의약품 품목 허가보고서

접수일자		2023-12-26	접수번호	20230218535
신청구분		자료제출의약품(■ 최초, □ 변경)		
신 청 인 (회사명)		(주)한독		
제 품 명		비브가트주(에프가티지모드알파)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		에프가티지모드알파		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		1 바이알(20 밀리리터) 중 에프가티지모드알파 400.0 밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2025.01.20.		
	효능·효과	항아세틸콜린 수용체 항체 양성인 전신 중증 근무력증 성인 환자의 치료 시의 표준 요법에 부가요법		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	밀봉용기, 차광하여 냉장보관(2~8℃), 얼리지 말 것, 흔들지 말 것, 제조일로부터 36개월		
	제조원	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		FDA(2021.12.17.), 일본(2022.1.20.) EMA(2022.8.10.)		
허가부서		바이오의약품정책과 (바이오허가TF)	허가담당자	조아름, 도희정, 박현정
심사부서		혁신제품심사팀 바이오의약품품질관리과	심사담당자	임지윤, 정경아, 김용국, 박송희, 임숙, 박재현 김보라, 김영림, 안광수
GMP* 평가부서		바이오의약품품질관리과	GMP 담당자	류정임, 문성은, 안광수

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 심사결과 : 붙임1 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

항아세틸콜린 수용체 항체 양성인 전신 중증 근무력증 성인 환자의 치료 시의 표준 요법에 부가요법

○ 용법·용량

이 약은 반드시 신경근 장애 환자 관리에 경험이 있는 의사의 감독 하에 의료전문가가 투여해야 한다. 용량 이 약의 권장 용량은 환자 체중 당 10 mg/kg으로 1시간 동안 정맥 주입하며 4주 동안 주 1회 주입하는 주기로 투여한다. 이후 치료 주기는 임상 평가에 따라 투여한다. 치료 주기 빈도는 환자마다 다를 수 있다. 이 약의 임상 개발 프로그램에서, 후속 치료 주기를 가장 빨리 시작했던 시기는 이전 주기의 첫 주입 후 7주였다. 이전 치료 주기 시작 후 7주보다 빨리 후속 치료 주기를 시작하는 경우에 대한 안전성은 확립되지 않았다. 체중이 120kg 이상인 환자의 경우, 권장 용량은 1회 주입 당 1,200mg (3바이알)이다. 투여를 누락한 경우 이 약의 투여가 지연되는 경우에는 예정된 시점 후 최대 3일 이내에 투여를 실시하고, 그 이후에는 치료 주기가 완료될 때까지 원래의 투약 일정을 준수해야 한다. 3일 넘게 투여를 연기해야 하는 경우, 3일 미만의 간격으로 2회 연속 투여되는 것을 방지하기 위해, 해당 주차는 투여해서는 안 된다. 투여 방법 이 약은 정맥 주입 방식(IV infusion)으로만 투여해야 한다. 급속 정맥 주사(IV push) 또는 일시 정맥 주사(IV bolus)로 투여해서는 안 된다. 투여하기 전에 0.9% 염화나트륨주사액으로 희석해야 하고, 투여할 총 용량은 125 mL이 되어야 한다. 이 약은 희석 후 즉시 투여해야 한다.(사용상의주의사항 12. 적용상의 주의 항 참조) 이 약은 1시간 이상 투여해야 한다. 이 약을 투여하기 전에 주입반응 및 과민반응에 대한 적절한 처치 방법을 구비하여 즉시 치료 가능하도록 한다. 주입 반응이 발생한 경우, 더 느린 속도로 투여하거나 주입을 중지해야 하고, 중단할 수 있다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 이 약의 주성분 또는 첨가제에 과민반응이 있는 환자 **2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것**

1) 감염
이 약은 일시적인 IgG 수치 감소를 유발하므로, 감염 위험이 증가할 수 있다. 임상시험에서 관찰된 가장 흔한 감염은 상기도 감염과 요로 감염이었다. 이 약으로 치료하는 동안 환자에서 감염의 임상 징후와 증상에 대해 모니터링해야 한다. 활동성 감염이 있는 환자의 경우, 감염이 해결될 때까지 이 약의 투여를 유지하거나 보류하는 것의 유익성-위해성 평가를 고려해야 한다. 중대한 감염이 발생한 경우에는 적절한 치료를 우선하고, 감염이 해결될 때까지 이 약의 투여를 연기하는 것을 고려해야 한다.
2) 주입 반응 및 과민 반응
이 약의 투여로 인해 발진이나 가려움증과 같은 주입 반응이 발생할 수 있다. 이 약의 임상시험에서 주입 반응은 경증에서 중등증이었으며 치료 중지 또는 중단으로 이어지지 않았다. 이 약 투여 시와 투여 후 1시간 동안 환자에서 주입 반응의 임상 징후와 증상에 대해 모니터링해야 한다. 주입 반응이 발생하면 그 중증도에 따라 이 약을 더 느린 속도로 투여하거나 주입을 중지 또는 중단하고, 적절한 치료 조치를 취해야 한다. 반응이 해결되면, 임상적 평가에 따라 신중히 투여를 재개할 수 있다.
이 약은 시판 후 아나필락시스 반응 사례가 보고되었다. 아나필락시스 반응으로 의심되는 경우, 이 약의 투여를 즉시 중단하고 적절한 치료를 시작해야 한다. 환자에게 과민 반응 및 아나필락시스 반응의 징후 및 증상에 대해 알려야 하며, 이러한 증상이 발생하는 경우 즉시 의료진에게 연락하도록 조언해야 한다.
3) 예방접종
이 약을 투여하는 동안 백신 접종은 연구되지 않았다.
이 약을 투여받는 동안의 생백신 또는 약독화 생백신 접종의 안전성과 이러한 백신 접종에 대한 반응은 알려져 있지 않다. 이 약으로 치료 시, IgG 수치가 감소하므로 생백신 또는 약독화 생백신 접종은 일반적으로 권장되지 않는다. 생백신 또는 약독화 생백신을 접종해야 하는 경우, 이러한 백신은 이 약의 투여 최소 4주 전 및 마지막 투여 최소 2주 후에 투여해야 한다.
예방접종 지침에 따라 적절한 백신 접종 필요성을 이 약의 새로운 투여주기 시작 전에 평가해야 한다.
4) 이 약은 Myasthenia Gravis Foundation of America(MGFA) class V(즉, 근무력증 위기) 환자에서 연구되지 않았다. 근무력증 위기에 대해 확립된 치료와 이 약의 치료 시작 순서와 잠재적인 상호 작용을 고려해야 한다.
5) 면역억제제 및 항콜린에스테라제
기존의 비스테로이드성 면역억제제, 코르티코스테로이드 및 항콜린에스테라제 투여를 줄이거나 중단할 경우, 전신 중증 근무력증 악화 징후가 있는지 환자를 면밀히 모니터링해야 한다.

3. 이상반응
1) 임상시험
이 약의 안전성은 전신 중증 근무력증 환자 대상 이중 눈가림, 위약 대조, 제3상 임상시험의 167명(이 약 84명, 위약 83명)에서 평가되었다.
임상시험에서 관찰된 이상반응은 기관계 대분류 및 대표 용어에 따라 표 1에 기재되어 있다. 매우 흔하게(≥ 1/10), 흔하게(≥ 1/100 ~ < 1/10), 흔하지 않게(≥ 1/1,000

~ < 1/100), 드물게(≥ 1/10,000 ~ < 1/1,000), 매우 드물게(< 1/10,000) 발생빈도 분류에서 이상반응의 중대성이 높은 것에서 낮은 순으로 나타내었다.

2% 이상 보고된 이상반응 중 이 약의 투여군에서 위약군보다 높게 나타난 이상반응은 아래의 표 1과 같다. 이중, 가장 흔하게 관찰된 이상반응은 두통(중추신경계), 상기도 감염과 요로 감염이었다(각각 28.6%, 10.7% 및 9.5%).

표 1. 이상반응

기관계	이상반응	빈도
감염 및 기생충 감염	상기도 감염	매우 흔하게
	요로 감염	흔하게
	기관지염	흔하게
	귀 감염	흔하게
	부비동염	흔하게
각종 면역계 장애	계절성 알레르기	흔하게
	아나필락시스 반응[a]	빈도 불명
근골격 및 결합 조직 장애	근육통	흔하게
	관절통	흔하게
	목 통증	흔하게
손상, 중독 및 시술 합병증	시술 관련 두통	흔하게
	타박상	흔하게
	낙상	흔하게
	피부 찰과상	흔하게
눈 장애	안검경련	흔하게
	시각 장애	흔하게
전신 장애 및 투여 부위 병태	피로	흔하게
	통증	흔하게
신경계 장애	두통	매우 흔하게
	감각저하	흔하게
	편두통	흔하게
피부 및 피하 조직 장애	가려움증	흔하게

[a] 자발적인 시판 후 보고

2) 주요 이상반응

(1) 감염

가장 빈번하게 보고된 이상반응은 감염이었고, 상기도 감염(이 약 10.7% (9명) 및 위약 4.8% (4명)) 및 요로 감염(이 약 9.5% (8명) 및 위약 4.8% (4명))이었다. 이 약을 투여받은 환자에서 이러한 감염의 중증도는 경증 또는 중등증이었다(CTCAE 기준에 따라 2등급 이하). 전체적으로, 치료 후 발생한 감염은 이 약 46.4% (39명)와 위약 37.3% (31명)에서 보고되었다. 치료 시작 후 감염 발생까지의 시간의 중앙값은 6주였다. 감염 발생률은 후속 치료 주기에 따라 증가되지 않았다. 감염으로 인한 치료 중단 또는 일시적인 치료 중지는 환자의 2% 미만에서 발생하였다.

(2) 시술 관련 두통

시술 관련 두통은 이 약 4.8% (4명)와 위약 1.2% (1명)에서 보고되었다. 시술 관련 두통은 이 약의 정맥 주입과 일시적으로 관련이 있다고 판단될 때 보고되었다. 이 약 투여군에서 중증(CTCAE 3등급)으로 보고된 1건을 제외하고는 모두 경증 또는 중등증이었다.

다른 모든 이상반응은 근육통 (CTCAE 3등급) 1건을 제외하고는 모두 경증 또는 중등증이었다. 근육통은 이 약 6.0%(5명), 위약 1.2% (1명)에서 보고되었다.

4. 일반적 주의

1) 면역원성

모든 치료용 펩타이드와 마찬가지로 이 약 투여 시 면역원성에 대한 잠재적인 가능성이 있다.

이중 눈가림 위약 대조 시험에서, 전신 중증 근무력증 환자의 15%(25/165명)에서 이 약에 결합하는 기존에 존재하는 항체가 검출되었다. 이 약 투여군의 21%(17/83명)에서 치료 유발 항체가 검출되었다. 이중 3명에서 치료 유발 항-약물 항체(ADA)가 임상시험 종료 시까지 지속되었다. 이 약 투여군의 7%(6/83명)에서 중화 항체가 검출되었으며, 치료 유발 ADA가 지속된 환자 3명이 포함되었다. 이 약을 재투여하여도 ADA 발생률이나 역가가 증가하지 않았다.

이 약에 대한 항체가 임상적 유효성이나 안전성, 약동학 및 약력학적 변수에 미치는 명백한 영향은 나타나지 않았으나, ADA 및 중화항체가 검출된 환자의 수가 제한적인 점을 고려해야 한다.

2) 이 약으로 치료하는 동안, 일반적으로 생백신 또는 약독화 생백신 접종을 피하는 것이 권장된다. 생백신 또는 약독화 생백신을 접종해야 하는 경우, 이러한 백신은 이 약의 치료 개시의 최소 4주 전 및 치료 주기의 마지막 투여 최소 2주 후에 투여해야 한다.(2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 항 3) 예방 접종 참조)

3) 이 약은 운전 및 기계 사용 능력에 영향을 미칠 것으로 예상되지 않는다.

5. 약물상호작용

약물상호작용에 대한 시험은 수행되지 않았다.

1) 이 약은 인간 신생아 Fc 수용체(FcRn)에 결합하는 화합물(예, 면역글로불린 제제, 단클론 항체 또는 IgG 하위 클래스의 인간 Fc 도메인을 포함하는 항체 유도체)의 농도를 감소시킬 수 있다. 따라서, 이러한 약물은 이 약(에프가티지모드 알파) 치료 주기의 마지막 투여 2주 후에 투여를 시작하는 것이 권장된다. 이러한 약물로 치료하는 동안 이 약을 투여받는 환자는 해당 제품의 의도된 유효성 반응을 면밀히 모니터링해야 한다. 환자 치료 측면에서 이 약과 장기적인 병용이 필수적인 경우, 이 약 투여 중단하고 대체 요법을 사용하는 것을 고려해야 한다.

2) 혈장 교환, 면역 흡착 요법, 혈장분리교환술은 이 약의 순환 혈중 농도를 감소시킬 수 있다.

3) 이 약은 CYP450 약물 대사 효소에 의해 대사되지 않으므로 CYP450 효소의 기질, 유도제 또는 억제제와 유의미한 상호작용이 있을 것으로 예상되지 않는다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임부에서 이 약 사용에 대한 데이터는 없다. 임부에 대한 이 약의 치료는 임상적 유익성이 위해성을 상회하는 경우에만 고려해야 한다.

치료용 단클론 항체를 포함한 항체는 FcRn에 결합하여 태반을 통과하는 것으로 알려져 있다(임신 30주 이후).

이 약은 모체로부터 태아에게 전달될 수 있다. 이 약의 투여는 모체 항체 수치를 감소시키고 모체 항체가 태아에게 전달되는 것을 억제할 것으로 예상되므로, 신생아에

대한 수동 면역 방어가 감소할 것으로 예상된다. 따라서, 자궁 내에서 이 약에 노출된 영아에게 생백신/약독화 생백신을 접종할 경우의 위해성과 유익성을 고려해야 한다.

2) 수유부

이 약을 투여 시, 모유로의 이행 여부, 모유를 수유받은 신생아에게 미치는 영향 또는 모유 생성에 미치는 영향에 관한 데이터는 없다. 이 약의 유즙 이행 여부에 대한 동물시험은 수행되지 않았으므로, 모유로의 분비 가능성을 배제할 수 없다. 모체 IgG는 모유에 존재하는 것으로 알려져 있다. 수유부에서 대한 이 약의 치료는 임상적 유익성이 위해성을 상회하는 경우에만 고려해야 한다.

3) 생식능력

이 약이 사람의 생식능력에 미치는 영향에 대한 데이터는 없다. 동물 시험 결과, 이 약은 수컷 및 암컷의 생식능력에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.(14. 전문가를 위한 정보 항 5) 독성시험 정보 참조)

7. 소아에 대한 투여

소아에서 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

65세 이상의 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 다만, 임상시험에서 이 약으로 치료받은 65세 이상의 고령자 수는 제한적이다.

9. 신장애 환자에 대한 투여

경증 신장애 환자에 대한 안전성 및 유효성 데이터는 제한적이며, 경증 신장애 환자에 대해 용량 조절은 필요하지 않다. 중등증 신장애 환자에 대한 안전성 및 유효성 데이터는 매우 제한적이며, 중증 신장애 환자(eGFR <30 mL/min/1.73 m^2)에 대한 데이터는 없다.

10. 간장애 환자에 대한 투여

간장애 환자에 대한 데이터는 없다. 간장애 환자에서의 이 약의 약동학에 영향이 있을 것으로 예상되지 않는다.

11. 과량투여

이 약을 과량 투여 시의 구체적인 징후와 증상 및 해독제는 알려져 있지 않다. 이 약을 과량 투여한 경우, 이상 반응이 발생하는지 환자를 면밀히 모니터링하고 적절한 증상 치료 및 지지요법을 즉시 시작해야 한다.

12. 적용상의 주의

1) 투여 준비

아래 표를 참고하여 다음을 계산한다:

- 환자의 체중을 기준으로 권장 용량인 10 mg/kg에 따라 필요한 이 약 용량을 계산한다. 체중이 120 kg을 초과하는 환자의 경우에는 체중 120 kg으로 용량을 계산한다. 1회 주입당 최대 총 투여용량은 1,200 mg이다. 각 바이알에는 이 약이 20

mg/mL 농도로서 400 mg이 포함되어 있다.

- 준비할 바이알 수는 필요한 이 약의 권장 용량을 반올림하여 산출한다.
- 준비할 0.9% 염화나트륨주사액의 부피는 희석된 의약품의 총 부피(125 mL)를 고려하여 계산한다.

표 2. 용량 투여 참조표

1단계 - 투여 용량(mg)을 계산한다.	10 mg/kg x 체중 (kg)
2단계 - 바이알에서 뽑아낼 용액 부피(mL)를 계산한다. (이하 '용액 부피')	투여 용량 (mg) ÷ 20 mg/mL
3단계 - 준비할 바이알 수를 계산한다.	용액 부피 (mL) ÷ 20 mL
4단계 - 준비할 0.9% 염화나트륨주사액의 부피(mL)를 계산한다.	125 mL - 용액 부피 (mL)

2) 희석 방법

- 바이알 내용물이 투명에서 약간 유백색, 무색에서 약간 노란색인지 확인하고, 불용성 미립자 물질이 없는지 육안으로 검사한다. 눈에 보이는 입자가 관찰되거나 바이알의 액체가 변색된 경우, 해당 바이알을 사용해서는 안 된다. 바이알을 흔들어서는 안 된다.
- 이 약은 무균적으로 희석해야 한다.

- 멸균 주사기와 주사침을 사용하여 적절한 수의 바이알에서 이 약의 필요한 용량을 조심스럽게 뽑아낸다(표 2 참조). 바이알에 사용하지 않은 남은 용액은 모두 폐기한다.
- 계산된 용량의 제품을 주입 백에 옮긴다.
- 추출한 용액에 계산된 양의 0.9% 염화나트륨주사액을 추가하여 총 부피가 125 mL가 되도록 희석한다.
- 희석된 약물이 들어 있는 주입 백을 흔들지 말고 부드럽게 뒤집어 이 약과 0.9% 염화나트륨주사액이 완전히 섞이도록 한다.

3) 투여 방법

- 이 약을 희석한 후 투여하기 전에 용액에 불용성 미립자 물질이 없는지 육안으로 검사한다.
- 0.2 μm 필터를 사용하여 이 약이 희석된 용액 총 125 mL를 1시간에 걸쳐 정맥 주입한다. 주입 마지막에 0.9% 염화나트륨주사액으로 전체 라인에 남아있는 이 약이 모두 주입될 수 있도록 한다.
- 이 약은 희석 후 즉시 투여해야 하며, 희석 후 4시간 이내에 희석된 용액의 정맥 주입을 완료해야 한다.
- 이 약은 희석 후 상온에서 24시간 동안 화학적 및 물리적 안정성이 입증되었다. 미생물학적 측면에서, 희석 방법이 미생물 오염의 위험을 배제하지 않는 한, 이 약을 즉시 사용해야 한다. 즉시 사용하지 않을 경우, 개봉 후 보관 시간 및 조건은 사용자의 책임이다. 이 약은 희석 후 냉동해서는 안 된다. 희석된 용액을 실온에 도달할 때까지 기다렸다가 투여한다. 이 약을 냉장고에서 꺼낸 후 4시간 이내에 정맥 주입을 완료한다. 희석된 용액은 실온에서 방치가 아닌 다른 방법으로 가열해서는 안 된다.
- 주입 반응이 발생하면 더 느린 속도로 투여하거나 주입을 중지 또는 중단해야 한다.
- 이 약의 주입 측 포트에 다른 의약품을 주입하거나, 이 약과 혼합해서는 안 된다.

사용하지 않은 희석된 용액 또는 폐기물은 관련 규정에 따라 폐기한다.
4) 이 약은 0.9% 염화나트륨주사액 이외의 의약품과 혼합해서는 안 된다. 이 약이 희석된 투여용액은 폴리에틸렌(PE), 폴리염화비닐(PVC), 에틸렌비닐아세테이트(EVA) 및 에틸렌/폴리프로필렌 공중합체(폴리올레핀) 재질의 주입백을 사용할 수 있다. 또한, 폴리우레탄(PUR), PVC 및 폴리우레탄/폴리프로필렌 주입 라인과 폴리에테르설폰(PES) 또는 PTFE 필터 막이 있는 폴리우레탄(PUR) 또는 PVC 필터를 함께 사용할 수 있다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 이 약의 바이알은 차광하여 2-8℃의 냉장 상태로 보관한다. 이 약은 냉동하거나 흔들지 않는다.
2) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
3) 이 약의 바이알은 사용시점까지 원래의 포장에 그대로 보관한다. 포장에 기재된 사용기한이 지난 제품은 사용하지 않는다.

14. 전문가를 위한 정보
1) 약리작용 정보
에프가티지모드 알파는 신생아 Fc 수용체(FcRn)에 대한 친화력을 높이도록 설계된 인간 IgG1 항체 단편(fragment)이다. 이 약은 FcRn에 결합하여 병원성 IgG 자가항체를 포함한 순환 혈중 IgG의 수치를 감소시킨다. 다른 면역글로불린(IgA, IgD, IgE 또는 IgM)이나 알부민 수치에는 영향을 미치지 않는다.
2) 약력학적 정보
전신 중증 근무력증 환자를 대상으로 한 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험에서, 이 약을 권장 용량과 일정에 따라 투여 시, 혈청 IgG 수치와 AChR 자가항체 수치를 감소시켰다. 항아세틸콜린 수용체(AChR)-항체 양성혈청반응 환자에서 베이스라인 대비 총 IgG 수치의 최대 평균 감소율은 초기 치료 주기의 마지막 주입 1주 후 61%에 도달했으며, 마지막 주입 9주 후에는 베이스라인 수준으로 회복되었다. IgG 모든 하위 유형에서도 유사한 경향이 관찰되었다. AChR 자가항체 수치의 감소도 유사한 경향으로 나타났다.
3) 약동학적 정보
(1) 분포
건강한 시험대상자와 전신 중증근무력증 환자에서의 이 약의 약동학적 프로파일은 유사하였다. 건강한 시험대상자에서 단회투여 후 분포용적은 14L ~ 21L 였다.
이 약은 건강한 시험대상자에서 단회 정맥 내 투여 시 2.0 ~ 50mg/kg 범위에서 AUC는 선형성을 나타내었다. 이 약을 반복투여 시에 축적비는 무시할 수 있을 정도로 낮은 수준이다.
(2) 대사
이 약은 단백질 분해 효소에 의해 작은 펩타이드와 아미노산으로 분해될 것으로 예상된다.
(3) 배설
이 약의 말단 반감기는 대략 80 ~ 120시간(3 ~ 5일)이다. 건강한 시험대상자에게 이

약 10mg/kg 투여 시, 소변 배설률은 0.1% 미만이었다.

(4) 특수 집단

연령, 성별, 인종 및 체중

이 약의 약동학적 프로파일은 연령(19~78세), 성별 및 인종의 영향을 받지 않았다.

집단약동학 분석 결과, 체중 120 kg 이하 환자 대상 10mg/kg로 투여와 체중 120 kg 초과 환자대상 1,200 mg 투여에서 이 약 노출 시 체중의 영향은 제한적이었다. 체중이 IgG 수치 감소 정도에 미치는 영향은 없었다. 이중 눈가림, 위약 대조 시험에서 5명(3%)의 환자가 120 kg을 초과하였다. 이 때 이 약을 투여한 환자의 중앙값 체중은 76.05 kg (최소 49, 최대 229)이었다.

신장애

신장애 환자를 대상으로 한 약동학 연구는 별도로 수행되지 않았다.

집단약동학 분석에서 경증 신장애 환자(eGFR 60-89 mL/min/1.73 m^2)의 경우 청소율이 감소하여 정상 신기능 환자의 노출에 비해 28% 정도 증가하는 것으로 나타났다. 경증 신장애 환자에 대해서는 용량 조절은 권장되지 않는다.

중등증 신장애(eGFR 30-59 mL/min/1.73 m^2)가 이 약의 약동학 변수에 미치는 영향에 대한 데이터는 충분하지 않다. 중증 신장애(eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2)가 이 약의 약동학 변수에 미치는 영향에 대한 데이터는 없다.

간장애

간장애 환자를 대상으로 한 약동학 연구는 별도로 수행되지 않았다.

집단약동학 분석에서 간 기능 표지자를 공변량으로 사용 시, 이 약의 약동학에 미치는 영향은 나타나지 않았다.

4) 임상시험 정보

성인에서 이 약의 전신 중증근무력증(gMG) 치료에 대한 안전성·유효성은 26주, 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험에서 연구되었다.

임상시험에는 Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) class II~IV이며, 중증 근무력증-일상생활 수행능력(MG-ADL) 점수≥ 5, 기존에 중증 근무력증에 대한 아세틸콜린에스테라제(AChE) 억제제, 스테로이드 또는 비스테로이드성 면역억제 요법(NSIST)을 포함한 병용요법 또는 단독요법을 안정적인 용량으로 받고 있는 환자가 포함되었다[면역억제 요법에는 아자티오프린, 메토트렉세이트, 사이클로스포린, 타크로리무스, 마이코페놀레이트 모페틸 및 사이클로포스파미드가 포함되지만 이에 국한되지 않는다]. 이러한 환자들은 AChR 항체에 대한 혈청학적 검사 결과가 양성 또는 음성이고, IgG 수치가 최소 6g/L이었다.

스크리닝 시 MGFA class I 및 V, 혈장교환술(PLEX)에 대한 임상적 반응이 없는 환자, 치료 시작 1개월 전에 PLEX, IV Ig로 치료받은 환자와 치료 시작 6개월 전에 에쿨리주맙과 같은 단클론항체 치료를 받은 환자, 활동성(급성 또는 만성) 간염 바이러스 감염(HBV 양성, HCV 양성) 및 후천성면역결핍증후군(HIV) 진단을 받은 환자는 임상시험에서 제외되었다.

총 167명의 환자가 이 약 투여군(84명) 또는 위약 투여군(83명)에 무작위 배정되었으며, 연령 중앙값은 45세 (19-81세)였고, 대부분 여성(71%), 백인(84%)이었으며, 중증 근무력증 진단 후 경과된 시간 중앙값은 7년이었다. 베이스라인의 인구학적 특성은 투여군 간에 유사하였다

대다수의 환자(각 투여군에서 77%)가 AChR 항체(AChR-Ab) 양성 반응을 보였으며, 나머지 환자(23%)는 AChR-Ab 음성 반응을 보였다.
임상시험 기간 동안, 각 투여군의 시험대상자는 AChE 억제제(80% 이상), 스테로이드(70% 이상), 비스테로이드성 면역억제제(NSIST; 약 60%)를 안정된 용량으로 투여받았다. 임상시험 시작 시 각 투여군의 약 30%는 이전에 비스테로이드성 면역억제제에 노출된 적이 없었다.
이 약 투여군과 위약 투여군에서 MG-ADL 총점 중앙값은 9.0점, 정량적 중증 근무력증(QMG) 총점 중앙값은 각각 17점과 16점이었다.
시험대상자들은 이 약 또는 위약을 체중 당 권장 용량으로 최대 3회의 투여 주기로 치료받았다.
1차 유효성 평가변수는 첫 번째 치료 주기(C1) 동안 AChR-Ab 혈청 양성 집단에서 투여군 간 MG-ADL 반응자 비율을 비교하는 것이었다.
MG-ADL은 중증 근무력증이 일상 생활 기능에 미치는 영향을 평가하는 척도이며, 총점 범위는 0점~ 24점 범위이며 점수가 높을수록 중증 근무력증이 이러한 징후 및 증상에 보다 심각한 영향을 미치는 것을 나타낸다. MG-ADL 반응자는 치료 주기의 베이스라인 대비 총 MG-ADL 점수가 최소 4주 연속으로 2점 이상 감소하였고, 치료 주기의 마지막 정맥 주입 후 1주 이내에 첫 번째 감소가 발생한 환자였다.
주요 2차 평가변수는 C1 기간 동안 AChR-Ab 혈청 양성 집단에서 투여군 간 QMG(Quantitative Myasthenia Gravis, 정량적 중증근무력증) 반응자 비율을 비교하는 것이었다.
QMG 총점은 근육 쇠약을 평가하는 척도로 0점~39점 범위이며 점수가 높을수록 더 심각한 손상을 나타낸다. QMG 반응자는 치료 주기의 베이스라인 대비 총 QMG 점수가 최소 4주 연속으로 3점 이상 감소하였고, 치료 주기의 마지막 정맥 주입 후 1주 이내에 첫 번째 감소가 발생한 환자였다.
첫 번째 치료주기 동안 AChR-Ab 혈청 양성 집단에서 MG-ADL 반응자 비율과 QMG 반응자 비율은 이 약의 투여군에서 위약군보다 통계적으로 유의하게 높았다(표3).
표 3. AChR-Ab 혈청 양성 집단에서 제1주기 동안 MG-ADL 및 QMG 반응자

	이 약 n/N (%)	위약 n/N (%)	P-값	이 약과 위약의 차이 (95% CI)
MG-ADL	44/65 (67.7)	19/64 (29.7)	< 0.0001	38.0 (22.1; 54.0)
QMG	41/65 (63.1)	9/64 (14.1)	< 0.0001	49.0 (34.5; 63.5)

- p 값(Two-sided exact p-value)
- 약어 : AChR-Ab = 아세틸콜린 수용체 항체; MG-ADL = 중증 근무력증 일상 생활 수행능력; QMG = 정량적 중증 근무력증; n = 관찰사항이 보고된 환자 수; N = 분석군의 환자 수; CI = Confidence Interval(신뢰구간)

5) 독성시험 정보
① 생식독성
랫드에 이 약(0, 30 또는 100mg/kg/day)을 정맥 투여 시, 수태능과 임신에 부정적인 영향을 미치지 않았으며, 최대 권장 치료용량에서 노출(AUC)의 11배에 해당하는 용량 수준까지 기형 유발 효과가 관찰되지 않았다.
② 발암성 및 유전독성

이 약의 발암성 및 유전독성의 잠재적인 가능성을 평가하기 위한 시험은 수행되지 않았다.

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
수입(수입자)	(주)한독	대한민국	서울특별시 강남구 테헤란로 132
전공정위탁제조 (제조의뢰자)	argenx BV	벨기에	Industriepark Zwijnaarde 7, 9052 Zwijnaarde (Ghent)
일부공정위탁제조 (제조자)	Lonza Biologics Tuas Pte. Ltd.	싱가포르	35 Tuas South Avenue 6, 637377
일부공정위탁제조 (제조자)	Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG	독일	Eisenbahnstrasse 2-4, 88085 Langenargen
일부공정위탁제조 (제조자)	Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG	독일	Mooswiesen 2, 88214 Ravensburg

1.3 허가조건

○ **(재심사)** 면제

* 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제22조제3항제2호

○ **(위해성 관리계획)** v1.3

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

1.4 개량생물의약품 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토

○ 해당사항 없음

1.7 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리기준 관련 자료	RMP 관련 자료
신청일자	'23.12.26.	'23.12.26.	'23.12.26.	'23.12.26.
보완요청일자	'24.03.28.	'24.03.26.	'24.05.10.	'24.03.27.

보완접수일자	‘24.10.24.	‘24.10.31.	‘24.12.16.	‘24.10.31.
재보완요청일자	‘24.12.05.	‘24.11.29.		‘24.11.29.
재보완접수일자	‘24.12.16.	‘24.12.18.		‘24.12.18.
최종처리일자	‘24.01.20.	‘24.12.23.	‘25.01.13.	‘25.01.08.

<붙임 1> 안전성·유효성, 기준 및 시험방법 심사 결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식약처 고시) 제6조 [별표1/2/3] 에 따른 구분 [별표1] 제2부 Ⅱ. 자료제출의약품 10. 기타 따로 분류되지 않는 품목

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																		
	1	2														3						4						5				6		7	8
		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		
제출범위	제출자료의 범위는 개개 의약품의 특성에 따라 판단한다.																																		
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	x	○	x	○	○	○	○	x	○	x	○	○
면제사유	- 제4조다목, 마목은 ICH S6(R1) 및 ICH S9에 따라 면제 - 제5조라목(기타 약리작용에 관한 자료)은 제5조가목, 나목, 다목으로 약리작용에 관한 근거로 충분하여 추가적인 약리작용에 관한 자료 불필요 - 제6조라목은 희귀의약품에 해당하여 면제																																		

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 구조 또는 구성성분 등에 관한 자료
      2) 물리화학적·생물학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료
      4) 기준 및 시험방법
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 관한 자료
      7) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
      8) 용기 및 포장에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
      2) 제조방법에 관한 자료
      3) 기준 및 시험방법
      4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      5) 시험성적에 관한 자료
      6) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
      7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험
      2) 가속시험자료
      3) 가혹시험자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험
      2) 가속시험자료

3) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

바. 기타독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 이 약은 재조합 사람 면역글로불린1(IgG1) 유래 Fc 단편이 주성분인 정맥주입용 주사제(유리바이알)이며, 항아세틸콜린 수용체(AChR) 항체 양성인 전신 중증 근무력증(gMG) 성인 환자의 치료 시 부가요법으로 사용됨.
  이 약은 약리기전인 신생아 Fc 수용체(FcRn)에 친화력이 높도록 설계되었으며, FcRn에 결합하여 궁극적으로 순환 혈중 IgG 수치를 감소시킴.
- 이 약은 0.9% 염화나트륨주사액으로 희석하여 환자의 체중(kg)에 근거한 투여용량(10 mg/kg)을 1시간 동안 정맥 주입하는 제제이며, 체중이 120kg 이상인 환자의 권장용량은 1회 주입당 1200mg임. 이 약은 4주 동안 연속하여 주1회씩 정맥주입하며, 후속 치료주기 시작은 이전 치료주기의 첫 주입 후 7주 이후를 고려함. 이 약을 투여 경로에 따른 주입반응 및 과민반응과 약리기전으로 인한 일시적인 IgG 수치 감소로 감염 위험을 면밀히 모니터링 해야함.
- 이 약은 희귀의약품으로 전신 중증근무력증 성인 환자 대상 임상시험과 비임상시험을 통해 안전성·유효성을 입증하였음. 위해성관리계획으로 중요한 잠재적 위해성 및 부족정보를 설정하였고, 추가적인 감시계획으로 안전성 모니터링 연구를 설정하였음. 전반적으로 이 약의 전신 중증 근무력증 성인 환자에 대한 유익성-위해성 평가 시, 새로운 기전의 치료제로서 신청 품목의 허가는 타당한 것으로 사료됨.

[약어 및 정의]

Ab	antibody	mAb	monoclonal antibody
AChE	acetylcholinesterase	MedDRA MG	medical dictionary for regulatory activities
AChR	acetylcholine receptor	MG	myasthenia gravis
AChR-Ab	anti-acetylcholine receptor antibody	MG-ADL	Myasthenia Gravis Activities of Daily Living
ADA	anti-drug antibodies	MGC	Myasthenia Gravis Composite
ADR	adverse drug reaction	MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of America
AE	adverse event	MG-QoL15r	15-item Myasthenia Gravis Quality of Life scale (revised version)
AESI	adverse events of special interest	MMF	mycophenolate mofetil
AUC	area under the concentration-time curve	MSE	minimal symptom expression

C1	first treatment cycle
$C1_B$	baseline of cycle 1 (also study entry baseline [SEB])
CL	clearance
C_{max}	maximum observed concentration
Cn	treatment cycle, n (number)
Cn_B	baseline of cycle, n (number)
COVID-19	coronavirus disease 2019
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
C_{trough}	trough concentration (measured concentration at the end of a dosing interval)
ECG	electrocardiogram
eGFR	estimated glomerular filtration rate
EFG	efgartigimod
EMA	European Medicines Agency
FcRn	neonatal Fc receptor
FDA	Food and Drug Administration (also referred to as "the Agency")
gMG	generalized myasthenia gravis
GCP	Good Clinical Practice
Ig	immunoglobulin
IA	interim analysis
IgG	immunoglobulin G
IMP	investigational medicinal product
IRR	infusion-related reaction
ISE	Integrated Summary of Efficacy
ITC	intertreatment cycle
ITP	immune thrombocytopenia
IVIg	intravenous immunoglobulin
LRP4	low-density lipoprotein receptor-related protein 4
MuSK	muscle-specific kinase
MW	molecular weight
NMJ	neuromuscular junction
NSID	nonsteroidal immunosuppressive drug
OR	odds ratio
PB	pooling block (number)
PBO	placebo
PD	pharmacodynamic(s)
PK	pharmacokinetic(s)
PLEX	plasmapheresis/plasma exchange
q4d	every 4 days
q7d	every 7 days
QMG	Quantitative Myasthenia Gravis
QoL	quality of life
SAE	serious adverse event
SC	subcutaneous
SD	standard deviation
SE	standard error
SEB	study entry baseline
SOC	system organ class
$t_{\frac{1}{2}}$	half-life
TC	treatment cycle
TEAE	treatment-emergent adverse event
TP	treatment period
URTI	upper respiratory tract infection
UTI	urinary tract infection

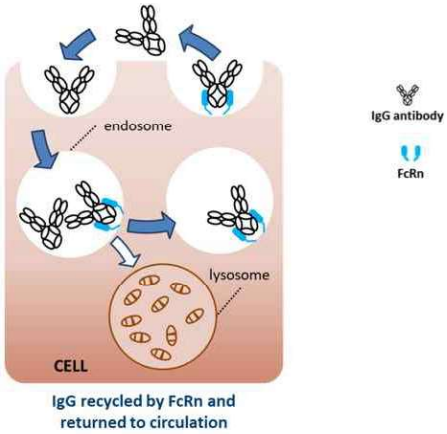
1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 비브가트주(에프가티지모드알파)
- 약리작용 기전 : 신생 Fc 수용체(FcRn)에 결합하는 억제제

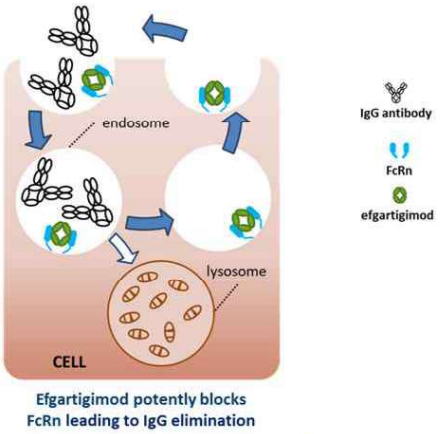
  에프가티지모드알파는 IgG1 유래 Fc fragment로 FcRn에 결합하여 차단함으로써 IgG 재순환을 방지하여, 순환 IgG 자가항체의 분해가 증가되어 IgG 자가항체 수준이 감소됨.

Figure 1: **FcRn 을 매개로 한 IgG 의 재순환**



출처: Module 4.3, adapted from Roopenian et al.[9]
Fc= 결정화 단편; FcRn= 신생 Fc 수용체; IgG= 면역글로불린 G

Figure 2: **에프가티지모드의 제안된 작용기전**



출처: Module 4.3, adapted from Ward et al.[17]
Fc= 결정화 단편; FcRn= 신생 Fc 수용체; IgG= 면역글로불린 G

* 신생 Fc수용체(FcRn)는 리소좀을 통해 IgG가 분해되는 것을 방지하여 모든 IgG subtype (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4)을 재순환되도록 함으로써 IgG 항상성 측면에서 특정 역할을 함. 이러한 FcRn-매개 재순환은 FcRn에 의해 재순환되지 않는 다른 Igs와 비교하여 IgG의 반감기를 연장시키고 및 혈장 농도가 더 높음.

- 기타 약물의 간단한 설명 : 이 약은 에프가티지모드알파를 주성분으로 하는 정맥주입용 주사제(유리바이알)로 체중당 필요한 투여량을 0.9% 염화나트륨주사액에 희석하여 사용하는 제제임.

1.2. 기원 및 개발경위

- 이 약은 신생 Fc 수용체(FcRn, neonatal Fc Receptor) 억제 효과를 통하여 자가면역질환인 중증 근무력증 치료 약물로 개발하였으며, 물리화학적성질 및 비임상시험 자료를 통하여 안전성 확인 후 임상시험을 통한 안전성·유효성 입증하였음.
- 국내·외 개발현황에 관한 자료: 미국 허가(2021.12.17.), 일본 허가(2022.1.20.) 유럽 허가(2022.8.10.)

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 중증 근무력증(Myasthenia gravis, MG)은 대부분 신경근 접합부(NMJ, neuromuscular junction) 성분을 표적으로 하는 병원성 Immunoglobulin G(IgG)에 의해 매개되는 만성 신경근 자가면역질환으로 일시적인 일중변동성 근력약화와 피로가 나타남.

  신경근접합부의 아세틸콜린 수용체(acetylcholine receptor, AChR)에 대한 비정상적인 자가항체가 형성되어 신경으로부터의 신호가 근육으로 전달되지 못함에 따라 나타나며, 형성된 자가항체가 수용체에 먼저 결합하게 되면 신경말단으로부터 유출된 아세틸콜린이 수용체에 결합하지 못하게 되고 차츰 수용체의 숫자도 줄어들게 되어 신경근육접합부에서의 신호가 차단되게 됨으로써 근육이 수축하지 않게 됨. 최근 일부 AChR 항체 음성 사례에서 muscle specific receptor tyrosine kinase(MuSK)에 대한 항체가 발견되었음.
- 발생원인

- 중증 무력증에서 자가면역반응을 일으키는 근본적인 원인에 대해서는 아직까지 밝혀지지 않은 상태이며, 중증

근무력증 내에서도 임상경과나 발병 연령, 흉선 종양의 유무, 혈청 Anti-AChR Ab의 유무, 치료에 대한 반응, HLA 유형 등에 따라 서로 상이한 소그룹이 존재함이 밝혀짐에 따라 각 그룹별로 서로 다른 다양한 원인이 작용될 가능성이 제기되었음. 하지만 드물게 가족력을 가진 경우가 보고되었는데. 가족력을 가지는 비율은 약 1~4% 정도로 예측됨.

- 발생빈도

- 전 세계 중증 근무력증 유병률은 100만명 당 124명(범위:106~145)으로 추정되며, 미국에서 백만명 당 190명(범위 150~238), 아프리카에서 백만명 당 152명(범위: 69-302)으로 가장 높은 유병률을 보였음. 아시아에서 백만명 당 109명(범위: 64~179)와 유럽의 백만명 당 100명(범위 82~122) 122명에서는 이보다 낮은 유병률을 보였음
- 중증 근무력증은 남녀, 모든 연령, 모든 인종에서 발생함. 가장 흔하게 발병하는 연령대는 20세~40세이며, 이 연령대의 환자에서 약 60%가 여성이고, 나이가 많은 연령대에서는 남성이 더 자주 발병함. 소아 중증 근무력증(15세 미만 발병)은 아시아 인구에서 더 높은 것으로 보임.

- 증상

- 중증근무력증의 증상은 변동이 있는 골격근의 근력 약화로서 근력이 수시로 변할 수 있음. 힘이 빠지지만 항상 그런 것이 아니라 어떤 때는 힘이 빠져서 걷거나 팔을 들기가 어렵지만 어떤 때는 힘이 유지됨. 힘이 빠지는 것은 피곤하면 심해지기 때문에 쉬면 증상이 완화되며, 아침에 비해 오후가 될수록 증상이 악화됨.
- 근무력 증상은 모든 골격근에서 나타날 수 있음. 처음 증상으로 눈동자를 움직이는 눈바깥근육이나 눈꺼풀에서 나타나는 경우가 많으며, 눈꺼풀이 처지는 안검하수나 물체가 2개로 보이는 복시가 나타남. 이후 전신적으로 진행되며 씹기가 어렵거나 발음이 잘 안 되고, 콧소리가 난다거나 삼키기 어려운 증상도 비교적 잘 나타남. 피로감이 있거나 팔다리 근육에 힘이 빠지기도 하고, 심한 경우 몸통에 있는 근육에도 힘이 빠져 숨이 차게 되고, 더 나빠지면 호흡마비가 발생하여 기계를 통한 인공호흡이 필요해지기도 함. 다만, 일부 환자에게는 증상이 눈꺼풀이나 눈바깥근육에만 국한되고, 전신 증상이 나타나지 않은 경우도 있음(눈 중증 근무력증).

- 진단방법

- 항체검사: 혈액검사를 통하여 아세틸콜린수용체에 대한 자가항체가 있는지 확인함. 아세틸콜린수용체에 대한 항체는 중증근무력증 환자의 약 85%에서 검출됨.
- 전기진단검사: 질병의 전기생리학적 이상을 확인하기 위한 방법으로 중증근무력증에서는 반복신경자극검사(근육 수축반응)와 단일섬유근전도검사(근육 수축시 발생하는 전기적 변화)가 진단을 위하여 시행됨.
- 항콜린에스터라제 검사: 신경 말단에서 유출된 아세틸콜린은 콜린에스터라제라는 효소에 의하여 분해됨. 이 효소를 억제하는 항콜린에스터라제 약물을 투여하면 콜린에스터라제의 기능이 억제되어 신경근접합부에서 아세틸콜린의 양이 늘어나게 됨. 만약 아세틸콜린의 양이 늘어나면 아세틸콜린수용체에 결합할 가능성이 증가함에 따라 일시적으로 근무력 증상이 호전될 것을 기대할 수 있음. 검사에 사용되는 항콜린에스터라제 약물은 에드로포니움과 네오스티그민으로, 투여 후 객관적으로 근무력 증상이 호전되는지 관찰함.
- 기타 진단적 검사 : 얼음찜질검사는 얼음을 검사하고자 하는 근육에 대고 근육의 온도를 내리면 증상이 호전되는 것을 관찰하는 검사 방법임. 별다른 기구나 약물이 필요하지 않아서 간단하게 적용할 수 있으며, 큰 근육에서는 시행하기 어렵지만 눈 근육이 침범된 경우 유용하게 이용할 수 있음.
- 흔히 동반되는 다른 질병에 대한 검사: 중증근무력증은 자가면역질환으로 다른 질병과 동반되는 경우가 많음. 흔히 동반되는 대표적인 질병은 흉선(가슴샘) 이상으로 가슴CT나 MRI가 필요할 수 있음. 갑상샘 이상도 중증근무력증 환자의 약 3-8%에서 동반되므로 확인해 볼 필요가 있음.

- 치료방법

- 항콜린에스터라제(네오스티그민 등): 중증근무력증으로 진단 시에 가장 먼저 사용하는 약물이며, 대부분의 환자의 증상을 호전시킬 수 있음. 다만, 지나치게 많은 양을 복용하면 오히려 근력이 약해지는 경우도 있음. 간혹 콜린성 부작용이 나타날 수 있지만 보통 심각하지는 않으며 약물의 양을 줄이거나 중단하면 해소됨. 이러한 치

료의 대표적인 부작용은 복통, 설사, 침이 많아짐, 메슥거림, 근육 떨림이 있음.

- 흉선절제술(가슴샘절제술): 중증근무력증 환자이나 가슴샘검사가 정상인 경우에도 중증근무력증 치료를 위하여 가슴샘절제술을 하게 되며, 이후 중증근무력증 증상이 호전되는 효과는 수술 후 즉시 나타나지 않고 수개월~수년이 소요될 수 있음. 모든 환자가 수술을 해야 하는 것은 아님.
- 면역요법 (면역기능 억제)
  · 스테로이드(steroids): 프레드니솔론(prednisolone)이 가장 많이 사용되며 비교적 효과가 빨리 발현됨. 보통 고용량으로 시작하고 차츰 용량을 감량함. 부작용으로 골다공증, 체중 증가, 부종, 혈당 상승, 혈압 상승, 녹내장, 백내장, 쉽게 멍이 들거나 정신과적 증상이 나타날 수 있음.
  · 아자티오프린(azathioprine) 및 그 외 면역억제제: 아자티오프린은 단독 또는 스테로이드와 함께 투여됨. 처음 복용할 때 감기와 같은 증상이 나타날 수 있고 백혈구 감소, 간독성, 탈모가 발생할 수 있으며 기형이나 악성종양의 위험이 증가됨. 사이클로스포린(cyclosporine), 마이코페놀레이트모페틸(mycophenolate mofetil), 타크로리무스(tacrolimus)와 같은 면역억제제를 쓸 수 있음.
  · 혈장분리교환술(PE(Plasma Exchange) 또는 PP(Plasmaphresis)): 혈액 내에 포함된 병원성 항체를 제거하여 다시 혈관 내로 돌려보내는 방법으로 치료 효과가 빠르기 때문에 증상이 아주 심해서 호흡마비나 중증근무력증 위기 증상이 있을 경우 선택되는 방법임.
  · 정맥면역글로불린 (IVIg; Intravenous immunoglobulin): 심한 중증근무력증 증상이 있을 때 사용하는 면역글로불린을 정맥주사하는 방법으로 혈장분리교환술에 비하여 특별한 장비가 필요하지 않음.
- 다른 신경근접합부에 영향을 미칠 수 있는 약물은 근무력증 증상을 악화시킬 수 있으므로 주의를 요함.
  - 아미노글리코사이드(aminoglycoside) 계통의 항생제

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 사용상의 주의사항 참조
  - 자가면역질환인 중증근무력증에 대한 기타 면역억제 제제의 경우, 수막구균 감염을 포함한 감염에 주의해야하며, 일부 약물은 투여 전 예방접종이 선행되어야 함.

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 국내에서 해당 제제의 '전신 중증 전신근무력증'에 대한 임상시험 승인이력은 없음.
- 신속(우선)심사대상 지정(혁신제품심사팀-233호(2023.11.10.))
  희귀의약품 지정(의약품정책과-12호(2023.1.4.))

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 에프가티지모드알파

2.1.2 원료의약품 시험항목

■pH ■단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가 ■확인 ■기타(성상, 순도, 함량, 미생물한도, 공정불순물, 제품관련불순물)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 제일인산나트륨일수화물, 무수인산수소이나트륨, 염화나트륨, L-아르기닌염산염, 폴리소르베이트80

2.2.2. 완제의약품 시험항목

완제의약품
■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제 ■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성) ■기타(순도, 제품관련불순물)

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제1항제2호, 제26조, 제29조에 따라 제출한 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- -70 ℃, 제조일로부터 36개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-70℃, -40℃	bag/원료의약품과 동일 재질	품질의 대표성이 인정되는 배치의 36개월 장기보존시험 결과 기준 내 적합하였음
가속시험	5±3℃		품질의 대표성이 인정되는 배치의 12개월 가속시험 자료를 제출하였음
가혹시험	25℃, 40℃		품질의 대표성이 인정되는 배치에서 가혹시험 자료를 제출하였음

3.2. 완제의약품의 안정성

- 밀봉용기, 차광하여 냉장보관(2~8℃), 얼리지 말 것, 흔들지 말 것, 제조일로부터 36개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3℃	바이알/유리	상업규모를 대표하는 안정성 배치의 36개월 장기보존시험 결과 기준 내 적합하였음
가속시험	25℃		상업규모를 대표하는 안정성 배치의 12개월 가속시험 자료를 제출하였음
가혹시험	40℃		상업규모를 대표하는 안정성 배치의 가혹시험 자료를 제출하였음
	광안정성(ICH)		

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제1항제3호에 따라 검토 결과 신청한 저장방법 및 사용기간에 적합한 안정성 시험자료를 제출하여 신청사항이 타당함.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg/주)	GLP 준수
단회 투여 독성 시험		사이노 몰거스 원숭이	IV (2시간 주입)	단회	- 원숭이(n=3/group/sex)에 0, 10, 30, 50, 100 mg/kg IV 2시간 주입 - NOAEL 100 mg/kg - 독성 표적기관 없음	○
반복 투여 독성 시험		SD 랫드	IV (일시주입)	4주 (q2d)	- 랫드(n=5/group/sex)에 0, 10, 30, 100 mg/kg IV 일시주입 - NOAEL 30 mg/kg - 100 mg/kg에서 간 쿠퍼세포 비대/과형성 관찰, 이는 외부 단백질인 고농도의 약물에 대한 반응일 것임	○
		사이노 몰거스 원숭이	IV (2시간 주입)	4주 (q2d)	- 원숭이(n=3/group/sex)에 0, 3, 30, 100 mg/kg IV 2시간 주입 - NOAEL 30 mg/kg - 100 mg/kg에서 간 병변(세포질 변화/변성 및 혼합 염증 세포 침윤) 관찰. 이와 상관관계가 있는 ALAT 증가. 이는 시험물질 배치의 엔도톡신에 의함일 것임	○
		사이노 몰거스 원숭이	IV (0.5시간 주입)	26주 (q7)	- 원숭이(n=4/group/sex)에 0, 10, 30, 100 mg/kg IV 2시간 주입 - NOAEL 100 mg/kg - 독성 표적기관 없음	○
유전독성 시험		• 미수행 - ICH S6(R1)에 따른 단백질 기반 생물학적 치료제에서 일반적으로 필요하지 않기 때문에 수행되지 않음				
생식·발생독성시험	초기배 발생	SD 랫드	IV 일시주입	교배전(수컷4주전, 암컷2주전)~GD7까지 (1회/일)	- SD랫드(n=20/group/sex)에 0, 30, 100 mg/kg IV 일시주입 - NOAEL 100 mg/kg - 암/수 모두 생식능력에 영향 없음	○
	배·태자	SD 랫드	IV 일시주입	GD6~GD17 (1회/일)	- SD랫드(n=3 또는 5/group)에 0, 10, 30, 100 mg/kg IV 일시주입 - NOAEL 100 mg/kg - 사망한 태아 없으며, 약물관련 기형, 변이등 영향 없음	○
			뉴질랜드화이트토끼	GD6~GD28 (1회/일)	- 뉴질랜드화이트토끼(n=21~22/group)에 0, 30, 100 mg/kg IV 일시주입 - NOAEL 100 mg/kg - 기형 발생 가능성 없음	○
	출생전·후 발생모체	SD 랫드	IV 일시주입	GD6~수유21까지 (1회/일)	- SD랫드(19 또는 21/group)에 0, 30, 100 mg/kg IV 일시주입 - NOAEL 100 mg/kg - F0세대의 모체와 F1, F2세대의 후손에서 에프가티지모드의 일반독성 및 생식 독성 발생 없음	○
발암성		• 미수행 - ICH S9 및 ICH S6(R1)에 따른 단백질 기반 생물학적 치료제에서 일반적으로 요구되지 않음				
국소내성		• 설치류 및 비설치류 대상으로 단회 및 반복투여 시험 일부에서 평가 - (생식 및 발달 독성시험) 랫드 및 토끼 두 종류에 q2d 또는 qd로 정맥 일시주사시 내약성 우수 - (배아 태아 발달 독성시험) 토끼에 23일동안 매일 정맥 정맥 일시주사시 내약성 우수 - (단회 및 4주 독성시험) 사이노몰거스 원숭이에 2시간 또는 0.5시간 IV 투여로 주입 후 급성 염증 및/또는 괴사 관찰되었으나 독성학적으로 유의미한 것으로 간주되지 않으며, 회복기간동안 회복됨				
		뉴질랜드 화이트토끼	IV일시주입, SC, IA, PV, IM	단회	- 뉴질랜드화이트토끼(n=2/group)에 IV, IA, SC는 1mL 용량에서 동물당 150 mg, PV, IM은 0.25 mL 용량에서 동물	○

				당 37.5 mg 투여 후 48시간, 96시간, 14일 관찰시 내약성 우수	

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1)

- 암/수(n=3/group/sex) 사이노몰거스 원숭이에 에프가티지모드 0, 10, 30, 50, 100 mg/kg 용량으로 2시간 동안 IV 단회 투여 후 약물관련 사망, 임상징후, 체중, 혈압, 심전도, 사료섭취량, 혈액학, 응고, 임상생화학 변화 없음. 감마 글로불린, 글로불린, IgG 수준은 최대 62%까지 감소하였으나 시험 종료시 회복됨. 모든 투여 그룹에서 투여부위 혈종 및 출혈 관찰되었으나 회복기간 종료시 완전히 회복됨. 제 1일부터 제 5일까지 모든 치료군에서 노출이 확인되었으며, 제 29일 마지막 시점까지 정량화할 수 있었음. Cmax 및 AUC는 선형 용량 관련 노출. 모든 회복 동물에서 ADA 관찰됨. NOAEL 100 mg/kg

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2)

4.2.2.1. 랫드에 에프가티지모드 4주 정맥 투여(GLP)

- 암/수 SD 랫드(n=10/sex/group)에 에프가티지모드 0, 10, 30, 100 mg/kg 용량으로 q2d(2일에 1번) IV 일시주입(약15초)으로 총 15회 주사 투여 후 28일의 회복기간 설정(n=5/group/sex). 사망, 임상징후, 행동, 외모 및 대변, 체중, 음식 및 식수 섭취량, 응고, 림프구 분석 등 혈액학적 매개변수, 소변 상태, 검안경 검사, 청력, 생화학적 매개변수, 혈액 화학 매개변수에서 약물관련 변화 없음. 감마 글로불린, 글로불린, IgG 수준은 최대 88% 감소를 보였으나 시험기간 종료시 회복되었음. 모든 투여 그룹에서 모두 미미~중등도의 피하 출혈, 급성 염증 세포 침윤, 괴사, 색소 침착이 관찰됨. 100 mg/kg 투여 그룹 수컷 3마리와 암컷 2마리에 간에서 쿠퍼세포 비대/증식 증가가 관찰됨. Cmax 및 AUC는 선형 용량 관련 노출 및 성별 차이 없음. Tmax 5분. 성별 및 그룹당 9마리 중 4~6마리 동물에서 ADA 관찰되었으나 용량과의 관계 없었으며, 평균 혈청 수치는 ADA에 의해 크게 저하되지 않음. NOAEL 30 mg/kg q2d.

4.2.2.2. 원숭이에 에프가티지모드 4주 정맥 투여(GLP)

- 암/수 사이노몰거스 원숭이(n=3/sex/group)에 에프가티지모드 0, 3, 100 mg/kg 용량으로 q2d(2일에 1번) IV 2시간 투여 후 제 58일에 회복 그룹 부검. 사망, 임상징후, 체중, 음식 및 식수 섭취량, ECG, 혈압, 림프구 분석, 응고 적혈구 침강 속도, 소변 상태, 검안경 검사, 청력, 골수/적혈구 비율, 혈액 화학 매개변수에서 약물관련 변화 없음. 감마 글로불린, 글로불린, IgG 수준이 최대 80% 감소하였으나 시험 종료시 회복되었음. 모든 투여 그룹에서 염색되지 않은 큰 세포수가 크게 증가했으나 회복기간 동안 정상화됨. 이는 시험물질 배치의 엔도톡신에 의함 일 것임. 이러한 변화가 사이노몰구스 원숭이 26주 반복 투여 독성시험에서 확인되지 않아 생물학적 관련성이 없을 것임. 림프구, 단핵구 절대 수치, 백혈구 백분율에 유의미한 변화 없음. 100 mg/kg 투여 그룹 암/수 모두 간에서 변화 확인됨. 창백한 세포질 및 호염기성 응축 핵, 단핵 세포(림프구 및 대식세포)와 호중구의 후중구 침윤 관찰. 간담도 손상 지표인 ASAT, AP, γGT, GLDH, LDH 수치에 변화 없음. Cmax 및 AUC는 선형 용량 관련 노출 및 성별 차이 없음. Tmax는 주입 종료 후. ADA는 회복 기간동안 측정 가능하였으며, 용량과 ADA 발생률 차이에 상관관계 없음. NOAEL 30 mg/kg q2d.

4.2.2.3. 원숭이에 에프가티지모드 26주 정맥 투여(GLP)

- 암/수 사이노몰거스 원숭이(n=4/sex/group)에 에프가티지모드 0, 10, 30, 100 mg/kg 용량으로 q7d(7일에 1번) IV 0.5시간 투여 후 제 58일에 회복 그룹 부검. 사망, 임상징후, 체중, 음식 및 식수 섭취량, ECG, 순환기능,

응고 등 혈액학 매개변수, 림프구 아형, 소변검사 매개변수, 안과 및 청각 기능, 장기중량, 골수/적혈구 비율에서 약물관련 변화 없음. 감마 글로불린, 글로불린, IgG 수준이 최대 76% 감소하였으나 시험 종료시 회복되었음. 반복 주입으로 인한 투여부위 혈종 형성 및 출혈 관찰됨. Cmax 및 AUC는 선형 용량 관련 노출 및 성별 차이 없음. Tmax는 대부분 동물에서 주입 종료시 관찰됨. 제 15일 기준으로 ADA 발생률이 증가되었으며, 용량 상관관계 없음. 일차 약리 지표인 평균 IgG 값은 치료기간 동안 모든 용량 군에서 관찰되었으며, ADA가 영향을 미치지 않음. NOAEL 100 mg/kg q7d.

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3)

- 미제출

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5)

4.2.4.1. (Segment I) 수태능 및 착상까지의 초기 배 발생에 관한 시험(GLP)

- 55일령 SD 랫드(n=20/sex/group)에 에프가티지모드 0, 30, 100 mg/kg 용량으로 IV 일시 주입으로 매일 투여함. 모든 시험군에서 국소 또는 전신 불내성 반응 징후 없음. 조기 사망례 없음. 최고 용량 100 mg/kg 까지 수컷 생식력 지수에 아무런 영향 미치지 않음. 암컷의 생식 지수 및 일반생식 매개변수(흡수율, 착상 전후 손실, 황체 수, 착상 부위, 재흡수 및 태아)에 영향 미치지 않음. 30 mg/kg 투여한 모체 한 마리가 자연 발생적으로 착상 전 손실(80%) 및 착상 후 손실(100%)이 보고되었음. Cmax 및 AUC0-23h가 용량 관련 노출 증가 및 성별 차이 없음. Tmax는 대부분 주사 후 5분. NOAEL 100 mg/kg

4.2.4.2. (Segment II) 배·태자 발달 독성 시험

4.2.4.2.1. 랫드의 배·태자 발달 독성 시험(GLP)

- 암컷 SD 랫드(n=3, 5/group)에 GD6부터 GD17까지 에프가티지모드 0, 10, 30, 100 mg/kg 용량으로 매일 IV 일시 투여 후 국소 불내성 징후는 관찰되지 않았으며, 내약성이 우수했음. 조기 사망례 관찰되지 않음. 일반생식 매개변수(착상 부위 수, 흡수 수, 태아 수)가 대조군과 유의미한 차이 없었으며, 약물 관련 기형, 변이, 성장지연 발견되지 않음. Cmax 및 AUC0-23h가 용량 관련 노출 증가 관찰. Tmax 5분. NOAEL 100 mg/kg

4.2.4.2.2. 토끼의 배·태자 발달 독성 시험(GLP)

- 뉴질랜드 화이트 토끼(n=21-22/group)에 GD6부터 GD28 동안 에프가티지모드 0, 30, 100 mg/kg 용량으로 IV 일시 주입 후 국소 또는 전신 불내성 반응 관찰되지 않았으며, 조기 사망례 관찰되지 않음. 30 mg 및 100 mg/kg 용량의 각각 2마리, 1마리에서 자연발생적 유산 확인됨. 유산된 모체는 유산 이전 며칠간 음식 섭취량 감소되었으며, 창백한 간소견, 간세포 공포와와 함께 토끼 임신 중독증일 간으성이 있음. 대조군 0~25% 동물에서 간세포 공포화 관찰되어, 자연 발생적인 것으로 해석됨. 일반적인 생식 매개변수(착상 부위 수, 흡수 수, 태아 수)는 대조군과 유의미한 차이가 없음. 약물 관련 기형, 변형, 성장지연 발견되지 않음. Cmax 및 AUC 용량 관련 노출 증가 및 Tmax 5분. 축적 비율 1.3~1.6. NOAEL F0 및 F1 모두 100 mg/kg

4.2.4.3. (Segment III) 출생 전·후의 발생 및 모체의 기능에 관한 시험

- 62일령의 SD 랫드(n=19, 21/group)에 에프가티지모드 0, 30, 100 mg/kg 용량으로 GD6부터 수유21(LD21)까지 IV 일시주입 투여 후 독성 징후는 관찰되지 않았으며, 약물관련 F0 세대 사망 관찰되지 않음. 100 mg/kg 그룹의 모체 1마리가 GD21에 사망하였으나 약물 관련 아님. F0 및 F1의 임신 및 생식 지수가 약간 감소한 것과 F1 1마리에서 운동실조증 발생은 일관성이 부족했고, 용량 관련 없음. F1 및 F2 새끼에 대한 에프가티지모드의

태내 발달(출생 및 생아 지수, 태어난 새끼 수) 및 생후 발달(새끼 체중, 생존 지수, 신체적 및 기능적 발달)과 관련하여 아무런 영향 관찰되지 않음. Cmax 및 AUC 용량 관련 노출 증가 및 Tmax 5분. 명확한 축적은 관찰되지 않음. 축적 비율 0.9~1.1. NOAEL F0 및 F1, F2 세대 모두 100 mg/kg

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4)

- 미제출

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7)

- 국소내성

- 설치류 및 비설치류 대상으로 단회 및 반복 투여 독성 시험 일부에서 평가하였으며, 주사 후 국소 불내성에 대한 보고 없음. 생식 및 발달 독성시험에서 랫드 대상으로 q2d 또는 qd로 일시주사 했을 때 내약성이 우수했음. 사이노몰거스 원숭이에 단회, 4주 반복 투여 독성시험에서 2시간 IV 주사시 주입 부위 반응이 악화되었으며, 50 mg/kg 단회 투여시 급성 염증 및/또는 괴사가 관찰되었으며, 4주에 걸쳐 100 mg/kg q2d 반복 투여 시 조직 괴사 관찰되었으나 회복기간 동안 회복되었으며, 독성학적으로 유의미한 것으로 간주되지 않음
- 뉴질랜드 화이트 토끼(n=2/group)에 에프가티지모드 IV 또는 SC 투여 후 관찰시 내약성이 우수했음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 독성시험은 랫드 및 사이노몰거스 원숭이 대상으로 단회 및 반복(4주 및 26주)투여 진행하였으며, 랫드와 토끼 대상으로 색식 발생 독성시험을 수행하였음
- 원숭이 대상으로 26주 장기 반복투여 후 NOAEL 100 mg/kg q7d였으며, 주사투여부위 염증 및 출혈부위 증상 외에 내약성이 우수한 것으로 보임
- 다만, 랫드 대상으로 4주 반복투여 후 NOAEL은 30 mg/kg q2d로 정의되었으며, 고용량 100 mg/kg 용량에서 경미한 간 쿠퍼 세포 비대/과형성 증상이 보고되었으나 간 조직학적 소견은 보고되지 않았음
- 또한, 원숭이 대상으로 4주 반복 투여 후 NOAEL은 30 mg/kg q2d로 정의되었으며, 고용량 100 mg/kg 용량에서 간 세포 독성(변성, 염증 세포 침윤 및 ALAT 수치 증가)가 관찰되었음. 26주 원숭이 대상 반복시험에서는 이러한 변화가 관찰되지 않았으며, 이는 해당 시험에 사용된 P3179589 배치의 엔도톡신 (허용기준 5.0 EU/kg 체중/시간을 초과한 13.8 EU/kg 체중 또는 6.9 EU/kg 체중/시간)에의한 반응으로 보여짐
- 엔도톡신 농도가 한계 이하인 에프가티지모드 배치(454915)로 26주 반복 투여 후 임상 징후, ECG, 혈액 화학, 혈액학 매개 변수, 안과학, 장기중량, 골수:적혈구 비율 등에 독성이 나타나지 않았음
- 에프가티지모드는 FcRn을 표적으로 하는 생명공학의약품으로 유전독성 시험 및 발암 시험 미수행에 대해 인정 가능함
- 랫드와 토끼 대상으로 최대 26주 동안 최대 100 mg/kg의 고용량 투여시 모체에 기형 유발 및 어떠한 징후가 나타나지 않았으며, 수컷 및 암컷의 생식력 또는 발달 능력에 부정적인 영향이 관찰되지 않았음. 다만, 임부에 투여시 태반 또는 모유수유를 통한 이행이 나타날것으로 예상되므로 임부 투여시에는 적절한 투여가 필요할 것으로 보임. 해당 내용은 사용상주의사항에 적절히 반영되어있음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

(1) 1차 약력학

시험항목	시험계	투여 경로 및 기간	시험성적	GLP 준수
In vitro				
인간 FcRn에 대한 에프가티지모드 결합력 및 친화도	ELISA, SPR	In vitro	(결합력_ELISA) · pH7.4에서 EC50값은 0.14nM(7.32 ng/mL) · pH6.0에서 EC50값은 0.11nM(6.00ng/mL), 야생형 Fc 단편은 12.3nM(651.7 ng/mL) (친화도_SPR) · pH7.4에서 KD값은 8.59nM, 야생형 Fc 단편은 결합하지 않음 · pH6.0에서 KD값은 0.30nM, 야생형 Fc 단편은 28.0nM	×
비인간 종의 FcRn에 대한 교차반응성	SPR, ELISA	In vitro	(친화도_SPR) · 마우스 및 랫드 FcRn에 대해 친화도가 가장 높았음 - 마우스: 0.64nM(pH7.4), 0.01nM(pH6.0) - 랫드: 1.89nM(pH7.4), 0.53nM(pH6.0) · 인간은 사이노몰거스 원숭이와 가장 유사 - 인간: 8.59nM(pH7.4), 0.35nM(pH6.0) - 원숭이: 14.5(pH7.4), 0.23nM(pH6.0)	×
인간 및 사이노몰거스 원숭이 조직슬라이스에서 교차반응성	DAB염색	In vitro	· 인간과 사이노몰거스 원숭이 조직에서 염색이 대체적으로 유사 - 인간: 방광 점막, 위 및 소장 점막, 림프절 부비동조직, 동양혈관 내피세포에 대해 양성 - 원숭이: 갑상선 여포세포, 림프절 부비동조직구, 비장 동양혈관 내피세포에서 양성	×
In Vivo				
사이노몰거스 원숭이에서 내인성 IgG 수치 및 혈청 수치에 미치는 영향 평가	사이노몰거스 원숭이 (n=2/group)	IV 일시주입	· 인간 IgG1 추적자 항체 투여 후 7 또는 70 mg/kg 에프가티지모드 투여 - 7 mg/kg 투여 후 추적자 항체를 빠르게 감소시켰으며, 내인성 IgG 수치 약 35% 감소시킴 - 70 mg/kg 투여 후 4일 후 더 이상 추적자 항체 검출되지 않음. 내인성 IgG 수치는 최대 55% 감소시킴	×
마우스 및 랫드(설치류), 토끼, 원숭이에서 에프가티지모드가 내인성 IgG 수치에 미치는 효과	마우스, 랫드, 토끼, 원숭이 (n=4/group/species)	IV 일시주입	· 마우스에서 20 및 100 mg/kg의 용량에서 각각 45%, 34% 최하점 관찰 · 랫드에서 20 및 100 mg/kg의 용량에서 각각 63%, 52% 최하점 관찰 · 토끼에서 20 및 100 mg/kg의 용량에서 각각 83%, 64% 최하점 관찰 · 임신한 토끼에서 10, 30, 100 mg/kg/day의 용량에서 53%, 62%, 69% 최하점 관찰 · 사이노몰거스 원숭이에서 20 및 200 mg/kg의 용량에서 유사하게 감소하였으며 최하점은 약 45% · 사이노몰거스 원숭이에 20 mg/kg의 용량으로 4일 연속 투여 후 약 75% 감소 · 사이노몰거스 원숭이에 10, 30, 50, 100 mg/kg 용량으로 단회 투여 후 3일부터 IgG 수치 감소가 관찰되었으며, 7일 에 최고로 감소. 회복기간 종료시 완전히 정상화 되었으며, 수커셍서 용량의존성 감소 관찰됨 · 사이노몰거스 원숭이에 3, 30, 100 mg/kg q2d 4주 투여 후 3일차부터 IgG 수치 감소 및 9일차에 뚜렷하게 감소관찰. 중간 용량 및 고용량군 암컷에서 더 감소. 회복기간 종료시 정상화됨 · 사이노몰거스 원숭이에 10, 30, 100 mg/kg q7d 26주 투여 후 8일에 모든 투여군에서 유의한 감소가 관찰됨. 회복기간 종료시 정상화됨	×
두 생산자 클론(세포주 FC13 및 ARFCB11)의 잠재적 효력 차이	사이노몰거스 원숭이 (n=3/group)	단회 IV, SC	· 두 배치로 정맥 투여 후 혈청 내 IgG 수준 및 PK 파라미터는 유사했음 - Fc13 생산 배치 및 ARFCB11 생산 배치의 Cmax는 각각 638μg/mL, 554μg/mL이며, AUC0-168h는 8649μg·h/mL, 9492μg·h/mL임	×

MuSK-MG 마우스 모델에서 에프가티지모드 치료 평가	NOD/SCID 마우스 (n=3/group)	단회 IP	· MuSK-MG 환자의 IgG4를 시험 종료시까지 1일 1회 IP 투여 후 4일 후 에프가티지모드(예비시험 1 mg/kg, 본시험 0.5 mg/kg) 투여 - (예비시험) 에프가티지모드 투여 그룹에서 항 MuSK 항체 수치 감소 및 악력/메달림 시간이 정상화 되었음 - (본시험) IgG4 주사 시작 후 5일부터 악력 및 근육 약화가 관찰되었으나 에프가티지모드 투여 그룹에서 정상화되었으며, 횡경막에 대한 근전도검사 시험 평가 d-큐보큐라린(AChR 신호 차단제)에 대한 민감도가 감소되었음	×
AChR-MG 랫드 모델에서 에프가티지모드 치료 평가	Lewis 랫드 (n=10/group)	IP	· 랫드에 항 AChR 항체(mAb35, 랫드 IgG1) 투여하기 24시간 전, 2시간 전 시점에 50 mg/kg 에프가티지모드 투여한 그룹에서 통계적으로 유의한 IgG 수치 감소 및 악력 증가가 관찰됨	×

(2) 2차 약력학

시험항목	시험계	투여 경로 및 기간	시험성적	GLP 준수
FcγR 또는 보체 단백질 C1q와의 친화력	FcγRI (CD64), FcγRIIa (CD32a), FcγRIIb (CD32b), FcγRIIIa (CD16a), C1q	in vitro	· hCD16a, hCD32a, hCD32b, hCD64에 대해 EC50값은 각각 47.71, 232.5, 82424, 0.1154 nM으로 결합(hCD64에 대한 야생형 Fc 단편은 EC50=0.08nM) · C1q에대한 에프가티지모드의 EC50값은 14.73nM, 야생형 Fc 단편은 9.926nM	×
NK 세포 활성화	인간 NK 세포	in vitro	· 에프가티지모드 50μg/mL 농도로 인간 NK 세포와 배양 후 세포 활성화 평가 - 양성대조군은 9~12% 세포활성화 - 에프가티지모드 및 야생형 Fc 단편은 0.5% 미만 활성화	×
다양한 종에서의 에프가티지모드 특이성	랫드, 사이노몰거스 원숭이의 (n=2~8/group/sex)	IV	· 랫드에서 10, 30, 100 mg/kg q2d 4주 반복투여시 약간의 알부민수치 증가하였으나 생물학적으로 유의한 변화는 아님. IgA, IgM 수치 변화는 관찰되지 않음 · 사이노몰거스 원숭이에서 알부민, IgA, IgM 수치 변화는 관찰되지 않음	×

(3) 안전성 약리학

시험항목	시험계	투여 경로 및 기간	시험성적	GLP 준수
중추신경계	사이노몰거스 원숭이 (n=2/group/sex)	5주 IV (0.5시간)	- 군당 수컷 2마리 및 암컷 2마리를 사용하여 에프가티지모드 0, 10, 30, 100 mg/kg q7d 30분 IV 투여 후 호흡기 및 중추신경계 내약성 평가하였음 - 사망률 및 질병의 징후 관찰되지 않았으며, 테스트한 모든 매개변수에 약물 관련 변화 관찰되지 않음 - NOALEL 100 mg/kg	○
심혈관계	사이노몰거스 원숭이 (3~5/group/sex)	단회/4주/5주 IV (2시간 또는 0.5시간 투여)	- 단회(0, 10, 30, 50, 100 mg/kg) 및 4주 반복(0, 3, 30, 100 mg/kg), 26주 반복(0, 10, 30, 100 mg/kg), 5주 반복(0, 10, 30, 100 mg/kg) 투여 후 약물관련 변화 없음	○
호흡기계	랫드 (n=5/group/sex)	4주 IV (일시주입)	- 0, 10, 30, 100 mg/kg q2d IV 완속주입 - 약물관련 변화 없음	○
	사이노몰거스 원숭이 (3~5/group/sex)	단회/4주/26주 IV(2시간 또는 0.5시간 투여)	- 단회(0, 10, 30, 50, 100 mg/kg) 및 4주 반복(0, 3, 30, 100 mg/kg) 또는 26주 반복(0, 10, 30, 100 mg/kg) 투여 시험에서 케이지 관찰의 일부로 평가하였으나 약물관련 변화 없음 - 5주간 0, 10, 30, 100 mg/kg q7d 30분간 IV 투여시 호흡관련 매개변수에서 약물 관련 변화 관찰되지 않음	○

(4) 약력학적 약물간 상호작용

시험항목	시험계	투여 경로 및 기간	시험성적	GLP 준수
IVIg/에프가티지모	Tg32 마우스	IV	· 에프가티지모드 투여 2일전 인간 IgG 200 mg/kg IV 투여 후	×

드 동시 투여 또는 에프가티지모드 먼저 투여 후 IVIg 치료가 따랐을 시의 PK/PD 효과	(n=5/group)		20 mg/kg 에프가티지모드와 2g/kg IVIg IP 동시투여 또는 에프가티지 모드 투여 2일 후 IVIg 분할 투여 후 - IgG 수치가 2~3일 이내에 빠르게 감소하였음	

5.2. 효력시험

5.2.1. 1차 약력학 (CTD 2.6.2)

5.2.1.1. *In Vitro* (CTD 2.6.2.2.2)

- pH 7.4 조건에서 인간 FcRn에 대한 에프가티지모드 EC50 값은 0.14 nM(7.32 ng/mL), KD 값은 8.59 nM
- pH 6.0 조건에서 인간 FcRn에 대한 에프가티지모드 EC50 값은 0.11 nM(6.00 ng/mL), KD 값은 0.35 nM
- 마우스, 랫드, 돼지, 개, 사이노몰거스 원숭이 FcRn에 대한 EC50값은 pH 7.4 조건에서 각각 0.06 nM, 0.07 nM, 0.18 nM, 0.07 nM, 0.16 nM pH 6.0 조건에서 각각 0.07 nM, 0.07 nM, 0.15 nM, 0.10 nM, 0.12 nM로 사이노몰거스 원숭이가 인간과 유사함
- 마우스, 랫드, 토끼, 돼지, 개, 사이노몰거스 원숭이 FcRn에 대한 KD 값은 pH 7.4 조건에서 각각 0.64 nM, 1.89 nM, 301 nM, 11.7 nM, 1.74 nM, 14.5 nM, pH 6.0 조건에서 각각 0.01 nM, 0.53 nM, 6.37 nM, 0.35 nM, 0.19 nM, 0.23 nM로 사이노몰거스 원숭이가 인간과 유사함
- 인간 및 사이노몰거스 원숭이의 조직 전체 패널에서 에프가티지모드의 FcRn 결합력 평가 결과 인간 방광 점막, 위 및 소장 점막, 림프절 부비동 조직구, 비장 동양혈관 내피세포에 양성을 보였으며, 사이노몰거스 원숭이의 갑상선 여포세포, 림프절 부비동 조직구, 비장 동양혈관 내피세포에 양성을 보임

5.2.1.2. *In Vivo* (CTD 2.6.2.2.3)

- 암컷 사이노몰거스 원숭이(n=2/group)에 에프가티지모드 7 mg/kg 1시간 IV 주입시 vehicle control 대비 tracer IgG1 수치를 빠르게 감소시킴. 2주 후 동일한 동물에 3배 높은 용량인 20 mg/kg 용량으로 주입시 4일차에 내인성 IgG 수준을 최대 55% 감소 시킴
- 수컷 C57BL/6 마우스 및 위스타 랫드(n=4/group/species)에 에프가티지모드 0, 2, 20, 100 mg/kg IV 투여 후 IgG 수치 평가 결과, 2 mg/kg 용량은 마우스 대상으로 관찰 가능한 수준으로 감소시켰으며, 20 mg/kg 및 고용량은 34%까지 감소시킴. 랫드 대상으로 2 mg/kg 투여는 IgG 수치를 크게 감소시키지 않았으며, 20 및 고용량은 IgG 수치를 52%까지 감소시킴
- SD 랫드(n=36/sex/group)에 에프가티지모드 0, 10, 30, 100 mg/kg 용량으로 4주간 IV 투여 후 모든 용량에서 IgG가 감소하였으며, 암/수 모두 첫 투여 직후 감소가 관찰되었으나 용량 의존적 감소는 나타나지 않음. 랫드에서 PD 효과 용량은 10 mg/kg q2d에서 최대였음. 회복기간 종료시 IgG 수치는 정상화됨
- 암컷 뉴질랜드 화이트 토끼(n=3/group)에 에프가티지모드 0, 2, 20, 100 mg/kg IV 단회 투여 후 7일 이내에 20 및 100 mg/kg 용량에서 각각 최대 83%, 64% IgG 감소가 관찰됨
- 임신한 뉴질랜드 화이트 투끼(n=3/group)에 에프가티지모드 0, 10, 30, 100 mgkg 용량으로 GD6~GD28일 동안 총 23회 IV 투여 후 모든 용량에서 각각 53%, 62%, 69%의 혈청 IgG 감소가 나타남
- 암컷 사이노몰거스 원숭이(n=2/group)에 에프가티지모드 0, 0.2, 2, 20, 200 mg/kg 용량으로 3시간에 걸쳐 단회 IV 투여 및 투여하기 전에 추적자 항체 1mg/kg IV 투여진행. 모든 용량에서 추적자 IgG 및 내인성 IgG 감소가 20 mg/kg 용량부터 관찰되었으며, 제 5일에 약 55%로 감소
- 암컷 사이노몰거스 원숭이(n=2/group)에 에프가티지모드 20 mg/kg 용량으로일간 주입 또는 4일마다(q4d) 3시간동안 IV 투여 시, 4회 투여가 혈청 IgG 수치를 더 긴 기간에 걸쳐 감소시킴(75%)

- 암/수 사이노몰거스 원숭이(n=5/sex/group)에 에프가티지모드 0, 10, 30, 50, 100 mg/kg 용량으로 2시간 동안 IV 단회 투여 후 측정 첫 날인 제 3일부터 IgG 수치 감소가 관찰되었으며, 대부분 제 7일에 최고치가 관찰되었으며, 제 9일부터 다시 증가하여 회복기간 종료일 제 29일에 완전히 정상화됨
- 암/수 사이노몰거스 원숭이(n=5/sex/group)에 에프가티지모드 0, 3, 30, 100 mg/kg 용량으로 4주간 IV(2시간)로 총 15회 투여 후 4주간 회복 기간 동안(n=2/sex/group) 관찰. 모든 그룹 암/수 모두 혈장 IgG 수치가 감소되었으며, 제 9일에 뚜렷한 감소가 관찰되었고, 중간 용량 및 고용량군 암컷에서 더 두드러짐. 암/수 모두 회복기간 동안 정상화 됨
- 암/수 사이노몰거스 원숭이(n=6/sex/group)에 에프가티지모드 0, 10, 30, 100 mg/kg 용량으로 26주 동안 q7d로 IV(30분) 투여 후 8주간 회복 기간 동안(n=2/sex/group) 관찰. 두 번째 투여 전 제 8일부터 모든 투여군과 모든 성별에서 관찰됨. 저용량 수컷 동물을 제외한 모든 투여군에서 대조군 대비 통계적으로 유의한 변화 관찰되었으며, 회복기간 종료시 암/수 모두 정상화 되었음
- 사이노몰거스 원숭이(n=3/group)에 FC13 및 ARFCB11 두 생산자 클론에서 비롯된 20 mg/kg 에프가티지모드 IV 또는 SC로 단회 투여 후 4주동안 IgG 농도, Cmin, Tmin 평가시, 두 클론간 차이 없음
- MuSK - MG 환자에서 정제된 IgG4를 0.15g/kg 용량으로 암컷 NOD/SCID 마우스에 1일 1회 복강(IP) 투여 후 0.5 mg 에프가티지모드 IP 투여 후 근육무력증 특징(악력평가)이 회복되었으며, 지속적 근육 수축 유도시 약물 투여 동물이 덜 민감했으며, 신경근 접합부에서 더 많은 기능적 AChR 복합체가 존재함
- 암컷 Lewis 랫드(n=10/group)에 항 AChR IP 투여 전 24시간 시점과 2시간 시점에 50 mg/kg 용량의 에프가티지모드 IP 투여 후 악력 평가 및 IgG 수치 감소하였음

5.2.2. 2차 약력학 (CTD 2.6.2.3.)

- 인간 FcγRI (CD64), FcγRIIa (CD32a), FcγRIIb (CD32b), FcγRIIIa (CD16a), 보체 C1q에 대한 에프가티지모드 EC50 값은 각각 0.1154 nM, 232.5 nM, 82.424 nM, 47.71 nM, 14.73 nM
- 인간 NK 세포(5×10^4)에 에프가티지모드 50 μg/mL와 배양 후 0.5% 미만으로 활성화 되었음. 양성 대조군은 9~12% 활성화 됨
- SD 랫드(n=5/sex/group)에 에프가티지모드 0, 10, 30, 100 mg/kg 용량으로 4주간 q2d IV 투여 후 28일간 회복기간(n=5/sex/group) 가짐. 약물 투여 후 IgA 및 IgM 항체 수치는 변하지 않았으나 알부민 수치는 제 16일과 제 30일에 최대 15% 증가하였으나 회복기간 종료시 베이스라인 수준으로 회복됨
- 암컷 사이노몰거스 원숭이(n=2/group)에 에프가티지모드 7 mg/kg 용량으로 IV 주입 후 14일 후 3대 높은 용량(20 mg/kg) 투여 후 약물 관련 알부민 수치에 영향 없음
- 암컷 사이노몰거스 원숭이(n=2/group)에 에프가티지모드 0, 0.2, 2, 20, 200 mg/kg 용량으로 IV(3시간) 단회 투여, 암/수 사이노몰거스 원숭이(n=5/sex/group)에 에프가티지모드 0, 10, 30, 50, 100 mg/kg 용량으로 q2d IV(2시간) 4주 투여, 암/수 사이노몰거스 원숭이(n=/sex/group)에 에프가티지모드 0, 3, 10, 100 mg/kg 용량으로 q7d IV(2시간) 2주 투여 후 약물 관련 IgA, IgM, 알부민 수치에 영향 없음

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

core battery	시험	내용 및 결과	GLP 준수
심혈관계	in vivo	(사이노몰거스 원숭이) 군당 수컷 2마리 및 암컷 2마리를 사용하여 에프가티지모드 0, 10, 30, 100 mg/kg q7d 30분 IV 투여 후 호흡기 및 중추신경계 내약성 평가하였음 사망률 및 질병의 징후 관찰되지 않았으며, 테스트한 모든 매개변수에 약물 관련 변화 관찰되지 않음	○

		NOALEL 100 mg/kg	
중추신경계	in vivo	(사이노몰거스 원숭이) 단회(0, 10, 30, 50, 100 mg/kg) 및 4주 반복(0, 3, 30, 100 mg/kg) 또는 26주 반복(0, 10, 30, 100 mg/kg) 투여 시험에서 일부로 ECG/심박수/혈압을 평가하였으나 약물관련 변화 없음	○
호흡기계	in vivo	(랫드) 0, 10, 30, 100 mg/kg 4주 IV 완속 주입 후 약물관련 호흡수 변화 없음 (사이노몰거스 원숭이) 단회(0, 10, 30, 50, 100 mg/kg) 및 4주 반복(0, 3, 30, 100 mg/kg) 또는 26주 반복(0, 10, 30, 100 mg/kg) 투여 시험에서 약물관련 호흡 변화 없음	○

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 암컷 C57BL/6 마우스 및 암컷 Wistar 랫드(n=4/group/species)에 에프가티지모드 0, 2, 20, 100 mg/kg 용량으로 단회 IV 투여 후 Cmax 및 AUC는 용량에 비례하여 증가. Tmax 1시간. 반감기(t1/2) 46~50시간. ADA는 모든 동물에서 측정가능
- 사이노몰거스 원숭이(n=3/group)에 FC13 또는 ARFCB11 클론에 비롯한 에프가티지모드 20 mg/kg IV 단회 투여시 최고 농돋는 주입 끝날 때 도달, 혈청 농도는 이상성 방식으로 감소. t1/2 약 44시간. 평균 청소율(CL) 2 mL/h/kg, Vss는 125 mL/kg
- 암/수 사이노몰거스 원숭이(n=5/sex/group)에 에프가티지모드 0, 10, 30, 50, 100 mg/kg 용량으로 IV(2시간) 단회 투여 후 최고 농도는 주입 끝날 때 도달, 혈청 농도는 이상성 방식으로 감소. Cmax 및 AUC 용량 비례하여 증가. t1/2 21.3~34.5시간. 암/수 성별차이 없음. 회복기간 종료시 몇몇 동물에 ADA 검출되었으나 ADA 관련 혈청 농도 감소 관찰되지 않음
- 암/수 사이노몰거스 원숭이(n=3/sex/group)에 에프가티지모드 0, 3, 30, 100 mg/kg 용량으로 q2d 총 15회 IV(2시간) 투여 후 최고 농도는 주입 끝날 때 도달, Cmax 및 AUC 용량 비례하여 증가, t1/2 평균 90~158시간
- 암/수 사이노몰거스 원숭이(n=2/sex/group)에 에프가티지모드 0, 3, 30 mg/kg 용량으로 7일 간격 총 5회 IV(0.5시간) 투여 후 모든 동물에서 ADA 반응 관찰되었으나 PK 파라미터에 영향 없음. Cmax 및 AUC 용량 비례하여 증가, 축적률은 1미만(수컷 0.595~0.725, 암컷 0.580~0.740)
- 암/수 사이노몰거스 원숭이(n=4/sex/group)에 에프가티지모드 0, 10, 30, 100 mg/kg 용량으로 주 1회 26주 반복 IV(0.5시간) 투여 후 Cmax 및 AUC 용량 비례하여 증가, t1/2 약 22~36시간, ADA은 제 15일 기준으로 약물 투여 동물에서 관찰되었으나 용량 상관관계는 없음. 축적률은 수컷 0.89~1.47, 암컷 0.81~1.56
- 분포, 대사, 배설 미수행

5.5. 약물 상호작용

5.5.1. 약력학적 약물 상호작용

- 수컷 Tg32 마우스(n=5/group)에 약물투여 2일 전에 인간 IgG 200 mg/kg IV 투여 후 에프가티지모드 20 mg/kg와 IVIg 2 g/kg를 동시 IP 투여시, IVIg 치료는 에프가티지모드의 PK 프로파일에 영향을 미치지 않음. 대조군과 비교시 에프가티지모드 존재가 hIgG에 대한 노출을 감소시킴. 이틀 간격으로 투여한 조건 대비 동시 투여시 더 큰 감소가 관찰되었음. 동시 투여 후 IgG 수치가 신속하게 감소했고 2~3일 후 베이스라인 수준으로 회복되었음. 분리 후에는 IgG 수치가 12일동안 유지되다가 제 14일에 베이스라인 수준으로 회복됨. 알부민 수치에는 영향 없음

5.5. 약리에 대한 심사자의견

(효력시험)

- 에프가티지모드는 IgG1 유래 Fc 단편이며, pH 6.0 및 7.4 조건에서 FcRn에 대한 친화성 증가를 위해 설계되었으며, 마우스, 랫드, 토끼 및 사이노몰거스 원숭이의 친화도 및 결합력은 SPR(표면 플라즈몬 공명) 및 ELISA 분석법으로 분석하였음

- FcRn에 대한 에프가티지모드 친화도는 SPR 분석법으로 측정하였으며, pH 6.0 조건에서 마우스, 사이노몰거스 원숭이, 인간, 랫드순으로 친화도 증가하였으며, pH7.4에서는 마우스, 랫드, 인간, 사이노몰거스 순서로 친화도가 높았음. ELISA 시험법으로 결합력 평가 결과, pH 6.0 및 7.4 조건에서 마우스와 랫드에 결합력이 높았으며, 사이노몰거스 원숭이와 인간의 결합력이 유사하였으므로 비임상 시험종으로 랫드와 사이노몰거스 원숭이 선택에 대해 적절함
- 생체내 시험에서 혈청 IgG 수준 또는 추적자 항체 수준 평가로 에프가티지모드의 효력 지표로서 사용하였으며, 마우스, 랫드, 토끼대상으로 최대 100 mg/kg 단회 IV 투여 후 IgG 농도는 각각 최대 66%, 52%, 64% 감소되었으며, 사이노몰거스 원숭이대상으로 최대 200 mg/kg 단회 IV 투여 후 IgG 농도는 용량증가에 따른 감소가 관찰되었음(최대55%)
- 효력시험에서 에프가티지모드 용량 증가에 따른 IgG 수치 감소는 확인되지 않았으며, 랫드 대상 28일 회복기간 및 사이노몰거스 원숭이 대상 4주/8주 회복기간 종료시 IgG 수치는 회복되었음
- 자가면역질환은 AchR 및 MuSK와 같은 성분을 표적으로하는 자가항체에 의해 매개됨. MuSK-MG 마우스 모델 및 AChR-MG 랫드 모델에서 에프가티지모드 투여시 모두 혈청 IgG 수치가 감소되었으며, MG 증상개선을 평가할 수 있는 악력 및 철망 매달리기 평가를 통해 근육 약화가 개선됨을 확인하였음
- 에프가티지모드의 2차효력 가능성을 평가하였으며, 그 결과 알부민, IgM, IgA에 대한 감소를 나타내지 않았으며, 인간 Fc 수용체, C1q, NK 세포에 결합으로인한 세포 매개 세포독성(ADCC), 보체 의존성 세포독성(CDC) 및 사이토카인의 급성 유도를 초래하지 않음. 즉, 에프가티지모드 투여로인한 비표적 면역반응이 일어날것으로 예상되지 않음
- 랫드 및 사이노몰거스 원숭이 대상으로 단회 또는 반복투여한 최대 100 mg/kg 투여 용량은 사람 대상으로 주 1회 10mg/kg 투여한 Cmax, AUC 값대비 각각 약 13배와 8배 높은 용량이므로 중추신경계, 심혈관계, 호흡기계에 독성학적 반응이 낮을것으로 사료됨

(흡수·분포·대사·배설)

- 단회 및 반복 IV 투여 후에 에프가티지모드 AUC와 Cmax는 랫드, 토끼, 사이노몰거스 원숭이에서 용량 증가에 따라 증가하였으며, 축적 및 성별차이 관찰되지 않음
- 최고 혈청 농도는 에프가티지모드 IV 일시주입 또는 IV 주입 종료 후 관찰되었음
- 유효반감기(t1/2, eff)는 마우스, 랫트, 토끼에서 각각 약 22시간, 52시간, 48시간이었음
- 에프가티지모드는 약 54kDa의 크기의 단백질로 인간 및 사이노몰거스 원숭이의 조직 동결절편으로 교차반응성 시험시 인간 방광 점막, 위 및 소장 점막, 림프절 동조직구, 비장 동모양혈관 내피세포에 결합하였으며, 뇌에 분포할 가능성은 없을것으로 생각됨. 다만, 태반으로의 이행에대해 별도의 시험은 미수행하였지만 IgG는 태반을 통과하는 것으로 알려져있기 때문에 에프가티지모드는 태반을 통해 태아에 이행될 가능성이 있을것으로 사료됨
- 에프가티지모드는 생명공학의약품으로 작은 펩타이드 및 개별 아미노산으로 분해되어 배설될것으로 생각되므로 별도의 분포, 대사, 배설 시험 미수행에 대해 인정 가능함

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 제출자료 증명서(원개발사 Argenx의 EMA 허가신청) 제출함

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험 프로그램

- 제1상 2건

(정맥투여 관련) : ARGX-113-1501 (건강인)

(피하 투여+IV 투여) : ARGX-113-1702 (건강인)

- 제2상 2건 : ARGX 113-1602 (gMG 환자), ARGX 113-1603 (ITP 환자)
- 제3상 핵심 임상시험 1건(ARGX 113-1704) (gMG 환자)
- 제3상 보조 임상시험 1건(ARGX 113-1705) (gMG 환자)

* 전신 중증근무력증(gMG) 관련 : 1상 1건, 2상 1건, 핵심 3상 1건 및 공개연장 1건(3차 중간분석 자료)

시험	시험목적	디자인	대상환자	투여용량/방법	투여기간	시험대상자 수
건강인 대상						
ARGX-113-1501 완료	EGF의 안전성, 내약성, PK, PD 및 면역원성 평가	제1상 무작위배정, 이중눈가림, 위약-대조	건강한 성인	EFG, PBO -SAD (코호트: EGF 또는 PBO 무작위배정 4:2) 1군: 0.2 mg/kg 2군: 2.0 mg/kg 3군: 10 mg/kg 4군: 25 mg/kg 5군: 50 mg/kg -MAD (코호트 : EGF 또는 PBO 무작위배정 6:2) 7군: 10 mg/kg, q4d x 6 infusions 8군: 25 mg/kg, q7d x 4 infusions 9군: 10 mg/kg, q7d x 4 infusions 10군: 25 mg/kg, q7d x 4 infusions	코호트에 따라 1 - 24일	SAD 30명 등록 30명 완료 PBO 10명 EFG 20명 MAD 32명 등록 32명 완료 PBO 8명 EFG 24명
ARGX-113-1702 완료	EFG IV제제와 SC제제 간의 PK, PD, 안전성 및 내약성 비교	제1상 무작위배정, 공개, 평행군	건강한 성인 남성	IV, SC EFG Tx A: EGF 10mg/kg 단일 투여 IV infusion (D1 2시간 동안) Tx B: EGF 10mg/kg 단일 투여 SC (D1) Tx C: EGF 20mg/kg 단일 투여 IV infusion (D1, D4; 2시간 동안), 이후 D8에 EFG 300mg SC 투여 q1wk x 8wks 총합 (2 infusions + 8 injections) Tx D: EFG 10mg/kg IV infusion(1시간 동안) q1wk x 3wks (총합 4 infusions)	배정군에 따라 1일 ~ 3주	40명 등록 40명 완료 Tx A 8명 Tx B 8명 Tx C 16명 50-70kg: 8 80-100kg: 8 Tx D 8명
gMG 환자 대상						
ARGX-113-1602 완료	EGF의 유효성, 안전성 및 내약성 평가	제2상 무작위배정, 이중눈가림, 위약-대조	gMG 환자	EGF IV 10mg/kg 또는 PBO D1, D8, D15, D22 (2h infusion) (최대 용량 1200mg)	3주	24명 등록 23명 완료
ARGX-113-1704 완료	EGF의 유효성, 안전성 및 내약성 평가	제3상 무작위배정, 이중눈가림, 위약-대조, 다기관	gMG 환자	주기당 EFG 10mg/kg 또는 PBO를 q1wk x 3wk (총합 4 infusions)	~ 28주	약 150명 계획 167명 무작위배정 ·AChR-Ab 혈청음성 129명 ·AChR-Ab 혈청양성 38명

시험	시험목적	디자인	대상환자	투여용량/방법	투여기간	시험대상자 수
						EFG 84명 PBO 83명
ARGX-113-1705 진행중	AChR-Ab 혈청양성 환자에서 EFG의 유효성, 안전성 및 내약성 평가	제3상 장기투여 단일군 다기관	gMG 환자	주기당 EFG 10mg/kg q7d x 3wk (총합 4 infusions)	Part A 1년 Part B 2년(최대)	중간분석 1차 데이터확정 06 Apr 2020 2차 데이터확정 08 Oct 2020 3차 데이터확정 1st Feb 2021
ITP 환자 대상						
ARGX-113-1603 완료	EFG의 안전성, 유효성, PD 및 PK 평가	제2상 무작위배정, 이중눈가림, 위약-대조	원발성 ITP 환자	q1wk x 3wks (총합 4 IV infusions) · EFG IV 5mg/kg · EFG IV 10mg/kg · PBO	3 wk	EFG 5mg/kg 13명 EGF 10mg/kg 13명 BPO 12명

약어: 에프가티지모드(EFG), 위약(PBO), 전신 중증 근무력증(gMG), 면역성 혈소판 감소성 자색반(Immune thrombocytopenic purpura; ITP)

6.3. 생물약제학시험

- 특정 인체 생물약제학 시험은 미실시.
- 초기 임상시험(ARGX-113-1501 및 ARGX-113-1602)에 투여된 에프가티지모드는 세포주 FC13 유래 원료의약품을 사용하여 제조되었으며, 이후 제품 이질성을 개선한 새로운 세포주 ARFCB11 유래 원료의약품을 사용하여 제조된 에프가티지모드는 임상 3상시험(공개연장 포함)에서 투여됨.
- 각각 다른 세포주(FC13 vs ARFCB11)에서 제조된 에프가티지모드의 인체 내 동등성을 뒷받침하기 위해 임상시험 ARGX-113-1501(Cohort 3) 및 ARGX-113-1702(Treatment A군)의 PK 자료를 비교 평가하였음.

  초기 세포주 FC13으로 제조한 에프가티지모드를 사용한 임상시험 ARGX-113-1501(Cohort 3) 및 세포주 ARFCB11로 제조한 에프가티지모드를 사용한 임상시험 ARGX-113-1702(Treatment A)에서 건강한 시험대상자에게 10 mg/kg의 에프가티지모드를 단회 IV 주입(2시간 동안) 시 Cmax, Tmax, AUC 및 T1/2 범위는 유사하였음.
- 혈청 및 소변 내 에프가티지모드와 관련된 생체시료 분석법은 ELISA가 사용되었음.

  총 IgG, IgG 아형(IgA, IgM), IgD, IgE, 항아세틸콜리 수용체 항체, 항 근육특이 수용체 티로신 인산화 효소 항체, 면역원성(ADA 검체분석), 중화항체, CDC 분석법은 검증되었으며, 밸리데이션 보고서가 제출되었음.

6.4. 임상약리시험

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성

건강인 대상	
제1상	
ARGX-113-1501	<SAD> (코호트: EGF 또는 PBO 무작위배정 4:2) 1군: 0.2 mg/kg 2군: 2.0 mg/kg 3군: 10 mg/kg 4군: 25 mg/kg 5군: 50 mg/kg <MAD> (코호트: EGF 또는 PBO 무작위배정 6:2) 7군: 10 mg/kg, q4d x 6 infusions 8군: 25 mg/kg, q7d x 4 infusions 9군: 10 mg/kg, q7d x 4 infusions 10군: 25 mg/kg, q7d x 4 infusions 건강한 시험대상자에게 0.2, 2.0, 10, 25 및 50 mg/kg 용량의 에프가티지모드를 단회 IV 주입한 후 2시간 주입 기간 종료 시 도달한 최대 관찰 농도(Cmax, maximum observed concentration)로 농도-시간 프로파일 특성을 규명함.

에프가티지모드의 Cmax는 10 ~ 50 mg/kg에서 용량에 비례하여 전체적으로 증가했으며(5배 용량 증가 시 5.6배 증가), 0.2 ~ 10 mg/kg에서 용량 비례보다 더 증가함(50배 용량 증가 시 115배 증가). 전체적으로 AUC0-inf는 2.0 ~ 50 mg/kg에서 용량에 비례하여 증가했음(25배 용량 증가 시 23.5배 증가).
에프가티지모드 제거 반감기(t1/2) 범위는 2.0 ~ 50 mg/kg 용량으로 85.1~104시간(즉, 3.5~4.3일)이었음. 0.2mg/kg 투여 후 t1/2는 더 길게 관찰되었음(즉, 140일 또는 5.8일). 주입 시작 48시간 이후에 혈청 농도는 정량 하한 미만으로 감소했으므로 0.2 mg/kg 투여 후 제거 단계의 특성은 완전히 규명되지 않았을 가능성이 높음.

다중 용량 상승 단계에서 모든 투여군의 첫 주입 후 에프가티지모드 PK는 시험의 단일 용량 상승 단계에서 관찰된 바와 일치했음. 전체적으로 21일간 4일에 1회(q4d, once every four days) 투여 후 및 22일간 주 1회(q7d, once every 7 days) 투여 후 에프가티지모드의 축적은 관찰되지 않았으며, 축적비(Rac, accumulation ratio) 기하 평균값 범위는 0.814~1.26이었음. 마지막 투여일 후(즉, 다회 주입 후)의 PK 프로파일은 첫 투여 후와 유사했음.

에프가티지모드 PK의 시험대상자 간 변동성은 Cmax와 AUC의 변동계수(%CV) 범위가 각각 9.05%~28.1% 및 5.94%~27.3% 이었음.

0.2와 2.0 mg/kg의 에프가티지모드를 단회 IV 주입한 후 72시간 채취 기간 중 소변에서 에프가티지모드의 정량이 불가능했음. 더 높은 용량에서 에프가티지모드의 소변 배설은 투여 용량의 0.1% 미만이었음.

Table 10: Summary of ARGX-113 Pharmacokinetic Paramters and Dose-proportionality on ARGX-113 Pharmacokinetics Parameters-SAD part - IV Infusion of 2h

PK Parameter	Part 1 : Single Ascending Dose					
	0.2mg/kg N=4	2.0mg/kg N=4	10mg/kg N=4	25mg/kg N=4	50mg/kg N=4	Slope: PE and 90%CI[a]
Cmax (μg/mL)	1.81 (15.8)	34.8 (14.8)	209 (13.4)	436 (10.9)	1175 (42.0)	1.1306 (1.0824-1.1788)
tmax (h)	2.0 (2.0-2.1)	2.0 (2.0-2.0)	2.1 (2.0-2.3)	2.0 (2.0-2.0)	2.0 (2.0-4.0)	-
C96h (μg/mL)	0.157 (115)	2.02 (10.0)	19.2 (28.8)	27.9 (23.2)	45.6 (23.4)	-
AUC0-t (μg·h/mL)	103 (123)	936 (5.76)	6770 (22.5)	12763 (16.4)	23340 (12.9)	-
AUC0-96h (μg·h/mL)	41.9 (3.93)	694 (4.74)	4616 (15.1)	8584 (12.9)	17423 (16.2)	-
AUCinf (μg·h/mL)	NC[n=0]	998 (5.89)	6818 (22.3)	12826 (16.4)	23435 (13.0)	0.9522 (0.8866-1.0178)
t1/2λz (h)	140 (78.2)[n=3]	104 (7.55)	85.1 (8.81)	89.7 (2.60)	91.3 (5.31)	-
CL (L/h)	NC[n=0]	0.142 (13.8)	0.142 (13.8)	0.142 (13.8)	0.142 (13.8)	-
Vz (L)	NC[n=0]	21.4 (15.6)	14.8 (13.7)	19.8 (11.5)	21.4 (10.7)	-
Ae0-72h (%dose)	0.00 (NC)	0.00 (NC)	0.0124 (81.5)	0.0238 (58.7)	0.0845 (21.1)[n=3]	-
CLR (L/H)	0.00 (NC)	0.00 (NC)	0.000026 (75.1)	0.0000582 (59.4)	0.000206 (15.4)[n=3]	-

N=number of subjects; NC=not calculated, n=number of subjects with data
Values are arithmetic means (CV%) except median (min-max) for tmax
[a] Point estimate(PE) of the slope with 90% confidence interval(CI), from the power model on in-trasformed

Table 11: Summary of ARGX-113 Pharmacokinetic Paramters-MAD part(q4d) - IV Infusion of 2h

PK Parameter	Part 2 : Single Ascending Dose
	10 mg/kg q4d N=5

	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6
Cmax (μg/mL)	161 (23.7)	187 (9.05)	216 (11.2)	202 (10.5)	229 (10.2)	192 (10.9)
tmax (h)	2.0 (2.0-2.0)	2.0 (2.0-2.0)	2.0 (2.0-2.0)	2.0 (2.0-2.0)	2.0 (2.0-2.0)	2.0 (2.0-2.0)
C96h (μg/mL)	15.3 (25.5)	21.4 (21.8)	21.5 (19.6)	22.0 (19.5)	19.9 (20.5)	21.4 (17.6)
AUC0-96h (μg·h/mL)	4206 (11.8)	4784 (9.67)	5298 (11.8)	5211 (5.94)	4742 (15.3)	4842 (14.7)
Rac	NA	1.14 (7.95)	1.26 (8.61)	1.24 (11.5)	1.12 (7.59)	1.15 (14.5)

N=number of subjects; NC=not calculated; Values are arithmetic mean(CV%) except median(min-max) for tmax and geometric means(CV%) for Rac

ARGX-113-1702

Tx A: EGF 10mg/kg 단일 투여 IV infusion (D1 2시간 동안)
Tx B: EGF 10mg/kg 단일 투여 SC (D1)
Tx C: EGF 20mg/kg 단일 투여 IV infusion (D1, D4; 2시간 동안), 이후 D8에 EFG 300mg SC 투여 q1wk x 8wks; 총합 (2 infusions + 8 injections)
Tx D: EFG 10mg/kg IV infusion(1시간 동안) q1wk x 3wks; (총합 4 infusions)

에프가티지모드 IV 주입 10 mg/kg 단회 투여(치료 A) 후 최고 농도는 주입 종료 시점에 도달했으며, 평균(표준편차(SD)) Cmax는 206(55.5) μg/mL, 평균(SD) AUC0-inf는 6340(1060) μg.h/mL, 제거 반감기는 78.7(16.9)시간(즉, 3.3일)으로 추정되었음.
치료 C에서 치료 요법의 일부로서 시험대상자(체중 50~70 kg 및 80~100 kg으로 그룹화)는 제1일과 제4일에 에프가티지모드 IV 주입 20 mg/kg 용량을 2회 후속 투여받았음. 제1일과 제4일의 주입 종료 시 평균(SD) 최고 농도는 각각 50~70 kg 체중 시험대상자에서 380(66.5) μg/mL와 392(63.4) μg/mL였고, 80~100 kg 체중 시험대상자에서 365(26.5) μg/mL와 390(53.4) μg/mL였음. 제1일과 제4일의 취합 평균(SD) 최고 농도는 각각 372(49.5) μg/mL와 391(56.6) μg/mL였음.

치료 D의 시험대상자는 1시간 동안 에프가티지모드 IV 10 mg/kg q7d 주입을 4회 받음. 제22일의 마지막 에프가티지모드 IV 10 mg/kg 1시간 주입 후, 에프가티지모드 Cmax 평균(SD)은 188(30.2) μg/mL였고, tmax 중앙값(최소-최대)은 2.00 (1.02-2.00)시간이었음. 1시간(주입 종료) 및 2시간 시점의 혈청 농도는 전반적으로 유사했음. 평균(SD) Ctrough는 10.2(3.41) μg/mL였으며 마지막 투여 후 평균 t1/2은 82.1(7.59)시간이었음.

Table 11-2: Summary (Mean and SD) of Pharmacokinetic Parameters for ARGX-113 in Treatment A and B in Healthy Adult Male Subjects: Pharmacokinetic population

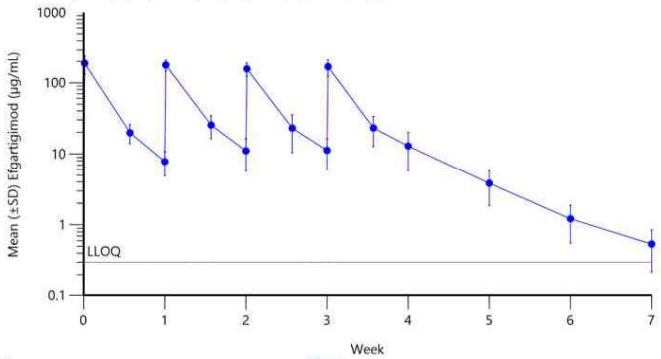
		Treatment A N=8			Treatment B N=8		
	PK Parameter	n	Mean	SD	n	Mean	SD
	Cmax (µg/mL)	8	206	55.5	8	19.4	9.99
	Tmax (h)	8	2.0 (2.00, 4.00)		8	107.60 (71.07, 120.18)	
	AUC0-72 (h·µg/mL)	8	3870	416	8	786	425
	AUC0-96 (h·µg/mL)	8	4400	454	8	1190	634
	AUC0-336 (h·µg/mL)	8	6090	904	8	3040	1390
	AUC0-t (h·µg/mL)	8	6210	1050	8	3130	1490
	AUC0-inf (h·µg/mL)	8	6340	1060	8	3260	1470
	t1/2, h	8	78.7	16.9	8	76.3	14.2
	CL/F(CL)[b], (L/h)	8	0.130	0.0208	8	0.280	0.139
	Vz/F(Vz)[c], (L)	8	14.5	2.57	8	32.5	23.9
	[a] Median (Min, Max) [b] CL/F was determined for Treatment B; CL was determined for Treatment A only. [c] Vz/F was determined for Treatment B. Vz was determined for Treatment A only. Treatment A: a single IV dose (10mg ARGX-113/kg body weight) of ARGX-113; 2-hour infusion period Treatment B: a single SC dose (10mg ARGX-113/kg body weight) of ARGX-113 as multiple subcutaneous injection (max 2 mL per injection site).						
gMG 환자							
제2상							
ARGX-113-1602	EGF 10mg/kg 또는 PBO; D1, D8, D15, D22 (2h infusion)(최대 용량 1200mg) 에프가티지모드 IV 10 mg/kg을 2시간 동안 주입으로 주 1회 4회 투여한 후, 에프가티지모드 농도는 전체 검체 채취 일정 동안 정량 가능했으며 주입 후 이상 방식으로 감소했음. **Figure 2: gMG 환자에서 에프가티지모드 IV 10 mg/kg 주 1 회 4 회 주입 후 평균 에프가티지모드 혈청 농도-시간 프로파일**  출처: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1602 CSR, Table 14.3.8.1 IV=정맥내; LLOQ=정량 하한; SD=표준편차 참고: 용량을 제 0 주(제 1 일), 제 1 주(제 8 일), 제 2 주(제 15 일), 제 3 주(제 22 일)에 투여했다. 일관적인 AUC0-168h와 Cmax처럼 제1일부터 제22일까지 다회투여 시 에프가티지모드의 축적은 뚜렷하지 않았음. 평균 AUC0-168h와 Cmax의 범위는 각각 8284~9036 µg.h/mL와 157~187 µg/mL였음. AUC0-168h에 근거한 축적비(Rac)는 0.965였다. 중앙값 tmax는 각 2시간 주입 종료 시점에 나타났음. 제22일의 마지막 투여 후 겉보기 제거 반감기는 117시간(즉, 4.9일)이었음.						

Table 4: gMG 환자에서 에프가티지모드 IV 10 mg/kg 주 1 회 4 회 주입 후 에프가티지모드 PK 매개변수 요약

	주 1 회 에프가티지모드 IV 10 mg/kg 4 회 주입(2 h 주입)(N=12)			
	1 차 주입 (제 0 주)	2 차 주입 (제 1 주)	3 차 주입 (제 2 주)	4 차 주입 (제 3 주)
C_{trough}(μg/mL)	*NA*	7.82(2.92)	11.1(5.37)	11.2(5.22)
C_{max}(μg/mL)	187(58.0)	177(32.2)	157(33.2)	168(43.7)
t_{max}(h)	2.44(2.08~2.58)	2.50(2.08~2.50)	2.50(2.07~2.50)	2.46(2.08~2.67)
$AUC_{0\text{-}168h}$(μg.h/mL)	8930(3127)	9036(2337)	8557(2558)	8284(2784)
$t_{1/2}$(h)	*NA*	*NA*	*NA*	117(18.8)
R_{ac}	*NA*	*NA*	*NA*	0.965(0.265)

출처: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1602 CSR, Table 14.3.8.2
$AUC_{0\text{-}168h}$=0 시간부터 168 시간까지 농도-시간 곡선 아래 면적(AUC, area under the concentration-time curve); C_{max}=최대관찰농도; C_{trough}=주입 시작 전에 관찰된 혈청 농도; gMG=전신중증근무력증; IV=정맥내; N=환자 수; NA=평가 불가능; PK=약물동태; SD=표준편차; R_{ac}=$AUC_{0\text{-}168h}$에 근거한 축적비; $t_{1/2}$=겉보기 제거 반감기; t_{max}=C_{max} 시간
참고: 값은 t_{max}의 중앙값(최소-최대)을 제외하고 산술평균(SD)이다.

제3상

ARGX-113-1704

주기당 EFG 10mg/kg 또는 PBO를 q1wk x 3wk (총합 4 infusions)

환자 약 80명과 60명이 각각 에프가티지모드 IV 10 mg/kg 주 1회 4회 주입을 1주기와 2주기 투여받았음. 각 주입 종료 시점에 최고 농도가 관찰되었음. 제1주기와 제2주기 전체에서 각 주입 후 평균 Cmax는 안정적으로 유지되었으며, 범위는 221~253 μg/mL였음. 또한 제1주기와 제2주기 전체에서 평균 Ctrough는 안정적으로 유지되었고, 범위는 10.4~13.9 μg/mL였음. 에프가티지모드 혈청 농도 축적은 낮았으며 Cmax(Rac)에 근거한 제1주기와 제2주기의 평균(SD) 축적비는 제1주기와 제2주기에서 각각 1.78(5.39)과 1.20(1.10)이었음. 모든 환자와 주기에서 혈청 농도는 4차 주 1회 주입(즉, 마지막 예정된 시점) 후 2주까지 여전히 정량 가능했음.

환자 7명만이 주 1회 4회 주입의 3차 주기를 투여받았음. 제3주기의 1차 주입 후 평균 Cmax는 226 μg/mL였으며 2차, 3차, 4차 주입 후 값이 각각 174 μg/mL, 145 μg/mL, 153 μg/mL로 후속 주입 후 감소하는 것으로 나타났음. 제3주기의 관찰된 평균(SD) Rac는 0.692(0.110)였음. 다만, 제3주기의 환자 수가 제한적이므로 해당 결과 해석에 한계가 있음.

주기별 에프가티지모드 약물동태 매개변수 요약 (CSR Table 14.2.7.3. 관련)

	주 1회 에프가티지모드 IV 10mg/kg 4회 주입(1h 주입)			
	제1주기			
	1차 주입 (제0주)	2차 주입 (제1주)	3차 주입 (제2주)	4차 주입 (제3주)
Ctrough (μg/mL)	NA	13.9(28.3)$^{n=82}$	12.9(6.47)$^{n=80}$	12.8(6.25)$^{n=81}$
Cmax (μg/mL)	242(230)$^{n=80}$	235(73.6)$^{n=81}$	234(76.2)$^{n=80}$	253(196)$^{n=80}$
Rac	NA	NA	NA	1.78(5.39)$^{n=77}$
	제2주기			
	1차 주입 (제0주)	2차 주입 (제1주)	3차 주입 (제2주)	4차 주입 (제3주)
Ctrough (μg/mL)	NA	10.4(4.30)$^{n=63}$	12.3(6.36)$^{n=61}$	12.9(6.88)$^{n=60}$
Cmax (μg/mL)	221(64.6)$^{n=62}$	232(58.5)$^{n=63}$	242(91.5)$^{n=61}$	246(189)$^{n=60}$
Rac	NA	NA	NA	1.20(1.10)$^{n=59}$
	제3주기			
	1차 주입 (제0주)	2차 주입 (제1주)	3차 주입 (제2주)	4차 주입 (제3주)
Ctrough (μg/mL)	NA	36.4(69.9)$^{n=6}$	7.31(2.91)$^{n=4}$	7.52(1.25)$^{n=5}$
Cmax (μg/mL)	226(21.2)$^{n=7}$	174(113)$^{n=5}$	145(19.7)$^{n=5}$	153(24.5)$^{n=5}$
Rac	NA	NA	NA	0.692(0.110)$^{n=5}$

Cmax=혈청 최대농도, Ctrough=제1주, 제2주, 제3주의 주입시작 전 혈청농도
n=관찰된 수, NA=평가불가능, Rac=Cmax에 기반한 축적비

▸ **일본인 대 비일본인**

	제1주기와 제2주기의 일본인 환자 각각 8명과 6명의 평가 가능한 PK 자료. 일본인 환자의 AUC 특성을 규명하기 위해, 각 치료 주기의 1차와 4차 주입 후 48시간 및 96시간에 추가 PK 검체를 채취함. 평균 Cmax와 Ctrough는 시험 전체에서 일본인과 비일본인 환자가 유사했음. 제1주기와 제2주기의 경우 평균 Cmax의 범위는 일본인 환자에서 184~237 μg/mL, 비일본인 환자에서 221~254 μg/mL였음. 평균 Ctrough의 범위는 일본인 환자에서 10.8~14.4 μg/mL, 비일본인 환자에서 10.2~14.2 μg/mL였음. 일본인 환자에서 에프가티지모드의 축적은 무시할 수 있는 수준이었고, Cmax에 근거한 제1주기와 제2주기의 평균 Rac(SD)는 1.12(0.187)과 0.882(0.284)였음. 일본인과 비일본인 환자 사이에 축적의 뚜렷한 차이는 없었음. 일본인 환자의 경우 각 주기의 1차와 마지막 주입 후 추정된 AUC0-168h는 시험 전체에서 일정하게 유지되었으며, 평균값의 범위는 6700~8879 μg·h/mL였음
	▸**AChR-Ab 혈청음성 환자 대 AChR-Ab 혈청양성 환자** 제1주기, 제2주기의 AChR-Ab 혈청음성 환자 각각 18명과 12명의 평가 가능한 PK자료. 제1주기에서 각 주입 후 입수된 평균 Cmax 및 Ctrough는 AChR-Ab 혈청음성 환자와 AChR-Ab 혈청양성 환자에서 유사했음. 그러나 제2주기에서 이러한 매개변수의 평균값은 AChR-Ab 혈청음성 환자에서 AChR-Ab 혈청양성 환자에 비해 약간 더 높았음. 제2주기에서 평균(SD) Cmax의 범위는 AChR-Ab 혈청음성 환자에서 266(66.6)~352(109) μg/mL, AChR-Ab 혈청양성 환자에서 210(59.8)~231(198) μg/mL였음. 평균(SD) Ctrough의 범위는 AChR Ab 혈청양성 환자에서 13.6(5.30)~15.1(7.49) μg/mL, AChR Ab 혈청양성 환자에서 9.65(3.70)~12.3(6.69) μg/mL였음. 에프가티지모드의 축적은 두 AChR-Ab 혈청상태군 모두에서 낮고 유사했음. 다만, AChR-Ab 양성 환자 수보다 AChR-Ab 혈청음성 환자 수가 더 적었으며 일부 관찰에서 시험대상자 간 변동성이 높았음..

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

- 핵심 3상 임상시험 데이터에 대한 집단 PK/PD 모델 개발에서의 공변량 분석의 일환으로 내인성 인자(체중, 연령, 성별 및 인종 등)과 신장 및 간 기능 표지자가 에프가티지모드의 PK/PD 프로파일에 미치는 잠재적 영향 평가하였음

1) 체중

- 체중이 증가함에 따라 CL과 AUC0-168h 증가하였음. 체중 기반 용법·용량의 경우, 투여된 절대 용량은 체중에 따라 증가하여 노출량은 CL과 투여된 절대 용량 모두의 영향을 받는 것으로 나타났음.
- 체중 중앙값이 76 kg인 기준 환자에 비해, 체중 120 kg인 환자에서는(임상 3상 시험에 적용된 1200 mg 상한 용량), AUC0-168h가 36% [90% CI: 24%~49%] 더 높게 나타났음. 체중이 >120 kg인 환자의 경우, AUC0-168h는 더 이상 증가하지 않을 것으로 예상함(시뮬레이션 결과).
- 집단 PK/PD 모델에서의 공변량 분석 결과, 체중이 증가하면서 총 IgG에 대한 EC50이 증가하였음. 역가가 감소되었음에도 총 IgG 감소에 대한 감소된 효과의 징후는 없었음.

2) 연령

- 핵심 3상 임상시험에서 에프가티지모드 투여군의 연령 중앙값은 만45세[19, 78]이었고, 대부분이 만18세~만 65세 미만 범위내였음(86.9%).
- 집단PK/PD 분석에서 연령은 어떠한 모델 매개변수에도 영향을 미치지 않았음.

3) 성별

- 핵심 3상 임상시험에서 대부분 환자는 여성으로 에프가티지모드 투여군의 75%였음.
- 집단PK/PD 분석에서 성별은 어떠한 모델 매개변수에도 영향을 미치지 않았음.

4) 인종과 민족

- 핵심 3상 임상시험에서 에프가티지모드 투여군 중 가장 흔한 인종은 백인(82%)였고, 다음이 아시아인(10.7%), 흑인 또는 아프리카계 미국인(3.6%)이었음. 가장 흔한 민족의 경우엔 '히스패닉 또는 라틴계가 아님"이 82.1%이고, 다음이 일본인(9.5%), "히스패닉 또는 라틴계"(8.3%) 였음.

- 집단PK/PD 분석에서 인종과 민족은 어떠한 모델 매개변수에도 영향을 미치지 않았음.
- 핵심 3상 임상시험에서 일본인 환자의 PK 자료(제1주기 8명, 제2주기 6명)를 비일본인 환자의 PK자료와 비교 시, 평균 Cmax, 평균 Ctrough 및 AUC0-168h는 유사하였음. 또한, 시간 경과에 따른 총 IgG와 IgG 하위유형의 수준 감소도 일본인과 비일본인 간 명확한 차이는 관찰되지 않았음.
- 집단 PK/PD 모델에서 일본인 환자는 비일본인 집단에 비해 평균 에프가티지모드 농도가 더 높고, 총 IgG 감소가 더 강하였으나, 이는 두 집단 간의 체중의 차이에 인한 것으로 고찰하였음. CL과 V1 및 총 IgG EC50에 대한 체중의 영향을 포함시킨 후, 일본인과 비일본인 환자 사이의 PK 또는 PD 매개변수(총 IgG 및 AChR-Ab)의 통계적으로 유의한 차이는 없었음.

5) 신장애
- 에프가티지모드는 분자량이 약 54kDa으로 신장에서 여과되는 분자의 경계에 있음.
- 건강인 시험대상자에서 에프가티지모드 IV 10mg/kg 단회 투여 시, 투여 용량의 0.1% 미만이 소변에서 회수되었음.
- 핵심 3상 임상시험의 환자 167명에서 신장애 분류 시, 경증 환자 52명, 중등증 환자 6명이었으며 중증 신장애 환자는 포함되지 않았음. 시험자 대상자 수는 제한적임.

* 정상 신장 기능($\geq$90mL/min/1.73m^2), 경증 신장애($\geq$60mL/min/1.73m^2~<90mL/min/1.73m^2), 중등증 신장애($\geq$30mL/min/1.73 m^2~<60mL/min/1.73m^2)

· 에프가티지모드 10mg/kg 주 1회씩 4회 투여 시뮬레이션 후, eGFR 중앙값이 표준인 환자에 비해 경증 신장애 환자에서 더 높은 AUC0-168h을 보인 것으로 추정됨.

· 경증 신장애 환자는 전체 안전성 프로파일에 대한 영향이 없었고, 정상 신기능 환자의 안전성 프로파일과 유사하였음.

6) 간장애
- 핵심 임상시험에서 선정 및 제외기준에 따라 간장애 환자 등록 허용되나, 실제 등록된 환자는 없어서 간장애 환자에서 이용 가능한 임상 데이터는 없음.
- 집단 PK/PD 분석에서는 간 기능 표지자를 잠재적 공변량으로 평가하였음. 알부민, 총빌리루빈, AST, ALP, ALT는 집단 PK/PD 모델의 모델 매개변수에 영향을 미치지 않았음.
- 문헌자료에서 간장애 환자에서의 내인성 IgG 수치 증가가 보고된 바 있으나, 에프가티지모드는 FcRn에 결합하여 차단함으로써 IgG 분해 증가를 초래하므로 일반적인 간장애 환자의 잠재적으로 증가한 내인성 IgG 수준은 에프가티지모드와 FcRn 결합에서 경쟁할 것으로 예상되지 않음. 따라서, 에프가티지모드의 PK/PD는 간장애에 의해 변화될 것으로 예상되지 않으므로 용량 조절이 필요하지 않음.

7) AChR-Ab 혈청형
- AChR-Ab 양성혈청 환자와 AChR-Ab 음성혈청 환자의 PK 자료 비교는 AChR-Ab 음성혈청반응 환자에서 PK 매개변수가 약간 더 높았으나 총 IgG의 감소에는 영향이 없었음.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

- 약물상호작용

1) 병용약물의 에프가티지모드 PK 및 PD에 대한 영향
- 에프가티지모드는 FcRn에 대한 친화도를 증가시킨 사람 IgG1 Fc의 단편임. 따라서 FcRn에 대한 결합 친화도가 증가하지 않은 치료적 항체는 에프가티지모드와 FcRn 수용체의 상호작용에 영향을 미칠 수 있다고 예상되지 않아 에프가티지모드의 PK 또는 PD에 대한 치료적 항체의 영향은 예상되지 않음.
- 정맥 내 면역글로불린(IVIg)의 에프가티지모드 PK에 대한 잠재적 영향을 hFcRn-형질전환 마우스에게 동시 및 순차적 투여 시, IVIg 투여는 에프가티지모드의 약물동태 프로파일에 영향을 주지 않았음.

- 제3상 임상시험 환자는 스크리닝 전 중증근무력증 치료제(AChE inhibitor, 스테로이드 및 NSID로 제한)를 안정적인 용량으로 투여받았음. 스테로이드 및/또는 NSIDs 병용 치료의 영향은 집단 PK/PD 분석의 공변량 검정을 사용하여 평가 시, 이전 스테로이드 및/또는 NSIDs 병용 약물은 최종 집단 PK 및 집단 PK/PD모델의 어떠한 모델 매개변수에도 영향을 미치지 않았음. 핵심 3상(ARGX-113-1704)에서 NSID를 투여 또는 미투여에 따른 하위군 분석에서 에프가티지모드 PK 및 PD에 대한 NSIDs의 영향은 나타나지 않았음.

2) 에프가티지모드의 병용약물 PK 및 PD에 대한 영향

- 에프가티지모드는 사람 FcRn에 결합하는 화합물인 IgG 하위계열의 Fc도메인을 포함한 면역글로불린 의약품, 단클론항체 또는 항체 유도체의 PK 및 PD에 잠재적인 영향을 미칠 수 있음. 에프가티지모드의 작용기전으로 인해 IVIg 등의 Ig 제제의 제거에 영향을 미침.
- hFcRn 형질전환마우스에 IVIg를 에프가티지모드와 동시투여했을 때와 에프가티지모드 투여 2일 후 투여 시, 두 경우 모두 에프가티지모드는 IVIg 노출에 영향을 미쳤음. 투여 간격(2일)을 둔 경우에 이 영향은 완화됨.
  동시투여 시의 IgG 수준은 2~3일 이내에 베이스라인 수준으로 회복되었으나, 에프가티지모드를 IVIg 투여 2일 전에 투여한 동물에서는 IVIg 투여 12일 이후에 회복되었음.
- 사람에서 에프가티지모드 10mg/kg씩, 주1회 4회 IV 주입 시, 마지막 투여 약 2주후 IgG 수준이 증가하기 시작하였음. 해당 시점까지 에프가티지모드의 농도는 주입 종료 시점의 Cmax의 2% 미만으로 감소하였음. 따라서, 에프가티지모드 주입 2주가 지난 후 항체 투여 시, 치료적 항체의 PK 및 PD에 대한 임상적 영향이 있을 것으로 예상되지 않음. 이에, 가능한 경우 마지막에프가티지모드 투여 2주 후까지 단클론 항체 또는 항체 유도체의 치료 개시를 미루는 것이 권장됨. 또한 환자가 에프가티지모드로 치료를 시작할 때 이러한 화합물로 치료 중이거나 이러한 항체의 치료를 에프가티지모드 투여 중 시작한다면 의도된 반응을 면밀하게 모니터링할 필요가 있음.
- 에프가티지모드는 알부민, IgA, IgD, IgE 또는 IgM의 수준에 영향을 미치지 않았음. 이에 에프가티지모드가 알부민 또는 IgG외의 Ig(유도체 포함)을 포함한 의약품의 PK/PD를 변화시킬 것으로 예상되지 않음.
- 에프가티지모드는 CYP450 발현 및 그에 따른 저분자 약물의 대사에 영향을 미치지 않을 것으로 예상됨.

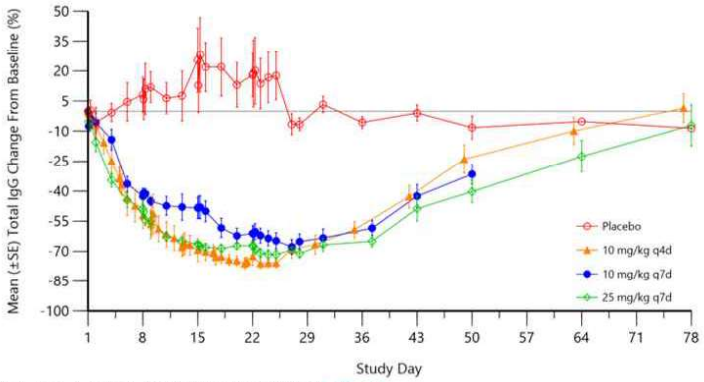
6.4.4. 집단 약동학시험

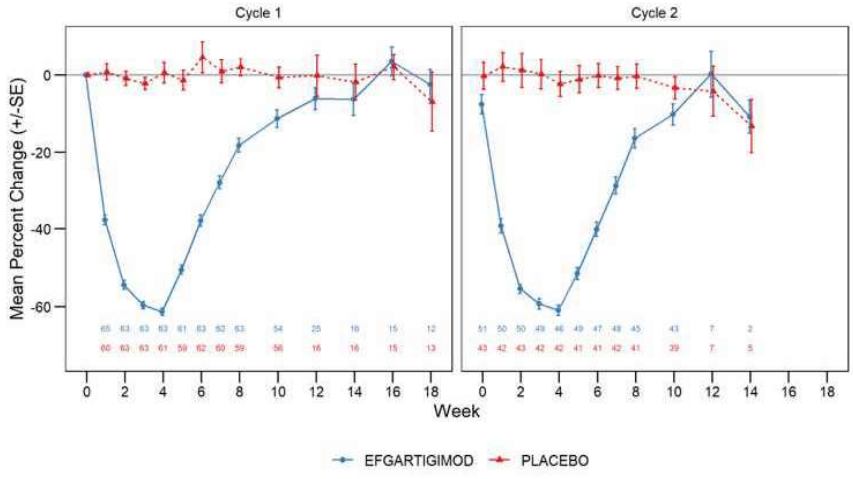
- 건강한 시험대상자에서의 단일 및 다중 용량 상승 제1상 시험의 PK와 PD자료(ARGX-113-1501)를 사용해 PK/PD 모델을 개발하였음. 이후 gMG 환자에 대한 제2상 시험(ARGX-113-1602)의 PK와 PD자료(IgG, IgG1 및 AChR-Ab 수준 포함)와 MG ADL 질병 결과 점수를 PK/PD 모델 확장에 사용했음. 마지막으로 에프가티지모드 농도와 AChR-Ab 수준을 MG-ADL 점수와 연결하는 모델을 사용해 임상시험 시뮬레이션을 실시하였음.

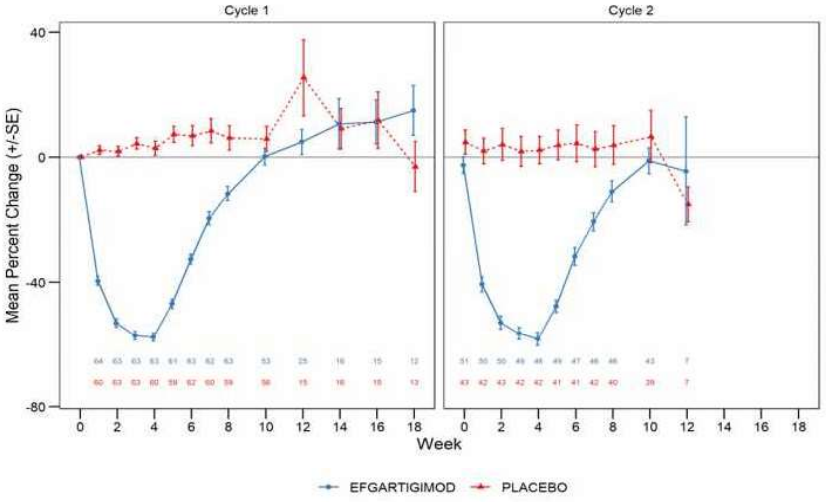
6.4.5. 약력학시험(PD)

- 단회 및 다회 에프가티지모드 IV 주입 후 평균 총 IgG 및 그 하위유형의 최대 감소
- 에프가티지모드 IV 10 mg/kg 주 1회 4회 주입 후 gMG 환자의 평균 AChR-Ab 수준의 최대 감소

건강인 대상	
제1상	
ARGX-113-1501	에프가티지모드 IV 2 mg/kg~50 mg/kg을 단회 주입한 후, 위약군에 비해 혈청 내 총 IgG의 감소가 관찰되었으며 2 mg/kg 용량은 투여 후 96~336시간에, 더 높은 모든 용량은 48시간부터 마지막 검체 채취 시점(즉, 투여 후 672시간)까지 나타났음. 투여한 최저 용량인 0.2 mg/kg 에프가티지모드에서 총 IgG의 감소는 관찰되지 않았음. 2, 10, 25 또는 50 mg/kg 단회 주입 후 총 IgG의 베이스라인 대비 개별 최대 % 감소(Emax)는 각각 23.5%, 55.0%, 62.8%, 53.1%였음. 2, 10, 25, 50 mg 용량군에서 각각 총 IgG의 평균(SE) 베이스라인 수준은 다양했음. 에프가티지모드 10~50 mg/kg의 용량 범위 내에서 Emax의 통계적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았음.

	중앙값 tEmax 범위는 170~419시간으로 치료군 간 유의한 차이는 나타나지 않았음. 이러한 억제 효과는 10, 25, 50 mg/kg 용량에서 투여 후 672시간 시점에 베이스라인 대비 총 IgG 수준의 각각 46.7%, 46.8%, 33.5% 감소로 시간 경과에 따라 유지되었음. 일반적으로 IgG 하위유형(IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4)은 시간 경과에 따라 유사한 감소 패턴을 나타냈으나 IgG4는 약간 더 낮은 정도로 관찰되었음. **Table 6: 건강한 시험대상자에서 에프가티지모드 IV 의 단회 및 다회 주입 후 총 IgG 매개변수 요약** 출처: Module 5.3.3.1, ARGX-113-1501 CSR, Table 14.2.3.1, Table 14.2.3.3 and Table 14.2.3.3.1 E_{max}=총 IgG 의 베이스라인 대비 최대 % 감소; IgG=면역글로불린 G; IV=정맥내; n=관찰된 수; q4d=4 일에 1 회; q7d=주 1 회; SD=표준편차; SE=SD/$\sqrt{n}$로 도출한 표준오차; t_{Emax}=E_{max} 시간 참고: E_{max} 값은 총 IgG 의 베이스라인 대비 개별 최대 % 감소의 산술평균(SE)이고, t_{Emax} 는 중앙값(최소-최대)이다. **Figure 3: 건강한 시험대상자에서 치료군별 총 IgG 의 베이스라인 대비 평균 백분율 변화**  출처: Module 5.3.3.1, ARGX-113-1501 CSR, Table 14.2.3.2 IgG=면역글로불린 G; n=환자 수; q4d=4 일에 1 회; qd7=주 1 회; SD=표준편차; SE=SD/$\sqrt{n}$로 나눈 표준오차 에프가티지모드 IV(10 mg/kg q4d, 10 mg/kg q7d, 25 mg/kg q7d)의 다회 주입 첫 주입 이후 24시간부터 총 IgG 수준이 감소가 시작됨. 이 감소는 모든 치료군에서 마지막 주입 후 첫 주 동안 최대치였음. 평균 Emax 범위는 69.4%~77.5%였으며 중앙값 tEmax 범위는 528~624시간이었음(즉, 각각 22~26일). 그러므로 총 IgG 수준은 마지막 주입 각각 21일과 56일 후에 50% 미만 감소 및 베이스라인 수준으로 증가하였으며, 이는 가역적인 약물 효과를 나타냄. 단회 주입 후 관찰된 총 IgG의 감소는 두 용량인 10과 25 mg/kg에서 에프가티지모드 다회 주입 후 증가하였음(Figure 3). Emax는 시험한 용량 또는 요법 사이에 통계적으로 유의한 차이는 없었고 총 IgG 수준의 최대 감소가 이미 10 mg/kg 용량 q7d로 도달되었음을 나타냄. 10 mg/kg q4d, 10 mg/kg q7d, 25 mg/kg q7d에서 각각 총 IgG의 평균(SE) 베이스라인 수준은 9094(996), 8705(1013), 10792(2545) μg/mL였으며 최대 평균 감소 시점의 수준은 2190(362), 2777(405), 2928(658) μg/mL였음. 다양한 IgG 하위유형에서 유사한 결과가 입수되었으나 IgG4의 감소는 약간 적었음.
ARGX-113-1702	2시간 동안 IV 주입한 에프가티지모드 10 mg/kg 단회투여 후(치료 A) 베이스라인 수치와 비교하여 총 IgG의 최대 평균(SE) 감소는 44.6(2.46)%로 192시간(제9일)에 도달하였음. 베이스라인과 제9일의 최대 감소 시점의 평균(SE) 총 IgG는 각각 11511(1511) μg/mL와 6496(990) μg/mL였음. 제57일(시험 종료)에 총 IgG는 베이스라인 수준으로 회복되었음. 제8일에 에프가티지모드 IV 20 mg/kg 용량의 2차 주입 4일 후(치료 C) 총 IgG의 베이스라인 대비 평균(SE) 감소는 55.5(1.62)%였음. 베이스라인과 제8일의 평균(SE) 총 IgG는 각각 11328(725) μg/mL와 5075(433) μg/mL였음. 체중별로 그룹화하여 제8일의 총 IgG 감소는 체중군 50~70 kg에서 54.9(2.90)%, 체중군 80~100

	kg에서 56.1(1.65)%였음). 1시간 동안 IV 주입으로 에프가티지모드 10 mg/kg 주1회씩 4회 투여 후(치료 D), 총 IgG의 베이스라인 대비 최대 평균(SE) 감소는 제27일(즉, 마지막 주입 후 5일)에서의 71.2(1.20)%였음. 베이스라인과 제27일의 최대 감소 시점의 평균(SE) 총 IgG는 각각 10795(1047) μg/mL와 3046(342) μg/mL였음. 제78일(시험 종료, 마지막 주입 56일 후)에 총 IgG는 베이스라인 수준으로 회복되었음. IgG 하위유형에서 유사하게 관찰되었으나 IgG4의 감소는 약간 적었음.
gMG 환자 대상	
제2상	
ARGX-113-1602	**총 IgG 및 IgG 하위유형** 2시간 동안 IV 주입한 에프가티지모드 10 mg/kg의 주 1회 4회 주입 후, 평균(SE) 총 IgG는 에프가티지모드의 각 투여 후 최대 제4주(마지막 주입 7일 후)의 70.7(2.70)%까지 감소했음. 베이스라인과 제4주의 최대 감소 시점의 평균(SE) 총 IgG는 각각 10591(1466) μg/mL와 2980(497) μg/mL였음. 위약군에서 총 IgG의 베이스라인 대비 관련된 변화는 관찰되지 않았음. IgG 하위유형에서 유사하게 관찰되었으나 IgG4의 감소는 약간 적었음. **항-AChR 항체(AChR-Ab)** 결합 AChR Ab는 AChR과 상호작용할 수 있는 모든 항체를 나타내며, 차단 AChR Ab는 AChR과 AChR의 경쟁적길항제인 α-분가로톡신 사이의 상호작용을 억제할 수 있는 항체임. 결합 AChR-Ab 수준의 베이스라인 대비 평균(SE) 백분율 변화는 제3주(마지막 주입 시점)의 최대 52.3(7.60)%까지 각 에프가티지모드 투여 후 감소하였음. 베이스라인과 제3주의 최대 감소 시점의 평균(SE) AChR-Ab 수준은 각각 21.5(9.21) nmol/L와 7.72(3.28) nmol/L였음. 위약군에서 베이스라인 대비 변화는 관찰되지 않았음. 결합 AChR-Ab의 감소는 총 IgG의 감소 패턴을 명확히 따랐으나 AChR-Ab의 감소는 총 IgG 감소에 비해 덜 뚜렷하고 더 다양하게 나타났음. 여러 시점에서 항체의 수준은 정량 한계 미만이었음. 이러한 수치는 LLOQ로 설정되어 이 시험에서 자가항체에 대한 에프가티지모드의 PD 영향을 과소 평가했을 가능성이 있음. 차단 AChR Ab의 백분율에서 유사하지만 덜 뚜렷한 경향이 관찰되었음. 차단 AChR-Ab의 평균(SE) 최대 감소는 13.8(1.28)%였으며 제5주에 관찰되었음.
제3상	
ARGX-113-1704	**Figure 4: AChR-Ab 양성혈청반응 집단에서 주기별 시간 경과에 따른 총 IgG 수준의 시험 등록 베이스라인 대비 백분율 변화**  **총 IgG 및 IgG 하위유형** AChR-Ab 양성혈청반응 환자에서 총 IgG의 시간에 따른 시험 등록 베이스라인 대비 평균 백분율 변화를 관찰하였음. 첫 번째 주기 중, AChR-Ab 양성혈청반응 환자에서 총 IgG의 베이스라인 대비 평균(SE) 백분율 변화는 제4주(마지막 주입 1주 후)의 최대 61.3(0.92)%까지 각 에프가티지모드 투여 후 감소하였음. 제12주까지(마지막 주입 9주 후) 총 IgG는 베이스라인으로 회복되었음(즉, 10% 미만 감소). 베이스라인과 제4주의 최대 감소 시점의 평균(SE) 총 IgG는 각각 8345(312) μg/mL와 3230(139) μg/mL였음. 전체 대상군에서 유사한 결과가 관찰되었음. 위약군의 경우 총 IgG의 베이스라인 대비 구분 가능한 변화는 없었음. 제2주기의 총 IgG 감소 시간 경과 및 범위는 AChR-Ab 양성혈청반응 및 전체 집단 모두에서 제1주기와 유

	사하였음. 제2주기에서 시험 등록 베이스라인 대비 최대 평균 감소는 60.9%로 AChR-Ab 양성혈청반응 환자에서 제4주에 도달하였음. IgG 하위유형의 경우 총 IgG에 대한 유사한 경향이 관찰되었으나 IgG4의 감소는 약간 적었음. 주기 사이 및 AChR-Ab 양성혈청반응 환자와 전체 치료 집단 간의 유의한 차이는 없었음. 첫 8주의 치료 주기를 완료한 후 후속 주기는 임상 반응에 근거하여 개시되었으며 그 결과 제10주부터 관찰된 수가 감소하였음.
	일본인 대 비일본인 제1주기와 제2주기의 일본인 환자 각각 8명과 6명의 평가 가능한 PD 자료에서, 이 중 환자 6명과 5명이 AChR-Ab 양성혈청반응이었음. 전체적으로 일본인과 비일본인 환자에서 AChR-Ab 양성혈청반응 집단의 시간 경과에 따른 총 IgG와 IgG 하위유형의 수준 감소는 유사하게 관찰되었음. 전체 집단에서 유사한 결과가 관찰되었음. **항-AChR 항체**(AChR-Ab) AChR-Ab 감소는 총 IgG의 감소 패턴과 유사함. 첫 번째 주기 중, AChR-Ab의 베이스라인 대비 평균(SE) 백분율 변화는 제4주(마지막 주입 1주 후)의 최대 57.6(1.30)% 감소까지 각 에프가티지모드 투여 후 감소하였음. 제10주까지(마지막 주입 7주 후) AChR-Ab는 베이스라인으로 회복되었음(즉, 10% 미만 감소). 시험 등록 베이스라인과 제4주의 최대 감소 시점의 평균(SE) AChR-Ab 수준은 각각 64.9(13.4) nmol/L와 27.9(6.03) nmol/L였음. 위약군의 경우 AChR-Ab의 베이스라인 대비 유의한 변화는 없었음. 제2주기의 AChR-Ab 감소 시간 경과 및 범위는 제1주기와 유사했다. 제2주기에서 시험 등록 베이스라인 대비 최대 평균 감소는 58.2%로 제4주에 도달하였음. **Figure 5: AChR-Ab 양성혈청반응 집단에서 주기별 시간 경과에 따른 AChR-Ab 시험 등록 베이스라인 대비 백분율 변화**  출처: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 CSR, Table 14.2.9.2 AChR-Ab=항-아세틸콜린 수용체 항체; SE=표준오차 참고: 제 3 주기는 10 명 미만(두 치료군 모두) 환자의 자료만 입수되었으므로 표시하지 않았다. **항-Musk** 항-MuSK 양성혈청반응 환자 6명만 등록되었으며 위약 또는 에프가티지모드 치료에 동일하게 무작위배정되었음. 에프가티지모드를 투여하는 환자 3명 중 환자 1명에서만 항-MuSK 항체 감소의 경향이 뚜렷했으며 각각 제1주기와 제2주기에서 제3주에 63.6%와 57.5%의 최대 감소를 달성했음. 다른 환자의 경우 시간 경과에 따른 항-MuSK 항체의 명확한 경향은 관찰되지 않았으나 마지막 환자에서 모든 항-MuSK 항체 수준은 LLOQ 미만으로 보고되었음. 이용 가능한 자료가 제한적이므로 항-MuSK 항체에 대한 에프가티지모드의 영향을 판단할 수 없음.
ARGX-113-1705 (중간 분석 3)	공개 연장 study ARGX-113-1705의 PD 평가(마감 일자 2021년 2월 1일; 중간분석자료) 본 시험의 PD 검체 채취 일정은 이전 study ARGX-113-1704보다 간헐적이며 각 치료 주기의 제4주와 제5주에는 PD 검체를 채취하지 않았음. Study ARGX-113-1704에서 총 IgG의 최대 감소는 제4주에 관찰되었음.

	총 IgG 및 IgG 하위유형 AChR-Ab 양성혈청반응 환자에서 ARGX-113-1705시험 제1주기의 최대 평균(SE) 총 IgG 감소는 제3주에 관찰되었고 55.9(1.15)%였음. 주기 베이스라인과 제3주의 최대 감소 시점의 평균(SE) 총 IgG 농도는 각각 7577(229) μg/mL와 3303(128) μg/mL였음. 이전 ARGX-113-1704 시험에서 에프가티지모드 또는 위약을 투여받은 환자에서 제3주에 유사한 총 IgG의 감소가 관찰되었음. 또한 총 IgG 감소는 주기 전체에서 일관적이었음. AChR-Ab 음성혈청반응 환자에서 유사한 결과가 관찰되었음. 제1주기에서 제3주의 평균(SE) 최대 총 IgG 감소는 60.3(1.76)%였음. 주기 베이스라인과 제3주의 최대 감소 시점의 평균(SE) 총 IgG 농도는 각각 7066(323) μg/mL와 2751(143) μg/mL였음. 또한 IgG 감소는 주기 전체에서 일관적이었음. IgG 하위유형의 경우 총 IgG에 대한 유사한 경향이 관찰되었으나 IgG4의 감소는 약간 적었음. **항-AChR 항체(AChR-Ab)** AChR-Ab의 감소는 총 IgG의 감소 경향과 유사하였음. 제1주기에서 평균(SE) 최대 AChR-Ab 감소가 제3주에 관찰되었으며 56.1(1.43)%였음. 주기 베이스라인과 제3주의 최대 감소시점의 평균(SE) AChR-Ab농도는 각각 69.6(13.0) nmol/L와 30.9(5.67) nmol/L였음. 이전 ARGX-113-1704시험에서, 에프가티지모드 또는 위약을 투여받은 환자에서 제3주에 유사한 AChR-Ab의 감소가 관찰되었음. AChR-Ab 감소는 주기 전체에서 일관적이었음. **항-Musk** 항-MuSK 양성혈청반응 상태인 환자 4명 중 2명에서 항-MuSK 항체 수준의 감소가 관찰되었으며 최대 감소는 제1주기의 제3주에 각각 67.9%와 63.5%였음. 이 2명의 환자 중 1명은 에프가티지모드 치료 5주기를 투여받았으며 항-MuSK 항체 수준은 매 주기에 유사한 범위로 감소했음. 다른 환자 2명에 대해 개별 치료 시간 전체에서 항-MuSK 항체 수준은 정량 하한 99.4 U/mL 미만으로 유지되었음.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

임상 단계/임상시험 번호	디자인	대상 환자	투여용량	투여기간	기본 요법	평가항목	결과
§ **전신 중증 근무력증** (gMG)							
(제2상) ARGX-113-1602 (2016.12 ~ 2017.10)	무작위 배정 이중눈 가림 위약-대조 다국가 다기관	gMG 24명등록 24명완료 EFG12명 PBO12명	정맥 주입 (D1, D8, D15, D22=V1,V3,V5,V7) ARGX-113 (=EFG) 10mg/kg 또는 PBO 최대용량 1200mg	3주	안정적 표준요법 (NSID 등)	일차목적 안전성 및 내약성 이차목적 유효성	▸ 유효성(FAS군) • MG-ADL/ • QMG/ • MGC

<table>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><td rowspan="2">방문</td><td colspan="2">MG-ADL</td><td colspan="2">QMG</td></tr>
<tr><td>EFG</td><td>PBO</td><td>EFG</td><td>PBO</td></tr>
<tr><td>B(투여전)</td><td>8.0</td><td>8.0</td><td>14.5</td><td>11.8</td></tr>
<tr><td colspan="5">베이스라인(투여전) 대비 변화량</td></tr>
<tr><td>D8
2nd</td><td>-1.9</td><td>-0.7</td><td>-2.8</td><td>0</td></tr>
<tr><td>D15
3rd</td><td>-2.8</td><td>-2.2</td><td>-4.0</td><td>-1.8</td></tr>
<tr><td>D22
4th</td><td>-3.5</td><td>-2.5</td><td>-4.0</td><td>-1.8</td></tr>
<tr><td>D29
W1
FU</td><td>-4.1</td><td>-2.3</td><td>-4.9</td><td>-1.4</td></tr>
<tr><td>D36
W2
FU</td><td>-4.2</td><td>-2.1</td><td>-5.7</td><td>-1.9</td></tr>
<tr><td>D43
W3
FU</td><td>-3.8</td><td>-2.4</td><td>-4.6</td><td>-2.1</td></tr>
<tr><td>D50
W4
FU</td><td>-4.4</td><td>-2.9</td><td>-5.5</td><td>-2.1</td></tr>
<tr><td>D64
W6
FU</td><td>-3.4</td><td>-1.8</td><td>-4.5</td><td>-1.8</td></tr>
<tr><td>D78
W8
FU
EOS</td><td>-3.5</td><td>-1.8</td><td>-4.8</td><td>-2.1</td></tr>
</table>
▸ 안전성
- 사망 없음
- EGF군에서 더 많이 나타난 약물이상반응은 두통, 림프구 감소(실험실 검사)였음</td></tr>
<tr><td>(제3상)
ARGX-113-1704
*핵심

(2018.08 ~ 2020.04)</td><td>무작위 배정
이중눈가림
위약대조
다국가
다기관</td><td>gMG

150명 계획
167명 무작위배정

AChR-Ab 혈청양성 : 129명
혈청음성 : 38명</td><td>정맥 주입

1주마다 1회X3주간 (총 4회 infusion)

EFG 10mg/kg (84명)
또는
PBO(83명)</td><td>~ 28주까지</td><td>안정적 표준요법 (NSID 등)

구제약물 복용 시 중단</td><td>유효성, 안전성 및 내약성</td><td>▸ 일차 유효성 평가변수
C1 동안 연속 4주 이상 MG-ADL 총 점수가 1회차 주기 베이스라인과 비교하여, 2점 이상 감소하고, 주기의 최종 IMP 투여 후 1주 이내에 최초의 감소가 발생한 AChR-Ab 혈청양성 환자의 백분율 (mITT)
<table>
<tr><td>EFG (N=65)</td><td>PBO (N=64)</td><td colspan="2">EFG vs PBO</td></tr>
<tr><td>n(%)</td><td>n(%)</td><td>오즈비 (95% CI)</td><td>p값</td></tr>
<tr><td>44 (67.7)</td><td>19 (29.7)</td><td>4.951 (2.213, 11.528)</td><td><0.0001</td></tr>
</table>
▸ 안전성
- 사망 없음
- EFG군에서 위약 대비 더 많은 환자 수에서 나타난 약물이상반응은 상기도감염, 요로감염, 기관지염 및 근육통, 시술 관련 두통임</td></tr>
<tr><td>(제3상)
ARGX-113-1705
(2019.3.1. ~ 3차</td><td>장기
단일
투여군
다기관</td><td>gMG; AChR-Ab 혈청양성 환자</td><td>정맥 주입

7일마다 1회씩 X 3주</td><td>3년 파트별 1년 or 최대2년</td><td>안정적 표준요법</td><td>일차목적 안전성 및 내약성 (AChR-Ab</td><td>▸ 유효성 (QMG: Part A만)
Total EFG(EGF-EGF,PBO-EGF)에서 각 주기 베이스라인 대비 MG-ADL, QMG의 변화량(SE)</td></tr>
</table>

<table>
<tr>
<td>2021.2.1.)
(study ongoing)</td>
<td>Part A : 1년
Part B : 2년</td>
<td>* 이전 ARGX-113-1704 시험을 완료한 환자 중 연결 진행

167명 계획 중간분석 3차 기준
- 151명 등록
- 139명 최소 1회 이상 투여 (안전성 분석군)</td>
<td>(총 4회 infusion)

EFG 10mg/kg</td>
<td></td>
<td></td>
<td>혈청양성)

이차목적 안전성 및 내약성 (전체집단)

탐색적 유효성 (Part A)

진행 중 중간분석의 Data cut off 시기
1차 2020.4.6.
2차 2020.10.8.
<u>3차 2021.2.1.</u></td>
<td>
<table>
<tr><th>AChR-Ab 혈청양성</th><th>MG-ADL (N=106)</th><th>QMG (N=106)</th></tr>
<tr><td>C1_W3</td><td>-5.1 (0.34)</td><td>-4.7 (0.41)</td></tr>
<tr><td>C2_W3</td><td>-5.4 (0.37)</td><td>-5.3 (0.42)</td></tr>
<tr><td>C3_W3</td><td>-5.4 (0.38)</td><td>-4.5 (0.53)</td></tr>
<tr><td>C4_W3</td><td>-6.0 (0.45)</td><td>-4.3 (0.58)</td></tr>
<tr><td>C5_W3</td><td>-6.0 (0.45)</td><td>-4.4 (0.57)</td></tr>
<tr><td>C6_W3</td><td>-5.9 (0.57)</td><td>-4.6 (0.81)</td></tr>
<tr><td>C7_W3</td><td>-6.9 (0.59)</td><td>-5.5 (0.72)</td></tr>
<tr><td>C8_W3</td><td>-7.4 (0.89)</td><td></td></tr>
<tr><td>C9_W3</td><td>-8.0 (1.20)</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="3">주기 진행될수록 n 수 감소</td></tr>
</table>
▶ 안전성
- EGF-EGF군과 PBO-EFG군간 시험자 수는 유사하였으며, 이전 임상시험과 비교 시, 주기진행에 따른 새로운 이상반응이나, 빈도 증가 혹은 중증도 증가는 없었음.
- 다만, AESI를 제외한 TEAE 등 발생률 측면에서 EGF-EGF 군이 PBO-EGF군보다 높은 경향을 나타냄.
</td>
</tr>
</table>

EFG=efgartigimod; PBO=placebo; gMG=generalized myasthenia gravis; Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living (MG-ADL) score; Quantitative Myasthenia Gravis (QMG) score; Myasthenia Gravis Composite (MGC) score

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

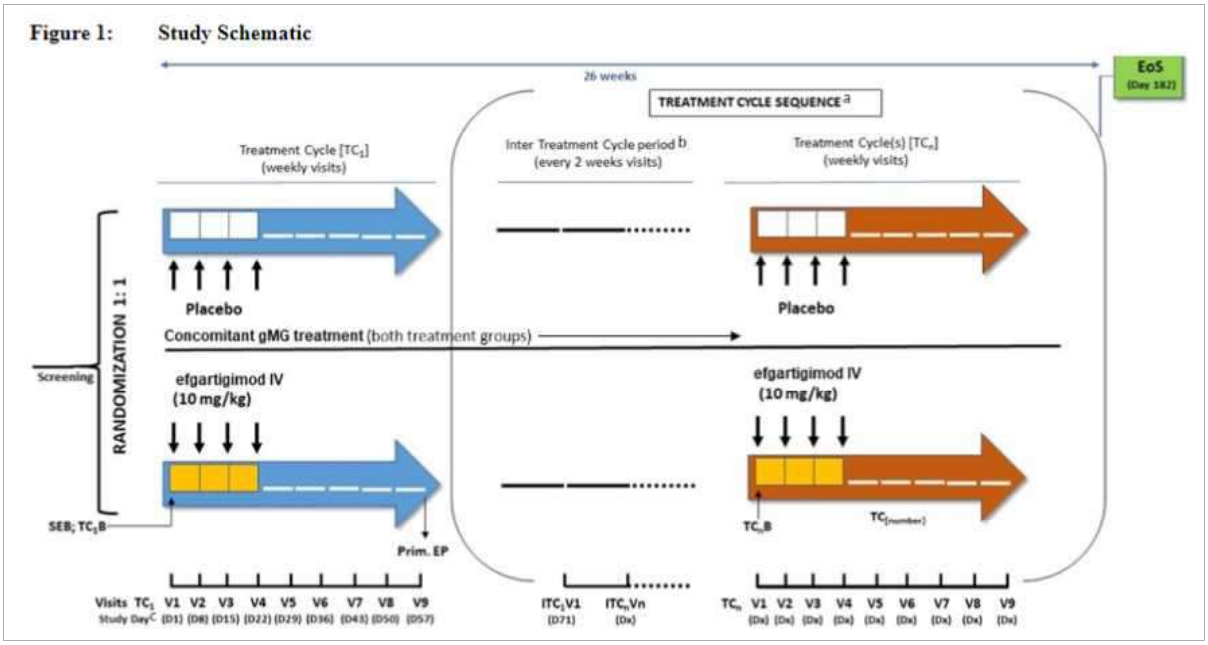
6.5.2.1. ARGX-113-1704 (제3상)

[A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of ARGX-113 in Patients With Myasthenia Gravis Having Generalized Muscle Weakness (ADAPT)] : (2018.08.22. ~ 2020.04.06.), 다국가 56개 임상기관(미국, 유럽(스위스) 및 일본)

- AChR-Ab 혈청 양성/혈청 음성인 중증 근무력증 환자에서 위약 대비 ARGX-113의 안전성, 유효성 및 내약성 평가를 위한 무작위배정, 이중눈가림, 다기관 제3상 임상시험

1) 임상시험 개요

- 시험디자인



- 2주 스크리닝, 8주 치료주기(TC) + 치료간주기(ITC), 최대 28주(최대 3주기)
  치료주기(TC)는 3주 치료기간과 5주 추적기간으로 구성됨
- 에프가티지모드: 치료주기에 10mg/kg IV infusion(1시간/일, 7일마다 1회씩(q7d), 총4회)

* Batch numbers: 18900050, 18900052, 18900059, 18900060, BE19900023, BE19900025, BE19900035, BE19900044 - GE

- 치료주기 마지막에, 환자는 기존 병용한 중증 근무력증(gMG) 치료제만을 복용하는 ITC 주기로 진입함. ITC 주기는 개별적 임상적 반응에 따라 다양하여 환자별 주기는 상이함.
- 주기(Cycle; C)는 TC와 ITC로 구성되며, Cycle 1 베이스라인(C1B)는 임상시험 등록 베이스라인(SEB)를 의미함.

• 1차 목표

- AChR-Ab 혈청양성 집단에서 첫 번째 치료주기(TC) 이후 MG-ADL 반응자의 백분율로서 에프가티지모드의 유효성을 평가

• 2차 목표

- AChR-Ab 혈청양성 집단에서 첫 번째 치료주기(TC) 이후 QMG 반응자의 백분율로서 에프가티지모드의 유효성을 평가
- 전체 집단(AChR-Ab 혈청양성/혈청음성)에서 첫 번째 치료주기(TC) 이후 MG-ADL 반응자의 백분율로서 에프가티지모드의 유효성을 평가
- AChR-Ab 혈청양성 집단에서 임상시험(Day 126까지 포함)기간 동안 MG-ADL 총합 점수에서 환자가 임상적으로 유의미한 개선(CM))을 나타내는 시간의 백분율로서 에프가티지모드의 유효성을 평가
- AChR-Ab 혈청양성 집단에서 첫 번째 재치료 자격을 갖추기 위한 걸리는 시간으로서 에프가티지모드의 유효성을 평가
- AChR-Ab 혈청양성 집단에서 첫 번째 TC 이후 초기 MG-ADL 반응자의 백분율로서 에프가티지모드의 유효성 발현을 평가
- 전체 집단과 하위 집단에서 에프가티지모드의 안전성과 내약성을 평가

• 평가변수

(1) 유효성 평가변수

- MG-ADL(Myasthenia Gravis Activities of Daily Living): 중증근무력증 환자의 일상생활 수행 능력
- QMG(Quantitative Myasthenia Gravis): 정량적 중증근무력증
- MGC(Myasthenia Gravis Composite): 중증근무력증 구성점수
- MG-QoL15r(15-item Quality of life scale for Myasthenia Gravis[revised version]): 중증근무력증 특이적 삶의 질 평가 방법
- EuroQoL-5 Dimensions 5-Levels(EQ-5D-5L) instrument : EuroQoL 5차원 5단계

(2) 안전성 평가변수

- 이상사례(AEs), 임신, 임상실험실 검사, 활력징후, 심전도, 신체검사, 자살 평가

(3) 약동학 평가변수

- Cmax, Ctrough, Rac

(4) 약력학 평가변수

- 총 IgG, IgG subtypes (IgG1, IgG2, IgG3, and IgG4) 수준 ; AChR-Ab 혈청양성 환자에서 AChR 항체 수준과 MuSK-Ab 혈청양성 환자에서 MuSK 항체 수준

(5) 면역원성

- 에프가티지모드에 대한 anti-drug antibodies(ADAs)와 neutralizing antibodies (NAbs)

※ 참고사항 : 제출자료 근거
유효성 평가항목

MG-ADL	- 중증근무력증이 일상 생활에 미치는 영향을 8개의 환자보고결과(PRO); 훈련되고 자격있는 평가자가 일상생활 활동과 증상 관련 항목을 평가함 - 각 항목당 4점-중증도 평가(0=정상 ~ 3=가장 심각), 총 점수 0 ~ 24 임상적으로 유의미한 개선(CMI)은 총 점수에서 2점 감소이며, 최소 증상 발현은(MSE)는 점수 0점 또는 1점임. <일상 생활 활동> (2개) • 양치질 또는 빗질 능력 • 의자에서 일어날 수 있는 능력의 한계 <중증근무력증 증상> (6개) • diplopia(복시) • chewing(저작; 씹기) • voice/speech(목소리/말하기) • ptosis(안검 하수) • swallowing(삼킴) • respiratory(호흡)
QMG	International Classification of Functioning, Disability and Health로 정의된 신체 기능 및 구조의 손상에 근거하여 질환 중증도를 정량화함 13개 항목은 지구력, 피로, 질병 상태의 변동을 측정하는 것으로 훈련된 평가자에 의해 점수 평가됨; 허용되는 점수 범위 0~39점 각 항목당 4점-중증도 평가(0=증상없음 ~ 3=심각한 증상) OMG 점수에서 임상적으로 유의한 개선은 3점 감소임. <평가 분야> • 안구 증상 (2개) • 안면/입인두 증상 (5개; 그중 2개는 안구 관련) • 비안면 증상 (8개)
MGC	훈련된 평가자의 시험과 환자보고결과로 구성됨. 항목은 치료에 대한 반응성을 근거로 함(시험자와 환자의 긍정적인 변화에 대한 인상). MG-QoL15와 연관됨 근력 관련(3개), Bulbar 기능(4개), ocular 항목(2개)를 평가함 각 항목당 4점-중증도 평가; 총 MGC 점수 범위(0=증상없음 ~ 50=최대 중증) 임상적으로 의미있는 개선은 3점 감소임 <시험자 평가> • 안검 하수, 복시, 폐안(eye closure), 목 굽힘, 어깨 외전(벌림) 및 엉덩이 굽힘 <환자 보고 항목> • 대화, 씹기, 삼킴 및 호흡
MG-QoL15r	환자가 인식하는 건강 관련 삶의 질에 대한 15개 설문으로 중증근무력증 환자에 의미있는 기술임. 정신적 웰빙과 사회적 기능, 도음
EQ-5D-5L	EuroQol 그룹에서 개발한 단순한고, 일반적인 건강상태 측정 도구. 5가지 차원에서 5가지 등급으로 평가하도록 개발됨 -mobility, self-care, usual activities, pain/discomfort, anxiety/depression -no problem, slight problem, moderate problem, severe problem, extreme problems 5자리 디지털코드로 평가됨. 통증평가 VAS (0 - 100mm)
안전성 평가항목	
자살 평가	Patient Health Questionnaire Item 9 (PHQ-9)에서의 질문을 환자에게 질문하여 평가함 : 지난 2주간 얼마나 자주 자살 또는 자해를 생각한적 있는지

- 시험대상자 : 무작위 배정 167 명(에프가티지모드 84 명, 위약 83 명), 전신 근육 약화를 동반한 중증근무력증을 진단받은(MGFA 등급 II, III, IVa 및 IVb)로 진단받고, 스크리닝과 베이스라인에서 MG-ADL 총 점수가 5 이상이고, 비안구적 증상에 기여하는 총 점수가 50%를 초과하며, 표준치료(AChE 억제제, 스테로이드, NSIDs)의 안정적인 용량을 유지하는 환자

* 전신 중증근무력증의 모든 파악된 항체는 IgG 하위 유형이기 때문에 현재 항체를 검출할 수 없는 환자에서도 이 질병은 여전히 항체에 의해 유발되는 것으로 간주되어 AChR-Ab 양성 및 음성 환자 모두가 등록됨

(1) 주요 선정기준

- 18세 이상의 남녀
- 전신 근육약화를 동반한 중증근무력증을 진단(MGFA 등급 II, III, IVa 및 IVb)받은 환자로서, 다음의 3가지 검사에서 하나라도 해당하는 자

· 비정상적인 신경근 전달 병력: 단일 섬유 시근도 또는 반복적인 신경 자극

· 양성 염화 에드로포늄 검사의 이력

· 경구 AChE 억제제 투여 시, 처방전문의에 의해 중증근무력증 증상이 개선되는 것으로 평가된 환자

- 스크리닝과 베이스라인에서 MG-ADL **총 점수가 5점 이상**이며, 비안구적 증상으로 인한 것이 총 점수의 50%

이상인 자

- **스크리닝 이전에 안정적인 용량으로 표준 치료(gMG 병용치료)이 필요한 자.** 병용 치료는 AChE 억제제, 스테로이드, NSIDs로 한정됨. 이들 병용약물은 다음과 같이 안정적으로 복용되어야 함.

· NSIDs (azathioprine, methotrexate, cyclosporine, tacrolimus, mycophenolate mofetil, and cyclophosphamide): 스크리닝 이전 최소 6개월 전에 투여 시작되어야 하며, 스크리닝 이전 3개월은 복용 변화가 없는 자

· 스테로이드: 스크리닝 이전 최소 3개월의 치료기간이 있고, 스크리닝 이전 최소 1 개월은 변화량이 없는 자

· AChE 억제제: 스크리닝 이전 안정적 용량으로, 지난 2주간 용량증량이 없었던 자

* QMG 평가 이전 최소 12시간 동안은 AChE 억제제 투여가 중단됨.

(2) 주요 제외기준

- 임신부, 수유부 및 해당 임상시험 기간 동안 또는 마지막 투여 후 90일 이내에 임신 계획이 있는 자. 가임 여성은 스크리닝 시 임신 혈청 검사에서 음성이고, 베이스라인에서 임상시험약 투여 전에 임신 뇨 검사에서 음성이어야 함. 매우 효과적인 피임 방법을 사용해야 함
- 남성 환자는 성적으로 활발하고, 피임 방법 사용을 유도하지 않은 자
- MGFA Class I 및 V 환자
- 동반되는 감염 또는 치료(아미노글리코사이드, 플루오로퀴놀론, 베타 차단제 등)으로 인해 이차적으로 근육 약화가 악화된 자
- 스크리닝 시점에서 바이러스 감염(HBV, HCV, HIV)이 양성이거나 혈청양성인 자
- 스크리닝 이전 최소 8주 이내에 심각한 박테리아, 바이러스 또는 곰팡이 감염 또는 중요한 감염 에피소드로 입원이 필요하거나 항생제 주사 투여가 필요한 자
- 중증근무력증 외의 자가면역질환(자가면역갑상선염, 류마티스 관절염)을 가진 자로 해당 임상시험의 임상적 증상 평가에 간섭될 수 있는 경우
- 스크리닝 시 IgG 수준이 6 g/L 미만인 자
- PLEX(plasma exchange; 혈장 교환) 대한 임상적 반응이 결핍된 자
- 스크리닝 이전에 연구약물을 3개월 이내에 복용하거나, 5 반감기 약물 복용한 자
- 스크리닝 이전 1개월 이내에 정맥, 피하 또는 근육 경로로 IGs 투여받은 자
- 악성 흉선종을 포함한 악성 이력, 골수증식성 또는 림프세포증식성 장애 이력이 있는 자로서 적절한 치료로 스크리닝 이전 3년 이상 재발의 증거가 없다고 판단되지 않는 경우. 비흑색종 피부암 또는 자궁경부 내암종을 완전히 절제한 환자는 언제든 등록될 수 있음.
- 스크리닝 이전 3개월 미만에 흉선절제술을 받았거나, 임상시험기간 동안 수술 계획이 있는 자
- 기타 심각한 질환의 임상적 증거가 있거나 최근 대수술을 받았던 환자로 임상시험 결과에 혼동을 줄 수 있으며 환자에게 과도한 위험을 줄 수 있는 경우. 신장애/간장애 환자는 포함되었음
- 에프가티지모드를 투여하는 이전 임상시험 참여 이력이 있는 자
- 스크리닝에 앞서 지난 4주 이내에 **백신(인플루엔자 백신)**을 접종한 자
- 임상시험용의약품 첫 투여 이전 6개월 이내에 Rituximab, eculizumab와 같은 **단일클론 항체**를 투여받은 자

• 중도탈락 기준

- 무작위배정 코드 공개
- 임신하게 되는 경우
- 구제약물을 투여받는 경우
- 중대한 이상반응이 발현하여 환자의 안전이 위협받는 경우
- 금지된 약물 또는 치료를 받는 경우
- 박테리아, 바이러스 또는 곰팡이 질환의 임상적 증거가 있거나 기타 명백한 질환이 있는 환자는 해당 임상시험

결과에 혼동을 주거나 환자를 과도한 위험에 처하게 할 수 있음. 이런 환자의 경우 경우에 따라 일시적인 투여 중단 또는 치료 중단을 결정한다. 투여를 중단하는 경우.

- 투여방법

- 에프가티지모드 10mg/kg 또는 대응하는 위약을 1시간 동안 IV 점적주입하며, 매 주기 7일마다 1번씩 4회 점적주입함(Day 1, 8, 15 및 22). 매 투여마다 임상시험용의약품 125 mL을 1시간에 걸쳐 주입함. 에프가티지모드의 최대 허용 주입량은 1200mg임.
- 투여용량은 환자의 체중에 근거하며, 급격한 체중변화(> 10%)가 관찰되는 경우에는 환자의 체중 측정 후 재계산하여 10mg/kg 용량을 맞추어 투여함. 체중이 120kg 이상인 경우에는 1 회에 최대 1200 mg까지 투여할 수 있음.
- 투여 제제는 투여 직전 0.9% 생리식염수에 적절히 희석하여 투여함.
- 구체적인 조제방법(약국 매뉴얼)을 추가 제출하였음.

- 용량 설정 근거

- 해당 임상시험에서의 에티가티지모드 용량(매주마다 10mg/kg 정맥주입, 4번 주입)은 이전의 AChR-Ab 혈청양성 중증근무력증 환자 대상 2상 임상(ARGX-113-1602), 건강한 성인 대상 1상 임상(argx-113-1501) 및 집단약동학 PK/PD 분석에 근거하였음. 해당 용량 설정은 내약성이 있었고, IgG 수준이 감소했으며, 이는 PD 효과의 최대치에 가까워 2상 임상시험의 유효성 관련 임상적 징후와 연관된 것으로 보임.
- 차후 주기의 치료 시작은 MG-ADL로 측정한 임상적 반응에 근거함.

- 재치료 기준

- C1 이후, 재치료(차후 주기의 시작)는 MG-ADL 측정에 따른 임상적 반응에 근거함. 환자는 다음의 재치료 자격 기준을 모두 만족해야 함.
  · 이전 TC를 완료 (3주간의 투여기간 + 5주간의 추적기간)
  · MG-ADL 총 점수 ≥ 5점 이상, 안구 증상 외의 증상이 총 점수의 50%를 초과함
  · 차후 주기는 127일 보다 늦지 않게 시작하며, 26주 임상시험 기간 내에 완료해야 함
- 만약, 이전 주기에서 MG-ADL 반응자였고 반응을 소실한 경우, 환자는 재치료 기준에 적합한 경우 자격이 있음. 반응 소실은 베이스라인(CnB) 대비 Cn 차수에서 MG-ADL 총점의 감소가 2점 미만인 경우에 해당함

- 무작위 배정

- 임상시험기관의 시험자, 직원과 업체도 환자 배정과 PK, PD, anti-drug antibody data에 대해 눈가림됨.
- 안전성 모니터링 위원회는 안전성 데이터에 대해서는 눈가림 해제됨.

- 선행치료 및 병용치료

- 중증 근무력증의 병용치료는 '선정기준 5'에 한하여 허용됨
  → '병용 치료는 AChE 억제제, 스테로이드, NSIDs로 한정'
- 임상시험 동안의 투여금기 약물; 위반 시 임상시험 중단됨.
  · 다른 IgG 치료
  · 병용 치료의 유형 또는 용량/처방의 변화(대체, 추가 또는 치료 제거 또는 용량 적정 또는 정립된 치료의 빈도)
  · 면역조절을 위한 단일 클론 항체
  · 백신
  · 구제 약물

- 구제 약물

- PLEX, IVIg, 면역 흡착, 새로운 유형의 코르티코스테로이드, 표준 단독 요법으로서 현재 코르티코스테로이드의 용량 증량, 또는 다른 치료와의 복합치료
- 환자가 임상시험계획서에서 정의된 MG 임상적 악화(호흡/연수 증상의 새로운 발현 또는 악화, 또는 MG-ADL

측정에서 개별적인 비안구적 항목에서 2점 이상 증가)를 나타내고, 임상시험자가 환자에게 구제약물을 제공하지 않는 경우 환자의 건강이 위협받는다고 판단하는 경우에는 구제 약물이 허용됨.

• 순응도

- 주기 당 치료 순응도 : (투여받은 치료의 횟수/4) x 100 %
- 투여가 3일 보다 더 지연되는 경우, 최소 3일 간격을 두고 2회 연속 투여를 보장하기 위해 해당 투여를 진행하지 않았음. 복용량을 놓친 환자는 연구에 남아 있었음.

2) 통계 방법

- 데이터 컷오프 일자 : 2020.04.06.
- 분석군

분석군	목적	정의
ITT		임상시험에 무작위 배정된 모든 환자군
mITT	유효성 분석 약력학 분석	무작위 배정 환자 중에서 베이스라인 이후 시점에서 최소 1개 이상의 MG-ADL 측정값을 환자군
PP	민감도 분석 (일차, 이차평가)	mITT 군 중에서 중대한 계획서 위반 보고가 없고, 임상시험용의약품 4번 투여 중 3번 이상 투여받은 환자군
Safety analysis set	안전성 분석 면역원성 분석	임상시험용의약품의 최소한 일부 용량이라도 투여받은 환자군
PK analysis set	PK 분석	에프가티지모드 투여 환자의 안전성 분석군에서 투여 후 최소 1시점 이상의 PK 측정치가 있는 환자군

* 환자가 받은 실제 투여는 안전성 분석군과 PK분석군에 근거하여 분석됨
* 계획된 투여는 ITT, mITT 및 PP분석군에 근거하여 분석됨
* AChR-Ab 혈청양성 집단은 무작위 배정의 층화 요인에 근거하여 정의됨

• 일차 유효성 평가변수 및 통계방법 :

- C1 동안 연속 4주 이상 MG-ADL 총 점수가 1회차 주기 베이스라인과 비교하여 2점 이상 감소하고, 주기의 최종 IMP 투여 후 1주 이내에 최초의 감소가 발생한 AChR-Ab 혈청양성 환자의 백분율
- AChR-Ab 혈청양성 환자에서 인종(일본인 vs 비일본인), 전신근무력증 병용치료(NSID vs 비NSID)로 계층화하여 양측검정 분석함. 양측 5% 유의수준에서 베이스라인 MG-ADL 총 점수를 공변량으로 설정하였음.
- 치료효과는 odd ratio(오즈비)로서 95% 신뢰구간(CI), 양측 p-value로 표시됨. 오즈비가 1 이상인 경우 에프가티지모드가 위약 대비 더 높은 반응율을 나타내는 것을 의미함

• 이차 유효성 평가변수 및 통계방법 :

① C1 동안 연속 4주 이상 QMG 총점이(C1B와 비교하여) 최소 3점 이상 감소했으며, 주기의 최종 IMP 투여 후 1주 이내에 최초의 감소가 발생한 AChR-Ab 혈청양성 환자의 비율

② 연속 4주 이상 MG-ADL 총점이 C1B에 비해 최소 2점 이상 감소했으며, 주기의 최종 IMP 투여 후 1주 이내에 최초의 감소가 발생한 전체 집단 내 환자의 비율

③ 전체 시험 동안(126일차까지) AChR-Ab 혈청양성 집단의 환자가 시험 진입 베이스라인(study entry baseline, SEB)과 비교하여 MG-ADL 총 점수에서 CMI를 나타내는 시간의 백분율

④ AChR-Ab 혈청양성 환자에서 C1B 대비하여 MG-ADL 총 점수를 모니터링 시, Week 4에서 재투여 자격까지의 시간

⑤ AChR-Ab 혈청양성 집단에서 C1동안 C1B에 비해 연속 4주 이상 MG-ADL 총 점수가 2점 이상 감소했으며, 최초의 감소는 AChR-Ab 혈청양성 환자에서 늦어도 IMP를 1회 또는 최대 2회 투여(초기MG-ADL 반응자)한 후에 발생한 환자의 백분율. 실제 2주차 방문이 마지막 방문일 때, 심지어 주사를 놓친 경우에도 반응이 시작되면 조기 반응자로 간주될 수 있다.

- 일차 및 이차평가변수의 1종 오류 통제를 위해, 일차 유효성 평가변수는 5% 양측 α 수준으로 검정하였음. 일차

평가변수는 이차 유효성 평가변수를 검정을 위한 gatekeeper로 작용하였고, 일차 및 이차 평가변수에 대한 통계검정은 계층적 순서에 따라 수행되었으며, 특정 평가변수가 5% 유의수준에서 유의하지 않을 경우에는 후속 평가변수는 더 이상 평가하지 않았음.

- 전체 집단 관련 분석에서 AChR-Ab 혈청 상태는 추가 층화요인으로서 일차 유효성 평가변수 MG-ADL, QMG와 연관된 반응성 항목에 유사한 logistic regression model 적용됨
- 환자가 유의한 개선(CMI)를 나타내는 시간 백분율은 ANCOVA 모델을 사용하여 치료 및 베이스라인 총 점수를 공변량으로 분석하였음. 모델은 층화요인 인종, 병용 gMG 치료제에 따라 층화하였음.
- 모니터링된 MG-ADL 총 점수에 의해 재치료 자격을 갖추기까지의 시간은 층화 변수에 따라 층화된 Kaplan-Meier 시간-사건 분석을 사용하여 분석되었음.

• 삼차 및 탐색적 유효성 평가변수

- 탐색적평가변수 : 작용 시작까지의 시간, 임상적 유익성의 크기, 효과 지속 기간 및 반복주기에 따른 효과의 반복성 평가

• 안전성 평가변수 분석방법 :

(1) 이상사례 (AE) : NCI의 CTCAE ver 5.0을 기준으로 등급화되었음

- 약물이상반응(TEAE) : 임상시험용의약품을 투여한 날부터 시작된 이상반응
- 주요 관심 이상반응(AESIs)
- 주입반응(IRRs) : 주입 후 48시간 이내 또는 시작시간을 모른다면 2일 이내의 TEAE

· 고혈압

· 아나필락시성

· 삽입을 제외한 혈액 유출

(2) 임상실험실적 평가 : NCI의 CTCAE ver 5.0을 기준, 베이스라인으로부터의 변화를 평가

(3) ECG 검사 : 지속 ECG 항목이 베이스라인 대비하여 평가되었음. OTc 변화 측정

(4) 활력징후 : 베이스라인 대비하여 평가되었음.

• 약동학적 분석방법 :

- Cmax : 방문 1, 2, 3, 4에서의 측정된 최대 혈청 농도
- Ctrough : 방문 2, 3 및 4의 투여 전 혈청 농도
- Rac : 축적 비율 (방문 4의 Cmax ÷ 방문 1의 Cmax)

• 약력학적 분석방법 :

- 시험약군과 위약군간의 총 IgG 수준과 AChR 항체 수준은 C1에서 week 8까지의 모든 가용 데이터를 MMRM 방법으로 분석하여, 매 주기 베이스라인으로부터의 변화와 변화 비율을 절대 수치로 나타냄

• 면역원성 분석방법 :

- ADA 음성, 양성 및 평가불가에 대한 빈도 표는 방문별로 제공됨
- 환자의 ADA와 Nab로 분류는 주기와 전반적으로 진행되었음. ADA와 Nab의 prevalence(이환)과 incidence(발생)의 빈도도 주기와 전반적으로 진행되었음.
- ADA와 NAb의 유효성, PK, PD 및 안전성 파라미터에 미치는 영향이 평가되었음.(16.1.9.)

• 시험대상자 수 설정

- H0 가정 : 에프가티지모드 투여군과 위약군 간의 MG-ADL 반응자의 비율은 차이가 없음
- 해당 임상시험은 90% 검정력, 5% 양측 유의수준으로 반응자 비율의 차이는 에프가티지모드 환자가 29% 더 유리할 것으로 가정함. 치료효과 차이가 35%인 AChR-Ab 양성환자 80%와 치료효과 차이 5%의 AChR-Ab 음성환자 20%에서 가중평균치는 29%였음. 위약군의 MG-ADL 반응자의 비율은 30%로 가정되었음. 대체 가설을 검증 시에 필요한 시험대상자 수는 실패율(attrition rate) 10%를 고려 시 150명이었음.

3) 인구학적 정보 등

- 스크리닝된 216명 중에서 전체집단(AChR-Ab 혈청양성/혈청음성)환자 167명이 등록되어, 에프가티지모드 투여군 84명, 위약군 83명으로 무작위배정되었음. (CSR 표 11)
- 전체 167명 중에서 152명(91.0%)이 투여완료, 156명(93.4%)이 임상시험 완료하였고, 최대 3회의 치료 주기를 투여받았음.
- 치료를 중단한 대부분의 환자는 C1(주기1)이었음. C1에서 투여 중단하고 추적관찰 방문하여 임상시험을 완료한 4명(2.4%)의 환자에서 1명(1.2%)은 에프가티지모드 투여군이었고, 3명(3.6%)은 위약군이었음.
- 치료 중단의 주요 사유는 TEAE 발생으로 5명(3.0%)이었음. 이중 에프가티지모드 투여군이 3명(3.6%), 위약군에서 2명(3.6%) 이었음. 중도탈락자는 전체집단 중 3명(1.8%)으로 모두 위약군이었음. 구제약물 투여로 인한 치료중단은 전체집단 중 3명(1.8%)으로 1명(1.12%)은 에프가티지모드 투여군이었고, 2명(2.4%)는 위약군이었음.

표11. 전체집단(안전성 분석군)에서 환자분포

	Efgartigimod N=84 n (%)	Placebo N=83 n (%)	All patients N=167 n (%)
Overall	84 (100)	83 (100)	167 (100)
Treatment completed	79 (94.0)	73 (88.0)	152 (91.0)
Treatment discontinued	5 (6.0)	10 (12.0)	15 (9.0)
Study dompleted	80 (95.2)	76 (91.6)	156 (93.4)
Study discontinued	4 (4.8)	7 (8.4)	11 (6.6)
Primary reason for discontinuation from treatment			
Adverse event	3 (3.6)	2 (2.4)[a]	5 (3.0)
Prohibited medications	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Protocol deviation	1 (1.2)	0	1 (0.6)
Rescue therapy	1 (1.2)	2 (2.4)	3 (1.8)
Sponsor decision	0	2 (2.4)[a]	2 (1.2)
Withdrawal by patient	0	3 (3.6)	3 (1.8)
Cycle 1	84 (100)	83 (100)	167 (100)
Treatment completed	80 (95.2)	74 (89.2)	154 (92.2)
Treatment discontinued	4 (4.8)	9 (10.8)	13 (7.8)
Primary reason for discontinuation from treatment			
Adverse event	2 (2.4)	2 (2.4)	4 (2.4)
Prohibited medications	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Protocol deviation	1 (1.2)	0	1 (0.6)
Rescue therapy	1 (1.2)	2 (2.4)	3 (1.8)
Sponsor decision	0	2 (2.4)	2 (1.2)
Withdrawal by subject	0	2 (2.4)	2 (1.2)
Cycle 2	63 (100)	57 (100)	120 (100)
Treatment completed	62 (98.4)	56 (98.2)	118 (98.3)
Treatment discontinued	1 (1.6)	1 (1.8)	2 (1.7)
Primary reason for discontinuation from treatment			
Adverse event	1 (1.6)	0	1 (0.8)
Withdrawal by subject	0	1 (1.8)	1 (0.8)
Cycle 3	7 (100)	3 (100)	10 (100)
Treatment completed	7 (100)	3 (100)	10 (100)

- 안전성 분석군 중 AChR-Ab 혈청양성, 혈청음성 및 전체집단 하에서 에프가티지모드 투여군, 위약군 전체 환자에서 다음을 기준으로 분석 시,
  - 주기 지속기간(일수)의 중앙값은 스크리닝 15일, C1 71.0~85일, C2 71일로 AChR-Ab 혈청양성/혈청음성에 관계없이 에프가티지모드 투여군과 위약군 간 유사하였음.
  - 주기 지속기간(주수)의 분포 비율은 AChR-Ab 혈청양성 환자에서 C1, C2는 10주차가 대부분 40%이상을 차지하며, 에프가티지모드 투여군과 위약군 간 유사하였으나, 위약군이 10%정도 더 높은 경향나타냄. AChR-Ab 혈청음성 환자에서도 10주차의 비율이 가장 높으나, 주차별로 보다 더 고르게 분포 경향이 있음.

· 치료 중단 시험자의 비율은 AChR-Ab 혈청양성 환자에서 시험 전반적으로 위약군에서 9명(14%)으로 에프가티지모드 투여군에서의 3명(4.6%)보다 높았음. 위약군 치료중단자는 C1에서 8명, C2에서 1명이었고, 에프가티지모드 투여군의 치료중단자는 C1에서 2명, C2에서 1명 이었음. C3 대상자는 모두 치료완료하였음. AChR-Ab 혈청음성 환자에서 전반적으로 위약군 19명 중 1명(5.3%), 에프가티지모드 투여군 19명 중 2명(10.5%)이었으며, 모두 C1에서 중단하였음. C2, C3 대상자는 모두 치료완료하였음. 전체집단 환자에서는 치료중단 시험자 비율은 위약군 83명 중 10명(12.0%)으로 에프가티지모드 투여군 84명 중 5명(6.0%)보다 더 높았으며, 두 투여군 모두 C1에서 주로 중단됨.

· 임상시험 중단자 비율은 AChR-Ab 혈청양성 환자에서 시험 전반적으로 위약군에서 6명(9.4%)으로 에프가티지모드 투여군에서의 2명(3.1%)보다 높았음. 위약군 임상시험 중단자는 C1에서 5명, C2에서 1명이었고, 에프가티지모드 투여군의 임상시험 중단자는 C1에서 1명, C2에서 1명 이었음. C3 대상자는 모두 임상 완료하였음. AChR-Ab 혈청음성 환자에서 전반적으로 위약군 19명 중 1명(5.3%), 에프가티지모드 투여군 19명 중 2명(10.5%)이었으며, 모두 C1에서 중단하였음. C2, C3 대상자는 모두 임상시험 완료하였음. 전체집단 환자에서는 임상시험중단 시험자 비율은 위약군 83명 중 7명(8.4%)으로 에프가티지모드 투여군 84명 중 4명(4.8%)보다 더 높았으며, 두 투여군 모두 C1에서 주로 중단됨.

· 임상시험 나라별 분포는 AChR-Ab 혈청양성 환자 129명 중 폴란드 28명(21.7%), 미국 26명(20.2%), 조지아 18명(14.0%), 세르비아 10명(10.9%), 일본 10명(7.8%) 등의 순이었고, AChR-Ab 혈청음성 환자 19명 중 미국 14명(36.8%), 일본 및 세르비아 각 5명(13.2%), 조지아 4명(10.5%)의 수준이었음. 전체 집단 167명 중 미국 40명(24.0%), 폴란드 30명(18%), 조지아 22명(13.2%), 세르비아 19명(11.4%), 일본 15명(9.0%), 체코 13명(7.8%) 등의 순이었음. 위약군 및 시험약군 배정은 국가별 및 시험기관별로 상이함.

· 분석 방문별 시험대상자 분포 비율은 AChR-Ab 혈청양성 환자에서 C1의 베이스라인부터 C1 16주차까지는 에프가티지모드 투여군과 위약군에서 동등하거나 유사하였으며, 18주차 부터는 위약군이 더 높았음. C2에서 베이스라인은 에프가티지모드 투여군은 78.5%, 위약군 67.2%로 10주차까지 에프가티지모드 투여군 분포 비율이 더 높은 경향이었음. C3에서는 베이스라인 에프가티지모드 7명(10.8%), 위약군 1명(1.6%)로 8주차까지 에프가티지모드 투여군(5명, 7.7%)이 더 높았으며, 위약군 1명이 유지되었음. C3 10주차에서 에프가티지모드 1명(1.5%), 위약군 0명이었음. AChR-Ab 혈청음성 환자 19명에서 C1의 베이스라인부터 C1_10주차까지의 두 투여군간 분석방문시기별 시험대상자 비율은 유사했으며, 이후 주차부터는 에프가티지모드 투여군 비율이 더 높았음. C2에서 베이스라인은 에프가티지모드 투여군은 63.2%, 위약군 73.7%로 12주차까지 분석방문시기별 시험대상자 비율은 위약군이 더 높은 경향이었음. C3에서는 위약군만 2명(10.5%)이 베이스라인~ 8주차까지 유지되었음. 전체 집단에서 두 투여군간 분석방문시기별 시험대상자는 C1에서 유사하였으며, 8주차까지 두 투여군 모두 96% 이상 유지되었으며 이후 45%이하로 감소됨. C2에서 베이스라인은 에프가티지모드 투여군 75%으로 위약군 68.7% 보다 약간 높은 경향이었으나, 이후 비율 유사하였음. C3에서는 베이스라인 에프가티지모드 투여군이 7명(8.3%)으로 위약군 3명(3.6%)보다 높았으며, 8주차까지 비슷한 비율 차이로 유지되었음.

- 임상시험계획서 위반 분석에서 중대한 위반은 전체 167명 중 25명(15.0%)으로 에프가티지모드 투여군은 84명 중 15명(17.9%), 위약군 83명 중 10명(12.0%)이었고, 주요 위반사항은 에프가티지모드 투여군에서는 치료 위반 6명(7.1%)이었고, 위약군은 병용 제외약물 위반이 4명(4.8%)였음.
- 동 임상시험의 분석군별 두 투여군간 시험대상자수는 AChR-Ab 혈청양성/혈청음성 및 전체 집단 조건 하에서 모두 유사하였음 (표 13).

CSR 표13. 각 집단에서 분석 시험대상자 수

	Efgartigimod n	Placebo n	Overall n
Screened			216
Randomized	84	83	167
Safety analysis set			
Overall	84	83	167
AChR-Ab 혈청양성	65	64	129
AChR-Ab 혈청음성	19	19	38
mITT analysis set			
Overall	84	83	167
AChR-Ab 혈청양성	**65**	**64**	**129**
AChR-Ab 혈청음성	19	19	38
Per protocol analysis set			
Overall	69	71	140
AChR-Ab 혈청양성	55	53	108
AChR-Ab 혈청음성	14	18	32

- 환자 기본 정보

Table 14: Patient Demographics (Safety Analysis Set)

	All Patients		AChR-Ab Seropositive		AChR-Ab Seronegative	
	Efgartigimod (N=84)	Placebo (N=83)	Efgartigimod (N=65)	Placebo (N=64)	Efgartigimod (N=19)	Placebo (N=19)
Age (years)						
n	84	83	65	64	19	19
Mean (SD)	45.9 (14.41)	48.2 (14.97)	44.7 (14.97)	49.2 (15.54)	50.2 (11.61)	44.8 (12.63)
Median (min, max)	45.0 (19, 78)	46.0 (19, 81)	43.0 (19, 78)	46.5 (19, 81)	49.0 (28, 75)	43.0 (19, 76)
Age category, n (%)						
18 – <65 years	73 (86.9)	69 (83.1)	57 (87.7)	51 (79.7)	16 (84.2)	18 (94.7)
≥ 65 years	11 (13.1)	14 (16.9)	8 (12.3)	13 (20.3)	3 (15.8)	1 (5.3)
Sex at birth, n (%)						
Female	63 (75.0)	55 (66.3)	46 (70.8)	40 (62.5)	17 (89.5)	15 (78.9)
Male	21 (25.0)	28 (33.7)	19 (29.2)	24 (37.5)	2 (10.5)	4 (21.1)
Race, n (%)						
American Indian or Alaska native	2 (2.4)	0	2 (3.1)	0	0	0
Asian	9 (10.7)	7 (8.4)	7 (10.8)	4 (6.3)	2 (10.5)	3 (15.8)
Black or African American	3 (3.6)	3 (3.6)	1 (1.5)	3 (4.7)	2 (10.5)	0
White	69 (82.1)	72 (86.7)	54 (83.1)	56 (87.5)	15 (78.9)	16 (84.2)
Multiple	1 (1.2)	0	1 (1.5)	0	0	0
Not reported	0	1 (1.2)	0	1 (1.6)	0	0

	All Patients		AChR-Ab Seropositive		AChR-Ab Seronegative	
	Efgartigimod (N=84)	Placebo (N=83)	Efgartigimod (N=65)	Placebo (N=64)	Efgartigimod (N=19)	Placebo (N=19)
Ethnicity, n (%)						
Japanese	8 (9.5)	7 (8.4)	6 (9.2)	4 (6.3)	2 (10.5)	3 (15.8)
Hispanic or Latino	7 (8.3)	2 (2.4)	5 (7.7)	2 (3.1)	2 (10.5)	0
Not Hispanic or Latino	69 (82.1)	73 (88.0)	54 (83.1)	57 (89.1)	15 (78.9)	16 (84.2)
Not reported	0	1 (1.2)	0	1 (1.6)	0	0
Weight (kg)						
n	84	83	65	64	19	19
Mean (SD)	81.80 (27.660)	78.39 (19.176)	81.61 (29.823)	79.51 (19.521)	82.43 (19.101)	74.59 (17.931)
Median (min, max)	76.05 (49.0, 228.7)	74.00 (41.2, 118.1)	74.00 (49.0, 228.7)	74.20 (41.2, 118.1)	80.20 (55.4, 132.0)	72.60 (46.0, 115.0)

Source: Section 14, Tables 14.1.2.1.1, 14.1.2.1.2, 14.1.2.1.3
AChR-Ab=acetylcholine receptor antibody; max=maximum; min=minimum; n=number of patients for whom the observation was reported; N=number of patients in the analysis set; SD=standard deviation

- 안전성 분석군에서 전체 집단의 연령의 중앙값(최소, 최대)는 에프가티지모드 투여군 45.0세(19, 78세), 위약군

46.0세(19, 81세)로 대부분 18세 ~ 65세 미만에 해당했음. 평균 체중도 약 80kg 전후로 유사하였음.

- 주요 환자의 성별은 여성(에프가티지모드 66명; 75.0%, 위약군 55명; 66.3%)이었음.
- 가장 흔한 인종은 백인(에프가티지모드 82.1%, 위약군 86.7%)으로 두 번째로는 아시안이었으며(에프가티지모드 10.7%, 위약군 8.4%)였고, 그 다음이 흑인과 아프리카계 미국인이었음.
- 가장 흔한 민족은 히스페닉이나 라틴계가 아닌 민족(에프가티지모드 82.1%, 위약군 88.0%)이었고, 두 번째로 일본인(에프가티지모드 9.5%, 위약군 8.4%)이었음.
- AChR-Ab 혈청양성 집단의 인구통계는 전체 집단(AChR-Ab 혈청양성 및 혈청음성)과 유사했음.

• 베이스라인 질병 특성 (CSR 표 15)

- 안전성 분석군에서 전체 집단의 진단시점으로부터 시간의 중앙값(최소, 최대)은 두 투여군 간 유사하였으며(에프가티지모드 8.17(0.9, 51.8), 위약군 6.86(0.2, 36.1).
- 스크리닝 시점에서 가장 빈번하게 보고된 MGFA 등급은 Class III-IIIb로 총 167명 중 51명(30.5%)였으며, 안근(ocular muscle) 외의 근육에 중등도의 근육약화와, 모든 등급의 안근 약화에 해당함. MGFA Class III-IIIb 비율은 에프가티지모드 투여군과 위약군이 각각 32.1%, 28.9%로 유사하였고, AChR-Ab 혈청양성 조건에서도 유사한 경향이었음.
- 전체 집단 167명 중, AChR-Ab 혈청양성이 129명(77.2%)이었고, AChR-Ab 혈청음성이 38명(22.8%)이었음. AChR-Ab 혈청양성 환자 또는 AChR-Ab 혈청음성 환자 중 두 투여군 간의 비율은 매우 유사하였음.
- 전체 집단 167명 중, MuSK-Ab 혈청양성이 6명(3.6%)이고, MuSK-Ab 혈청음성이 161명(96.4%)이었음. AChR-Ab 혈청양성 환자는 두 투여군 모두 MuSK-Ab 혈청음성이었고, AChR-Ab 혈청음성 환자에서는 MuSK-Ab 혈청음성에서 두 투여군 비율이 모두 16명(84.2%)로 동일하였고, MuSK-Ab 혈청양성이 두 투여군 모두 각각 3명(15.8%)으로 동일하였음.
- 전체집단에서 베이스라인의 평균 MG-ADL 총 점수(SD)(0~24점)는 9.0점(2.46점)으로 8-9점 환자는 65명(38.9%)이고, 10점 이상은 60명(35.9%)이었음. 평균 QMG 총 점수(SD)(0-39점)는 15.9점(4.80점)이었고, 평균 MGC 총 점수(SD)는 18.5점(5.76점)이었음. 각 평가변수의 기저치는 전체 집단 내 에프가티지모드 투여군과 위약군 간 매우 유사하였고, AChR-Ab 혈청양성 및 혈청음성 집단에서도 두 투여군간 유사하였음. 참고로, MG-ADL 총 점수의 중앙값은 두 치료군 모두 9.0년이었고, QMG 총 점수의 중앙값은 에프가티지모드 17.0년, 위약 16.0년 이었음.

Table 15: Baseline Disease Characteristics (Safety Analysis Set)

	AChR-Ab Seropositive		AChR-Ab Seronegative		Overall		
	Efgartigimod (N=65)	Placebo (N=64)	Efgartigimod (N=19)	Placebo (N=19)	Efgartigimod (N=84)	Placebo (N=83)	Total N=167
Time since diagnosis (years)							
n	65	64	19	19	84	83	167
Mean (SD)	9.68 (8.251)	8.93 (8.214)	11.68 (11.461)	8.50 (5.225)	10.13 (9.038)	8.83 (7.606)	9.48 (8.358)
Median (min, max)	7.36 (1.0, 45.3)	6.15 (0.2, 36.1)	8.81 (0.9, 51.8)	8.26 (1.4, 17.5)	8.17 (0.9, 51.8)	6.86 (0.2, 36.1)	7.36 (0.2, 51.8)
Thymectomy for MG, n (%)							
n (%)	65 (100)	64 (100)	19 (100)	19 (100)	84 (100)	83 (100)	167
No	20 (30.8)	34 (53.1)	5 (26.3)	13 (68.4)	25 (29.8)	47 (56.6)	72 (43.1)
Yes	45 (69.2)	30 (46.9)	14 (73.7)	6 (31.6)	59 (70.2)	36 (43.4)	95 (56.9)
mean (SD) time (years) since thymectomy	10.31 (8.270)	11.56 (8.822)	12.88 (12.584)	6.43 (3.581)	10.92 (9.412)	10.71 (8.372)	10.84 (8.987)
MGFA class at screening, n (%)							
n (%)	65 (100)	64 (100)	19 (100)	19 (100)	84 (100)	83 (100)	167 (100)
Class II – IIa	14 (21.5)	14 (21.9)	2 (10.5)	3 (15.8)	16 (19.0)	17 (20.5)	33 (19.8)
Class II – IIb	14 (21.5)	11 (17.2)	4 (21.1)	3 (15.8)	18 (21.4)	14 (16.9)	32 (19.2)
Class III – IIIa	15 (23.1)	19 (29.7)	5 (26.3)	6 (31.6)	20 (23.8)	25 (30.1)	45 (26.9)
Class III – IIIb	20 (30.8)	17 (26.6)	7 (36.8)	7 (36.8)	27 (32.1)	24 (28.9)	51 (30.5)
Class IV – IVa	1 (1.5)	3 (4.7)	0	0	1 (1.2)	3 (3.6)	4 (2.4)
Class IV – IVb	1 (1.5)	0	1 (5.3)	0	2 (2.4)	0	2 (1.2)
MG-ADL total score							
n	65	64	19	19	84	83	167
Mean (SD)	9.0 (2.48)	8.6 (2.14)	9.7 (3.12)	9.8 (2.51)	9.2 (2.64)	8.8 (2.28)	9.0 (2.46)
Median (min, max)	9.0 (5, 15)	8.0 (5, 16)	8.0 (6, 17)	10.0 (6, 14)	9.0 (5, 17)	9.0 (5, 16)	9.0 (5, 17)
MG-ADL total score category, n (%)							
n (%)	65 (100)	64 (100)	19 (100)	19 (100)	84 (100)	83 (100)	167 (100)
5-7	16 (24.6)	18 (28.1)	4 (21.1)	4 (21.1)	20 (23.8)	22 (26.5)	42 (25.1)
8-9	25 (38.5)	29 (45.3)	6 (31.6)	5 (26.3)	31 (36.9)	34 (41.0)	65 (38.9)
≥10	24 (36.9)	17 (26.6)	9 (47.4)	10 (52.6)	33 (39.3)	27 (32.5)	60 (35.9)
Total QMG score							
n	65	62	19	19	84	81	165
Mean (SD)	16.0 (5.14)	15.2 (4.39)	16.6 (4.62)	16.5 (5.20)	16.2 (5.01)	15.5 (4.59)	15.9 (4.80)
Median (min, max)	16.0 (4, 28)	15.5 (6, 24)	17.0 (8, 25)	16.0 (8, 27)	17.0 (4, 28)	16.0 (6, 27)	16.0 (4, 28)
Total MGC							
n	65	64	19	19	84	83	167
Mean (SD)	18.6 (6.08)	18.1 (5.18)	19.3 (6.18)	19.1 (6.41)	18.8 (6.07)	18.3 (5.46)	18.5 (5.76)
Median (min, max)	19.0 (3, 33)	18.0 (8, 29)	20.0 (10, 32)	20.0 (4, 29)	19.0 (3, 33)	18.0 (4, 29)	19.0 (15.0, 23.0)
Concomitant gMG treatment (actual), n (%)							
n (%)	65 (100)	64 (100)	19 (100)	19 (100)	84 (100)	83 (100)	167 (100)
NSIDs	40 (61.5)	37 (57.8)	11 (57.9)	14 (73.7)	51 (60.7)	51 (61.4)	102 (61.1)
No NSIDs	25 (38.5)	27 (42.2)	8 (42.1)	5 (26.3)	33 (39.3)	32 (38.6)	65 (38.9)
AChR-Ab status (actual), n (%)							
n	65 (100)	64 (100)	19 (100)	19 (100)	84 (100)	83 (100)	167 (100)
Positive	65 (100)	64 (100)	0	0	65 (77.4)	64 (77.1)	129 (77.2)
Negative	0	0	19 (100)	19 (100)	19 (22.6)	19 (22.9)	38 (22.8)
MuSK-Ab status, n (%)							
n	65 (100)	64 (100)	19 (100)	19 (100)	84 (100)	83 (100)	167 (100)
Positive	0	0	3 (15.8)	3 (15.8)	3 (3.6)	3 (3.6)	6 (3.6)
Negative	65 (100)	64 (100)	16 (84.2)	16 (84.2)	81 (96.4)	80 (96.4)	161 (96.4)

Source: Section 14, Tables 14.1.2.2.1, 14.1.2.2.2, 14.1.2.2.3

• 선행요법 및 병용요법

- 임상시험약 첫 투여 전의 전신 중증근무력증(gMG)에 대한 선행요법으로 최소 1개 이상 보고된 환자(100%) 중에서 최소 2개 이상은 93.4%, 최소 3개 이상은 77.2%였음. 선행요법의 개수는 AChR-Ab 관련 집단간 유의한 차이가 없었으며, 투여군 간에도 유사하였음.

  대부분의 환자가 gMG 선행요법으로서 1가지 이상의 NSID를 투여받았으나(71.3%), 약 30%의 환자는 이전에 NSID에 노출 이력 없음. AChR-Ab 혈청양성 환자 39명(30.2%), 및 AChR-Ab 혈청음성 환자는 9명(23.7%)로 NSID에 노출된 이력이 없었음 (CSR TABLE 14.1.2.8.3).

- gMG 병용요법의 범주 내 두 투여군의 비율은 유사하였음. 스테로이드는 에프가티지모드 투여군 60명(71.4%), 위약군 67명(80.7%)이었음. NSID는 에프가티지모드 투여군 51명(60.7%), 위약군 51명(61.4%)이었고, 이중 가장 흔한 azathioprine은 에프가티지모드 투여군 24명(28.6%)이고, 위약군 26명(31.3%) 이었음. AChE 억제제는 에프가티지모드 투여군 71명(84.5%), 위약군 67명(80.7%)이었으며, 그중 가장 흔한 피리그스티그민므롬화물 병용은 에프가티지모드 투여군이 62명(73.8%), 위약군이 62명(74.7%)였음. (CSR TABLE 14.1.2.9.3)

- 이러한 병용 gMG 치료제의 조합은 세 가지 계열 병용투여가 에프가티지모드 투여군과 위약군에서 각각 45.2% vs 45.8%로 가장 높았고, 두 가지 계열 병용투여가 각각 26.2% vs 33.7%, 단일 계열 병용투여가 각각 28.6% vs 18.1%이었음. 두 가지 계열 병용투여에서 스테로이드 + AChE 억제제 병용이 에프가티지모드 투여군과 위약군에서 각각 13.1%, 20.5%로 가장 많았고, 스테로이드 + NSID와 NSID + AChE 억제제는 위약군과 에프가티지모드 투여군 모두 6.0 ~ 7.2%로 유사하였음.

• 치료 순응도 평가

- 각 주기별 임상시험용의약품 치료 순응도(%)는 C1에서 98.4%, C2에서 99.2%이며, 이중 에프가티지모드 투여군과 위약군 간 유의한 차이는 없었음. 제한적인 시험대상자 수의 C3에서는 87.5%이며, 에프가티지모드 투여군과 위약군 간에 18% 정도 차이가 있음. AChR-Ab 혈청 조건에 따른 두 투여군 간 치료순응도에서도 유의한 차이 없었음.

- AChR-Ab 혈청양성/또는 혈청음성 및 전체 집단에서 임상시험용의약품의 전반적 평균 투여횟수는 대략 6.6~7.4 범위로 에프가티지모드 투여군 및 위약군간 차이는 대략 1 이하로 유사한 범위였음. 또한 각 주기별로 투여횟수는 4번 투여가 가장 높았으며, 체중당 투여용량은 9-11 mg/kg가 가장 높은 비율(최소 95%)을 나타냈고, 두 투여군 간 유의한 차이 없었음(CSR 표 14.1.2.11.1, 14.1.2.11.2. 및 14.1.2.11.3.)

4) 유효성 평가변수 및 결과

(1) 일차 평가변수 : AChR-Ab 혈청양성 집단에서 C1 동안 MG-ADL 반응자*의 백분율

* C1 동안 연속 4주 이상 MG-ADL 총 점수가 1회차 주기 베이스라인과 비교하여, 2점 이상 감소하고, 주기의 최종 IMP 투여 후 1주 이내에 최초의 감소가 발생한 AChR-Ab 혈청양성 환자의 백분율

- mITT 분석군에서 C1 동안 AChR-Ab 혈청양성 환자 중 에프가티지모드군(44명[67.7%])에서 위약군(19명[29.7%])과 비교하여 통계적으로 유의하게 높은 비율이 MG-ADL 반응자 기준을 충족했음(OR [95% CI]): 4.951 [2.213, 11.528]) (p<0.0001; 로지스틱 회귀분석)

Table 19: MG-ADL Responders in the AChR-Ab Seropositive Population During Cylcle 1 (mITT Analysis Set)

	에프가티지모드 (N=65)	위약 (N=64)	에프가티지모드 vs 위약[a]	
			오즈비 (95% CI)	P-value[b]
n (%)	44 (67.7)	19 (29.7)	4.951 (2.213, 11.528)	<0.0001

AChR-Ab=acetylcholine receptor antibody; CI=confidence interval; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; mITT=modified intent-to-treat; n=number of patients for whom the observation was reported; N=number of patients in the analysis set

a Exact conditional logistic regression stratified for Japanese/nonJapanese and concomitant gMG treatment, and with cycle baseline MG-ADL total score as covariate.

b The p-value is 2-sided exact.

- PP 분석군에서도 C1 동안 AChR-Ab 혈청양성 환자 중 에프가티지모드군(36명[65.5%])에서 위약군(18명[34.0%])과 비교하여 통계적으로 유의하게 높은 비율이 MG-ADL 반응자 기준을 충족했음(OR [95% CI]): 3.75 [1.585, 9.25]) (p=0.0016; 로지스틱 회귀분석) (CSR 11.4.2.6.)

(2) 이차 평가변수 (mITT 분석군)

① C1 동안 연속 4주 이상 QMG 총점이(C1B와 비교하여) 최소 3점 이상 감소했으며, 주기의 최종 IMP 투여 후 1주 이내에 최초의 감소가 발생한 AChR-Ab 혈청양성 환자(반응자)의 비율은 에프가티지모드군(41명[63.1%])이 위약군(9명[14.1%])보다 통계적으로 유의하게 더 높았음 (OR [95% CI] : 10.842 [4.179, 31.200]; p<0.0001)

② 연속 4주 이상 MG-ADL 총점이 C1B에 비해 최소 2점 이상 감소했으며, 주기의 최종 IMP 투여 후 1주 이내에 최초의 감소가 발생한 전체 집단 내 환자의 비율은 에프가티지모드군(57명[67.9%])이 위약군(31명[37.3%])보다 통계적으로 유의하게 더 높았음. (OR [95% CI] : 3.699 [1.854, 7.578]; p<0.0001)

③ 전체 시험 동안(126일차까지) AChR-Ab 혈청양성 집단의 환자가 시험 진입 베이스라인(study entry baseline, SEB)과 비교하여 MG-ADL 총 점수에서 CMI를 나타내는 시간의 백분율[LS mean(SE)]은 에프가티지모드군 48.714(6.163)이 위약군 26.649(6.316)보다 통계적으로 유의하게 높았음(차이 22.065(5.616), p=0.0001; ANCOVA).

④ AChR-Ab 혈청양성 환자에서 C1B 대비하여 MG-ADL 총 점수를 모니터링 시, Week 4에서 재투여 자격까지의 시간 중앙값을 Kaplan-Meier survival estimates를 통하여 분석 시, 에프가티지모드군이 35일로 위약군 8일 보다 길었으나, 통계적으로 유의하지 않았음(log-rank test; p=0.2604).

⑤ AChR-Ab 혈청양성 집단에서 C1동안 C1B에 비해 연속 4주 이상 MG-ADL 총 점수가 2점 이상 감소했으며, 최초의 감소는 AChR-Ab 혈청양성 환자에서 늦어도 IMP를 1회 또는 최대 2회 투여한 후에 발생한 환자(초기 MG-ADL 반응자)의 백분율은 에프가티지모드군 56.9%이 위약군 25.0% 보다 높았음 (OR [95% CI]: 3.940 [1.766; 9.149]).

Table 20: QMG Responders in the AChR-Ab Seropositive Population During Cylcle 1 (mITT Analysis Set)

	에프가티지모드 (N=65)	위약 (N=64)	에프가티지모드 vs 위약[a]	
			오즈비 (95% CI)	P-value[b]
n (%)	41 (63.1)	9 (14.1)	10.842 (4.179, 31.200)	<0.0001

AChR-Ab=acetylcholine receptor antibody; CI=confidence interval; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; mITT=modified intent-to-treat; n=number of patients for whom the observation was reported; N=number of patients in the analysis set

a Exact conditional logistic regression stratified for Japanese/nonJapanese and concomitant gMG treatment, and with cycle baseline MG-ADL total score as covariate.

b The p-value is 2-sided exact.

Table 21: MG-ADL Responders in the All Population During Cylcle 1 (mITT Analysis Set)

	에프가티지모드 (N=84)	위약 (N=83)	에프가티지모드 vs 위약[a]	
			오즈비 (95% CI)	P-value[b]
n (%)	57 (67.9)	31 (37.3)	3.699 (1.854, 7.578)	<0.0001

CI=confidence interval; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; mITT=modified intent-to-treat; n=number of patients for whom the observation was reported; N=number of patients in the analysis set

a Calculated using exact conditional logistic regression stratified for AChR-Ab serostatus, Japanese/nonJapanese, and concomitant gMG treatment; and with cycle baseline MG-ADL total score as covariate.

b The p-value is 2-sided exact.

Table 22: MG-ADL Total score Clinically Meaningful Improvement Percentage of Time in the AChR-Ab Seropositive Population (mITT Analysis Set)

	에프가티지모드 (N=65)	위약 (N=64)	에프가티지모드 vs 위약[a]	
			Difference	P-value
LS Mean(SE)	48.714 (6.163)	26.649 (6.316)	22.065 (5.616)	0.0001

(95%CI)	(36.517;60.912)	(14.148;39.151)	(10.949; 33.181)	

AChR-Ab=acetylcholine receptor antibody; ANCOVA=analysis of covariance; CI=confidence interval; gMG=generalized myasthenia gravis; LS=least squares; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; mITT=modified intent-to-treat; N=number of patients in the analysis set; SE=standard error

a Calculated using an ANCOVA model with treatment, baseline MG-ADL total score, Japanese/nonJapanese, and concomitant treatment for gMG as the covariates.

Table 23: Time to Qualify for Retreatment in the AChR-Ab Seropositive Population (mITT Analysis Set)

	Patient(%)		Time(Day) to Qualify for Retreatment Since Week 4 Visit			에프가티지모드 vs 위약 P-value[a]
	With Event	Censored	Q1 (95% CI)	Median (95% CI)	Q3 (95% CI)	
에프가티지모드 (N=65)	57 (87.7)	8 (12.3)	18.0 (1.0, 29.0)	35.0 (29.0, 43.0)	71.0 (43.0, 114.0)	0.2604
위약 (N=64)	57 (89.1)	7 (10.9)	1.0	8.0 (1.0; 30.0)	57.0 (34.0; 127.0)	

AChR-Ab=acetylcholine receptor antibody; CI=confidence interval; mITT=modified intent-to-treat; n=number of patients for whom the observation was reported; N=number of patients in the analysis set; Q=quartile

a The p-value was calculated using the log-rank test stratified for Japanese/nonJapanese and concomitant gMG treatment.

(3) 탐색적 평가변수 (mITT 분석군)

① MG-ADL 점수

- 대부분의 MG-ADL 반응자는 2주차에 반응을 시작했음. 에프가티지모드군은 1주차에는 52.3%, 2주차에는 31.8%이었음. 위약군은 1주차 57.9%, 2주차 26.3%였음. MG-ADL 반응자는 6주 이상(MG-ADL 반응자의 88.6%), 8주 이상(56.8%), 12주 이상(34.1%) 반응을 유지하였음.
- MG-ADL 점수 개선은 C2에도 지속되었음. C1 동안 AChR-Ab 혈청양성 MG-ADL 반응자였던 환자들 중에서 두 번째 주기(재치료)를 받고 있는 동안 MG-ADL 반응자는 에프가티지모드군은 29명(90.6%), 위약군은 2명(33.3%)였음. 이때 에프가티지모드군에는 C1에서 MG-ADL 반응자가 아니었던 환자가 21명이 있었고 그 중 19명이 재치료를 받았으며, 19명 중 7명(36.8%)는 C2에서 MG-ADL 반응자였음.

TABLE 14.2.1.22.1 : MG-ADL: OVERVIEW OF MG-ADL RESPONSE/NON-RESPONSE - mITT (AChR-Ab SEROPOSITIVE)

ANALYSIS SET: mITT

	EFGARTIGIMOD (N=65) n	%	PLACEBO (N=64) n	%
CYCLE 1 RESPONDER <a>	44	(67.7)	19	(29.7)
RETREATED <b>	32	(72.7)	6	(31.6)
CYCLE 2 RESPONDER <c>	29	(90.6)	2	(33.3)
RETREATED <d>	5	(17.2)	0	
CYCLE 3 RESPONDER <e>	5	(100)	0	
CYCLE 3 NON-RESPONDER <e>	0		0	
CYCLE 2 NON-RESPONDER <c>	3	(9.4)	4	(66.7)
RETREATED <d>	1	(33.3)	0	
CYCLE 3 RESPONDER <e>	0		0	
CYCLE 3 NON-RESPONDER <e>	1	(100)	0	
CYCLE 1 NON-RESPONDER <a>	21	(32.3)	45	(70.3)
RETREATED <b>	19	(90.5)	37	(82.2)
CYCLE 2 RESPONDER <c>	7	(36.8)	9	(24.3)
RETREATED <d>	1	(14.3)	0	
CYCLE 3 RESPONDER <e>	1	(100)	0	
CYCLE 3 NON-RESPONDER <e>	0		0	
CYCLE 2 NON-RESPONDER <c>	12	(63.2)	28	(75.7)
RETREATED <d>	0		1	(3.6)
CYCLE 3 RESPONDER <e>	0		0	
CYCLE 3 NON-RESPONDER <e>	0		1	(100)

<a> THE DENOMINATOR FOR THE PERCENTAGE CALCULATIONS IS THE TOTAL NUMBER OF PATIENTS PER TREATMENT IN THE mITT ANALYSIS SET.
<b> THE DENOMINATOR FOR THE PERCENTAGE CALCULATIONS IS THE TOTAL NUMBER OF PATIENTS in <a>.
<c> THE DENOMINATOR FOR THE PERCENTAGE CALCULATIONS IS THE TOTAL NUMBER OF PATIENTS in <b>.
<d> THE DENOMINATOR FOR THE PERCENTAGE CALCULATIONS IS THE TOTAL NUMBER OF PATIENTS in <c>.
<e> THE DENOMINATOR FOR THE PERCENTAGE CALCULATIONS IS THE TOTAL NUMBER OF PATIENTS in <d>.

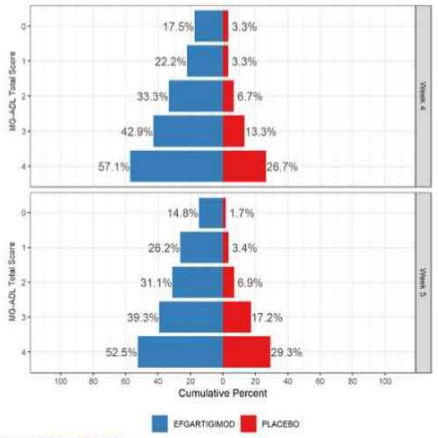
- MG-ADL 총점수의 최대 개선은 C1 동안 4주차에 관찰되었음.
- 환자는 C1동안 MG-ADL 총점수가 최대 10점 개선되었으며, C1 4주차에 에프가티지모드군 위약군대비 개선 역

치가 증가한 환자의 비율이 더 높았음.

- 최소 증상 발현(MSE)(MG-ADL 총점이 0점 또는 1점을 달성)을 C1 동안 어느 시점에서나 도달한 환자의 비율은 에프가티지모드군이 40.0%(26명/65명)이 위약군 11/1%(7명/63명) 보다 더 높았음

▶ MG-ADL

Figure 4: Percentage of Patients With MG-ADL Total Score Actual Values in the AChR-Ab Seropositive Population at Week 4 and Week 5 of Cycle 1 (mITT Analysis Set)



Source: Section 14, Table 14.2.1.10.1

Figure 5: Percentage of MG-ADL Responders During Cycle 1 and Cycle 2 in the AChR-Ab Seropositive Population (mITT Analysis Set)

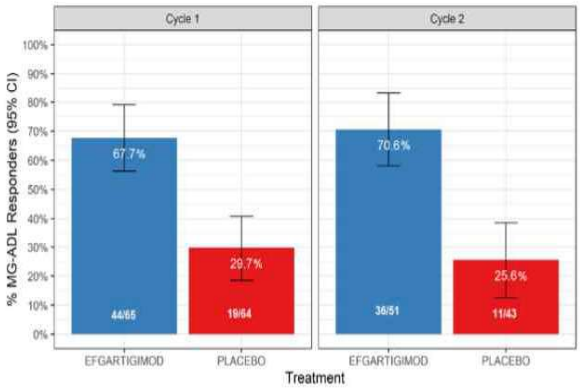
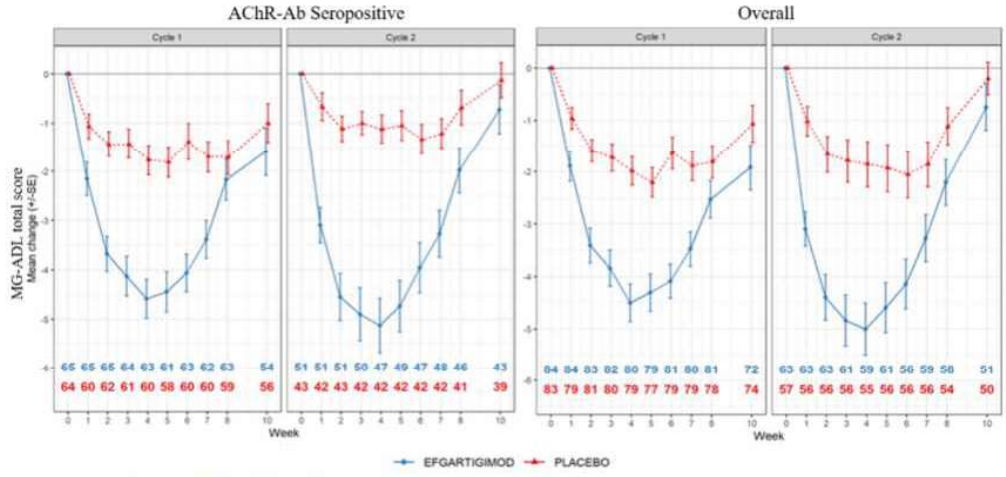


Figure 6: MG-ADL Total Score Mean Change From Cycle Baseline During Cycle 1 and Cycle 2 in the AChR-Ab Seropositive Population and the Overall Population (mITT Analysis Set)



Source: Section 14, Tables 14.2.1.9.3 and 14.2.1.9.4

② QMG 점수

- MG-ADL 경향과 유사하게 나타났음. QMG 점수의 최대 개선은 C1에서 4주차에 관찰되었으며, C2에서 계속되었음. C1 동안 QMG 총 점수가 최대 10점 이상 개선되었으며, C1 주차에 QMG 개선 역치가 증가하는 환자 비율은 에프가티지모드군이 위약군보다 높았음.

③ MGC 점수 ; 0(무증상)~50(최대 중증도), 임상적 유의성(3점 개선)

- AChR-Ab 혈청양성 집단에서 4주차에 MGC 점수의 LS 평균(SE) 변화는 위약군의 -2.871(1.007)에 비해 에프가티지모드 집단에서 -8.913(0.974)이었고, 차이는 통계적으로 유의했음(MMRM 분석; 명목p<0.0001). 집단 간 LS 평균 차이는 1주차부터 7주차까지 통계적으로 유의했음.

④ MG-QoL15r

- 에프가티지모드군의 AChR-Ab 혈청양성 환자는 C1동안 위약군에 비해 MG-QoL15r 총점수에서 통계적으로 유의하게 더 큰 개선을 보였고, 3주, 4주 및 5주차에 위약군과 비교한 에프가티지모드군의 LS 평균 차이는 5점을 초과했음(명목p<0.0001).
- 4주차에 에프가티지모드 집단과 위약군 간의 MG-QoL15r 총점 변화의 차이는 5점으로, 에프가티지모드가 우세

했음.

⑤ EQ-5D-5L

- AChR-Ab 혈청양성 집단에서 4주차에 EQ-5D-5L 시각 아날로그 척도의 평균(SE) 변화는 위약군에서의 4.1(1.64)에 비해 에프가티지모드 집단에서 15.8(2.20)이었음.

(4) AChR-Ab 혈청음성 환자

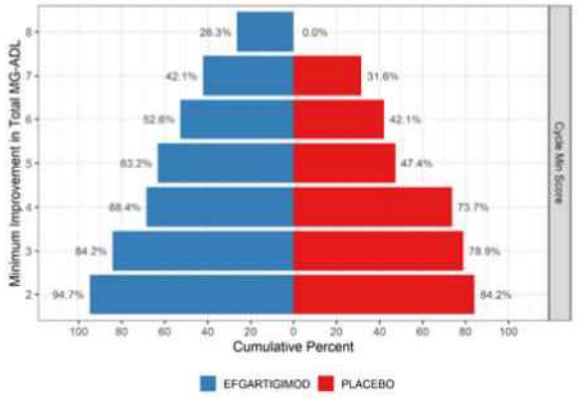
: 해당 임상시험에서 AChR-Ab 혈청음성 환자도 등록될 수 있었으며, 무작위배정 이후 각 투여군 당 19명씩이었음

① MG-ADL 점수

- AChR-Ab 혈청음성 환자에서 C1 동안 MG-ADL 반응자는 통계적으로 유의하지 않았음 [에프가티지모드 13명(68.4%) vs 위약군 12명(63.25%)].

  위약군의 수치는 AChR-Ab 혈청양성 환자보다 높았으며, 이는 위약 효과로 보이며 환자의 제한된 숫자, 혈청 하위군간 인구 및 질병 특성 차이인지 그 사유는 명확하지 않음

Figure 13: Minimum Improvement on the MG-ADL Total Score During Cycle 1 in the AChR-Ab Seronegative Population

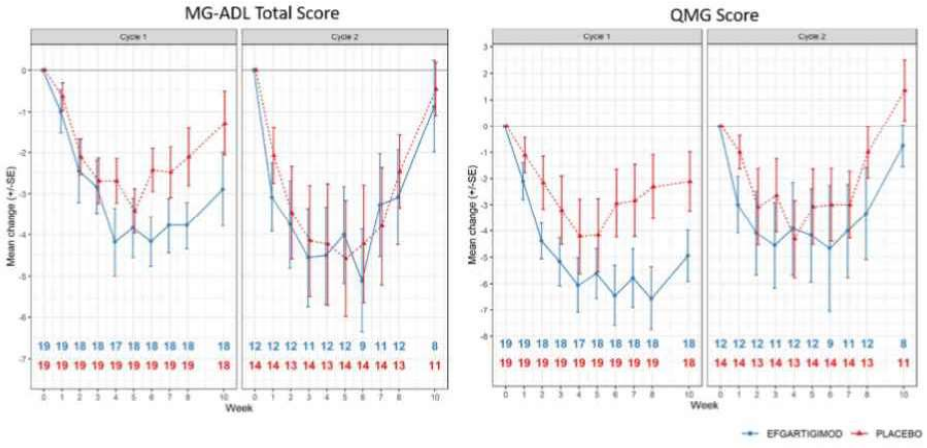


② QMG 점수

- AChR-Ab 혈청음성 환자의 C1 동안 QMG 반응자 비율은 위약군(7명[36.8%])과 비교하여 에프가티지모드군 (10명[52.6%])에서 더 높았음

* 1가지 이상 임상시험 자료 중 ARGX-113-AChR-Ab Seronegative Position Paper 발췌

Figure 1: MG-ADL Total Score and QMG Score Mean Change From Cycle Baseline in AChR-Ab Seronegative Patients – Study ARGX-113-1704 (mITT Analysis Set)



Source: adapted from ARGX-113-1704 CSR Tables 14.2.1.9.1 (MG-ADL) and 14.2.2.8.1 (QMG)

Figure 2: **MGC, MG-QOL15r, and EQ-5D-5L VAS Cycle 1 Mean Change From Baseline in AChR-Ab Seronegative Patients – Study ARGX-113-1704 (mITT Analysis Set)**

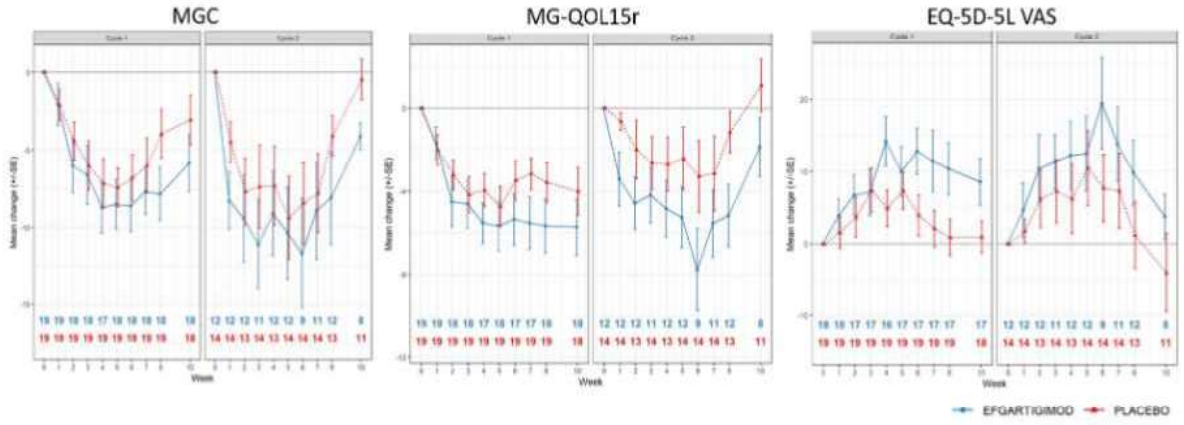
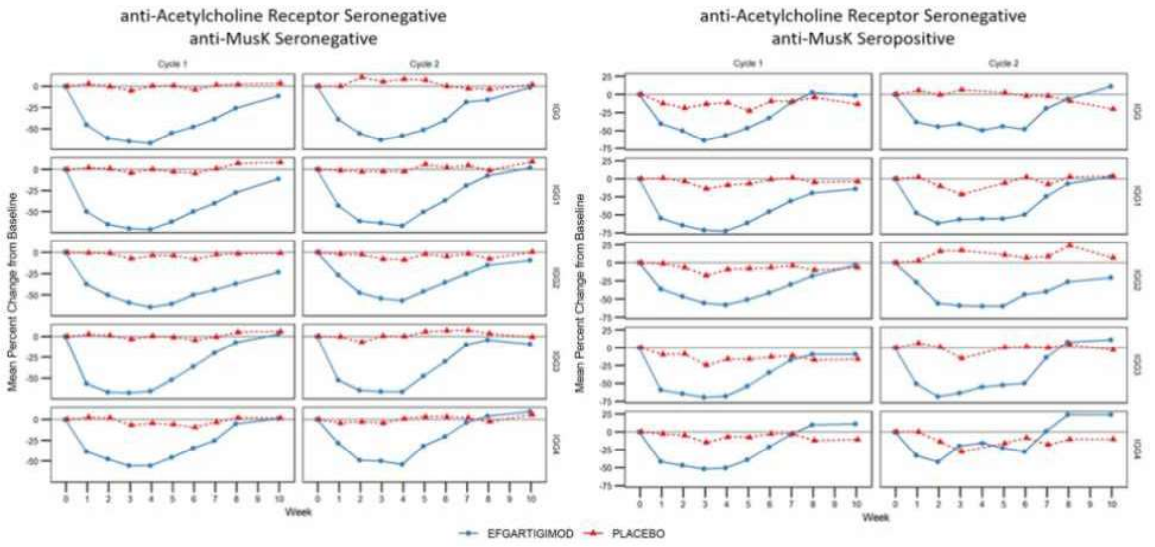


Figure 5: **Mean Percent Change From Baseline in Levels of Total IgG and IgG Subtypes in AChR-Ab Seronegative Patients – Study ARGX-113-1704**



(5) 전체 환자 집단(AChR-Ab 혈청양성/혈청음성 환자)

- (이차 평가변수) C1 동안 MG-ADL 반응자는 AChR-Ab 혈청양성 집단과 동일하게 에프가티지모드군(57명(67.9%)이 위약군(31명(37.3%)보다 통계적으로 유의하게 더 많이 관찰되었음.(OR [95% CI]: 3.699 [1.854, 7.578], p<0.0001; 로지스틱 회귀분석)
- MG-ADL 및 QMG 점수의 베이스라인으로부터의 변화, 효과의 시작, 지속 기간, 규모 및 효과의 반복성은 AChR-Ab 혈청양성 집단의 변화와 유사했으며, MGC 점수 개선도 일치하였음.

(6) 하위 집단 검사

① AChR-Ab 혈청상태(양성/음성), 인종(일본인/비일본인) 및 gMG 병용치료제(NSID/비NSID), 베이스라인 범주(5점~7점/ 8점~9점/ 10점 이상)에서의 MG-ADL 총 점수, 그리고 C1에서 MG-ADL 반응자의 백분율에 대한 치료 주기수의 효과를 평가함.

- 하위집단 분석 결과, AChR-Ab 혈청음성 및 일본인 환자를 제외한 모든 하위집단에서 치료 효과가 일관적이었음. 일부 하위집단은 환자 수가 제한적이므로 해석 주의 요구됨.

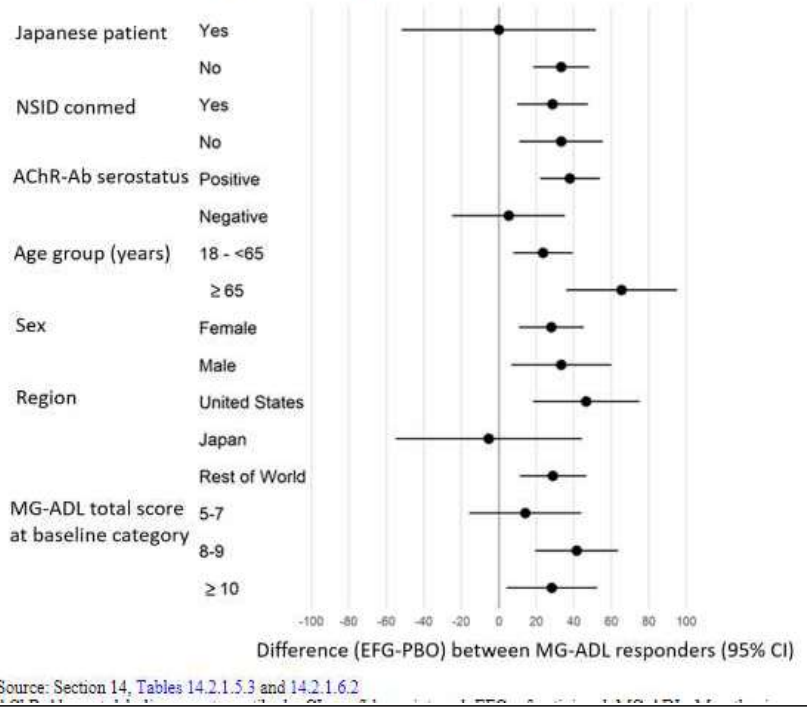
Table 28: MG-ADL Responders During Cycle 1 by Subgroup in the Overall Population

(mITT Analysis Set)	에프가티지모드 (N=84) n(%)	위약 (N=83) n(%)	Difference in Response (95% CI)
일본인	3 (42.9)	3 (42.9)	0.0 (-51.8; 51.8)
비일본인	54 (70.1)	28 (36.8)	33.3 (18.4; 48.2)

인종			
흑인 또는 아프리카계 미국인	3 (100)	1 (33.3)	66.7 (13.3; 100)
아시아인	4 (44.4)	3 (42.9)	1.6 (-47.4; 50.6)
백인	47 (68.1)	26 (36.1)	32.0 (16.4; 47.6)
gMG 병용치료			
NSID	33 (67.3)	19 (38.8)	28.6 (9.6; 47.5)
비NSID	24 (68.6)	12 (35.3)	33.3 (11.0; 55.5)
AChR-Ab 상태			
혈청양성	44 (67.7)	19 (29.7)	38.0 (22.1; 54.0)
혈청음성	13 (68.4)	12 (63.2)	5.3 (-24.9; 35.4)
연령군			
18세 이상 65세 미만	49 (67.1)	30 (43.5)	23.6 (7.7; 39.5)
65세 이상	8 (72.7)	1 (7.1)	65.6 (36.0; 95.2)
성별			
여성	44 (69.8)	23 (41.8)	28.0 (10.7; 45.3)
남성	13 (61.9)	8 (28.6)	33.3 (6.7; 60.0)
지역			
미국	20 (80.0)	5 (33.3)	46.7 (18.1; 75.2)
일본	3 (37.5)	3 (42.9)	-5.4 (-55.0; 44.3)
기타 지역	34 (66.7)	23 (37.7)	29.0 (11.2; 46.7)
베이스라인에서 MG-ALD 범주			
5 - 7	11 (55.0)	9 (40.9)	14.1 (-15.87; 44.05)
8 - 9	22 (71.0)	10 (29.4)	41.6 (19.42; 63.69)
≥ 10	24 (72.7)	12 (44.4)	28.3 (4.15; 52.41)
주기 수			
1 주기	18 (85.7)	18 (69.2)	16.5 (-6.73; 39.69)
2 주기	33 (58.9)	12 (22.2)	36.7 (19.71; 53.71)
3 주기	6 (85.7)	1 (33.3)	52.4 (-6.93; 100)

CSR TABLE 14.2.1.5.3 참고

Figure 14: MG-ADL Responders During Cycle 1 by Subgroup for the Overall Population (mITT Analysis Set)



Source: Section 14, Tables 14.2.1.5.3 and 14.2.1.6.2

② 사후 하위집단 분석 (인구통계정보_흉선 절제술)

- AChR-Ab 혈청양성 집단에서 위약군(46.9%)에 비해 에프가티지모드 치료군에서 흉선절제술(69.2%)의 병력이 있는 환자의 비율이 더 높았음.
- C1 기간 동안 흉선 절제술의 병력이 있거나 없는 환자에서 MG-ADL 반응자의 비율을 사후분석함

모든 AChR-Ab 혈청양성 환자에서 치료군에 관계없이 C1기간 동안 흉선 절제술 병력이 없는 경우 28명(52%)이 MG-ADL 반응을 보였음. 흉선 절제술을 받은 환자 중 35명(47%)의 환자가 MG-ADL 반응자였으며, 이는 치료 효과의 차이가 5%임을 나타내는 것으로 흉선절제술을 받지 않은 환자에게 유리한 결과를 보였음.

- 흉선 절제술의 병력이 없는 환자 중 에프가티지모드 치료군에서 17명(85%)의 환자가 MG-ADL 반응을 보인 반면, 위약군에서는 11명(32%)이 MG-ADL 반응을 보였으며, 이는 53%의 치료 효과를 나타냄. 흉선 절제술의 병력이 있는 환자 중 에프가티지모드 치료군에서 27명(60%)의 환자가 MG-ADL 반응을 보인 반면, 위약군에서는 8명(27%)의 환자가 MG-ADL 반응을 보였으며, 이는 33%의 치료 효과를 나타냄.

MG-ADL 반응자 비율은 이전에 흉선 절제술을 받은 환자에서 더 낮았고, 따라서 흉선절제술을 받은 에프가티지모드 치료군의 환자 비율이 더 높다는 점으로 인해 에프가티지모드가 유리한 것으로 보이지 않았음.

5) 용량/용법/치료기간과 유효성의 관계

(1) 약동학적 평가 (약동학 분석군; 84명)

- 에프가티지모드 10mg/kg를 주입 시 주기별 4주차 시기의 Cmax, Ctrough 관찰 시, 혈청 농도는 경미한 축적을 나타내었음.
- 에프가티지모드 PK 프로파일은 첫 주기와 다른 주기에서 일관적 경향을 나타냄
- 하위 그룹에서 PK 결과는 유사하였으며, 계층화한 일본인/비일본인 또는 NSID/비NSID 간의 PK는 유의한 차이가 없었음. 단, C2 동안에 AChR-Ab 혈청음성 환자에서 AChR-Ab 혈청양성 환자보다 평균 Cmax와 Ctrough가 더 높게 관찰됨. 이는 제한적인 시험대상자 수의 영향일 수 있음

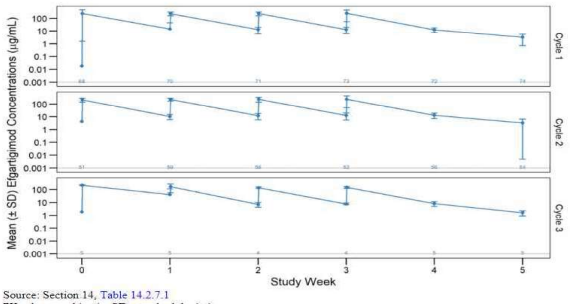
Table 29: Summary of the Efgartigimod Pharmacokinetic Parameters per Cycle, Overall (PK Analysis Set)

Cycle	Parameter	Statistic	First Infusion (Week 0)	Second Infusion (Week 1)	Third Infusion (Week 2)	Fourth Infusion (Week 3)
1	C_{trough} (µg/mL)	n		82	80	81
		mean (SD)	NA	13.9 (28.3)	12.9 (6.47)	12.8 (6.25)
	C_{max} (µg/mL)	n	80	81	80	80
		mean (SD)	242 (230)	235 (73.6)	234 (76.2)	253 (196)
	R_{ac}	n				77
		mean (SD)	NA	NA	NA	1.78 (5.39)
2	C_{trough} (µg/mL)	n	NA	63	61	60
		mean (SD)		10.4 (4.30)	12.3 (6.36)	12.9 (6.88)
	C_{max} (µg/mL)	n	62	63	61	60
		mean (SD)	221 (64.6)	232 (58.5)	242 (91.5)	246 (189)
	R_{ac}	n				59
		mean (SD)	NA	NA	NA	1.20 (1.10)
3	C_{trough} (µg/mL)	n		6	4	5
		mean (SD)	NA	36.4 (69.9)	7.13 (2.91)	7.52 (1.25)
	C_{max} (µg/mL)	n	7	5	5	5
		mean (SD)	226 (21.2)	174 (113)	145 (19.7)	153 (24.5)
	R_{ac}	n				5
		mean (SD)	NA	NA	NA	0.692 (0.110)

Source: Section 14, Table 14.2.7.3

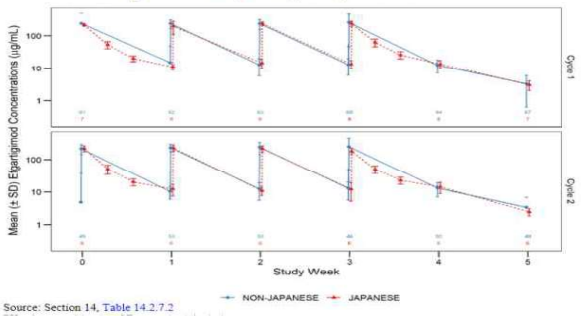
C_{max}=maximum observed serum concentration; C_{trough}=serum concentration observed before the start of infusion at week 1, week 2, and week 3; n=number of patients for whom the observation was reported; NA=not assessable; PK=pharmacokinetics; R_{ac}=accumulation ratio based on C_{max}; SD=standard deviation

Figure 15: Mean (SD) Efgartigimod Serum Concentrations in the Overall Population (PK Analysis Set)



Source: Section 14, Table 14.2.7.1

Figure 16: Mean (SD) Efgartigimod Serum Concentrations by Japanese and NonJapanese Patients (PK Analysis Set)



Source: Section 14, Table 14.2.7.2

Table 31: Summary of the Efgartigimod Pharmacokinetic Parameters by AChR-Ab Status per Cycle (PK Analysis Set)

Cycle	Parameter	Statistic	AChR-Ab Seronegative				AChR-Ab Seropositive			
			First Infusion (Week 0)	Second Infusion (Week 1)	Third Infusion (Week 2)	Fourth Infusion (Week 3)	First Infusion (Week 0)	Second Infusion (Week 1)	Third Infusion (Week 2)	Fourth Infusion (Week 3)
1	C_{trough} (µg/mL)	n		18	18	18		64	62	63
		mean (SD)	NA	12.5 (4.59)	14.8 (7.66)	14.7 (7.73)	NA	14.3 (32.0)	12.3 (6.04)	12.3 (5.72)
	C_{max} (µg/mL)	n	18	19	18	18	62	62	62	62
		mean (SD)	240 (69.5)	260 (86.8)	253 (61.8)	268 (55.7)	243 (260)	228 (68.1)	229 (79.5)	248 (221)
	R_{ac}	n				18				59
		mean (SD)	NA	NA	NA	1.18 (0.318)	NA	NA	NA	1.96 (6.15)
2	C_{trough} (µg/mL)	n		12	12	12		51	49	48
		mean (SD)	NA	13.6 (5.30)	14.9 (8.03)	15.1 (7.49)	NA	9.65 (3.70)	11.7 (5.81)	12.3 (6.69)
	C_{max} (µg/mL)	n	12	12	12	12	50	51	49	48
		mean (SD)	266 (66.6)	273 (64.1)	352 (109)	308 (137)	210 (59.8)	222 (53.2)	215 (62.9)	231 (198)
	R_{ac}	n				12				47
		mean (SD)	NA	NA	NA	1.22 (0.638)	NA	NA	NA	1.20 (1.19)

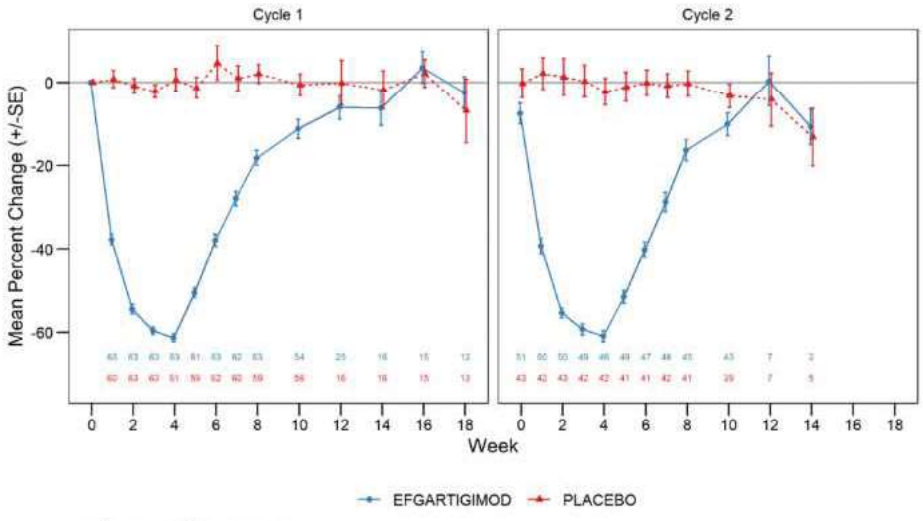
Source: Section 14, Table 14.2.7.4

(2) 약력학적 평가 (mITT 분석군)

- 에프가티지모드 10mg/kg를 주입 시 주기별 4주차 동안, 총 IgG 수준의 베이스라인으로부터 평균 백분율 변화량은 매 주차별 투여 이후에 감소하였고, 최대치로 C1의 4주차에 대략 61% 정도 감소하였음(마지막 투여 1주 후)
- 에프가티지모드 투여로 감소된 총 IgG 수준은 12주차(마지막 투여 9주 후)에서 베이스라인 수준으로 회복되었음
- 에프가티지모드 투여로 인한 IgG subtype과 anti-AChR antibodies 수준도 유사한 결과를 나타내었음. AChR 자가항체 수치의 감소는 마지막 주입 1주 후 최대 평균 57.6% 감소하고 10주차(마지막 주입 7주 후) 베이스라인 수준으로 회복하였음. 시험의 두 번째 주기에서도 비슷한 변화가 관찰되었음.
- 에프가티지모드 투여 시의 약력학적 프로파일은 AChR-Ab 혈청양성 집단과 전체 집단, 일본인과 비일본인 간에 유의한 차이가 없었음 → AChR-Ab 혈청음성 집단?
- 에프가티지모드 투여 시의 첫 번째 주기와 차후 주기 간 약력학적 프로파일은 동등하였음
- anti-MuSK 항체에 대한 데이터는 제한적임; anti-MuSK 항체 혈청양성 환자 6명이 각각의 투여군으로 나누어져 진행되었음.
- 에프가티지모드군에서 MG-ADL 총 점수의 감소는 총 IgG 수준 및 anti-AChR-antibodies의 감소와 일치하였으며, 유사한 시간 경과를 나타냄.

▸ **총 IgG 수준**

Figure 17: Percent Change From Baseline in Total IgG Levels by Cycle in the AChR-Ab Seropositive Population (mITT Analysis Set)



Source: Section 14, Table 14.2.8.2.1

Table 33: Mean (SE) Percent Change From Baseline in Levels of IgG Subtypes at Week 4 (mITT Analysis Set – Efgartigimod)

Percent changes from SEB, %	All Patients				AChR-Ab Seropositive			
	Cycle 1		Cycle 2		Cycle 1		Cycle 2	
	n	Mean (SE)	n	Mean (SE)	n	Mean (SE)	n	Mean (SE)
IgG1	79	-68.3 (0.82)	55	-63.7 (1.69)	62	-67.6 (0.97)	43	-62.1 (1.97)
IgG2	80	-60.4 (1.40)	59	-62.0 (2.06)	63	-59.6 (1.67)	47	-60.5(2.47)
IgG3	80	-63.8 (1.05)	60	-63.9 (1.24)	63	-63.2 (1.23)	47	-61.3 (1.95)
IgG4	80	-52.6 (1.44)	59	-45.7 (3.24)	63	-52.0 (1.74)	47	-44.6 (3.83)

Source: Section 14, Table 14.2.8.2.2

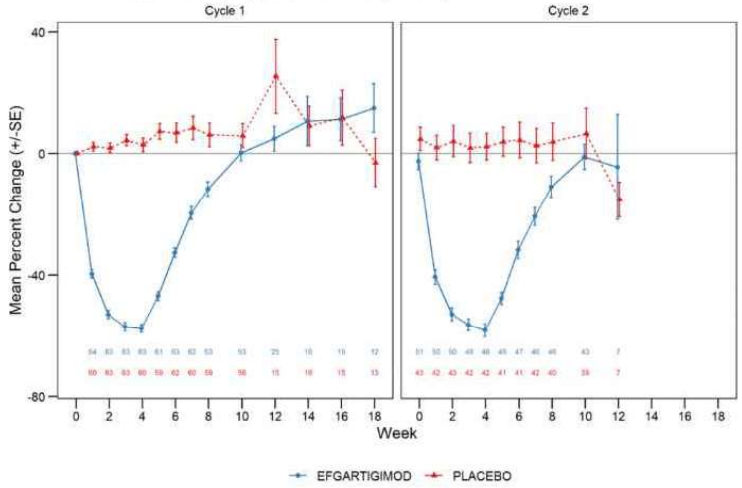
Table 34: Mean (SE) Percent Change From Baseline in Levels of Total IgG and IgG Subtypes at Week 4 by Japanese and NonJapanese Patients in the AChR-Ab Seropositive Population (mITT Analysis Set – Efgartigimod)

Percent changes from SEB, %	Japanese				NonJapanese			
	Cycle 1		Cycle 2		Cycle 1		Cycle 2	
	n	Mean (SE)	n	Mean (SE)	n	Mean (SE)	n	Mean (SE)
Total IgG	6	-61.5 (2.75)	5	-64.5 (5.49)	57	-61.3(0.98)	41	-60.5 (1.32)
IgG1	6	--67.1 (2.50)	2	-64.9 (1.25)	56	-67.6 (1.04)	41	-62.0 (2.06)
IgG2	6	-61.4 (4.41)	5	-64.7 (3.65)	57	-59.4 (1.80)	42	-60.0 (2. 723
IgG3	6	-55.8 (3.05)	5	-64.3 (3.82)	57	-64.0 (1.28)	42	-61.0 (2.14)
IgG4	6	-41.9 (7.63)	5	-51.4 (4.30)	57	-53.1 (1.71)	42	-43.8 (4.24)

Source: Section 14, Table 14.2.8.4.1

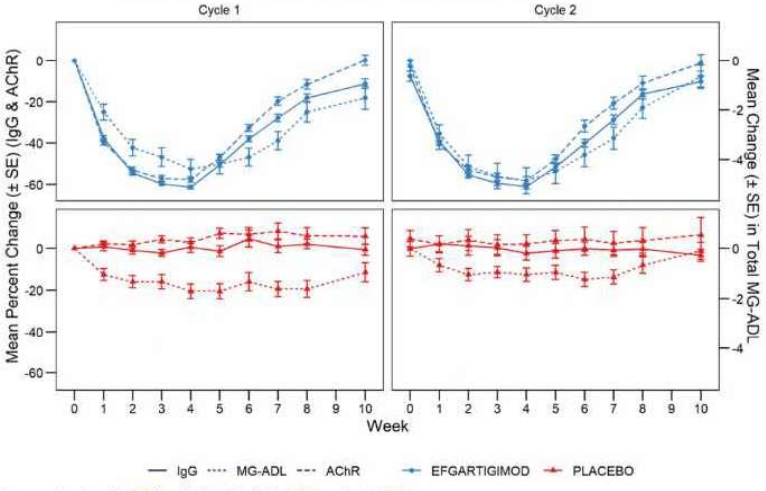
▸ anti-AChR antibodies 수준

Figure 18: Mean Percent Change From Baseline in Levels of Anti-AChR Antibodies Over Time by Cycle (mITT Analysis Set)



▸ Total IgG 및 Anti-AChR Antibodies과 MG-ADL 감소 간의 연관성

Figure 19: Mean MG-ADL Total Score Change and Percent Change From Baseline in Levels of Total IgG and Anti-AChR Antibodies by Cycle in the AChR-Ab Seropositive Population (mITT Analysis Set)



Source: Section 14, Tables 14.2.1.9.1, 14.2.8.2.1, and 14.2.9.2

6) 면역원성(Immunogenicity

(1) 항-약물 항체(Anti-Drug Antibodies) : 유병률(prevalence)과 발생률(incidence)

- ADA 환자 분류, 발생률 및 유병률은 AChR-Ab 혈청양성 집단과 전체 집단에서 유사함.
  베이스라인에서 대부분 ADA 음성(약 85%)이었고, ADA 양성은 전체 집단 중 25명(15.2%)으로 에프가티지모드군 13명(15.7%), 위약군 12명(14.6%)에서 보고됨.
- ADA 발생률은 에프가티지모드군에서 20.5%였고, 위약군에서 7.3%였음.
- ADA 유병율은 에프가티지모드군에서 36.1%였고, 위약군에서 22.0%였음
- ADA 역가(titer)는 낮았으며 에프가티지모드 투여로 유도된 ADA 환자에서 역가 증가는 없었음. 게다가, 첫 주기 동안 치료-유도 ADA 개발된 반응을 가진 모든 환자에서 에프가티지모드 재투여로 인해 ADA 발생율이 증가하지 않았음.

Table 36: Anti-Drug Antibodies to Efgartigimod: Classification, Incidence, and Prevalence in the Overall Population (Safety Analysis Set)(CSR)

	에프가티지모드 (N=84) n(%)	위약 (N=83) n(%)
ADA evaluable patients	83 (98.8)	82 (98.8)
ADA unevaluable patients	1 (1.2)	1 (1.2)
Baseline ADA sample status		
ADA positive	13 (15.7)	12 (14.6)
ADA negative	70 (84.3)	70 (85.4)
ADA patient classification		
ADA positive	**17 (20.5)**	6 (7.3)
Treatment-boosted ADA	0	0
Treatment-induced ADA	**17 (20.5)**	**6 (7.3)**
ADA negative	66 (79.5)	76 (92.7)
Treatment-unaffected ADA	13 (15.7)	12 (14.6)
ADA negative	53 (63.9)	64 (78.0)
Incidence/prevalence		
ADA incidence	**17 (20.5)**	6 (7.3)
ADA prevalence	**30 (36.1)**	18 (22.0)

(2) 중화항체(Neutralizing Antibodies; NAb) : 유병률(prevalence)과 발생률(incidence)

- NAb 환자 분류, 발생률 및 유병률은 AChR-Ab 혈청양성 집단과 전체 집단에서 유사함.
  베이스라인에서 거의 대부분 NAb 음성(약 98.8%)이었고, NAb 양성은 두 투여군 각각에서 2명(1.2%)였음.
- NAb 유병률은 에프가티지모드군에서 8.4%였고, 위약군에서 3.7%였음.
- NAb 발생율은 에프가티지모드군에서 7.2%였고, 위약군에서 3.7%였음.

Table 37: Neutralizing Antibody Subject Classification, Incidence, and Prevalence in the Overall Population (Safety Analysis Set)(CSR)

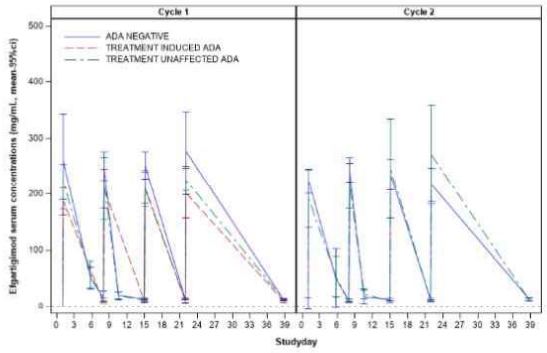
	에프가티지모드 (N=84) n(%)	위약 (N=83) n(%)
NAb evaluable patients	83 (98.8)	82 (98.8)
NAb unevaluable patients	1 (1.2)	1 (1.2)
Baseline NAb sample status		
NAb positive	**1 (1.2)**	1 (1.2)
NAb negative	82 (98.8)	81 (98.8)
NAb patient classification		
NAb positive	6 (7.2)	3 (3.7)
Baseline negative - postbaseline positive	**6 (7.2)**	2 (2.4)
Baseline positive - postbaseline positive	0	1 (1.2)
NAb negative	77 (92.8)	79 (96.3)
Baseline negative - postbaseline positive	76 (91.6)	79 (96.3)
Baseline positive - postbaseline positive	1 (1.2)	0
Incidence/prevalence		

NAb incidence	6 (7.2)	3 (3.7)
NAb prevalence	7 (8.4)	3 (3.7)

(3) 기존 항체, 항-약물항체 및 중화항체가 약동학, 약력학, 유효성 및 안전성 결과에 미치는 영향

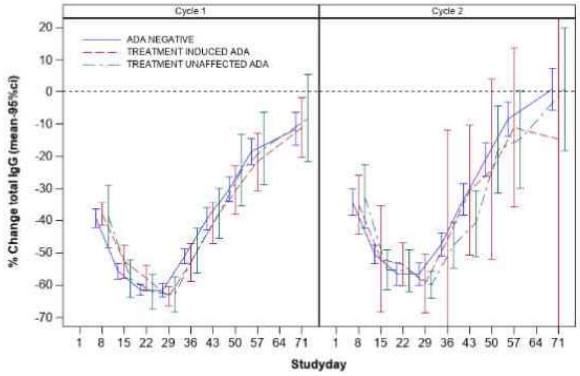
- 평균 에프가티지모드 혈청농도(PK), 베이스라인으로부터의 총 IgG 수준의 백분율 변화(PD), C1에서의 MG-ADl 및 QMG 반응 백분율 변화(유효성), TEAE의 발생율 및 빈도(안전성)을 ADA(treatment-unaffected ADA와 treatment-induced ADA) 및 NAb 분류로 나누어 분석하였음.
- ADA, NAb의 발생율은 낮았으며, 이들이 에프가티지모드의 약동학, 약력학, 유효성 및 안전성에 미치는 영향은 명백하지 않음
- 약동학적 평가에서,
  · treatment-unaffected ADA와 treatment-induced ADA에서의 평균 에프가티지모드 PK는 ADA negative 환자의 평균 PK수치의 신뢰구간 내에 해당하였음. treatment-unaffected ADA와 treatment-induced ADA 환자의 수가 제한적으로 큰 편차를 가진 데이터이므로, 이러한 편차는 명백하지 않은 것으로 판단함
  · NAb positive 환자(Baseline negative - postbaseline positive)의 평균 에프가티지모드 혈청 농도는 NAb negative 환자(Baseline negative - postbaseline positive)와 비교 시 더 낮았음. 그러나 NAb positive 환자의 수가 제한적이므로 신중한 해석 필요함.
- 약력학적 평가에서,
  · 전체 집단에서 C1 및 C2 동안의 Treatment-unaffected ADA 및 treatment-induced ADA 환자와 ADA negative 환자 간 주기 베이스라인으로부터 IgG 수준의 백분율 변화는 차이가 없었음
  · C1 및 C2 동안 NAb positive 환자(Baseline negative - postbaseline positive)와 NAb negative 환자(Baseline negative - postbaseline positive)간 주기 베이스라인으로부터 IgG 수준의 백분율 변화는 차이가 없었음

Figure 11: Efgartigimod Serum Concentrations by ADA Subject Classification by Cycle in ARGX-113-1704 Study



Patients with treatment-induced ADA are not shown for cycle 2 due to the low number of patients (n=4). In cycle 2, nine patients were classified as treatment unaffected and 50 as ADA negative.
Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 CSR, Section 14, Table 14.2.7.5.

Figure 12: Mean Percent Change From Cycle Baseline in Total IgG Levels by ADA Patient Classification by Cycle (Study ARGX-113-1704)



Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 CSR, Section 14, Table 14.2.8.7.2.

- 유효성 평가에서,
  · C1에서 전체 집단의 에프가티지모드군에서 ADA negative 환자의 MG-ADL과 QMG 반응율(67.9% vs 56.6%)은 treatment unaffected ADA(61.5%; MG-ADL, QMG)및 treatment-induced ADA(76.5%; MG-ADL 및 QMG)의 반응율과 유사하였음.
- 안전성 평가에서,
  · 에프가티지모드군에서 17명의 treatment-induced ADA 환자와 13명의 treatment-unaffected ADA 환자에서 과민반응 또는 아나필락시스가 관찰되지 않았음
  · 전체 집단에서 ADA negative 환자와 treatment-unaffected ADA 및 treatment-induced ADA 환자간에 전반적인 안전성 프로파일에서 차이는 나지 않았음. (CSR 14.3.1.11.2.)
- 감염계 SOC 측면에서도 ADA 분류간 차이는 크지 않으나, 비인두염 및 상기도감염의 경우 treatment-induced ADA에서의 비율이 ADA negative보다 현저히 높았음. 다만, treatment-induced ADA 환자 수가 제한적임에 따른 결과일 수 있음.
  · NAb negative 환자에서 MG-ADL과 QMG 반응율(68.4% vs 60.5%)은 NAb positive 환자(baseline negative-postbaseline positive)(66.7%; MG-ADL 및 QMG)의 반응율과 유사하였음.

7) 안전성 평가변수 및 결과 (안전성 분석군)
- 최소 1번이라도 임상시험용의약품을 투여받아 본적이 있는 환자 총 167명(에프가티지모드군 84명, 위약군 83명)을 대상으로 안전성 분석하였음.
- 해당 임상시험의 평균기간(SD)(첫 번째 투여로부터 시험 종료까지의 기간)은 두 투여군 간 유사하였음 (에프가티지모드군 vs 위약군 : 151.5(22.4) vs 151.7(29.6)) → 근거데이터??
- 대부분의 환자가 각 주기에서 4회차까지 주입받았으며, 모든 주기를 통합하여 에프가티지모드를 8번 투여받은 환자가 56명(66.7%)로 가장 높았음.
- 전반적으로 각 치료군의 임상시험용의약품은 최대 3 주기 투여되었음. 주기별 두 투여군간(에프가티지모드군 vs 위약군)의 환자 수는 균형적이었음
  · 1주기까지 투여(21명 vs 26명), 2주기까지 투여(56명 vs 54명), 3주기까지 투여(7명 vs 3명)

Table 39: Number of Infusions by Cycle and All Cycles Combined (Safety Analysis Set)

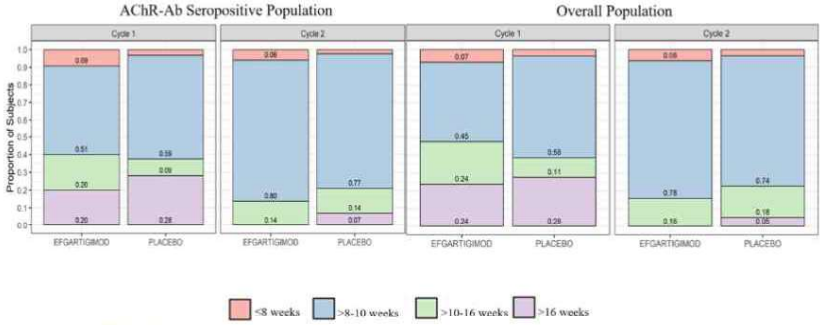
	Efgartigimod (N=84)	Placebo (N=83)
Cycle 1, n (%)	84	83
4	82 (97.6)	78 (94.0)
3	1 (1.2)	3 (3.6)
2	1 (1.2)	1 (1.2)
1	0	1 (1.2)
Cycle 2, n (%)	63	57
4	61 (96.8)	56 (98.2)
3	2 (3.2)	0
2	0	1 (1.8)
Cycle 3, n (%)	7	3
4	5 (71.4)	3 (100)
2	1 (14.3)	0
1	1 (14.3)	0

	Efgartigimod (N=84)	Placebo (N=83)
All cycles combined, n (%)	84	83
12	4 (4.8)	3 (3.6)
11	1 (1.2)	0
10	1 (1.2)	0
8	56 (66.7)	51 (61.4)
7	1 (1.2)	2 (2.4)
5	0	1 (1.2)
4	20 (23.8)	24 (28.9)
2	1 (1.2)	1 (1.2)
1	0	1 (1.2)

Source: Section 14, Table 14.1.2.11.3

- AChR-Ab 혈청양성 집단과 전체집단을 주기 기간(8주, 10주, 16주)으로 나누어 평가 시, AChR-Ab 혈청양성 집단에서 두 투여군 모두 C1에서 100% 임상시험용의약품 투여받았음. C1에서 주기 기간은 대부분은 8주 초과이며, 그 중 8주 초과 ~ 10주까지의 기간에 에프가티지모드군 33명(50.8%), 위약군 38명(59.4%)이 가장 많이 분포하였음. C2 동안 에프가티지모드군 51명(78.5%), 위약군 43명(67.2%)가 임상시험용의약품을 투여받았으며, C2에서 주기 기간도 대부분은 8주 초과이며, 그 중 8주 초과 ~ 10주까지의 기간에 에프가티지모드군 41명(80.4%), 위약군 33명(76.7%)이 가장 많이 분포하였음. 16주 이상 기간의 비율은 C1에 비해 현저히 감소했음. 전체 집단에서도 AChR-Ab 혈청양성 집단과 유사한 분포를 나타냄.

Figure 20: Durations of Cycle 1 and Cycle 2 in the AChR-Ab Seropositive Population and the Overall Population (Safety Analysis Set)



Source: Section 14, Tables 14.1.1.5.1 and 14.1.1.5.3

Table 41: Overview of Treatment-Emergent Adverse Events for the Overall Population (Safety Analysis Set)

	Efgartigimod (N=84)		Placebo (N=83)	
	n(%)	m	n(%)	m
Overall	(N=84)		(N=83)	
≥ 1 TEAE	65 (77.4)	252	70 (84.3)	270
≥ 1 SAE	4 (4.8)	4	7 (8.4)	10
≥ 1 TEAE of CTCAE severity≥ grade 3	9 (10.7)	10	8 (9.6)	12
≥ 1 AESI	39 (46.4)	56	31 (37.3)	42
≥ 1 IRR event	3 (3.6)	3	8 (9.6)	9
≥ 1 TEAE resulting in fatality	0		0	
≥ 1 treatment-related TEAE[a]	26 (31.0)	64	22 (26.5)	54
≥ 1 procedure-related TEAE	1 (1.2)	1	0	
≥ 1 treatment-related SAE	1 (1.2)	1	0	
≥ 1 TEAE for which IMP was discontinued	3 (3.6)	7	3 (3.6)	3
Cycle 1	(N=84)		(N=83)	
≥ 1 TEAE	60 (71.4)	182	64 (77.1)	191
≥ 1 SAE	2 (2.4)	2	5 (6.0)	7
≥ 1 TEAE of CTCAE severity≥ grade 3	6 (7.1)	6	6 (7.2)	9
≥ 1 AESI	28 (33.3)	34	21 (25.3)	25
≥ 1 IRR event	2 (2.4)	2	7 (8.4)	7
≥ 1 TEAE resulting in fatality	0	0	0	0
≥ 1 treatment-related TEAE[a]	23 (27.4)	52	19 (22.9)	41
≥ 1 procedure-related TEAE	1 (1.2)	1	0	0
≥ 1 treatment-related SAE	1 (1.2)	1	0	0
≥ 1 TEAE for which IMP was discontinued	2 (2.4)	6	3 (3.6)	3
Cycle 2	(N=63)		(N=57)	
≥ 1 TEAE	32 (50.8)	62	29 (50.9)	
≥ 1 SAE	2 (3.2)	2	2 (3.5)	
≥ 1 TEAE of CTCAE severity≥ grade 3	4 (6.3)	4	2 (3.5)	
≥ 1 AESI	17 (27.0)	22	11 (19.3)	
≥ 1 IRR event	1 (1.6)	1	1 (1.8)	
≥ 1 TEAE resulting in fatality	0	0	0	
≥ 1 treatment-related TEAE[a]	6 (9.5)	11	6 (10.5)	
≥ 1 procedure-related TEAE	0	0	0	
≥ 1 treatment-related SAE	0	0	0	
≥ 1 TEAE for which IMP was discontinued	1 (1.6)	1	0	
Cycle 3	(N=7)		(N=3)	
≥ 1 TEAE	3 (42.9)	8	2 (66.7)	3
≥ 1 SAE	0	0	0	0
≥ 1 TEAE of CTCAE severity≥ grade 3	0	0	0	0
≥ 1 AESI	0	0	1 (33.3)	1
≥ 1 IRR event	0	0	0	0
≥ 1 TEAE resulting in fatality	0	0	0	0
≥ 1 treatment-related TEAE[a]	1 (143)	1	2 (66.7)	2
≥ 1 procedure-related TEAE	0	0	0	0
≥ 1 treatment-related SAE	0	0	0	0
≥ 1 TEAE for which IMP was discontinued	0	0	0	0

Source: Section 14, Table 14.3.1.1.2
AESI=adverse event of special interest; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; IMP=investigational medicinal product; IRR=infusion-related reaction; m=number of events; n=number of patients for whom the observation was reported; N=number of patients in the analysis set per treatment and per analysis period; SAE=serious adverse event; TEAE=treatment-emergent adverse event.
[a] The causality of the event was determined by the investigator.

(1) 이상사례(TEAE)

- 전체 집단의 TEAE는 에프가티지모드군(66명; 77.4%)에서 252건, 위약군(70명; 84.3%)에서 270건이 보고되었음. TEAE는 위약군에서 에프가티지모드군 보다 더 많이 보고되었음.
- 중증도 등급≥3인 TEAE는 에프가티지모드(9[10.7%])와 위약군(8[9.6%]) 간 유사하였음.
- 두 투여군에서 가장 빈번하게 보고된(각 투여군에서 20% 이상) TEAE의 SOC는 감염(Infection and Infestation)와 신경계 장애, 위장관 장애 및 근골격계 및 결합조직 장애였음.
- PT 수준에서는 가장 빈번하게(각 투여군에서 10% 초과) 보고된 TEAE는 두통, 비인두염, 오심, 설사 및 상기도 감염(URTI)에 해당함.
- 전반적으로 위약군 대비 에프가티지모드군에서 3명 또는 그 이상의 환자에서 보고된 TEAE는 상기도 감염, 요로감염(UTI), 기관지염, 근육통(myalgia) 및 시술 관련 두통(procedural headache)이었음.
- 시술 관련 TEAE는 근육통으로 에프가티지모드군에서만 1명 보고되었음.

Table 42: Common(≥2% in any Group) Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term for the Overall Population (Safety Analysis Set)

	Efgartigimod (N=84)		Placebo (N=83)	
	n (%)	m	n (%)	m
≥1 TEAE	65 (77.4)	252	70 (84.3)	270
Cardiac disorders	2 (2.4)	2	4 (4.8)	5
Atrial fibrillation	0	0	2 (2.4)	2
Eye disorders	7 (8.3)	11	4 (4.8)	7
Blepharospasm	2 (2.4)	3	1 (1.2)	1
Eyelid ptosis	0	0	2 (2.4)	2
Visual impairment	2 (2.4)	3	0	0
Gastrointestinal disorders	19 (22.6)	23	20 (24.1)	40
Abdominal Pain	1 (1.2)	1	3 (3.6)	4
Diarrhoea	6 (7.1)	6	9 (10.8)	14
Nausea	7 (8.3)	7	9 (10.8)	15
Vomiting	2 (2.4)	3	2 (2.4)	2
General disorders and administration site conditions	8 (9.5)	14	13 (15.7)	18
Fatigue	3 (3.6)	6	2 (2.4)	2
Influenza like illness	1 (1.2)	1	2 (2.4)	3
Non-cardiac chest pain	0	0	2 (2.4)	2
Pain	2 (2.4)	2	0	0
Pyrexia	1 (1.2)	1	2 (2.4)	2
Immune system disorders	2 (2.4)	2	0	0
Seasonal allergy	2 (2.4)	2	0	0
Infections and infestations	39 (46.4)	56	31 (37.3)	42
Bronchitis	5 (6.0)	6	2 (2.4)	2
Cystitis	0	0	2 (2.4)	3
Ear infection	2 (2.4)	2	0	0
Influenza	3 (3.6)	3	3 (3.6)	3
Nasopharyngitis	10 (11.9)	12	15 (18.1)	17
Sinusitis	2 (2.4)	2	0	0
Upper respiratory tract infection	9 (10.7)	11	4 (4.8)	5
Urinary tract infection	8 (9.5)	9	4 (4.8)	4
Injury, poisoning and procedural complications	10 (11.9)	17	12 (14.5)	17
Contusion	3 (3.6)	3	2 (2.4)	2
Fall	2 (2.4)	2	1 (1.2)	1
Procedural headache	4 (4.8)	4	1 (1.2)	1

Skin abrasion	2 (2.4)	2	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**17 (20.2)**	**20**	**18 (21.7)**	**23**
Arthralgia	2 (2.4)	2	1 (1.2)	1
Back pain	4 (4.8)	4	4 (4.8)	4
Muscle spasms	1 (1.2)	1	2 (2.4)	2
Myalgia	5 (6.0)	6	1 (1.2)	3
Neck pain	2 (2.4)	2	1 (1.2)	1
Pain in extremity	1 (1.2)	1	3 (3.6)	3
Nervous system disorders	**29 (34.5)**	**62**	**32 (38.6)**	**56**
Dizziness	3 (3.6)	5	5 (6.0)	5
Headache	24 (28.6)	40	23 (27.7)	39
Hypoaesthesia	2 (2.4)	2	0	0
Migraine	2 (2.4)	3	0	0
Myasthenia gravis	3 (3.6)	3	3 (3.6)	3
Paraesthesia	2 (2.4)	2	4 (4.8)	4
Tremor	0	0	2 (2.4)	2
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**7 (8.3)**	**8**	**13 (15.7)**	**15**
Cough	3 (3.6)	3	5 (6.0)	5
Dyspnoea	1 (1.2)	1	2 (2.4)	2
Oropharyngeal pain	3 (3.6)	3	7 (8.4)	7
Skin and subcutaneous tissue disorders	**9 (10.7)**	**9**	**8 (9.6)**	**11**
Pruritus	2 (2.4)	2	1 (1.2)	1
Rash	2 (2.4)	2	2 (2.4)	2
Vascular disorders	**7 (8.3)**	**9**	**6 (7.2)**	**6**
Hypertension	3 (3.6)	4	6 (7.2)	6

m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; n=number of patients for whom the observation was reported; N=number of patients in the analysis set; PT=preferred term; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: Adverse events were coded by SOC and PT using MedDRA Version 23.0 (MAR2020).
Note: Common TEAEs were defined as PTs that occurred in ≥2 patients in either treatment group

- 위약 대비 에프가티지모드군에서 더 많이 보고된 TEAE : 상기도 감염, 요로감염, 기관지염, 귀 감염, 부비동염, 계절성 알레르기, 근육통, 관절통, 목 통증, 시술 관련 두통, 타박상, 낙상, 피부찰과상, 안검경련, 시각장애, 피로, 통증, 두통, 감각저하, 편두통, 가려움증

(2) 약물이상사례(Treatment-Related Adverse Events)

- 임상시험자가 치료와 연관된 것으로 판단한 TEAE를 최소 1가지 이상이 보고된 환자는 에프가티지모드군 26명(31.0%), 위약군에서 22명(26.5%)이었음.
- 가장 빈번하게 보고된(전체 집단 중 어느 투여군에서라도 2명 초과) 약물이상사례

TRAE	에프가티지모드 n(%)	위약 n(%)
두통	10 (11.9%)	10 (12.0%)
오심	3 (3.6%)	5 (6.0%)
시술 후 두통	4 (4.8%)	1 (1.2%)
졸음	1 (1.2%)	3 (3.6%)

- 에프가티지모드군에서만 안검경련(blepharospasm), 피로, 감각 저하(hypoesthesia)이 2명(2.4%)씩 보고됨.

(3) 사망, 기타 중대한 이상반응 및 기타 특별 이상사례 등

- 임상시험에서 사망은 없었으며, 중대한 TEAE는 경증 또는 중등도였음.
- 치료 관련 중대한 이상사례(Treatment-emergent SAEs)는 에프가티지모드 4명(4.8%), 위약군 7명(8.4%)이었음. 2명 이상 보고된 사례는 없었음.
- 시험자가 판단한 치료-연관 SAE는 혈소판 증가증(Thrombocytosis)으로 에프가티지모드군에서 1명이었음.
- 임상시험용의약품 투여중단(discontinuation)으로 이어진 TEAE 빈도는 각각의 투여군에서 3명(3.6%)이었음. 1명을 초과하여 보고된 사례는 없음.
- 임상시험용의약품 투여중단(interruption)으로 이어진 TEAE 빈도는 에프가티지모드군에서 2명(2.4%), 위약군 3

명(3.6%)이었음. 에프가티지모드군에서는 오심, 구토, 요로 감염이 있었고, 위약군에서 오심, 감각이상(paraesthesia), 소양증, 졸음, 무력증, 주입부위 혈관 외 유출(extravasation) 및 고혈압이 보고됨.

- 특별관심 이상사례(AESI)는 에프가티지모드군(39명[46.4%])이 위약군(31명[37.3%])보다 더 높은 비율로 보고됨.

· 가장 빈번하게 보고된(전체 집단의 각 투여군 4% 이상) treatment-emergent AESI는 주로 감염계에 속한 PT였으며, 비인두염을 제외한 모든 AESI는 에프가티지모드군에서 위약군 대비 더 빈번하게 보고됨.

Treatment-emergent AESI	에프가티지모드 n(%)	위약 n(%)
비인두염	10 (11.9%)	15 (18.1%)
상기도 감염	9 (10.7%)	4 (4.8%)
요로 감염	8 (9.5%)	4 (4.8%)
기관지염	5 (6.0%)	2 (2.4%)

· 감염계 AESI는 대부분 경증~중등도에 해당했으며, 중증도 grade≥3의 AESI는 에프가티지모드군에서 인플루엔자(1명), 인두염(1명)으로 총 2명(2.4%)이었고, 위약군은 상기도감염(1명) 총 1명(1.2%)이었음.

· 2명 이상의 환자에서 AESI의 최초 onset까지의 시간의 중앙값(최소, 최대)은 에프가티지모드군은 47.5(4, 138)일, 위약군은 64.0(3, 141)일이었음

(4) 주입 반응(Infusion-Related Reactions; IRR)

- 주입 반응은 주입 48시간 이내에 발생한 과민반응, 아나필락시스양 반응 또는 혈관 외 유출을 포함한 이상사례를 의미함.
- 주입 반응은 에프가티지모드 3명(3.6%), 위약군 8명(9.6%)에서 보고되었으며, 모두 경증이었음. 투여 중단은 위약군에서 소양증으로 인한 1명, 주입부위 혈관 외 유출로 인해 1명 있었음.
- 임상시험용의약품에 대한 과민반응 또는 아나필락시스양 반응으로 보고된 것은 없음.
- 하위분석 결과, gMG 병용치료제 투여가 AESI 빈도에 미치는 영향은 AChR-Ab 혈청양성과 전체집단 모두에서 없었음.

(5) 임상실험실 검사, 혈액검사

- 임상실험실 검사와 혈액학 검사에서의 비정상적인 수치 발생률은 두 투여군 간 유의한 차이는 없었음
- 가장 흔히 보고된 grade≥3의 비정상은 림프구 수 감소이며, 에프가티지모드에서 8명(9.5%), 위약군에서 8명(9.5%)이었음.

(6) 활력징후, 신체검사 및 기타 안전성 관련 검사

- 활력징후에서 유의할 만한 변화가 없었으며, 두 투여군 간 차이 없었음
- 임상적으로 현저한 신체검사 결과는 가진 환자의 수는 두 투여군간 불균형은 없었음
- 심각한 비정상 ECG를 나타낸 환자의 백분율은 두 투여군 간 유사하였음.
- 자살 평가(PHQ-9) 시, 거의 대부분의 환자는 "전혀 아니다"로 조사됨.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 중증근무력증 환자 대상 제3상 장기 단일 투여군 다기관 임상시험 [ARGX-113-1705]

- 해당 임상시험에서 가장 빠른 재치료 시간은 7주였음. 재치료까지의 중앙값은 이전 주기의 초기 투여시점으로부터 약 7-9주였음
- 에프가티지모드에 처음 노출된 환자는 핵심임상시험에서 치료받은 환자에서 관찰된 MG-ADL 및 QMG 점수 개선과 유사한 개선을 나타냄.
- 안전성 프로파일은 핵심임상시험(ARGX-113-1704)에서 관찰된 것과 유사했음(두통, 비인두염, 설사 등). 또한 주기가 반복되면서 TEAE, ADR이 증가하거나 새로 발생한다는 근거는 없었음. 사망사례가 있었으나 에프가티지모드 치료과 연관성은 없는 것으로 평가됨.

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 중증근무력증 환자 대상 제2상 무작위배정, 이중눈가림, 위약-대조 다국가 다기관 임상시험 [ARGX-113-1602] 상단 표 참조

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- ISS, ISE, ISI(Integrated Summary of Immunogenicity) 제출

- 에프가티지모드로 치료받은 모든 gMG 환자에 대한 통합분석 시, AChR-Ab 혈청 양성 집단에서 시간 경과에 따른 효과(MG-ADL 총점 개선)가 나타남.
- 안전성 통합분석에서 건강인 시험대상자에서 양호한 안전성 프로파일을 나타냈음. 또한 gMG 환자에서의 안전성 통합분석 시에도 핵심 임상시험의 안전성 프로파일과 비교 시 눈에 띄는 차이는 나타나지 않았음.

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6)

- 해당 없음 (어떤 국가에서도 시판되지 않았음)

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 에프가티지모드 정맥주입하는 임상시험 성적자료로서, 건강인 대상 1상 임상 1건, 전신 중증근무력증 환자 대상으로 수행한 2상 임상 1건, 핵심 3상 1건 및 공개연장(3차 중간분석 자료)자료 제출 되었음
- 최초 세포주를 사용하여 제조된 제제가 초기 임상시험(1상, 2상)에서 사용되었고, 개선된 세포주를 사용하여 제조된 제제는 핵심 임상시험에서 사용되었음. 각각의 임상시험에서 정맥주입으로 10mg/kg로 투여된 각 임상시험 투여군의 PK 프로파일 비교 시 유사한 범위였음
- 건강인 및 전신 근무력증 환자 간의 에프가티지모드 PK 프로파일은 유사하였으며, 반복투여 시에도 유의한 축적 경향은 없었음. 또한, 일본인 및 비일본인에서의 PK 프로파일도 유사하였음.
- 약력학적으로 에프가티지모드 투여로 인한 총 IgG 수준 감소는 4회 투여 후에 가장 크게 감소하였으며, 마지막 투여후 9주째에는 베이스라인 수준으로 회복하여, 가역적인 변화를 나타내었음. 이는 비임상시험에서 관찰된 IgG 수준 경향과도 유사하였음. 그 외 IgG 하위 수준도 유사한 감소 및 회복 경향을 나타내었으나, IgM, IgA 등은 유의한 변화없었음. 이는 건강인과 환자군 모두 유사한 경향이었음.
- 신장애 환자의 경우 핵심 3상 임상시험의 에프가티지모드 투여군에서 신장애 중증도에 따른 안전성 프로파일 등이 분석되었으며, 경증 환자의 경우 정상 신기능 환자와 유사하였음. 중등도 및 중증환자의 경우 시험대상자 수가 매우 제한적이거나 없었음. 이에 경증 신장애 환자는 용량 조절이 필요하지 않으며, 그 외 중증도는 데이터가 부족함으로 인한 용량설정 필요함. 참고로, RMP에서 부족정보 대상에 중증 및 중등도 신장애 환자 포함됨.
- 간장애 환자에 대한 임상데이터는 없음. 핵심 3상 임상시험에 등록은 가능하였으나 등록된 환자가 없었음. 에프가티지모드는 간으로 대사되지 않고, 간 기능의 잠재적 지표자를 사용한 집단 PK/PD 분석에서 간 장애로 인한 에프가티지모드에 대한 영향은 유의하지 않을 것으로 고찰하였음.
- 핵심 3상 임상시험에서 기존 치료를 안정적으로 유지하고 있는 전신 중증근무력증 환자를 대상으로 7일마다 1회씩, 총 4회를 투여 후 5주간 추적기간을 두어 8주를 1개의 주기로 최대 3주기를 투여하였음. 이때 AChR-Ab 혈청양성인 환자의 비율이 77% 정도이며, 일차 유효성 평가변수인 AChR-Ab 혈청양성인 환자에서 C1 동안 MD-ALD 반응자의 백분율을 분석 시 유효성을 입증하였음. 추가 분석자료로서 제한적인 환자 수의 AChR-Ab 혈청음성 환자군에서일차 평가변수를 분석 시, 위약과 큰 차이가 없었음. 장기 임상시험 및 통합 분석 결과에서도 이 약의 효과는 핵심 임상시험과 유사하게 나타남.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 핵심임상시험에서 ADA 유병률/발병율은 에프가티지모드 투여군 및 위약군에서 유사한 비율로 보고되었음. 중화항체 유병률/발병율은 에프가티지모드 투여군에서 더 높았음. 다만, ADA 및 NAg 발생율이 낮았던 바 에프가티지모드의 약동학, 약력학, 유효성 및 안전성에 미치는 영향은 명백하지 않음.
- 안전성 분석군에서 에프가티지모드군과 위약군간에 AChR-Ab 양성집단과 전체집단으로 분류하여 평가하였음. 위약 대비 에프가티지모드군에서 더 많은 환자(3명 이상)가 보고된 이상사례는 상기도감염, 요로감염, 기관지염, 근육통 및 시술 관련 두통이었음. 특별관심 이상사례는 주로 감염계이며 에프가티지모드군이 위약군보다 약간 더 빈번하게 보고되었으며, 주입 반응의 경우 위약군에서 더 높은 비율로 보고됨. 그 외 임상실험실검사, 혈액검사, 활력징후, 신체검사 및 기타검사(자살 평가)에서 두 투여군간 유의한 차이는 없었음. 장기 임상시험 및 통합 분석 결과에서도 이 약의 안전성 프로파일은 핵심 임상시험과 비교 시 큰 차이는 없었음.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- 기존 국내 중증근무력증 치료제는 AChE 억제제, 스테로이드, 비스테로이드성 면역억제제들이 주로 사용됨. 이 중 국내 에쿨리주맙의 중증 근무력증에 대한 적응증은 취하되었고, 라불리주맙이 허가되어 있음. 최근 보체 활성화 억제 기전의 질루코플란이 허가되었음. 기존의 면역억제제, 코르티코스테로이드제를 장기간 사용 시 중증 부작용의 우려가 있었으며, 에쿨리주맙은 투여 시 수막구균 감염의 발생의 위험으로 치료 전 백신 접종이 필요하였음.
- 신청 품목은 중증 근무력증에 대한 유전자재조합 치료제임. 기존 치료를 받고 있는 AChR 혈청 양성 중증근무력증 환자를 대상으로 연속 4주 동안 주1회 1시간 IV주입 시, 증상 및 삶의 질이 유의하게 개선됨을 입증하였음. 또한, 안전성 데이터에서 내약성 확인되었고, 치료주기가 반복되어도 감염 발생의 빈도가 증가하지 않았음. 위해성 관리계획에서 중대한 감염을 중요한 잠재적 위해성으로 설정하였고, 장기 사용 안전성 등을 부족정보로 설정하여 관리 예정임. 해당 조건의 중증 근무력증 환자에 대해 에프가티지모드는 새로운 기전의 치료제로서 긍정적인 의의가 있음.

6.6. 가교자료

- 희귀의약품으로 가교 대상 아님

* 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 [별표 9] 외국 임상자료 등에 대한 검토 및 가교시험 결정방법

Ⅰ. 대상 제2호 가목

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 항아세틸콜린 수용체(AChR) 항체 양성인 전신 중증 근무력증 환자 치료 시의 표준요법에 대한 부가요법으로 사용에 대한 이 약의 유효성과 안전성을 입증하였음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 FDA VYVGART® (efgartigimod alfa-fcab) injection, for intravenous use, 허가일자 2021.12.17.
- 일본 PMDA Vyvgart for intravenous infusion 400mg Efgartigimod Alfa, 허가일자 2022.1.20.
- 유럽 EMA Vyvgart 20 mg/mL concentrate for solution for infusion, 허가일자 2022.8.10.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목과의 허가사항 비교

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)한독	허가일	25.01.20.
제품명	비브가트주(에프가티지모드알파)	위해성관리계획 번호	v1.3
주성분 및 함량	1바이알(20mL) 중 에프가티지모드알파 400 밀리그램		
효능·효과	항아세틸콜린 수용체(AChR) 항체 양성인 전신 중증 근무력증(gMG) 성인 환자의 치료 시 부가요법		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
-	-	-
2. 중요한 잠재적 위해성		
· 중대한 감염	· 일반적인 의약품 감시활동 · 추가적인 의약품 감시활동	· 첨부문서 · 안전사용보장조치
· 악성 종양		· 안전사용보장조치
3. 중요한 부족정보		
· 임부에서의 사용 · 백신 유효성 및 생백신/약독화 백신 사용에 대한 효과 · 단일 클론 항체와 병용 · 중등증 및 중증 신장애가 있는 환자에서의 사용	· 일반적인 의약품 감시활동 · 추가적인 의약품 감시활동	· 첨부문서 · 안전사용보장조치
· 에프가티지모드 치료의 장기 사용 안전성 · 면역 저하 환자에서의 사용		· 안전사용보장조치