome
- BLA biologics license application
- C5 complement component 5
- CAC Complement-amplifying condition
- CHMP Committee for Medicinal Products for Human Use
- CKD chronic kidney disease
- Ctrough concentration at the end of the dosage interval
- DSUR Development Safety Update Report
- eGFR estimated glomerular filtration rate

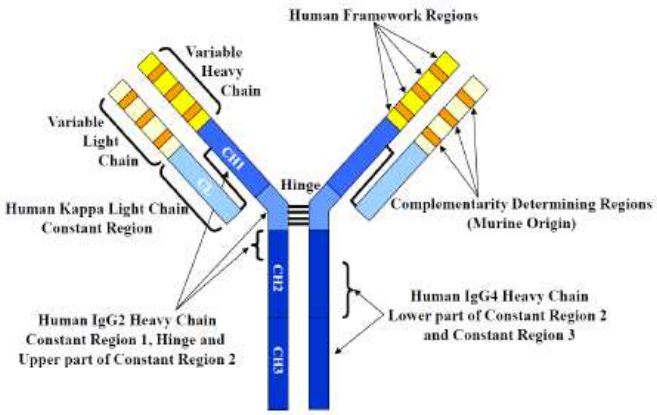
- EOP2 End of Phase 2
- ESKD end-stage kidney disease
- FACIT Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
- FcRn neonatal Fc receptor
- gMG generalized myasthenia gravis
- HUS hemolytic uremic syndrome
- LDH lactate dehydrogenase
- MAA marketing authorization application
- ODD Orphan Drug Designation
- PMDA Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
- PNH paroxysmal nocturnal hemoglobinuria
- PSP Pediatric Study Plan
- PSUR Periodic Safety Update Report
- STEC Shiga toxin-producing Escherichia coli
- TEAEs treatment-emergent adverse events
- TMA thrombotic microangiopathy
- TTP thrombotic thrombocytopenic purpura
- TA transfusion avoidance : 수혈 회피
- LDH-N normalization of lactate dehydrogenase : 젖산탈수소효소 정상화
- MAVEs major adverse vascular events : 주요 혈관 이상사례

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 선택적 면역억제제
- 약리작용 기전

라불리주맙 재조합 항체의 도식적 표현



・라불리주맙은 보체 구성요소 5 (C5)에 결합하여 보체 경로 전환 효소에 의한 활성화를 차단함으로써, 염증을 촉진하는 아나필라톡신 C5a의 방출 및 C5b를 통한 말단 보체 복합체의 형성을 방지하는 인간화 단일 클론 항체(IgG2/G4). C5에 특이적으로 결합함으로써, 말단 보체 매개 염증, 세포 활성화 및 세포 용해에 길항작용을 함.

・라불리주맙과 에쿨리주맙은 일차 염기서열의 99%이상이 동일하며, 특히 동일한 C5 epidope motif를 표적으로 하고, 따라서 동일한 작용 기전을 가짐.

・라불리주맙은 pH 6.0에서 C5로부터 분리되어 인간 FcRn와 결부되도록 특별히 조작되었음(정상 pH가 7.4인 혈관 내 공간에서는 C5와의 결합에 미치는 영향이 미미함). 따라서 음세포 작용 이후 초기 엔도솜의 산화된 환경에서는 항체:C5 복합체의 분리가 증가함. 그러므로 유리 항체는 FcRn을 통해 초기

엔도솜으로부터 혈관 구획으로 돌아가서 재활용되며, 이로써 라불리주맙의 말단 반감기가 연장됨.
→ 라불리주맙의 제거 반감기는 약 49.7일로 에쿨리주맙의 반감기 12일에 비해 4배 이상 증가됨.

- 라불리주맙은 안전성과 유효성을 유지하면서 에쿨리주맙과 관련된 면역원성 없이, 말단 보체 억제 기간을 연장하도록 고안되었음. 라불리주맙과 에쿨리주맙은 일차 염기서열의 99%이상이 동일하며, 특히 동일한 C5 epidope motif를 표적으로 하고, 따라서 동일한 작용 기전을 가짐.
- 라불리주맙의 작용기전은, 유도되거나 길항되는 2 차 경로와 무관하게, 전적으로 C5와 결합을 통해 이루어짐. 에쿨리주맙에 비해 강화된 라불리주맙의 약동학 (PK) / 약력학 (PD) 프로파일은 PNH 환자의 치료 유효성, 삶의 질 (QoL), 의료자원 활용 및 환자 순응도를 잠재적으로 향상 시킴.

1.2. 기원 및 개발경위

- 라불리주맙은 신속한 작용 발현 및 에쿨리주맙에 비해 더 긴 약리학적 활성을 제공하도록 길어진 혈청 반감기를 통해 효과적인 보체 차단을 제공하도록 고안되었다 (Sahelijo, 2015). 라불리주맙은 에쿨리주맙에 비해 환자와 의사에게 덜 빈번한 투여 옵션을 제공하여, 현재 에쿨리주맙 q2w 치료를 받는 환자의 삶의 질(QoL)을 개선시키면서, 투여 빈도 때문에 에쿨리주맙을 영구 중단할 수 있는 환자들에게 더 광범위한 치료 접근을 가능하게 할 수 있다.
- 라불리주맙은 환자가 치료 이익을 확실히 하기 위해 유의하게 덜 빈번한 주입을 필요로 할 것이기 때문에 복용 누락의 위험을 감소시킬 수 있고, 잦은 IV 주입과 관련된 병적 상태도 감소시킬 수 있다; 잦은 IV 주입을 용이하게 하기 위해 카테터를 삽입한 소아 환자의 경우, 카테터 삽입이 더 이상 필요하지 않을 수 있다. 또한, 상당히 길어진 라불리주맙 반감기는 PNH 집단에서 더 긴 투여 간격 동안 지속적인 말단 보체 억제를 나타내는 것으로 보였다.

  * 라불리주맙 투여는 첫 투여 후에 항정상태 치료 농도를 달성하여 보체 차단이 즉각적으로 발현되도록 최적화되었다. 라불리주맙의 혈청 반감기 증가로 인해 에쿨리주맙에 비해 더 긴 약리학적 활성이 나타나며, 이로 인해 라불리주맙의 유지 투여 빈도가 더 낮아질 수 있다(표 2). 또한 계획된 체중 기반 투여 요법의 이용은 환자간 노출 차이를 감소시키며 성인 PNH 환자에서 안전하고 유효한 것으로 나타났다.

Table 2: Maximum Number of Ravulizumab vs Eculizumab Infusions in First Treatment Year

Body Weight	Ravulizumab	Eculizumab
≥ 5 to < 10 kg	14	18
≥ 10 to < 20 kg	14	27
≥ 20 to < 30 kg	8	27
≥ 30 to < 40 kg	8	27
≥ 40 to < 60 kg[a]	8	28
≥ 60 to < 100 kg	8	28
≥ 100 kg	8	28

[a] Eculizumab dosing regimen for patients ≥ 18 years of age and ≥ 40 kg.
Source: Ultomiris SmPC (proposed); Soliris SmPC

- 본시험은 보체 억제제 치료력이 없는 성인(18세 이상) 및 소아(18세 미만) aHUS 환자를 대상으로 하여 수행되었다. 그림 1은 현재까지 수행된 핵심 임상 시험 및 평가변수 선택을 포함한 시험 설계 근거를 설명한다.
- aHUS 환자를 대상으로 한 라불리주맙의 제3상, 단일군, 다기관 시험 2건이 진행 중이다. 이들 시험은 TMA의 증거가 있고 보체 억제제 투여 경험이 없는 소아(< 18세, ALXN1210-aHUS-312 시험, N = 16) 및 성인(≥ 18세, ALXN1210-aHUS-311 시험, N = 58) 환자 집단을 대상으로 수행되었다. 주목할 점은 라불리주맙으로 전환한 이후의 반응 유지를 평가하기 위해 에쿨리주맙 치료를 안정적으로 받

고 있는 청소년(글로벌 환자집단의 경우 12 - <18세; 일본에서는 <12세인 환자만 포함되었다) 환자 코호트(코호트 2)를 포함하도록 ALXN1210-aHUS-312 임상시험 계획서가 개정되었다는 점이다. 코호트 2는 최초 II형 변형 제출에는 포함되어 있지 않았고 10명의 환자를 포함한다.

- **제형, 투여경로, 투여요법**

  aHUS가 있는 성인 환자에 대해 계획된 라불리주맙의 체중 기반 투여 요법은 PNH에 대해 승인된 것과 동일하며, IV 주입을 통한 제1일의 부하 용량 투여 후 제15일 및 8주마다(q8w)의 유지 용량 투여를 포함한다. 소아 환자에 대해 계획된 체중 기반 투여 요법은 IV 주입을 통해 제1일에 부하 용량을 투여한 후 제15일과 체중이 20 kg 이상인 환자의 경우에 q8w 또는 체중이 5-20 kg인 환자의 경우에 4주마다(q4w) 유지 용량을 투여하는 것이다.

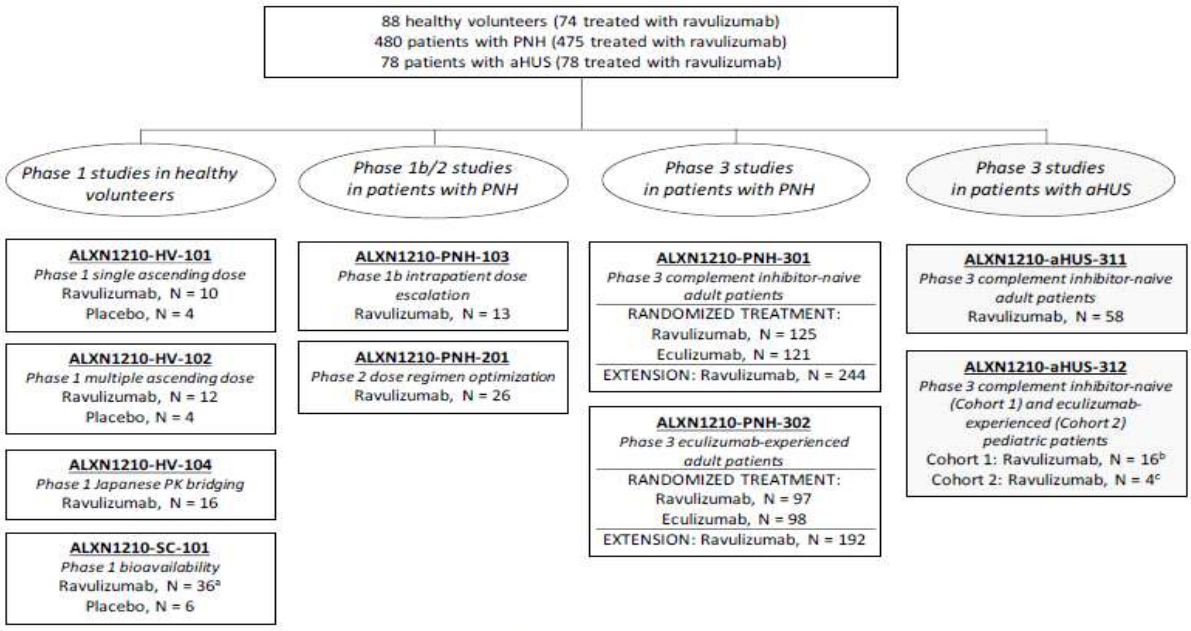
Table 1: Proposed Ravulizumab Weight-based Dosing Regimens

Body Weight (kg)	Loading Dose (mg)	Maintenance Dose (mg)	Dosing Interval
≥ 5 to < 10	600	300	q4w
≥ 10 to < 20	600	600	q4w
≥ 20 to < 30	900	2100	q8w
≥ 30 to < 40	1200	2700	q8w
≥ 40 to < 60	2400	3000	q8w
≥ 60 to < 100	2700	3300	q8w
≥ 100	3000	3600	q8w

Abbreviations: q4w = every 4 weeks; q8w = every 8 weeks

허가를 위해 계획된 이 용량 요법은 제3상 라불리주맙 임상시험(ALXN1210-aHUS-311 및 ALXN1210-aHUS-312 시험)에서 현재 이용되는 것과 동일하다.

Figure 1: Ravulizumab IV Clinical Development Program for PNH and aHUS



Abbreviations: aHUS = atypical hemolytic uremic syndrome; IV = intravenous; PNH = paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; SC = subcutaneous
Note: In Study ALXN1210-SC-101 ravulizumab/placebo were administered by either IV or SC route.
[a] Ravulizumab SC, N = 24; ravulizumab IV, N = 12.
[b] Enrollment is ongoing; as of 07 Jun 2019, 18 patients have received at least 1 dose of ravulizumab in Cohort 1. This interim analysis includes 16 patients who completed the Initial Evaluation Period as of 08 Oct 2018.
[c] Enrollment is ongoing; as of 07 Jun 2019, 10 patients have received at least 1 dose of ravulizumab in Cohort 2. This interim analysis includes 4 patients who completed Initial Evaluation Period as of 16 Apr 2019.

1.3 신청 적응증 개요 및 치료법

- 질환의 소개

aHUS (Atypical Hemolytic Uremic Syndrome): 비정형 용혈성 요독 증후군

혈관 내에 혈전이 만들어지면서 혈액의 흐름을 방해하고 적혈구가 파괴되어 용혈성 빈혈이 발생하는 병으로 용혈성 빈혈, 혈소판 감소증, 급성 신장 손상 및 추가적인 신장 합병증이 특징인 희귀하고, 진행성이며, 생명을 위협하는 질환임.

주된 근본 원인은 보체의 대체 경로 조절 장애로, 그 결과 보체 활성화가 조절되지 않아 보체 활성화가 염증, 내피 활성화 및 손상과 전혈전성(prothrombotic)/전응고성(procoagulant) 상태를 유발하여 전신 혈전성 미세혈관병증(TMA)를 초래함.

비정형 용혈성 요독 증후군은 모든 연령의 환자에서 유발되는 유전적, 만성, 그리고 진행성인 염증 질환이다. 보체 시스템의 통제 결함은 선천적, 후천적이거나 양자 모두에 해당되며, 보체 시스템의 만성적이고 조절되지 않는 활성화를 야기함.

질환이 유발된 환자들은 신장, 중추신경계 등을 포함하는 다발 기관계 손상을 포함하는 TMA 전신 임상 합병증의 위험성을 평생 동안 가지게 되고, 진단 시점으로부터 1 년 이내에 신장 기능상실, 투석, 및/또는 사망의 높은 위험성을 동반하는 매우 불량한 예후에 직면하게 됨.

* TMA (thrombotic microangiopathy): 혈전성 미세혈관병증으로, 혈전성 혈소판 감소증, 미세혈관병성 용혈 빈혈 및 신기능 손상의 3가지 요소 포함

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당사항 없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당사항 없음

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

- 해당사항 없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당사항 없음

4. 독성에 관한 자료

- 기허가시 제출된 비임상자료에서 독성 및 생식발생독성시험 결과임.

시험종류	종 및 계통 시험번호	투여방법	용량 (mg/kg)	GLP	결과
반복투여 독성시험	마우스 (7F/군) 6709-109	4주 IV (용량 탐색 시험) 주1회 (30mg/kg/week) 또는	0,30,60,90 mg/kg/week	Y	• 시험물질 : 대리 mAb BB5.1 (murine C5-specific mAb) • 암컷 CD-1 마우스에 BB5.1 주1회~3회로 4주이상 투여시 독성 결과는 관찰되지 않았음.

			2회 (60mg/kg/week) 또는 3회 (9mg/kg/week) 4주 이상			• 혈청 분석 결과 BB5.1 투여한 마우스의 용혈 예방 범위는 60 vs. 90mg/kg/wk군에서 유사하였음 30mg/kg/wk군은 60, 90mg/kg/wk보다 약간 적은 용혈 예방 효과를 보였으며, 앞으로 마우스 독성시험에서 권고되는 고용량은 60mg/kg/wk.
		마우스 6709-108	26주 IV + 4주 회복기 주1회 (30mg/kg/week) 또는 2회 (60mg/kg/week)	0,30,60 mg/kg/week 용량 설정 :예비시험(6709-109; 보고서 미제출) 결과 CD-1 마우스에서 60, 90mg/kg/wk 투여는 유사한 적혈구 용혈 예방 효과 보였음.	Y	• 시험물질 : 대리 mAb BB5.1 (murine C5-specific mAb) • 사망률, 임상적 관찰, 체중, 사료 섭취, 안과 검진, 임상 및 해부학적 병리 평가 등 실시 - 독성 평가 결과 투여에 의한 영향 없었음. • 30,60mg/kg/week 군의 마우스에서 평균 퍼센트 용혈 감소 (W12, W25) -용혈 시험(chicken erythrocyte 적용) - W12과 W25의 평균 용혈 예방의 범위(extent; 용혈 예방 증가)은 두 투여군에서 유사하였으나, 평균 퍼센트 용혈은 60mg/kg/wk 군에서 약간 적었음. - 대조군은 시험기간 동안 평균 용혈 수치가 변하지 않았음. - 4주 회복기 후 평균 퍼센트 용혈은 시험 전 수치가 되었음. • NOAEL 60mg/kg/week
생식·발생독성시험	수태능 및 초기 배발생 (Seg I)	마우스 (25/성/군) 6709-104	교미전~ 초기임신(GD13) 주1회, 또는 주 2회 IV	IV 0,30,60mg/kg/wk	Y	• 시험물질 : 대리 mAb BB5.1 • 결과 - 시험물질 관련 사망이나 임상적 결과는 관찰되지 않았음. 체중, 체중 증가, 사료 섭취는 BB5.1에 영향을 받지 않았음. 시험물질관련 부검 결과도 없었음. - 60mg/kg/wk 수컷의 전립선 절대 및 상대 무게의 적은 감소가 있기는 했지만 생식행동에는 영향이 없었음. 정자 수나 운동성에 영향 없었음. 제왕절개 파라미터 상에 대한 뚜렷한 변화도 없었으며, 이는 BB5.1가 착상 및 배태자 생존에 영향을 미치지 않음을 의미 - 용혈 활성 분석 결과, 평균 서펜스 용혈은 시험군에서 일반적으로 ≤50% 였으며, 이는 BB5.1의 전신 노출을 의미함. - NOAEL (수컷) 60mg/kg/week (암컷, 암컷과 수컷의 수태능, 배태자 생존) ≥60mg/kg/week
	배태자 생존 및 성장 (Seg II)	마우스 (25/군) 6709-105	(Group1, 3) GD6,9,12,15 (Group 2) GD 6, 12	IV 0,30,60mg/kg/wk	Y	• 시험물질 : 대리 mAb BB5.1 • 결과 - 생존률, 임상 관찰 결과, 체중, 체중 증가 변화, 사료 섭취는 BB5.1에 의한 영향을 받지 않았음. - 부검 결과도 눈에 띄는 결과 없음. - 자궁 무게, 제왕절재, 태자 무게는 평가군간에 유사하였으며, BB5.1이 배태자생존률 및 성장에 영향을 미치지 않음을 의미 - 태자 기형 : BB5.1 60mg/kg/wk군에서 60제대 탈장 1건, 망막이형성증 2건 - 용혈 : 평균 퍼센트 용혈이 시험약군에서 <70% 이었으며 이는 BB5.1의 전신 노출을 의미. - NOAEL (모체 및 배태자 독성) ≥60mg/kg/week (발달 독성) 30mg/kg/wk

	출생전후 발달 (모체 기능 포함) (S e g Ⅲ)	마우스 (37/군) 6709-107	(Group1, 3) GD6,9,12,15 LD2,6,9,12,15,18 (Group 2) GD 6, 12, 18 LD 6, 12, 18	IV 0,30,60mg/kg/wk	Y	• 시험물질 : 대리 mAb BB5.1 • 결과 - 시험물질 관련 사망이나 임상적 관찰 관찰 결과 없었음. 임신 및 수유 기간 중 체중이나 사료 섭취는 BB5.1에 의한 영향을 받지 않았음. - 시험물질 관련 부검 결과는 없었음. - F1 자손의 출산 및 새끼 결과에 대한 뚜렷한 이상은 없었음. 생존 및 모든 성숙 관련 마커들은 투여군간 유사하였음. F1 자손의 탐색적 활동, 습득 및 기억도 BB5.1 투여의 영향을 받지 않았음. - F1 수컷의 성숙기 및 암컷의 성숙기 및 임신 기간에 영향 없었으며, F1 세대의 전체적인 생식행동에 영향 없었음. - 용혈 LD14에 샘플링했기 때문에 BB5.1가 제거되기에 충분한 시간이었음. 다만, 대조군에 비해서는 시험약군의 퍼센트 용혈이 낮았으므로 BB5.1의 전신 노출을 시사함. - (NOAEL) 모체 및 F1 발달, F2의 출산까지의 생식행동: ≥60mg/kg/week

5. 약리작용에 관한 자료

- 희귀의약품의 약리효력시험은 제출된 임상시험자료로 갈음함.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 유럽(EMA) ToC 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상 3b상 2건

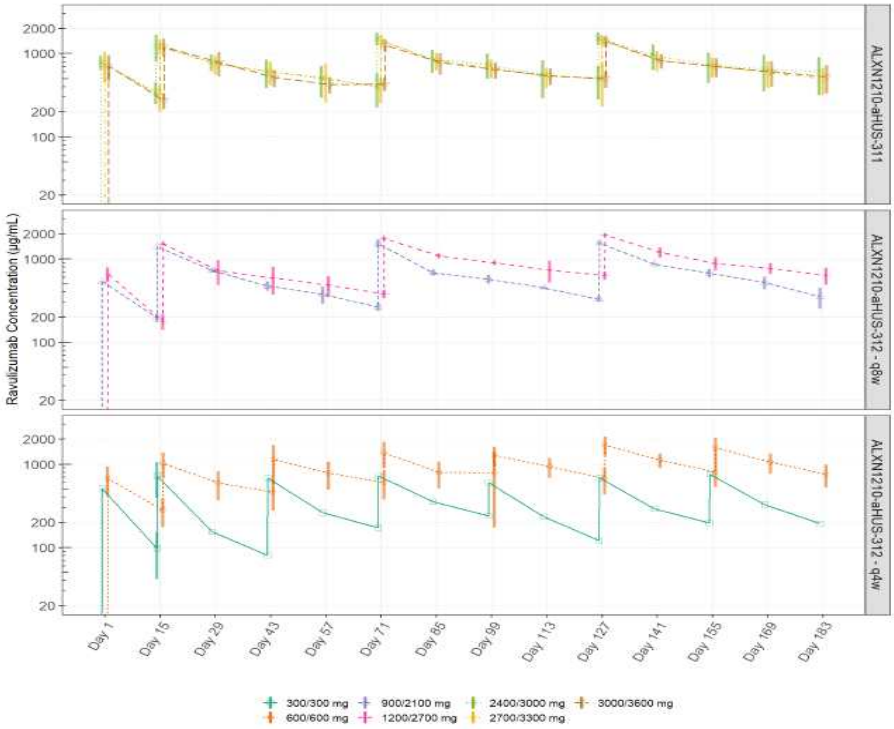
6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험

집단 약동학 분석은 시험 ALXN1210-aHUS-311과 ALXN1210-aHUS-312에서 각각 55명의 성인 환자와 14명의 소아 환자로 구성된, 총 69명의 평가 가능한 환자로 이루어졌다.

Figure 1: **Mean (±SD) Concentration-Time Profiles of Ravulizumab in Patients with aHUS**



ALXN1210-aHUS-311과 ALXN1210-aHUS-312에서 라불리주맙의 평균 농도-시간 프로파일 분석은 그림1과 같았다. ALXN1210-aHUS-312의 4주마다 600/600 mg에서 ALXN1210-aHUS-311과 ALXN1210-aHUS-312에서의 8주마다 투여한 결과와 유사하였다.

Table 3: **Number of Patients in Each Weight Group – Loading Dose (Baseline)**

Body Weight (LD/MD)	ALXN1210-aHUS-311 (N = 55)	ALXN1210-aHUS-312 (N = 14)
≥ 100 kg (3000/3600 mg)	6	0
≥ 60 to < 100 kg (2700/3300 mg)	36	0
≥ 40 to < 60 kg (2400/3000 mg)	13	0
≥ 30 to < 40 kg (1200/2700 mg)	0	3
≥ 20 to < 30 kg (900/2100 mg)	0	2
≥ 10 to < 20 kg (600/600 mg)	0	7
≥ 5 to < 10 kg (300[a]/300 mg)	0	2

Abbreviations: LD = loading dose; MD = maintenance dose; N = number of observations.
[a] Original loading dosing regimen in the ≥5 to < 10 kg group, which was subsequently amended to 600 mg.

Table 4: **Number of Patients in Each Weight Group - Last Maintenance Dose**

Body Weight (LD/MD)	ALXN1210-aHUS-311 (N = 55)	ALXN1210-aHUS-312 (N = 14)
≥ 100 kg (3000/3600 mg)	3	0
≥ 60 to < 100 kg (2700/3300 mg)	30	0
≥ 40 to < 60 kg (2400/3000 mg)	22	0
≥ 30 to < 40 kg (1200/2700 mg)	0	2
≥ 20 to < 30 kg (900/2100 mg)	0	4
≥ 10 to < 20 kg (600/600 mg)	0	7
≥ 5 to < 10 kg (300[a]/300 mg)	0	1[b]

*현 EMA, FDA 용법용량 항목 중 체중에 따른 이 약의 용량 비교표

3상 시험에서 aHUS가 있는 55명의 성인 및 14명의 소아 환자에서 라불리주맙의 평균(SD) 말단 소실 반감기는 각각 53.7 (16.7)일과44.4 (11.7)일이다. 성인 체중군에 비해 소아 체중군 사이에 평균 반감기 추정값의 더 큰 변동성이 관찰되었다 (aHUS Pop-PK-PD Report Table 12). 3상 시험에서 전체 69명의 aHUS 환자의 평균(SD) 말단 소실 반감기는 51.8 (16.2)일이다.

최종 Pop-PK 모델의 적합도(Goodness-of-fit) 플롯이 그림 5에 제시된다.

라불리주맙의 관측 농도 대(vs.) 개인 및 집단 예측 농도의 국소 가중 산점도 평활화(LOESS) 회귀는 항등식 선과 거의 일치했다. 조건부 가중 잔차(CWRES)는 0 주위에 비교적 잘 분포하였다.

변경허가 신청사항

표 1 : PNH 또는 aHUS 환자에서 체중에 따른 이 약의 용량

체중 범위(kg)	초 기 용량(mg)	유 지 용량(mg)	투여 간격
40이상 60미만	2400	3000	8주마다
60이상 100미만	2700	3300	8주마다
100이상	3000	3600	8주마다

체중 ≥ 40 kg인 소아 aHUS 환자에게는 성인 권장 용량을 투여한다. 체중 40kg 미만의 소아 환자에 대한 체중에 따른 권장 용량 및 투여 간격은 표 2에 제시되어 있다.

표 2. 체중 40kg 미만의 소아 환자에 대한 체중에 따른 이 약의 용량

체중 범위(kg)	초 기 용량(mg)	유 지 용량(mg)	투여 간격
5이상 10미만	600	300	4주마다
10이상 20미만	600	600	4주마다
20이상 30미만	900	2100	8주마다
30이상 40미만	1200	2700	8주마다

PE/PI(혈장반출 또는 혈장 교환, 또는 신선 동결 혈장 주입)는 이 약의 혈청 수치를 감소시킬 수 있다. 임상시험에서 PE/PI 사용 후 이 약의 보충 용량 투여에 대한 경험은 없다.

EMA (2021.06.18. update)

Table 1: Ravulizumab weight-based dosing regimen

Body weight range (kg)	Loading dose (mg)	Maintenance dose (mg)*	Dosing interval
≥ 40 to < 60	2,400	3,000	Every 8 weeks
≥ 60 to < 100	2,700	3,300	Every 8 weeks
≥ 100	3,000	3,600	Every 8 weeks

*Maintenance dose is administered 2 weeks after loading dose

Table 2: Ravulizumab weight-based dosing regimen for paediatric patient below 40 kg

Body weight range (kg)	Loading dose (mg)	Maintenance dose (mg)*	Dosing interv
≥ 10 to < 20	600	600	Every 4 week
≥ 20 to < 30	900	2,100	Every 8 week
≥ 30 to < 40	1,200	2,700	Every 8 week

*Maintenance dose is administered 2 weeks after loading dose

FDA (2021.06 update)

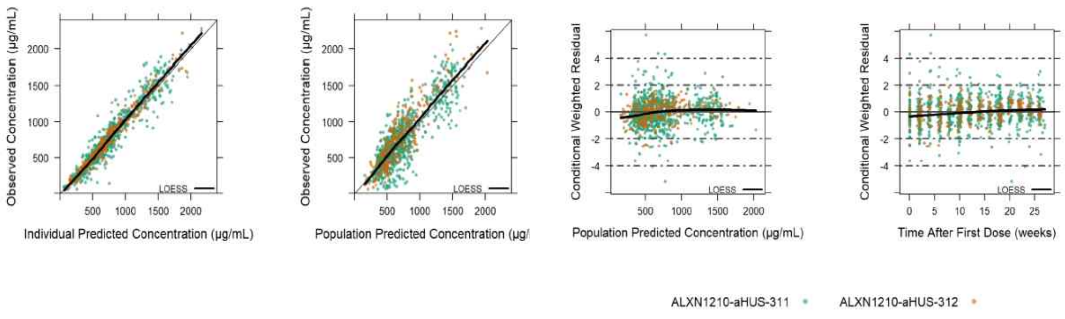
Table 1: ULTOMIRIS Weight-Based Dosing Regimen – PNH and aHUS

Body Weight Range (kg)	Loading Dose (mg)	Maintenance Dose (mg) and Dosing interval	
5 to less than 10	600	300	Every 4 weeks
10 to less than 20	600	600	
20 to less than 30	900	2,100	Every 8 weeks
30 to less than 40	1,200	2,700	
40 to less than 60	2,400	3,000	
60 to less than 100	2,700	3,300	
100 or greater	3,000	3,600	

Table 13: Summary of Post Hoc PK Parameters for Ravulizumab in Adult, Pediatric, and All Patients With aHUS From Phase 3 Studies (Final Pop-PK Set)

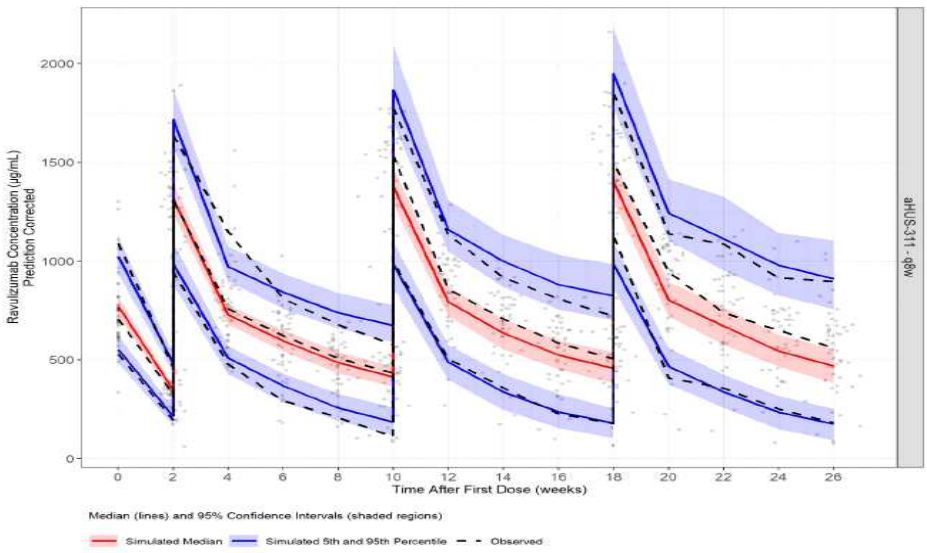
Parameters Statistics	ALXN1210-aHUS-311 Adult Patients (N=55)	ALXN1210-aHUS-312 Pediatric Patients (N=14)	All Patients in Phase 3 Studies (N=69)
CL (L/h)			
Mean (SD)	0.00366 (0.00161)	0.00144 (0.000611)	0.00321 (0.00171)
Median [2.5th – 97.5th percentile]	0.00321 [0.00197 – 0.00863]	0.00142 [0.000586 – 0.00239]	0.00288 [0.000807 – 0.00859]
Q (L/h)			
Mean (SD)	0.138 (0.0232)	0.0589 (0.0181)	0.122 (0.0390)
Median [2.5th – 97.5th percentile]	0.134 [0.106 – 0.182]	0.0549 [0.0370 – 0.0884]	0.125 [0.0387 – 0.181]
Vc (L)			
Mean (SD)	3.25 (0.606)	1.14 (0.514)	2.82 (1.04)
Median [2.5th – 97.5th percentile]	3.08 [2.38 – 4.73]	1.08 [0.545 – 1.86]	2.93 [0.554 – 4.64]
Vp (L)			
Mean (SD)	2.76 (0.432)	0.985 (0.445)	2.40 (0.839)
Median [2.5th – 97.5th percentile]	2.73 [2.13 – 3.63]	0.912 [0.424 – 1.66]	2.54 [0.512 – 3.57]
Vss (L)			
Mean (SD)	6.01 (0.986)	2.12 (0.954)	5.22 (1.85)
Median [2.5th – 97.5th percentile]	5.83 [4.68 – 8.15]	2.02 [0.983 – 3.52]	5.54 [1.09 – 8.08]
$t_{½}$ (days)			
Mean (SD)	53.7 (16.7)	44.4 (11.7)	51.8 (16.2)
Median [2.5th – 97.5th percentile]	57.6 [22.6 – 90.0]	48.0 [20.0 – 56.0]	52.3 [20.2 – 89.3]

Figure 5: Final Population-PK Model of Ravulizumab: Goodness-of-Fit



시험 ALXN1210-aHUS-311에서 성인 환자의 PK를 기술하기 위한 모델 성능을 평가하기 위해 예측-보정 시각적 예측 검사(pcVPC)를 사용했다(그림 6). 관측된 라불리주맙 농도가 90% 예측 간격 내에 적절하게 포함되었다; 그러나, 관측 중앙값에 대해 10, 20 및 24주에 약간의 모델 편향이 관찰되었는데, 이는 시뮬레이션된 중앙값의 95% 신뢰구간(CI)을 벗어났기 때문이다. 전반적인 치료 접근법, 즉 목표 역치를 초과하는 혈청 약물 농도를 유지하는 것을 고려하여, 이 모델 편향은 임상적으로 의미 있는 것으로 간주되지 않는다.

Figure 6: Prediction-Corrected Visual Predictive Check for Study ALXN1210-aHUS-311, Linear Scale



PK 결론

- 라불리주맙의 체중 기반 부하 용량 투여 후, 항정 상태 치료 혈청 농도가 즉시 달성되었으며 26주 치료 기간 동안 체중 기반 유지 용량 투여로 지속되었다.
- 시험 ALXN1210-aHUS-311 및 ALXN1210-aHUS-312에서, Ctrough 는 지속적으로 목표 치료 PK 역치를 초과하여 유지되었다.
- 최종 Pop-PK 모델은 IV 투여 후 관측된 라불리주맙 농도를 적절히 기술하기 위해 시간 변동성 체중, 수혈에 대한 CL 보정, 및 시간 변동성 BMI를 포함한 선형 2-구획 모델이었다. 투석은 라불리주맙 PK에 영향을 미치지 않는 것으로 확인되었다.
- 확보된 자료는 모델이 주요 PK 파라미터(CL, Q, Vc, 및 Vp)를 적절히 추정할 수 있게 하였고, 3상 시험의 성인 및 소아 aHUS 환자에서 CL과 Vc는 각각 CL, 0.00366 (0.00161) L/h 및 0.00144 (0.000611) L/h; 및 Vc, 3.25 (0.606) L 및 1.14 (0.514) L였다. 3상 시험에서 69명의 성인 및 소아 aHUS 환자의 평균(SD) 말단 소실 반감기는 51.8 (16.2)일이다.
- 3상 시험에 사용된 체중-기반 투여 용법은 약물 농도를 최적으로 목표 PK 역치에 도달시키고 유지시킴을 나타냈다. 10 kg 이상 성인 및 소아 aHUS 환자의 치료에서 라불리주맙에 대해 제안된 체중 기반 투여 용법은 타당하다.
- 5 kg 이상 ~10 kg 미만의 소아환자 용량에 대한 근거 자료 필요함.

***aHUS 및 PNH PK/PD의 비교**

- PNH 및 aHUS에 대한 모든 3상 시험에서, PK 항정 상태에 도달했고 라불리주맙 농도는 목표 치료 PK 역치를 초과하여 유지되었다.
- aHUS 환자와 PNH 환자 모두에서, 첫 라불리주맙 투여 종료 시 즉각적인 완전 혈청 C5 억제가 관찰되었으며(혈청 유리 C5 < 0.5 μg/mL), 이는 전체 26주 치료 기간 동안 지속되었다.
- 성인 aHUS 환자에 대한 사후 모델 파라미터 결과는 성인 PNH 환자에 대해 관찰된 결과와 일치한다. 3상 시험에서, 성인 aHUS 환자와 PNH 환자에게 라불리주맙의 체중-기반 용량을 다회 투여한 후 추정된 평균(SD) CL 및 Vc는 다음과 같았다(각각 CL, 0.00366 (0.00161) L/h 및 0.00332 (0.000941) L/h; 및 Vc, 3.25 (0.606) L and 3.45 (0.652)).
- 라불리주맙의 평균(SD) 말단 소실 반감기는 성인 및 소아 aHUS 환자에서 51.8 (16.2) 일인데 반해 성

인 PNH 환자에서는 49.7 (8.94) 일이었다.

6.5. 유효성 및 안전성

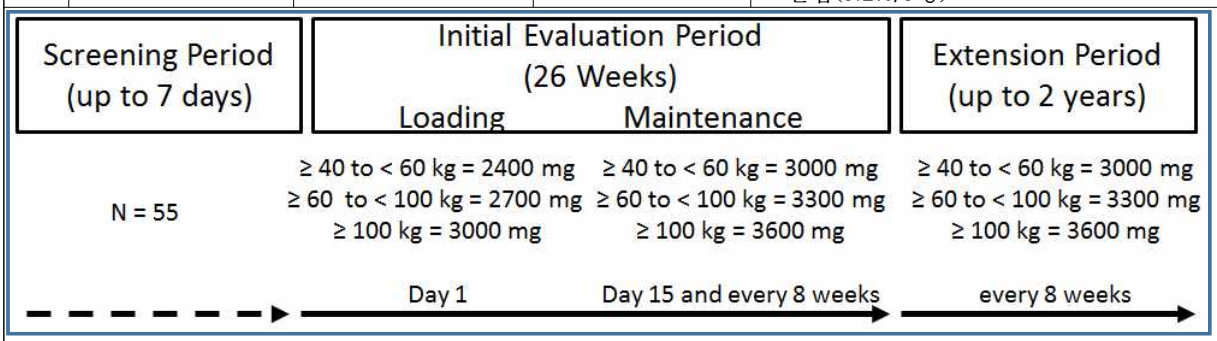
6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

시험 번호	시험 설계,	대상환자	환자 수	용량 및 요법	평가변수	임상시험결과
ALXN1210-aHUS-311	3상 공개, 단일군 유효성 및 안전성 시험 초기 평가 기간: 26주(183일) 연장 기간: 최대 2년	TMA 증거가 있으며 보체 억제제 치료력이 없는 체중 40 kg 이상의 청소년(12세에서 18세 미만) 및 성인(18세 이상) 환자	등록환자 수: 58명 FAS분석군 : 56 명 안전성군: 58명	체중-기반 유지 용량 q8w	일차 평가변수 : 완전 TMA 반응 이차 평가변수 : 유리 C5, 혈액학적 파라미터(LDH 및 혈소판 수), eGFR 및 CKD, QoL 척도	- 26주 초기 평가 기간 중 56명 중 30명(53.6%) 환자가 완전 TMA 반응에 도달 - 혈소판 정상화: 83.9%/47명, LDH 정상화: 76.8%/43명, 신기능 개선(혈청 크레아티닌의 베이스라인 이후 25% 이상 감소로 정의): 58.9%/33명 - Data cutoff 까지, FAS의 56명 환자 중 31명(55.4%)에서 완전 TMA 반응이 관찰 - 혈소판 정상화: 85.7%/48명, LDH 정상화: 78.6%/44명, 신기능 개선: 58.9%/33명
ALXN1210-aHUS-312	3상 공개, 단일군 유효성 및 안전성 시험 초기 평가 기간: 26주(183일) 연장 기간: 최대 2년	코호트 1: TMA 증거가 있으며 보체 억제제 치료력이 없는 체중 5 kg 이상의 환자(18세 미만) 코호트 2: 문서화된 aHUS가 있으며 에쿨리주맙-치료력이 있는 소아 환자(12 - <18세)	코호트 1: FAS분석군 : 18 명 안전성군: 21명 코호트 2: FAS분석군 : 10 명 안전성군: 10명	체중-기반 유지 용량 q4w (< 20 kg) 및 q8w (≥ 20 kg)	일차 평가변수 : 완전 TMA 반응 이차 평가변수 : 유리 C5, 혈액학적 파라미터(LDH 및 혈소판 수), eGFR 및 CKD, QoL 척도.	- 26주 초기 평가 기간 중 14명 중 10명(71.4%) 환자가 완전 TMA 반응에 도달 - 혈소판 정상화: 92.6%/13명, LDH 정상화: 85.7%/12명, 신기능 개선(혈청 크레아티닌의 베이스라인 이후 25% 이상 감소로 정의): 78.6%/11명 - 보체 억제제 치료력이 없는 성인 환자에서라불리주맙 체중-기반 투여 용법을 시작한 후, 라불리주맙의 항정 상태 치료 혈청 농도에 도달

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
1. [ALXN1210-aHUS-311] 비정형 용혈성 요독 증후군(aHUS)이 있는 보완 억제제 치료 경험이 없고, 혈소판 감소증, 용혈 및 신장애가 특징인 TMA의 증거가 있는 환자에서 라불리주맙의 안전성과 유효성을 평가하기 위한 단일군 임상시험				
3b 임상시험	TMA 증거가 있으며 보체 억제제 치료력이 없는 체중 40 kg 이상의 청소년(12세에서 18세 미만) 및 성인(18세 이상) 환자 6~10명의 청소년	체중-기반 유지 용량 q8w On Day 1: ≥ 40 to < 60 kg: 2400 mg ≥ 60 to < 100 kg: 2700 mg ≥ 100 kg: 3000 mg	일차 평가변수 : 완전 TMA 반응 (혈소판 감소증, 용혈, 및 신장 장애) 이차 평가변수 : 투석 필요 상태 유리 C5, 혈액학	**일차평가변수** ・완전 TMA 반응: - 26주 초기 평가 기간 중 56명 중 30명 (53.6%) 환자가 완전 TMA 반응에 도달 - 혈소판 정상화: 83.9%/47명, LDH 정상화: 76.8%/43명, 신기능 개선(혈청 크레아티닌의 베이스라인 이후 25% 이상 감소로 정의): 58.9%/33명 - Data cutoff 까지, FAS의 56명 환자 중 31

	(스크리닝에서 12세에서 18세 미만) 환자와 10~25명의 이전에 신장 이식을 받은 환자 등록 계획 등록환자수: 58명 FAS분석군: 56 명 안전성군: 58명	On Day 15 and q8w thereafter: ≥ 40 to < 60 kg: 3000 mg ≥ 60 to < 100 kg: 3300 mg ≥ 100 kg: 3600 mg 초기 평가 기간 26주(183일) 이후 최대 2년 연장 기간	적 파라미터 (LDH 및 혈소판 수) eGFR 및 CKD, QoL 척도 PK/PD: 혈청 ALXN1210 농도 무혈청 보체 성분 5(C5) 농도 장기 안전성 효과	명(55.4%)에서 완전 TMA 반응이 관찰 - 혈소판 정상화: 85.7%/48명, LDH 정상화: 78.6%/44명, 신기능 개선: 58.9%/33명 **이차평가변수** - 보체 억제제 치료력이 없는 성인 환자에서 라불리주맙 체중-기반 투여 용법을 시작한 후, 라불리주맙의 항정 상태 치료 혈청 농도에 도달 - 혈청 C5(말단 보체)의 즉각적인 완전 억제가 관찰되었고, 전체 26주 초기 평가 기간 동안 지속 - 혈액학적 TMA 파라미터: 평균(SD)혈소판 수 증가, LDH 수치 감소, 헤모글로빈 수치 증가로 개선 효과 - 신가능 (eGFR 수치 및 CKD 단계) 개선 - 삶의 질 개선 **안전성** - 가장 흔한 약물이상반응 보고: 두통(33.8%/25명), 설사(28.4%/21명), 구토(25.7%/19명), 고혈압(23.0%/17명), 오심 및 발열(각각 20.3%/15명) - 가장 빈번히 보고된 SAE는 SOC 감염(Infections and infestations)(19%/11명), 고혈압(5.2%/3명)



라불리주맙 3상 시험의 적합성 기준은 환자가 혈소판 수, LDH 및 혈청 크레아티닌 수치에 기초하여 TMA의 증거(혈소판 감소증, 용혈의 증거, 및 신장 손상을 포함)가 있는 환자를 요구하였다.

환자집단	보체 억제제 치료력이 없는 40 kg 이상의 성인 및 청소년(스크리닝 시점에 12세 이상 18세 미만)을 모집하도록 고안되었다. 시험에 환자를 등록한 약18개월 동안, 어느 시험 기관에서도 청소년 환자가 등록되지 않았다. 소아 환자를 대상으로 한 라불리주맙 비교 시험(ALXN1210-aHUS-312)도 청소년을 등록했기 때문에, 청소년 환자들의 경험은 동반 시험에서 대신 얻을 수 있다고 결정했다.

Table 5: Population Comparison Across Ravulizumab Studies in Patients With aHUS

Main Criteria for Eligibility at Screening	ALXN1210-aHUS-311	ALXN1210-aHUS-312 (Cohort 1)
Age		
Adult (≥ 18 years of age)	X	
Adolescent (12 to < 18 years of age)	X[a]	X
Pediatric (< 12 years of age)		X
Complement inhibitor treatment-naïve	X	X
Prior plasma exchange/plasma infusion for < 28 days	X	X
Baseline platelet count < 150,000/μL	X	X
Baseline LDH ≥ 1.5 × ULN	X	X
Baseline hemoglobin ≤ LLN for age and gender	X	X
Baseline serum creatinine		
≥ ULN	X	
≥ 97.5th percentile for age		X
Body weight		
≥ 5 kg		X
≥ 40 kg	X	

[a] The original protocol planned to enroll adolescent patients. During the approximately 18 months that the study was enrolling patients, no adolescent patients were enrolled at any of the study sites.

Abbreviations: aHUS = atypical hemolytic uremic syndrome; LDH = lactate dehydrogenase; LLN = lower limit of normal; ULN = upper limit of normal.

통계적방법

유효성 분석은 변형된 intent-to-treat (mITT) 접근법에 기초한 FAS를 대상으로 수행되었다. 이 접근법으로, 환자의 적합성 확인은 시험약을 투여 받은 후에 발생했을 수 있다. FAS는 1회 이상 라불리주맙을 투여 받았고, 1회 이상 베이스라인 후 유효성 평가 수행.

- 시가 독소로 인해 FAS에서 제외된 2명
- 시험 자료의 해석에 잠재적으로 영향을 미칠 수 있는 주요 임상시험계획서 위반을 한 11명의 환자가 PP 집합에서 제외(8명은 선정/제외 기준과 관련된 임상시험계획서 위반을 했으며 3명 환자는 금지된 병용 약물/치료를 받았음)

Table 6: Study ALXN1210-aHUS-311 Efficacy Analysis Data Sets (All Enrolled Patients)

Variable	Ravulizumab n (%)
Number of enrolled and treated patients	58 (100.0)
Number of patients in the FAS	56 (96.6)
Number of patients in the PP Set	44 (75.9)

Abbreviations: FAS = Full Analysis Set; PP = Per Protocol.

유효성 평가변수

완전 TMA 반응

시험의 일차 유효성 평가변수는 혈액학적 파라미터(혈소판 수 및 LDH)의 정상화 및 혈청 크레아티닌의 베이스라인 이후 25% 이상 개선으로 입증된, 26주 초기 평가 기간 중 완전 TMA 반응이었다.

Table 3: Primary and Secondary Endpoints in Ravulizumab Phase 3 Studies in Patients With aHUS

Efficacy Endpoint	Assessment
Primary • Complete TMA Response during the 26-week Initial Evaluation Period	Complete TMA Response (Yes/No) 1. 혈소판 수 정상화 (혈소판 수 ≥ 150 × 10^9/L) 2. LDH 정상화 (LDH ≤ 246 U/L) 3. 베이스라인 대비 혈청 크레아티닌 수치 ≥ 25% 감소
Secondary	
• Time to Complete TMA Response	
• Complete TMA Response status over time	
• Dialysis requirement status (for patients requiring dialysis within 5 days prior to ravulizumab treatment initiation)	Dialysis requirement status (Yes/No)
• Observed value and change from baseline in eGFR	eGFR
• CKD stage, as evaluated by eGFR at select target days and classified as improved, stable (no change), or worsened compared to baseline	CKD Stage
• Observed value and change from baseline in hematologic parameters	Hematologic parameters (platelet count, LDH, hemoglobin)
• Increase in hemoglobin of ≥ 20 g/L from baseline	Hemoglobin response (Yes/No)
• Change from baseline in QoL	EQ-5D-3L (adult patients only) FACIT-Fatigue (pediatric or adult version)

결과
인구통계
및 질환특성

FAS의 56명 환자의 첫 aHUS 증상 발생 시점에 평균 연령은 41.49 세였다(표 8). 베이스라인(첫 시험약 투여 전 5일 이내)에, 29 (51.8%)명 환자가 aHUS로 인한 신부전과 관련하여 신장 투석을 받았다(ALXN1210-aHUS-311 CSR Section 11.2.3). 8(14.3%)명의 환자는 시험에 참여하기 전 어느 시점에 신장 이식을 받았다. 48명 환자가 CKD 단계 4 또는 5에 시험에 참여했고, 39 (72.2%)명이 단계 5로 평가되었다.

Table 8: Study ALXN1210-aHUS-311 Disease Characteristics (Full Analysis Set)

Variable	Ravulizumab (N = 56)
Age (years) at time of first aHUS symptoms Mean (SD) Median (min, max)	 41.49 (15.798) 40.05 (9.3, 76.6)
Dialysis at baseline[a], n (%)	29 (51.8)
Any kidney transplant prior to entering the study[b], n (%) Related to aHUS	8 (14.3) 0
Baseline platelets (10^9/L) blood Mean (SD) Median (min, max)	 118.52 (86.440) 95.25 (18, 473)
Baseline LDH (U/L) serum Mean (SD) Median (min, max)	 702.38 (557.959) 508.00 (229.5, 3249)
Baseline hemoglobin (g/L) blood Mean (SD) Median (min, max)	 86.26 (14.866) 85.00 (60.5, 140)
Baseline eGFR (mL/min/1.73 m^2) Mean (SD) Median (min, max)	 15.86 (14.815) 10.00 (4, 80)
Baseline CKD stage, n (%)[c] 1 2 3A 3B 4 5	 0 3 (5.6) 1 (1.9) 2 (3.7) 9 (16.7) 39 (72.2)

[a] Dialysis at baseline was recorded as "yes" for patients who received dialysis within 5 days prior to study drug initiation.
[b] Percentage was based on the total number of patients.
[c] Baseline CKD stage was available for 54 patients.
Abbreviations: aHUS = atypical hemolytic uremic syndrome; CKD = chronic kidney disease; eGFR = estimated glomerular filtration rate; LDH = lactate dehydrogenase; max = maximum; min = minimum.

Table 7: Study ALXN1210-aHUS-311 Demographic and Baseline Characteristics (Full Analysis Set)

Variable	Ravulizumab (N = 56)
Age at time of first infusion (years)	
Mean (SD)	42.2 (14.98)
Median (min, max)	40.1 (19.5, 76.6)
Age at time of first infusion (years) category, n (%)	
18 to < 30 years	11 (19.6)
30 to < 40 years	17 (30.4)
40 to < 50 years	15 (26.8)
50 to < 60 years	5 (8.9)
≥ 60 years	8 (14.3)
Sex, n (%)	
Male	19 (33.9)
Female	37 (66.1)
Ethnicity, n (%)	
Hispanic or Latino	3 (5.4)
Not Hispanic or Latino	41 (73.2)
Unknown	12 (21.4)
Race, n (%)[a]	
American Indian or Alaskan Native	1 (1.8)
Asian	15 (26.8)
Black or African American	2 (3.6)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0
White	29 (51.8)
Unknown	8 (14.3)
Other	1 (1.8)
Japanese descent, n (%)	
Yes	3 (5.4)
No	53 (94.6)
Weight at time of first infusion (kg)	
n	55
Mean (SD)	72.9 (17.61)
Median	67.7
Min, max	46.1, 111.6
Height at baseline (cm)	
n	56
Mean (SD)	166.1 (9.21)
Median	164.5
Min, max	151.5, 189
Met TMA criteria[b] at Day 1 (based on central laboratory results)	30 (53.6)

Note: Percentages are based on the total number of patients.
[a] Patients can have multiple races selected.
[b] Platelet count < 150,000 per µL, LDH ≥ 1.5 × ULN, hemoglobin ≤ LLN, serum creatinine level ≥ ULN.
Abbreviations: LDH = lactate dehydrogenase; LLN = lower limit of normal; max = maximum; min = minimum; TMA = thrombotic microangiopathy; ULN = upper limit of normal.
Source: ALXN1210-aHUS-311 CSR Table 14.1.1.1.1

유효성결과

・시험 ALXN1210-aHUS-311에서는 56명 중 30명(53.6%; 95% 신뢰구간[CI]: 39.6%, 67.5%) 환자가 26주 초기 평가 기간 중 완전 TMA 반응(Section 1.3.3.1에 정의)에 도달했다(표 10). 이러한 결과는 에쿨리주맙에 대한 최신 대규모 3상 시험인 C10-004의 결과와 비교적 유사하며, 이 시험에서는 41명의 성인 환자 중 23명(56%; 95% CI: 40%, 72%)이 완전 TMA 반응을 달성했다

Table 10: Study ALXN1210-aHUS-311 Complete TMA Response and Complete TMA Response Components Analysis During the 26-Week Initial Evaluation Period (Full Analysis Set)

	Total	Responder	
		n	Proportion (95% CI)[a]
Complete TMA Response	56	30	0.536 (0.396, 0.675)
Components of Complete TMA Response			
Platelet normalization	56	47	0.839 (0.734, 0.944)
LDH normalization	56	43	0.768 (0.648, 0.887)
≥ 25% improvement in serum creatinine from baseline	56	33	0.589 (0.452, 0.727)
Hematologic normalization[b]	56	41	0.732 (0.607, 0.857)

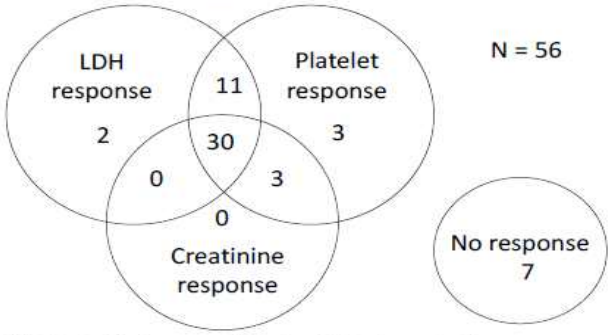
주: 환자는 반드시 모든 완전 TMA 반응 기준을 동시에 만족해야 했으며, 각 기준은 최소 4주(28일) 간격으로 수집된 2회의 별도 평가, 및 그 사이 모든 측정값에 대해 충족되어야 하였다. 완전 TMA 반응의 비율은 치료 받은 환자 중 반응자를 기준으로 하였다. 분자(numerator)는 26주 초기 평가 기간 중 완전 TMA 반응을 달성한 환자 수였고 분모는 FAS의 환자 수였다. 혈소판 수혈일부터 수혈 후 3일 동안 얻은 혈소판 수치는 모든 분석에서 제외되었다. 환자가 투석 받는 동안 얻은 모든 혈청 크레아티닌 수치는 모든 분석에서 제외되었다. 환자가 베이스라인에 투석 중인 경우, 베이스라인 수치로 사용된 최초의 유효 크레아티닌 수치는 투석 후 6일 이상 지난 후 첫 평가였다. 환자가 전체 26주 초기 평가 기간 중 투석 받는 경우, 베이스라인 크레아티닌은 계산되지 않았다.
a 비율에 대한 95% CI는 연속성 수정을 포함한 점근적 가우스 추정법에 기초하였다.

b 혈액학적 정상화는 혈소판 수 및 LDH의 정상화를 포함한다.

완전 TMA 반응 요소

- 시험 ALXN1210-aHUS-311의 초기 평가 기간 동안 47(83.9%)명의 환자가 혈소판 정상화를 달성했고, 43(76.8%)명 환자가 LDH 정상화를 달성했으며, 33(58.9%)명 환자가 신기능 개선(혈청 크레아티닌의 베이스라인 이후 25% 이상 감소로 정의)을 달성했다.
- 완전 TMA 반응을 달성한 30명 환자에 더하여, 19명의 다른 환자가 완전 TMA 반응 요소 중 1 또는 2가지를 달성했으며, 여기에는 혈소판 수와 LDH 정상화를 모두 달성한 11명 환자와 혈소판 수 정상화와 혈청 크레아티닌 개선을 나타낸 3명 환자가 포함된다(그림 2). 전체적으로 56명 환자 중 49명(87.5%)이 완전 TMA 반응의 3가지 요소 중 하나 이상에 대해 반응을 달성했다.

Figure 2: Study ALXN1210-aHUS-311 Number of Patients Who Achieved 1 or More Components of Complete TMA Response (Full Analysis Set)



Abbreviations: LDH = lactate dehydrogenase; TMA = thrombotic microangiopathy.

- FAS에서 7명(12.5%)의 환자가 초기 평가 기간 중 완전 TMA 반응의 3가지 요소 중 어느 것에도 반응을 나타내지 않았다; 이 중 3명의 환자는 제28일 방문 전에 중도 탈락하여 시험의 조기 중단으로 인해 반응 기준을 충족할 기회가 없었다.

Data Cutoff 까지 완전 TMA 반응

- 시험 ALXN1210-aHUS-311의 Data Cutoff 까지, FAS의 56명 환자 중 31명(55.4%; 95% CI: 41.4%, 69.3%)에서 완전 TMA 반응이 관찰되었다. 총48 (85.7%)명 환자가 혈소판 수 정상화를 달성했고, 44 (78.6%)명 환자가 LDH 정상화를 달성했으며, 33 (58.9%)명 환자는 신기능 개선을 달성했다.

민감도 분석

- 임상시험계획서에 사전 정의된 PP 집합을 사용하여, 별도의 민감도 분석이 수행한 결과 FAS와 일치하였다. 26주 초기 평가 기간 동안 완전 TMA 반응이 44명 환자 중 22명에서 관찰되었다(50.0% [95% CI: 34.1%, 65.9%]). 39(88.6%)명 환자가 혈소판 수 정상화를 달성했고, 34(77.3%)명 환자는 LDH 정상화를 달성했으며, 25(56.8%)명 환자는 신기능 개선을 달성했다.

제1일에 TMA에 대한 모든 실험실 기준을 충족한 환자

- 시험 ALXN1210-aHUS-311에서는 제1일에 중앙 실험실에 의해 평가된 TMA에 대한 모든 실험실 기준을 충족한 FAS 환자에 대해 민감도 분석이 수행되었다. 제1일에 중앙 실험실에 의해 평가된 TMA에 대한 모든 실험실 기준을 충족한 30명의 FAS 환자 중 14명(46.7% [95% CI: 28.3%, 65.7%])에서 완전 TMA 반응이 관찰되었다.

변형된 완전 TMA 반응 . 초기 평가 기간

- 완전 TMA 반응의 변형된 버전을 사용하여, 별도의 민감도 분석이 수행되었다. 이러한 변경은 베이스라인에 투석 중인 환자에게만 적용되었다(즉, 라불리주맙의 첫 투약 전 5일 이내에 투석을 필요로 한 환자). 이들 환자의 경우 혈청 크레아티닌의 베이스라인 이후 25% 이상 개선이 필요한 기준이 최소 4주 동안 유지된 베이스라인 이후 투석 상태의 변화(베이스라인에 투석이 필요한 상태에서 더 이상 투석이 필요하지 않은 상태로의 변화)로 대체되었다. 나머지 모든 환자에 대한 완전 TMA 반응의 기준은 동일하게 유지되었다.
- 초기 평가 기간 동안, 변형된 완전 TMA 반응이 56명의 FAS 환자 중 32명에서 관찰되었다(57.1%; 95% CI: 43.3%, 71.0%). 총 47명의 환자가 혈소판 수 정상화를 달성했고, 43명 환자는 LDH 정상화를 달성했으며, 35명 환자는 신기능 개선을 달성했다.
- PP 집합에서는, 초기 평가 기간 동안, 변형된 완전 TMA 반응이 44명 환자 중 24명에서 관찰되었다(54.5%; 95% CI: 38.7%, 70.4%) (ALXN1210-aHUS-311 CSR Section 11.4.1.1.3). 총 39명의 환자가 혈소판 수 정상화를 달성했고, 34명 환자는 LDH 정상화를 달성했으며, 27명 환자는 신기능 개선을 달성했다.

Data Cutoff 까지 변형된 완전 TMA 반응

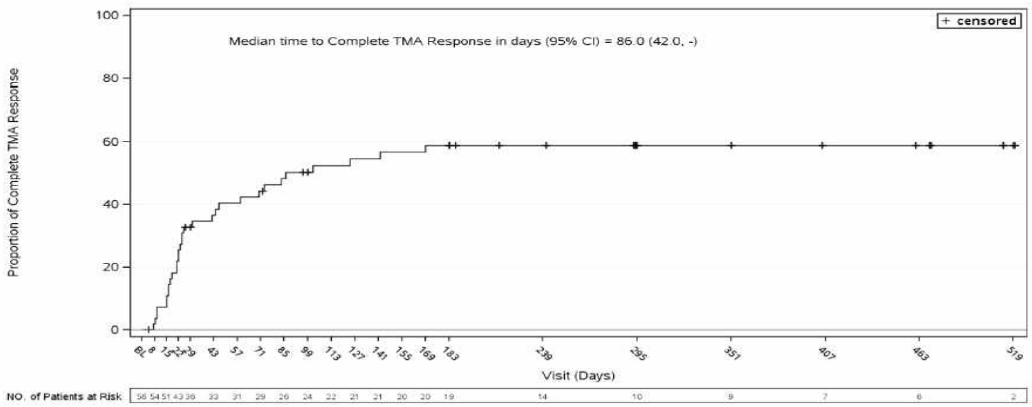
- 자료 절단일까지, 변형된 완전 TMA 반응이 56명의 FAS 환자 중 33명(58.9%; 95% CI: 45.2%, 72.7%) 에서 관찰되었다. 총 48명의 환자가 혈소판 수 정상화를 달성했고, 44명 환자는 LDH 정상화를 달성했으며, 35명 환자는 신기능 개선을 달성했다.
- PP 집합에서는, Data Cutoff 까지 44명의 환자 중 25명에서 변형된 완전 TMA 반응이 관찰되었다(56.8%; 95% CI: 41.0%, 72.6%). 총 40명의 환자가 혈소판 수 정상화를 달성했고, 35명 환자는 LDH 정상화를 달성했으며, 27명 환자는 신기능 개선을 달성했다.

이차 유효성 결과

완전 TMA 반응 달성까지 시간

- Data cutoff 까지, 완전 TMA 반응은 중앙값 86일 시점에 달성되었으며 빠르면 라불리주맙의 첫 투여 후 7일에 발생했다(그림 3). 가장 늦은 반응은 169일에 관찰되었으며, 이는 초기 평가 기간 이후 확증되었기 때문에(최소 28일 동안 반응 요소 유지), 초기 평가 기간에 대한 일차 분석에는 포함되지 않았다.

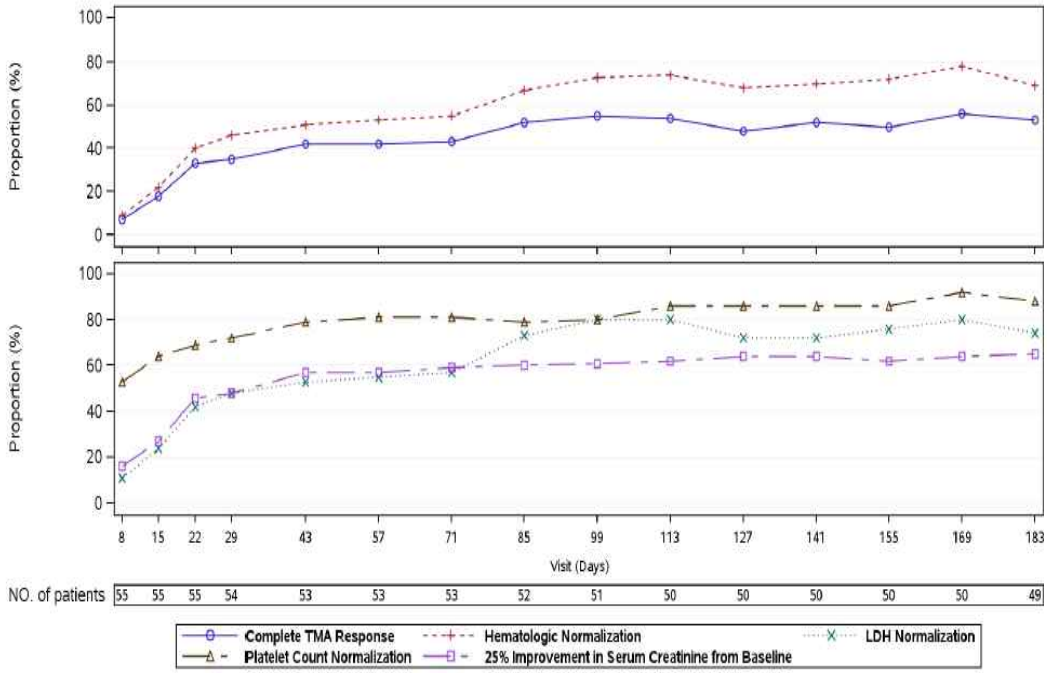
Figure 3: Study ALXN1210-aHUS-311 Time to Complete TMA Response – Kaplan-Meier Cumulative Distribution Curves (Full Analysis Set)



시간에 따른 완전 TMA 반응

· 초기 평가 기간 중 완전 TMA 반응을 달성한 30명의 환자가 제141일 방문까지 달성했으며 빠르면 제8일 방문까지 달성하였다(그림 4). 완전 TMA 반응 달성까지 시간의 중앙값(86일) 이후, 반응자 비율은 안정적이었다. 완전 TMA 반응을 달성한 후 일부 환자들은 일시적으로 모든 반응 요소가 계속해서 충족되지 않는 기간을 겪었다.

Figure 4: Study ALXN1210-aHUS-311 Complete TMA Response, Hematologic Normalization, and Complete TMA Response Components Status Over Time (Full Analysis Set)



주: 완전 TMA 반응의 기준은 다음과 같다: 1) 혈소판 수의 정상화; 2) LDH의 정상화; 및 3) 혈청 크레아티닌의 베이스라인 이후 25% 이상 개선. 환자는 시점에 결과가 확증될 가능성이 있는 경우 특정 베이스라인 후 시점에 대한 분석에 포함되었다.

혈액학적 정상화

· 시험 ALXN1210-aHUS-311에서, 혈액학적 정상화는 혈소판 수의 정상화 및 LDH의 정상화를 포함하였다. 초기 평가 기간 동안, 혈액학적 정상화는 FAS의 56명 환자 중 41명(73.2% [95% CI: 60.7%, 85.7%])에서 관찰되었다(표 10 및 그림4).

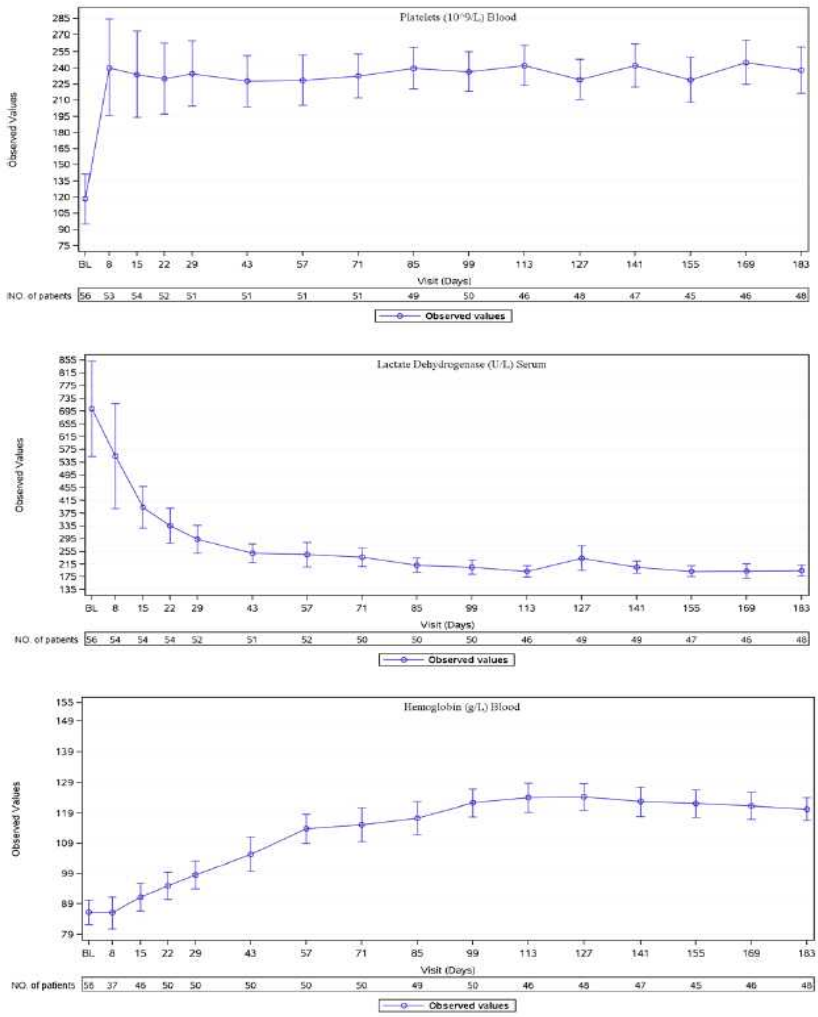
혈액학적 TMA 파라미터

· 평균(SD) 혈소판 수는 베이스라인에 118.52 (86.440) × 109/L에서 제8일에 240.34 (160.646) × 109/L로 라불리주맙 치료 시작 후 빠르게 개선되었으며, 초기 평가 기간의 이후 모든 방문에 227 × 109/L를 초과하여 유지되었다.

· 평균(SD) LDH 수치는 베이스라인에 702.38 (557.959) U/L에서 제8일에 554.31 (603.954) U/L로 감소되었으며 제29일에 293.27 (156.999) U/L로 더 감소되었다. 평균 LDH 값은 초기 평가 기간의 이후 모든 방문에 250 U/L 미만으로 유지되었다.

· 평균(SD) 헤모글로빈 수치는 베이스라인에 86.26 (14.866) g/L에서 제15일에 91.24 (15.397) g/L 및 제57일에 113.82 (17.086) g/L로 증가되었으며, 평균 수치는 초기 평가 기간의 이후 방문에 이 수준을 초과하여 유지되었다.

Figure 5: Study ALXN1210-aHUS-311 Platelets, LDH, and Hemoglobin Over Time During the Initial Evaluation Period (Full Analysis Set)



Note: Observed values: mean ± 95% CI.
Abbreviations: BL = baseline; CI = confidence interval; LDH = lactate dehydrogenase; NO. = number.

헤모글로빈 반응

- FAS의 56명 환자 중 40명이 헤모글로빈 반응을 달성하였다(즉, 확증 결과로 베이스라인 대비 헤모글로빈의 20 g/L 이상 증가).

투석 필요 여부 상태

- FAS에서 29 (51.8%)명 환자가 베이스라인에 투석을 받았다(즉, 첫 시험약 투여 전 5일 이내에 신장 투석을 받음). Data cutoff 자료 절단일까지, 이 29명 환자 중 17 (58.6%)명이 시험 중 투석을 중단했다.
- 시험 참여 시점에 투석을 받지 않은 27명의 환자 중, 20명이 계속해서 투석을 받지 않았고 7명은 치료 시작 후 투석을 시작했다; 이 7명의 환자 중 6명이 마지막 확보된 추적관찰 방문에 투석이 필요했다.

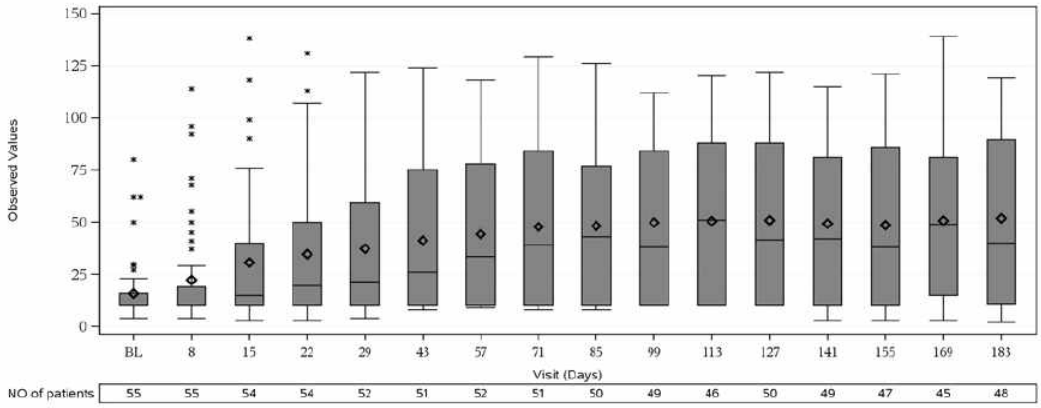
eGFR 수치 및 베이스라인 이후 변화

- eGFR로 평가된 신기능은 초기 평가 기간 동안 점진적으로 개선되었다(그림 6).
- 베이스라인에 평균 eGFR 값은 15.86 mL/min/1.73 m^2이었다. 제15일까지 개선이 관찰되었다(평균: 30.63 mL/min/1.73 m^2). 평균 eGFR은 제85일까지 48.20 mL/min/1.73 m^2

이고 초기 평가 기간 종료 시(제183일)에는 51.83 mL/min/1.73 m^2 였다.

· 신장 이식을 받은 8명 환자의 베이스라인 평균 eGFR 값은 14.81 mL/min/1.73 m2였다. 전체 집단과 유사하게, 제15일까지 개선이 관찰되었다(평균: 23.29 mL/min/1.73 m2). 평균 eGFR은 제85일까지 28.29 mL/min/1.73 m2 이고 초기 평가 기간 종료 시(제183일) 29.00 mL/min/1.73 m2 였다.

Figure 6: Study ALXN1210-aHUS-311 Observed Values of eGFR Over Time (Full Analysis Set)



만성 신질환 단계

· 대부분의 환자가 베이스라인에 CKD 단계 4 또는 5였다(표 11). 베이스라인 및 제183일 자료가 확보된 FAS에서 47명의 환자 중, 32 (68.1%)명 환자가 베이스라인 대비 CKD 단계의 개선을 나타냈다. 2명의 환자가 CKD 단계 악화를 경험했다. 이들 환자 중 1명이 베이스라인에 단계 4에서 제8일에 단계 5로 악화되어 제16일에 투석을 받았으며 초기 평가 기간 동안 단계 5로 유지되었다. 다른 환자는 베이스라인에 단계 4에서 제8일에 단계5로 악화되었고 초기 평가 기간 동안 단계 5로 유지되었다.

· 완전 TMA 반응 시점부터 제183일까지 CKD 단계의 개선으로 평가 시, 완전 TMA 반응을 경험한 30명의 환자 중 19명이 완전 TMA 반응을 달성한 후 지속적으로 개선된 신기능을 나타냈다.

Table 11: Study ALXN1210-aHUS-311 CKD Stage Shift From Baseline to End of Initial Evaluation Period (26 Weeks [Day 183]) (Full Analysis Set)

Baseline CKD Stage	Post-Baseline CKD Stage at Day 183 (N = 47)					
	1 n (%)	2 n (%)	3A n (%)	3B n (%)	4 n (%)	5 n (%)
1 (n = 0)	0	0	0	0	0	0
2 (n = 3)	2 (4.3)	1 (2.1)	0	0	0	0
3A (n = 1)	1 (2.1)	0	0	0	0	0
3B (n = 2)	2 (4.3)	0	0	0	0	0
4 (n = 7)	1 (2.1)	0	0	3 (6.4)	1 (2.1)	2 (4.3)
5 (n = 34)	6 (12.8)	6 (12.8)	3 (6.4)	3 (6.4)	5 (10.6)	11 (23.4)
Total	12 (25.5)	7 (14.9)	3 (6.4)	6 (12.8)	6 (12.8)	13 (27.7)

주: 어두운 음영은 베이스라인 대비 개선을 나타내며 밝은 음영은 베이스라인 대비 악화를 나타낸다. 베이스라인은 치료를 시작하기 전 마지막으로 이용 가능한 eGFR에 기초하여 도출되었다. 베이스라인 및 베이스라인 이후 방문에 하나 이상 수치를 가진 환자는 요약에 포함되었다. CKD 단계: 단계 1 eGRF ≥ 90 (정상); 단계 2 = eGFR 60 – 89; 단계 3A = eGFR 45 – 59; 단계 3B = eGFR 30 – 44; 단계 4 = eGFR 15 – 29; 단계 5: eGFR < 15 (투석 포함: 말기 단계).

삶의 질

· 51명의 FAS 환자에 대한 평균(SD) FACIT-피로 점수는 베이스라인에 24.03 (15.279)이

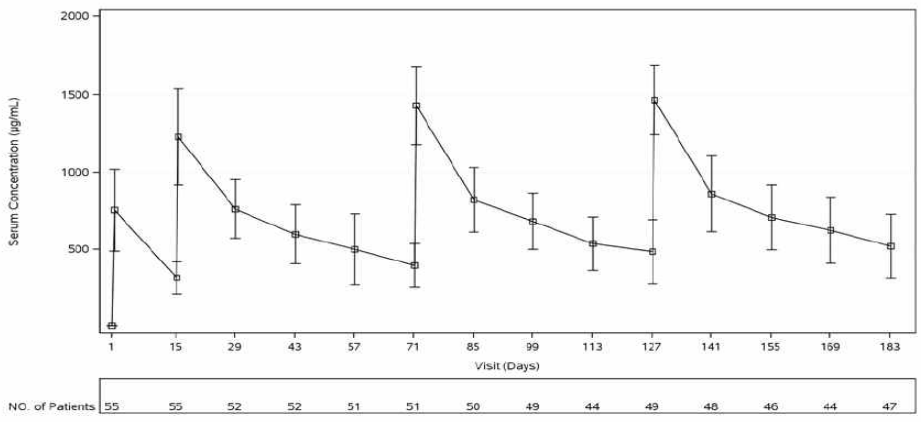
	었다(그림 7). 전체적으로, FAS의 환자는 초기 평가 기간 동안 시간이 지남에 따라 FACIT-피로 점수의 개선을 나타냈다. · 자료가 확보된 44명 환자 중 37 (84.1%)명에서, 임상적으로 유의미한 개선으로 간주되는 FACIT-피로 점수의 3점 이상 개선(Cella, 2002; Webster, 2003)이 관찰되었다. 이들 환자 모두 베이스라인부터 제29일까지 3점 개선을 나타냈다. · 전반적으로, 라불리주맙으로 치료 받은 환자는 초기 평가 기간 동안 시간이 지남에 따라 EQ-5D-3L의 개선을 나타냈다.
약동학결과	**용량 선정 근거** 집단-PK 평가는 체중이 라불리주맙 PK에 영향을 미쳐, 고체중 환자보다 저체중 환자의 노출이 높아지므로 체중 기반 투여의 필요성을 시사하였다. 약동학/PD 분석은 목표 역치(투여 간격 종료 시 농도(Ctrough > 175 ug/ml)를 초과하여 도달한 라불리주맙 농도가 거의 최대 PD 효과를 나타냄을 시사하였다. 각 3가지 체중 범주의 모든 PNH 환자 및 aHUS 환자에서 PK 역치를 유지하기에 충분한 최소 라불리주맙 용량(> 97.5% 환자로 정의)을 확인하였다. 이러한 라불리주맙의 체중-기반 투여 용법은 PNH 환자에서 즉각적이고, 완전하며, 지속적인 말단 보체 억제를 달성했으며 aHUS 환자에서도 동일할 것으로 예상되었다. 평균(SD) 라불리주맙 혈청 농도-시간 프로파일(선형 척도)이 그림 1에 제시되었다. **Figure 1: Mean (SD) Ravulizumab Serum Concentration, Linear Scale (Study ALXN1210-aHUS-311 PK/PD Analysis Set)**  Abbreviations: NO. = number; PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics 라불리주맙에 대한 약동학 파라미터가 부하 및 마지막 유지 용량에 대해 각각 표 3 및 표 4에 투여 간격에 따라 요약된다. 부하 용량 투여 후 평균(SD) 최대 관측 혈청 농도 (Cmax) 및 Ctrough 는 전체 환자에서 각각 754.3 (265.3) 및 313.2 (106.2) μg/mL였다. 라불리주맙의 마지막 유지 용량 투여 후, 평균(SD) Cmax 및 Ctrough 는 각각 1458.4 (256.2) 및 506.9 (215.5) μg/mL였다. 항정 상태 치료 혈청 농도는 체중-기반 유지 용량 투여 후 달성되었다 (표 5).

Table 3: Ravulizumab PK Parameters Following the First (Loading) Dose (Study ALXN1210-aHUS-311 PK/PD Analysis Set)

Parameter	Statistics	All Patients	≥ 40 to < 60 kg	≥ 60 to < 100 kg	≥ 100 kg
C_{max} (µg/mL)	n	52	12	35	5
	Mean (SD)	754.3 (265.3)	788.0 (163.1)	747.3 (296.6)	722.4 (266.9)
	CV%	35.2	20.7	39.7	36.9
	Median (min, max)	698.0 (174, 1830)	744.0 (500, 1070)	669.0 (174, 1830)	548.0 (502, 1040)
C_{trough} (µg/mL)	n	55	12	38	5
	Mean (SD)	313.2 (106.2)	342.5 (104.3)	311.4 (108.6)	256.4 (80.7)
	CV%	33.9	30.4	34.9	31.5
	Median (min, max)	301.0 (62, 729)	335.5 (187, 522)	299.0 (62, 729)	275.0 (167, 371)

Table 4: Ravulizumab PK Parameters Following the Final Maintenance Dose (Study ALXN1210-aHUS-311 PK/PD Analysis Set)

Parameter	Statistics	All Patients	≥ 40 to < 60 kg	≥ 60 to < 100 kg	≥ 100 kg
C_{max} (µg/mL)	n	46	18	26	2
	Mean (SD)	1458.4 (256.2)	1540.6 (218.5)	1406.8 (278.5)	1390.0 (NA)
	CV%	17.6	14.2	19.8	NA
	Median (min, max)	1465.0 (586, 1980)	1490.0 (1150, 1980)	1470.0 (586,1890)	1390.0 (1350, 1430)
C_{trough} (µg/mL)	n	46	18	26	2
	Mean (SD)	506.9 (215.5)	564.8 (227.4)	469.5 (210.8)	472.0 (NA)
	CV%	42.5	40.3	44.9	NA
	Median (min, max)	506.5 (87, 1100)	550.5 (87, 1100)	479.0 (91, 853)	472.0 (451, 493)

Abbreviations: C_{max} = maximum observed serum concentration; C_{trough} = concentration at the end of the dosage interval; CV = coefficient of variation; max = maximum; min = minimum; NA = not applicable; PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics

Table 5: Assessment of Ravulizumab PK Steady-State Attainment (Study ALXN1210-aHUS-311 PK/PD Analysis Set)

Steady State Attainment	N[a]	Body Weight Group	Slope	Lower 95% CI	Upper 95% CI	Steady State Reached
Days 15, 71, 127, 183	6	≥ 40 to < 60 kg	0.00030947	-0.00023611	0.00085506	Yes
Days 15, 71, 127, 183	20	≥ 60 to < 100 kg	0.00014710	-0.00003769	0.00033190	Yes
Days 15, 71, 127, 183	1	≥ 100 kg	0.00024940	-0.00041391	0.00091272	Yes
Days 71, 127, 183	27	Pooled	0.00026939	-0.00005794	0.00059671	Yes

[a] Steady-state assessment was conducted only with patients who remained in the same weight group throughout the study.

Abbreviations: CI = confidence interval; PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics

혈청 유리 C5농도-시간 프로파일의 박스 플롯을 제시한다. 라불리주맙 치료는 전체 치료 기간 동안 체중-기반 투여로 즉각적이고, 완전하며, 지속적인 말단 보체 억제를 유발했다(그림 2).

ADA 검체는 제1, 71, 127 및 183일 투여 전에 수집되었다. 1명 환자에서 ADA에 대해 일시적인 투여후 발생한 양성 결과가 관찰되었으며, 역가는 낮았고, Nab는 없었으며, PK, PD, 안전성 또는 유효성에 대한 뚜렷한 영향도 없었다.

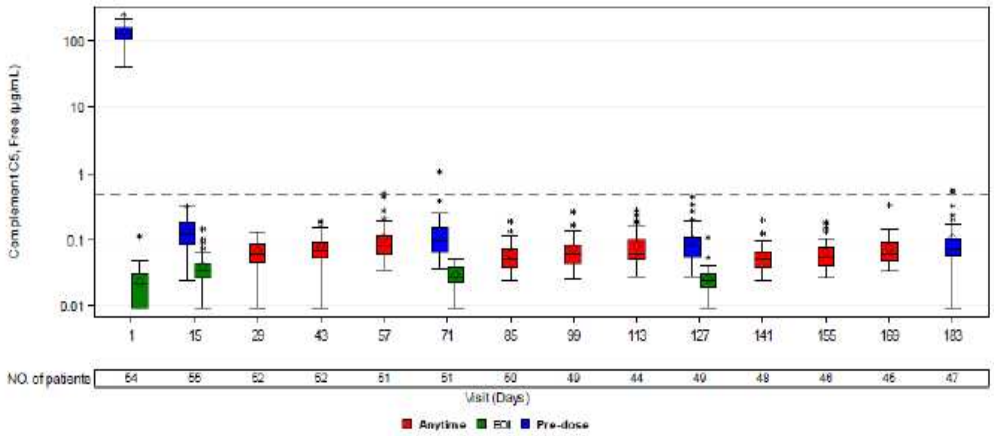
	Figure 2: Serum Free C5 Concentration-Time Profiles (Study ALXN1210-aHUS-311 PK/PD Analysis Set) 
안전성결과	**이상반응** *모든 AE는 달리 언급되지 않는 한, TEAE이었다. ・두 시험에서 73명(98.6%)의 환자가 적어도 1가지의 AE가 있었다. AE의 대다수(84.7%)는 중증도가 Grade 1 또는 2이었다. 28명(37.8%)의 환자에게 시험자에 의해 시험약과 관련이 있는 것으로 간주된 AE가 있었다. AE로 인한 시험약 중지는 환자 1명(1.4%)에서 발생하였다. 38명(51.4%)의 환자가 중대한 이상반응(SAE)을 보고하였다. 5명(6.8%)의 환자에게 시험자에 의해 시험약과 관련이 있는 것으로 간주된 SAE가 있었다. 4명(5.4%)의 환자에게 시험약 중단 및 환자의 시험 중도탈락을 초래한 SAE가 발생하였다. 3명(4.1%)의 환자가 시험자에 의해 시험약과 관련이 없는 것으로 간주된 AE로 인한 사망을 보고하였다. 또한, 환자 1명은 치료전 AE로 인해 사망하였다. 수막구균성 감염 사건은 보고되지 않았다. **흔한 이상반응** ・가장 흔히 보고된 AE는 두통(36.2%; 21명)이었고, 노출-보정 비율은 71.8 events/100 PY이었다. 모든 환자의 20% 이상에서 보고된 기타 AE는 설사(31.0%; 18명), 구토(25.9%; 15명), 고혈압(22.0%; 17명), 오심 및 발열(각각 20.3%; 15명)이었다(표 10). ・성인 에쿨리주맙 시험 C10-004에서는 두통, 설사, 말초 부종, 및 기침이 가장 흔한(환자의 ≥ 20%) AE로 보고되었다(Fakhouri, 2016). ・ALXN1210-aHUS-311 시험에서 자료 마감일까지 이용 가능한 모든 연장 기간 자료를 분석한 결과, AE의 노출-보정 비율은 시간이 경과함에 따라 감소하였다. **사망** ・전체적으로, ALXN1210-aHUS-311 시험에 4명의 사망자가 보고되었으며 모든 사망은 시험자에 의해 시험약과 관련이 없는 것으로 간주되었다.

Table 9: Overview of All Treatment-Emergent Adverse Events and Serious Adverse Events (Safety Set)

Variables	ALXN1210-aHUS-311 (N = 58) (PY = 46.3)		ALXN1210-aHUS-312 (N = 16) (PY = 6.6)		Total (N = 74) (PY = 52.9)	
	n (%)	E (rate)	n (%)	E (rate)	n (%)	E (rate)
Any TEAE	58 (100.0)	818 (1767.5)	15 (93.8)	162 (2442.0)	73 (98.6)	980 (1852.0)
Related TEAE	20 (34.5)	58 (125.3)	8 (50.0)	22 (331.6)	28 (37.8)	80 (151.2)
Unrelated TEAE	58 (100.0)	760 (1642.2)	15 (93.8)	140 (2110.4)	73 (98.6)	900 (1700.9)
Grade 1	54 (93.1)	454 (981.0)	13 (81.3)	120 (1808.9)	67 (90.5)	574 (1084.8)
Grade 2	46 (79.3)	223 (481.8)	11 (68.8)	33 (497.5)	57 (77.0)	256 (483.8)
Grade 3	31 (53.4)	116 (250.6)	3 (18.8)	8 (120.6)	34 (45.9)	124 (234.3)
Grade 4	14 (24.1)	22 (47.5)	1 (6.3)	1 (15.1)	15 (20.3)	23 (43.5)
Grade 5	3 (5.2)	3 (6.5)	0	0	3 (4.1)	3 (5.7)
TEAE leading to study drug interruption	0	0	1 (6.3)	1 (15.1)	1 (1.4)	1 (1.9)
TEAE leading to study drug discontinuation	3 (5.2)	3 (6.5)	1 (6.3)	2 (30.1)	4 (5.4)	5 (9.4)
TEAE leading to study discontinuation	3 (5.2)	3 (6.5)	1 (6.3)	2 (30.1)	4 (5.4)	5 (9.4)
Any serious TEAE (SAE)	30 (51.7)	71 (153.4)	8 (50.0)	13 (196.0)	38 (51.4)	84 (158.7)
Related SAE	2 (3.4)	2 (4.3)	3 (18.8)	4 (60.3)	5 (6.8)	6 (11.3)
Unrelated SAE	29 (50.0)	69 (149.1)	8 (50.0)	9 (135.7)	37 (50.0)	78 (147.4)
SAE leading to study drug interruption	0	0	0	0	0	0
SAE leading to study drug discontinuation	3 (5.2)	3 (6.5)	1 (6.3)	2 (30.1)	4 (5.4)	5 (9.4)
SAE leading to study discontinuation	3 (5.2)	3 (6.5)	1 (6.3)	2 (30.1)	4 (5.4)	5 (9.4)
TEAE leading to death[a]	3 (5.2)	NA	0	NA	3 (4.1)	NA

Table 10: Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in ≥ 10% of Patients by MedDRA System Organ Class and Preferred Term, by Study (Safety Set)

SOC Preferred Term	ALXN1210-aHUS-311 (N = 58) (PY = 46.3)		ALXN1210-aHUS-312 (N = 16) (PY = 6.6)		Total (N = 74) (PY = 52.9)	
	n (%)	E (rate)	n (%)	E (rate)	n (%)	E (rate)
Patients with TEAEs	48 (82.8)	264 (570.4)	12 (75.0)	76 (1145.6)	60 (81.1)	340 (642.5)
Blood and lymphatic system disorders						
Anaemia	8 (13.8)	8 (17.3)	2 (12.5)	3 (45.2)	10 (13.5)	11 (20.8)
Gastrointestinal disorders						
Diarrhoea	18 (31.0)	24 (51.9)	3 (18.8)	4 (60.3)	21 (28.4)	28 (52.9)
Vomiting	15 (25.9)	18 (38.9)	4 (25.0)	17 (256.3)	19 (25.7)	35 (66.1)
Nausea	13 (22.4)	16 (34.6)	2 (12.5)	3 (45.2)	15 (20.3)	19 (35.9)
Constipation	8 (13.8)	10 (21.6)	4 (25.0)	6 (90.4)	12 (16.2)	16 (30.2)
Abdominal pain	7 (12.1)	10 (21.6)	2 (12.5)	4 (60.3)	9 (12.2)	14 (26.5)
General disorders and administration site conditions						
Pyrexia	10 (17.2)	11 (23.8)	5 (31.3)	15 (226.1)	15 (20.3)	26 (49.1)
Oedema peripheral	9 (15.5)	13 (28.1)	0	0	9 (12.2)	13 (24.6)
Fatigue	7 (12.1)	8 (17.3)	1 (6.3)	1 (15.1)	8 (10.8)	9 (17.0)
Infections and infestations						
Nasopharyngitis	8 (13.8)	12 (25.9)	3 (18.8)	4 (60.3)	11 (14.9)	16 (30.2)
Urinary tract infection	10 (17.2)	21 (45.4)	1 (6.3)	1 (15.1)	11 (14.9)	22 (41.6)
Metabolism and nutrition disorders						
Hypokalaemia	9 (15.5)	18 (38.9)	0	0	9 (12.2)	18 (34.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders						
Arthralgia	10 (17.2)	12 (25.9)	1 (6.3)	1 (15.1)	11 (14.9)	13 (24.6)
Nervous system disorders						
Headache	21 (36.2)	28 (60.5)	4 (25.0)	10 (150.7)	25 (33.8)	38 (71.8)
Psychiatric disorders						
Anxiety	8 (13.8)	12 (25.9)	0	0	8 (10.8)	12 (22.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders						
Dyspnoea	10 (17.2)	13 (28.1)	2 (12.5)	2 (30.1)	12 (16.2)	15 (28.3)
Cough	10 (17.2)	10 (21.6)	0	0	10 (13.5)	10 (18.9)
Vascular disorders						
Hypertension	13 (22.4)	20 (43.2)	4 (25.0)	5 (75.4)	17 (23.0)	25 (47.2)

중대한 이상반응

- ALXN1210-aHUS-311에서 30명(51.7%)의 환자가 적어도 1가지의 SAE가 있었다 (표 11). SAE는 SOC 감염(Infections and infestations)에서 가장 빈번히 보고되었다(11명 [19%]). 가장 빈번히 보고된 SAE는 고혈압(5.2%; 3명)이었고, 이 집단에서 신장 질환의 결과로 예상된 것이었다. 수막구균성 감염은 보고되지 않았다.
- 이 환자 집단에서 라불리주맙의 SAE 프로파일은 에쿨리주맙와 유사하였다(수막구균성 감염은 보고되지 않았다).
- 에쿨리주맙 시험 C10-004 (Fakhouri, 2016)에서, SAE는 41명의 성인 환자 중 18명(44%)에서 보고되었으며, 이 중 2명은 수막구균성 감염이 있었다. 에쿨리주맙 시험 C10-003 (Fakhouri, 2016)에서, SAE는 22명의 소아 환자 중 13명(59%)에서 보고되었다.
- ALXN1210-aHUS-311 시험에서 자료 마감일까지 이용 가능한 모든 연장 기간 자료를 분석한 결과, SAE의 노출-보정 비율은 시간이 경과함에 따라 감소하였다.

Table 11: Serious Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term, by Study (Safety Set)

SOC Preferred Term	ALXN1210-aHUS-311 (N = 58) (PY = 46.3)		ALXN1210-aHUS-312 (N = 16) (PY = 6.6)		Total (N = 74) (PY =52.9)	
	n (%)	E (rate)	n (%)	E (rate)	n (%)	E (rate)
Patients with at least 1 serious TEAE	30 (51.7)	71 (153.4)	8 (50.0)	13 (196.0)	38 (51.4)	84 (158.7)
Blood and lymphatic system disorders	**6 (10.3)**	**6 (13.0)**	**1 (6.3)**	**1 (15.1)**	**7 (9.5)**	**7 (13.2)**
Atypical haemolytic uraemic syndrome	2 (3.4)	2 (4.3)	0	0	2 (2.7)	2 (3.8)
Anaemia	0	0	1 (6.3)	1 (15.1)	1 (1.4)	1 (1.9)
Autoimmune haemolytic anaemia	1 (1.7)	1 (2.2)	0	0	1 (1.4)	1 (1.9)
Febrile neutropenia	1 (1.7)	1 (2.2)	0	0	1 (1.4)	1 (1.9)
Immune thrombocytopenic purpura	1 (1.7)	1 (2.2)	0	0	1 (1.4)	1 (1.9)
Thrombocytopenia	1 (1.7)	1 (2.2)	0	0	1 (1.4)	1 (1.9)
Ear and labyrinth disorders	**1 (1.7)**	**1 (2.2)**	**0**	**0**	**1 (1.4)**	**1 (1.9)**
Vertigo positional	1 (1.7)	1 (2.2)	0	0	1 (1.4)	1 (1.9)
Eye disorders	**1 (1.7)**	**1 (2.2)**	**0**	**0**	**1 (1.4)**	**1 (1.9)**
Vitreous haemorrhage	1 (1.7)	1 (2.2)	0	0	1 (1.4)	1 (1.9)
Gastrointestinal disorders	**4 (6.9)**	**5 (10.8)**	**3 (18.8)**	**3 (45.2)**	**7 (9.5)**	**8 (15.1)**
Abdominal pain	1 (1.7)	2 (4.3)	2 (12.5)	2 (30.1)	3 (4.1)	4 (7.6)
Diarrhoea	1 (1.7)	1 (2.2)	0	0	1 (1.4)	1 (1.9)
Lower gastrointestinal haemorrhage	1 (1.7)	1 (2.2)	0	0	1 (1.4)	1 (1.9)
Pancreatitis	0	0	1 (6.3)	1 (15.1)	1 (1.4)	1 (1.9)
Toothache	1 (1.7)	1 (2.2)	0	0	1 (1.4)	1 (1.9)
General disorders and administration site conditions	**0**	**0**	**1 (6.3)**	**1 (15.1)**	**1 (1.4)**	**1 (1.9)**
Pyrexia	0	0	1 (6.3)	1 (15.1)	1 (1.4)	1 (1.9)
Immune system disorders	**2 (3.4)**	**2 (4.3)**	**0**	**0**	**2 (2.7)**	**2 (3.8)**
Hypersensitivity	1 (1.7)	1 (2.2)	0	0	1 (1.4)	1 (1.9)
Kidney transplant rejection	1 (1.7)	1 (2.2)	0	0	1 (1.4)	1 (1.9)
Infections and infestations	**11 (19.0)**	**18 (38.9)**	**4 (25.0)**	**5 (75.4)**	**15 (20.3)**	**23 (43.5)**
Pneumonia	3 (5.2)	3 (6.5)	0	0	3 (4.1)	3 (5.7)
Escherichia pyelonephritis	1 (1.7)	1 (2.2)	1 (6.3)	1 (15.1)	2 (2.7)	2 (3.8)
Septic shock	2 (3.4)	2 (4.3)	0	0	2 (2.7)	2 (3.8)
Urinary tract infection	2 (3.4)	4 (8.6)	0	0	2 (2.7)	4 (7.6)
Cytomegalovirus enteritis	0	0	1 (6.3)	1 (15.1)	1 (1.4)	1 (1.9)
Device related infection	1 (1.7)	1 (2.2)	0	0	1 (1.4)	1 (1.9)
Escherichia bacteraemia	0	0	1 (6.3)	1 (15.1)	1 (1.4)	1 (1.9)
Fungaemia	1 (1.7)	1 (2.2)	0	0	1 (1.4)	1 (1.9)
Gastroenteritis rotavirus	0	0	1 (6.3)	1 (15.1)	1 (1.4)	1 (1.9)
Gastrointestinal infection	1 (1.7)	1 (2.2)	0	0	1 (1.4)	1 (1.9)
Infectious colitis	1 (1.7)	1 (2.2)	0	0	1 (1.4)	1 (1.9)
Peritonitis bacterial	1 (1.7)	1 (2.2)	0	0	1 (1.4)	1 (1.9)
Pharyngitis	1 (1.7)	1 (2.2)	0	0	1 (1.4)	1 (1.9)
Sepsis	1 (1.7)	1 (2.2)	0	0	1 (1.4)	1 (1.9)
Sinusitis	1 (1.7)	1 (2.2)	0	0	1 (1.4)	1 (1.9)
Viral infection	0	0	1 (6.3)	1 (15.1)	1 (1.4)	1 (1.9)
Vascular disorders	**6 (10.3)**	**11 (23.8)**	**2 (12.5)**	**2 (30.1)**	**8 (10.8)**	**13 (24.6)**
Hypertension	3 (5.2)	5 (10.8)	1 (6.3)	1 (15.1)	4 (5.4)	6 (11.3)
Hypertensive crisis	1 (1.7)	1 (2.2)	1 (6.3)	1 (15.1)	2 (2.7)	2 (3.8)
Malignant hypertension	2 (3.4)	5 (10.8)	0	0	2 (2.7)	5 (9.4)

치료 중단을 초래한 이상반응

· ALXN1210-aHUS-311 시험에서, 3명(5.2%)의 환자가 SAE로 인해 시험약을 중단하고 시험을 중단하였다. 환자(0034-602) 1명(1.7%)은 혈장 교환이 필요한, 자가면역성 용혈성 빈혈이 있었다. 혈장 교환과 혈장 주입은 임상시험계획서에서 금지되었기 때문에, 환자는 시험을 중단하였으나 이는 시험약과 관련이 없는 것으로 간주되었다. 환자(0738-602) 1명(1.7%)은 면역성 혈소판감소성 자반증(축어(verbatim): 면역-매개성 혈소판감소증)이 있었으며 이는 이 보고서의 자료 마감 시점에 해결 중이었고 시험자에 의해 시험약과 관련 가능성이 있는 것으로 간주되었다. 환자(0573-602) 1명(1.7%)은 두개강내 출혈이 있었으며, 이는 시험약과 관련이 없는 것으로 간주되었다.

주입 반응

· 주입-관련 반응은 2명(3.4%)의 환자에 대해 보고되었고, 주입 중지를 초래하지 않았으며 시험 중 해결되었다. 7명의 환자가 시험약의 주입 중 중대하지 않은 AE이었다.

· 주입 중지가 필요한 AE가 1건만 있었기 때문에 주입 반응은 안전성 문제로 간주되지 않았으며, 모든 경우에, 완전한 주입이 이루어졌다.

Table 12: Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation by MedDRA System Organ Class and Preferred Term, by Study (Safety Set)

SOC Preferred Term	ALXN1210-aHUS-311 (N = 58) (PY = 46.3)		ALXN1210-aHUS-312 (N = 16) (PY = 6.6)		Total (N = 74) (PY = 52.9)	
	n (%)	E (rate)	n (%)	E (rate)	n (%)	E (rate)
Patients with at least 1 TEAE leading to study drug discontinuation	3 (5.2)	3 (6.5)	1 (6.3)	2 (30.1)	4 (5.4)	5 (9.4)
Blood and lymphatic system disorders	2 (3.4)	2 (4.3)	1 (6.3)	1 (15.1)	3 (4.1)	3 (5.7)
Anaemia	0	0	1 (6.3)	1 (15.1)	1 (1.4)	1 (1.9)
Autoimmune haemolytic anaemia	1 (1.7)	1 (2.2)	0	0	1 (1.4)	1 (1.9)
Immune thrombocytopenic purpura	1 (1.7)	1 (2.2)	0	0	1 (1.4)	1 (1.9)
Nervous system disorders	1 (1.7)	1 (2.2)	0	0	1 (1.4)	1 (1.9)
Haemorrhage intracranial	1 (1.7)	1 (2.2)	0	0	1 (1.4)	1 (1.9)
Vascular disorders	0	0	1 (6.3)	1 (15.1)	1 (1.4)	1 (1.9)
Hypertensive crisis	0	0	1 (6.3)	1 (15.1)	1 (1.4)	1 (1.9)

임상 실험실 평가

· 질병의 발병기전과 일관되게, 베이스라인에서, 대부분의 환자는 헤모글로빈 수준과 혈소판 수가 낮았으며, LDH, 혈청 크레아티닌, eGFR 및 뇨단백이 증가하였다. 많은 환자에서, 이들 수치 및 다른 실험실 파라미터는 라불리주맙 투여로 개선되었다.

· 혈액학 및 응고 파라미터, 간기능 검사 파라미터(알라닌 아미노전이효소, 아스파라진산 아미노전이효소, 빌리루빈, 알칼리성 인산분해효소, 및 감마 글루타밀 전이효소) 등 기타 임상 화학 파라미터는 시간 경과에 따라 라불리주맙의 치료와 관련된 안전성 문제나 질병의 악화를 나타내는, 임상적으로 중요한 변화를 보이지 않았다.

임상적으로 유의한 실험실 검사 이상

· ALXN1210-aHUS-311 시험에서, 환자(0558-601) 1명은 SAE로 간주된 Grade 4의 저칼륨혈증과 중대하지 않은 Grade 4의 AE인 저칼슘혈증이 있었다. SAE는 시험자에 의해 시험약과 관련이 없는 것으로 간주되었다.

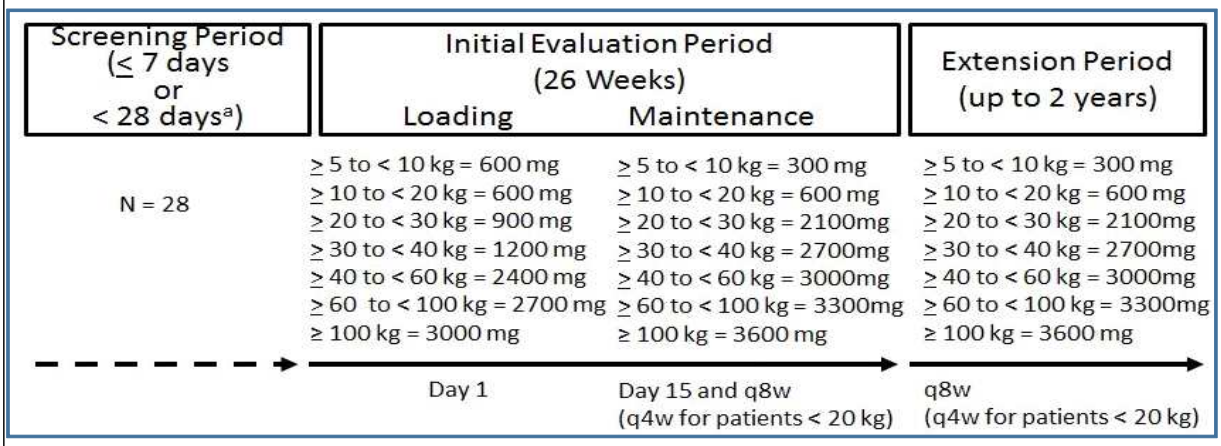
활력징후

	・평균 체온, 평균 심박수, 평균 호흡수, 및 평균 산소포화도의 베이스라인 대비 변화는 라불리주맙을 투여받은 성인 환자에서 시간 경과별로 임상적으로 유의한 경향을 나타내지 않았다. **심전도** ・ECG는 스크리닝, 제57일, 및 제183일에 수집되었다. 정상 베이스라인 또는 비정상(임상적으로 유의하지 않음) 베이스라인 ECG에서 임상적으로 유의한 비정상 ECG로의 변화는 없었다. **면역원성** ・두 시험에서, 면역원성 평가는 제1일, 제71일, 제127일, 및 제183일 또는 조기 종료 방문에서 수행되었다. ・18명(31.6%)의 환자가 베이스라인(치료전) 시 ADA 양성 반응을 보인 반면, 치료후(post-treatment) 동안, 2개의 ADA 양성 샘플이 관찰되었다. 2개의 치료후 ADA 양성 샘플 중 하나는 베이스라인에서 ADA 양성 샘플을 가진 환자에서 발생한 것이었다. 한 명의 환자는 제68일에 일시적인 ADA 양성 반응을 보였으나 PK/PD, 안전성, 또는 유효성에 대한 명백한 영향은 없었다.
결론	・일차평가변수인 완전 TMA 반응에서 26주 초기 평가 기간 중 56명 중 30명(53.6%) 환자가 완전 TMA 반응에 도달하였고, 완전 TMA 반응 달성까지 시간 중앙값 86일 시점에 달성되었다는 점에서 유효성이 인정됨. ・Data cutoff 까지, FAS의 56명 환자 중 31명(55.4%)에서 완전 TMA 반응이 유지되고 혈소판 정상화(85.7%/48명), LDH 정상화(78.6%/44명), 신기능 개선(58.9%/33명)이 확인됨으로 이 약의 효과가 확인됨. ・보체 억제제 치료력이 없는 성인 aHUS 환자에서 라불리주맙의 체중 기반 투여 용법을 시작한 후, 항정 상태 치료 약물 혈청 농도에 도달했으며 이는 26주 치료 기간 동안 유지되었고, 첫 라불리주맙 주입 종료 시 즉각적이고 완전한 혈청 C5(말단 보체) 억제(혈청 유리 C5 농도< 0.5 μg/mL)가 관찰되었으며 이는 전체 26주 치료 기간 동안 지속되었음. ・혈액학적 TMA 파라미터: 평균(SD)혈소판 수 증가, LDH 수치 감소, 헤모글로빈 수치 증가로 개선 효과를 보였음. ・eGFR로 평가된 신기능은 초기 평가 기간 동안 점진적으로 개선되었고, 완전 TMA 반응 시점부터 제183일까지 CKD 단계의 개선으로 평가 시, 완전 TMA 반응을 경험한 30명의 환자 중 19명이 완전 TMA 반응을 달성한 후 지속적으로 개선된 신기능을 나타냈다. ・심각한 새로운 안전성 문제는 확인되지 않았고, 이상반응은 그 유형, 빈도 및 중증도에서 다른 임상시험에서 관찰된 것과 유사하였음. ・가장 흔한 약물이상반응으로 두통(33.8%/25명), 설사(28.4%/21명), 구토(25.7%/19명), 고혈압(23.0%/17명), 오심 및 발열(각각 20.3%/15명)이었음. ・가장 빈번히 보고된 SAE는 SOC 감염(Infections and infestations)(19%/11명), 고혈압(5.2%/3명)이었음.
검토의견	・aHUS는 희귀질환으로 환자수가 적고, 위약과의 비교가 아니더라고 유효성 평가변수(완전 TMA 반응)가 즉각적인 반응을 보이는 점과 치료경력이 없는 중증환자군으로 위약 투여에 대한 윤리적인 문제로 단일군으로 3상을 진행하였음.

	・일차 유효성 평가인 완전 TMA 반응결과, 26주 초기 평가 기간 중 56명 중 30명(53.6%) 환자가 완전 TMA 반응에 도달하였고, 혈소판 정상화: 83.9%/47명, LDH 정상화: 76.8%/43명, 신기능 개선(혈청 크레아티닌의 베이스라인 이후 25% 이상 감소로 정의): 58.9%/33명으로 개선 효과를 보였음. ・Data cutoff까지, FAS의 56명 환자 중 31명(55.4%)에서 완전 TMA 반응이 관찰되었음. ・혈청 C5(말단 보체)의 즉각적인 완전 억제가 관찰되었고, 전체 26주 초기 평가 기간 동안 지속되었음. ・결론적으로 aHUS에서 라불리주맙 치료 후 일차 유효성 평가지표인 완전 TMA 반응이 치료 1일부터 빠르게 나타나고 유지된다는 점과 약동학 및 C5 보체 억제의 즉각적인 반응이 이 약의 유효성을 입증하였음. ・aHUS가 있는 55명의 성인 환자에서 라불리주맙의 평균(SD) 말단 소실 반감기는 53.7(16.7)일이었음. ・aHUS 시험의 안전성 자료에 근거하여, 라불리주맙은 aHUS를 보이는 성인 환자 모두에서 수용 가능한 안전성 프로필을 보였고 내약성이 우수하였음. 이들 시험에서 라불리주맙의 안전성 프로필은 PNH 프로그램에서 확립된 라불리주맙의 안전성 프로필과 일치하였음.

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
2. [ALXN1210-aHUS-312] 비정형 용혈성 요독 증후군(aHUS)이 있는 보완 억제제 치료 경험이 없고, 혈소판 감소증, 용혈 및 신장애가 특징인 TMA의 증거가 있는 소아 환자에서 라불리주맙의 안전성과 유효성을 평가하기 위한 단일군 임상시험				
3b 임상시험	코호트 1: TMA 증거가 있으며 보체 억제제 치료력이 없는 체중 5 kg 이상의 환자(18세 미만) 코호트 2: 문서화된 aHUS가 있으며 에쿨리주맙-치료력이 있는 소아 환자(12 - <18세) 등록환자수: 21명 FAS분석군: 18 명 안전성군: 21명 코호트 2: FAS분석군: 10 명 안전성군: 10명	체중 기반 유지 용량 q4w(< 20kg) 및 q8w(≥ 20kg) On Day 1: ≥ 5 to < 10 kg: 600 mg ≥ 10 to < 20 kg: 600 mg ≥ 20 to < 30 kg: 900 mg ≥ 30 to < 40 kg: 1200 mg ≥ 40 to < 60 kg: 2400 mg ≥ 60 to < 100 kg: 2700 mg ≥ 100 kg: 3000 mg On Day 15 and q8w thereafter: ≥ 5 to < 10 kg: 300 mg ≥ 10 to < 20 kg: 600 mg ≥ 20 to < 30 kg: 2100 mg ≥ 30 to < 40 kg: 2700 mg ≥ 40 to < 60 kg: 3000 mg ≥ 60 to < 100 kg: 3300 mg ≥ 100 kg: 3600 mg (q4w for patients < 20 kg)	일차 평가변수: 완전 TMA 반응 이차 평가변수: 유리 C5, 혈액학적 파라미터(LDH 및 혈소판 수), eGFR 및 CKD, QoL 척도. 안전성 평가	**일차평가변수** ・완전 TMA 반응: - 26주 초기 평가 기간 중 14명 중 10명(71.4%) 환자가 완전 TMA 반응에 도달 - 혈소판 정상화: 92.6%/13명, LDH 정상화: 85.7%/12명, 신기능 개선(혈청 크레아티닌의 베이스라인 이후 25% 이상 감소로 정의): 78.6%/11명 **이차평가변수** - 초기 평가 기간 동안 완전 TMA 반응 달성까지 시간의 중앙값은 30일이었음 - 보체 억제제 치료력이 없는 성인 환자에서 라불리주맙 체중-기반 투여 용법을 시작한 후, 라불리주맙의 항정 상태 치료 혈청 농도에 도달 - 혈청 C5(말단 보체)의 즉각적인 완전 억제가 관찰되었고, 전체 26주 초기 평가 기간 동안 지속 - 혈액학적 TMA 파라미터: 평균(SD)혈소판 수 증가, LDH 수치 감소, 헤모글로빈 수치 증가로 개선 효과

				- 신가능 (eGFR 수치 및 CKD 단계) 개선 - 삶의 질 개선 **안전성** - 가장 흔한 약물이상반응 보고: 두통(25.0%/4명), 설사(18.8%/3명), 구토(25.0%/4명), 고혈압(25.0%/4명), 발열(31.3%/5명) - 8명(50.0%)의 환자가 적어도 1가지의 SAE가 있었음. 가장 빈번히 보고된 SAE는 SOC 감염(Infections and infestations)(25.0%/4명)



환자집단	시험 ALXN1210-aHUS-312은 생후부터 18세 미만의 소아 환자를 등록했다. 시험 ALXN1210-aHUS-312의 코호트는 2가지이다: 코호트 1은 보체 억제제 치료력이 없는 환자를 포함(안전성군, n=21, FAS 분석군, n=18). 코호트 2는 에쿨리주맙 치료력이 있는 환자를 포함(안전성군, n=10, FAS 분석군, n=10).

Table 5: Population Comparison Across Ravulizumab Studies in Patients With aHUS

Main Criteria for Eligibility at Screening	ALXN1210-aHUS-311	ALXN1210-aHUS-312 (Cohort 1)
Age		
Adult (≥ 18 years of age)	X	
Adolescent (12 to < 18 years of age)	X[a]	X
Pediatric (< 12 years of age)		X
Complement inhibitor treatment-naïve	X	X
Prior plasma exchange/plasma infusion for < 28 days	X	X
Baseline platelet count < 150,000/μL	X	X
Baseline LDH ≥ 1.5 × ULN	X	X
Baseline hemoglobin < LLN for age and gender	X	X
Baseline serum creatinine		
≥ ULN	X	
≥ 97.5th percentile for age		X
Body weight		
≥ 5 kg		X
≥ 40 kg	X	

[a] The original protocol planned to enroll adolescent patients. During the approximately 18 months that the study was enrolling patients, no adolescent patients were enrolled at any of the study sites.
Abbreviations: aHUS = atypical hemolytic uremic syndrome; LDH = lactate dehydrogenase; LLN = lower limit of normal; ULN = upper limit of normal.

통계적방법	시험 ALXN1210-aHUS-312에서는 mITT 접근법에 기초하여 FAS에 대해 유효성 분석을 실시하였다. 이 접근법으로 환자의 적합성 확인은 시험약을 투여 받은 후에 발생했을 수 있다. FAS는 1회 이상 라불리주맙을 투여 받았고, 1회 이상 베이스라인 후 유효성 평가를 받았으며, 혈청 크레아티닌 적합성 기준을 만족하고, ADAMTS13 결핍이나 시가 독소-관련 aHUS가 없는 모든 환자를 포함하였다. PP 집합은 사전 지정된 기준을 충족

한 FAS의 모든 환자를 포함하였다.

TMA의 증거가 있으며 보체 억제제 치료력이 없는 16명의 환자가 등록되어 라불리주맙으로 치료를 받았다; 이 중 14명의 환자가 코호트 1에 대한 초기 중간 분석 시점에 FAS에 포함되었다(표 12). 2명의 환자가 FAS에서 제외되었다. 이 2명의 환자는 모두 원내 실험실 결과에 기초하여 치료를 받은 후 모든 베이스라인(스크리닝/제1일) 검사 결과가 확인된 특정 적합성 기준을 충족하지 못하여 중단하였다. FAS의 모든 14명의 환자가 PP 집합에 포함되었다.

Table 12: Study ALXN1210-aHUS-312 Efficacy Analysis Data Sets (All Enrolled Patients)

Variable	Ravulizumab n (%)
Number of enrolled and treated patients	16 (100.0)
Number of patients in the FAS	14 (87.5)
Number of patients in the PP Set	14 (87.5)

Abbreviations: FAS = Full Analysis Set; PP = Per Protocol.

유효성 평가변수

완전 TMA 반응

성인 임상시험(ALXN1210-aHUS-311)과 동일

시험대상자 분포 및 인구통계학 특성

베이스라인 질환 특성은 치료를 위해 제안된 aHUS 소아 환자와 일치하였다(표 14). FAS의 14명 환자의 첫 aHUS 증상 발생 시점에 평균 연령은 4.94 세였다. 베이스라인(첫 시험약 투여 전 5일 이내)에, FAS의 14명 환자 중 5 명(35.7%)이 aHUS로 인한 신부전과 관련하여 신장 투석을 받았다. FAS에서 1(7.1%)명의 환자가 시험에 참여하기 전 aHUS와 관련하여 신장 이식을 받았다. 대부분(14명 중 11명)의 환자가 베이스라인에 CKD 단계 4 또는 5로 평가되었고, 5명(35.7%)의 환자가 단계 5로 평가되었다.

Table 14: Study ALXN1210-aHUS-312 Disease Characteristics (Full Analysis Set)

Characteristic	Ravulizumab (N = 14)
Age (years) at time of first aHUS symptoms	
Mean (SD)	4.94 (3.081)
Median (min, max)	4.10 (0.8, 11.2)
Dialysis at baseline[a], n (%)	5 (35.7)
Any kidney transplant prior to entering the study, n (%)	1 (7.1)
Related to aHUS	1 (100.0)
Baseline platelets (10^9/L) blood	
Mean (SD)	60.50 (33.281)
Median (min, max)	64.00 (14, 125)
Baseline LDH (U/L) serum	
Mean (SD)	2324.11 (1361.515)
Median (min, max)	2077.00 (772, 4985)
Baseline hemoglobin (g/L) blood	
Mean (SD)	74.82 (19.516)
Median (min, max)	74.25 (32, 106)
Baseline eGFR (mL/min/1.73 m^2)	
Mean (SD)	28.4 (23.11)
Median (min, max)	22.0 (10, 84)
Baseline CKD stage, n (%)	
1	0
2	2 (14.3)
3A	1 (7.1)
3B	0
4	6 (42.9)
5	5 (35.7)

인구통계학 및 베이스라인 특성

Table 13: Study ALXN1210-aHUS-312 Demographic and Baseline Characteristics (Full Analysis Set)

Variable	Ravulizumab (N = 14)
Age at time of first infusion (years)	
Mean (SD)	6.1 (4.52)
Median (min, max)	5.2 (0.9, 17.3)
Age at time of first infusion (years) category, n (%)	
Birth to < 2 years	2 (14.3)
2 to < 6 years	7 (50.0)
6 to < 12 years	4 (28.6)
12 to < 18 years	1 (7.1)
Sex, n (%)	
Male	5 (35.7)
Female	9 (64.3)
Ethnicity, n (%)	
Hispanic or Latino	2 (14.3)
Not Hispanic or Latino	12 (85.7)
Race, n (%)[a]	
American Indian or Alaskan Native	1 (7.1)
Asian	4 (28.6)
Black or African American	2 (14.3)
White	7 (50.0)
Unknown	1 (7.1)
Japanese descent, n (%)	
Yes	1 (7.1)
No	13 (92.9)
Height at baseline (cm)	
Mean (SD)	108.5 (24.70)
Median (min, max)	108.5 (64, 138.1)
Weight at time of first infusion (kg)	
Mean (SD)	19.8 (9.94)
Median (min, max)	16.2 (8.4, 35.75)
Weight at time of first infusion (kg) category, n (%)	
≥ 5 to < 10 kg	2 (14.3)
≥ 10 to < 20 kg	7 (50.0)
≥ 20 to < 30 kg	2 (14.3)
≥ 30 to < 40 kg	3 (21.4)

유효성결과

시험 ALXN1210-aHUS-312에서는 26주 초기 평가 기간 동안 14명 중 10명(71.4%; 95% CI: 41.9%, 91.6%)의 환자가 완전 TMA 반응을 달성했다(표 16).

완전 TMA 반응 요소

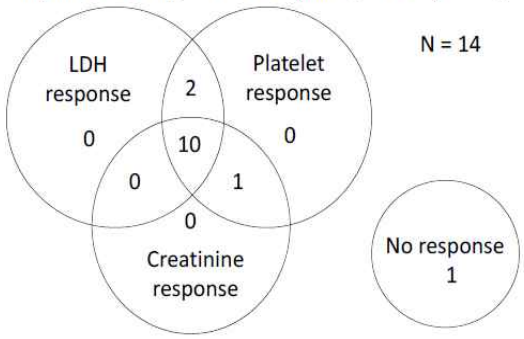
Table 16: Study ALXN1210-aHUS-312 Complete TMA Response and Complete TMA Response Components Analysis During the 26-Week Initial Evaluation Period (Full Analysis Set)

	Total	Responder	
		n	Proportion (95% CI)[a]
Complete TMA Response	14	10	0.714 (0.419, 0.916)
Components of Complete TMA Response			
Platelet count normalization	14	13	0.929 (0.661, 0.998)
LDH normalization	14	12	0.857 (0.572, 0.982)
25% improvement in serum creatinine from baseline	14	11	0.786 (0.492, 0.953)
Hematologic normalization[b]	14	12	0.857 (0.572, 0.982)

- 라불리주맙을 2회 투여한 후 제21일에 시험에서 중도 탈락된 1명의 환자를 제외하고, 13명의 환자는 모두 초기 평가 기간 동안 혈소판 수 정상화를 달성하였다. 초기 평가 기간 동안 12명의 환자가 LDH 정상화를 달성했고 11명의 환자가 신기능 개선(베이스라인 이후 혈청 크레아티닌의 25% 감소로 정의)을 달성했다(그림 8 및 표 16).
- 초기 평가 기간 동안 완전 TMA 반응을 달성하지 못한 4명의 환자 중, 2명의 환자가 LDH 및 혈소판 수 정상화를 달성했고 1명의 환자는 혈소판 수 정상화와 신기능 개선을 달성했다. 완전 TMA 반응 요소 중 어느 것도 개선을 나타내지 않은 1명의 환자는 시험약을 2회 투여한 후 발생한 AE로 인해 시험에서 중도 탈락되었다. 전체적으로, 14명의 환자 중 13명(92.9%)이 3가지의 완전 TMA 반응 요소 중 한 가지 이상에 대해

반응을 달성했다.

Figure 8: Study ALXN1210-aHUS-312 Number of Patients Who Achieved 1 or More Components of Complete TMA Response (Full Analysis Set)



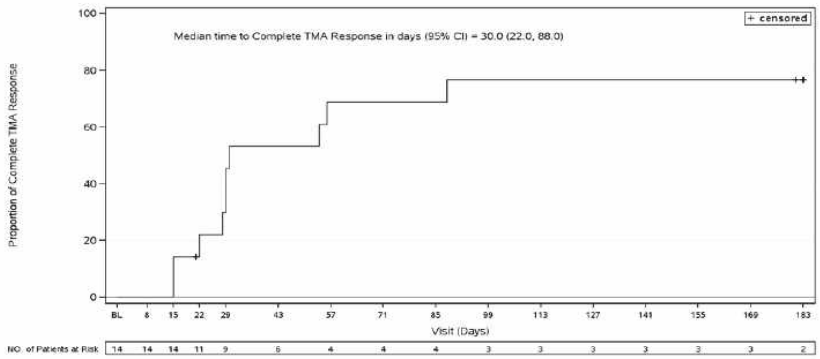
Abbreviation: LDH = lactate dehydrogenase; TMA = thrombotic microangiopathy.

이차 유효성 결과

완전 TMA 반응 달성까지 시간

- 시험 ALXN1210-aHUS-312에서, 초기 평가 기간 동안 완전 TMA 반응 달성까지 시간의 중앙값은 30일이었으며 빠르면 라불리주맙의 첫 투여 후 15일에 발생했다(그림 9). 가장 늦은 반응은 88일에 관찰되었다.

Figure 9: Study ALXN1210-aHUS-312 Time to Complete TMA Response – Kaplan-Meier Cumulative Distribution Curves (Full Analysis Set)



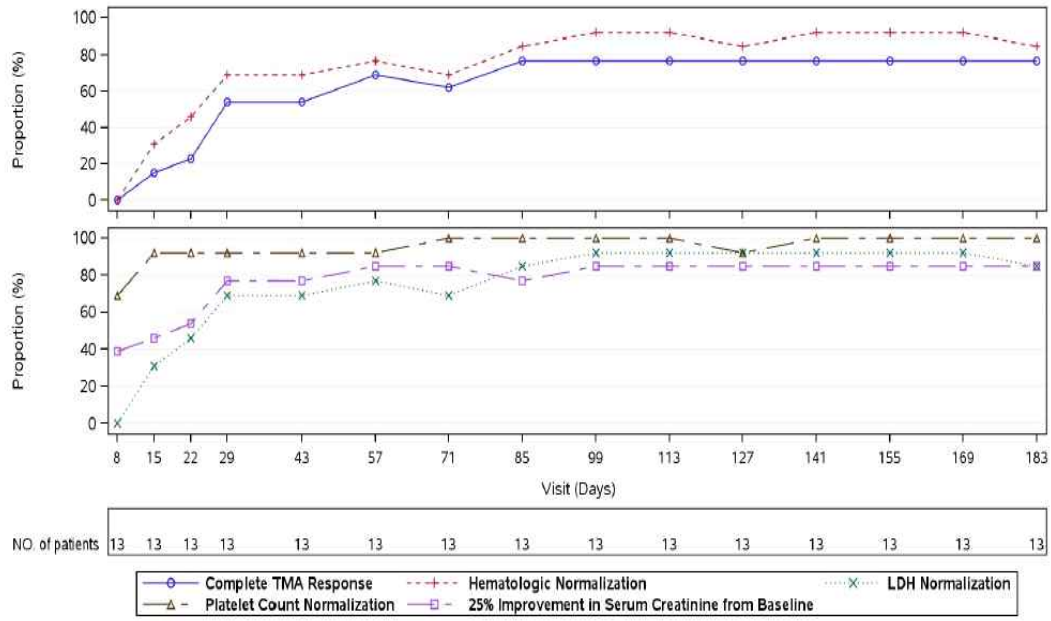
시간에 따른 완전 TMA 반응 요소

- 혈소판 수 정상화: 12명 환자에 대해 첫 시험약을 투여한 후(제15일) 달성되었으며, 9명의 환자는 제8일에, 3명의 환자는 제15일에 달성하였다. 가장 늦은 반응은 제71일에 관찰되었다(n = 1). 모든 환자가 혈소판 수 정상화를 달성하면 이를 유지하였다.
- LDH 정상화: 12명의 환자의 경우, 이는 4명 환자에 대해 제15일까지 달성되었다. 가장 늦은 반응은 제99일(n = 1)에 관찰되었다. 모든 환자가 LDH 정상화를 달성하면 이를 유지하였다.
- FAS에서 신기능 개선을 달성한 11명의 환자의 경우, 이러한 개선은 6명의 환자에 대해 첫 시험약 투여 후(즉, 제15일까지) 달성되었고, 5명의 환자에 대해 제8일 및 1명의 환자에 대해서는 제15일까지 달성되었다. 가장 늦은 반응은 제57일(n = 1)에 관찰되었다. 신기능 개선 요소에 대한 기준을 충족한 모든 환자가 초기 평가 기간 동안 이 반응을 유지하였다.

혈액학적 정상화

- 혈액학적 정상화는 혈소판 수의 정상화 및 LDH의 정상화를 포함하였다. 초기 평가 기간 동안, 혈액학적 정상화는 14명 환자 중 12명(85.7% [95% CI: 57.2%, 98.2%])에서 관찰되었다(표 16 및 그림 10).

Figure 10: Study ALXN1210-aHUS-312 Complete TMA Response, Hematologic Normalization, and Complete TMA Response Components Status Over Time



혈액학적 TMA 파라미터

- FAS의 전체 환자가 초기 평가 기간 동안 모든 혈액학적 TMA 파라미터(혈소판, LDH, 및 헤모글로빈)의 개선을 나타냈다(그림11). 혈소판 수 및 LDH 수치의 개선이 제8일에 시작되었으며 헤모글로빈의 개선은 제22일에 시작되었다.
- 평균(SD) 혈소판 수는 베이스라인에 60.50 (33.281) × 109/L에서 제8일에 296.67 (147.277) × 109/L로 개선되었으며, 초기 평가 기간의 이후 모든 방문에 296 × 109/L를 초과하여 유지되었다.
- 평균(SD) LDH 수치는 베이스라인에 2324.11 (1361.515) U/L에서 제8일에 993.50 (548.251) U/L 및 제29일에 323.62 (122.118) U/L로 감소되었으며 초기 평가 기간의 이후 모든 방문에 300 U/L 미만으로 유지되었다.
- 평균(SD) 헤모글로빈 수치는 베이스라인에 74.82 (19.516) g/L에서 제15일에 88.00 (17.766) g/L 및 제43일에 108.67 (12.108) g/L로 증가되었으며, 평균 수치는 초기 평가 기간의 이후 방문에 이 수준을 초과하여 유지되었다.

헤모글로빈 반응

FAS의 14명 환자 중 12명(85.7% [95% CI: 57.2%, 98.2%])이 초기 평가 기간 중 확증 결과로 베이스라인 대비 헤모글로빈의 20 g/L 이상 증가를 나타냈다. 26주간 라불리주맙 치료를 완료한 13명 환자 중, 12명이 제99일에 헤모글로빈 반응을 나타냈다.

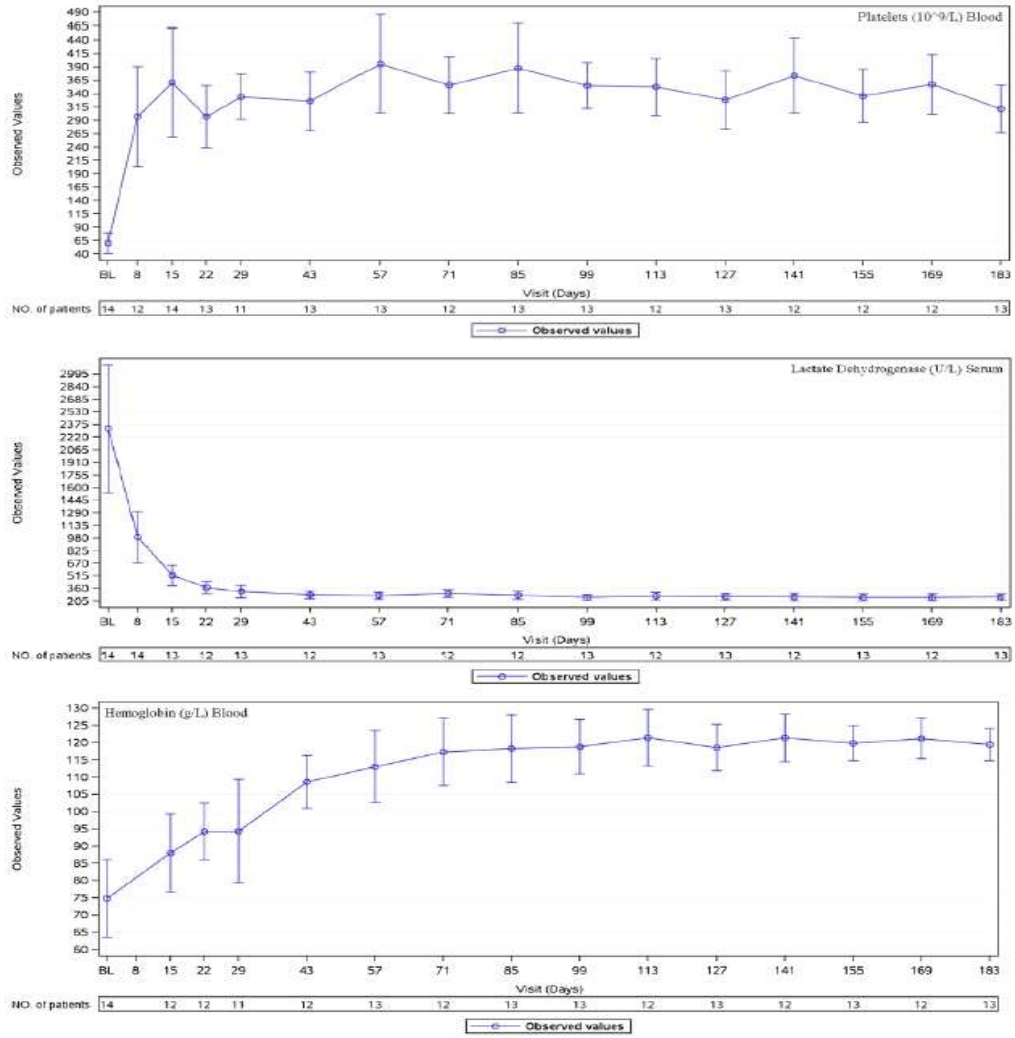
투석 필요 여부 상태

베이스라인(첫 시험약 투여 전 5일 이내)에 신장 투석을 받은 5명의 환자 중 4명의 환자가 라불리주맙에 대한 29일 이하 노출 후 투석을 중단하였다. 시험약으로 치료를 시작한 후 투석을 시작한 새로운 환자는 없었다.

eGFR 수치 및 베이스라인 이후 변화

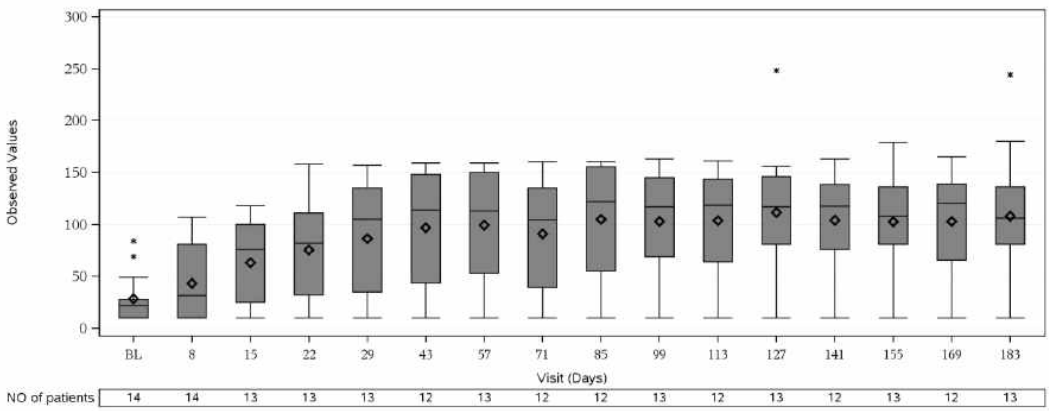
베이스라인에 28.4 (23.11) mL/min/1.73 m^2에서 초기 평가 기간 종료 시 108.0 (63.21) mL/min/1.73 m^2로 평균(SD) eGFR의 증가로 입증된 바와 같이 신기능이 개선되었다(그림 12). 베이스라인 이후 eGFR의 변화에 대한 반복 측정 통계 분석의 혼합 모델 결과

Figure 11: Study ALXN1210-aHUS-312 Platelets, LDH, and Hemoglobin Over Time During the Initial Evaluation Period (Full Analysis Set)



는 라불리주맙 치료 후 29일 이내에 개선을 입증했다. 신장 이식 이력이 있는 1명의 환자가 초기 평가 기간 중 베이스라인 대비 eGFR의 개선을 나타냈다.

Figure 12: Study ALXN1210-aHUS-312 Observed Values of Changes in eGFR Over Time (Full Analysis Set)



만성 신질환 단계

시험 ALXN1210-aHUS-312에서, 대부분의 환자(14명 중 11명의 환자)가 베이스라인에

CKD 단계 4 또는 5였다(표 17). 2명의 환자를 제외하고, 모든 환자가 CKD 단계의 개선을 나타냈다.

Table 17: Study ALXN1210-aHUS-312 CKD Stage Shift From Baseline to End of Initial Evaluation Period (26 Weeks [Day 183]) (Full Analysis Set)

		Postbaseline CKD Stage at Day 183 (N = 13)[a]					
Baseline CKD Stage	Baseline n (%)	1 n (%)	2 n (%)	3A n (%)	3B n (%)	4 n (%)	5 n (%)
1	0	0	0	0	0	0	0
2	2 (14.3)	1 (7.7)	0	0	0	0	0
3A	1 (7.1)	1 (7.7)	0	0	0	0	0
3B	0	0	0	0	0	0	0
4	6 (42.9)	3 (23.1)	1 (7.7)	1 (7.7)	0	1 (7.7)	0
5	5 (35.7)	3 (23.1)	1 (7.7)	0	0	0	1 (7.7)
Total	14 (100.0)	8 (61.5)	2 (15.4)	1 (7.7)	0	1 (7.7)	1 (7.7)

초기 평가 기간 종료 시, 13명 중 11 (84.6%)명의 환자가 베이스라인 대비 CKD 단계의 개선을 나타냈다(표 17). 이들 환자 중 3명이 5 단계 개선을 나타냈고, 4명은 4단계 개선을 나타냈으며, 3명 환자가 2단계 개선을 나타냈고, 1명 환자는 1단계 개선을 나타냈다. 2명의 환자가 초기 평가 기간 동안 CKD 단계 점수의 개선을 나타내지 않았으며, 이 중 1명의 환자는 시험에 참여하기 전 신장 이식 이력이 있었다. 초기 평가 기간 동안 CKD 단계가 악화된 환자는 없었다.

삶의 질

시험 ALXN1210-aHUS-312에서 5세를 초과한 8명의 치료 받은 환자에 대한 QoL은 소아 FACIT-피로 설문지를 사용하여 평가되었다. 초기 평가 기간 동안, 이러한 8명의 환자가 베이스라인 대비 18.91 (14.988)의 평균(SD) 소아 FACIT-피로 점수의 개선을 나타냈다.

약동학결과

용량 선정 근거

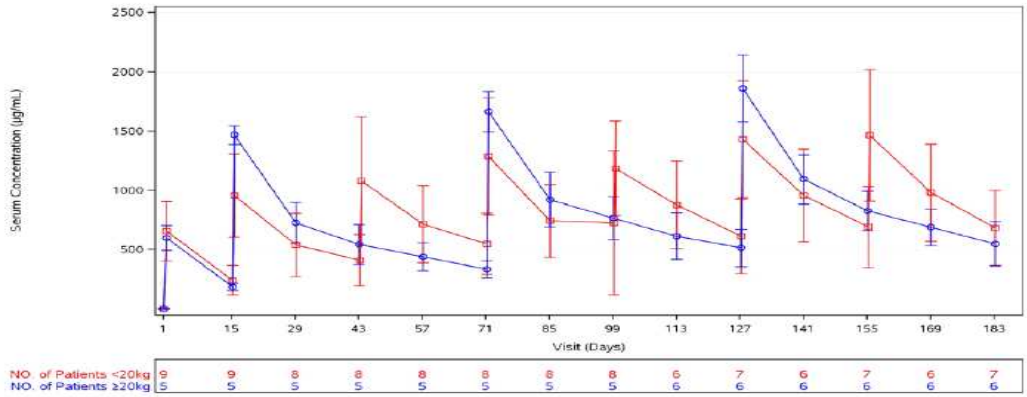
시험 ALXN1210-aHUS-312 임상시험계획서에 전향적으로 정의된 바와 같이, 라불리주맙 PK 및 혈청 유리 C5 수준의 검토를 포함하여, 초기 PK/PD 분석은 체중 5 kg 이상 40 kg 미만의 4명 환자가 71일까지 투여를 완료한 후 시작되었다. 이 초기 분석의 일차 목적은 성인 PK 자료의 모델링 및 시뮬레이션에 기초한 본래 소아 투여의 적합성을 평가하기 위함이었다. 이 분석 결과는 체중 5 kg 이상 10 kg 미만 환자에 대한 300 mg의 부하 용량을 제외하고 모든 제안된 용량이 적절한 부하 용량이 600 mg임을 시사하는 시뮬레이션으로 뒷받침됨을 시사하였다. 부하 용량을 600 mg으로 변경하기 위해 임상시험계획서를 변경하였다; 그러나, 이 임상 약리학 시험 요약에 제시된 자료만 300 mg 부하 용량을 투여 받은 5 kg 이상 10 kg 미만 환자의 자료를 포함한다.

- 투여 간격별(즉, q4w 및 q8w) 평균(SD) ALXN1210 혈청 농도-시간 프로파일(선형 척도)이 그림 3에 제시된다.

- 라불리주맙의 약동학 파라미터는 부하 및 마지막 유지 용량에 대해 각각 표 7 및 표 8에 투여 간격별로 요약된다.

- 그림 4는 투여 간격별(q4w 및 q8w) 혈청 유리 C5농도-시간 프로파일의 박스 플롯을 제시한다. 라불리주맙 치료는 전체 치료 기간 동안 체중-기반 투여로 즉각적이고, 완

Figure 3: Mean (SD) Ravulizumab Serum Concentration by Dosing Interval (q4w and q8w), Linear Scale (Study ALXN1210-aHUS-312 PK/PD Analysis Set)



Note: Patients weighing < 20 kg received q4w dosing and patients weighing ≥ 20 kg received q8w dosing.
Abbreviations: NO. = number; PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics; q4w = once every 4 weeks; q8w = once every 8 weeks

Table 7: Ravulizumab PK Parameters Following the First (Loading) Dose of Ravulizumab by Dosing Interval (q4w and q8w) (Study ALXN1210-aHUS-312 PK/PD Analysis Set)

Parameter	Statistics	< 20 kg (q4w)	≥ 20 kg (q8w)
C_{max} (µg/mL)	N	8	4
	Mean (SD)	656.4 (250.3)	599.8 (103.8)
	CV%	38.1	17.3
	Median (min, max)	594.0 (270, 1020)	555.5 (534, 754)
C_{trough} (µg/mL)	N	9	5
	Mean (SD)	240.7 (125.4)	185.6 (30.7)
	CV%	52.1	16.5
	Median (min, max)	227.0 (57.9, 432)	181.0 (142, 217)

Abbreviations: C_{max} = maximum observed serum concentration; C_{trough} = concentration at the end of the dosage interval; CV = coefficient of variation; max = maximum; min = minimum; PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics; q4w =once every 4 weeks; q8w = once every 8 weeks

Table 8: Ravulizumab PK Parameters (Following the Final Maintenance Dose of Ravulizumab by Dosing Interval (q4w and q8w) (Study ALXN1210-aHUS-312 PK/PD Analysis Set)

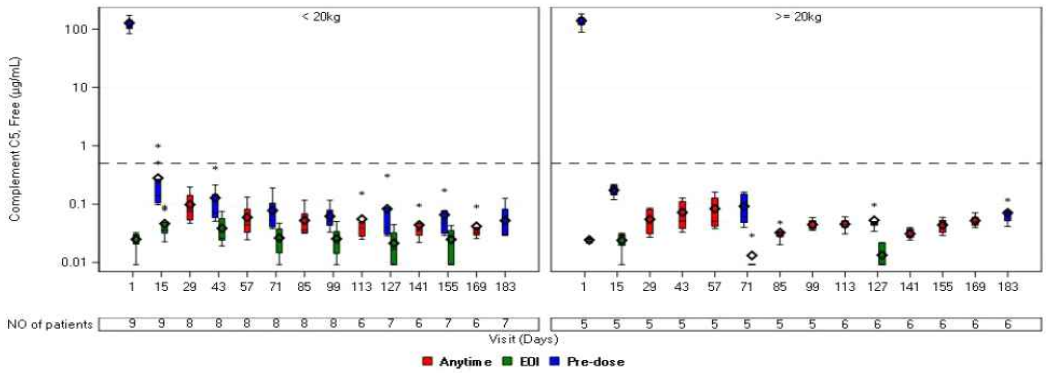
Parameter	Statistics	< 20 kg (q4w)	≥ 20 kg (q8w)
C_{max} (µg/mL)	N	7	6
	Mean (SD)	1466.6 (554.4)	1863.3 (284.6)
	CV%	37.8	15.3
	Median (min, max)	1510.0 (760, 2240)	1890.0 (1490, 2280)
C_{trough} (µg/mL)	N	7	6
	Mean (SD)	682.9 (315.1)	549.3 (187.4)
	CV%	46.1	34.1
	Median (min, max)	732.0 (193, 1090)	556.0 (280, 790)

Note: Final maintenance dose administered on Day 155 for the < 20 kg group and on Day 127 for the ≥ 20 kg group.
Abbreviations: C_{max} = maximum observed serum concentration; C_{trough} = concentration at the end of the dosage interval; CV = coefficient of variation; max = maximum; min = minimum; PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics; q4w =once every 4 weeks; q8w = once every 8 weeks

전하며, 지속적인 말단 보체 억제를 유발했다.

- 2명 환자에서 각각 하나의 2개 베이스라인 후 수치를 제외하고, 라불리주맙 치료 기간 동안 모든 환자의 모든 개별 혈청 유리 C5 농도는 0.5 µg/mL 미만이었다.
- 시험 ALXN1210-aHUS-312 환자 0588-701: 제15일(유리 C5: 0.511 µg/mL). 10 kg 이상 20 kg 미만 체중군의 이 환자는 0.5 µg/mL 역치를 초과하는 혈청 유리 C5의 이러한 이상치에 대해 확인된 뚜렷한 이유가 없었다.
- 시험ALXN1210-aHUS-312 환자 0574-701: 제15일 (유리 C5: 0.999 µg/mL). 이 환자는 5. 10 kg 환자에 대한 최초 부하 용량(300 mg)을 투여 받았다. PK/PD 자료의 초기 분석으로 인해 5 kg 이상 10 kg 미만 체중군에 대한 부하 용량을 300 mg에서 600 mg

Figure 4: **Serum Free C5 Concentration-Time Profiles by Dosing Interval (q4w and q8w) (Study ALXN1210-aHUS-312 PK/PD Analysis Set)**



으로 변경하였다.

주: BLQ인 혈청 유리 C5 수치의 경우, LLOQ/2 = 0.00915 ㎍/mL를 사용했다. Y 축은 로그 척도에 제시된다. 각 박스 중앙에 수평선은 중앙값을 나타내고, 마름모는 평균을 나타내며, 박스의 상단 하단 경계는 75 및 25 사분위수를 각각 의미한다. 이상치는 위스커 위 별표로 제시된다. 점선 수평선은 0.5 ㎍/mL의 혈청 유리 C5 농도를 의미한다. 20 kg 미만 환자는 q4w 투여를 받고 20 kg 이상 환자는 q8w 투여를 받았다.

- ADA 검체는 제 1, 71, 127, 및 183일 투여 전에 수집되었다. 투여후 발생한 ADA 양성 검체는 관찰되지 않았다.

안전성결과

이상반응

- 전체적으로, 이 시험에서 15(93.8%) 환자가 적어도 1가지의 AE가 있었다. AE의 대다수(81.3%)는 중증도가 Grade 1 또는 2이었다. 8명(50.0%)의 환자에게 시험자에 의해 시험약과 관련이 있는 것으로 간주된 AE가 있었다. AE로 인한 시험약 중지는 환자 1명(6.3%)에서 발생하였다. 3명(18.8%)의 환자가 중대한 이상반응(SAE)을 보고하였다. 5명(6.8%)의 환자에게 시험자에 의해 시험약과 관련이 있는 것으로 간주된 SAE가 있었다. 1명(6.3%)의 환자에게 시험약 중단 및 환자의 시험 중도탈락을 초래한 SAE가 발생하였다. AE로 인한 사망은 없었다.

Table 9: **Overview of All Treatment-Emergent Adverse Events and Serious Adverse Events (Safety Set)**

Variables	ALXN1210-aHUS-311 (N = 58) (PY = 46.3)		ALXN1210-aHUS-312 (N = 16) (PY = 6.6)		Total (N = 74) (PY = 52.9)	
	n (%)	E (rate)	n (%)	E (rate)	n (%)	E (rate)
Any TEAE	58 (100.0)	818 (1767.5)	15 (93.8)	162 (2442.0)	73 (98.6)	980 (1852.0)
Related TEAE	20 (34.5)	58 (125.3)	8 (50.0)	22 (331.6)	28 (37.8)	80 (151.2)
Unrelated TEAE	58 (100.0)	760 (1642.2)	15 (93.8)	140 (2110.4)	73 (98.6)	900 (1700.9)
Grade 1	54 (93.1)	454 (981.0)	13 (81.3)	120 (1808.9)	67 (90.5)	574 (1084.8)
Grade 2	46 (79.3)	223 (481.8)	11 (68.8)	33 (497.5)	57 (77.0)	256 (483.8)
Grade 3	31 (53.4)	116 (250.6)	3 (18.8)	8 (120.6)	34 (45.9)	124 (234.3)
Grade 4	14 (24.1)	22 (47.5)	1 (6.3)	1 (15.1)	15 (20.3)	23 (43.5)
Grade 5	3 (5.2)	3 (6.5)	0	0	3 (4.1)	3 (5.7)
TEAE leading to study drug interruption	0	0	1 (6.3)	1 (15.1)	1 (1.4)	1 (1.9)
TEAE leading to study drug discontinuation	3 (5.2)	3 (6.5)	1 (6.3)	2 (30.1)	4 (5.4)	5 (9.4)
TEAE leading to study discontinuation	3 (5.2)	3 (6.5)	1 (6.3)	2 (30.1)	4 (5.4)	5 (9.4)
Any serious TEAE (SAE)	30 (51.7)	71 (153.4)	8 (50.0)	13 (196.0)	38 (51.4)	84 (158.7)
Related SAE	2 (3.4)	2 (4.3)	3 (18.8)	4 (60.3)	5 (6.8)	6 (11.3)
Unrelated SAE	29 (50.0)	69 (149.1)	8 (50.0)	9 (135.7)	37 (50.0)	78 (147.4)
SAE leading to study drug interruption	0	0	0	0	0	0
SAE leading to study drug discontinuation	3 (5.2)	3 (6.5)	1 (6.3)	2 (30.1)	4 (5.4)	5 (9.4)
SAE leading to study discontinuation	3 (5.2)	3 (6.5)	1 (6.3)	2 (30.1)	4 (5.4)	5 (9.4)
TEAE leading to death[a]	3 (5.2)	NA	0	NA	3 (4.1)	NA

흔한 이상반응

· 가장 흔히 보고된 AE는 두통(25.0%/4명)이었고, 모든 환자의 20% 이상에서 보고된 기타 AE는 설사(18.8%/3명), 구토(25.0%/4명), 고혈압(25.0%/4명), 발열(31.3%/5명) 이었다(표 10). 소아에서 발열을 경험한 환자의 비율이 성인에 비해 높게 관찰되었다.

· ALXN1210-aHUS-311 시험에서 자료 마감일까지 이용 가능한 모든 연장 기간 자료를 분석한 결과, AE의 노출-보정 비율은 시간이 경과함에 따라 감소하였다,

Table 10: Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in ≥ 10% of Patients by MedDRA System Organ Class and Preferred Term, by Study (Safety Set)

SOC Preferred Term	ALXN1210-aHUS-311 (N = 58) (PY = 46.3)		ALXN1210-aHUS-312 (N = 16) (PY = 6.6)		Total (N = 74) (PY = 52.9)	
	n (%)	E (rate)	n (%)	E (rate)	n (%)	E (rate)
Patients with TEAEs	48 (82.8)	264 (570.4)	12 (75.0)	76 (1145.6)	60 (81.1)	340 (642.5)
Blood and lymphatic system disorders						
Anaemia	8 (13.8)	8 (17.3)	2 (12.5)	3 (45.2)	10 (13.5)	11 (20.8)
Gastrointestinal disorders						
Diarrhoea	18 (31.0)	24 (51.9)	3 (18.8)	4 (60.3)	21 (28.4)	28 (52.9)
Vomiting	15 (25.9)	18 (38.9)	4 (25.0)	17 (256.3)	19 (25.7)	35 (66.1)
Nausea	13 (22.4)	16 (34.6)	2 (12.5)	3 (45.2)	15 (20.3)	19 (35.9)
Constipation	8 (13.8)	10 (21.6)	4 (25.0)	6 (90.4)	12 (16.2)	16 (30.2)
Abdominal pain	7 (12.1)	10 (21.6)	2 (12.5)	4 (60.3)	9 (12.2)	14 (26.5)
General disorders and administration site conditions						
Pyrexia	10 (17.2)	11 (23.8)	5 (31.3)	15 (226.1)	15 (20.3)	26 (49.1)
Oedema peripheral	9 (15.5)	13 (28.1)	0	0	9 (12.2)	13 (24.6)
Fatigue	7 (12.1)	8 (17.3)	1 (6.3)	1 (15.1)	8 (10.8)	9 (17.0)
Infections and infestations						
Nasopharyngitis	8 (13.8)	12 (25.9)	3 (18.8)	4 (60.3)	11 (14.9)	16 (30.2)
Urinary tract infection	10 (17.2)	21 (45.4)	1 (6.3)	1 (15.1)	11 (14.9)	22 (41.6)
Metabolism and nutrition disorders						
Hypokalaemia	9 (15.5)	18 (38.9)	0	0	9 (12.2)	18 (34.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders						
Arthralgia	10 (17.2)	12 (25.9)	1 (6.3)	1 (15.1)	11 (14.9)	13 (24.6)
Nervous system disorders						
Headache	21 (36.2)	28 (60.5)	4 (25.0)	10 (150.7)	25 (33.8)	38 (71.8)
Psychiatric disorders						
Anxiety	8 (13.8)	12 (25.9)	0	0	8 (10.8)	12 (22.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders						
Dyspnoea	10 (17.2)	13 (28.1)	2 (12.5)	2 (30.1)	12 (16.2)	15 (28.3)
Cough	10 (17.2)	10 (21.6)	0	0	10 (13.5)	10 (18.9)
Vascular disorders						
Hypertension	13 (22.4)	20 (43.2)	4 (25.0)	5 (75.4)	17 (23.0)	25 (47.2)

사망

· 사망자가 보고되지 않았다.

중대한 이상반응

· 8명(50.0%)의 환자가 적어도 1가지의 SAE가 있었다(표 11). SAE는 SOC 감염(Infections and infestations)에서 가장 빈번히 보고되었다(25.0%/4명). 수막구균성 감염은 보고되지 않았다.

치료 중단을 초래한 이상반응

· 환자(0411-702) 1명(6.3%)은 빈혈(시험자에 의해 시험약과 관련 가능성이 있는 것으로

간주됨) 및 고혈압성 위기(시험자에 의해 시험약과 관련이 없는 것으로 간주됨)의 SAE로 인해 시험약을 중단하고 시험을 중단하였다. 이 환자는 5 kg ~ < 10 kg의 체중 범주에 속하였고 환자가 임상시험 변경계획서 5가 발효되기 전에 등록되었기 때문에 600 mg이 아닌 300 mg의 시험약 부하 용량을 투여받았다. 중단 후, 환자는 3일에 걸쳐 두 번 고용량의 에쿨리주맙(600 mg; 환자의 체중별 에쿨리주맙 표시기재사항 용량은 300 mg임)을 투여하여 치료를 받았다. 이후 두 SAE는 모두 해결되었다.

Table 11: Serious Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term, by Study (Safety Set)

SOC Preferred Term	ALXN1210-aHUS-311 (N = 58) (PY = 46.3)		ALXN1210-aHUS-312 (N = 16) (PY = 6.6)		Total (N = 74) (PY =52.9)	
	n (%)	E (rate)	n (%)	E (rate)	n (%)	E (rate)
Patients with at least 1 serious TEAE	30 (51.7)	71 (153.4)	8 (50.0)	13 (196.0)	38 (51.4)	84 (158.7)
Blood and lymphatic system disorders	**6 (10.3)**	**6 (13.0)**	**1 (6.3)**	**1 (15.1)**	**7 (9.5)**	**7 (13.2)**
Atypical haemolytic uraemic syndrome	2 (3.4)	2 (4.3)	0	0	2 (2.7)	2 (3.8)
Anaemia	0	0	1 (6.3)	1 (15.1)	1 (1.4)	1 (1.9)
Autoimmune haemolytic anaemia	1 (1.7)	1 (2.2)	0	0	1 (1.4)	1 (1.9)
Febrile neutropenia	1 (1.7)	1 (2.2)	0	0	1 (1.4)	1 (1.9)
Immune thrombocytopenic purpura	1 (1.7)	1 (2.2)	0	0	1 (1.4)	1 (1.9)
Thrombocytopenia	1 (1.7)	1 (2.2)	0	0	1 (1.4)	1 (1.9)
Ear and labyrinth disorders	**1 (1.7)**	**1 (2.2)**	**0**	**0**	**1 (1.4)**	**1 (1.9)**
Vertigo positional	1 (1.7)	1 (2.2)	0	0	1 (1.4)	1 (1.9)
Eye disorders	**1 (1.7)**	**1 (2.2)**	**0**	**0**	**1 (1.4)**	**1 (1.9)**
Vitreous haemorrhage	1 (1.7)	1 (2.2)	0	0	1 (1.4)	1 (1.9)
Gastrointestinal disorders	**4 (6.9)**	**5 (10.8)**	**3 (18.8)**	**3 (45.2)**	**7 (9.5)**	**8 (15.1)**
Abdominal pain	1 (1.7)	2 (4.3)	2 (12.5)	2 (30.1)	3 (4.1)	4 (7.6)
Diarrhoea	1 (1.7)	1 (2.2)	0	0	1 (1.4)	1 (1.9)
Lower gastrointestinal haemorrhage	1 (1.7)	1 (2.2)	0	0	1 (1.4)	1 (1.9)
Pancreatitis	0	0	1 (6.3)	1 (15.1)	1 (1.4)	1 (1.9)
Toothache	1 (1.7)	1 (2.2)	0	0	1 (1.4)	1 (1.9)
General disorders and administration site conditions	**0**	**0**	**1 (6.3)**	**1 (15.1)**	**1 (1.4)**	**1 (1.9)**
Pyrexia	0	0	1 (6.3)	1 (15.1)	1 (1.4)	1 (1.9)
Immune system disorders	**2 (3.4)**	**2 (4.3)**	**0**	**0**	**2 (2.7)**	**2 (3.8)**
Hypersensitivity	1 (1.7)	1 (2.2)	0	0	1 (1.4)	1 (1.9)
Kidney transplant rejection	1 (1.7)	1 (2.2)	0	0	1 (1.4)	1 (1.9)
Infections and infestations	**11 (19.0)**	**18 (38.9)**	**4 (25.0)**	**5 (75.4)**	**15 (20.3)**	**23 (43.5)**
Pneumonia	3 (5.2)	3 (6.5)	0	0	3 (4.1)	3 (5.7)
Escherichia pyelonephritis	1 (1.7)	1 (2.2)	1 (6.3)	1 (15.1)	2 (2.7)	2 (3.8)
Septic shock	2 (3.4)	2 (4.3)	0	0	2 (2.7)	2 (3.8)
Urinary tract infection	2 (3.4)	4 (8.6)	0	0	2 (2.7)	4 (7.6)
Cytomegalovirus enteritis	0	0	1 (6.3)	1 (15.1)	1 (1.4)	1 (1.9)
Device related infection	1 (1.7)	1 (2.2)	0	0	1 (1.4)	1 (1.9)
Escherichia bacteraemia	0	0	1 (6.3)	1 (15.1)	1 (1.4)	1 (1.9)
Fungaemia	1 (1.7)	1 (2.2)	0	0	1 (1.4)	1 (1.9)
Gastroenteritis rotavirus	0	0	1 (6.3)	1 (15.1)	1 (1.4)	1 (1.9)
Gastrointestinal infection	1 (1.7)	1 (2.2)	0	0	1 (1.4)	1 (1.9)
Infectious colitis	1 (1.7)	1 (2.2)	0	0	1 (1.4)	1 (1.9)
Peritonitis bacterial	1 (1.7)	1 (2.2)	0	0	1 (1.4)	1 (1.9)
Pharyngitis	1 (1.7)	1 (2.2)	0	0	1 (1.4)	1 (1.9)
Sepsis	1 (1.7)	1 (2.2)	0	0	1 (1.4)	1 (1.9)
Sinusitis	1 (1.7)	1 (2.2)	0	0	1 (1.4)	1 (1.9)
Viral infection	0	0	1 (6.3)	1 (15.1)	1 (1.4)	1 (1.9)

주입 반응

- ALXN1210-aHUS-312 시험의 환자 1명에서 발생한 고혈압은 10분 동안 주입 중지를 초래하였다. 이후 주입이 재개되었으며, 전체 용량의 주입이 완료되었다. 이 제출서의 자료 마감일 기준으로, 고혈압은 해결 중이었다. 다른 AE는 주입 중지를 초래하지 않았으며 해결되었다.
- 주입 중지가 필요한 AE가 1건만 있었기 때문에 주입 반응은 안전성 문제로 간주되지 않았으며, 모든 경우에, 완전한 주입이 이루어졌다.

임상 실험실 평가

Table 12: Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation by MedDRA System Organ Class and Preferred Term, by Study (Safety Set)

SOC Preferred Term	ALXN1210-aHUS-311 (N = 58) (PY = 46.3)		ALXN1210-aHUS-312 (N = 16) (PY = 6.6)		Total (N = 74) (PY = 52.9)	
	n (%)	E (rate)	n (%)	E (rate)	n (%)	E (rate)
Patients with at least 1 TEAE leading to study drug discontinuation	3 (5.2)	3 (6.5)	1 (6.3)	2 (30.1)	4 (5.4)	5 (9.4)
Blood and lymphatic system disorders	2 (3.4)	2 (4.3)	1 (6.3)	1 (15.1)	3 (4.1)	3 (5.7)
Anaemia	0	0	1 (6.3)	1 (15.1)	1 (1.4)	1 (1.9)
Autoimmune haemolytic anaemia	1 (1.7)	1 (2.2)	0	0	1 (1.4)	1 (1.9)
Immune thrombocytopenic purpura	1 (1.7)	1 (2.2)	0	0	1 (1.4)	1 (1.9)
Nervous system disorders	1 (1.7)	1 (2.2)	0	0	1 (1.4)	1 (1.9)
Haemorrhage intracranial	1 (1.7)	1 (2.2)	0	0	1 (1.4)	1 (1.9)
Vascular disorders	0	0	1 (6.3)	1 (15.1)	1 (1.4)	1 (1.9)
Hypertensive crisis	0	0	1 (6.3)	1 (15.1)	1 (1.4)	1 (1.9)

- 질병의 발병기전과 일관되게, 베이스라인에서, 대부분의 환자는 헤모글로빈 수준과 혈소판 수가 낮았으며, LDH, 혈청 크레아티닌, eGFR 및 뇨 단백이 증가하였다. 많은 환자에서, 이들 수치 및 다른 실험실 파라미터는 라불리주맙 투여로 개선되었다.
- 혈액학 및 응고 파라미터, 간기능 검사 파라미터(알라닌 아미노전이효소, 아스파라진산 아미노전이효소, 빌리루빈, 알칼리성 인산분해효소, 및 감마 글루타밀 전이효소) 등 기타 임상 화학 파라미터는 시간 경과에 따라 라불리주맙의 치료와 관련된 안전성 문제나 질병의 악화를 나타내는, 임상적으로 중요한 변화를 보이지 않았다.

임상적으로 유의한 실험실 검사 이상

- ALXN1210-aHUS-312 시험에서, 환자(0411-702) 1명은 시험약 중단과 환자의 시험 중단을 초래한 Grade 3의 빈혈이 있었다. 이 빈혈은 TMA의 구성요소로서 기저 질환과 관련되었을 수 있으나 빈혈 SAE는 시험자에 의해 시험약과 관련 가능성이 있는 것으로 간주되었다. 빈혈은 표시기재사항에 따라 일반적으로 투여되는 것보다 높은 용량의 에쿨리주맙에 반응을 보였다. 또 다른 환자는 중대하지 않은 Grade 4의 호중구 수 감소 AE가 있었다.
- 상기 요약된 임상적으로 유의한 개별 실험실 변화는 aHUS 환자의 치료에 있어 라불리주맙의 안전성 우려를 나타내지 않는다.

활력징후

- 평균 체온, 평균 심박수, 평균 호흡수, 및 평균 산소포화도의 베이스라인 대비 변화는 라불리주맙을 투여받은 소아 환자에서 시간 경과별로 임상적으로 유의한 경향을 나타내지 않았다.

심전도

- ECG는 베이스라인, 제57일, 및 제183일에 수집되었다. 시간 경과별 평균 PR, QT, QTcF, 및 RR 간격의 베이스라인 대비 변화에서 임상적으로 유의한 비정상 ECG로의 변화는 없었다. 시험에서 QT 연장, 실신, 또는 염전성 심실빈맥의 AE는 보고되지 않았다

면역원성

- 12명(75%)의 환자가 베이스라인(치료전) 시 ADA 양성 반응을 보였으나 치료후 ADA 양성 결과는 없었다. 확인된 모든 양성 베이스라인의 ADA 역가는 낮았으며, 양성 베이스라인 결과는 이러한 환자의 안전성 또는 유효성에 명백한 영향을 주지 않았다.

결론	· 26주 초기 평가 기간 동안 14명 중 10명(71.4%; 95% CI: 41.9%, 91.6%)의 환자가 완전 TMA 반응을 달성했다(표 16). 이러한 결과는 에쿨리주맙에 대한 최신 3상 시험인 C10-003의 결과와 비교적 유사하며, 이 시험에서는 22명의 소아환자 중 14명(64%; 95% CI: 41%, 83%)이 완전 TMA 반응을 달성하였음.

	・소아 투여 용법의 적합성을 평가하기 위해 수행된 임상시험계획서에 기술된 초기 PK/PD 분석을 근거로, 5 kg 이상 10 kg 미만 환자의 부하 용량을 300 mg에서 600 mg으로 증량하였다; 나머지 모든 소아 체중군의 투여 용법은 적절하였음. ・소아 환자의 AE 프로파일은 소아 에쿨리주맙 시험 C10-003과 유사하였으며, 해당 시험에서 가장 빈번히 보고된 AE(환자의 ≥ 20%)는 발열, 기침, 복통, 설사, 상기도 감염(URTI), 비인두염, 및 구토였음. ・이 환자 집단에서 라불리주맙의 SAE 프로파일(8명/50%)은 에쿨리주맙와 유사하였음. 에쿨리주맙 시험 C10-003 (Fakhouri, 2016)에서, SAE는 22명의 소아 환자 중 13명(59%)에서 보고되었다(수막구균성 감염은 보고되지 않았음). ・임상적으로 중요한 요법과 관련된 검사실 또는 활력 징후, 심전도, 면역원성 등 라불리주맙과 관련된 이상소견은 없었음.
검토의견	・aHUS는 희귀질환으로 환자수가 적고, 위약과의 비교가 아니더라고 유효성 평가변수(완전 TMA 반응)가 즉각적인 반응을 보이는 점과 치료경력이 없는 중증환자군으로 위약 투여에 대한 윤리적인 문제로 단일군으로 3상을 진행하였음. ・일차 유효성 평가인 완전 TMA 반응결과, 26주 초기 평가 기간 동안 14명 중 10명(71.4%; 95% CI: 41.9%, 91.6%)의 환자가 완전 TMA 반응을 달성하였고, 혈소판 정상화: 92.6%/13명, LDH 정상화: 85.7%/12명, 신기능 개선(혈청 크레아티닌의 베이스라인 이후 25% 이상 감소로 정의): 78.6%/11명으로 개선효과를 보였음. ・aHUS가 있는 14명의 소아 환자에서 라불리주맙의 평균(SD) 말단 소실 반감기는 44.4 (11.7)일이었다. 성인 체중군에 비해 소아 체중군 사이에서 평균 반감기 추정값의 더 큰 변동성이 관찰되었음. ・aHUS 시험의 안전성 자료에 근거하여, 라불리주맙은 aHUS를 보이는 소아 환자 모두에서 수용 가능한 안전성 프로필을 보였고 내약성이 우수하였음. 이들 시험에서 라불리주맙의 안전성 프로필은 PNH 프로그램에서 확립된 라불리주맙의 안전성 프로필과 일치하였음.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 (신약만 해당)

. ALXN1210-aHUS-311 시험: 보체 억제제 투여 경험이 없는 비정형 용혈성 요독 증후군(aHUS)의 성인 및 청소년 환자를 대상으로 한 ALXN1210의 단일군 시험

. ALXN1210-aHUS-312 시험: 비정형 용혈성 요독 증후군(aHUS)이 있는 소아 및 청소년을 대상으로 한 ALXN1210의 제3상, 공개, 다기관 시험

환자집단

Table 3: Demographic and Baseline Characteristics of Patient Population (Full Analysis Set)

Variable	Adult Patients ALXN1210-aHUS-311 (N = 56)	Pediatric Patients ALXN1210-aHUS-312 (N = 14)
Age (years) at first infusion		
Mean (SD)	42.2 (14.98)	6.1 (4.52)
Median (min, max)	40.1 (19.5, 76.6)	5.2 (0.9, 17.3)
Age (years) at first infusion category, n (%)		
Birth to < 2 years	0	2 (14.3)
2 to < 6 years	0	7 (50.0)
6 to < 12 years	0	4 (28.6)
12 to < 18 years	0	1 (7.1)
18 to < 65 years	47 (83.9)	0
≥ 65 years	9 (16.1)	0
Sex, n (%)		
Male	19 (33.9)	5 (35.7)
Female	37 (66.1)	9 (64.3)
Race, n (%)[a]		
American Indian or Alaskan Native	1 (1.8)	1 (7.1)
Asian	15 (26.8)	4 (28.6)
Black or African American	2 (3.6)	2 (14.3)
White	29 (51.8)	7 (50.0)
Unknown	8 (14.3)	1 (7.1)
Other	1 (1.8)	0
Weight (kg) at first infusion	(N = 55)	
Mean (SD)	72.9 (17.61)	19.8 (9.94)
Median (min, max)	67.7 (46.1, 111.6)	16.2 (8.4, 35.75)

환자 집단의 질병 특성

aHUS 프로그램에서 연구된 환자의 특성 한 가지는 신기능 저하이다. ALXN1210-aHUS-311 및 ALXN1210-aHUS-312 시험에서, FAS 환자 44/68명(64.7%)에게 베이스라인 시점에 중증 신기능부전이 있었고(추정 사구체 여과율[eGFR] <15mL/min/1.73 m2 또는 투석 중인 경우로 정의하는 만성 신장 질환[CKD] 5기) 34/70명(49%)의 환자가 투석을 받고 있었다(표 4).

Table 4: Disease Characteristics of Patient Population (Full Analysis Set)

Parameter	Adult Patients ALXN1210-aHUS-311 (N = 56)	Pediatric Patients ALXN1210-aHUS-312 (N = 14)
Extra-renal signs or symptoms of aHUS, n (%)		
Any	52 (92.9)	10 (71.4)
Cardiovascular	39 (69.6)	7 (50.0)
Pulmonary	25 (44.6)	1 (7.1)
Central nervous system	29 (51.8)	5 (35.7)
Gastrointestinal	35 (62.5)	8 (57.1)
Skin	17 (30.4)	7 (50.0)
Skeletal muscle	13 (23.2)	1 (7.1)
Dialysis within 5 days of baseline, n (%)	29 (51.8)	5 (35.7)
History of transplant, n (%)	8 (14.3)	1 (7.1)
Postpartum, n (%)	8 (14.3)	0
Baseline CKD stage, n (%)		
1	0	0
2	3 (5.6)	2 (14.3)
3A	1 (1.9)	1 (7.1)
3B	2 (3.7)	0
4	9 (16.7)	6 (42.9)
5	39 (72.2)	5 (35.7)
Missing	2 (3.7)	0
Platelets (10^9/L)		
Mean (SD)	118.52 (86.440)	60.50 (33.281)
Median (min, max)	95.25 (18, 473)	64.00 (14, 125)
Hemoglobin (g/L)		
Mean (SD)	86.26 (14.866)	74.82 (19.516)
Median (min, max)	85.00 (60.5, 140)	74.25 (32, 106)
LDH (U/L) serum		
Mean (SD)	702.38 (557.959)	2324.11 (1361.515)
Median (min, max)	508.00 (229.5, 3249)	2077.00 (772, 4985)
eGFR (mL/min/1.73 m^2)		
Mean (SD)	15.86 (14.815)	28.4 (23.11)
Median (min, max)	10.00 (4, 80)	22.0 (10, 84)

Abbreviations: aHUS = atypical hemolytic uremic syndrome; CKD = chronic kidney disease; eGFR = estimated glomerular filtration rate; LDH = lactate dehydrogenase; max = maximum; min = minimum.

평가변수

aHUS의 치료에 대한 에쿨리주맙의 승인을 뒷받침한 일차 평가변수인 TMA 완전 반응은 혈액학적 매개변수(혈소판 수 및 LDH)의 정상화와 신장 기능 개선(혈청 크레아티닌의 베이스라인 대비 ≥ 25% 감소; 투석 중인 환자의 경우, 베이스라인은 투석 종료 후 최소 6일 시점에 확립됨)을 필요로 하는 복합 평가변수이다. 규제적 이력 및 지속적인 임상적 관련성에 근거하여, 이들 시험에서는 TMA 완전 반응이라는 일차 평가변수를 선택하였다(표 5).

Table 5: Primary and Secondary Endpoints in Ravulizumab Phase 3 Studies in Patients With aHUS

Efficacy Endpoint	Assessment
Primary • Complete TMA Response during the 26-week Initial Evaluation Period	Complete TMA Response (Yes/no)
Secondary	
• Time to Complete TMA Response	
• Complete TMA Response status over time	
• Dialysis requirement status (for patients requiring dialysis within 5 days prior to ravulizumab treatment initiation)	Dialysis requirement status (Yes/no)
• Observed value and change from baseline in eGFR	eGFR
• CKD stage, as evaluated by eGFR at select target days and classified as improved, stable (no change), or worsened compared to baseline	CKD Stage
• Observed value and change from baseline in hematologic parameters	Hematologic parameters (platelets, LDH, hemoglobin)
• Increase in hemoglobin of ≥ 20 g/L from baseline	Hemoglobin response (Yes/no)
• Change from baseline in quality of life	EQ-5D-3L (adults only)
	FACIT-Fatigue (pediatric or adult version)

유효성결과

최초 평가 기간 동안 성인 환자 56명 중 30명(53.6%)과 소아 환자 14명 중 10명(71.4%)에서 TMA 완전 반응이 달성되었다. 추가 성인 환자 1명이 최초 평가 기간에 뒤늦게 TMA 완전 반응을 달성하였으며, 이는 연장 기간 시작 시에 확인되었고 일차 분석에 반영되지 않았다. TMA 완전 반응까지 걸린 시간의 중앙값은 성인 환자에서 86일이고 소아 환자에서 30일이었다. 민감도 분석의 결과는 일차 분석의 결과와 일관성이 있었다.

전반적으로, 88.6%의 환자가 적어도 일정 수준 이상의 측정 가능한 개선을 경험하였다: 성인 환자 56명 중 49명(87.5%)과 소아 환자 14명 중 13명(92.9%)이 TMA 완전 반응의 3가지 요소(확인) 중 1가지 이상에서 반응을 나타내었다. 1가지 이상의 반응 요소를 달성하는 데에 실패한 것은 성인 환자 7명과 소아 환자 1명뿐이었다.

이 환자 집단에서 혈액학적 반응이 달성될 가능성이 더 높았다. 혈액학적 매개변수의 개선은 라불리주맙 투여 개시 후에 신속히 나타났다. 제8일까지 평균(SD) 혈소판 수는 성인 환자의 경우에 베이스라인 시점의 118.52 (86.440) × 109/L로부터 240.34 (160.646) × 109/L로 증가하였고 소아 환자의 경우에 베이스라인 시점의 60.50 (33.281) × 109/L로부터 296.67 (147.277) × 109/L로 증가하였으며, 이후 방문에서 지속되었다. LDH 수치 감소는 신속하지는 않았지만 비슷한 양상을 따랐다.

혈액학적 반응과 대조적으로, 크레아티닌 반응은 특히 성인에서 덜 빈번하게 관찰되었고 더 느리게 나타났다. 소아 환자에 비해 성인에서 신장 개선 비율이 더 낮았던 점은 성인 환자에서 신장 질환이 오래 지속되었고 손상이 축적된 점이 반영된 것일 수 있다(Vande Walle, 2017). 성인 환자 30명 중 19명은 최초 평가 기간에서 TMA 완전 반응 시점으로부터 최종 평가 입수 시점까지 CKD 병기의 긍정적 변화를 경험하였으며, 이는 신기능이 계속 개선된다는 것을 시사한다.

기타 유효성 평가변수의 결과 또한 최초 평가 기간 동안 라불리주맙 투여의 유익성을 입증하였다(표 6).

Table 6: Summary of Efficacy Results in Initial Evaluation Period (Full Analysis Set)

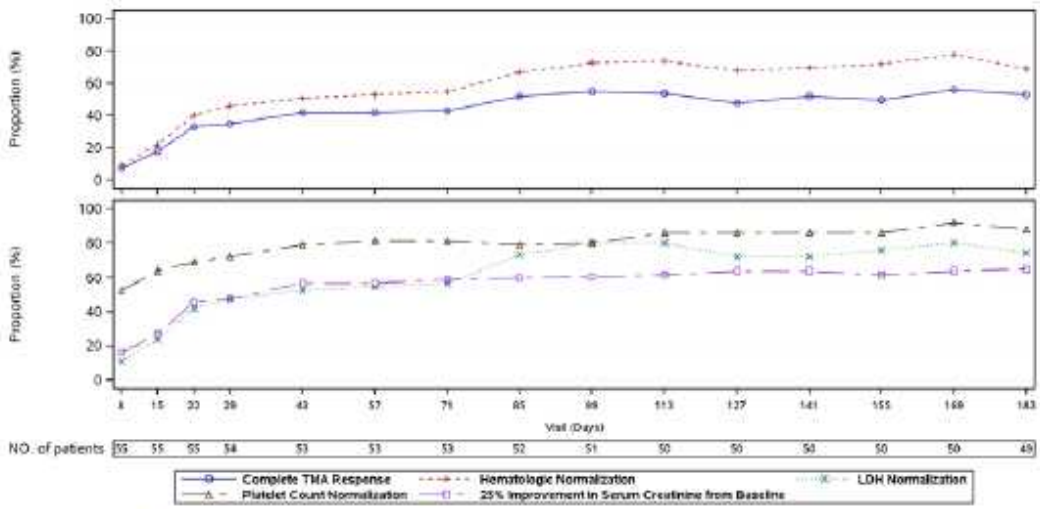
Endpoint	Adult Patients ALXN1210-aHUS-311 (N = 56)	Pediatric Patients ALXN1210-aHUS-312 (N = 14)
Primary endpoint		
Complete TMA Response, n (%) [95% CI]	30 (53.6) [39.6, 67.5]	10 (71.4) [41.9, 91.6]
Median time to Complete TMA Response, days [95% CI]	86.0 [42.0, --]	30.0 [22.0, 88.0]
Hematologic outcomes		
Hematologic response, n (%) [95% CI]	41 (73.2) [60.7, 85.7]	12 (85.7) [57.2, 98.2]
Platelet count normalization, n (%) [95% CI]	47 (83.9) [73.4, 94.4]	13 (92.9) [66.1, 99.8]
LDH normalization, n (%) [95 CI]	43 (76.8) [64.8, 88.7]	12 (85.7) [57.2, 98.2]
Hemoglobin increase ≥ 20 g/L from baseline, n (%) [95% CI]	40 (71.4) [58.7, 84.2]	12 (85.7) [57.2, 98.2]
Renal outcomes		
Dialysis requirement status, n/m (%) [95% CI]		
On dialysis at baseline and off dialysis at Day 183	16/24 (66.7) [44.7, 84.4]	4/5 (80.0) [28.4, 99.5]
Off dialysis at baseline and on dialysis at Day 183	4/25 (16.0) [4.5, 36.1]	0/8 (0) [0.00, 36.9]
Serum creatinine ≥ 25% improvement, n (%) [95% CI]	33 (58.9) [45.2, 72.7]	11 (78.6) [49.2, 95.3]
eGFR change from baseline at Day 183 (mL/min/1.73m²)	(N = 47)	(N = 13)
Mean (SD)	34.80 (35.454)	83.8 (60.39)
[95% CI]	[25.615, 42.075]	[58.010, 107.103]
CKD stage at Day 183 compared to baseline		
Improved, n/m (%)[a] [95% CI]	32/47 (68.1) [52.9, 80.9]	11/13 (84.6) [54.6, 98.1]
Stable (no change), n/m (%) [95% CI]	13/47 (27.7) [15.6, 42.6]	2/13 (15.4) [1.9, 45.4]
Worsened, n/m (%)[b] [95% CI]	2/13 (15.4) [1.9, 45.4]	0/8 (0) [0, 36.9]
Quality of life outcomes		
FACIT-Fatigue change from baseline at Day 183	(N = 44)	(N = 8)
Mean (SD)	19.15 (16.212)	18.91 (14.988)
[95% CI]	[16.105, 21.286]	[13.271, 24.541]
EQ-5D-3L change from baseline at Day 183	(N = 46)	NA
Mean (SD)	0.22 (0.247)	
[95% CI]	[0.201, 0.250]	

[a] Excludes those with CKD Stage 1 at baseline as they cannot improve.
[b] Excludes those with CKD Stage 5 at baseline as they cannot worsen.
Abbreviations: CI = confidence interval; CKD = chronic kidney disease; eGFR = estimated glomerular filtration rate; EQ-5D-3L = EuroQol 5 Dimensions 3 Level; LDH = lactate dehydrogenase FACIT = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; m = number of patients available at each visit; NA = not applicable; TMA = thrombotic microangiopathy.

반응의 지속 가능성

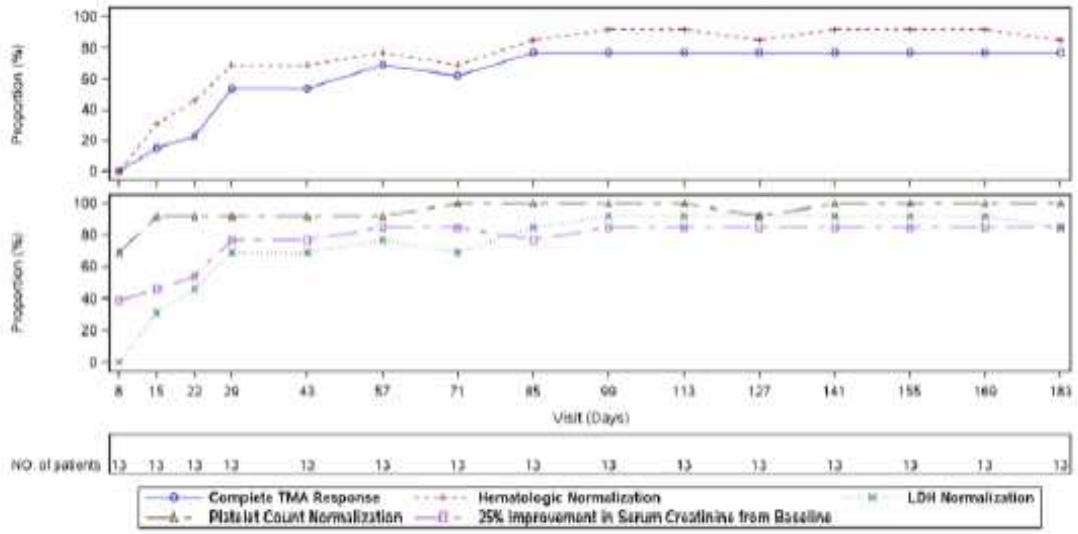
ALXN1210-aHUS-311 및 ALXN1210-aHUS-312 시험의 결과는 일단 달성된 보체 매개성 TMA의 해결이 대체로 26주의 최초 평가 기간 내내 지속되었음을 시사한다(그림 2 및 그림 3). TMA 완전 반응을 달성한 모든 소아 환자가 제183일까지 모든 요소에 대해 반응을 유지하였다. 반응의 지속 가능성에 관한 추가 자료를 수집하기 위해 성인 및 소아 시험 모두의 연장 기간이 진행 중이다.

Figure 2: Durability of Response to Ravulizumab in Adult Patients With aHUS



Abbreviations: LDH = lactate dehydrogenase; NO. = number; TMA = thrombotic microangiopathy.
Source: Module 2.7.3 Figure 4

Figure 3: Durability of Response to Ravulizumab in Pediatric Patients With aHUS



Abbreviations: LDH = lactate dehydrogenase; NO. = number; TMA = thrombotic microangiopathy.
Source: Module 2.7.3 Figure 10

ALXN1210-aHUS-312 시험의 코호트 1 (치료 경험이 없는 소아 환자)

ALXN1210-aHUS- 312 시험의 이차 중간 분석에 대한 2019년 10월 16일의 자료 마감에서, 일차 평가변수 결과는 치료 경험이 없는 4명의 추가 소아 환자에 대해 이용 가능하고, 소아 집단은 총 18명이었다.

Table 7: Demographics and Baseline Characteristics in Cohort 1 of Study ALXN1210-aHUS-312 (Full Analysis Set)

Parameter	Statistics	Ravulizumab (N = 18)
Age at time of first infusion (years) category	n (%)	
Birth to < 2 years		2 (11.1)
2 to < 6 years		9 (50.0)
6 to < 12 years		5 (27.8)
12 to < 18 years		2 (11.1)
Sex	n (%)	
Male		8 (44.4)
Female		10 (55.6)
Race[a]	n (%)	
American Indian or Alaskan Native		1 (5.6)
Asian		5 (27.8)
Black or African American		3 (16.7)
White		9 (50.0)
Unknown		1 (5.6)
History of transplant	n (%)	1 (5.6)
Platelets (10^9/L) blood	Median (min, max)	51.25 (14, 125)
Haemoglobin (g/L)	Median (min, max)	74.25 (32, 106)
LDH (U/L)	Median (min, max)	1963.0 (772, 4985)
eGFR (mL/min/1.73 m^2)	Median (min, max)	22.0 (10, 84)
Required dialysis at baseline	n (%)	6 (33.3)

Note: Data as of 16 Oct 2019. Percentages are based on the total number of patients.
[a] Patients can have multiple races selected.

이차 유효성 결과가 표 9에 요약되어 있다. 시험 참여 시 투석을 필요로 하는 환자 6명 모두 투석을 중단할 수 있었고, 이들 중 5명은 제43일까지 투석을 중단하였다. 시험 기간 동안 투석을 시작한 환자는 없었다. 환자 집단 대부분 (15/17)이 제183일까지 1기 이상의 CKD 병기 개선을 보였고, 악화된 환자는 없었다. 환자는 개선된 건강 관련 QoL도 보고하였다.

Table 9: Secondary Efficacy Outcome for Study ALXN1210-aHUS-312 (Cohort 1 Full Analysis Set)

Parameters	Study ALXN1210-aHUS-312 (N=18)	
Haematologic TMA parameters, Day 183	Observed value (n=17)	Change from baseline (n=17)
Platelets (10^9/L) blood		
Mean (SD)	304.94 (75.711)	245.59 (91.827)
Median	318.00	247.00
LDH (U/L) serum		
Mean (SD)	262.41 (59.995)	-2044.13 (1328.059)
Median	247.00	-1851.50
Increase in haemoglobin of ≥ 20 g/L from baseline with a confirmatory result through Initial Evaluation Period		
m/N	16/18	
proportion (95% CI)*	0.889 (0.653, 0.986)	
CKD stage shift from baseline, Day 183		
Improved[a]		
m/n	15/17	
Proportion (95% CI)*	0.882 (0.636, 0.985)	
Worsened[b]		
m/n	0/11	
Proportion (95% CI)*	0.000 (0.000, 0.285)	
eGFR (mL/min/1.73 m^2), Day 183	Observed value (n=17)	Change from baseline (n=17)
Mean (SD)	108.5 (56.87)	85.4 (54.33)
Median	108.0	80.0
FACIT-Fatigue score, Day 183	Observed value (n=9)	Change from baseline (n=9)
Mean (SD)	48.22 (5.848)	16.78 (14.704)
Median	52.00	10.0

2세미만 환자의 유효성

ALXN1210-aHUS-312 시험에서 유효성 결과는 연령 그룹 간에 일치한다(표 12). 전반적으로, TMA 완전 반응은 26주 최초 평가 기간 동안 18명 중 14명의 환자 (77.8%)에서 관찰되었다; 2세미만 환자의 경우, TMA 완전 반응은 2명 중 1명의 환자 (50%)에서 관찰되었다. 추가적으로, 최초 평가 기간에서 진행 중인 환자 1명 (0523-701)이 제15일에 TMA 완전 반응을 달성하였고, 2세 미만 그룹의 반응률이 3명 중 2명까지 (66.7%) 증가하였다. 또한, 코호트 2에서 에쿨리주맙 투여를 경험한 1명의 환자에서 TMA 매개변수를 안정적으로 유지한다.

Table 12: Complete TMA Response and Components Analysis by Age Categories at Day 183 (Cohort 1 Study ALXN1210-aHUS-312)

	Birth to < 2 years		2 to < 6 years		6 to < 12 years		12 to < 18 years	
	n/N	Proportion (95% CI)[a]	n/N	Proportion (95% CI)[a]	n/N	Proportion (95% CI)[a]	n/N	Proportion (95% CI)[a]
Complete TMA Response	1/2[b]	0.500 (0.013, 0.987)	8/9	0.889 (0.518, 0.997)	4/5	0.800 (0.284, 0.995)	1/2	0.500 (0.013, 0.987)
Components of Complete TMA Response								
Platelet Count Normalization	1/2	0.500 (0.013, 0.987)	9/9	1.000 (0.664, 1.000)	5/5	1.000 (0.478, 1.000)	2/2	1.000 (0.158, 1.000)
LDH Normalization	1/2	0.500 (0.013, 0.987)	8/9	0.889 (0.518, 0.997)	5/5	1.000 (0.478, 1.000)	2/2	1.000 (0.158, 1.000)
25% Improvement in Serum Creatinine from Baseline	1/2	0.500 (0.013, 0.987)	9/9	1.000 (0.664, 1.000)	4/5	0.800 (0.284, 0.995)	1/2	0.500 (0.013, 0.987)
Hematologic Normalization	1/2	0.500 (0.013, 0.987)	8/9	0.889 (0.518, 0.997)	5/5	1.000 (0.478, 1.000)	2/2	1.000 (0.158, 1.000)

[a] 95% confidence intervals (95% CIs) for the proportion are based on exact confidence limits using the Clopper-Pearson method.
[b] Patient 0523-701, who is still ongoing in the Initial Evaluation Period and therefore not included in the table, achieved a Complete TMA Response on Day 15, increasing the response rate in the < 2 year age group to 2/3 (66.7%).
Source: Table pip.312.2.1.eu

ALXN1210-aHUS-312 시험의 코호트 2 (에쿨리주맙 투여 경험이 있는 소아 환자)

2019년 10월 16일의 자료 마감 일자로, 라불리주맙으로 전환한 에쿨리주맙 투여 경험이 있는 환자 10명이 26주 최초 평가 기간을 완료했고 연장 기간에 참여했는데, 누적된 노출 중앙값은 43.6주였다. 이 코

호트는 주로 평균 11세인 청소년 환자로 구성된다(표 10). 이 코호트의 환자는 스크리닝 이전 최소 90일 동안 개선된 투여 요법으로 에쿨리주맙 치료를 받았고 이들의 베이스라인 질병 상태에 반영되는, 안정적인 TMA 매개변수로 나타나는 임상 반응의 증거를 보였다(표 11). 에쿨리주맙 불응성인 환자는 등록되지 않았다.

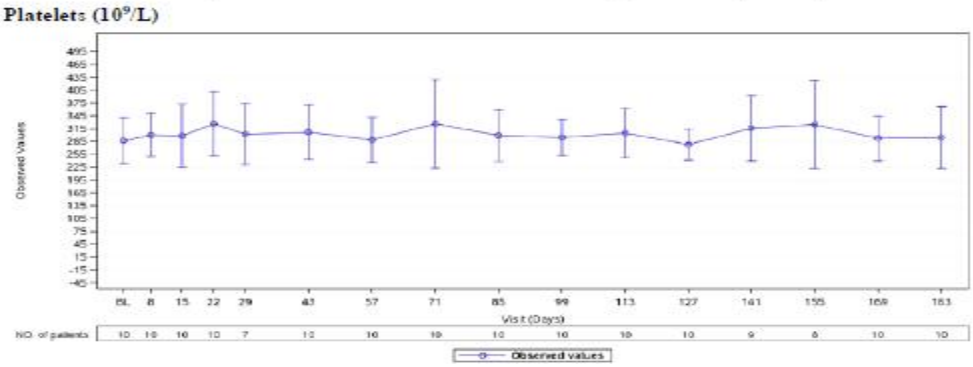
Table 10: Demographics and Baseline Characteristics in Cohort 2 of Study ALXN1210-aHUS-312 (Full Analysis Set)

Variable	Cohort 2 Patients (N = 10)
Age (years) at first infusion	
Mean (SD)	11.0 (4.97)
Median (min, max)	12.5 (1.2, 15.5)
Age (years) at first infusion category, n (%)	
Birth to < 2 years	1 (10.0)
2 to < 6 years	1 (10.0)
6 to < 12 years	1 (10.0)
12 to < 18 years	7 (70.0)
Sex, n (%)	
Male	9 (90.0)
Female	1 (10.0)
Race, n (%)[a]	
American Indian or Alaskan Native	0 (0.0)
Asian	4 (40.0)
Black or African American	1 (10.0)
White	5 (50.0)
Unknown	0 (0.0)
Weight (kg) at first infusion	
Mean (SD)	41.6 (19.01)
Median (min, max)	47.8 (8.82, 69)

Note: Data as of 16 Oct 2019.
[a] Patients can have multiple races selected.
Abbreviations: max = maximum; min = minimum.

코호트 2 환자의 유효성 자료는 에쿨리주맙에서 라불리주맙으로의 전환이 안정적인 혈액학적 매개변수 및 신장 매개변수로 입증되듯이 질병 조절을 유지했음을 보여주었다. 혈소판 수치, LDH 수준, 및 헤모글로빈 수준을 최초 평가 기간 전반에서 안정적으로 유지하였다(그림 5).

Figure 5: Hematologic TMA Parameters Observed Mean (± SD) Values Over Time in Study ALXN1210-aHUS-312 Cohort 2 (Full Analysis Set)



eGFR로 평가되는 신장 기능을 안정적으로 유지하였고 (그림 6), 10명 중 라불리주맙 치료를 시작한 이후 투석을 시작한 환자는 없었다.

유효성 결론

aHUS가 있는 모든 연령의 치료 경험이 없는 환자에서 보체 매개성 TMA 활성의 특징인 혈액학적 매개

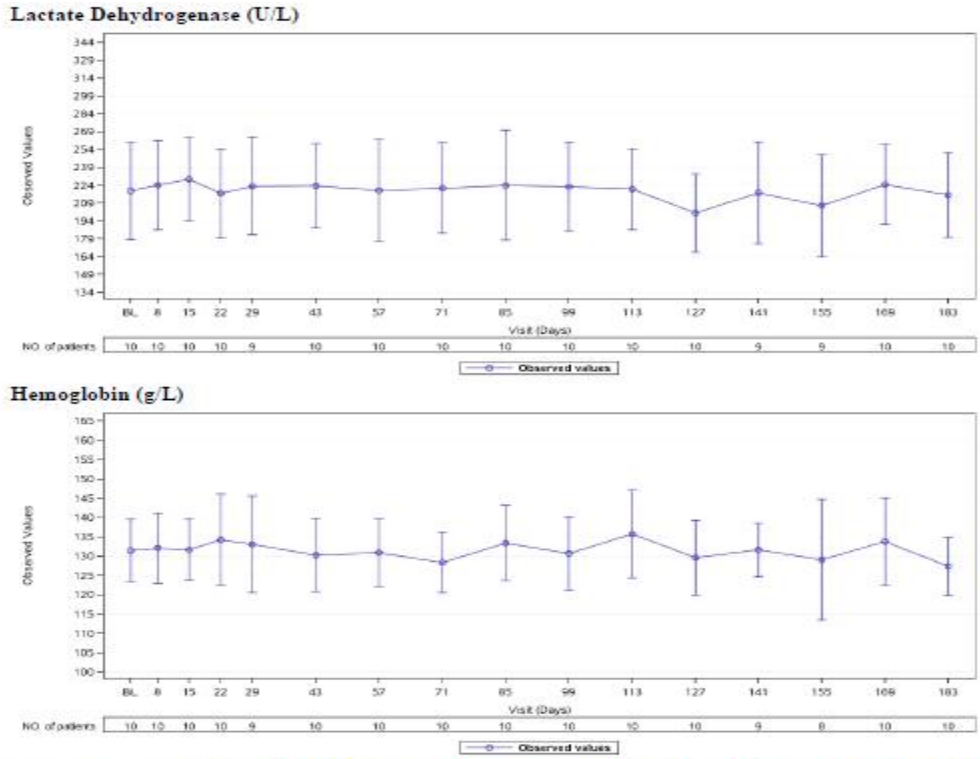
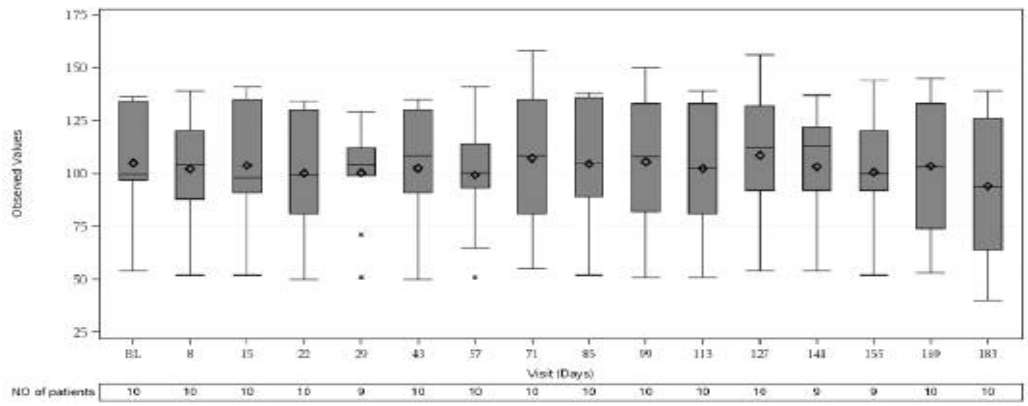


Figure 6: eGFR Observed Values Over Time in Study ALXN1210-aHUS-312 Cohort 2 (Full Analysis Set)



변수 및 신장 매개변수의 개선을 일관되게 입증하였다. 라불리주맙 치료의 유익성은 비슷한 설계 및 환자 집단을 이용한 시험에서 에쿨리주맙에 대해 보고된 것과 비슷하였다. 삶의 질 평가변수에서 환자에 의해 보고된 개선에 대해서도 라불리주맙 치료의 임상적 관련성이 관찰되었다.

***에쿨리주맙 자료 측면에서의 유효성**

에쿨리주맙 및 라불리주맙 시험에서의 제26주에 완전 TMA 반응 비교에서 에쿨리주맙 시험의 유효성 결과(특히, 환자 집단 측면에서 가장 유사한 2건) (즉, 시험 C10-004 및 C10-003)는 라불리주맙 시험의 결과와 유사하였다.

	임상시험	완전 TMA 반응 달성
에쿨리주맙	C10-004	23명/41명 (56%) [95% CI: 40%, 72%]
	C10-003	14명/22명 (64%) [95% CI: 41%, 83%]
	C08-002A/B	11명/17명 (65%) [95% CI: 38%, 86%]

	C08-003A/B	5명/20명 (25%) [95% CI: 9%, 49%]
라불리주맙	ALXN1210-aHUS-311	30명/56명 (54%) [95% CI: 40%, 68%]
	ALXN1210-aHUS-312	10명/14명 (71%) [95% CI: 42%, 92%]

Table 21: Efficacy Results at 26 Weeks in Eculizumab aHUS Studies

Endpoints	n (%) [95% CI]			
	C08-002 (N = 17)	C08-003 (N = 20)	C10-004 (N = 41)	C10-003 (N = 22)
Complete TMA Response	11 (65) [38, 86]	5 (25) [9, 49]	23 (56) [40, 72]	14 (64) [41, 83]
Hematologic normalization	13 (76) [50, 93]	18 (90) [68, 99]	36 (88) [74, 96]	18 (82) [60, 95]
Platelet count normalization	14 (82)[b]	18 (90)[b]	40 (98) [87, 100]	21 (95) [77, 99]
LDH normalization	14 (82)[b]	19 (95)[b]	37 (90) [77, 97]	18 (82) [60, 95]
Hemoglobin improvement ≥ 20 g/L	11 (65) [38, 86]	9 (45) [23, 68]	25 (61) [45, 76]	15 (68) [45, 86]
25% improvement in serum creatinine from baseline[a]	11 (65)[b]	3 (15)[b]	NA	16 (73)[b]

Table 22: Efficacy Results at 26 Weeks in Ravulizumab aHUS Studies

Endpoints	n (%) [95% CI]	
	ALXN1210-aHUS-311 (N = 56)	ALXN1210-aHUS-312 (N = 14)
Complete TMA Response	30 (54) [40, 68]	10 (71) [42, 92]
Hematologic normalization	41 (73) [61, 86]	12 (86) [57, 98]
Platelet count normalization	47 (84) [73, 94]	13 (93) [66, 99]
LDH normalization	43 (77) [65, 89]	12 (86) [57, 98]
Hemoglobin improvement ≥ 20 g/L	40 (71) [59, 84]	12 (86) [57, 98]
25% improvement in serum creatinine from baseline[a]	33 (59) [45, 73]	11 (79) [49, 95]

PK 요약

APPENDIX 1. SUMMARY OF CLINICAL PHARMACOLOGY STUDIES

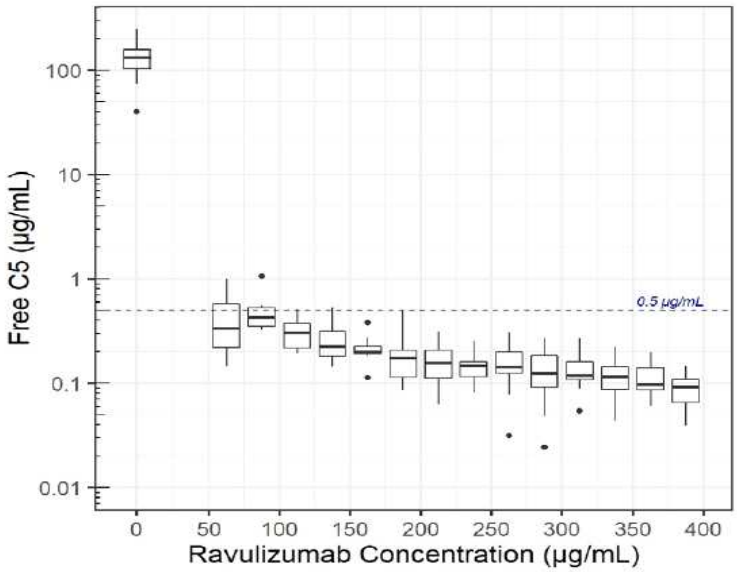
Study	Study Objective	Study Design	Number of Subjects (M/F); Population; Age: mean (range)	Ravulizumab IV dose	PK Parameters, Mean (%CV)					
					C_{max} (μg/mL)	t_{max}[a] (h)	AUCτ (μg×h/mL)	C_{trough} (μg/mL)	CL (L/h)	V_d (L)
ALXN1210-aHUS-311[b]	Evaluate safety and efficacy in adult patients with evidence of TMA	Open-label, single arm, multicenter study	56 (19/37) Complement inhibitor-naïve adult patients 42.2 y (20 - 77)	LD	754.3 (35.2)	NA	NA	313.2 (33.9)	NA	NA
				Last MD	1458.4 (17.6)	2.5 (2, 328)	1033587.0 (27.8)	507.3 (41.7)	0.002 (71.6)	3.0 (24.3)
ALXN1210-aHUS-312[c]	Evaluate safety and efficacy in pediatric patients with evidence of TMA	Open-label, single arm, multicenter study	14 (5/9) Complement inhibitor-naïve pediatric patients 6.1 y (0.9 - 17.3)	LD (q4w)	656.4 (38.1)	NA	NA	240.7 (52.1)	NA	NA
				LD (q8w)	599.8 (17.3)	NA	NA	185.6 (16.5)	NA	NA
				MD (q4w)	1466.6 (37.8)	2.4 (2.2, 2.7)	659142.9 (44.2)	682.9 (46.1)	NA	NA
				MD (q8w)	1863.3 (15.3)	3.6 (3.2, 4.5)	1309000.0 (19.3)	549.3 (34.1)	0.001 (27.7)	1.5 (13.8)

- 라불리주맙의 체중 기반 부하 용량 투여 후, 항정 상태 치료 혈청 농도가 즉시 달성되었으며 26주 치료 기간 동안 체중 기반 유지 용량 투여로 지속되었다.
- 시험 ALXN1210-aHUS-311 및 ALXN1210-aHUS-312에서, Ctrough 는 지속적으로 목표 치료 PK 역치를 초과하여 유지되었다.
- 최종 Pop-PK 모델은 IV 투여 후 관측된 라불리주맙 농도를 적절히 기술하기 위해 시간 변동성 체중, 수혈에 대한 CL 보정, 및 시간 변동성 BMI를 포함한 선형 2-구획 모델이었다. 투석은 라불리주맙 PK

에 영향을 미치지 않는 것으로 확인되었다.

- 확보된 자료는 모델이 주요 PK 파라미터(CL, Q, Vc, 및 Vp)를 적절히 추정할 수 있게 하였고, 3상 시험의 성인 및 소아 aHUS 환자에서 CL과 Vc는 각각 CL, 0.00366 (0.00161) L/h 및 0.00144 (0.000611) L/h; 및 Vc, 3.25 (0.606) L 및 1.14 (0.514) L였다. 3상 시험에서 69명의 성인 및 소아 aHUS 환자의 평균(SD) 말단 소실 반감기는 51.8 (16.2)일이다.
- 혈청 유리 C5 농도 자료는 2건의 3상 시험에서 목표로 한 혈청 라불리주맙 농도에서 완전 말단 보체 억제를 지속적으로 나타냈다(그림 7). 혈청 유리 C5 대(vs.) 시간 프로파일은 혈청 유리 C5 < 0.5 μg/mL로 정의된 즉각적이고 완전한 말단 보체 억제를 보였고, 이는 26주 치료 기간 동안 유지되었다.

Figure 7: Serum Free C5 Concentration Versus Serum Ravulizumab Concentration (Final Pop-PK Set)



면역원성

- 라불리주맙 개발 프로그램(시험 ALXN1210-aHUS-311 및 ALXN1210-aHUS-312)의 aHUS 환자를 대상으로 한 2건의 시험 모두에서, 라불리주맙은 낮은 면역원성 발생률을 나타냈으며, 낮은 역가(< 1)의 투여 후 발생한 ADA가 1건 관찰되었고 시험관내 중화의 증거가 없었으며, PK, PD, 안전성 또는 유효성에 대한 ADA의 명백한 영향도 없었다.

안전성

- 성인 환자의 경우, ALXN1210-aHUS-311 시험 (2019년 7월 2일의 데이터베이스 마감)의 최소 제52주까지 (또는 시험 중단까지) 자료가 안전성군의 환자 58명에 대해 제공된다. 이러한 자료는 시험의 연장 기간에서 6개월 이상의 지속적인 치료를 보여준다.
- 소아 환자의 경우, ALXN1210-aHUS-312 시험 (2019년 10월 16일의 데이터베이스 마감)의 최소 제26주 (또는 조기 중단)까지 자료가 제공된다. 제출의 첫 분석에서, 코호트 1 안전성군의 치료 경험이 없는 환자 16명에 대한 안전성 자료가 포함되었다. 제공된 추가 자료는 코호트 1의 치료 경험이 없는 추가 환자 5명 (총 N = 21) 및 코호트 2에서 라불리주맙으로 전환한 에쿨리주맙 투여를 경험한 환자 10 명에 대한 결과를 포함한다.
- ALXN1210-aHUS-311 시험과 ALXN1210-aHUS-312 시험에서 환자의 대다수(각각, 91.4% [53명] 및 75% [12명])는 베이스라인에서 치료전 aHUS의 신장외 징후 또는 증상이 있었다(표 7).

Table 7: Pretreatment Extra-Renal Signs or Symptoms of aHUS (Safety Set)

Organ System Sign or Symptom	ALXN1210-aHUS-311 (N = 58) n (%)	ALXN1210-aHUS-312 (N = 16) n (%)
Any pretreatment extra-renal signs or symptoms of aHUS	53 (91.4)	12 (75.0)
Cardiovascular	40 (69.0)	8 (50.0)
Hypertension	35 (60.3)	6 (37.5)
Palpitations	2 (3.4)	0
Shortness of breath	4 (6.9)	0
Sinus tachycardia	3 (5.2)	1 (6.3)
Pericardial effusion	2 (3.4)	1 (6.3)
Cardiac insufficiency/failure	1 (1.7)	0
Other	24 (41.4)	1 (6.3)
Pulmonary	26 (44.8)	2 (12.5)
Shortness of breath	13 (22.4)	0
Tachypnea	3 (5.2)	0
Pulmonary edema	8 (13.8)	0
Pulmonary hemorrhage	1 (1.7)	1 (6.3)
Pleural effusion	9 (15.5)	2 (12.5)
Other	11 (19.0)	0
Central nervous system	30 (51.7)	6 (37.5)
Lethargy	8 (13.8)	3 (18.8)
Irritability	1 (1.7)	3 (18.8)
Confusion	3 (5.2)	0
Headache	17 (29.3)	1 (6.3)
Visual deficit	9 (15.5)	0
Seizures	1 (1.7)	1 (6.3)
Other	13 (22.4)	2 (12.5)
Gastrointestinal	36 (62.1)	9 (56.3)
Nausea	21 (36.2)	4 (25.0)
Vomiting	19 (32.8)	5 (31.3)
Diarrhea	10 (17.2)	1 (6.3)
Abdominal pain	8 (13.8)	4 (25.0)
Colitis	1 (1.7)	0
Elevated transaminases (ALT/AST)	8 (13.8)	4 (25.0)
Pancreatitis	2 (3.4)	1 (6.3)
Poor glucose control	2 (3.4)	0

참고: aHUS의 신장외 징후 또는 증상은 임상 실험실 측정(예, 트로포닌 I, 아밀라아제, 리파아제), 활력징후(예, 심박수, 호흡수, 맥박 산소측정), 및 기관계 검토를 이용하여 시험자가 평가하였다.

- ALXN1210-aHUS-311 시험에서, 54명(93.1%)의 환자가 스크리닝 시작 전 임의의 시점에 aHUS로 인한 입원 및/또는 응급실 방문의 과거력이 있었다. 27명의 환자(50%)는 중환자실(ICU)에 입원하였다. ICU 재원 기간 중앙값(범위)은 7(1~49)일이었다(표 8).
- 5명의 환자가 시험 참여 전 인공호흡기 치료가 필요하였다(ALXN1210-aHUS-311 CSR 11.2.4.1항). 시험약의 첫 번째 투여 시점에, 49/58명(84.5%)의 환자가 aHUS로 인해 입원하였다.
- ALXN1210-aHUS-312 시험에서는 16명의 환자 모두 스크리닝 시작 전 임의의 시점에 aHUS로 인한 입원 및/또는 응급실 방문의 과거력이 있었다(표 8). 7명(43.8%)의 환자가 ICU 수준(중환자실)의 치료를 받았다. ICU 재원 기간 중앙값(범위)은 4(1~56)일이었다.

Table 8: Emergency Room Visits and Hospitalization Due to aHUS Prior to Start of Screening (Safety Set)

	ALXN1210-aHUS-311 (N = 58)	ALXN1210-aHUS-312 (N = 16)
Any emergency room visits or hospitalizations, n (%)[a]		
Yes	54 (93.1)	16 (100)
If yes[b],		
Visit type, n (%)		
Emergency-room visit	16 (29.6)	4 (25.0)
Hospitalization	46 (85.2)	14 (87.5)
ICU level of care, n (%)[b]		
Yes	27 (50.0)	7 (43.8)
No	27 (50.0)	9 (56.3)
Number of days of ICU stay[c]		
n	31	9
Mean (SD)	10.1 (10.03)	9.2 (17.58)
Median	7.0	4.0
Min, max	1, 49	1, 56

이상반응

· 전체적으로, 두 시험에서 73명(98.6%)의 환자가 적어도 1가지의 AE가 있었다. AE의 대다수(84.7%)는 중증도가 Grade 1 또는 Grade 2이었다. 28명(37.8%)의 환자에게 시험자에 의해 시험약과 관련이 있는 것으로 간주된 AE가 있었다. AE로 인한 시험약 중지는 환자 1명(1.4%)에서 발생하였다. 38명(51.4%)의 환자가 중대한 이상반응(SAE)을 보고하였다. 5명(6.8%)의 환자에게 시험자에 의해 시험약과 관련이 있는 것으로 간주된 SAE가 있었다. 4명(5.4%)의 환자에게 시험약 중단 및 환자의 시험 중도탈락을 초래한 SAE가 발생하였다. 3명(4.1%)의 환자가 시험자에 의해 시험약과 관련이 없는 것으로 간주된 AE로 인한 사망을 보고하였다(2.1.3항). 또한, 환자 1명은 치료전 AE로 인해 사망하였다. 수막구균성 감염 사건은 보고되지 않았다.

Table 9: Overview of All Treatment-Emergent Adverse Events and Serious Adverse Events (Safety Set)

Variables	ALXN1210-aHUS-311 (N = 58) (PY = 46.3)		ALXN1210-aHUS-312 (N = 16) (PY = 6.6)		Total (N = 74) (PY = 52.9)	
	n (%)	E (rate)	n (%)	E (rate)	n (%)	E (rate)
Any TEAE	58 (100.0)	818 (1767.5)	15 (93.8)	162 (2442.0)	73 (98.6)	980 (1852.0)
Related TEAE	20 (34.5)	58 (125.3)	8 (50.0)	22 (331.6)	28 (37.8)	80 (151.2)
Unrelated TEAE	58 (100.0)	760 (1642.2)	15 (93.8)	140 (2110.4)	73 (98.6)	900 (1700.9)
Grade 1	54 (93.1)	454 (981.0)	13 (81.3)	120 (1808.9)	67 (90.5)	574 (1084.8)
Grade 2	46 (79.3)	223 (481.8)	11 (68.8)	33 (497.5)	57 (77.0)	256 (483.8)
Grade 3	31 (53.4)	116 (250.6)	3 (18.8)	8 (120.6)	34 (45.9)	124 (234.3)
Grade 4	14 (24.1)	22 (47.5)	1 (6.3)	1 (15.1)	15 (20.3)	23 (43.5)
Grade 5	3 (5.2)	3 (6.5)	0	0	3 (4.1)	3 (5.7)
TEAE leading to study drug interruption	0	0	1 (6.3)	1 (15.1)	1 (1.4)	1 (1.9)
TEAE leading to study drug discontinuation	3 (5.2)	3 (6.5)	1 (6.3)	2 (30.1)	4 (5.4)	5 (9.4)
TEAE leading to study discontinuation	3 (5.2)	3 (6.5)	1 (6.3)	2 (30.1)	4 (5.4)	5 (9.4)
Any serious TEAE (SAE)	30 (51.7)	71 (153.4)	8 (50.0)	13 (196.0)	38 (51.4)	84 (158.7)
Related SAE	2 (3.4)	2 (4.3)	3 (18.8)	4 (60.3)	5 (6.8)	6 (11.3)
Unrelated SAE	29 (50.0)	69 (149.1)	8 (50.0)	9 (135.7)	37 (50.0)	78 (147.4)
SAE leading to study drug interruption	0	0	0	0	0	0
SAE leading to study drug discontinuation	3 (5.2)	3 (6.5)	1 (6.3)	2 (30.1)	4 (5.4)	5 (9.4)
SAE leading to study discontinuation	3 (5.2)	3 (6.5)	1 (6.3)	2 (30.1)	4 (5.4)	5 (9.4)
TEAE leading to death[a]	3 (5.2)	NA	0	NA	3 (4.1)	NA

흔한 이상반응

· 가장 흔히 보고된 AE는 두통(33.8%; 25명)이었고, 노출-보정 비율은 71.8 events/100 PY이었다. 모든 환자의 20% 이상에서 보고된 기타 AE는 설사(28.4%; 21명), 구토(25.7%; 19명), 고혈압(23.0%; 17명), 오심 및 발열(각각 20.3%; 15명)이었다(표 10).

- 소아에서 발열을 경험한 환자의 비율이 더 높은 것과 같이, 예상대로, 성인과 소아 환자 간에 약간의 차이가 있었다. 소아 환자의 AE 프로파일은 소아 에쿨리주맙 시험 C10-003과 유사하였으며, 해당 시험에서 가장 빈번히 보고된 AE(환자의 ≥ 20%)는 발열, 기침, 복통, 설사, 상기도 감염(URTI), 비인두염, 및 구토였다(Greenbaum, 2016). 성인 에쿨리주맙 시험 C10-004에서는 두통, 설사, 말초 부종, 및 기침이 가장 흔한(환자의 ≥ 20%) AE로 보고되었다(Fakhouri, 2016).
- ALXN1210-aHUS-311 시험에서 자료 마감일까지 이용 가능한 모든 연장 기간 자료를 분석한 결과, AE의 노출-보정 비율은 시간이 경과함에 따라 감소하였다.

Table 10: Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in ≥ 10% of Patients by MedDRA System Organ Class and Preferred Term, by Study (Safety Set)

SOC Preferred Term	ALXN1210-aHUS-311 (N = 58) (PY = 46.3)		ALXN1210-aHUS-312 (N = 16) (PY = 6.6)		Total (N = 74) (PY = 52.9)	
	n (%)	E (rate)	n (%)	E (rate)	n (%)	E (rate)
Patients with TEAEs	48 (82.8)	264 (570.4)	12 (75.0)	76 (1145.6)	60 (81.1)	340 (642.5)
Blood and lymphatic system disorders						
Anaemia	8 (13.8)	8 (17.3)	2 (12.5)	3 (45.2)	10 (13.5)	11 (20.8)
Gastrointestinal disorders						
Diarrhoea	18 (31.0)	24 (51.9)	3 (18.8)	4 (60.3)	21 (28.4)	28 (52.9)
Vomiting	15 (25.9)	18 (38.9)	4 (25.0)	17 (256.3)	19 (25.7)	35 (66.1)
Nausea	13 (22.4)	16 (34.6)	2 (12.5)	3 (45.2)	15 (20.3)	19 (35.9)
Constipation	8 (13.8)	10 (21.6)	4 (25.0)	6 (90.4)	12 (16.2)	16 (30.2)
Abdominal pain	7 (12.1)	10 (21.6)	2 (12.5)	4 (60.3)	9 (12.2)	14 (26.5)
General disorders and administration site conditions						
Pyrexia	10 (17.2)	11 (23.8)	5 (31.3)	15 (226.1)	15 (20.3)	26 (49.1)
Oedema peripheral	9 (15.5)	13 (28.1)	0	0	9 (12.2)	13 (24.6)
Fatigue	7 (12.1)	8 (17.3)	1 (6.3)	1 (15.1)	8 (10.8)	9 (17.0)
Infections and infestations						
Nasopharyngitis	8 (13.8)	12 (25.9)	3 (18.8)	4 (60.3)	11 (14.9)	16 (30.2)
Urinary tract infection	10 (17.2)	21 (45.4)	1 (6.3)	1 (15.1)	11 (14.9)	22 (41.6)
Metabolism and nutrition disorders						
Hypokalaemia	9 (15.5)	18 (38.9)	0	0	9 (12.2)	18 (34.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders						
Arthralgia	10 (17.2)	12 (25.9)	1 (6.3)	1 (15.1)	11 (14.9)	13 (24.6)
Nervous system disorders						
Headache	21 (36.2)	28 (60.5)	4 (25.0)	10 (150.7)	25 (33.8)	38 (71.8)
Psychiatric disorders						
Anxiety	8 (13.8)	12 (25.9)	0	0	8 (10.8)	12 (22.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders						
Dyspnoea	10 (17.2)	13 (28.1)	2 (12.5)	2 (30.1)	12 (16.2)	15 (28.3)
Cough	10 (17.2)	10 (21.6)	0	0	10 (13.5)	10 (18.9)
Vascular disorders						
Hypertension	13 (22.4)	20 (43.2)	4 (25.0)	5 (75.4)	17 (23.0)	25 (47.2)

사망

- ALXN1210-aHUS-311 시험에서 4명의 사망자가 보고되었으며 모든 사망은 시험자에 의해 시험약과 관련이 없는 것으로 간주되었다; ALXN1210-aHUS-312 시험에서는 사망자가 보고되지 않았다.
- 1명은 치료전 AE로 인해 사망하였으며 3명(5.2%)은 투여후 발생한 SAE로 인해(2명은 패혈성 쇼크로 인해, 1명은 두개강내 출혈로 인해) 사망하였다. 투여후 발생한 SAE로 인해 사망한 3명 중, 2명은 치료 기간 초기에 사망하였다(1명은 제4일에 그리고 다른 한 명은 제26일에). 사망의 환자별 목록 아래와 같이 제공되었다.
    - 0563-601: 환자는 77세 여성으로, 제-3일에 뇌동맥 혈전증의 치료전 AE를 경험하였다. 환자는 시험약을 1회 주입받았으며 이후 시험에 부적합한 것으로 확인되었고(시가(Shiga) 독소 검사에 양성 반응) 시험을 중단하였다(제5일). 환자는 제16일에 사망하였다.
    - 0044-602: 환자는 76세 남성으로, 고혈압, 당뇨, 급성 신장 손상, 신장 이식, 부종, 및 복부 팽만 등의 병력이 있었다. 최근 병력으로 패혈성 쇼크와 저혈량성 쇼크 모두로 간주되는, 쇼크가 있

었다. 시험 등록 시 비정형 폐렴, 급성 호흡곤란 증후군, 및 패혈증이 진행 중이었다. 환자는 베이스라인에서 기관내 삽관을 하고 인공호흡기 치료를 받고 있었다. 제4일에, 중심 카테터와 혈액 배양에서 Corynebacterium이 확인되었으며(샘플은 첫 번째 투여 전 수집됨); 제6일에 혈액 배양에서 Candida lusitaniae가 확인되었다. 환자는 제6일에 패혈성 쇼크가 발생하였고 제26일에 사망하였다. Candida lusitaniae의 지속적 진균 감염과 Corynebacterium에 의한 카테터-관련 혈류 감염이 패혈성 쇼크의 원인으로 간주되었다. 환자는 시험에서 시험약을 2회 주입받았다. 사망 전 투여된 마지막 주입은 제15일에 이루어졌다.

- 0747-601: 환자는 73세 남성으로, 뇌혈관 사고, 뇌병증, 및 흉막 삼출 등의 최근 병력이 있었다. 시험 등록 시 녹농균(Pseudomonas) 감염이 진행 중이었다. 환자는 시험약의 첫 번 투여 시 인공호흡기 치료를 받고 있었다. 환자는 제3일에 패혈성 쇼크가 발생하였고 제4일에 사망하였다. 시험자는 환자의 연령, 당뇨, 신부전, 및 고역가 코르티코스테로이드의 최근 사용을 패혈성 쇼크의 선행 요인으로 보고하였다. 환자는 시험에서 시험약을 1회 주입받았다(제1일).
- 0573-602: 환자는 46세 여성으로, 고혈압과 5기 만성 신장 질환의 병력이 있었다. 제92일에, 환자에게 두개강내 출혈이 발생하였다. 치료는 두개강내 출혈 후 중단되었다. 환자는 시험 중단 후 10일째 사망하였다. 환자는 시험에서 시험약을 3회 주입받았다; 중단 전 투여된 마지막 주입은 제71일에 이루어졌다.

중대한 이상반응

- 전체적으로, 두 시험에서 38명(51.4%)의 환자가 적어도 1가지의 SAE가 있었다 (표 11)(노출-보정 비율 158.7 events/100 PY). 두 시험에서, SAE는 SOC 감염(Infections and infestations)에서 가장 빈번히 보고되었다(11명[19%]의 성인 환자 및 4명[25%]의 소아 환자). 가장 빈번히 보고된 SAE는 고혈압(5.4%; 4명)이었고, 노출-보정 비율은 11.3 events/100 PY이었다. 고혈압은 이 집단에서 신장 질환의 결과로 예상된 것이었다. 수막구균성 감염은 보고되지 않았다.
- 이 환자 집단에서 라불리주맙의 SAE 프로파일은 에쿨리주맙와 유사하였다. 에쿨리주맙 시험 C10-004 (Fakhouri, 2016)에서, SAE는 41명의 성인 환자 중 18명(44%)에서 보고되었으며, 이 중 2명은 수막구균성 감염이 있었다. 에쿨리주맙 시험 C10-003 (Fakhouri, 2016)에서, SAE는 22명의 소아 환자 중 13명(59%)에서 보고되었다(수막구균성 감염은 보고되지 않았다).
- ALXN1210-aHUS-311 시험에서 자료 마감일까지 이용 가능한 모든 연장 기간 자료를 분석한 결과, SAE의 노출-보정 비율은 시간이 경과함에 따라 감소하였다.

***수막구균 감염 위해성**

- 보체 C5 억제 또는 결핍은 Neisseria meningitidis에 의해 유발되는 감염에 대한 감수성을 높인다 (Lewis, 2014). 수막구균 질환은 드물지만 에쿨리주맙의 이용은 수막구균 질환 발생률의 > 1000배 증가와 관련이 있으며(McNamara, 2017), 이는 유전성 또는 지속성 보체 결핍 질환이 있는 환자에서의 위험 증가와 비슷하였다(Figueroa, 1991). 에쿨리주맙의 이용과 관련하여 잘 규명되어 있는 이 위해성은 종합적인 위해성 관리 활동을 통해 관리되었다. 에쿨리주맙의 작용기전으로 인해, 수막구균 감염 및 수막구균성 패혈증은 알려진 위해성에 해당하며 따라서 제품이 승인된 모든 국가에서 에쿨리주맙의 표시기재사항에 중대한 약물이상반응으로 수재되어 있다.
- C5의 결합 항원결정기가 동일하고 완전한 말단 보체 억제라는 작용기전이 동일하므로, 라불리주맙은 에쿨리주맙과 동일한 수막구균성 질환의 위해성을 가지고 있다. 라불리주맙 임상 개발 프로그램에서

3건의 수막구균 감염이 보고되었다: 제2상 PNH 시험 ALXN1210-PNH-201에서 2건(제57일의 수막구균 감염과 제222일의 수막구균성 패혈증)과 제1b상 PNH 시험 ALXN1210-PNH-103에서 1건(제615일의 수막구균 감염). 3명의 환자 모두 투여를 중지하지 않고 라불리주맙을 유지하면서 완전히 회복되었으며, 이는 해당 환자들이 수막구균에 감염되어 있는 동안 라불리주맙 투여를 안전하게 지속할 수 있음을 시사한다.

- 임상시험에서 라불리주맙을 투여하는 aHUS 환자에 대해서는 승인된 에쿨리주맙 및 라불리주맙의 위해성 관리 계획 (RMP)에 부합하는 수막구균 감염 및 패혈증에 대한 위해성 완화를 이용하였다; 이들 시험에서 수막구균 감염은 보고되지 않았다.

연령군별 모든 투여후 발생한 이상반응 및 중대한 이상반응의 하위군 개요

- 연령군별 제3상 임상시험 2건의 모든 AE에 대한 개요는 표 13에 제시되었다. MedDRA SOC 및 연령별 환자에서 보고된 투여후 발생한 AE는 표 14와 같다. 각각 다른 연령군 간에 AE 유형의 차이는 없었다.

Table 13: Subgroup Overview of All Treatment-Emergent Adverse Events and Serious Adverse Events by Age Group (Safety Set)

Variables	Birth to < 6 years (N = 9) (PY = 4.1)		6 to < 18 years (N = 7) (PY = 2.6)		18 to < 65 years (N = 49) (PY = 43.0)		≥ 65 years (N = 9) (PY = 3.2)	
	n (%)	E (rate)	n (%)	E (rate)	n (%)	E (rate)	n (%)	E (rate)
Any TEAE	8 (88.9)	70 (1717.1)	7 (100.0)	92 (3597.8)	49 (100.0)	730 (1696.5)	9 (100.0)	88 (2707.8)
Related TEAE	4 (44.4)	8 (196.2)	4 (57.1)	14 (547.5)	18 (36.7)	52 (120.8)	2 (22.2)	6 (184.6)
Unrelated TEAE	8 (88.9)	62 (1520.9)	7 (100.0)	78 (3050.3)	49 (100.0)	678 (1575.6)	9 (100.0)	82 (2523.2)
Grade 1	7 (77.8)	46 (1128.4)	6 (85.7)	74 (2893.8)	46 (93.9)	411 (955.1)	8 (88.9)	43 (1323.1)
Grade 2	6 (66.7)	19 (466.1)	5 (71.4)	14 (547.5)	40 (81.6)	197 (457.8)	6 (66.7)	26 (800.0)
Grade 3	2 (22.2)	5 (122.6)	1 (14.3)	3 (117.3)	27 (55.1)	105 (244.0)	4 (44.4)	11 (338.5)
Grade 4	0	0	1 (14.3)	1 (39.1)	9 (18.4)	16 (37.2)	5 (55.6)	6 (184.6)
Grade 5	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (2.3)	2 (22.2)	2 (61.5)
TEAE leading to study drug interruption	1 (11.1)	1 (24.5)	0	0	0	0	0	0
TEAE leading to study drug discontinuation	1 (11.1)	2 (49.1)	0	0	3 (6.1)	3 (7.0)	0	0
TEAE leading to study discontinuation	1 (11.1)	2 (49.1)	0	0	3 (6.1)	3 (7.0)	0	0
Any serious TEAEs	3 (33.3)	6 (147.2)	5 (71.4)	7 (273.7)	24 (49.0)	62 (144.1)	6 (66.7)	9 (276.9)
Related SAE	2 (22.2)	3 (73.6)	1 (14.3)	1 (39.1)	2 (4.1)	2 (4.6)	0	0
Unrelated SAE	3 (33.3)	3 (73.6)	5 (71.4)	6 (234.6)	23 (46.9)	60 (139.4)	6 (66.7)	9 (276.9)
SAE leading to study drug interruption	0	0	0	0	0	0	0	0
SAE leading to study drug discontinuation	1 (11.1)	2 (49.1)	0	0	3 (6.1)	3 (7.0)	0	0
SAE leading to study discontinuation	1 (11.1)	2 (49.1)	0	0	3 (6.1)	3 (7.0)	0	0
Death	0	NA	0	NA	1 (2.0)	NA	2 (22.2)	NA

약물이상반응

- 라불리주맙과 관련된 가장 흔한 약물이상반응은 설사, 오심, 구토, 비인두염 및 두통이다. 라불리주맙을 이용한 임상 시험 환자에서 가장 중대한 약물이상반응은 수막구균 감염 및 수막구균 패혈증이지만, 각각의 데이터베이스 마감 기준으로 aHUS 시험에서 보고된 것은 없었다.
- 라불리주맙을 이용한 임상 시험에서 관찰된 약물이상반응을 표 14에 요약하였다. 라불리주맙에서 매우 흔한 (≥ 1/10) 흔한 (≥ 1/100 내지 <1/10) 또는 흔하지 않은 (≥ 1/1,000 내지 <1/100) 빈도로 보고된 약물이상반응을 신체 기관계 분류 및 선호 용어로 나열하였다. 각 빈도 그룹 내에서, 중증도가 감소하는 순서대로 약물이상반응을 제시하였다.

면역원성

- aHUS-311 시험 환자 1명뿐이었다. 이 ADA는 일시적인 성격을 띠었고 역가가 낮았고 중화 항체가 아니었으며 임상적 반응 또는 AE와 상관관계가 없었다. 이러한 자료는 PNH 임상 프로그램 및 라불리주

Table 14: Adverse Reactions in Ravulizumab Clinical Trials

MedDRA System Organ Class	Very common (≥ 1/10)	Common (≥ 1/100 to < 1/10)	Uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100)
Gastrointestinal disorders	Diarrhoea, nausea, vomiting	Abdominal pain, dyspepsia	
General disorders and administration site conditions		Pyrexia, fatigue, influenza-like illness, asthenia	Chills
Infections and infestations	Nasopharyngitis	Meningococcal infection*	
Musculoskeletal and connective tissue disorders		Arthralgia, back pain, myalgia, muscle spasms	
Nervous system disorders	Headache	Dizziness	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			Upper respiratory tract inflammation
Skin and subcutaneous tissue disorders		Rash, pruritus	

* Meningococcal infection includes preferred terms of meningococcal infection and meningococcal sepsis.

맙의 낮은 면역원성에 대해 사전에 예상된 바에 부합하는 것이다. PNH 및 aHUS 시험을 고려하면, 총 2명(0.6%)의 환자가 투여 후 발생한 ADA를 경험하였다.

안전성 관련 특별 고려사항

임신부/수유부

・임신하거나 모유 수유 중인 환자에서 라불리주맙을 연구한 적은 없다. aHUS 시험에서 임신은 보고되지 않았다. 2019년 2월 17일을 기준으로, 라불리주맙 PNH 임상 프로그램에서 6건의 임신(라불리주맙 투여 환자의 파트너 4명과 여성 환자 2명)이 보고되었다; 합병증을 동반하지 않은 생존 출생 4건, 진행 중인 임신 1건, 선택적 유산을 통해 종결된 임신 1건의 결과가 보고되었다.

고령 환자

・제3상 aHUS 임상 개발 프로그램에서, 라불리주맙을 투여 받은 환자 9명이 ≥ 65 세였다. PNH 집단에 대해 내린 결론과 마찬가지로, 고령자 집단을 치료하기 위해 특별 주의사항이 요구됨을 시사하는 증거는 없다.

신장애/간장애

・aHUS 프로그램의 환자 74명(성인 58명과 소아 16명) 모두 급성 신장 손상의 증거를 나타내었으며, 여기에는 시험약의 첫 투여로부터 5일 이내에 투석을 받은 환자 34명(성인 29명과 소아 5명), 5기 CKD 환자 44명(성인 39명과 소아 5명), 신장 이식을 받은 환자 9명(성인 8명과 소아 1명)이 포함되었다. 간기능과 관련된 적합성 제한은 없었다.

・aHUS 환자의 경우, 다양한 간기능 및 신기능 전반에서 라불리주맙의 PK에 대한 간기능 또는 신기능의 영향은 확인되지 않았다. 투석을 받는 환자를 포함하여 신장애 또는 간장애가 있는 환자에서 용량 조절이 요구된다는 증거는 없다.

과다투여

・라불리주맙 임상 개발 프로그램에서 현재까지 보고된 과다투여 증례는 없었다.

장기 안전성

・ALXN1210-aHUS-311 및 ALXN1210-aHUS-312 시험 모두에서, aHUS 환자를 대상으로 라불리주맙의 장

기 안전성 프로필을 추가로 규명하기 위해 최소 2년의 연장 기간이 진행 중이다. 이 MAA 변형의 마감 일자를 기준으로, ALXN1210-aHUS-311 시험의 최장 노출은 568일이다.

- 이 시험에서 이용 가능한 연장 기간 자료의 분석은 노출을 보정한 AE 발생률이 시간이 지날수록 감소한다는 것을 시사한다. 1년 이상 동안 라불리주맙을 지속적으로 투여 받은 환자를 대상으로 진행 중인 PNH 시험의 안전성 자료는 장기 라불리주맙 투여 시에 AE의 빈도 또는 중증도가 악화되지 않는다는 것을 보여준다.

제90일 답변과 함께 제공된 추가 안전성 자료

ALXN1210-aHUS-311 시험 (성인 환자)

- 2019년 7월 2일자로, ALXN1210-aHUS-311 시험에서 사망, 시험 중단, 또는 면역원성을 초래한 새로운 치료 후 발생한 이상사례는 없었다. 수막구균 감염을 보인 환자는 없었다. SAE에 대한 노출 보정 비율은 시험의 첫 6개월 기간 동안 232.7 건/100 PYs에서 시험의 두 번째 6개월 기간 동안 31.1 건/100 PYs까지 그리고 라불리주맙 치료 12 개월 이후 62.3 건/100 PYs까지 감소되었다 (ISS 52-wk 표 2.7.4.2.5.02.1). 연장 기간 동안 기관계 분류 치료 후 발생한 이상사례에서 새롭거나 상이한 경향은 관찰되지 않았다.

ALXN1210-aHUS-312 시험의 코호트 1 (치료 경험이 없는 소아 환자)

- 코호트 1 안전성군에 대한 환자 5명 추가 그리고 첫 제출에 포함된 환자에 대한 연장 기간 동안의 추가 노출에서, 안전성 우려사항은 확인되지 않았다. 사망, 시험 중단, 또는 치료 중단을 초래한 새로운 치료 후 발생한 이상사례는 없었다. 수막구균 감염을 보인 환자는 없었고, 면역원성이 발생한 환자도 없었다. 연장 기간 동안 코호트 1에서 기관계 분류 치료 후 발생한 이상반응에서 새롭거나 상이한 경향은 관찰되지 않았다. 라불리주맙으로 치료 받은 < 2세 환자에서 특유의 안전성 신호는 확인되지 않았고, 라불리주맙은 내약성이 우수하였다.

ALXN1210-aHUS-312 시험의 코호트 2 (에쿨리주맙 투여 경험이 있는 소아 환자)

- 에쿨리주맙에서 라불리주맙으로 전환한 소아 환자 중에서, 사망, 시험 중단, 또는 수막구균 감염은 없었다. 예상하지 못한 이상사례 패턴은 관찰되지 않았고, 라불리주맙은 이들 에쿨리주맙 투여 경험이 있는 환자에서 내약성이 우수한 것으로 보였다.

추가 안전성 자료에 근거한 약물이상반응에 대한 평가

- aHUS 시험에 대한 새로운 데이터베이스 마감으로 라불리주맙 노출의 58 환자-년(patient-year) 추가를 통해, 표 15에 취소선 및 밑줄로 제시된 바와 같이, 일부 ADR의 빈도가 변화되었다. 새로운 ADR은 확인되지 않았다.

안전성 결론

- aHUS 시험의 안전성 자료에 근거하여, 라불리주맙은 aHUS를 보이는 성인 및 소아 환자 모두에서 수용 가능한 안전성 프로필을 보인다. 이들 시험에서 라불리주맙의 안전성 프로필은 PNH 프로그램에서 확립된 라불리주맙의 안전성 프로필과 일치한다 (성인 PNH 환자에서 누적 노출의 > 400 PY). 라불리

주맙은 환자 연령 (< 2세 환자 포함) 또는 이전 에쿨리주맙 투여 경험에 관계 없이 성인 및 소아 집단 모두에서 대체로 내약성이 우수하였다. 수막구균 감염은 관찰되지 않았다.

Table 15: Adverse Reactions in Ravulizumab Clinical Trials (Updated Based on 613 PYs)

MedDRA System Organ Class	Very common (≥ 1/10)	Common (≥ 1/100 to < 1/10)	Uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100)
Gastrointestinal disorders	Diarrhoea, nausea~~, vomiting~~	Abdominal pain, vomiting, dyspepsia	
General disorders and administration site conditions	Pyrexia, fatigue	~~Pyrexia, fatigue,~~ Influenza-like illness, asthenia	Chills
Infections and infestations	Upper respiratory tract infection, nasopharyngitis	~~Meningococcal infection*~~	Meningococcal infection*
Musculoskeletal and connective tissue disorders		Arthralgia, back pain, myalgia, muscle spasms	
Nervous system disorders	Headache	Dizziness	
~~Respiratory, thoracic and mediastinal disorders~~			~~Upper respiratory tract inflammation~~
Skin and subcutaneous tissue disorders		Rash, pruritus	

* Meningococcal infection includes preferred terms of meningococcal infection and meningococcal sepsis.

유익성 및 위해성에 관한 결론

- aHUS 환자 치료를 위한 현행 표준 치료인 에쿨리주맙에 대한 적응증과 유사하게, 라불리주맙이 aHUS의 치료제로 제시되고 있다. 현재, 에쿨리주맙은 이 집단에 대해 승인된 유일한 치료이다. 에쿨리주맙 aHUS 개발 프로그램 중 2010-2012년에 수행된 가장 대규모의 동시대 임상시험에서, TMA 완전 반응률은 성인 환자와 소아 환자에 대해 각각 56% 및 64%였다. 라불리주맙 제3상 프로그램의 TMA 완전 반응률은 성인 환자와 소아 환자에 대해 각각 54% 및 78%로 에쿨리주맙 시험에서 입수된 결과와 비슷하다. 또한 용혈 및 신장 손상의 해결, 안전성 프로파일도 유사하였다.

유익성

- 체중 기반 투여 요법에 따라 성인 및 소아 환자에게 q8w (체중이 < 20 kg인 경우 q4w)으로 1회씩 투여한 라불리주맙은 투여 기간 내내 즉각적이고 완전하고 지속적인 말단 보체 억제를 제공하여, aHUS의 성공적 치료를 가져왔다.
- aHUS 환자는 유의한 급성 의학적 상태를 나타낸다. 라불리주맙 임상시험에 등록된 성인 및 소아 환자에서, 진행 중인 TMA와 관련된 베이스라인 증상 및 상태에는 발작, 혼돈, 시력 변화, 뇌병증, 심낭 삼출, 심장 기능부전, 숨참, 폐포 내 출혈, 황달, 췌장염, 점상출혈이 포함되었다. 대부분의 환자들은 입원해 있는 동안, 보통 집중치료실에서 라불리주맙의 첫 용량을 투여 받았다.
- 라불리주맙에 의해 제공된 보체 억제는 대다수의 성인 및 소아 환자에서 TMA 완전반응 요소 중 1가지 이상의 신속한 달성을 초래하였다. 이러한 개선으로 인해, 투석 중에 시험에 참가한 많은 환자가 독립적인 신장 기능을 다시 획득하고 투석을 중단할 수 있었다. 환자가 TMA 완전반응을 달성한 후에도 6개월의 최초 투여 기간 동안 개선이 지속되었다. 환자들은 또한 삶의 질의 신속한 개선을 나타내었고 대다수의 성인 및 소아 환자가 피로의 개선을 보고하였다. 시험의 일차 및 이차 평가변수에 근거하여, 소아 집단에서 관찰된 유익성은 성인 집단의 경우와 대체로 비슷하거나 이를 능가하였다.

- 보체 억제제 치료의 목표는 TMA 매개변수의 정상화(혈소판 수 및 LDH의 정상화와 혈청 크레아티닌의 베이스라인 대비 ≥ 25% 개선으로 정의)를 주도하고 지속적인 신기능 개선을 유도하는 것이다. ALXN1210-aHUS-311 및 ALXN1210-aHUS-312 시험은 성인 및 소아 환자에서 6개월의 최초 평가 기간 동안 라불리주맙 치료의 지속적 유익성을 입증하였다. TMA를 경험한 환자는 향후 TMA를 경험할 위험성이 있고, 이로 인해 비가역적인 말기 신장 질환 및 신장 외 결과 같은 중증 이환 및 사망이 초래될 수 있다. 보체 억제를 이용한 치료를 받은 환자들에 관한 시험에 따르면, 중단 시에는 TMA 사건이 13.5배 증가하는 것으로 나타났다. 대체로 최소 6개월의 치료가 지지를 받고 있으며, 치료 담당 의사가 평가한 개인별 위험에 근거하여 더 장기간의 치료가 타당할 수도 있다.
- 라불리주맙의 유익성도 ALXN1210-aHUS-312 시험에서 에쿨리주맙에서 라불리주맙으로 전환한 aHUS 환자를 대상으로 입증하였다. aHUS 환자가 에쿨리주맙에서 라불리주맙으로 전환하는 경우 투여 간격 내내 유리 C5 완전 억제의 핵심 PD 매개변수가 계속 유지되고, 이러한 환자에서 TMA 매개변수는 계속 안정적이다.
- 에쿨리주맙의 q2w 요법과 비교하여 라불리주맙 q8w 요법의 편의성은 순응도를 개선하고 환자 및 간병인의 부담을 낮출 가능성이 있다. 포트 도관의 필요성 및 그와 관련된 불편과 감염의 위험을 낮출 수 있다는 점에서, 이는 특히 소아 환자에게 의미를 가질 수 있다.

위해성

- 라불리주맙은 연령에 관계 없이 (<2세 환자 포함), 성인 집단과 소아 집단 모두에서 대체로 내약성이 우수하였다. 관찰된 이상반응은 aHUS가 있는 소아 또는 성인 환자 집단에서 예상되는 것과 일관성이 있었다. 라불리주맙은 낮은 면역원성을 나타내었으며 PK, PD, 안전성 또는 유효성에 대한 면역원성의 명백한 영향은 없었다.
- 라불리주맙에 대한 RMP에 반영된 바와 같이, 수막구균 감염은 라불리주맙 치료와 관련된 것으로 확인된 유일한 중요 위해성이다. 정기 재평가(즉, PSUR) 시에, EMA는 수막구균 감염의 위해성을 완화하기 위한 위해성 최소화 조치가 유효하다는 것을 계속 인정하였다.
- TMA 환자에서 라불리주맙 투여 시 수막구균 감염의 위해성을 완화하기 위해서는 PNH 환자의 치료에 대해 마련된 것과 동일한 효과적인 위해성 완화 전략이 제안된다:
- 작용 기전으로 인해, 라불리주맙 사용은 수막구군 감염/패혈증 (수막염균)에 대한 환자의 감수성을 증가시킨다. 혈청군으로 인한 수막구균 질환이 발생할 수도 있다. 이러한 감염 위해성을 줄이기 위해, 라불리주맙 요법 지연의 위해성이 수막구균 감염 발생 위험성을 초과하지 않는 한, 모든 환자는 반드시 라불리주맙 개시 최소 2주 전에 수막구균 감염에 대한 백신 접종을 받아야 한다. 수막구균 백신 접종을 받은 후 2주 이내에 라불리주맙 투여를 개시하는 환자는 반드시 백신 접종 후 2주까지 적절한 예방적 항생제를 투여 받아야 한다. 일반적으로 병원성이 있는 수막구균 혈청군의 예방에 있어서는 A, C, Y, W135 및 B(이용 가능한 경우) 혈청군에 대한 백신이 권장된다.
- 백신 접종이 수막구균 감염을 예방하기에 충분치 않을 수 있다. 적절한 항생제 사용에 대한 공식 지침을 고려해야 한다. 라불리주맙으로 치료 받은 환자에서 중대한 수막구균 감염/패혈증 사례가 보고되었다. 다른 말단 보체 억제제로 치료 받은 환자에서 중대하거나 치명적인 수막구균 감염/패혈증 사례가 보고되었다. 모든 환자는 수막구균 감염 및 패혈증의 초기 징후에 대해 모니터링을 받아야 하고 감염이 의심되는 경우에는 즉시 평가를 받아야 하고 적절한 항생제로 치료를 받아야 한다. 환자들은

이러한 징후와 증상을 숙지하고 있어야 하고 즉시 의학적 치료를 받기 위한 조치가 취해져야 한다.

유익성-위해성에 관한 결론

- 전 연령 그룹에 걸쳐 aHUS가 있는 성인 및 소아 환자 모두의 결과는 이 집단에서 라불리주맙의 양호한 유익성-위해성 프로필을 입증한다. PNH 환자에서 이전에 라불리주맙의 C5 억제에 대해 긍정적인 유익성-위해성 프로필이 입증되었다는 점은 이러한 결과를 뒷받침한다. aHUS가 있는 성인 및 소아 환자들은 상당한 유익성을 경험하였으며, 대다수가 TMA 완전 반응을 달성하였다. 완전한 말단 보체 억제가 달성되었고 연장된 투여 간격 내내 유지되었으며, 이로 인해 편리한 q8w 또는 q4w 투여가 가능하고 치료 부담이 감소하였다. 이 집단 및 광범위한 PNH 프로그램에서의 안전성 프로필은 허용 가능하였으며 제3상 시험에서 수막구균 감염은 보고되지 않았다.
- 긍정적인 유익성-위해성 프로필이 에쿨리주맙에서 라불리주맙으로 전환한 소아 환자에서도 관찰되었는데, 이들은 유리 C5 억제를 유지하였고 더 긍정적인 투여 간격과 함께 에쿨리주맙 치료와 유사한 유효성 및 안전성을 보였다. 종합해 보면, 이러한 결과는 aHUS 환자의 치료 시 라불리주맙의 양호한 유익성-위해성 프로필을 뒷받침한다.

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- aHUS가 있는 모든 연령의 치료 경험이 없는 환자에서 보체 매개성 TMA 활성의 특징인 혈액학적 매개변수 및 신장 매개변수의 개선을 일관되게 입증하였다. 라불리주맙 치료의 유익성은 비슷한 설계 및 환자 집단을 이용한 시험에서 에쿨리주맙에 대해 보고된 것과 비슷하였다.
- 삶의 질 평가변수에서도 라불리주맙 치료의 임상적 관련성이 관찰되었다.
- 2건의 3상 시험(ALXN1210-aHUS 311 및 ALXN1210-aHUS-312)에서, 첫 라불리주맙 투여 종료 시, 혈청 보체 성분 5(C5; 말단 보체)의 즉각적인 완전 억제(유리 C5 혈청 농도가 0.5 μg/mL 미만인 것으로 정의)가 관찰되었으며, 이는 전체 26주 치료 기간 동안 지속되었다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- aHUS 시험의 안전성 자료에 근거하여, 라불리주맙은 aHUS를 보이는 성인 및 소아 환자 모두에서 수용 가능한 안전성 프로필을 보인다. 이들 시험에서 라불리주맙의 안전성 프로필은 PNH 프로그램에서 확립된 라불리주맙의 안전성 프로필과 일치한다.
- 라불리주맙은 환자 연령 (< 2세 환자 포함) 또는 이전 에쿨리주맙 투여 경험에 관계 없이 성인 및 소아 집단 모두에서 대체로 내약성이 우수하였다. 수막구균 감염은 관찰되지 않았다.
- 라불리주맙 개발 프로그램(시험 ALXN1210-aHUS-311 및 ALXN1210-aHUS-312)의 aHUS 환자를 대상으로 한 2건의 시험 모두에서, 라불리주맙은 낮은 면역원성 발생률을 나타냈으며, 낮은 역가(< 1)의 투여후 발생한 ADA가 1건 관찰되었고 시험관내 중화의 증거가 없었으며, PK, PD, 안전성 또는 유효성에 대한 ADA의 명백한 영향도 없었다.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- aHUS가 있는 모든 연령의 치료 경험이 없는 환자에서 보체 매개성 TMA 활성의 특징인 혈액학적 매개변수 및 신장 매개변수의 개선을 일관되게 입증하였으므로, 보체 매개성 혈전성 미세혈관병증에 대한 라불리주밥의 효능효과 추가는 타당함.
- 체중-기반 투여 용법은 약물 농도를 최적으로 목표 PK 역치에 도달 및 유지가 확인되는바 10 kg 이상 성인 및 소아 aHUS 환자의 치료에서 라불리주맙에 대해 제안된 체중 기반 투여 용법은 타당하나 5 kg 이상 ~10 kg 미만의 소아환자 용량에 대한 근거 자료 필요함.
- 용법용량 변경신청 '에쿨리주맙 제제에서 이 약으로 바꾸는 경우, 에쿨리주맙 제제 마지막 투여 2주 후에 이 약을 환자의 체중에 따라 표1에 정한 초기용량을 투여하고, 초기용량 이후 2주 후부터 8주마다 한 번씩 유지 용량으로 투여한다'에서 PNH 성인(기허가)과 aHUS 소아(제출된 임상자료 ALXN1210-aHUS-312) 환자에서 에쿨리주맙에서 이 약으로 바꾸는 임상결과가 확인되나 aHUS 성인 환자에 대해서는 확인되지 않았음. 하지만 에쿨리주맙과 라불리주맙의 동일 기전 및 안전성 유효성의 유사한 결과가 확인되는 바 동 용법용량의 변경신청은 인정됨.
- aHUS에서 라불리주맙 치료 후 일차 유효성 평가지표인 완전 TMA 반응이 치료 1일부터 빠르게 나타나고 유지된다는 점과 약동학 및 C5 보체 억제의 즉각적인 반응이 이 약의 유효성을 입증하였음.
- 라불리주맙 치료의 유익성은 비슷한 설계 및 환자 집단을 이용한 시험에서 에쿨리주맙에 대해 보고된 것과 유사하였고, 삶의 질 평가변수에서 환자에 의해 보고된 개선에 대해서도 라불리주맙 치료의 임상적 관련성이 관찰되었음.
- aHUS 시험의 안전성 자료에 근거하여, 라불리주맙은 aHUS를 보이는 성인 및 소아 환자 모두에서 수용 가능한 안전성 프로필을 보였고 내약성이 우수하였음. 이들 시험에서 라불리주맙의 안전성 프로필은 PNH 프로그램에서 확립된 라불리주맙의 안전성 프로필과 일치하였음.
- aHUS 시험에서 새로운 ADR은 확인되지 않았고, 임상시험 안전성 결과 추가에 따른 라불리주맙 노출의 58 환자-년(patient-year) 추가를 통해 ADR 빈도의 변화가 확인되는 바, 약물 이상 반응 표 변경은 타당함.
- aHUS 환자에서 에쿨리주맙과 라불리주맙 투여 후 일차 유효성 평가변수인 완전 TMA 반응 및 안전성 결과가 유사함을 확인하였음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 유럽(EMA) : 2019.07.02. 최초허가(비정형용혈성요독증후군 추가 2020.06.25. 변경허가)
- 미국(FDA) : 2018.12.21. 최초허가(비정형용혈성요독증후군 추가 2019.10.18. 변경허가)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 해당사항 없음(기허가시 제출자료로 갈음)