의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2022.05.20.</td><td>접수번호</td><td>20220078256</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">신약(■ 최초, □ 변경)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">(주)사노피-아벤티스코리아</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">엔제이모주(수팀리맙)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">수팀리맙</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">제형 : 용액주사제
함량 : 1 바이알(22 밀리리터) 중 수팀리맙 1100 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="7">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2023.07.12.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>제조원</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">미국(FDA) : 2022.02.04. / 유럽(EMA) : 2022.11.15.</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>첨단제품허가담당관</td><td>허가담당자</td><td>박지혜 심사원, 남주선 연구관, 김남수 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과
바이오의약품품질관리과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 김영은(김지원) 주무관, 도희정 연구관, 장정윤 과장
(기시) 최예진 주무관, 도희정 연구관, 장정윤 과장
(RMP) 서지숙(권도연) 주무관, 김영림 연구관, 안광수(김은주) 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>바이오의약품품질관리과</td><td>GMP
담당자</td><td>김해인 심사원, 이경욱 사무관, 김은주 과장</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

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

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

한랭응집소병(Cold Agglutinin Disease)이 있는 성인 환자의 용혈 치료

○ 용법·용량

지속적인 보체 결핍이 있는 환자에게 최신의 가이드라인에 따라 백신을 접종한다(사용상의 주의사항 4. 일반적 주의 참조).

1. 투여용량 및 투여일정
한랭응집소병 환자에 대한 이 약의 투여용량은 체중에 기반한다. 체중이 39 kg 이상 75 kg 미만인 환자의 경우에 투여용량은 6,500 mg이고, 체중이 75 kg 이상인 환자의 경우에 투여용량은 7,500 mg이다. 첫 2주 동안 매주 정맥 내로 이 약을 투여하고, 그 후 2주마다 투여한다. 이 약은 권장투여 시점 또는 이러한 시점으로부터 2일 이내에 투여한다.

2. 투여방법
이 약은 정맥 내 주입(intravenous infusion) 하여 투여한다. 급속정맥주입(intravenous push or bolus)으로 투여해서는 안 된다.
표 1. 주입 기준표

체중 범위	용량(mg)	필요한 바이알 수	용적	최대 주입 속도
39 kg 이상 ~ 75 kg 미만	6,500	6	130 mL	130 mL/시간*
75 kg 이상	7,500	7	150 mL	150 mL/시간*

*심폐질환 환자는 120분 이상 주입 가능

이 약 투여 중에 이상사례가 발생하는 경우, 의사의 재량으로 주입을 늦추거나 중단할 수 있다. 최초 주입 완료 후 최소 2시간 동안 주입 또는 과민반응의 징후 또는 증상에 대해 환자를 모니터링한다. 주입 완료 후 1시간 동안 주입 및 과민 반응의 징후 또는 증상에 대해 환자를 모니터링한다.

3. 투여를 놓친 경우
투여를 놓친 경우 가능한 한 신속하게 투여한다. 마지막 투여 후 17일을 초과하는 경우, ‘1. 투여 용량 및 투여 일정’에 따라 치료를 재개한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것
이 약의 주성분 또는 구성성분에 과민반응이 있는 자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 감염
이 약은 보체 단백질 C1s에 특이적으로 결합하는 고전적인 보체 경로를 표적으로 하여 보체 단백질 C4의 절단을 방지한다. 렉틴 경로 및 대체 경로는 영향을 받지 않지만, 환자는 중대한 감염, 특히 Neisseria meningitides, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenza와 같은 피막성 세균(encapsulated bacteria)에 의해 유발되는 감염에 대한 감수성이 증가할 수 있다.
한랭응집소병 환자를 대상으로 한 임상시험에서, 이 약을 투여 받은 환자에서 중대한 감염이 보고되었다. 감염의 조기 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링하고, 감염이 의심되는 경우 즉시 환자를 평가한다. 환자에게 이러한 징후 및 증상과 즉각적인 의학적 치료를 받기 위해 취해야 할 조치를 알려야 한다.
활성 전신 감염이 있는 환자에게 이 약을 투여하는 경우, 감염 악화의 징후 및 증상에 대해 면밀히 모니터링한다. 중대한 감염, 만성 전신 감염(예: B형 또는 C형 간염 또는 HIV) 또는 면역저하가 있을 수 있는 환자를 치료할 때는 주의를 기울인다.
2) 과민반응
다른 단백질 제제와 마찬가지로, 이 약의 투여는 아나필락시스를 포함한 과민반응을 초래할 수 있다. 임상시험에서는 이 약을 투여받은 환자에서 과민반응을 경험한 환자가 있었다. 과민반응이 발생하는 경우, 이 약을 중단하고 적절한 치료를 개시한다.
3) 주입관련 반응
이 약을 주입 중 또는 주입 직후에 주입 관련 반응이 발생할 수 있다. 주입 관련 반응에 대해 환자를 모니터링하고, 반응이 발생하면 주입을 중단하고 적절한 의학적 처치를 시작해야 한다.
4) 전신홍반성루푸스
유전성의 전형적 보체 결핍이 있는 사람은 전신홍반성루푸스(systemic lupus erythematosus)에 걸릴 위험이 더 높다. 전신홍반성루푸스 환자는 이 약을 사용한 임상시험에서 제외되었다. 이 약을 투여 받고 있는 환자는 전신홍반성루푸스의 징후

및 증상에 대해 모니터링하고 적절하게 평가해야 한다. 전신홍반성루푸스 환자 또는 전신홍반성루푸스의 징후 및 증상이 발생하는 환자에서 이 약은 신중하게 사용한다.
5) 이 약 중단 후 한랭응집소병 발현 모니터링
이 약 투여를 중단한 후, 헤모글로빈 감소를 동반한 총 빌리루빈 또는 LDH 수치 상승 또는 피로, 호흡 곤란, 두근거림 또는 헤모글로빈뇨와 같은 증상의 재발로 확인되는 용혈의 징후 및 증상에 대해 환자를 면밀히 모니터링한다. 이 약 중단 후 용혈의 징후 및 증상이 발생하는 경우 투여 재시작을 고려한다.

3. 이상사례

1) 임상시험 중 이상사례
CAD 환자에 대한 이 약의 안전성 평가는 주로 제3상 무작위 위약-대조 연구(CADENZA)와 공개 라벨 단일군 연구(CARDINAL)에 참여한 66명의 환자 데이터를 기반으로 했다.
표 1은 CADENZA 및 CARDINAL 연구에서 기관계 분류별로 제시된 이상사례를 설명한다.
표 1. CADENZA 및 CARDINAL 연구의 이상사례

MedDRA 기관계 분류	매우 흔하게		흔하게	
	대표 용어	n (%) (N=66)	대표 용어	n (%) (N=66)
감염 및 기생충 감염	요로 감염	8 (12.1%)	하기도 감염[c]	6 (9%)
	방광염	7 (10.6%)	요로성 패혈증	1 (1.5%)
	상기도 감염[a]	12 (18.1%)	대장균 요로 감염	4 (6.1%)
	비인두염[b]	14 (21.2%)	세균성 요로 감염	3 (4.5%)
	위장염	7 (10.6%)	세균성 방광염	1 (1.5%)
	비염	7 (10.6%)	구강 헤르페스	3 (4.5%)
			단순 포진 바이러스 혈증	1 (1.5%)
			대상 포진	2 (3.0%)
			단순 포진	1 (1.5%)
전신 장애 및 투여 부위 병태			발열[f]	2 (3.0%)
			한랭감[f]	1(1.5%)
			주입 관련 반응 [f]	4 (6.1%)
각종 신경계 장애	두통	14 (21.2%)	조짐[f]	1 (1.5%)
			어지러움[f*]	1 (1.5%)
각종 혈관 장애	고혈압[d]	20 (30.3%)	저혈압[f*]	2 (3.0%)
	청색증 (말단 청색증으로 보고)	13 (19.7%)	스트레스 심근 병증[f]	1(1.5%)
	레이노 현상	7 (10.6%)		

각종 위장관 장애	복통[e] 오심	12 (18.2%) 12 (18.2%)	설사[f] 소화 불량[f] 아프타성 궤양[f]	1(1.5%) 1(1.5%) 1(1.5%)
호흡기, 흉곽 및 종격 장애			흉부 불편감[f*]	1(1.5%)
피부 및 피하 조직 장애			소양증[f*]	1(1.5%)

[a]상기도 감염: 상기도 감염, 기관지염, 바이러스 상기도 감염
[b]비인두염: 비인두염, 인두염
[c]하기도 감염: 클레브시엘라 폐렴, COVID-19 폐렴, 하기도 감염, 바이러스 기도 감염, 기도 감염, 폐렴
[d]고혈압: 고혈압, 혈압 증가, 본태성 고혈압, 고혈압 위기, 백색막 고혈압
[e]복통: 복통, 하복부 통증, 상복부 통증, 복부 압통
[f]주입 관련 반응: 모두 이 약 주입 시작 후 24시간 이내에 발생
*과민 반응을 시사하는 사건이 표1에 포함됨

중대한 감염
CADENZA 및 CARDINAL 연구에 참여한 66명의 환자 중 10명(15.2%)의 환자에서 중대한 감염이 보고되었다. 중대한 감염에는 호흡기 감염[클레브시엘라 폐렴 (n=1), 기도 감염 (n=1), COVID-19 폐렴 (n=1)], 요로 감염 [요로성 패혈증 (n=1), 요로 감염 (n=1), 세균성 요로 감염 (n=1)], 대상포진(n=1)이 포함된다. 이 약은 치명적인 결과를 초래하는 Klebsiella pneumonia의 심각한 감염으로 인해 1명의 환자에서 중단되었다. 다른 치명적인 감염 사례는 보고되지 않았다.
2) 면역원성
모든 치료용 단백질 의약품과 마찬가지로, 이 약에 대하여 잠재적인 면역원성 발생 가능성이 있다. 항체 형성 검출은 분석의 민감도와 특이성에 크게 의존한다. 또한, 분석에서 관찰된 항체(중화항체 포함) 양성 발생률은 분석법, 검체 취급방법, 검체 채취 시점, 병용 약물 및 기저 질환을 포함한 여러 요인의 영향을 받을 수 있다. 이러한 이유로 아래에 기술된 연구의 항체 발생률을 다른 연구 또는 다른 제품의 항체 발생률과 비교하는 것은 오해의 소지가 있을 수 있다.
CARDINAL과 CADENZA 연구의 치료 기간 동안 이 약을 투여 받은 66명의 환자 중 8명(12%)에서 항약물 항체가 발생했다(노출 기간 최대 177주). 치료 기간 동안 이 약의 약동학, 약력학, 안전성 또는 유효성에 대한 항약물 항체의 확인된 임상적으로 유의한 영향은 없었다.

4. 일반적 주의

지속적인 보체 결핍이 있는 환자는 meningococcal 및 streptococcal 백신을 포함하여 최신의 가이드라인에 따라 환자에게 백신을 접종한다. 최신의 가이드라인에 따라 재접종한다.

이 약의 첫 번째 용량 투여 최소 2주 전에 피막성 세균(encapsulated bacteria)에 대한 백신접종 이력이 없는 환자에게 백신을 접종한다. 백신접종을 받지 않은 환자에서 긴급하게 이 약의 투여가 필요한 경우, 가능한 한 빨리 백신을 투여한다. 이 약의 투여를 받는 환자에서 감염 예방을 위한 항생제 예방요법의 유익성 및 위험성은 확립되지 않았다.

5. 상호작용

상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임신

이 약의 임부 사용에 대한 자료는 없다. 임신 중 이 약을 사용하는 것이 안전한지에 관한 결론은 도출할 수 없다.

인간 IgG 항체는 태반 장벽을 통과하는 것으로 알려져 있다. 따라서, 이 약은 모체에서 발달 중인 태아로 전파될 수 있다. 최대 권장 용량에서 인간 AUC의 약 2~3배 노출된 사이노몰거스(cynomolgus) 원숭이에게 이 약을 정맥내 투여했을 때, 기관형성부터 분만까지 유해한 발달 결과의 증거는 없었다.

임신 중 이 약의 투여는 임부에 대한 잠재적 유익성이 태아에 대한 잠재적 위험을 초과하는 경우에만 사용해야 한다.

2) 수유

이 약이 사람 모유로 분비되는지 여부, 모유생성에 미치는 영향 및 모유 수유한 영아에게 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 모체 IgG는 인간 모유에 존재하는 것으로 알려져 있다. 모유 수유 동안 이 약을 사용하는 것이 안전한지에 관한 결론을 도출할 수 없다. 이 약은 모유 수유 중인 아이에 대한 잠재적 이익을 포함하여 산모에 대한 잠재적 유익성이 잠재적 위험을 초과하는 경우에만 모유 수유 동안 사용해야 한다.

3) 수태능

남성 및 여성의 수태에 미치는 영향에 대해서 동물시험에서 평가되지 않았다. 사이노몰거스 원숭이에게 사람 권장 용량의 최대 약 5배에 해당하는 이 약을 노출한 반복 투여 시험에서, 생식 기관에 대한 영향은 관찰되지 않았다.

7. 소아에 대한 투여

소아 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

만 65세 이상의 한랭응집소병 환자에게 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 한랭응집소병에 대한 이 약의 임상시험에 포함된 대다수의 환자(43/66명, 65%)는 만 65세 이상이었다. 보고된 임상시험 결과에서 만 65세 이상 환자와 젊은 환자 간의 반응 차이는 확인되지 않았다.

9. 과량투여시의 처치

1) 증상 및 징후

이 약 과량투여에 대한 정보는 알려져 있지 않다.

2) 과량투여 시 처치

과량투여 발생시 이 약 투여를 중단하고, 면밀한 모니터링이 권장된다.

10. 적용상의 주의

이 약은 단회 투여 용도로 바이알에 용액으로 제공되며 다음과 같이 무균적으로 보건의료전문가가 조제해야 한다.

1) 냉장고에서 이 약을 꺼낸다. 거품을 최소화하기 위해 흔들어서는 안 된다.

2) 투여 전에 바이알에 입자와 변색여부를 육안으로 검사한다. 이 약의 용액은 투명 내지 약간의 유백색이며 무색 내지 옅은 노랑색을 띠는 액체이다. 만일 변색이 관찰되거나 다른 외부 입자가 존재하는 경우에는 투여하지 않아야 한다.

3) 권장 용량에 기반하여 적절한 바이알 수에서 이 약의 계산된 용량을 뽑아낸 뒤 빈 주입백에 추가한다.

4) 투여 전에, 주입 용액이 실온(18° C~25° C)에 도달하도록 놓아둔다. 주입 속도는 용법용량항을 참조한다. 주입 시 환자의 체중에 따라 1~2시간에 걸쳐 투여해야 한다. 0.22㎛ 필터를 통해서만 이 약의 주입 용액을 투여한다. 주입용 워머(Infusion warmer)를 사용할 수 있다.

5) 주입 카테터 및 튜브는 주입 직전에 투여 용액으로 준비하고 주입 완료 직후에 충분한 양(약 20 mL)의 주사용 멸균 식염수로 관류해야 한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 차광을 위해 원래의 용기에 보관한다.

2) 얼리지 않는다.

3) 거품을 최소화하려면 이 약을 흔들지 않아야 한다.

4) 사용하지 않은 용액이 담긴 바이알은 폐기한다.
5) 15° C ~ 25° C에서 16시간 동안 또는 2° C ~ 8° C에서 72시간 동안 화학적 및 물리적 안정성이 확인되었다. 미생물학적 관점에서, 이 약은 즉시 사용해야 한다.
즉시 사용하지 않는 경우, 사용 전 보관 시간과 조건은 사용자의 책임이며 제어되고 검증된 무균 조건에서 바이알 개봉 및 주입 백으로의 풀링이 이루어지지 않는 한 일반적으로 2° C ~ 8° C에서 24시간 이상 또는 상온에서 8시간 이상 보관하지 않는다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 차광을 위해 원래의 용기에 보관한다.
2) 얼리지 않는다.
3) 거품을 최소화하려면 이 약을 흔들지 않아야 한다.
4) 사용하지 않은 용액이 담긴 바이알은 폐기한다.
5) 15° C ~ 25° C에서 16시간 동안 또는 2° C ~ 8° C에서 72시간 동안 화학적 및 물리적 안정성이 확인되었다. 미생물학적 관점에서, 이 약은 즉시 사용해야 한다.
즉시 사용하지 않는 경우, 사용 전 보관 시간과 조건은 사용자의 책임이며 제어되고 검증된 무균 조건에서 바이알 개봉 및 주입 백으로의 풀링이 이루어지지 않는 한 일반적으로 2° C ~ 8° C에서 24시간 이상 또는 상온에서 8시간 이상 보관하지 않는다.

12. 전문가를 위한 정보
1) 약력학적 정보
이 약의 첫 주입 종료 시까지 즉각적이고 90%를 초과하는 보체경로 억제가 관찰되었으며, 이러한 억제는 100 mcg/mL를 초과하는 이 약의 농도에서 한랭응집소병이 있는 모든 환자에서 전체 26주 투여 기간 동안 지속되었다. 보체단백질 C4 수치는 이 약의 첫 투여 후 1주일 이내에 한랭응집소병 환자에서 정상 수치(0.2g/L)로 회복되었다. 이 약 투여 시작 후 고전 보체 경로 억제는 빌리루빈 정상화, LDH 감소, 합토글로빈 증가, 망상적혈구 감소에 의해 입증되는 바와 같이 급속한 용혈 억제를 초래했다.
이 약의 첫 투여 후, 헤모글로빈의 급속한 >1 g/dL 증가와 연관된 빌리루빈의 근접 정상화가 관찰되었으며, 이는 보체 경로 억제의 효과를 입증한다. 한랭응집소병 환자에서의 약력학 반응의 정도 및 지속기간은 이 약에 대해 노출 의존적이었다.
2) 약동학적 정보
이 약의 약동학은 24명의 환자(CARDINAL 연구) 및 22명의 환자(CADENZA 연구)에서 규명되었다. 여기에는 6,500 mg을 투여 받은 34명의 환자 및 7,500 mg을 투여

받은 12명의 환자가 포함되었고, 정맥 내 주입 후 7일 후 부하 용량을 투여 받고, 이후 26주 동안 2주마다 유지 용량이 이어졌다. 제안된 투여 용법의 시험 상태에서의 총 노출은 표 2에 제시되어 있다.

표 2. 이 약의 평균(SD) 항정상태 노출 매개변수

시험	용량(mg)	C_{min}(μg/mL)*	AUC_{SS}(μg · h/mL)*
CARDINAL	6,500 (n=17)	1562 (878)	751276 (324039)
평균(SD)	7,500 (n=7)	1031 (733)	550913 (277222)
CADENZA	6,500 (n=17)	1604 (569)	774183 (199415)
평균(SD)	7,500 (n=5)	1287 (928)	631063 (349816)

* Abbreviations: AUC_{ss}= 항정 상태에 도달한 후 2회 연속 투여 사이의 곡선 아래 면적; C_{min}= 다음 용량 투여 전 1시간으로 정의된 항정 상태에서의 최저 농도

항정상태는 이 약의 투여 시작 후 7주 이내에 도달했으며, 축적비는 2 미만이었다.

분포

한랭응집소병 환자에서 중심 및 말초구획의 항정상태 분포용적은 약 5.8 L였다.

대사

이 약은 단백질이다. 항체는 일반적으로 작은 펩티드 및 개별 아미노산으로의 분해 과정을 통해 대사되는 것으로 예상된다.

배설

이 약의 말단 소실 반감기($t_{1/2\beta}$)는 21일이었다.

직선성/비직선성

단회 투여 후, 이 약의 청소율은 30 mg/kg(약 2 g) 미만의 용량에서 급격한 초기 감소를 보였으며, 이는 60~100 mg/kg에서 용량과 무관하게 되었다.

약동학/약력학 관계

100 μg/mL를 초과하는 이 약의 농도는 최대 보체 경로 억제를 초래했다. 제안된 투여 용법은 Hgb, 빌리루빈, 총 C4 수치에 대한 영향을 최대화하기 위해 항정상태에서 적절한 이 약의 노출을 제공했다. Hgb, C4, 빌리루빈에 대한 반수 최대 효과(EC_{50}또는 IC_{50})에 대해 항정상태에서 추정된 최소 농도는 유사하여, 86~369 μg/mL 범위였다.

특수집단

성별, 연령, 민족, 간 장애 또는 신장 장애에 기반한 이 약의 약동학적 정보에서 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

모집단 약동학 분석은 체중 및 민족(일본인 대 비일본인)이 이 약의 약동학에 영향을 미쳤음을 보여주었다. 체중이 더 높은 시험대상자에서 더 낮은 노출이 관찰되었다. 약동학에 대한 체중의 영향은 체중에 따라 층화된 권장 용량 요법에 통합되었다. 일본인 시험대상자에서 비일본인 시험대상자에 비해 더 높은 노출(38%~44%)이

관찰되었지만, 그 차이는 임상적으로 유의하지 않았다.

3) 임상시험 정보

2건의 6개월 간 임상시험에서 한랭응집소병 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성을 평가했다.

- 한랭응집소병 환자를 대상으로 한 단일군 임상시험(CARDINAL 연구)
- 한랭응집소병 환자를 대상으로 한 위약 대조 임상시험(CADENZA 연구)

6개월 투여 기간 완료 후, 두 시험의 환자들은 추가 12개월 동안 장기 안전성 및 반응 연장 단계에서 이 약을 계속 투여받았다.

두 임상시험 모두 만성 용혈, 다중특이적 직접항글로불린검사(direct antiglobulin test, DAT), C3d에 특이적인 단일특이적 DAT, 4° C에서의 한랭응집소 역가 ≥64, IgG DAT ≤1+에 근거하여 한랭응집소병 진단이 확인된 환자를 포함했다. 감염, 류마티스 질환 또는 활동성 현성 혈액암에 의한 이차성 한랭응집소병 환자는 임상시험에서 제외되었다. CARDINAL 연구에 등록된 환자는 연구 등록 전 6개월 이내에 최소 1회의 수혈 이력이 있었다. CADENZA 연구의 환자는 연구 등록 전 6개월 이내에 수혈 이력이 없었거나, 12개월 이내에 1회를 초과하는 수혈 이력이 없었다. 저등급 림프구증식 질환의 병력 또는 동반이 있는 환자가 시험에 포함되었다. 시험 모집단의 주요 베이스라인 특성은 아래 표 3에 요약되어 있다.

표 3. CARDINAL 연구 및 CADENZA 연구에 포함된 환자의 베이스라인 특성

매개변수	통계	CARDINAL	CADENZA	
		이 약 N=24	위약 N=20	이 약 N=22
연령	평균 최소, 최대	71.3 55, 85	68.2 51, 83	65.3 46, 88
헤모글로빈	평균, g/dL	8.59	9.33	9.15
빌리루빈(총)*	μmol/L	53.26 (2.6 × ULN†)	35.778 (1.75 X ULN)	41.175 (2 X ULN)
LDH†	평균 U/L	438.13	380.8	421.5
수혈 이력 지난 6개월 이내 지난 12개월 이내	평균 수혈 횟수(범위)	3.2 (1, 19) 4.8 (1, 23)	NC NC	0 1.5 (1, 2)
FACIT†-fatigue 척도	평균	32.5	32.99	31.67

*길버트 증후군에 대한 검사 결과가 양성이거나 없는 환자를 제외한 빌리루빈 데이터의 경우 CARDINAL에서 N=21; CADENZA에서 위약 N=18 및 이 약 N= 20

†ULN: Upper limit of normal, LDH: Lactate dehydrogenase, FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT-Fatigue is measured on a scale of 0 (worst fatigue) to 52 (no fatigue)

CARDINAL 연구

24명의 환자가 제0일, 제7일, 그리고 이후 제25주까지 14일마다 약 60분에 걸쳐 정맥 내 6,500 mg 또는 7,500 mg(체중에 기반)의 이 약을 투여 받았다.

유효성은 투여 평가 시점에 베이스라인 대비 Hgb 수치 ≥2 g/dL 또는 Hgb 수치 ≥ 12 g/dL 증가(제23, 25, 26주의 평균값), 제5주부터 제26주까지 수혈 없음, 제5주부터 제26주까지 임상시험 계획서에 따라 허용되는 범위를 초과하는 한랭응집소병에 대한 치료 없음을 충족한 환자의 비율에 기반했다. 삶의 질 변화는 주요 이차 평가변수로서 FACIT-fatigue 점수의 베이스라인 대비 평균 변화로 평가했다. 수집된 근거 유효성 자료에는 5주 투여 후 수혈 사용이 포함되었다.

한랭응집소병 환자에서의 용혈 억제에 대한 이 약의 유효성은 아래 표에 기술된 바와 같다.

표 4. CARDINAL 연구에서 한랭응집소병 환자의 유효성 결과

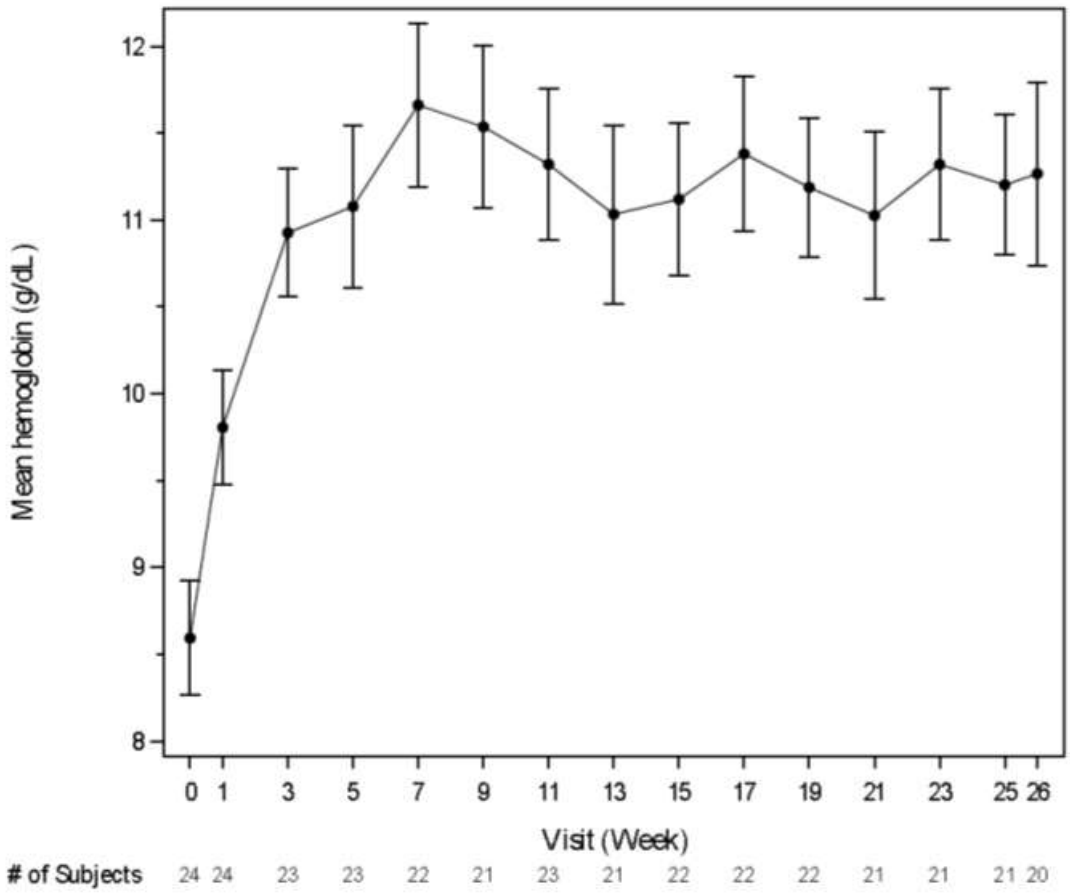
매개변수	통계	이 약 N=24
반응자[a]	n (%)	13 (54)
헤모글로빈 수치 ≥12 g/dL 또는 헤모글로빈 수치 증가 ≥2 g/dL	n (%)	15 (63)
헤모글로빈 수치 ≥12 g/dL	n (%)	9 (38)
헤모글로빈 수치 증가 ≥2 g/dL	n (%)	15 (63)
제5주부터 제26주까지 수혈을 받지 않은 환자(수혈 회피)	n (%)	17 (71)
5주차부터 26주차까지 프로토콜에서 금지된 CAD 약물치료[*]를 받지 않은 환자	n (%)	22 (92)

[a]반응자 정의: 5주부터 26주까지 수혈을 받지 않고, 5주차부터 26주차까지 프로토콜에 따라 허용된 것 이상으로 CAD에 대한 치료를 하지 않고, 치료 평가 시점(23주, 25주 및 26주의 평균값)에 헤모글로빈 수치가 기준선에서 ≥2g/dL 증가 또는 헤모글로빈 수치가 ≥12g/dL인 환자

[*]금지된 치료요법에는 리툭시맙 단독 또는 세포독성제와의 병용요법 포함.

CARDINAL 연구에서, 평균 헤모글로빈 수치 1.21 g/dL 및 2.29 g/dL의 증가가 각각 제1주 및 제3주에 관찰되었다. 베이스라인 대비 헤모글로빈 수치의 평균 증가는 제3주부터 모든 시점에서 >2 g/dL였다. 투여 평가 시점에 18/24명(75%)의 환자가 임상적으로 유의한 헤모글로빈 증가(>1g/dL)를 경험했다. 시험에 참여한 환자 중 대다수는 빈혈 증상(피로, 쇠약, 숨참, 두근거림, 흉통)이 베이스라인과 비교하여 개선되었다고 보고했다.

그림 1. CARDINAL 시험: 방문별 평균 헤모글로빈(g/dL) (±SE) 도표



투여 평가 시점에서, 베이스라인 대비 38.18 μmol/L의 평균 빌리루빈 감소가 환자들에서 보고되었다. 첫 번째 베이스라인 후 평가(제1주)에서 빌리루빈 감소가 관찰되었으며, 평균 빌리루빈 수치는 두 번째 베이스라인 평가(제3주)부터 투여 평가 시점까지 정상치 상한 미만으로 유지되었다.

건강 관련 삶의 질

평균 FACIT-fatigue 점수의 증가는 제1주부터 시작하여 제5주까지 계속 관찰되었으며, 이후 투여 평가 시점까지 유지되었다. 6개월 시점에서, CARDINAL 연구의 환자들은 평균 FACIT-fatigue 점수 44.26점을 보고했으며 베이스라인 대비 평균 10.85점 증가를 보고했다.

제1주 이후, 환자들은 피로 감소를 보고했다. 전체 환자들은 이 약 제1주 종료 시 FACIT-fatigue 점수의 7.24점 증가에 해당하는 임상적으로 의미 있는 개선을 보고했다. FACIT-fatigue 점수의 변화는 헤모글로빈 변화와 강한 상관관계가 있었다.

CADENZA 연구

42명의 환자가 무작위 배정되어 제0일, 제7일에, 그리고 이후 제25주까지 14일마다 (n=22) 6,500 mg 또는 7,500 mg(체중에 기반)의 이 약을 정맥 내로 투여 받거나 (n=22) 또는 위약(n=20)을 투여 받았다.

유효성은 투여 평가 시점에서 베이스라인 대비 ≥1.5 g/dL의 Hgb 수치 증가(23, 25, 26주차의 평균 값), 제5주부터 제26주까지 수혈 없음, 제5주부터 제26주까지 임상시험 계획서에 따라 허용되는 범위를 초과하는 CAD에 대한 치료 없음의 기준을 충족한 환자의 비율에 기반했다. 유효성은 Hgb, 총 빌리루빈의 베이스라인 대비 평균 변화를 포함한 용혈의 실험실 척도 등에 대한 이 약의 영향에 기반하여 평가되었다. 삶의 질 변화는 주요 이차 평가변수로서 FACIT-fatigue 점수의 베이스라인 대비 평균 변화로 평가했다. 수집된 근거 유효성 자료에는 5주 투여 후 수혈 사용이 포함되었다.

투여 평가 시점(treatment assessment timepoint, TAT)에서 이 약을 투여받은 22명의 환자 중 16명(72.7%; 95% CI: 49.8% ~ 89.3%)과 20명의 환자 중 3명(15.0%; 95% CI: 3.2% ~ 37.9%)이 베이스라인 대비 ≥1.5 g/dL(제23, 25, 26주차의 평균 값)의 Hgb 수치 증가를 보였고, 제5주부터 제26주까지 임상시험 계획서에 따라 허용되는 범위를 초과하는 한랭응집소병에 대한 수혈은 없었다. 한랭응집소병 환자에서의 용혈 억제에 대한 이 약의 유효성은 아래 표에 기술된 바와 같다.

표 5. CADENZA 연구에서 한랭응집소병 환자의 유효성 결과

매개변수	통계	위약 N=20	이 약 N=22	투여 효과
반응자[a]	n (%)	3 (15)	16 (72.7)	58.78 (34.6, 82.96)[b]
	p-value:			<0.001
헤모글로빈	베이스라인 대비 평균 변화 (LS[+] Mean), g/dL	0.09	2.66	2.56
	LS Mean의 95% CI			(1.75, 3.38)
	p-value:			<0.001
베이스라인에서 평균 변화가 있는 환자: 1.5 g/dL 이상	n (%)	3 (15)	16 (72.7)	NC
제5주부터 제26주까지 수혈을 받지 않은 환자(수혈 회피)	n (%)	16 (80)	18 (81.8)	NC
5주차부터 26주차까지 프로토콜에서 금지된 CAD 약물치료[c]를 받지 않은 환자	n (%)	20 (100)	19 (86.4)	NC

[a]반응자 정의: 5주부터 26주까지 수혈을 받지 않고, 5주차부터 26주차까지 프로토콜에 따라 허용된 것 이상으로 CAD에 대한 치료를 하지 않고, 치료 평가 시점(23주, 25주 및 26주의 평균값)에 헤모글로빈 수치가 기준선에서 ≥1.5 g/dL 증가한 환자

[b]Mantel-Haenszel stratum-weighted estimator의 비율차는 95% CI로 Sato variance

estimator를 사용하여 계산됨. 계층화 요인은 기준선 헤모글로빈(< 중앙값 vs ≥ 중앙값) 및 지리적 위치(아시아/기타, 북미 및 유럽).

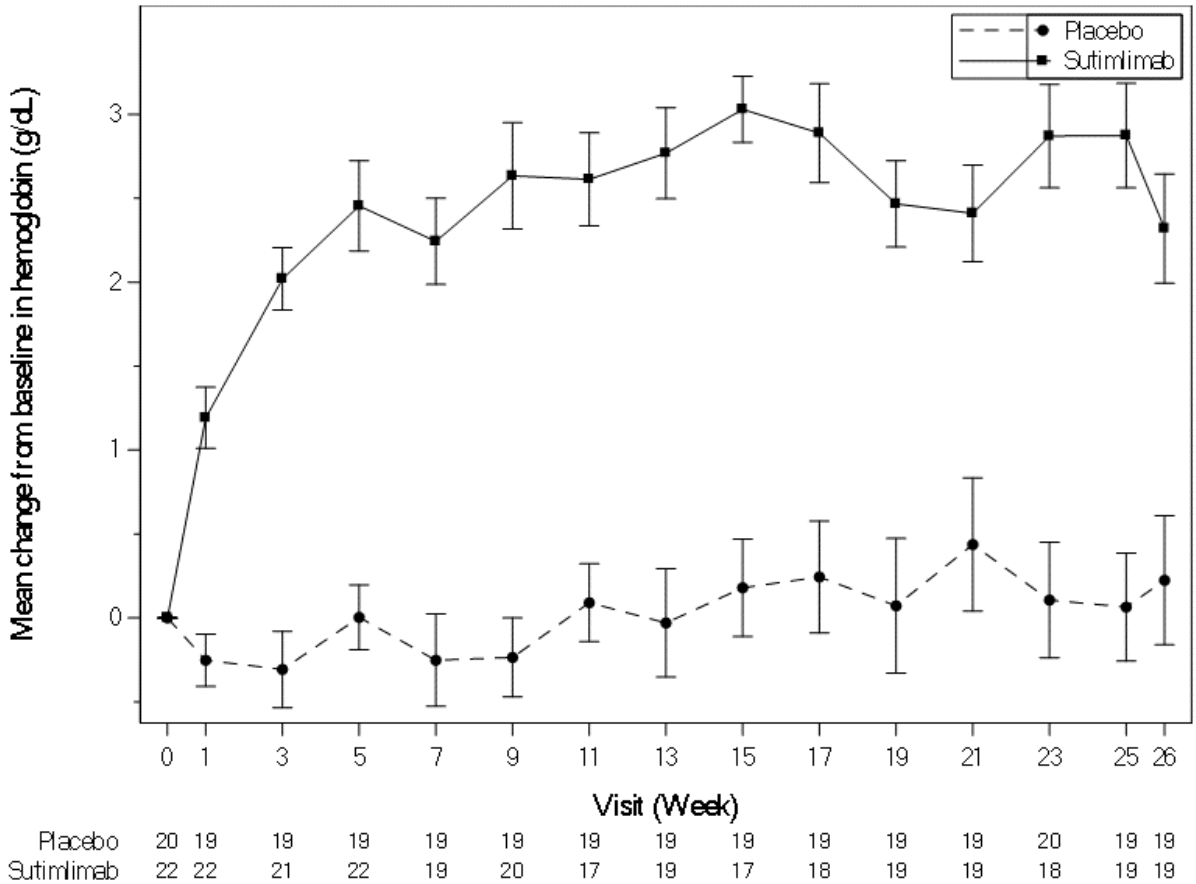
[c]금지된 치료요법에는 리툭시맙 단독 또는 세포독성제와의 병용요법 포함.

[†]LS: Least Square

NC= Not calculated

CADENZA 연구에서, 제1주 및 제3주에 각각 이 약을 투여받은 환자에서 평균 헤모글로빈 수치 1.19 g/dL 및 2.02 g/dL 증가가 관찰되었으며, 위약군에서 평균 헤모글로빈 수치는 각각 0.25 g/dL 및 0.31 g/dL 감소했다. 베이스라인 대비 헤모글로빈 수치의 평균 증가는 이 약 투여군에서 제3주부터 모든 시점에 >2 g/dL였다. 투여 평가 시점에 이 약 투여군 환자 22명 중 17명(77.3%)과 위약 투여군 환자 20명 중 4명(20%)이 베이스라인 대비 임상적으로 유의한 헤모글로빈 증가(>1g/dL)를 경험했다. 대부분의 빈혈 증상의 개선 및 증상 중증도의 감소는 위약군보다 이 약에서 제26주에 더 빈번하게 보고되었다.

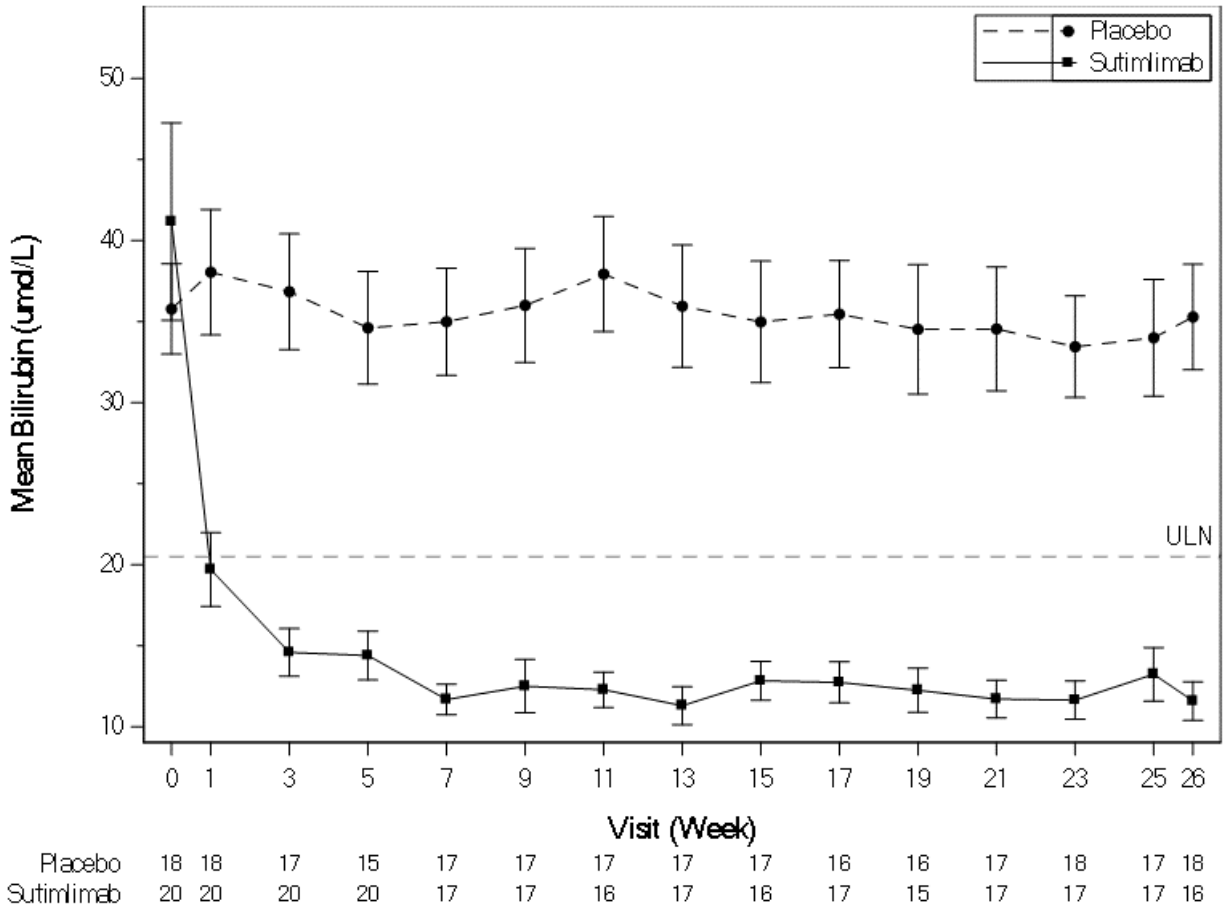
그림 2. CADENZA 연구: 방문별 헤모글로빈(g/dL)의 베이스라인 대비 평균 변화 도표(+/- SE) - 관찰 - 전체 분석군



투여 평가 시점에서, 이 약을 투여받은 환자에서 베이스라인 대비 22.13 μmol/L의 빌리루빈 평균 감소가 보고되었다. 위약군의 환자에서 1.83(SD 13.894) μmol/L의 감

소가 관찰되었다. 이 약 투여군의 평균 빌리루빈 값은 첫 번째 베이스라인 후 평가(제1주)에서 정상 범위 내에 속했으며, 제7주까지 계속 감소했으며, 이후 투여 평가 시점까지 안정적으로 유지되었다.

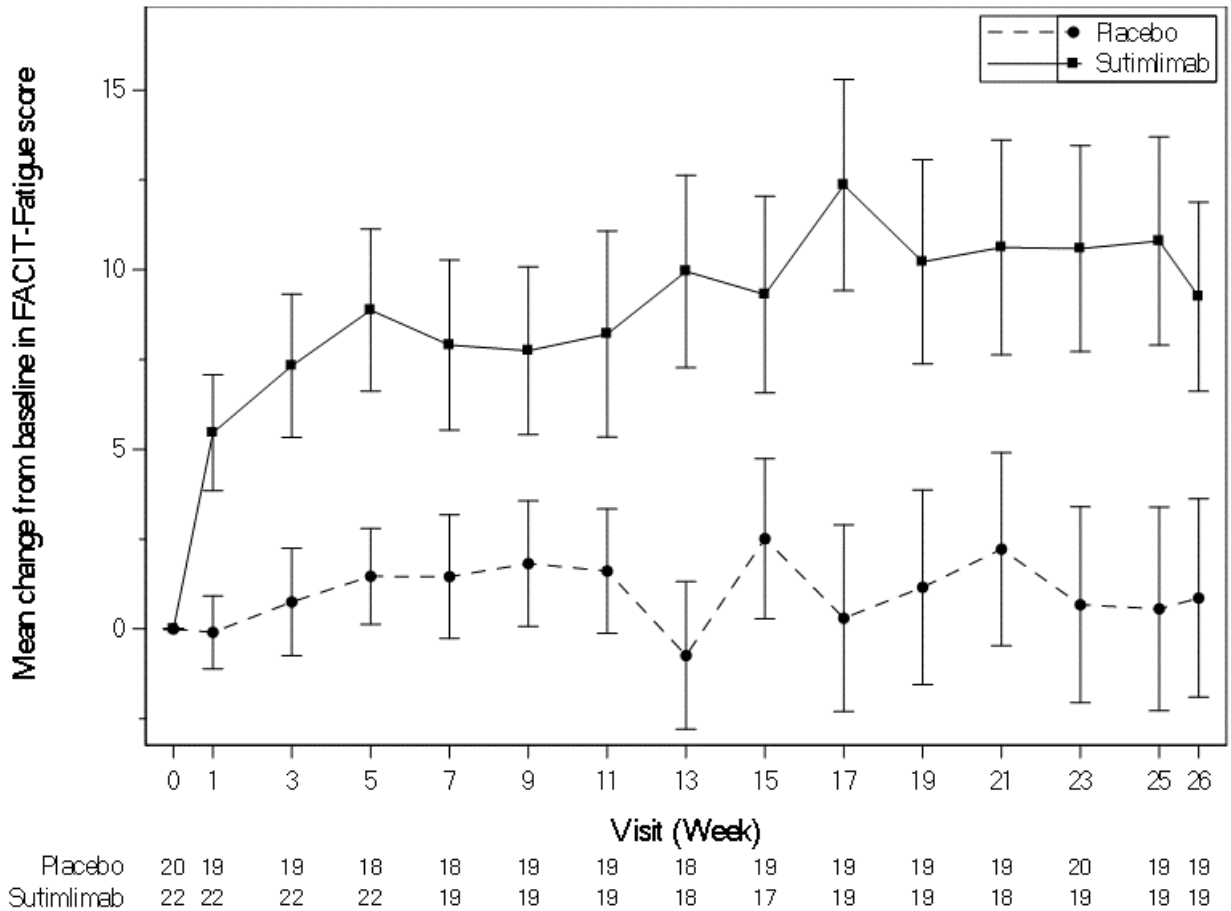
그림 3. CADENZA 연구: 방문별 평균 빌리루빈(㎛ol/L) (+/- SE) 도표(길버트 증후군 검사 결과가 양성 또는 미상인 시험대상자 제외) - 관찰 - 전체 분석군



건강 관련 삶의 질

이 약 투여군에서 평균 FACIT-fatigue 점수의 증가는 제1주부터 제17주까지 계속 관찰되었으며, 투여 평가 시점까지 유지되었다. 위약군에서, 점수는 제26주에 점수의 미미한 증가와 함께 약간 변동했다. 6개월 시점에서, CADENZA 연구에서의 이 약 투여군의 환자들은 평균 FACIT-fatigue 점수 43.15점을 보고했으며 베이스라인 대비 10.21점의 임상적으로 의미 있는 개선(평균 증가)을 보고했다. 6개월 시점에서, 위약군은 평균 FACIT-fatigue 점수 33.66점을 보고하였으며 베이스라인 대비 평균 0.68점 증가를 보고했다. 이 약 투여군은 투여 평가 시점에 위약과 비교하여 8.93점의 LS 평균 차이를 보고했다(SE 2.45, 95% CI: 4.0-13.85, p <0.001).

그림 4. CADENZA 연구: 방문별 FACIT-fatigue 점수(SE)의 평균 변화 도표 - 관찰 - 전체 분석군



4) 비임상시험 정보

(1) 반복투여 독성시험

독성 시험은 사람 최대권장용량으로부터 예상되는 노출(AUC)의 최대 2~3배 노출을 산출하는 최대 180 mg/kg/용량에 해당하는 용량으로 최대 6개월 동안 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 수행되었다. 안전성 약리시험은 이러한 반복 투여 시험의 일부로 평가되었다. 이러한 시험들에서 최대 용량까지 이 약과 관련된 유해성은 관찰되지 않았다.

(2) 유전독성 시험

이 약에 대한 유전독성 시험은 수행되지 않았다.

(3) 발암성 시험

이 약에 대한 발암성 시험은 수행되지 않았다.

(4) 생식 발달 독성시험

이 약의 생식 및 발달 독성 프로파일은 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 한 반복투여 독성시험의 일부로, 그리고 강화된 출생전후발달(enhanced pre- and post-natal development, ePPND) 시험에서 평가되었다. 사람 최대권장용량에서 AUC의 약 2~3배 노출 시, 기관형성부터 분만 시까지 사이노몰거스 원숭이에서 이 약 정맥 내 투여 시 유해성의 증거는 없었다.

임신한 암컷 원숭이에게 임신 제20일부터 분만(약 21회 투여) 시까지 주 1회 30분 IV 주입을 통해 용매 대조물질 또는 60 또는 180 mg/kg/용량 이 약을 투여했으며, 이는 사람 최대권장용량에서 AUC의 약 2~3배 노출을 초래했다. 180 mg/kg/주에 노출된 임신한 암컷에서 출생한 영아에서 이 약이 검출 가능했다. 모체, 발달 및 영아 매개변수에서 투여 관련 차이는 관찰되지 않았다. 180 mg/kg/용량을 투여받은 모체 원숭이에서의 임상병리학 변화에는 미미하게 더 높은 평균 글로불린 농도 및 이와 관련된 미미하게 더 낮은 평균 알부민:글로불린 비율이 포함되었다. 180 mg/kg/용량은 이상사례가 없는 수준(모체 및 발달)으로 간주되었다.
수컷 및 암컷 수태능에 대한 이 약의 영향은 동물을 대상으로 연구되지 않았다. 사람 권장용량의 최대 약 5배에 해당하는 노출과 함께 이 약을 사용한 반복 투여 시험에서, 사이노몰거스 원숭이에서 생식 기관에 대한 영향은 관찰되지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

사용(유효)기간 : 제조일로부터 24개월
저장방법 : 밀봉용기, 차광 및 냉장 (2-8℃) 보관. 얼리지 말 것.

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
전공정위탁제조(제조의뢰자)	Genzyme Europe B.V	네덜란드	Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam
일부공정위탁제조(제조자)	Biogen Inc.	미국	5000 Davis Drive Research Triangle Park, NC 27709, USA
일부공정위탁제조(제조자)	Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG	독일	Mooswiesen 2, 88214 Ravensburg, Germany
일부공정위탁제조(제조자)	Genzyme Corporation	미국	11 Forbes Road, Northborough, MA 01532, USA
일부공정위탁제조(제조자)	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	독일	Brueningstrasse 50, Industriepark Hoechst 65926 Frankfurt am Main

수입(수입자)	(주)사노피-아벤티스코리아	대한민국	서울특별시 서초구 반포대로 235 (반포동)

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(재심사)** 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조에 따른 재심사 (신약, 6년)

○ **(위해성 관리계획)** <붙임 2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준 및 시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (통계)
신청일자	2022.05.20.	2022.05.20.	2022.05.20.		2022.05.20.	
보완요청 일자	2023.01.13.	2023.01.10.	(1차)2022.08.09. (2차)2023.02.13.		2023.01.12.	
보완접수 일자	2023.03.14.	2023.03.14.	2023.02.10.		2023.03.14.	
최종처리 일자	2023.07.12.	2023.07.10.	2023.02.23.		2023.05.19.	

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물의약품의 품목허가·심사 규정(식약처고시) 제6조 [별표1]에 따른 구분 > 제2부 > Ⅰ. 신약 > 1. 유전자재조합의약품과

구분 \ 제출자료	자 료 번 호																																	
	1	2															3						4						5				6		7	8
		가								나							가			나			가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)														
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	△	○	△	△	△	○	○	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	x	○	x	x	○	○	○	x	○	x	○	x	○	○
면제사유	제4호가목 단회투여독성시험자료 : 반복투여독성시험자료로 갈음 가능 제6호나목 가교자료 : 희귀의약품에 해당하므로 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) 구조결정에 관한 자료
      2) 물리화학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료
      4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 관한 자료
      7) 표준품 및 시약·시액에 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 시험방법이 기재된 자료
      4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      5) 시험성적에 관한 자료
      6) 표준품 및 시약·시액에 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

나. 반복투여독성시험자료

마. 생식발생독성시험자료

바. 기타독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

라. 기타 약리작용에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청품목 엔제이모주(수팀리맙)는 한랭응집소병(CAD, Cold Agglutinin Disease)을 치료하기 위한 희귀의약품임. 고전 보체 경로(CP)를 표적으로 하고, 보체 시스템의 C1s와 결합하여 고전 경로의 보체 단백질 C4의 절단을 막는 IgG4 단클론항체로 국내 희귀의약품 지정 후 품목허가를 신청하였음.
- 약물의 작용기전 및 약물 특성을 확인할 수 있는 비임상 시험자료가 제출되었음.
- 유효성

  시험 BIVV009-03

  - 수혈 이력이 있는 CAD 환자에서 수팀리맙 투여로 헤모글로빈 수준이 ≥2 g/dL 증가하거나 헤모글로빈이 ≥12 g/dL으로 증가하고 치료 중 수혈을 피할 수 있는지(일차 유효성 평가변수) 확인한 결과, 24명 환자 중 13명 환자에서 복합 일차 평가변수 기준(반응률 >30%)을 충족하였음을 확인함. 치료 평가 시점에 헤모글로빈의 ≥2 g/dL 증가(62.5 %)를 보였고 환자의 37.5%는 헤모글로빈 ≥12 g/dL(37.5 %)를 보여 CAD 치료에 유익성을 나타냄.
  - 일차 평가변수의 기준을 충족하지 못한 11명 환자 중 6명에서도 빌리루빈 수치 정상화, 헤모글로빈 수치와 FACIT-피로 점수가 개선되어 임상적으로 의미 있는 유효성 개선 효과를 확인하였음.

  시험 BIVV009-04

  - 수혈 이력이 없으며 증상이 있는 보체 매개성 질환인 원발성 CAD를 가진 환자에서 일차 유효성 평가변수인 1) 베이스라인(IMP의 첫 용량 투여 전 마지막 헤모글로빈 값으로 정의됨) 대비 ≥1.5 g/dL 증가, 2) 수혈을 받지 않음, 3) 금지된 CAD 약물을 투여받지 않음을 확인한 결과, 1) 베이스라인(IMP의 첫 용량 투여 전 마지막 헤모글로빈 값으로 정의됨) 대비 ≥1.5 g/dL 증가에 대해서 위약(15.0 %)대비 72.7 %의 유의한 개선을 보였음.
  - 이차 유효성 평가변수인 빌리루빈 수치의 정상화, 헤모글로빈의 상당한 증가 및 FACIT-피로 점수 개선 효과가 확인되었음.
- 안전성

  통합 안전성 데이터 세트에서 수팀리맙은 CAD 환자에서 수용 가능한 안전성 프로파일을 보였고 일반적으로 내약성이 우수하였음이 확인되었음.
- 희귀의약품으로 가교자료가 면제됨.

[약어 및 정의]

AIHA: Autoimmune Hemolytic Anemia, (자가면역용혈성빈혈)	C5: complement component 5 (보체 구성성분 5)
AMR: renal allograft antibody mediated rejection (항체 매개성 거부반응)	CAD: cold agglutinin disease (저온응집병)
BP: bullous pemphigoid, (수포성 유사천포창)	CIC: circulating immune complexes(혈중 면역복합체)
CAD: Cold Agglutinin Disease, (한랭응집소병)	CIC-C1q: circulating immune complex-C1q (혈중 면역복합체-C1q)
CMD: complement-mediated disease	CMDs: complement-mediated disorders, 보체 매개성 질환
ITP: immune thrombocytopenia	Cmax: maximum serum concentration (최고 혈청 농도)
LDH: lactate dehydrogenase, (젖산탈수소효소)	CP: complement (classical) pathway (보체 (고전)경로)
LLN: lower limit of normal, (정상 하한)	EC50: effective concentration at 50% activity (활성이 50%인 유효농도)
LS: least squares, (최소 자승)	ECG: electrocardiogram (심전도)
NHV: normal healthy volunteers, (정상적인 건강한 지원자)	ENA: extractable nuclear antigen (추출핵항원)
NPP: named patient program, (지정환자프로그램)	

PCSA: potentially clinically significant abnormalities SLE: systemic lupus erythematosus, (전신홍반루푸스) TAT: treatment assessment timepoint, (치료 평가 시점) TE: thromboembolic events, (혈전색전성 사건) ULN: upper limit of normal, (정상 상한) WAIHA: Warm Autoimmune Hemolytic Anemia, (온난 자가면역 용혈성빈혈) ADA: Anti-drug antibody (항약물 항체) anti-ENA: anti-extractable nuclear antibodies (항-추출핵 항체) C1q: complement component 1, q subcomponent (보체 구성성분 1, q 하위 구성성분) C1s: complement component 1, s subcomponent (보체 구성성분 1, s 하위 구성성분) C4: complement component 4 (보체 구성성분 4) C4a: anaphylatoxin generated by the cleavage of C4 (C4의 절단으로 생성되는 아나필라톡신)	ePPND: enhanced pre- and postnatal development (강화된 출생 전후 발생) GLP: Good Laboratory Practices(비임상시험 관리기준) IC50: half-maximal inhibitory concentration (반수 최대 억제 농도) IC90: concentration resulting in 90% inhibition (90% 억제를 일으키는 농도) ICH: International Conference on Harmonisation (국제의약품규제조화위원회) IgG: immunoglobulin G(면역글로불린 G) IV: intravenous(ly) (정맥주사(로)) NOAEL: no-observed-adverse-effect level (최대무독성량) p.c.: post coitum(성교 후) p.p.: postpartum(산후) PND: postnatal day(생후 일)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 수팀리맙은 한랭응집소병을 가진 환자의 용혈을 치료하기 위해 고안된 보체 고전경로(Classical complement pathway, CP) 억제제이다. CP-specific serine protease, complement component 1(C1), C1s subcomponent (C1s)를 억제함으로써 고전경로를 표적으로 하는 계열의 면역글로불린G(IgG), subclass4(IgG4) 단일클론항체(mAb)이다.
- 수팀리맙은 보체 고전경로(CP)의 상류를 억제하여, 렉틴 및 대체 경로의 중요한 면역 감시 기능적 활성은 유지한다. C1 단계에서 CP의 억제는 적혈구 표면에 보체 옵소닌이 침착되는 것을 방지하고 전염증성 아나필라톡신 C3a 및 C5a 및 하류 말단 보체 복합체 C5b-9의 생성을 방지한다. 한랭응집소병은 적혈구의 고전적 경로 매개 용해로 인한 만성 용혈을 특징으로 한다. 수팀리맙은 CP의 억제를 통해 한랭응집소병 환자의 용혈을 억제한다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 수팀리맙은 2022년3월25일 한랭응집소병(CAD, Cold Agglutinin Disease) 적응증에 대해 희귀의약품으로 지정받았음.
- 미국 FDA에서 2022년 2월 4일, 유럽 EMA에서 2022년 11월 15일자로 품목허가 되었음.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- **한랭응집소병**

자가면역용혈성빈혈(Autoimmune Hemolytic Anemia, AIHA)은 적혈구의 자가 항원에 대한 자가항체가 혈관 내 또는 혈관 외 용혈을 유발하고 빈혈을 유발하는 후천성 자가면역 질환이다. AIHA는 자가 항체에 따라 아래와 같이 분류된다.

1) “warm” AIHA (wAIHA, 온난 자가면역용혈성빈혈),

2) “cold” AIHA (Cold Agglutinin Disease, CAD, 한랭응집소병)

3) “mixed” AIHA (혼합형 자가면역용혈성빈혈)

한랭응집소병은 정상 체온 이하의 온도에서 적혈구를 응집시켜 용혈을 일으키는 자가항체인 한랭응집소에 의해 발생하는 자가면역용혈성빈혈이다. 자가면역용혈성빈혈은 용혈을 일으키는 온도에 따라 크게 온난(warm), 한랭(cold), 혼합형(mixed-type) 자가항체로 분류할 수 있다. 한랭응집소병은 이중 한랭자가항체에 의해 발병하며 원인이 확실하지 않은 원발성과 림프증식성 질환 및 특정 감염 질환 등과 동반되어 발생하는 이차성으로 분류할 수 있다. 원발성(Primary) 한랭응집소병은 전체 자가면역용혈성빈혈의 약 15~30%에 해당하는 것으로 알려져 있어 희귀질환으로 분류되고 있다.

- **현행 치료법**

・현재 한랭응집소병 환자의 치료를 위해 허가된 치료제는 없다. 한랭응집소병 환자는 전형적으로 스테로이드 또는 비장절제술 치료에 반응하지 않으며, 흔히 최소의 증상 완화와 질환 개선을 제공하는 보조 조치에 의해 관리되고 있다.

・한랭응집소병 환자는 낮은 삶의 질을 경험한다. 수혈은 중증 증상성 빈혈을 관리하기 위해 사용되지만, 수혈받은 적혈구도 용혈의 대상이 되므로 수혈의 지속성은 제한적이다. 일부 환자에서, 단독으로 또는 세포독성 요법과 병용한 면역억제 요법의 허가 외 사용이 보고되었다(예, 플루다라빈(fludarabine) 또는 벤다무스틴(bendamustine)과 함께 또는 없이 리툭시맙 (rituximab)의 허가 외 사용). 이러한 환자에 대해 많은 혈액 전문의는 현재 리툭시맙 단독 또는 세포독성제인 플루다라빈과 조합하여 시도한다.

・전문가들은 또한 자가면역 용혈성 빈혈(AIHA)에 대한 3차 치료 옵션으로 비특이적 면역억제제(예: azathioprine, cyclophosphamide, cyclosporine 또는 mycophenolate mofetil)를 권장할 수 있다. AIHA 환자에 대한 이러한 약제에 대한 적절하고 잘 통제된 임상시험은 없으나, AIHA의 azathioprine에 대한 일부 발표된 사례 보고서에서는 어느 정도의 이점이 있음을 시사한다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 사용상의 주의사항 참고

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 희귀의약품 지정(식품의약품안전처 공고 제2022 - 161호, 2022.04.04.)

연번	성분(일반명)	대상질환
317	수팀리맙(sutimlimab) 주사제	한랭응집소병

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 수팀리맙
- 일반명 : 수팀리맙

2.1.2 원료의약품 시험항목

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

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 인산이수소나트륨일수화물, 인산수소나트륨칠수화물, 염화나트륨, 폴리소르베이트 80, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액<해당사항 없음> □pH □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인 □기타(각 제제별 설정된 시험항목을 기재하고 표시)
완제의약품 ■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) ■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성) ■기타(순도, 삼투압, 폴리소르베이트 80)

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

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3° C	원료의약품 보관 용기와 동일 재질의 Bag	공정을 대표할 수 있는 배치의 장기보존 시험 결과 기준내 적합하였음
가속시험	25±2° C/60±5%RH		공정을 대표할 수 있는 배치의 가속시험 결과를 제출하였음
가혹시험	40±2° C/75±5%RH		공정을 대표할 수 있는 배치의 가혹시험 결

			과를 제출하였음
	pH, 광	유리 바이알	공정을 대표할 수 있는 배치의 가혹시험 결과를 제출하였음

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3° C	유리 바이알	품질의 대표성이 인정되는 배치의 24개월 이상의 장기보존 시험 결과 기준내 적합하였음
가속시험	25±2° C/60±5%RH		품질의 대표성이 인정되는 배치의 12개월 가속시험 자료를 제출하였음
가혹시험	40±2° C/75±5%RH		품질의 대표성이 인정되는 배치의 3개월 가혹시험 자료를 제출하였음
광안정성	ICH Q1B		품질의 대표성이 인정되는 배치의 광안정성 시험 자료를 제출하였음

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제1항제3호에 따라 검토 결과 신청한 보관조건 및 사용(유효) 기간 '밀봉용기, 차광 및 냉장 (2-8℃) 보관. 얼리지 말 것. 제조일로부터 24개월' 은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 생체 내 독성시험을 위한 동물 종의 선정은 수팀리맙에 대한 교차반응시험을 통해 반응성이 있었던 사이노몰거스 원숭이에서 수행하였다.
- 요약표

시험종류	study #	종 및 계통	투여방법 및 기간	용량 (mg/kg)	GLP
단회투여 독성시험	실시하지 않았음				
반복투여 독성시험	TN-1405	C. monkey	IV 5주	30,60,**100** (mg/kg/dose)	Yes
	TN-1516	C. monkey	IV 26주	60,**180** (mg/kg/dose)	Yes

유전독성시험		ICH 지침(S6(R1))에 따라 수행하지 않았음.				
생식· 발생 독성시험	Enhanced pre- and postnatal development	T-BV009-01	C. monkey	IV	60, **180** (mg/kg/dose) 교미전 2주간 용량 증량기	Yes
발암성 시험		ICH S6 가이드라인 및 부록인 ICH S6(R1)에 따라 수행하지 않았음.				
국소내성 시험		· TN-1405 · TN-1516	C. monkey	IV · 5주 · 26주	· 30,60,100 · 60,180 (mg/kg/dose)	Yes

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- 수팀리맙의 독성을 평가하는 단회투여 시험은 수행되지 않았다.

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

[사이노몰거스 원숭이를 대상으로한 5주간의 정맥 내 주입 독성시험(GLP)]

- 목적 : 8주간의 회복 단계를 포함하여 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 한 수팀리맙의 5주간 정맥주입 시험
- 결과 :
  - 수팀리맙과 관련된 임상적 징후 사망은 없었다.
  - 체중, 사료 섭취량, 맥박 산소 측정, 체온, 호흡수 및 심박수, 안과학, 신경학 및 ECG 관련 평가, 임상병리 파라미터의 변화에 영향을 주지 않았다.
  - 육안적 또는 현미경적 평가변수에 미치는 영향은 없었다.
  - ADA와 관련된 유해소견은 없었다.
  - 이 시험에 대한 NOAEL은 최고 용량인 180mg/kg/week이다.

[사이노몰거스 원숭이를 대상으로한 26주간의 정맥 내 주입 독성시험(GLP)]

- 목적 : 8주간의 회복 단계를 포함하여 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 한 수팀리맙의 26주간 정맥 주입 시험
- 결론 :
  - 수팀리맙과 관련된 임상적 징후 사망은 없었다.
  - 체중, 사료 섭취량, 맥박 산소 측정, 체온, 호흡수 및 심박수, 안과학, 신경학 및 ECG 관련 평가, 임상병리 파라미터의 변화에 영향을 주지 않았다.
  - 육안적 또는 현미경적 평가변수에 미치는 영향은 없었다.
  - ADA와 관련된 유해소견은 없었다.
  - 이 시험에 대한 NOAEL은 최고 용량인 180mg/kg/week이다.

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

- 수팀리맙의 유전독성시험을 수행하지 않았다.

생명공학 유래 의약품의 전임상 안전성 평가와 관련된 ICH 지침(S6(R1))에 따르면 저분자 의약품과 관련하여 정례적으로 실시하는 일반적인 유전독성시험이 생명공학 유래 의약품에는 적용되지 않는다. 분자량이 큰(145kDa 가량) 수팀리맙과 같은 단클론 항체가 온전한 분자로서 세포막 및 핵막을 가로지르고 DNA나 다른 염색체 물질과 직접 상호 작용하리라 예상되지 않는다. 따라서 유전독성시험은 이러한 계열이나 크기의 분자 또는 이의 작용기전에 적절하다고 여겨지지 않았다.

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5) (신약만 해당)

[사이노몰거스 원숭이를 대상으로한 수팀리맙의 강화된 출생 전후 발생독성시험(GLP)]

- 목적 : 임신한 사이노몰거스 원숭이에게 30분간의 IV 주입을 통해 주 1회 투여했을 때(21회 가량의 투여) 임신 및 분만, 배태자 발생, 그리고 새끼의 생존, 성장과 생후 발달에 미칠 수 있는 영향과 관련하여 수팀리맙을 평가하였다.
- 결과 :
  - 수팀리맙은 성교 후 제20일부터 분만까지 주 1회 30분간 정맥투여로 주당 60mg/kg 또는 180mg/kg로 임신한 원숭이에게 투여했을 때(21회 가량의 투여) 내약성이 우수하였다. 임신 기간, 모체 소실(유산 또는 사산), 사망, 모체나 영아의 임상적 관찰소견, 체중이나 체중 변화, 영아의 악력 또는 영아의 외형적, 형태상이나 신경행동적 관찰소견에 있어 시험용 물질과 관련된 차이는 관찰되지 않았다. 또한 영아의 임상병리 파라미터, 영아의 장기 중량 차이나 육안적 관찰소견에 미치는 어떤 명확한 영향도 시험용 물질에 기인하지 않았다. 주당 180mg/kg를 투여한 모체 원숭이에서의 임상병리 변화는 평균 글로불린 농도의 미미한 증가와 관련된 평균 알부민:글로불린 비의 미미한 감소로 국한되었다. 이러한 주당 180mg/kg로의 모체 임상화학 변화는 소견의 가벼운 중증도 및 동물의 건강과 복지에 미치는 영향이 없음으로 인해 유해하지 않다고 여겨졌다. 해당 자료를 근거로 모체 및 발생 관련 NOAEL은 주당 180mg/kg였다.

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

- 수팀리맙의 발암성 시험은 수행하지 않았다.

원숭이를 대상으로한 26주 반복투여 독성시험에서 신생물이나 수팀리맙과 관련된 비신생물인 증식성 병변이 관찰되지 않았다. 또한 발암 위험성을 시사했던 소견(예컨대 장기 중량, 혈청화학, 혈액학, 현미경적 소견)이 생기지 않았다. 시험 중에 혈청에서의 수팀리맙 농도는 고전 보체 경로를 최대로 억제하리라 예상되었으며, 면역감시 손상이나 면역억제의 징후가 관찰되지 않았다. 여기에는 임상적 감염률이 증가하지 않음, 혈액학의 유해한 변화가 없음, 그리고 림프계 조직 중 어떤 것에서도 수팀리맙과 관련된 변화가 없음이 포함되었다.

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

- **국소내성**

수팀리맙의 국소 내성(주입 부위)은 5주간 및 26주간 반복투여 독성시험의 맥락에서 평가하였다. 이들 시험 가운데 시험용 물질과 관련된 주사 부위에서의 소견은 관찰되지 않았다.

- **반복투여 독성시험에 있어 림프계 장기와 관련된 혈액학 및 병리조직학 평가**

면역계에 미치는 약리학 관련 유해효과 가능성은 주당 180mg/kg까지 영장류 대상 독성시험의 일환으로 평가하였다. 수팀리맙을 최장 6개월간 투여한 이후 영장류 대상의 반복투여 독성시험이나 임신한 원숭이 대상의 ePPND 시험에서 면역학적 유해효과는 관찰되지 않았다. 수팀리맙과 관련된 면역계 관련 유해효과는 관찰되지 않았기 때문에 면역계에 미치는 유해효과와 관련한 위험은 낮다고 여겨진다.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 허가신청 품목에 대한 독성시험으로 사이노몰구스 원숭이에서 반복투여 독성시험, 생식 독성시험, 국소내성시험 자료를 제출하였고, 단회투여 독성시험은 반복투여 독성시험으로 갈음하였음. 모든 독성시험이 GLP에서 수행되었음.
- **동물 실험 종의 적절성**

C1s에 대한 결합 친화력에 대한 교차 반응성을 근거로 유일하게 유의한 독성시험 대상 종으로서 사이노몰구스 원숭이를 사용하였으며 타당함.

- **반복투여 독성시험 및 생식・발생 독성시험**

・원숭이를 대상으로 한 반복투여 독성시험 및 생식・발생 독성시험에서의 NOAEL은 최고용량인 180 mg/kg/week이었음.

・원숭이를 대상으로 한 최장 26주 동안 수팀리맙을 주 1회 투여한 이후 내약성이 있음을 확인함.

・원숭이를 대상으로 한 강화된 출생 전후 발생시험 동안 태자의 성장이나 발달에 미치는 유해효과는 관찰되지 않았음.

・원숭이에서 항-수팀리맙 항체는 약동학/약력학에 일부 영향을 미쳤으나 전체적인 독성에 영향을 미치지 않았음.

- 결론적으로, 독성시험 결과 최대 표적 관여 상태에서 수팀리맙은 고전 보체경로 억제에 대한 안전성 우려는 관찰되지 않았음.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 수팀리맙의 유효성을 평가하기 위해 in vitro에서 C1s에 대한 결합력을 측정하고, 여러 질환 환자의 샘플을 이용하여 보체 활성 억제에 미치는 영향을 연구하였다. 독립적인 GLP 안전성 약리시험이 수행되지는 않았지만, 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 수팀리맙의 GLP 5주 독성시험의 일부로서 심혈관계, 호흡기계, 중추신경계 평가를 시행하였다.

5.2. 효력시험

시험번호	시험계	투여량, 농도	시험결과
정상 인간 및 동물 혈청을 사용한 in vitro 시험			

<table>
<tr><td colspan="3">친화력, 특이성, 그리고 역가</td></tr>
<tr><td>TN-1508
TN-1616
TN-1616A</td><td>Human</td><td>• 결합 친화력을 측정하기 위해 이중층 간섭법을 사용했을 때 수팀리맙 및 TNT003은 인간 C1s에 대한 동등하고 높은 친화력의 결합을 나타냈다(표 4). 수팀리맙 및 TNT003은 NHS에서 AP나 LP에 대한 억제를 나타내지 않았으며, 이를 통해 CP 특이성이 입증되었다.
• 인간화된 mAb인 수팀리맙 및 이의 모체이자 마우스의 mAb인 TNT003은 동등한 약리학적 활성을 보인다고 확인되었다.
• 마우스의 mAb인 TNT003에서 인간화된 mAb인 수팀리맙으로 전환하는 데 있어 활성의 상실은 없었다. 수팀리맙은 인간 C1s에 대해 높은 친화력 및 특이성을 나타내며 혈청 CP 활성의 강력하고 완전한(100%) 억제제이지만 AP나 LP의 억제제는 아닌 것으로 입증되었다.
표 4 - 인간 보체계 내 수팀리맙 및 TNT003 의 약리학적 특성
<table><tr><th>mAb</th><th>Active C1s K_D (M)</th><th>CP activity IC_{50}</th><th>Max CP inhibition</th><th>AP activity</th><th>LP activity</th></tr><tr><td>TNT003</td><td>5.898×10^{-10}</td><td>1.3×10^{-9} M (0.21 µg/mL)</td><td>100%</td><td>No inhibition</td><td>No inhibition</td></tr><tr><td>Sutimlimab</td><td>2.624×10^{-10}</td><td>1.9×10^{-9} M (0.34 µg/mL)</td><td>100%</td><td>No inhibition</td><td>No inhibition</td></tr></table>AP=alternative pathway; C1s=complement component 1, s subcomponent; CP=classical pathway; IC_{50}= half-maximal inhibitory concentration; K_D=equilibrium dissociation constant; LP=lectin pathway.
Source: Study reports TN-1508, TN-1613, TN-1613A</td></tr>
<tr><td colspan="3">종 교차 반응성</td></tr>
<tr><td>TN-1509
TN-1509A</td><td>Human</td><td>• 랫드의 C1s에 대한 수팀리맙의 결합 친화력을 비교하였다. 기능적인 교차 반응성을 평가하기 위해 in vitro에서 수행한 용혈 분석으로 인간, 사이노몰거스 원숭이, 개, 미니 돼지, 토끼, 랫드나 마우스의 CP가 매개하는 항체로 민감화된 RBC의 용혈을 억제할 수 있는 수팀리맙(이나 TNT003)의 능력을 비교하였다(표 5).
• 수팀리맙과 TNT003 또는 그 중 어느 한쪽은 개, 미니 돼지, 토끼, 랫드나 마우스로부터 나온 혈청에서 C1s에 결합하지 않았고 CP가 매개하는 용혈을 억제하지 않았거나 그 중 어느 한쪽이었다. 그에 반해 수팀리맙은 인간 및 원숭이의 C1s에 대한 동등한 결합(10-10M)과 20% 인간 및 원숭이의 혈청에서 CP가 매개하는 용혈에 대한 동등한 억제를 보였다.
• 용혈 분석에서 유사한 약리학적 용혈 억제가 관찰되었으며, 80% 인간 및 원숭이의 혈청 내 IC50 값은 각각 14.7 μg/mL 및 15.6 μg/mL였다.
표 6 - 인간 및 원숭이의 고전 보체 경로가 매개하는 용혈 억제와 관련한 TNT003 의 IC_{50} 값
<table><tr><th>Serum</th><th>Human IC_{50} (µg/mL)</th><th>Cynomolgus IC_{50} (µg/mL)</th></tr><tr><td>1%</td><td>0.38</td><td>0.18</td></tr><tr><td>5%</td><td>1.2</td><td>1.3</td></tr><tr><td>20%</td><td>4.1</td><td>5.1</td></tr><tr><td>40%</td><td>13.0</td><td>5.1</td></tr><tr><td>80%</td><td>14.7</td><td>15.6</td></tr></table>IC_{50}=half-maximal inhibitory concentration
Source: Study report TN-1509
• 사이노몰거스 원숭이는 약리학적으로 유의하다고 규명된 유일한 종이며, 이 종에서 수팀리맙의 약리학적 활성은 인간에서의 것과 유사하다.</td></tr>
<tr><td colspan="3">질환 환자 시료를 사용한 in vitro 시험</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>CAD 환자 샘플을 이용하여 CP 활성 억제 기전을 확인하였음</td></tr>
<tr><td colspan="3">원숭이 5주 반복투여 독성시험에서의 약리학 평가</td></tr>
<tr><td>TN-1405</td><td>원숭이</td><td>• 5주간의 시험에서 혈청 AP 활성에 대한 수팀리맙 투여의 효과와 관련된 ex vivo 평가를 시행하였다. 사이노몰거스 원숭이에게 수팀리맙 30, 60, 100(mg/kg/week)을 5주간 반복 투여하였으며 이 용량은 보체 CP 활성을 최대로 억제하였으나, 보체 AP 활성에 대한 효과를 나타내지 않았다.</td></tr>
</table>

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 수팀리맙을 이용하여 독립적인 안전성 약리시험은 수행하지 않았다.
  원숭이를 대상으로 한 5주간 및 26주간 반복투여 독성시험에서 안전성 약리학 평가변수가 포함되었다. 사이노몰거스 원숭이에게 26주 동안 매주 최대 180mg/kg 용량으로 투여시 심혈관계, 호흡기계, 신경 기능에 대한 수팀리맙 관련 영향은 없었다.

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- **흡수**

・수팀리맙의 약동학은 사이노몰거스 원숭이를 대상으로한 단회투여 및 반복투여 약동학/약력학 시험 및 반복투여 독성시험에서 연구되었으며 투여용량은 5~180 mg/kg이었다.

・혈청 수팀리맙의 말단 제거 반감기(t1/2)는 농도 의존적이라고 여겨진다. 30mg/kg 투여시 t1/2는 18시간 내지 25시간 가량이었다. 용량이 30mg/kg에서 60mg/kg으로 배가될 때 평균 t1/2는 50시간까지 증가하였다.

・단회투여 시험에서 수팀리맙을 정맥 투여한 이후 혈장 농도 대 시간 프로파일은 용량 의존적이었다. 마지막으로 측정 가능한 시점까지 외삽된 농도-시간 곡선하 면적(AUClast)에 근거하는 노출 역시 용량 의존성을 나타냈으며 거의 용량 비례적인 방식으로 용량이 증가함에 따라 증가하였다.

・수팀리맙의 5주간 정맥주입 반복투여 독성시험(TN-1405)에서 수팀리맙에 대한 노출은 30mg/kg부터 100mg/kg까지 용량 수준의 증가에 따라 증가하였다. 평균 Cmax 값의 증가는 대략 용량 비례적이었던 한편, 평균 AUC0-145h 값의 증가는 용량 비례적인 것보다 더 컸다.

・수팀리맙의 26주간 정맥주입 독성시험(TN-1516)에서 수팀리맙에 대한 노출은 60mg/kg/dose부터 180mg/kg/dose까지 용량 수준의 증가에 따라 증가하였다. 평균 Cmax 및 AUC0-48.5h 값의 증가는 대략 용량 비례적이라고 결론지었다.

・강화된 출생 전후 발생독성시험에서 임신 중에 성교 후 제48일 및 제146일의 수팀리맙 평균 AUC0-48.5h 및 AUC0-168h 값으로 평가한 노출은 60mg/kg/dose부터 180mg/kg/dose까지 용량의 증가에 따라 증가하였다.

- **분포**

수팀리맙은 정맥주사로 투여하는 인간화 IgG4 단클론 항체(mAb)이다. 이는 in vivo 낮은 분포용적으로 입증되었듯이 전신에서 혈관계통(혈액 및 혈장)과 간질액 및 세포외액 내에 존재하리라 예상된다. 조직 분포, 단백 결합이나 태반 통과 시험은 실시하지 않았다.

- **대사**

수팀리맙으로 공식적인 대사 시험은 실시하지 않았다. 대형 단백질인 수팀리맙은 비포화성 단백질 분해와 관련된 분해대사 과정으로 대사를 받으리라 예상된다. 이러한 분해 경로가 대개 잘 파악되어 있기 때문에 종래의 생체 내 변환 시험은 대개 필요하지 않다.

- **배설**

단클론항체의 배설 및 재편입 경로가 대개 잘 파악되어 있기때문에 배설 시험은 대개 필요하지 않으며 수팀리맙과 관련하여 수행하지 않았다.

- **약물상호작용**

단클론항체는 대개 고도로 표적에 특이적이며 저분자 약물의 분해대사에 대한 원인이 되는 단백질이나 효소계와 상호작용하지 않으므로 약물 상호작용은 일어나리라 예상되지 않는다.

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 효력시험

・수팀리맙은 CP에 특이적인 세린 단백분해효소인 C1s에 결합하는 인간화 IgG4 mAb이며 C1s의 활성을 차단하고 CP 활성을 특이적으로 억제한다.

・in vitro에서 수팀리맙은 인간 C1s에 대해 높은 친화력 및 특이성을 보이며 강력하고 완전하게 (100%) 혈청 CP 활성의 억제하였으며, AP나 LP 활성에는 영향을 미치지 않음을 확인하였다.

- 안전성 약리시험

・in vitro에서 관찰되었던 것처럼 수팀리맙은 급격한 한계치 농도-반응 곡선을 보였으며, in vivo에서 이는 혈청 수팀리맙 농도가 한계치 농도 미만으로 감소했을 때 CP 억제의 빠른 회복을 나타냈다. GLP를 준수한 5주간 및 26주간 반복투여 독성시험에서 평가한 파라미터에 대해 수팀리맙과 관련된 CNS, 심혈관이나 호흡기 안전성 약리학 효과는 확인되지 않았다.

- 흡수, 분포, 대사, 배설

・수팀리맙 노출 파라미터인 Cmax 및 AUC는 비교적 낮은 용량(45mg/kg 이하)으로 용량 비례적이었지만, 더 높은 용량으로 수팀리맙은 용량 비례적인 것보다 더 큰 노출(Cmax 및 AUC)을 보였다.

・수팀리맙 5mg/kg 이상의 모든 용량이 즉각적이고 완전한 혈청 CP 활성의 억제로 귀결되었던 in vivo 시험에서 확인되었다. 이러한 혈청 CP 억제의 지속기간은 용량 의존적이라고 나타났으며, 용량이 증가한 결과 혈청 CP 억제의 지속기간이 더 길어졌다.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 유럽 허가시 자료 제출 증명서(TOC) 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 8건, 1상 6건, 3상 2건

・1상 임상시험
건강한 피험자 대상 : BIVV009-01 Part A(단회), Part B(용량증량), BIVV009-02(반복), BIVV009-05(일본인)
환자 대상 : BIVV009-01 Part C, Part E
・3상 임상시험
BIVV009-03 Part A and B (CARDINAL)
BIVV009-04 Part A and B (CADENZA)

- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 CAD 환자에서 수행한 BIVV009-03 Part A and B (CARDINAL) 임상시험 및 위약과 수팀리맙을 비교한 BIVV009-04 Part A(CADENZA) 임상시험이다.

6.3. 생물약제학시험

- 수팀리맙 농도 정량, 고전 보체 경로(CP) 및 대체 보체 경로(AP) 활성으로 측정된 약력학 반응의 반정량적 평가, PD(C1q, C1s, CH50, C1sC1INH 및 C4) 농도 정량, 그리고 수팀리맙에 대한 ADA 검출을 위해 사용된 모든 생물분석법에 대한 자료를 제출함.

6.4. 임상약리시험

- 수팀리맙의 1상 및 3상 임상시험은 수팀리맙의 약리학적 기전을 확인하고 한랭응집소병(CAD) 환자에서 빈혈과 용혈을 개선할 있음을 보여 주었다.

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

<table>
<tr><th>단계</th><th>대상환자</th><th>투여용량/투여경로/투여기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td colspan="5">1. [BIVV009-01 PartA and B] 건강한 자원자에서 TNT009의 안전성, 내약성 및 활성. 단회/반복 용량 증량 제1상 시험</td></tr>
<tr><td>1상
(완료)</td><td>18세 이상의 건강한 남성 또는 여성

PartA
총 48명
위약 (12명)
시험약 (36명)

PartB
총 16명
위약 (4명)
시험약 (12명)</td><td>PartA
1일 단일투여
(0.3-100 mg/kg)

PartB
4주 매주투여
(30/60 mg/kg)

IV 주입

Cohort BIVV009 Dose Number of
Part A[a]
1 0.3 mg/kg 4
2 1 mg/kg 4
3 3 mg/kg 8
4 10 mg/kg 8
5 30 mg/kg 8
6 60 mg/kg 8
7 100 mg/kg 8
Part B[b]
1 30 mg/kg 8
2 60 mg/kg 8</td><td>약동학
안전성</td><td>약동학
· PartA: 3-100 mg/kg의 용량으로 TNT009 (BIVV009)의 단회 정맥 내 주입 후, 평균 TNT009 (BIVV009) 노출(AUC0-168)은 3-30 mg/kg 용량 범위에 걸쳐 용량 비례적인 방식보다 더 크게 증가하였으나, 60-100 mg/kg 용량 범위에 걸쳐 대략 용량 비례적인 방식으로 증가하였다.
· PartB: 30 과 60 mg/kg 용량의 수팀리맙을 주 1회 정맥 주입했을 때, 평균 노출(AUC0-168 h)이 첫 번째 투여 후 대략 용량비례 방식으로 증가했다. 4번째 투여 후, 2배의 용량 증가가 3배의 노출 증가 결과를 초래함으로써 노출이 용량 비례 방식보다 경미하게 더 크게 증가했다. 비선형 청소율 경로가 60 mg/kg의 용량에서 약 100 μg/mL로 포화되는 것으로 보였다. AUC0-168h를 바탕으로 한 축적 인자가 30 과 60 mg/kg 용량에 대해 각각 1.61에서 2.14 까지의 범위였는데, 이는 반복 매주 투여 후 약간의 수팀리맙 축적이 있었음을 보였다.
안전성
· 중대한 이상반응(SAE), 약물 관련 SAE, 이상반응으로 인한 조기 중단, 또는 ≥3등급 약물 관련 이상반응은 관찰되지 않았다. 모든 이상반응은 경증 내지 중등증이었다.
· 임상 실험실, 활력징후, 신체검사 또는 ECG 평가에서 임상적으로 유의한 경향이나 양상은 없었다.
면역원성
· 48명의 시험대상자 중, 2명의 시험대상자가 ≥1 ADA 양성 검체를 가지고 있었다. ADA 역가와 PK 또는 PD</td></tr>
</table>

				결과 사이에 어떠한 상관관계도 관찰되지 않았다.
결론	・이 최초 인체 적용 시험의 파트 A와 파트 B는 각각 0.3-100 mg/kg 및 30 mg/kg과 60 mg/kg 주 1회 용량 범위에서, NHV를 대상으로 TNT009 (BIVV009)의 단회- 및 반복-용량 정맥 내 투여의 안전성/내약성 및 PK/PD 관계를 평가하였다. ・TNT009 (BIVV009)는 단회 또는 반복 정맥 내 투여 후 CCP 활성, C1s 및 C1sC1INH 억제에 대한 농도-효과 관계를 입증하였다. TNT009 (BIVV009)는 NHV에서 내약성이 우수한 것으로 나타났다. 중대한 이상반응, 및 이상반응으로 인한 조기 종료는 보고되지 않았으며, 보고된 모든 이상반응은 경증 내지 중등증으로 평가되었다.			
2. [BIVV009-02] 건강한 인간 자원자에서 TNT009 반복 투여의 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학: 제1상 용량 결정 시험				
1상 (완료)	건강인 남성 20명 체질량지수가 18 ~ 32 kg/m2(해당 수치 포함)인 18~50세(해당 나이 포함)의 건강한 남성 또는 여성 총 20명 위약 (5명) 시험약 (15명)	용량: 75 mg/kg 용법: 약 60분에 걸쳐 적절한 주입 펌프로 IV 주입 치료기간: 5주	약동학 안전성	**약동학** ・제1, 8, 22 및 36일에 75 mg/kg 용량을 투여한 후, 유의미한 수팀리맙 축적이 발견되지 않았다. AUC0-168 h를 바탕으로 제36일의 값을 제1일의 값과 비교했을 때, 축적은 1.77이었다. 최저 수준은 100 μg/mL 그 이상으로 잘 유지되었는데, 이는 전체 집단에서 제1일과 제8일에 수팀리맙 75 mg/kg을 투여하고 그 후 Q2W로 유지 용량을 투여하는 것이 하향 이동 없는 수준을 유지하는데 충분했음을 나타낸다. **안전성** ・75 mg/kg TNT009의 반복 투여는 건강한 시험대상자에게 투여했을 때 안전하고 내약성이 우수하였다. ・전체적으로, 6명의 시험대상자(25.0%)가 총 10건의 치료 후 발생한 AE(TEAE)를 경험하였다. 보고된 모든 TEAE는 1등급/경증으로 간주되었고 시험 종료까지 자연적으로 해결되었다. TEAE의 발생률에 치료와 관련된 경향은 없었다. 이 시험에서 병용 약물은 투여되지 않았다. **면역원성** ・수팀리맙을 투여받은 한 명의 시험대상자가 치료 종료 방문(제92일)에서 확인된 양성 ADA 결과를 보였다. 전체적으로, ADA 양성은 수팀리맙의 PK/PD 프로파일에 대한 임상적 영향이 없는 것으로 나타났다.
결론	・75 mg/kg TNT009의 단회 및 반복 IV 주입은 건강한 시험대상자에게 투여했을 때 일반적으로 안전하고 내약성이 우수하였다. C1s 억제로 가능한 기전-관련 위험(즉, 자가면역 질환, 세균성 감염)에 대한 증거는 없었다. ・TNT009의 반복 투여(제1, 8, 22, 및 36일에 투여) 후, Cmax는 제1일과 비교하여 제36일에 약 46% 증가하고 AUC0-168은 1.8배 증가하여, 이 용량 요법에서 TNT009의 최소 축적을 나타내었다. ・EC50이 발생한 TNT009 농도는 약 250 ~ 300 μg/mL였으며, TNT009가 500 ~ 700 μg/mL 이상일 때 수준이 일관되게 억제된 것으로 나타났다. 효과는 TNT009 치료 중단 후 가역적인 것으로 나타났다.			
3. [BIVV009-05 PartA and B] 건강한 일본 자원자에서 BIVV009 단회 투여 및 반복 투여의 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학에 대한 제1상 시험				

1상 (완료)	건강한 일본인(20-55세) 총 30명 PartA(18명) PartA(12명)	PartA(각 6명) 30 mg/kg (코호트 1) 60 mg/kg (코호트 2) 100 mg/kg (코호트 3) IV 주입, 치료기간: 약 92일 PartB: 총 12명의 건강한 일본 시험대상자가 체중에 따라 층화 체중이 <75 kg: 6.5 g BIVV009 (코호트 4) 체중이 ≥75 kg인: 7.5 g BIVV009 (코호트 5) IV 주입, 치료기간: 약 141일	약동학 안전성 내약성	**약동학** ・AUC와 Cmax는 용량이 증가함에 따라 증가하였다. AUC0-∞에 대한 평균은 30 mg/kg~60 mg/kg에서 용량 비례적으로 그리고 60 ~ 100 mg/kg에서 용량 비례적인 것 이상으로 증가하였으며, 이는 100 mg/kg 이후 더 느린 청소율과 더 긴 t1/2로 입증되었다. Cmax에 대한 평균은 30 ~ 100 mg/kg에서 용량 비례적으로 증가하였다. 반복 투여의 경우, 체중에 따라 층화된 두 용량에 대한 PK 매개변수는 유사하였다. AUC0-168에 기반한 축적 비율은 6.5 g과 7.5 g 반복 투여에 대해 1.64에서 1.50이었으며, 이는 22일에 걸쳐 3회 투여 후 중등도의 축적을 시사한다. **안전성(내약성)** ・시험 중 사망은 발생하지 않았다. ・시험에서 관찰된 TEAE의 유형과 발생률은 건강한 시험 집단에 대해 예상되는 것과 유사하였다. ・파트 A 또는 파트 B에서 시험약 또는 시험을 중단한 시험대상자, 아나필락시스 또는 과민 반응과 관련 및 자가면역 질환의 발생과 관련하여 보고된 TEAE는 없었다.
결론	・30 mg/kg ~ 60 mg/kg 용량군 간에 AUC0-∞와 Cmax 측면에서 거의 용량 비례적인 노출이 관찰되었다. 반복 투여의 경우, 체중에 따라 층화한 두 용량에 대해 PK 매개변수는 중등도의 축적을 보이며 유사하였다. ・BIVV009는 건강한 일본 시험대상자에서 일반적으로 안전하고 내약성이 우수하였다. ・시험자에 의해 중증으로 간주된 TEAE, SAE를 경험하거나, 사망하거나, TEAE로 인해 시험약을 조기에 중단한 시험대상자는 없었다.			
4. [BIVV009-01 PartC] 보체 매개성 질환을 가진 환자에서 TNT009의 안전성, 내약성 및 활성. 단회/반복 용량 증량 제1상 시험				
1상 (완료)	보체 매개성 질환을 가진 환자를 대상으로 한 반복 투여(MD) 시험 총 34명	10 mg/kg의 단일 IV 시험 용량을 투여한 후 매주 60 mg/kg의 용량을 4회 투여 IV 주입, 치료기	약동학 안전성 내약성	**약동학** ・환자 집단에 걸쳐 명확한 PK 차이는 관찰되지 않았다. 단회(10 mg/kg) 또는 반복 투여(60 mg/kg) 후, 혈청 Cmax와 AUC 값은 환자 집단에 걸쳐 유사한 것으로 나타났다. 환자 집단에 걸쳐 청소율도 유사하였다. **안전성** ・4명의 환자(11.8 %)는 시험자에 의해TNT009 (BIVV009) 치료와 관련된 것으로 평가된 4건의 TEAE를 경험하였으며,

	CAD: 10명 BP: 10명 WAIHA: 4명 AMR: 10명 ***질환명** **한랭 응집소 질환(CAD,** Cold Agglutinin Disease) **수포성 유사천포창(BP,** bullous pemphigoid) **온난 자가면역성 용혈성 빈혈(WAIHA,** Warm Autoimmune Hemolytic Anemia) **신장 이식 후 활동성 항체 매개성 거부반응(AMR,** renal allograft antibody mediated rejection)(급성 또는 만성)	간: 26주		그 중 2명은 BP 그룹의 환자, 1명은 혼합형 AIHA & CAD 그룹의 환자, 1명은 속발성 CAD 그룹의 환자였다. ・BP 환자에서 시험약의 마지막 투여 후 약 4주에 발생한 치명적인 결과를 동반한 심부전의 중대한 이상반응 1건을 제외하고, 모든 TEAE는 시험자에 의해 경증 또는 중등증으로 평가되었다. 용혈의 TEAE로 인해 중단한 WAIHA 환자 1명과 심부전의 치명적인 TEAE로 인해 중단한 BP 환자 1명을 포함하여, 2명의 환자가 TEAE로 인해 시험약을 영구히 중단하고 시험을 조기에 중단하였다. **면역원성** ・한 명의 시험대상자가 베이스라인(첫 번째 투여 전) 시점에서만 양성이었다. 한 명의 시험대상자가 치료 증가 ADA를 가지고 있었다. PK 파라미터는 ADA 상태에 의해 영향을 받지 않은 것으로 나타났다.
결론	・TNT009 (BIVV009)는 이 시험에서 평가된 보체 매개성 질환을 가진 환자에서 일반적으로 내약성이 우수하였다. BP 환자에서 사망 사례가 1건 발생하였는데, 환자는 심부전으로 인해 마지막 시험약 투여 후 4주에 수면 중 돌연사하였고 이는 시험자에 의해 TNT009 (BIVV009)와 관련 가능성이 적은 것으로 평가되었다. BIVV009와의 연관성을 배제할 수 없는, 시험자에 의해 BIVV009와 관련된 것으로 평가된 총 4건의 TEAE가 있었다. 이러한 사건은 각각 1명의 환자에서 보고된 탈모증, 자반증, 요로 감염 및 어지러움이었다. TNT009 (BIVV009)와 관련된 것으로 평가된 중대한 이상반응은 보고되지 않았다.			

	·환자 집단에 걸쳐 명확한 약동학 차이는 관찰되지 않았다. 혈청 Cmax 값은 환자 집단에 걸쳐 유사한 것으로 나타났다. AUC도 환자 집단에 걸쳐 유사한 청소율(항정 상태에서 19.2 - 24.7 mL/h)로 인해 유사하였다. 분포 용적은 환자 집단에 걸쳐 유사하였고 인간 혈액량과 일치하였다.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 체중은 수팀리맙 약동학에 영향을 미치는 주된 내인성 인자였고 보다 낮은 체중에서 수팀리맙 노출이 더 높았다. 또한, 민족(일본인 대 비-일본인)도 수팀리맙의 약동학에 영향을 미쳤으며 비-일본인 시험대상자 대비 일본인 시험대상자에서 Cmax 및 Cmin가 약간 더 높았으나 이는 임상적으로 유의한 것으로 간주되지 않았다.
- 다음의 공변량에 대해 시험했지만 어떤 공변량도 수팀리맙의 약동학에 임상적으로 유의미한 영향을 미치지 않았다. 성별, 인종, 질병 상태, 나이, 간기능(알부민, 알라닌아미노전이효소 [ALT], 아스파테이트아미노전이효소[AST], 빌리루빈) 또는 신기능(추정 사구체여과율) 및 항-약물 항체(ADA).
- 제안된 체중 층화 투여용법에 통합된 체중을 제외하고, CAD 분석대상군에서 약동학 공변량에 대하여 용량 조절은 권장되지 않는다.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- 수팀리맙의 약동학 특성을 규명하고 노출 변동성의 원인을 파악하기 위해 건강한 시험대상자와 보체 매개 질병을 가진 환자에서 정맥 투여에 따른 집단 약동학 분석을 실시하였다.
- 선형 및 비선형 소실에 따른 2구획 모델이 결과적으로 정맥 투여에 따른 수팀리맙 농도-시간 프로파일의 특성 규명에 적당했다.
- 체중은 선형 소실 및 분포 청소율 둘 다에 대한 중요한 공변량이었으며, 둘 다에서 지수 항이 1보다 더 컸다(즉, 체중이 높아질수록 더 높은 청소율). 질병 또한 중심 용적 결정에 대한 통계적으로 유의한 공변량으로 식별되었는데, 건강한 시험대상자에 비해 환자의 용적이 경미하게 더 높았다.
- CP 활성에 대한 PK/PD 모델 파라미터에서 억제 Emax 모델을 바탕으로 했을 때, CP 활성에 대한 수팀리맙의 Imax 는 90.2% 였고, 6.2 μg/mL의 수팀리맙 농도에서 CP 활성의 50% 억제가 예측되었다. IC90은 15.5 μg/mL로 판단되었고, 2.4의 힐(Hill) 파라미터와 낮은 IC50은 가파른 농도-효과 관련성과 100 μg/mL를 초과하는 수팀리맙 농도가 거의 최대의 CP 활성 억제를 유지하고 비선형 약동학을 피하기에 충분할 것임을 시사했다.

약동학 결론

- 건강한 시험대상자와 CAD를 포함한 보체 매개 질병이 있는 환자에서 수팀리맙 약동학은 제안된 용량 용법으로 항정상태에 달성된 농도 범위에서 지배적인 선형 소실과 함께 IV 투여 후 선형 및 비선형 소실에 따른 2 구획 모델에 의해 특성이 규명될 수 있다.
- 수팀리맙의 반복 투여 후 수팀리맙 노출은 보체 매개 질병(BP, CAD, WAIHA, 및 AMR) 환자 집단에 걸쳐

건강한 시험대상자의 동일한 용량 수준과 용량 용법에서 나온 노출과 비교했을 때 유사한 것으로 나타났다.

- 집단 약동학 모델을 바탕으로 했을 때, 분포용적은 5.8 L였고 선형 분포기에 대한 최종 제거 반감기는 20.9 일이었다. 제0일 및 제7일에 투여하고 그 이후 격주마다 투여하는 제안된 용량 용법에 대해 항정상태는 <2배의 축적과 함께 제7주에 도달하는 것으로 나타났다.
- 체중은 수팀리맙 약동학에 영향을 미치는 주요 공변량으로, 더 낮은 체중에서 수팀리맙 노출이 더 높았다. 성별, 인종, 질병 상태, 나이, 간기능(알부민, ALT, AST, 빌리루빈) 또는 신기능은 공변량이 검정되었으며 수팀리맙 약동학에 대한 추가적인 영향을 미치지 않았다.

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

<table>
<tr><th>단계</th><th>대상환자</th><th>투여용량/투여경로/투여기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td colspan="5">1. [BIVV009-01 PartA and B] 건강한 자원자에서 TNT009의 안전성, 내약성 및 활성. 단회/반복 용량 증량 제1상 시험</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>18세 이상의 건강한 남성 또는 여성

PartA
총 48명
위약 (12명)
시험약 (36명)

PartB
총 16명
위약 (4명)
시험약 (12명)</td><td>PartA
1일 단일투여
(0.3-100 mg/kg)

PartB
4주 매주투여
(30/60 mg/kg)

IV 주입

Cohort BIVV009 Dose Number of
Part A[a]
1 0.3 mg/kg 4
2 1 mg/kg 4
3 3 mg/kg 8
4 10 mg/kg 8
5 30 mg/kg 8
6 60 mg/kg 8
7 100 mg/kg 8
Part B[b]
1 30 mg/kg 8
2 60 mg/kg 8</td><td>약력학
약동학/약력학</td><td>약력학
· PartA: 30 mg/kg 또는 그 이상을 단회 투여한 후, 혈청 CP 활성 억제와 유리형 C1s 와 C1sC1INH 농도 감소는 대체로 투여 후 1시간 이내에 최대 효과에 도달한 후, 용량 수준 증가에 따라 더 오래 지속된 뒤 베이스라인(투여 전) 수준으로 돌아왔다. 거의 완전한 CP 와 CH50 활성 억제와 C1s 와 C1sC1INH 농도 감소가 30 mg/kg 과 동등하거나 그 이상의 용량 수준에서 관찰되었다. 이러한 억제는 7일 후 베이스라인 수준으로 회복됨에 따라 가역적이었고, 억제 지속기간은 용량 의존적으로 증가했다.
· PartB: 혈청 CP 활성에 대한 최대 억제와 C1s 와 C1sC1INH 농도에 대한 최대 감소에 빠르게 도달했다. 평균 CP 활성, C1s 및 C1sC1INH 농도 프로파일은 전체 투여 기간에 걸쳐 거의 완전한 억제를 보였다.
· C1q에 대한 효과는 어떤 용량에서도 관찰되지 않았다
약동학/약력학
· 혈청 CP 활성 억제에 대해 농도-효과 관련성이 관찰되었다. 최대 억제 효과(Emax) 모델을 바탕으로 했을 때, CP 활성에 대한 수팀리맙의 최대 억제 백분율(Imax)는 90.9% 였으며, 반수 최대 억제 농도(IC50)에 대한 농도는 7.1 μg/mL였고 IC90 은 63.9 μg /mL였다(그림 2).
· 유리형 C1s 농도 감소에 대해 가파른 농도-효과 관련성이 관찰되었다. 억제 Emax 모델을 바탕으로 했을 때, C1s 감소에 대한 수팀리맙의 IC90 은 288 μg/mL로</td></tr>
</table>

				추정되었다(그림 3). ・혈청 C1sC1INH 농도 감소에 대해 가파른 농도-효과 관련성이 관찰되었다(그림4). 억제 Emax 모델을 바탕으로 했을 때, C1sC1INH 농도 50% 감소(IC50)가 수팀리맙 농도가 68.5 μg/mL에서 있을 것으로 예측되었다. C1sC1INH 농도 90% 감소(IC90)에 관련된 수팀리맙 농도는 617 μg/mL였다.
결론	・이 최초 인체 적용 시험의 파트 A와 파트 B는 각각 0.3-100 mg/kg 및 30 mg/kg과 60 mg/kg 주 1회 용량 범위에서, NHV를 대상으로 TNT009 (BIVV009)의 단회- 및 반복-용량 정맥 내 투여의 안전성/내약성 및 PK/PD 관계를 평가하였다. ・TNT009 (BIVV009)는 단회 또는 반복 정맥 내 투여 후 CCP 활성, C1s 및 C1sC1INH 억제에 대한 농도-효과 관계를 입증하였다.			
2. [BIVV009-02] 정상인 자원자에서 수팀리맙 반복 투여의 안전성, 내약성과 약동학 및 약력학: 제1상 확증 임상시험				
1상	건강인 남성 24명 수팀리맙 : 위약에 대해 3:1 체질량지수가 18 ~ 32 kg/m2(해당 수치 포함)인 18~50세(해당 나이 포함)의 건강한 남성 또는 여성 총 20명 위약 (5명) 시험약 (15명)	75 mg/kg 수팀리맙 반복투여 수팀리맙 또는 상응하는 위약이 제1, 8, 22 및 36일에 약 1시간에 걸쳐 정맥 주입	약동학/약력학 면역원성	**약력학** ・수팀리맙 75 mg/kg의 첫 번째 투여 후, 거의 완전한 CP, CH50, C1s 및 C1sC1INH 억제가 첫 번째 검체 수집 시점(투여 후 0.5 시간)에서 나타났다. >90% 억제가 치료 기간에 걸쳐 관찰되었고, 제36일에 최종 투여한 후 최대 2주까지 유지되었다. 수팀리맙의 작용 기전과 일맥상통하여, AP 활성이나 C1q 수준에 대해 식별가능한 수팀리맙의 효과는 없었다. 추가로, 건강한 시험대상자에 대한 수팀리맙 투여는 총 C4 농도에 영향을 미치지 않았다. **약동학/약력학** ・100 μg/mL 또는 더 높은 수팀리맙 농도에서, CP 활성이 일관되게 억제되었다. 수팀리맙 농도와 유리형 C1s, C1sC1INH 및 CH50 농도 사이에는 직접적인 관련성이 있었다. 수팀리맙 농도와 AP, C1q 및 총 C4 사이에 뚜렷한 관련성이 없었다. ・수팀리맙을 투여받은 한 명의 시험대상자가 치료 종료 방문(제92일)에서 확인된 양성 ADA 결과를 보였다. 전체적으로, ADA 양성은 수팀리맙의 PK/PD 프로파일에 대한 임상적 영향이 없는 것으로 나타났다.
결론	・75 mg/kg TNT009의 단회 및 반복 IV 주입 후, CCP, 총 보체 활성 CH50, C1s, 및 C1s-C1INH가 거의 완전히 억제되었다. 이러한 억제는 빠르게 발생하였고 마지막 투여 후 336시간(2주)까지 지속되었다. ・건강한 시험대상자에서 75 mg/kg TNT009의 단회 및 반복 투여 시 CAP의 활성 수준 및 총 C4와 C1q의 혈청 수준에 대한 영향은 거의 또는 전혀 없었다. ・EC50이 발생한 TNT009 농도는 약 250 ~ 300 μg/mL였으며, TNT009가 500 ~ 700 μg/mL 이상일 때 수준이 일관되게 억제된 것으로 나타났다. 효과는 TNT009 치료 중단 후 가역적인 것으로 나타났다.			
3. [BIVV009-05 PartA and B] 건강한 일본 자원자에서 BIVV009 단회 투여 및 반복 투여의 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학에 대한 제1상 시험				

1상	건강한 일본인(20-55세) 총 30명 PartA(18명) PartA(12명)	PartA(각 6명) 30 mg/kg (코호트 1) 60 mg/kg (코호트 2) 100 mg/kg (코호트 3) IV 주입, 치료기간: 약 92일 PartB: 총 12명의 건강한 일본 시험대상자가 체중에 따라 층화 체중이 <75 kg: 6.5 g BIVV009 (코호트 4) 체중이 ≥75 kg인: 7.5 g BIVV009 (코호트 5) IV 주입, 치료기간: 약 141일	약동학 안전성 내약성	**약력학** ・CP 활성은 모든 용량 수준에서 BIVV009에 의해 0.5시간 이내에 >90%까지 즉시 효과적으로 억제되었다. CP 활성 기간의 용량-관련 차이가 관찰되었으며, 단일 및 반복 용량 증가 시 CP 억제 기간이 더 길어졌다. ・CH50 수준은 BIVV009의 단회 투여 후 최대 2주 및 반복 투여 후 최대 2개월 동안 억제되었다. ・BIVV009 농도와 C1q 수준 간에 상관관계는 없었으며, 어떤 용량 코호트에서도 C1q 수준의 고갈은 없었다. ・C1s 농도는 단회 투여 후 최대 2주 및 반복 투여 후 최대 85일 동안 감소하였다. C1s 억제 기간은 용량과 관련이 있었다. **약동학/약력학** ・시험에서 나온 모든 시험대상자에 대해 관찰된 거의 완전한 CP 활성 억제와 함께 가파른 농도-반응 관련성을 나타냈다. 모든 시험대상자에 대한 거의 완전한 C1s 억제와 함께 가파른 농도-C1s 수준 관련성을 보여 준다
결론	・평균 CP 활성, C1s 및 CH50 농도는 모든 용량 코호트에 걸쳐 투여 직후 거의 완전한 억제를 보였고, 용량 의존적인 억제 기간을 나타냈다. ・C4 또는 C1q 수준과 BIVV009 농도 간에 유의미한 상관관계는 관찰되지 않았다.			
4. [BIVV009-01 PartC]건강한 자원자 및 보체 매개성 질환을 가진 환자에서 TNT009의 안전성, 내약성 및 활성. 단회/반복 용량 증량 제1상 시험				
1상	보체 매개성 질환을 가진 환자를 대상으로 한 반복 투여(MD) 시험 총 34명 CAD: 10명 BP: 10명 WAIHA: 4명 AMR: 10명	10 mg/kg의 단일 IV 시험 용량을 투여한 후 매주 60 mg/kg의 용량을 4회 투여 IV 주입, 치료기간: 26주	약동학 안전성 내약성	**약력학** ・CAD 와 WAIHA 환자 집단에서 더 낮은 베이스라인과 더 높은 변동성으로, 환자 집단에 걸쳐 베이스라인 CP 활성 수준에서 차이가 있었다. 평균 CP 활성과 C1s 농도는 모든 환자 집단에서 전체 프로파일에 걸쳐 거의 완전한 억제를 나타냈고, 마지막 주 1회 60 mg/kg 투여 후 3주 경과 시점까지 유지되었다. C1sC1INH 농도가 환자 집단에 걸쳐 첫 번째 투여 후 감소되었다. 혈청 C1sC1INH 농도 감소가 유지되었고 마지막 투여 후 4주 경과했을 때 베이스라인 수준으로 돌아왔다. CAD 환자의 C4 수준은 베이스라인에서 정상 범위(<0.18 g/L) 아래에 있었다. C4 수준이 첫 번째 주 1회 60 mg/kg 투여를 받은 후 즉시 복원되었으나 그 후 마

	***질환명** **한랭 응집소 질환(CAD,** Cold Agglutinin Disease) **수포성 유사천포창(BP,** bullous pemphigoid) **온난 자가면역성 용혈성 빈혈(W A IH A ,** Warm Autoimmune Hemolytic Anemia) **신장 이식 후 활동성 항체 매개성 거부반응(A MR,** renal allograft antibody mediated rejection)(급성 또는 만성)			지막 60 mg/kg 투여 후 4주 경과했을 때 치료전 수준으로 돌아갔다. 관찰된 C1q 농도가 반복 약물 투여 후 환자 집단에 걸쳐 유사했다(~80 μg/mL). **약동학/약력학** · 환자 집단에 걸쳐 PK/PD 관련성에 있어 명백한 차이는 없었다. 마찬가지로, 수팀리맙 농도가 100 μg/mL 를 초과했을 때 C1s 농도가 일관성 있게 감소된 것으로 나타났다. C1sC1INH 에 대한 수팀리맙의 IC50 은 약 50 μg/mL 였고, 수팀리맙 농도가 300 μg/mL 를 초과했을 때 C1sC1INH 농도가 일관성 있게 감소된 것으로 나타났다. 모든 환자 집단에 대해서 단회 또는 반복투여 후 수팀리맙 용량 수준에 따른 C1q 농도의 명백한 감소는 없었다.
결론	· 단회(10 mg/kg) 및 60 mg/kg으로 TNT009 (BIVV009)의 주 1회 60분 IV 반복 주입 후 혈청 TNT009 (BIVV009)의 PK와 혈청 CCP 활성, C1s, C1q, C1sC1INH 농도의 PD는 보체 매개성 질환(즉, BP, CAD, WAIHA 및 AMR)이 있는 환자에서 평가되었다. · 환자 집단에 걸쳐 명확한 PK 차이는 관찰되지 않았다. 혈청 Cmax 값은 환자 집단에 걸쳐 유사한 것으로 나타났다. AUC도 환자 집단에 걸쳐 유사한 청소율(항정 상태에서 19.2 - 24.7 mL/h)로 인해 유사하였다. 분포 용적은 환자 집단에 걸쳐 유사하였고 인간 혈액량과 일치하였다.			

	・100 μg/mL 또는 더 높은 수팀리맙 농도에서, CP 활성이 일관되게 억제되었다. 수팀리맙 농도와 유리형 C1s, C1sC1INH 및 CH50 농도 사이에는 직접적인 관련성이 있었다. 수팀리맙 농도와 AP, C1q 및 총 C4 사이에 뚜렷한 관련성이 없었다. 이는 수팀리맙의 작용 기전과 일치하였다.

약력학 결론

・수팀리맙은 CP 특이적 세린 단백질 분해효소, C1s 에 결합하여 C1s 활성을 억제하고 그에 따라 CP 활성을 억제하는 인간화 IgG4 mAb 이다. 수팀리맙은 인간 C1s 에 대한 높은 친화도(Kd: 10-10 M)와 특이성을 가지고 있으며, 혈청 CP 활성에 대한 강력하고(IC50 =10-9M) 완전한(100%) 억제제이지만 대체 또는 렉틴 경로(각각 AP 또는 LP) 활성을 억제하지 않는 것으로 확인되었다. 또한 수팀리맙은 C1q 수준을 억제하지 않았다.

면역원성

・임상시험에서 항약물항체는 각각 제 1 상(8.9%) 및 제 3 상(4.8% 와 7.5%) 나타났다. 낮은 역가와 일시적 반응을 나타냈으며 약동학/약력학 또는 안전성에 대한 항약물항체의 영향이 크지않았다.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

- 유효성 안전성 임상시험성적자료 : 총 4건, 1상 2건, 3상 2건
  - **1상 임상시험 2건**: BIVV009-01 (Part C), BIVV009-01 (Part E)
  - **3상 임상시험 2건**: BIVV009-03 (Part A and B) (CARDINAL)
    BIVV009-04 (Part A and B) (CADENZA)

단계	임상시험 (번호/저널명)	디자인	대상환자 환자수	투여용량 투여기간	평가항목	결과
3상	BIVV009-03 (Part A) (CARDINAL)	최근 수혈 이력이 있는 원발성 한랭 응집소 질환을 가진 환자에서 BIVV009의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 제3상,	최근 수혈의 이력을 가진 CAD 환자 24명	6.5 g (<75 kg인 경우) 또는 7.5 g (≥75 kg인 경우); 제0일과 제7일에 단회 투여 및 이후 14일마다 유지용량 투여; 1시간에 걸쳐 용량 투여. IV 주입 26주	**일차 유효성 평가변수** 헤모글로빈 수준 ≥12 g/dL이거나 베이스라인 대비 ≥2 g/dL 증가함. **이차 유효성 평가변수** 헤모글로빈 평균 변화, 빌리루빈, (FACIT)-피로 척도, LDH 수치	・9명(37.5%)의 환자는 헤모글로빈이 정상화되었고(≥12 g/dL), 15명(62.5%)의 환자는 헤모글로빈이 ≥2 g/dL 증가하였으며, 15명(62.5%)의 환자는 헤모글로빈이 ≥2 g/dL 증가하거나 정상화되었다. 제5주 이후 시험 중 임의 시점에, 15명(62.5%)의 환자는 헤모글로빈이 정상화되었다(≥12 g/dL). ・빌리루빈 감소, LDH의 감소 및 FACIT-F 점수의 유의한 개선이 보였다. ・제5주와 26주 사이에 수혈을 받지 않았다(17명(70.8%)). ・헤모글로빈이 ≥2 g/dL 증가(17명

		핵심, 라벨공개, 다기관 시험			**안전성** AE(TEAE, TESAE) 임상 실험실 평가, SLE 패널, 활력징후, 심전도(ECG) 변화 ≥3등급 감염 **약동학** 수팀리맙 혈장 농도 Cmax, AUC **/약력학** 보체고전경로분석	(70.8%))하였고, 헤모글로빈이 ≥2 g/dL 증가하거나 정상화(19명(79.2%)) 되었다. · 수팀리맙은 일반적으로 내약성이 우수하였고, 안전성 프로파일은 이전 시험과 일치하였다. · CAD 환자에서 평균 항정상태 최저(투여 전) 농도와 주입 종료 후 1시간(주입 시작 후 2시간 경과, Cmax 로 추정) 경과시 농도는 각각 1382 (6.5 g)와 992 (7.5 g) μg/mL, 그리고 3228 (6.5 g)와 2747 (7.5 g) μg/mL였다.
	BIVV009-03 (Part B) (CARDINAL)	최근 수혈 이력이 있는 원발성 한랭 응집소 질환을 가진 환자에서 BIVV009의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 제3상, 핵심, 라벨공개, 다기관 시험	(BIVV009-03 파트 A를 완료한 모든 환자) 22명	6.5 g (<75 kg인 경우) 또는 7.5 g (≥75 kg인 경우); 제0일과 제7일에 단회 투여 및 이후 14일마다 유지용량 투여; 1시간에 걸쳐 용량 투여. IV 주입 ParA 후 2년	**유효성 평가변수** 헤모글로빈, 빌리루빈, FACIT-피로, 젖산탈수소효소(LDH), 수혈 요건, 망상적혈구 수 **안전성** AE(TEAE, TESAE) 임상 실험실 평가, SLE 패널, 활력징후, 심전도(ECG) 변화 ≥3등급 감염 **약동학/약력학**	· 수팀리맙은 파트 B에서 치료 중에 용혈을 계속 억제하는 것으로 나타났다: 빌리루빈, 헤모글로빈, 및 FACIT-피로에 대한 고전 경로 효과는 치료 기간 전반에 걸쳐 유지되었다. 6명의 환자는 파트 B 동안 수혈이 필요하였다. · 수팀리맙은 확인된 추가 안전성 문제 없이 일반적으로 내약성이 우수하였다. · 수팀리맙은 파트 B에서 치료 중에 용혈을 계속 억제하는 것으로 나타났다:
3상	BIVV009-04 (Part A) (CADENZA)	최근 수혈 이력이 없는 원발성 한랭 응집소 질환을 가진 환자에서 BIVV009의	최근 수혈 이력이 없는 원발성 한랭 응집소 질환을 가진 환자	6.5 g (<75 kg인 경우) 또는 7.5 g (≥75 kg인 경우); 제0일과 제7일에 단회 투여 및 이후 14일마다 유지용량 투여; 약 한시간에	**일차 유효성 평가변수** 베이스라인 대비 헤모글로빈 ≥1.5 g/dL 증가 환자는 수혈을 받지 않음 CAD에 대한 치료를 받지 않음	· 각각 수팀리맙과 위약군 환자의 72.7%와 15.0%에서 헤모글로빈이 ≥1.5 g/dL 증가한 것으로 관찰되었다. 제5주부터 26주까지, 각각 수팀리맙과 위약군 환자의 81.8%와 80.0%가 수혈을 받지 않았고, 각각 환자의 86.4%와 100%가 이 기간 동안 금지된 CAD 약물을 투여받지 않았다. · 베이스라인부터 TAT까지 헤모글로빈의 LS 평균 변화는 수팀리맙군에서

		유효성과 안전성을 평가하기 위한 제3상, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 시험	총 42명 위 약 (20명) 시 험 약 (22명)	걸친 IV 주입 치료기간: 26주	**이차 유효성 평가변수** 헤모글로빈의 베이스라인 대비 평균 변화, 빌리루빈, (FACIT)-피로 척도, LDH 수치 **안전성** AE(TEAE, TESAE) 임상 실험실 평가, SLE 패널, 활력징후, 심전도(ECG) 변화 ≥3등급 감염 **약동학** 수팀리맙 혈장 농도 Cmax, AUC **/약력학** 보체고전경로분석	2.66 g/dL (95% CI: 2.09 ~ 3.22), 위약군에서 0.09 g/dL (95% CI: -.050 ~ 0.68)로, LS 평균 차이는 2.56 g/dL (p<0.001; 95% CI: 1.75 ~ 3.38)였으며, 위약에 비해 수팀리맙에 유리하게, 헤모글로빈 증가에 대한 치료 효과에 통계적으로 유의한 차이가 있음을 보여주었다. · 수팀리맙은 일반적으로 내약성이 우수하였다. 수팀리맙군 환자 1명을 제외한 모든 환자가 ≥1건의 TEAE가 있었지만, 총 TEAE 수는 수팀리맙군에서 더 높았다. AE의 유형과 빈도는 일반적으로 기저 질환 적응증, 보고된 병력, 및 의학적으로 복잡한 고령의 환자 집단과 일치하였다. · 수팀리맙 6.5 g 또는 7.5 g의 5회 투여 후, 혈장 농도는 평균 제7주까지 항정상태에 도달하는 것으로 나타났다. 수팀리맙의 최저 및 최고 농도는 치료 기간 전반에 걸쳐 일정하게 유지되었다.
	BIVV009-04 (Part B) (CADENZA)	최근 수혈 이력이 없는 원발성 한랭 응집소 질환을 가진 환자에서 BIVV009의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 제3상, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 시험	최근 수혈의 이력이 없는 성인 CAD 환자 37명	베이스라인 체중을 기준으로 6.5 g (<75 kg인 경우) 또는 7.5 g (≥75 kg인 경우); 제0일과 제7일에 단회 투여 및 이후 14일마다 유지용량 투여; 약 1시간에 걸쳐 용량 투여 IV 주입 ParA 후 1년	**유효성** 헤모글로빈, 총 빌리루빈, LDH, 및 합토글로빈 tncl FACIT-피로 점수, 수혈 횟수와 총 수혈 단위, 연간 수혈 횟수 **안전성** AE(TEAE, TESAE) 임상 실험실 평가, SLE 패널, 활력징후, 심전도(ECG) 변화 ≥3등급 감염	· 수팀리맙의 장기 치료 시, 헤모글로빈 수준은 베이스라인보다 증가한 상태를 유지하고, 빌리루빈 수준의 지속적인 정상화로 입증된 대로 혈관 외 용혈이 조절되며, 지속적인 FACIT-피로 점수로 입증된 대로 피로가 개선되었다. · 빌리루빈, 헤모글로빈, 및 FACIT-피로에 대한 효과는 수팀리맙 투여를 계속한 환자뿐만 아니라 위약에서 수팀리맙으로 전환한 환자에서 치료 기간 전반에 걸쳐 유지되었다. · 수팀리맙은 일반적으로 내약성이 우수하였다.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

1) [BIVV009-03 Part A and Part B]

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
[BIVV009-03 Part A and Part B] **Part A: 최근 수혈 이력이 있는 원발성 한랭 응집소 질환을 가진 환자에서 BIVV009의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 제3상, 핵심, 라벨공개, 다기관 시험** **Part B: 반응 지속성 및 장기 유효성과 내약성에 관한 자료**				
3상	최근 수혈 이력이 있는 CAD 환자 24명	6.5 g (<75 kg인 경우) 또는 7.5 g (≥75 kg인 경우); 제0일과 제7일에 단회 투여 및 이후 14일마다 유지용량 투여; 약 1시간에 걸쳐 용량 투여. 26주	Part A **일차 유효성** **평가변수** 헤모글로빈 수준 ≥12 g/dL이거나 베이스라인 대비 ≥2 g/dL 증가함. **이차 유효성** **평가변수** 헤모글로빈 평균 변화, 빌리루빈, (FACIT)-피로 척도, LDH 수치 **안전성** AE(TEAE, TESAE) 임상 실험실 평가, SLE 패널, 활력징후, 심전도(ECG) 변화 ≥3등급 감염 PartB **유효성 평가변수** 헤모글로빈, 빌리루빈, FACIT-피로, LDH, 수혈 요건, 망상적혈구 수 **안전성** AE(TEAE, TESAE) 임상 실험실 평가, SLE 패널, 활력징후, 심전도(ECG) 변화	PartA ・9명(37.5%)의 환자는 헤모글로빈이 정상화되었고 (≥12 g/dL), 15명(62.5%)의 환자는 헤모글로빈이 ≥2 g/dL 증가하였으며, 15명(62.5%)의 환자는 헤모글로빈이 ≥2 g/dL 증가하거나 정상화되었다. 제5주 이후 시험 중 임의 시점에, 15명(62.5%)의 환자는 헤모글로빈이 정상화되었다(≥12 g/dL). ・빌리루빈 감소, LDH의 감소 및 FACIT-F 점수의 유의한 개선이 보였다. ・제5주와 26주 사이에 수혈을 받지 않았다(17명(70.8%)). ・헤모글로빈이 ≥2 g/dL 증가(17명(70.8%))하였고, 헤모글로빈이 ≥2 g/dL 증가하거나 정상화(19명(79.2%))되었다. ・수팀리맙은 일반적으로 내약성이 우수하였고, 안전성 프로파일은 이전 시험과 일치하였다. ・CAD 환자에서 평균 항정상태 최저(투여 전) 농도와 주입 종료 후 1시간(주입 시작 후 2시간 경과, Cmax 로 추정) 경과시 농도는 각각 1382 (6.5 g)와 992 (7.5 g) μg/mL, 그리고 3228 (6.5 g)와 2747 (7.5 g) μg/mL였다. PartB ・장기 시험의 중간 결과에 따르면 수팀리맙은 파트 B에서 치료 중에 용혈을 계속 억제하는 것으로 나타났다: 빌리루빈, 헤모글로빈, 및 FACIT-피로에 대한 고전 경로 효과는 치료 기간 전반에 걸쳐 유지되었다. 6명의 환자는 파트 B 동안 수혈이 필요하였다. ・수팀리맙은 확인된 추가 안전성 문제없이 일반적으로 내약성이 우수하였다.

			≥3등급 감염	・수팀리맙은 파트 B에서 치료 중에 용혈을 계속 억제하는 것으로 나타났다.
목적	・파트 A의 일차 목적은 최근 수혈 이력이 있는 CAD 환자에서 수팀리맙 투여로 헤모글로빈 수준이 ≥2 g/dL 증가하거나 헤모글로빈이 ≥12 g/dL으로 증가하고 치료 중 수혈을 피할 수 있는지 확인하는 것이었다. ・파트 A의 유효성 목적은 다음과 같다: -CAD 환자에서 용혈 및 빈혈과 관련된 임상 사건과 실험실 매개변수에 대한 수팀리맙의 효과를 평가한다. -CAD 환자에서 삶의 질(QOL)에 대한 수팀리맙의 효과를 평가한다. -파트 A의 안전성 목적은 다음과 같다: -CAD 환자에서 수팀리맙의 전반적인 안전성과 내약성을 평가한다. ・파트 A의 탐색적 목적은 다음과 같다: -CAD의 특정 합병증(말단청색증, 레이노 증후군, 혈색소뇨증, 및 혈전색전증)에 대한 수팀리맙의 효과를 평가한다. -CAD 환자에서 특정 질병-관련 생체표지자에 대한 수팀리맙의 효과를 평가한다. -수팀리맙의 약동학을 평가한다. ・파트 B의 일차 목적은 한랭 응집소 질환(CAD)을 가진 환자에서 수팀리맙의 장기 안전성과 내약성을 평가하는 것이었다. ・파트 B의 이차 목적은 CAD 환자에서 수팀리맙의 장기 치료 중 반응의 지속성을 조사하는 것이었다.			
임상시험 대상자	**선정 기준** ・다음 기준을 기반으로 한 원발성 CAD의 확진: 만성 용혈; 다특이적 직접 항글로불린 검사(DAT) 양성; C3d에 대한 단일 특이적 DAT 강한 양성; 4° C에서 한랭 응집소 역가 ≥ 64; IgG DAT ≤1+; 명백한 악성 질환 없음. ・등록 6개월 이내에 문서로 입증된 1건 이상의 수혈 이력 및 헤모글로빈 수준 ≤10.0 g/dL. 시험의 파트 A에서는 등록 전 지난 6개월 동안 1회 이상 수혈로 정의된, 최근 수혈 이력이 있는 24명의 성인 CAD 환자를 등록하였다. 모든 선정기준을 충족하고 모든 제외기준에 해당하지 않는 환자는 등록에 적합하였다. 파트 A 종료 시 시험 치료를 받고 있었던 환자는 파트 A에서 장기 연장 파트 B로 전환하였다.			
유효성 평가변수	**일차 유효성 평가변수** ・일차 유효성 평가변수는 반응률이었다. 환자는 제5주부터 제26주(EOT)까지 수혈을 받지 않았고 임상시험계획서에 따라 허용된 것 이상으로 CAD에 대한 치료를 받지 않은 경우 반응자로 간주되었다. 또한, 환자의 헤모글로빈 수준은 다음의 기준 중 하나를 충족해야 했다: - 헤모글로빈 수준이 치료 평가 종료점(endpoint)(제23, 25, 26주의 평균값으로 정의됨)에 ≥12 g/dL이거나 - 헤모글로빈 수준이 치료 평가 종료점에 베이스라인(시험약의 첫 용량 투여 전 마지막 헤모글로빈 값으로 정의됨) 대비 ≥2 g/dL 증가함. ・환자는 제5주부터 제26주(EOT)까지 수혈을 받지 않음. ・환자는 제5주부터 제26주(EOT)까지 임상시험계획서에 따라 허용되는 것 이상으로 CAD에 대한 치료를 받지 않음.			

	이차 유효성 평가변수(파트 A) · 치료 평가 종료점(제23, 25, 26주의 평균값으로 정의됨)에 빌리루빈의 베이스라인 대비 평균 변화(길버트 증후군 환자 제외) · 치료 평가 종료점에 만성 질환 치료의 기능적 평가(FACIT)-피로 척도 점수의 변화로 평가한, QOL의 베이스라인 대비 평균 변화 · 치료 평가 종료점에 젖산탈수소효소(LDH)의 베이스라인 대비 평균 변화 · 시험약의 처음 5주 투여 후 수혈 횟수 및 단위 수 · 치료 평가 종료점에 헤모글로빈의 베이스라인 대비 평균 변화 **안전성 평가변수(파트 A)** · 치료 후 발생한 이상반응(TEAE)과 치료 후 발생한 중대한 이상반응(SAE)의 발생률 · 임상 실험실 평가의 베이스라인 대비 변화 · 전신 홍반성 루푸스(SLE) 패널의 베이스라인 대비 변화 · 활력징후의 베이스라인 대비 변화 · 심전도(ECG) 자료의 베이스라인 대비 변화 · 신체검사 소견 · ≥3등급 감염(즉, IV 항생제가 필요함)의 발생률 · 혈전색전 사건의 발생률 **약동학:** · 수팀리맙의 혈장 농도 · PK 노출 매개변수는 집단 접근법을 이용하여 별도의 보고서에 제공된다. **약력학:** · 약력학 일차 결과 척도 · 탐색적 보체계 척도: CH50, 총 C4, 보체 성분 1 q 하위성분(C1q), C1s **유효성 평가변수(파트 B)** · 헤모글로빈 · 빌리루빈(총) · 삶의 질 평가 - 만성 질환 치료의 기능적 평가(FACIT)-피로만(최종 보고서를 위해 평가되는, EuroQol 5개 수준 5개 영역 설문, 12개-항목 단축형 설문, 중증도[피로]에 대한 환자의 전반적 인상, 및 변화에 대한 환자의 전반적 인상). · 젖산탈수소효소(LDH) · 수혈 요건 · 합토글로빈 · 망상적혈구 수 **안전성 평가변수(파트 B)** · 치료 후 발생한 AE(TEAE)와 중대한 AE(SAE)의 발생률 · 임상 실험실 평가의 베이스라인 대비 변화(최종 보고서를 위해 평가됨) · SLE 패널의 베이스라인 대비 변화(최종 보고서를 위해 평가됨)

	· 활력징후의 베이스라인 대비 변화(최종 보고서를 위해 평가됨) · 심전도 자료의 베이스라인 대비 변화(최종 보고서를 위해 평가됨) · 신체검사 소견(최종 보고서를 위해 평가됨) · 혈청 질병-관련 생체표지자(최종 보고서를 위해 평가됨) · ≥3등급 감염(즉, IV 항생제가 필요함)의 발생률 · 혈전색전 사건의 발생률 · 용혈성 돌파현상의 발생률 · 가정에서 주입받는 환자의 경우, 안전성 평가에는 가정에서의 주입 후 24시간 이내에 발병한 AE가 포함되었다. 참고로 가정에서의 주입 방법이 계획되었지만 이 시험에서는 시행되지 않았다; 따라서 이 평가변수는 분석되지 않았다.
결과 인구통계 및 질환특성	· 24명의 환자가 시험의 파트 A에 등록되었다; 22명의 환자가 파트 A에서 6개월의 수팀리맙 치료를 완료하였고 파트 B에서 치료를 계속하고 있다. 시험 집단은 대부분 여성(62.5%)이며 고령자였고, 연령 중앙값은 71.5세였다. 환자는 수혈 의존적이었으며 스크리닝 전 6개월 동안 2회(중앙값) 수혈을 받았다. 용혈성 빈혈이 있는 환자 집단에서 예상된 대로, 환자는 일반적으로 빌리루빈, LDH, 망상적혈구 수준이 증가하였고 헤모글로빈과 합토글로빈 수준이 감소하였다. 스크리닝 5년 이내에, 환자의 62.5%는 지난 5년 이내에 CAD에 대한 요법을 이전에 받았었다. · 파트 A에서는 등록 전 지난 6개월 동안 1회 이상 수혈로 정의된, 최근 수혈 이력이 있는 24명의 성인 CAD 환자를 등록하였다. 모든 선정기준을 충족하고 모든 제외기준에 해당하지 않는 환자는 등록에 적합하였다. 시험의 파트 A를 완료하고 장기 연장 파트 B에 참여할 수 있으며 참여할 의사가 있는 환자가 등록되었다. 파트 A를 완료한 22명의 환자 모두 파트 B에 등록되었다. 2020년 9월 29일을 기준으로, 파트 B에 등록된 22명의 환자 중, 21명은 진행 중이었고, 1명은 소화불량, 청색증(시험자가 말단청색증으로 보고함), 연하곤란, 및 미란성 위염의 AE로 인해 치료를 중단하였다. · Part A의 베이스라인 시 인구통계를 수집했다. Part B에서 수팀리맙을 1회 이상 투여받은 21명 환자에서 평균 연령은 71.5세였고(범위 55~85세) 대부분의 환자(18명, 81.8%)가 ≥65세였다. Part B에서 투여받은 21명 환자에서 현지 법령으로 인해 16명(72.7%)에 대해서는 인종 정보를 수집하지 않았고, 3명(13.6%)은 백인, 3명은 아시아인(13.6%)이었다. 대부분의 환자(15명, 68.2%)는 유럽 출신이었고 대부분(15명, 68.2%) 여성이었다. **베이스라인 특성** · 선정 기준과 일관되게 시험 BIVV009-03 Part A의 모든 환자가 시험 등록 전 3개월 이내 CAD 증상을 보고했다. 베이스라인 시 존재한 ≥2등급 빈혈 증상에는 피로(2등급: 7명, 29.2% 및 3등급: 1명, 4.2%), 쇠약감(2등급: 5명, 20.8%), 숨가쁨(2등급: 4명, 16.7% 및 3등급: 1명, 4.2%), 심계항진(2등급: 3명, 12.5%)이 포함되었다. ≥2등급의 흉통 및 가벼운 어지러움/전실신이 발생한 환자는 없었다. 베이스라인 시 존재한 기타 CAD 관련 질병 특성에는 말단청색증(3명, 12.5%), 레이노 현상(1명, 4.2%), 혈색소뇨증(5명, 20.8%), 순환 장애 증상(2명, 8.3%)이 포함되었다. 전체적으로 순환 장애 증상을 제외하고 빈혈 및 CAD 질병 특성이 베이스라인보다 제-42일에 보다 두드러졌었다. 제-42일 평가에는 이전 3개월 동안 발생한 증상이 포함된다. · 스크리닝 전년도에 14명(58.3%) 환자가 1회 또는 2회 수혈을 받았고 3명(12.5%) 환자가 3회 또는 4회 수혈을 받았으며 7명(29.2%) 환자가 >4회의 수혈을 받았다(Table 13). 스크리닝 전 6개월 이내 15명(62.5%) 환자가 1회 또는 2회 수혈을 받았고 5명(20.8%) 환자가 3

	회 또는 4회 수혈을 받았으며 4명(16.7%) 환자가 >4회의 수혈을 받았다. ・CDA 환자 집단에서 예상된 바와 같이 베이스라인 시 대체로 환자의 빌리루빈, LDH, 망상적혈구 수치가 상승되었고 헤모글로빈 및 합토글로빈의 수치가 감소되었다. 헤모글로빈 중앙값은 8.65 g/dL(범위 4.9~11.1; 정상 범위는 시험기관의 현지 실험실에 따라 결정됨), 빌리루빈은 45.85 μmol/L(범위 16.1~112.4; 정상 범위는 5.1~20.5), LDH는 325 U/L(범위 160~1040; 정상 범위는 120~246), 합토글로빈은 0.2 g/L(범위 0.2~1.6; 정상 범위는 0.4~2.4[<0.2 g/L 수치는 "0.2 g/L"로 대체됨), 절대 망상적혈구는 115.7 × 109/L(범위 27.7~301.0; 정상 범위는 현지 실험실에 따라 결정됨)였다.
유효성 결과	**일차 유효성 평가변수** Part A ・24명 중 13명의 환자(54.2%, 95% CI: 32.8 ~ 74.4)가 일차 평가변수에 대한 기준을 충족하였다(즉, 95% CI 하한이 >30%임). 또한 3가지 민감도 분석(PP 집단; 제23주 이전에 중단한 환자 제외; 및 헤모글로빈 ≥LLN를 임계값으로 사용)에 의해 결과의 강건성이 뒷받침되었다. ・치료 평가 종료점에서, 9명(37.5%)의 환자는 헤모글로빈이 정상화되었고(≥12 g/dL), 15명(62.5%)의 환자는 헤모글로빈이 ≥2 g/dL 증가하였으며, 15명(62.5%)의 환자는 헤모글로빈이 ≥2 g/dL 증가하거나 정상화되었다. 제5주 이후 시험 중 임의 시점에, 15명(62.5%)의 환자는 헤모글로빈이 정상화되었다(≥12 g/dL). Part B ・시험의 파트 B는 수팀리맙 치료의 반응의 지속성을 평가하기 위해 설계되었다. 6명의 환자가 파트 B 동안 수혈을 받았다. ・헤모글로빈의 수치는 베이스라인 대비 초기 빠른 증가를 보였고 제3주부터 시작하여 평균 >11 g/dL의 헤모글로빈이 유지되었으며, Part A의 나머지 기간 (26주) 및 최대 마감일까지 Part B 동안 내내 지속되었다. ・수팀리맙은 장기 투여 시, 파트 B 동안 유지된 빌리루빈 수준의 지속적인 정상화, 헤모글로빈 수준 증가, 및 FACIT-피로 점수의 개선으로 입증된 바와 같이 용혈을 계속 억제하는 것으로 나타났다. **민감도 분석** ・민감도 분석 1: 이 분석에서 헤모글로빈 수치 ≥12 g/dL 대신에 ≥ 정상 하한(LLN)을 헤모글로빈 정상화로 간주했을 경우에 반응률은 58.3%였다(95% CI: 36.6~77.9). ・민감도 분석 2: 이 분석에서 FAS 환자는 최소 제23주까지 치료를 완료했고 제23, 25, 26주에 1개 이상의 평가 가능한 헤모글로빈이 있다면 포함되었다. 반응률은 59.1%였다(95% CI: 36.4~79.3). ・민감도 분석 3: PP 환자를 포함한(즉, 유효성 평가에 영향을 미치는 중대한 임상시험계획서 이탈이 없는 환자) 이 분석에서 반응률은 59.1%였다(95% CI: 36.4%~79.3%). **헤모글로빈 변화에 대한 추가 분석** ・시험 BIVV009-03 Part A에서 환자가 치료로부터 유익성을 얻을 수 있는지 평가하기 위해 역가별로 헤모글로빈에 대한 사후 분석을 수행하였다. 치료 평가 시점에 18명(75.0%) 환자

	는 헤모글로빈 수치에서 ≥1 g/dL의 평균 증가를 달성했고, 15명(62.5%) 환자는 ≥2 g/dL 증가를 달성했으며, 8명(33.3%) 환자는 ≥3 g/dL 증가를 달성했다. **이차 유효성 평가변수** ・베이스라인 시 55.26 μmol/L (ULN 2.7배)에서 치료 평가 종료점에 15.48 μmol/L (ULN 0.8배)으로 빌리루빈 감소가 관찰되었다. 평균 빌리루빈은 제3주 이후 ULN 미만으로 유지되었다. ・베이스라인 시 평균 빌리루빈 수치는 정상 상한치의 3배였다. 중간 자료에 따르면 빌리루빈의 평균 감소가 제1주에 시작하여 관찰되었고 Part A 기간 및 최대 마감일까지 Part B 기간 동안 유지된 것으로 나타났으며, 이는 혈관 외 용혈의 지속적인 감소 또는 중단을 의미했다. ・10.85점의 FACIT-피로 LS 평균 점수의 증가가 치료 평가 종료점에 관찰되었으며, 제1주부터 개선이 관찰되었다. 환자의 최소 75%가 FACIT-F 점수의 유의한 개선을 보였다(사분위수 범위[IQR]: 5.00 ~ 15.50점). ・제1주에 관찰된 평균 LDH의 감소는 EOT까지 유지되었다. 총 14명(58.3%)의 환자가 치료 평가 종료점에 LDH 값이 ≤1.5 × ULN이었다. ・시험 BIVV009-03 Part B에서 Part A에서 관찰된 바와 마찬가지로 LDH 자료에서 높은 수준의 변동성이 관찰되었으나 일반적으로 Part A에서 관찰된 베이스라인/제0일 대비 LDH 수치 개선이 대부분 Part B 동안 유지되었다. ・17명(77.3%)의 환자는 제5주와 26주 사이에 수혈을 받지 않았다. ・평균 베이스라인 헤모글로빈 수준은 제5주와 26주 사이에 8.64 g/dL에서 11.26 g/dL로, 2.62 g/dL 증가하였다. 제5주 이후 시험 중 임의 시점에, 17명(70.8%)의 환자는 헤모글로빈이 ≥2 g/dL 증가하였고, 19명(79.2%)의 환자는 헤모글로빈이 ≥2 g/dL 증가하거나 정상화되었다. ・평균 헤모글로빈의 증가는 제1주부터 관찰되었으며 치료 평가 종료점까지 유지되었다. 제3주부터, 모든 시점에 평균 헤모글로빈 수준은 >11 g/dL이었고 베이스라인 대비 변화는 ≥2 g/dL이었다. 치료 평가 종료점에, 18명(75.0%)의 환자는 ≥1 g/dL의 평균 헤모글로빈 수준의 증가를 달성하였고, 15명(62.5%)의 환자는 ≥1.5 g/dL 증가를 달성하였으며, 15명(62.5%)의 환자는 ≥2 g/dL 증가를 달성하였고, 8명(33.3%)은 ≥3 g/dL 증가를 달성하였다. **용혈성 매개변수의 정상화** ・BIVV009-03 Part A에서 제5주 후 시험 중 임의의 방문 시 17명(85.0%) 환자는 정상화된 빌리루빈 수치를 보였고, 11명(68.8%) 환자는 정상화된 LDH수치를 보였으며 12명(54.5%) 환자는 정상화된 합토글로빈 수치를 보였다. 빌리루빈의 정상화는 LDH 및 합토글로빈에 비해 더 빠르게 발생했다. 첫 번째 정상화까지 걸린 시간의 중앙값은 빌리루빈의 경우 9.0일(95% CI: 8~22), LDH의 경우 63.5일(95% CI: 21~176), 합토글로빈의 경우 50.0일이었다(95% CI 하한 22, 상한은 평가 불가능). ・제5주 후 시험 중 임의의 방문 시 15명(62.5%) 환자는 정상화된 헤모글로빈(≥12 g/dL)을 보였고, 17명(70.8%) 환자는 헤모글로빈의 ≥2 g/dL 증가를 보였으며, 19명(79.2%) 환자는 헤모글로빈의 ≥ 2 g/dL 증가 또는 헤모글로빈 정상화를 보였다. 첫 번째 정상화까지 걸린 시간의 중앙값은 22일이었고(범위 11~36), 환자의 52.2%가 제49일까지 정상화를 보였다. ・일반적으로, Part A에서 관찰된 베이스라인 대비 LDH 및 합토글로빈 수치의 개선은 Part

	B 동안 대부분의 자료 시점 내내 유지되었다.
안전성 결과	**이상사례** ・BIVV009-03에서 수팀리맙에 노출된 CAD 환자 24명 중 11명(45.8%)은 시험자에 의해 수팀리맙과 관련된 것으로 평가된 총 31건의 TEAE를 경험하였다. 시험자에 의해 수팀리맙과 관련된 것으로 평가된 TEAE가 가장 많은 SOC는 손상, 중독 및 시술 후 합병증(24명 중 3명[12.5%])이었다. 24명의 환자에서 시험자에 의해 수팀리맙과 관련된 것으로 평가된 PT별로 가장 빈번히 보고된 TEAE는 청색증(말단청색증)과 주입 관련 반응(각각 2명[8.3%])이었다. **중대한 이상사례** ・24명의 환자 중 12명(50.0%)은 총 40건의 TESAE에 대해 적어도 하나의 TESAE를 경험하였다. TESAE가 가장 많은 SOC는 감염 및 기생충 감염(24명 중 7명[29.2%]); 혈액 및 림프계 장애; 심장 장애; 위장관 장애; 간담도 장애; 양성, 악성 및 상세불명 신생물(낭종과 폴립 포함) (각각 24명 중 2명[8.3%])이었다. 모든 TESAE는 각각 24명의 환자 중 1명(4.2%)에서 보고되었다. **치료 중단을 초래한 이상사례** ・BIVV009-03 파트 A에서 24명의 환자 중 1명(4.2%)은 시험약의 첫 투여 전 제-8일에 스크리닝 기간 동안 발병한 류마티스성 다발 근육통의 치료 전 SAE로 인해 시험을 중단하였다. 이 환자는 또한 시험자에 의해 수팀리맙과 관련이 없는 것으로 평가된, 관절통의 TESAE가 발생하였다. 이 사건은 시험 치료의 중단을 초래하지 않았다. - BIVV009-03 시험 파트 B에서 22명의 환자 중 1명(4.5%)은 소화불량, 연하곤란, 청색증(말단청색증), 및 미란성 위염의 TEAE로 인해 시험을 중단하였다. 연하곤란과 청색증(말단청색증)의 TEAE는 시험자에 의해 수팀리맙과 관련 가능성이 있는 것으로 평가되었다. **치료 후 발생한 감염의 요약** ・BIVV009-03 파트 A와 B에서 수팀리맙에 노출된 CAD 환자 24명 중, 19명(79.2%)은 감염의 TEAE를 적어도 하나 경험하였다. ・24명의 환자 중 >1명에서 보고된 감염의 TEAE에는 비인두염(5명[20.8%]); 상기도 감염(4명[16.7%]); 방광염, 위장염, 요로 감염(각각 3명[12.5%]); 및 바이러스 감염(2명[8.3%])이 포함되었다. ・24명의 환자 중 8명(33.3%)은 충수염, Covid-19 폐렴, 얕은 연조직염(erysipelas), 대장균 패혈증, 대상 포진, 폐렴구균 패혈증, 호흡기 감염, 요로 감염, 요로성 패혈증, 연쇄상구균 패혈증, 및 바이러스 감염을 포함한, 감염의 ≥3등급 TEAE를 적어도 하나 경험하였다. ・24명의 환자 중 7명(29.2%)은 충수염, Covid-19 폐렴, 얕은 연조직염, 대장균 패혈증, 대상 포진, 폐렴구균 패혈증, 호흡기 감염, 연쇄상구균 패혈증, 요로성 패혈증, 바이러스 감염, 및 포도상구균 상처 감염(각각 24명 중 1명[4.2%])을 포함한, 감염의 TESAE를 적어도 하나 경험하였다. ・SLE를 포함한 자가면역 질환을 시사하는 TEAE는 보고되지 않았다. 한 환자는 제-8일에 류마티스성 다발 근육통의 치료 전 TESAE가 있었으며 이는 시험약의 영구 중단과 시험 중단으로 이어졌다. 이 환자는 제-42일에 음성 ANA 결과가 베이스라인 후 양성으로 변동되었다. 베이스라인 시 음성에서 베이스라인 후 양성으로 또는 베이스라인 시 양성에서 베이스라인 후 음성으로 SLE 패널 매개변수의 기타 변동은 자가면역 질환의 임상 증

	상이나 보고된 TEAE와 관련이 없었다. - 임상 실험실 매개변수: 임상 실험실 이상과 변동의 대부분은 수팀리맙 투여에 대한 임상 반응과 일치하거나 기저의 CAD 질병 과정으로 인한 것이었다. 아래에 언급된 변화 외에, 평균 변화의 임상적으로 유의한 양상이나 경향은 관찰되지 않았다. 자료에 따르면 수팀리맙 투여는 혈액학, 화학 또는 응고 패널 수치에 부정적인 영향을 미치지 않는다. - 낮은 림프구 및 혈소판 수로의 변동은 높은 값으로의 변동보다 더 빈번히 발생하였고 높은 호중구 값으로의 변동은 낮은 값으로의 변동보다 더 빈번히 발생하였다. <0.8 × 109/L의 림프구 수(11명)를 제외하고, 변동과 관련된 PCSA 값이 있는 환자는 거의 없었다. 대부분의 경우, 림프구 수는 스크리닝 및/또는 베이스라인에서 낮은 값이거나 PCSA 낮은 값이었으며, 낮은 값은 몇 주 동안만 지속되었다. PCSA 혈액학 값이 있는 환자에서 유일한 TEAE는 빈혈과 관련이 있었다. · PCSA 높은 ALT 값이 있는 한 환자는 ALT 증가의 2등급 TEAE가 있었으며 이는 다음 방문에서 해결되었다. · 활력징후에서 임상적으로 유의한 뚜렷한 양상이나 경향은 관찰되지 않았다. · ECG 변화에서 임상적으로 유의한 양상이나 경향은 관찰되지 않았다. **면역원성** · 제3상 임상시험 BIVV009-03 파트 A 환자의 세 개의 검체가 스크리닝 분석에서 스크리닝 기준값에 근접한 신호를 보여 추정 양성으로 판정되었으며, 이들 중 확증 분석에서 양성으로 확인된 검체는 없었다. 시험한 모든 검체에서 수팀리맙 농도는 분석에서 75 ng/mL ADA 를 신뢰성 있게 검출할 수 있는 한계 농도인 5 mg/mL 보다 훨씬 아래에 있었다. 확증된 양성 검체가 없었기 때문에, 더이상의 ADA 반응에 대한 특성 규명(즉, 역가 결정 또는 중화능력 평가)이 불필요한 것으로 여겨졌다. 한 환자(4.8%)에서 파트 B의 제99주에서만 치료-유발 ADA가 발생했고, 이 환자에 대한 모든 후속 결과가 음성이었기 때문에 이것은 일시적 반응으로 간주되었다.
결론	**파트 A** · Cardinal 시험의 결과는 CAD 환자의 용혈 치료를 위한 수팀리맙의 사용에 대한 긍정적인 위험-이익 프로파일을 뒷받침한다. · 환자의 총 54.2%가 일차 복합 평가변수에 대해 설정된 높은 임계값을 충족하였다. · 또한, 일차 평가변수에 대한 기준을 충족하지 못한 11명의 환자 중 6명은 빌리루빈 수준의 정상화, 헤모글로빈 수준의 개선, 및 FACIT-피로의 개선으로 측정된, 질병의 임상적으로 유의한 중요한 개선을 달성하였다. 용혈(빌리루빈), 빈혈(헤모글로빈), 및 피로(FACIT-피로)와 관련된 임상 유효성 척도의 개선은 처음 몇 회 투여 내에 신속하고 임상적으로 유의하였다. · 수팀리맙은 일반적으로 내약성이 우수하였고, 안전성 프로파일은 이전 시험과 일치하였다. TEAE의 유형과 빈도는 일반적으로 기저 질환 적응증, 보고된 병력, 및 의학적으로 복잡한 고령의 환자 집단과 일치하였다. · 사망 사례는 보고되지 않았고, 한 환자만 소화불량, 청색증, 연하곤란, 및 미란성 위염의 중대하지 않은 TEAE로 인해 치료를 중단하였다. · 임상시험계획서에 요구되는 백신-관련 피막성 세균인 연쇄상구균 폐렴의 TESAE 1건을 포함하여, 피막성 세균에 의한 중대한 감염이 보고되었다. 수막구균 감염은 확인되지 않았다. AE 자료의 검토에 기반하여 새로운 안전성 실마리 정보는 확인되지 않았다.

	파트 B ・이 장기 시험의 중간 결과에 따르면 수팀리맙은 파트 B에서 치료 중에 용혈을 계속 억제하는 것으로 나타났다: 빌리루빈, 헤모글로빈, 및 FACIT-피로에 대한 고전 경로 효과는 치료 기간 전반에 걸쳐 유지되었다. 6명의 환자는 파트 B 동안 수혈이 필요하였다. ・결론적으로, 시험의 파트 B의 중간 결과는 용혈이 일관되고 지속적으로 통제되며 새로운 안전성 실마리 정보가 없음을 입증하여, CAD 환자의 용혈 예방에 수팀리맙 치료의 유리한 위험-이익 프로파일을 뒷받침한다.

• [BIVV009-04 Part A and Part B]

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
[BIVV009-04 Part A and Part B] Part A: **최근 수혈 이력이 없는 원발성 한랭 응집소 질환을 가진 환자에서 BIVV009의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 제3상, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 시험** Part B: **원발성 CAD 환자에서 BIVV009의 장기 치료 동안 장기 안전성 및 반응 지속성 조사**				
3상	최근 수혈 이력이 없으며 증상이 있는 보체 매개성 질환인 원발성 CAD를 가진 환자 Part A 40명 시험약 20명 위약 20명 Part B 37명	1:1로 무작위배정되어 제0일, 제7일 및 이후 제25주까지 14일마다(즉, 제21, 35, 49, 63, 77, 91, 105, 119, 133, 147, 161, 및 175일) 약 60분에 걸쳐 수팀리맙 또는 위약 IV 주입 26주	유효성/약력학 안전성 약동학 약력학	・수팀리맙과 위약군 환자의 72.7%와 15.0%에서 헤모글로빈이 ≥1.5 g/dL 증가한 것으로 관찰되었다. 제5주부터 26주까지, 각각 수팀리맙과 위약군 환자의 81.8%와 80.0%가 수혈을 받지 않았고, 각각 환자의 86.4%와 100%가 이 기간 동안 금지된 CAD 약물을 투여받지 않았다. ・베이스라인부터 TAT까지 헤모글로빈의 LS 평균 변화는 수팀리맙군에서 2.66 g/dL (95% CI: 2.09 ~ 3.22), 위약군에서 0.09 g/dL (95% CI: -.050 ~ 0.68)로, LS 평균 차이는 2.56 g/dL ($p<0.001$; 95% CI: 1.75 ~ 3.38)였으며, 위약에 비해 수팀리맙에 유리하게, 헤모글로빈 증가에 대한 치료 효과에 통계적으로 유의한 차이가 있음을 보여주었다. ・수팀리맙은 일반적으로 내약성이 우수하였다.
병용금지약물 (PartA and Part B) 환자는 제0일 전 5배 반감기 또는 30일 중 더 긴 기간 동안 및 전체 시험 기간 동안 임상시험에서 어떤 임상시험용 의약품도 투여받지 않았어야 했다. 리툭시맙 단독요법 또는 리툭시맙 병용요법(예, 벤다무스틴, 플루다라빈, 이브루티닙, 또는 세포독성 약물과 병용)을 이용한 치료는 금지되었다.				
목적	・파트 A의 일차 목적은 최근 수혈 이력이 없는 원발성 한랭 응집소 질환(CAD)을 가진 환자에서 수팀리맙 투여로 헤모글로빈 수준이 ≥1.5 g/dL 증가하고 수혈을 피할 수 있는지 확인하는 것이었다. 파트 A의 이차 유효성 목적은 다음과 같다: ・원발성 CAD 환자에서 용혈 및 빈혈과 관련된 임상 사건과 실험실 매개변수에 대한 수팀리맙의 효과를 평가한다. ・CAD의 특정 합병증(말단청색증, 레이노 증후군, 혈색소뇨증, 및 혈전색전증)에 대한 수팀리맙의 효과를 평가한다. ・원발성 CAD 환자에서 삶의 질(QOL)에 대한 수팀리맙의 효과를 평가한다. 파트 A의 안전성 목적은 다음과 같다: ・원발성 CAD 환자에서 수팀리맙의 전반적인 안전성과 내약성을 평가한다. 파트 A의 탐색적 목적은 다음과 같다: ・원발성 CAD 환자에서 특정 질병-관련 생체표지자에 대한 수팀리맙의 효과를 평가한다. ・수팀리맙의 약동학(PK)을 평가한다. ・수팀리맙의 면역원성을 평가한다.			

	파트 B의 일차 목적은 원발성 한랭 응집소 질환(CAD)을 가진 환자에서 수팀리맙의 장기 안전성과 내약성을 평가하는 것이었다. 파트 B의 이차 목적은 원발성 CAD 환자에서 수팀리맙의 장기 치료 중 반응의 지속성을 조사하는 것이었다.
임상시험 대상자	**선정 기준** ・다음 기준을 기반으로 한 원발성 CAD의 확진: 만성 용혈; 다특이적 직접 항글로불린 검사(DAT) 양성; C3d에 대한 단일 특이적 DAT 강한 양성; 4° C에서 한랭 응집소 역가 ≥ 64; IgG DAT ≤1+; 명백한 악성 질환 없음. 등록 6개월 이내에 수혈 이력이 없거나 스크리닝 12개월 이내에 2회 이상 수혈 이력이 없으며 헤모글로빈 수준 ≤10.0 g/dL. ・시험의 파트 A를 완료하고 파트 B에 참여할 수 있으며 참여할 의사가 있는 환자가 등록되었다. 총 33명의 환자가 적합하여 시험의 파트 B를 계속하였다.
유효성 평가변수	PartA **일차 유효성 평가변수** ・헤모글로빈이 치료 평가 종료점(endpoint)(제23, 25, 26주의 평균값으로 정의됨)에 베이스라인(IMP의 첫 용량 투여 전 마지막 헤모글로빈 값으로 정의됨) 대비 ≥1.5 g/dL 증가함. ・환자는 제5주부터 제26주(EOT)까지 수혈을 받지 않음, 및 ・환자는 제5주부터 제26주(EOT)까지 임상시험계획서에 따라 허용되는 것 이상으로 CAD에 대한 치료를 받지 않음. **이차 유효성 평가변수** ・치료 평가 종료점(제23, 25, 26주의 평균값)에 헤모글로빈의 베이스라인 대비 평균 변화 ・치료 평가 종료점에 빌리루빈의 베이스라인 대비 평균 변화(길버트 증후군이 있는 환자 제외) ・치료 평가 종료점에 만성 질환 치료의 기능적 평가(FACIT)-피로 척도(부록 16.1.1 임상시험계획서 7차 개정본, 부록 C) 점수의 변화로 평가한, QOL의 베이스라인 대비 평균 변화 ・치료 평가 종료점에 젖산탈수소효소(LDH)의 베이스라인 대비 평균 변화 ・EOT에 기재된(solicited) 증상성 빈혈의 발생률 **안전성 평가변수** ・치료 후 발생한 AE(TEAE)와 치료 후 발생한 중대한 AE(TESAE)의 발생률 ・임상 실험실 평가의 베이스라인 대비 변화 ・SLE 패널의 베이스라인 대비 변화 **약동학**: ・수팀리맙 혈장 농도 ・최고 혈장 농도(Cmax)와 농도-시간 곡선하면적(AUC)을 포함한 수팀리맙 노출 매개변수 **약력학**: ・일차 PD 분석은 보체 고전 경로(Wieslab CP) 분석이었다. Part B **유효성**:

	다음과 같은 질병 활성의 매개변수가 평가되었다: ・헤모글로빈, 총 빌리루빈, 젖산탈수소효소, 및 합토글로빈을 포함한 용혈 매개변수의 베이스라인 대비 평균 변화 ・방문별로 만성 질환 치료의 기능적 평가-피로(FACIT-피로) 점수, EuroQol 5개 수준 5개 영역 설문 점수, 12개 항목 단축형 설문, 중증도[피로]에 대한 환자의 전반적 인상, 및 변화에 대한 환자의 전반적 인상의 변화로 평가한, 삶의 질 평가의 베이스라인 대비 평균 변화 ・수혈 횟수와 총 수혈 단위, 연간 수혈 횟수와 연간 수혈 단위를 포함한 수혈 요건 **안전성:** 안전성 평가변수에는 다음이 포함되었다: ・치료 후 발생한 이상반응(TEAE)과 치료 후 발생한 중대한 이상반응(TESAE)의 발생률 ・임상 실험실 평가의 베이스라인 대비 변화 ・전신 홍반성 루푸스(SLE) 패널의 베이스라인 대비 변화 ・활력징후의 베이스라인 대비 변화 ・심전도 자료의 베이스라인 대비 변화 ・신체검사 소견 ・≥3등급 감염(즉, IV 항생제가 필요함)의 발생률 ・EOT까지 용혈성 돌파현상의 발생률 ・혈전색전 사건의 발생률
결과 인구통계 및 질환특성	・파트 A: 42명의 환자가 시험의 파트 A에 등록되었다(수팀리맙 22명, 위약 20명). 3명의 환자는 TEAE로 인해 파트 A를 중단하였다. 나머지 환자는 모두 파트 A에서 6개월의 수팀리맙 또는 위약 치료를 완료하였다. 시험 집단은 대부분 여성(78.6%)이며 고령자였고 평균 연령은 66.7세였다. 임상시험계획서에 따라, 스크리닝 6개월 이내에 수혈을 받은 환자는 없었다. ・스크리닝 전 >6개월 ~ 12개월 이내에, 수팀리맙군의 환자 3명은 각각 한 번 수혈을 받았으며 위약군에서는 수혈을 받은 환자가 없었다. 용혈성 빈혈이 있는 환자 집단에서 예상된 대로, 환자는 일반적으로 빌리루빈, LDH, 망상적혈구 수준이 증가하였고 헤모글로빈과 합토글로빈 수준이 감소하였다. 스크리닝 5년 이내에, 환자의 73.8%는 리툭시맙과 화학요법을 포함하여, 이전에 CAD에 대한 요법을 받았었다. ・파트 B: 파트 A 베이스라인에서, 환자의 연령 중앙값은 66.0세(범위: 46~88세)였고 환자의 절반 이상이 ≥65세(56.8%)였으며, 대부분 여성(81.1%)이었다. 대부분의 환자는 유럽 지역(67.6%) 출신이었다. 시험의 파트 B에서, 모든 환자는 라벨공개(open-label) 수팀리맙 치료를 받았다. 자료 마감까지, 파트 B에서 수팀리맙 치료 기간 중앙값은 45.14주(범위: 0.9~96.1)였다. ・시험 BIVV009-04 Part A에서 선정 기준과 일관되게 모든 환자가 스크리닝 전 3개월 이내 CAD 관련 빈혈 증상 및/또는 특정 CAD 합병증을 보고했다. 개별 CAD 관련 빈혈 증상은 베이스라인 시 두 군의 환자에서 유사한 비율로 나타났다. ・제외 기준과 일관되게, 어느 군에서도 스크리닝 전 지난 6개월 내 수혈을 받은 환자는 없었다. 스크리닝 전 6~12개월 기간 동안 수팀리맙 및 위약군에서 각각 19명(86.4%) 및 20명(100%) 환자가 수혈을 받지 않았다.
유효성 결과	**일차 유효성 평가변수** **파트A** ・위약 대비 수팀리맙에 유리하게 통계적으로 유의한 치료 효과가 관찰되었다. 결과에 따

르면 수팀리맙군에서 일차 평가변수 기준을 충족한 오즈가 위약군에 비해 유의하게 높았다; FAS에서 층화 CMH 검정을 이용하여 추정된 수팀리맙 및 위약 간 오즈비는 15.94였다(95% CI: 2.88~88.04; p<0.001) (표 17). Clopper-Pearson 정확 방법을 사용했을 때 수팀리맙 및 위약군에서 관찰된 반응자 수와 비율은 각각 22명 중 16명(72.7%; 95% CI: 49.8%~89.3%) 및 20명 중 3명(15.0%; 95% CI: 3.2%~37.9%)이었다.

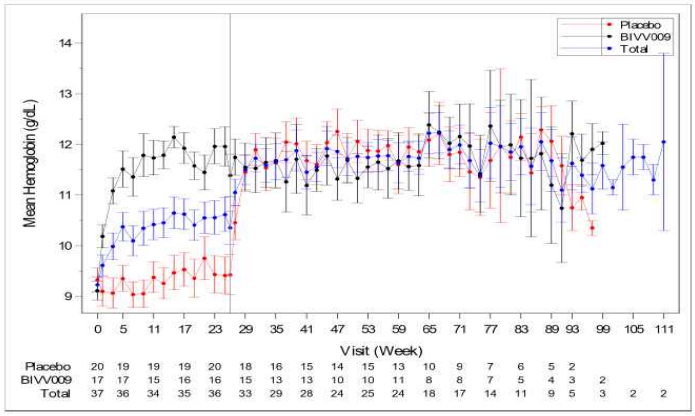
- 치료 평가 시점에 수팀리맙 및 위약군의 각각 72.7% 및 15.0% 환자에서 헤모글로빈의 ≥ 1.5 g/dL 증가가 관찰되었다. 제5주에서 제26주까지 수팀리맙 및 위약군에서 각각 81.8% 및 80.0%가 수혈을 받지 않았고(수팀리맙군의 추가 13.6% 환자의 경우, 모두 치료 평가 시점 전에 치료를 중단했으므로 수혈 상태가 '알 수 없음'으로 결정됨); 각각 86.4% 및 100% 환자가 금지된 CAD 약물을 투여받지 않았다(수팀리맙군의 추가 9.1% 환자의 경우, 모두 치료 평가 시점 전에 치료를 중단했으므로 수혈 상태가 '알 수 없음'으로 결정됨).
- 제5~26주 동안 수팀리맙군의 21명(95.5%) 환자 및 위약군의 16명(80.0%) 환자가 수혈을 받지 않았다; 두 군에 대한 수혈 횟수 중앙값은 각각 2.0(범위 2~2) 및 4.0(범위 2~7)이었다.
- Part A의 위약에서 Part B의 공개라벨 수팀리맙(이전 위약군)으로 전환한 환자에서 관찰된 헤모글로빈의 평균 증가는 Part A 개시 때 수팀리맙을 투여받은 환자에서 관찰된 바와 유사했다. 제29주부터 시작하여(Part B의 셋째 주) 이전 위약군에서 평균 헤모글로빈 수치가 이전 수팀리맙군에서 관찰된 수치에 도달했고 마감일까지 Part B의 두 치료군에서 유사한 수치가 유지되었다.

이차 유효성 평가변수

평가변수에 대한 치료 평가 시점에 hgb의 베이스라인 대비 평균 변화(Part A)

- 베이스라인부터 치료 평가 시점(TAT)까지 헤모글로빈의 LS 평균 변화는 수팀리맙 및 위약에 대해 각각 2.66 g/dL(95% CI: 2.09~3.22) 및 0.09 g/dL(95% CI: -.050~0.68)였으며(Table 24), 이는 전체 분석군을 이용한 반복측정 혼합 모델(MMRM)에서 추정되었다. 베이스라인부터 TAT까지 수팀리맙 및 위약 간 헤모글로빈의 LS 평균 차이는 2.56 g/dL였다(p<0.001; 95% CI: 1.75~3.38). 이 결과는 헤모글로빈의 증가에 대한 치료 효과에서 위약과 비교해 수팀리맙에 유리하게 통계적으로 유의한 차이가 있음을 보여 주었다.
- Part A의 위약에서 Part B의 공개라벨 수팀리맙으로 전환한 환자에서 관찰된 헤모글로빈의 평균 증가는 Part A 개시 때 수팀리맙을 투여받은 환자에서 관찰된 바와 유사했다. 제29주부터 시작하여(Part B의 셋째 주) 이전 위약군에서 평균 헤모글로빈 수치가 이전 수팀리맙군에서 관찰된 수치에 도달했고 마감일까지 Part B의 두 치료군에서 유사한 수치가 유지되었다(그림 1).

그림 1 - 방문별 평균 헤모글로빈(g/dL)에 대한 도표(+/- SE) - 전체 분석군(BIVV009-04 Part A 및 B)



· 시험 BIVV009-04 Part A에서 헤모글로빈 ≥1 g/dL, ≥1.5 g/dL, ≥2 g/dL, ≥3 g/dL 증가는 위약군에 비해 수팀리맙군에서 더 많았다.(표 25).

표 25 - 사전 지정된 역치별로 헤모글로빈의 베이스라인 대비 평균 변화 요약 - 전체 분석군(BIVV009-04 Part A)

	Treatment Arm	
	BIVV009 (N=22)	Placebo (N=20)
Number of subjects with mean change from baseline in hemoglobin at treatment assessment timepoint		
>=1 g/dL	17 (77.3)	4 (20.0)
>=1.5 g/dL	16 (72.7)	3 (15.0)
>=2 g/dL	16 (72.7)	2 (10.0)
>=3 g/dL	6 (27.3)	1 (5.0)

빌리루빈 수준의 베이스라인 대비 평균 변화

· 빌리루빈의 정상 범위는 5.1~20.5 μmol/L였다.

· 베이스라인 및 TAT 빌리루빈 수치가 있는 수팀리맙군의 17명 환자에서 평균은 베이스라인 시 34.253 μmol/L(1.67배 ULN) 및 TAT 시 12.124 μmol/L(0.59배 ULN)였으며 22.129(SD 10.468) μmol/L 감소했다(Table 27). 베이스라인 및 TAT 빌리루빈 수치가 있는 위약군의 18명 환자에서 평균은 베이스라인 시 35.778 μmol/L(1.75배 ULN) 및 TAT 시 33.949 μmol/L(1.66배 ULN)였으며 1.829(SD 13.894) μmol/L 감소했다.

· 첫 번째 베이스라인 후 평가(1주) 시 수팀리맙군에서 20.5 μmol/L의 ULN 미만으로 빌리루빈 감소가 관찰되었고, 두 번째 베이스라인 후 평가(제3주)부터 TAT까지 평균 빌리루빈 수치는 ULN 참고범위 미만으로 유지되었으며 이는 보체 매개성 혈관 외 용혈 중단을 의미했다. 위약군에서는 미미한 변화가 관찰되었다(그림 5).

· Part B 시작 시 Part A의 위약에서 공개라벨 수팀리맙으로 전환한 환자에서 관찰된 빌리루빈의 평균 감소는 Part A 개시 때 수팀리맙을 투여받은 환자에서 관찰된 바와 유사했다(그림 6). 제27주 시 공개라벨 수팀리맙의 첫 용량을 투여받은 후 이전 위약군에서 빌리루빈의 평균 감소는 거의 이전 수팀리맙군만큼 높았다. Part B에서 빌리루빈의 평균 감소는 마감일까지 유지되었으나, 이용가능한 자료가 입수된 환자 수는 시간 경과에 따라 감소했다.

그림 5 - 방문별 평균 빌리루빈(umol/L)에 대한 도표(+/- SE) (길버드 증후군 검사 결과 양성 또는 미확인 시험대상자는 제외) - 판측치 - 전체 분석군(BIVV009-04 Part A)

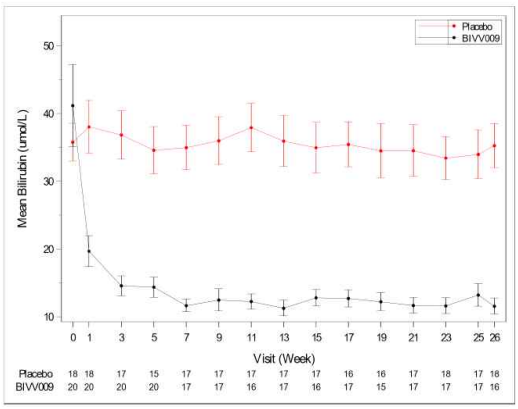
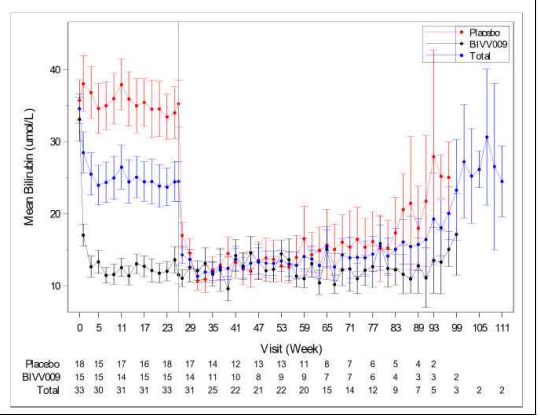


그림 6 - 방문별 평균 빌리루빈(umol/L)에 대한 도표(+/- SE) (길버드 증후군 양성 또는 미확인 시험대상자는 제외) - 전체 분석군(BIVV009-04 Part A 및 B)



FACIT-F 점수의 베이스라인 대비 평균 변화

- 시험 BIVV009-04 Part A에서, 치료 평가 시점에 FACIT-피로 점수의 LS 평균 변화는 수팀리맙 및 위약군에서 각각 10.83점(95% CI: 7.45 ~14.22) 및 1.91점(95% CI: -1.65~5.46) 증가를 보였고, 이는 전체 분석군을 이용한 MMRM 모델에서 추정되었다(Table 30). 수팀리맙 및 위약 간 FACIT-피로 점수의 베이스라인 대비 LS 평균 차이는 8.93였다(p < 0.001; 95% CI: 4.00~13.85).
- 수팀리맙군에서 FACIT-피로 점수는 제1주에 상당히 증가되었고 점수는 제17주까지 계속 증가했으며, 제5주까지 가장 가파른 증가가 관찰되었고 이후 제26주까지 유지되었다(그림 8). 위약군의 경우, 점수가 베이스라인 값에 가깝거나 미미한 증가를 보이면서 Part A 내내 약간의 점수 변동이 거듭되었다. 이러한 미미한 변화 또는 변동은 임상적으로 유의하다고 간주되지 않는다.
- Part B에서 공개라벨 치료로 전환한 후 이전 위약군의 평균 FACIT-피로 점수는 제39주에 증가한 반면, 이전 수팀리맙군에서 평균 점수는 Part A 종료 시 점수와 유사하게 유지되었다. FACIT-피로 점수의 평균 수치는 두 군 간 유사했고 남은 Part B 기간 동안 유지되었으나, 이용가능한 자료가 입수된 환자 수는 시간 경과에 따라 감소했다(그림 9).

그림 8 - 방문별 평균 FACIT-피로 점수에 대한 도표 - 판측치 - 전체 분석군(BIVV009-04 Part A)

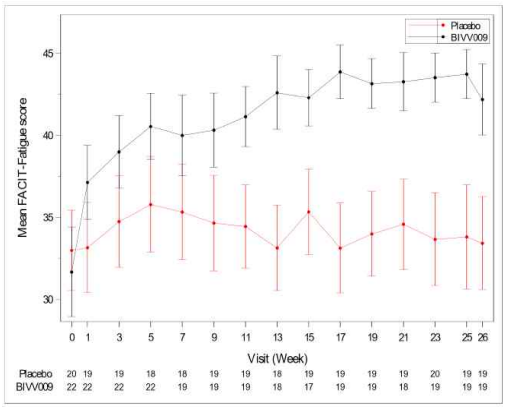
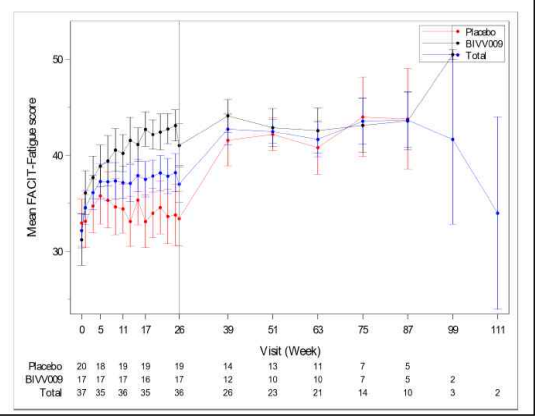


그림 9 - 방문별 평균 FACIT-피로 점수에 대한 도표(+/- SE) - 전체 분석군(BIVV009-04 Part A 및 B)



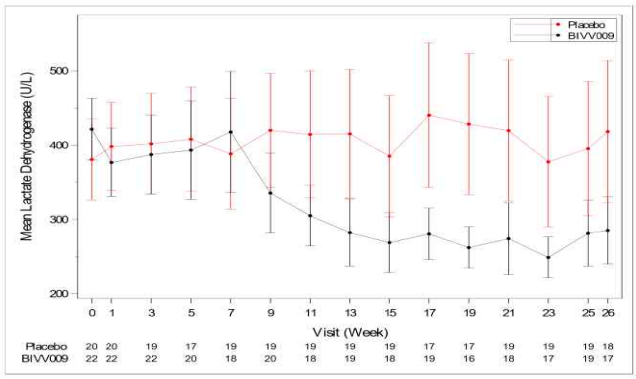
LDH의 베이스라인 대비 평균 변화

- Part A에서 베이스라인 및 TAT 시 LDH 자료가 모두 있는 수팀리맙군의 19명 환자의 베이스라인 평균은 420.368 U/L(1.7 × ULN)였고 TAT 시 평균은 269.535 U/L(1.1 × ULN)

였으며, 150.833 U/L(SD 160.824) 감소했다. 베이스라인 및 TAT 시 LDH 자료가 모두 있는 위약군의 20명 환자에서 베이스라인 평균은 380.800 U/L(1.5 × ULN)였고 TAT 시 평균은 388.400 U/L(1.6 × ULN)였으며, 7.600 U/L(SD 212.690) 증가했다. 수팀리맙군 환자에서 LDH의 상당한 감소를 보였던 반면 위약군에서는 주목할 만할 변화가 없었다.

- 수팀리맙군에서 제9주부터 시작하여 제15주까지 지속된 LDH의 일관된 평균 감소가 관찰되었으며, 제26주까지 유지되었다. 위약군에서 LDH 수치의 작은 변동이 관찰되었으나 전체적으로 감소는 관찰되지 않았다(Figure 12). 수팀리맙군에서 관찰된 LDH 감소는 보체 매개성 혈관 내 용혈의 감소를 시사한다; 모든 LDH가 RBC에서 파생된 것은 아니므로 LDH가 CAD에서 혈관 내 용혈의 특정 척도가 아닌 점에 유의해야 한다.
- Part B에서 제26주(Part A 종료) 시 LDH의 평균 변화는 수팀리맙군에서 -141.19 U/L 및 위약군에서 25.67 U/L였다. 마감일 전 Part B 동안 LDH의 감소는 이전 위약군에 비해 이전 수팀리맙군에서 더 큰 감소 경향을 보이면서 상대적으로 크지 않았다.

그림 12 - 방문별 평균 젖산 탈수소효소(U/L)에 대한 도표(+/- SE) - 관측치 - 전체 분석군(BIVV009-04 Part A)



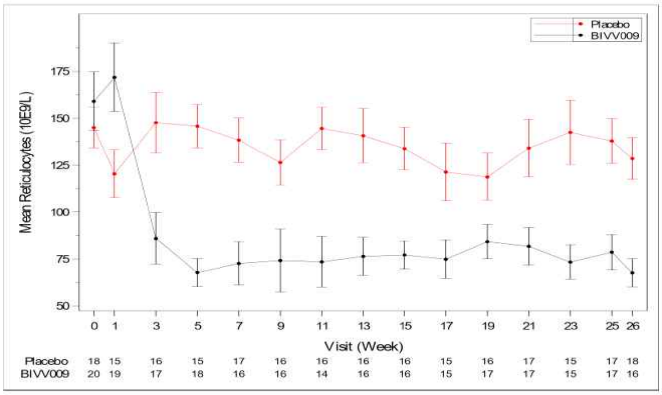
탐색적 평가변수

삶의 질

- 수팀리맙군에서 제7일부터 시작하여 EQ-5D VAS 점수 증가가 관찰되었고 제13주에 안정되었으며 이후 유지되었다. 위약군의 경우 약간의 점수 변동이 있었으며 제26주에 소규모 증가가 관찰되었다.
- 수팀리맙군에서 신체 및 정신 요소의 SF-12 점수 증가는 임상적으로 의미 있는 것으로 간주되었다. 신체 요소 점수는 위약군에 비해 수팀리맙군에서 제17주부터 시작하여 더 큰 개선이 관찰되었던 반면, 정신 요소 점수는 수팀리맙군에서 첫 번째 베이스라인 후 평가(제5주)부터 시작하여 개선되었지만 위약군에서 점수는 모든 베이스라인 후 평가에서 악화되었다. 또한 신체 건강, 신체적 역할, 정서적 역할, 활력, 정신 건강에 대한 제26주 SF-12 하위척도 평균 점수의 임상적으로 의미 있는 증가가 수팀리맙군에서 관찰되었던 것에 비해 위약군에서는 증가 정도가 더 작았고 때때로 감소도 있었다; 그 외 하위척도 점수는 전반적으로 베이스라인과 유사했거나 모든 증가는 두 치료군 간 유사했다.

망상적혈구

- BIVV009-04 Part A에서, 베이스라인 및 TAT 시 망상적혈구 수 자료가 모두 있는 수팀리맙군의 16명 환자에서 베이스라인 평균은 154.334 x 109/L였고 TAT 시 평균은 73.180 x 109/L였으며, 81.154 x 109/L(SD 42.205) 감소했다. 베이스라인 및 TAT 시 망상적혈구 수 자료가 모두 있는 위약군의 18명 환자에서 베이스라인 평균은 145.022 x 109/L였고 TAT

	시 평균은 135.811 x 109/L였으며, 9.212 x 109/L(SD 44.866) 감소했다. · 수팀리맙군에서 제3주부터 시작하여 제5주까지 지속된 망상적혈구 수의 평균 감소가 관찰되었고 제26주까지 유지되었다. 위약군에서 망상적혈구 수는 변동적이었으나 일관된 변화는 관찰되지 않았다(그림 20). 그림 20 - 방문별 평균 절대 망상적혈구(10E9/L)에 대한 도표(+/- SE) - 관측치 - 분석군(BIVV009-04 Part A) 
안전성결과	**이상사례** 22명의 환자 중 ≥25%에서 보고된 SOC별 치료 후 발생한 AE는 다음과 같다: · 감염 및 기생충 감염(22명 중 13명[59.1%]) · 위장관 장애와 혈관 장애(22명 중 11명[50.0%]) · 전신 장애 및 투여 부위 병태; 근골격 및 결합 조직 장애; 신경계 장애; 피부 및 피하 조직 장애(각각 22명 중 10명[45.5%]) · 손상, 중독 및 시술 후 합병증(22명 중 8명[36.4%]) · 혈액 및 림프계 장애; 호흡기, 흉곽 및 종격 장애(각각 22명 중 7명[38.1%]) 22명의 환자 중 ≥10%에서 보고된 PT별 치료 후 발생한 AE는 다음과 같다: · 고혈압(22명 중 6명[27.3%]) · 두통(22명 중 5명[22.7%]) · 비인두염, 비염, 레이노 현상(각각 22명 중 4명[18.2%]) · 빈혈, 청색증(말단청색증), 상복부 통증, 설사, 상기도 감염, 관절통, 불안, 불면증, 가려움증(각각 22명 중 3명[13.6%]). **중증도별 이상사례 분석** · BIVV009-04 파트 A에서부터 수팀리맙에 노출된 CAD 환자 22명의 환자 중 5명(22.7%)은 총 10건의 ≥3등급 TEAE를 경험하였다. >1명의 환자에서 보고된 ≥3등급 TEAE가 있는 SOC는 혈관 장애(22명 중 3명[13.6%])와 감염 및 기생충 감염(22명 중 2명[9.1%])이었다. PT별로 ≥3등급 TEAE는 각각 22명의 환자 중 1명(4.5%)에서 보고되었다: 열성 감염, 포도상구균 피부 감염, 혈중 IgM 증가, 뇌정맥 혈전증, 호흡곤란, 사지 괴사, 고혈압, 좋지 않은 정맥 접근로(poor venous access), 및 레이노 현상. · BIVV009-04 파트 A에서 위약에 노출된 다음 파트 B에서 수팀리맙에 노출된 CAD 환자 20명의 환자 중 4명(20.0%)은 위장관 장애; 손상, 중독 및 시술 후 합병증; 근골격 및 결합 조직 장애; 혈관 장애(각각 1명[5.0%]) SOC의 TEAE를 포함하여, 총 4건의 ≥3등급 TEAE를 경험하였다. PT별로 모든 ≥3등급 TEAE는 충치, 고관절 골절, 골관절염, 및 고혈압을 포함하여, 각각 20명의 환자 중 1명(5.0%)에서 보고되었다.

시험약과의 관련성에 따른 이상사례 분석

- BIVV009-04 파트 A에서부터 수팀리맙에 노출된 CAD 환자 22명의 환자 중 9명(40.9%)은 시험자에 의해 수팀리맙과 관련된 것으로 평가된 총 38건의 TEAE를 경험하였다. 시험자에 의해 수팀리맙과 관련된 것으로 평가된 TEAE가 가장 많은 SOC는 혈관 장애(22명 중 4명[18.2%])였다. 시험자에 의해 수팀리맙과 관련된 것으로 평가된, PT별로 가장 빈번히 보고된 TEAE는 고혈압(22명 중 3명[13.6%])이었다.
- BIVV009-04 파트 A에서 위약에 노출된 다음 파트 B에서 수팀리맙에 노출된 CAD 환자 20명의 환자 중 7명(35.0%)은 시험자에 의해 수팀리맙과 관련된 것으로 평가된 총 22건의 TEAE를 경험하였다. 시험자에 의해 수팀리맙과 관련된 것으로 평가된 TEAE가 가장 많은 SOC는 혈관 장애(22명 중 4명[20.0%])였다. 시험자에 의해 수팀리맙과 관련된 것으로 평가된, PT별로 가장 빈번히 보고된 TEAE는 청색증(말단청색증), 두통, 및 고혈압(각각 20명 중 2명[10.0%])이었다.

중대한 이상사례

- BIVV009-04 파트 A에서부터 수팀리맙에 노출된 CAD 환자 22명의 환자 중 3명(13.6%)은 총 4건의 TESAE에 대해 적어도 하나의 TESAE를 경험하였다. TESAE가 포함된 SOC는 감염 및 기생충 감염, 임상 검사, 신경계 장애, 혈관 장애(각각 22명 중 1명[4.5%])였다.
- PT별 TESAE는 열성 감염, 혈중 IgM 증가, 뇌정맥 혈전증, 및 레이노 현상(각각 22명 중 1명[4.5%])이었다. 또한, 레이노 현상의 병력과 이전에 발가락 절단의 경험이 있는 한 환자는 양쪽 손의 모든 손가락과 양쪽 무릎 아래 절단이 필요한, 사지 괴사와 관련된 레이노 현상의 TESAE를 경험하였다. TESAE는 시험자에 의해 시험 치료와 관련이 없는 것으로 평가되었다.
- BIVV009-04 파트 A에서 위약에 노출된 다음 파트 B에서 수팀리맙에 노출된 CAD 환자 20명의 환자 중 2명(10.0%)은 총 4건의 TESAE에 대해 적어도 하나의 TESAE를 경험하였다. TESAE가 포함된 SOC는 손상, 중독 및 시술 후 합병증; 근골격 및 결합 조직 장애; 혈관 장애였다. PT별 TESAE는 고관절 골절, 요추 척추관 협착증, 골관절염, 및 고혈압(각각 20명 중 1명[5.0%])이었다.

치료 중단을 초래한 이상사례

- 전체적으로, CAD 안전성 분석군에서 76명의 환자 중 6명(7.9%)은 적어도 하나의 TEAE/TESAE로 인해 수팀리맙 투여를 중단하거나 시험을 중단하였다.
  - BIVV009-04 시험 파트 A에서 22명의 환자 중 1명(4.5%)은 청색증(말단청색증)의 TEAE와 1건의 레이노 현상의 TEAE로 인해 시험을 중단하였다. 2020년 9월 29일 자료 마감일 이후 시험자로부터 받은 추적관찰 정보에 따르면, 환자는 림프증식성 질환의 진행으로 진단되었다. 또한, 사건이 수팀리맙의 중단 이후에도 지속되었기 때문에 시험자는 청색증(말단청색증)을 수팀리맙과 관련이 없는 것으로 재평가하였다.
- BIVV009-04 시험 파트 A에서 22명의 환자 중 1명(4.5%)은 혈중 IgM 증가의 TESAE로 인해 시험을 중단하였고 이후 저등급 B세포 림프종으로 진단되었다. 혈중 IgM 증가는 시험자에 의해 시험 치료와 관련이 없는 것으로 평가되었다.
- BIVV009-04 시험 파트 A에서 22명의 환자 중 1명(4.5%)은 제36일에 주입 관련 반응(주입 중 요추와 양쪽 다리의 통증)의 TEAE로 인해 시험을 중단하였고 이는 시험자에 의해 수팀리맙과 관련된 것으로 평가되었다. 시험 초반에 제22일에, 환자는 주입 관련 반응(주입

	중 요추와 양쪽 다리의 통증)의 TEAE를 경험하였고 이는 치료 일시 중지로 이어졌으며 시험자에 의해 수팀리맙과 관련된 것으로 평가되었다. **치료 후 발생한 감염의 요약** ・BIVV009-04 파트 A에서부터 수팀리맙에 노출된 CAD 환자 22명 중, 19명(79.2%)은 감염의 TEAE를 적어도 하나 경험하였다. ・22명의 환자 중 >1명에서 보고된 감염의 TEAE에는 비인두염, 비염(각각 4명[18.2%]); 상기도 감염(3명[13.6%]); 및 인플루엔자(2명[9.1%])가 포함되었다. ・2명(9.1%)의 환자는 열성 감염과 포도상구균 피부 감염을 포함한, 감염의 ≥3등급 TEAE를 적어도 하나 경험하였다. ・22명의 환자 중 1명(4.5%)은 감염의 TESAE(열성 감염)를 1건 경험하였다. ・BIVV009-04 파트 B에서만 수팀리맙에 노출된 CAD 환자 20명 중, 9명(45.0%)은 감염의 TEAE를 적어도 하나 경험하였다. ・20명의 환자 중 >1명에서 보고된 감염의 TEAE에는 게실염과 비인두염(2명[10.0%])이 포함되었다. ・20명의 환자 중 감염의 ≥3등급 TEAE 또는 TESAE를 경험한 환자는 없었다. **면역원성** ・제3상 시험 BIVV009-04 파트 A 및 파트 B의 ADA 발생률을 요약한다. 전체적으로, 수팀리맙으로 치료받은 40명 중 3명의 환자에서(7.5%) 치료에 의해 유도된 ADA 가 발생했다. 두 명의 환자가 한 시점에서만 양성 ADA 반응을 보인 뒤(두 양성 검체 모두 가능한 가장 낮은 역가 50을 나타냄) 후속적으로 음성 반응을 보였다. 한 명의 환자는 16주 미만의 간격으로 떨어져 있는 두 시점에서 양성으로 판정되었는데(역가는 각각 50 과 150), 이러한 세 명의 양성 환자 모두는 일시적 반응으로 간주되었다.
결론	**파트 A** ・각각 수팀리맙과 위약군 환자의 72.7%와 15.0%에서 헤모글로빈이 ≥1.5 g/dL 증가한 것으로 관찰되었다. 제5주부터 26주까지, 각각 수팀리맙과 위약군 환자의 81.8%와 80.0%가 수혈을 받지 않았고, 각각 환자의 86.4%와 100%가 이 기간 동안 금지된 CAD 약물을 투여받지 않았다. ・베이스라인부터 TAT까지 헤모글로빈의 LS 평균 변화는 수팀리맙군에서 2.66 g/dL (95% CI: 2.09 ~ 3.22), 위약군에서 0.09 g/dL (95% CI: -.050 ~ 0.68)로, LS 평균 차이는 2.56 g/dL ($p<0.001$; 95% CI: 1.75 ~ 3.38)였으며, 위약에 비해 수팀리맙에 유리하게, 헤모글로빈 증가에 대한 치료 효과에 통계적으로 유의한 차이가 있음을 보여주었다. ・수팀리맙은 일반적으로 내약성이 우수하였다. 수팀리맙군 환자 1명을 제외한 모든 환자가 ≥1건의 TEAE가 있었지만, 총 TEAE 수는 수팀리맙군에서 더 높았다. AE의 유형과 빈도는 일반적으로 기저 질환 적응증, 보고된 병력, 및 의학적으로 복잡한 고령의 환자 집단과 일치하였다. ・수팀리맙 6.5 g 또는 7.5 g의 5회 투여 후, 혈장 농도는 평균 제7주까지 항정 상태에 도달하는 것으로 나타났다. 수팀리맙의 최저 및 최고 농도는 치료 기간 전반에 걸쳐 일정하게 유지되었다. **파트 B** ・수팀리맙의 장기 치료 시, 헤모글로빈 수준은 베이스라인보다 증가한 상태를 유지하고,

	빌리루빈 수준의 지속적인 정상화로 입증된 대로 혈관 외 용혈이 조절되며, 지속적인 FACIT-피로 점수로 입증된 대로 피로가 개선되었다. · 빌리루빈, 헤모글로빈, 및 FACIT-피로에 대한 효과는 수팀리맙 투여를 계속한 환자뿐만 아니라 위약에서 수팀리맙으로 전환한 환자에서 치료 기간 전반에 걸쳐 유지되었다. · 수팀리맙은 일반적으로 내약성이 우수하였다.

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

단계	대상환자	투여약물/투여용량	평가항목	결과
[BIVV009-01 PartC and PartE] BIVV009에 대한 전향적, 이중 눈가림, 단일 기관, 무작위배정, 최초 인간 대상(FIH) 시험. **PartC: 신장 이식 수혜자에서 CAD, 온난 자가면역 용혈성 빈혈(WAIHA), 수포성 유사천포창(BP), 항체 매개성 거부반응(AMR)을 포함하여 보체 매개성 장애가 있는 환자 대상의 다회 투여 시험** **PartE: 이전에 수팀리맙 치료를 받은 CAD 환자 대상**				
1상	PartC: 신장 이식 수혜자에서 CAD, WAIHA, BP, AMR을 포함하여 보체 매개성 장애가 있는 환자 PartE: CAD 환자가 계속하여 시험약을 투여(다회투여) PartC 총 34명 CAD: 10명 BP: 10명 WAIHA: 4명 AMR: 10명 PartE 총 4명	10 mg/kg의 단회 IV 용량을 투여받은 후 4회의 60 mg/kg 용량을 매주 투여 총 34명 CAD: 10명 BP: 10명 WAIHA: 4명 AMR: 10명	PartC **일차 유효성 평가변수** 헤모글로빈 ≥12g/dL 베이스라인 대비 헤모글로빈 ≥2 g/dL 증가 **일차 유효성 평가변수** 헤모글로빈의 베이스라인 대비 평균 변화, 빌리루빈, (FACIT)-피로 척도, LDH 수치 **안전성** TEAE, SAE 임상 실험실 평가, ≥3등급 감염 PartE **약력학/유효성 평가변수** 보체계 고전 경로 WIESLAB 평가 **안전성** AE, AE로 인한 조기 중단	PartC · 치료 평가 시점에, 각각 수팀리맙과 위약군 환자의 72.7%와 15.0%에서 헤모글로빈이 ≥1.5 g/dL 증가한 것으로 관찰되었다. 제5주부터 26주까지, 각각 수팀리맙과 위약군 환자의 81.8%와 80.0%가 수혈을 받지 않았고, 각각 환자의 86.4%와 100%가 이 기간 동안 금지된 CAD 약물을 투여받지 않았다. · 베이스라인부터 TAT까지 헤모글로빈의 LS 평균 변화는 수팀리맙군에서 2.66 g/dL (95% CI: 2.09 ~ 3.22), 위약군에서 0.09 g/dL (95% CI: -.050 ~ 0.68)로, LS 평균 차이는 2.56 g/dL ($p<0.001$; 95% CI: 1.75 ~ 3.38)였으며, 위약에 비해 수팀리맙에 유리하게, 헤모글로빈 증가에 대한 치료 효과에 통계적으로 유의한 차이가 있음을 보여주었다. 헤모글로빈의 임상적으로 유의한 증가는 제1주부터 수팀리맙군에서 관찰되었다. · 빌리루빈이 정상화(85.0%)되었고, LDH가 정상화(68.8%)되었으며, 합토글로빈이 정상화(54.2%)되었다. 14명(58.3%)의 환자는 치료 평가 종료 점에 LDH 값이 ≤1.5 × ULN(58.3%)이었다. · 전체적으로 수팀리맙은 일반적으로 내약성이 우수하였다. PartC(중간분석결과) · 5.5 g ~ 7.5 g의 수팀리맙을 반복 투여 시 치료 첫 3주 동안 CAD 환자에서 용혈 표지자가 빠르게 감소하고 헤모글로빈 수준이 개선되는 것으로 나타났다.

				・베이스라인 시, 헤모글로빈 값은 4명의 환자 모두에서 정상 하한(12 g/dL) 미만이었다. ・3명의 환자는 평가된 헤모글로빈 값 중 적어도 하나가 정상 범위(>12 g/dL)에 도달하였다. ・4명의 환자 중 3명에서, 헤모글로빈의 개선뿐만 아니라 빌리루빈의 빠르고 지속적인 정상화와 LDH의 베이스라인 대비 상당한 감소와 관련하여 지속적인 이점이 관찰되었다.

6.6. 가교자료

- 희귀의약품이므로 생물학적제제 등의 품목허가 심사 규정 [별표 9] I. 2.가에 따라 면제 가능하다.

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- **유효성**

수팀리맙은 한랭응집소병(CAD)에서 용혈의 억제와 이에 따른 빈혈 및 삶의 질 개선 측면에서 일관된 반응을 통해 환자에게 유의한 유익성을 제공함을 입증하였음.

시험 BIVV009-03

・등록된 24명 환자 중 13명 환자는 복합 일차 평가변수 기준(반응률 >30%)을 충족하였고 반응률 하한은 >30%였음(54.2%, 95% CI: 32.8%~74.4%). 또한 치료 평가 시점에 환자의 62.5%는 헤모글로빈의 ≥2 g/dL 증가를 보였고 환자의 37.5%는 헤모글로빈 ≥12 g/dL를 보였음. 또한 제5주부터 제26주(EOT)까지 환자의 70.8%가 무수혈 상태였음.

・일차 평가변수에서 반응기준을 충족하지 못한 11명 환자 중 6명에서도 빌리루빈 수치 정상화, 헤모글로빈 수치와 FACIT-피로 점수 개선을 확인함.

시험 BIVV009-04

・수팀리맙 및 위약군에서 관찰된 반응자 수와 비율은 각각 22명 중 16명(72.7%; 95% CI: 49.8%~89.3%) 및 20명 중 3명(15.0%; 95% CI: 3.2%~37.9%)이었음. 특히 수팀리맙 및 위약군에서 각각 72.7% 및 15.0% 환자는 헤모글로빈의 ≥1.5 g/dL 증가를 보였고, 각각 81.8% 및 80.0%는 수혈을 받지 않았으며, 각각 86.4% 및 100%는 금지된 CAD 약물을 투여받지 않았음.

・이차 유효성 척도 분석에서는 빌리루빈 수치의 정상화 및 헤모글로빈 증가를 확인함.

・수팀리맙군에서는 위약군에 비해 높은 FACIT-피로 점수 LS 평균 증가가 나타났음.

- **안전성**

수팀리맙은 일반적으로 내약성이 우수하였고, 수용가능한 안전성 프로파일을 가지고 있다고 판단됨.

・수팀리맙의 TEAE의 유형과 빈도는 일반적으로 기저 질환 적응증, 보고된 병력, 및 의학적으로 복잡한 고령의 환자 집단과 일치하였음.

・CAD 환자 중에서, PT별로 수팀리맙의 주입 시작 후 24시간 이내에 발생한, 가장 빈번히 보고된 TEAE는 주입 관련 반응(76명 중 4명[5.3%])과 설사 및 오심(각각 76명 중 2명[2.6%])이었음. 시험 치료 투여와 관련된 잠재적인 과민반응을 시사하는 TEAE는 76명의 환자 중 4명[5.3%]이 경험한 주입 관련 반응, 및 각각 76명의 환자 중 1명(1.3%)이 경험한 가려움증과 홍조였음. 수팀리맙 투여와 관련

된 잠재적인 과민반응을 시사하는 중대하지 않은 사건이 보고되었지만, 수팀리맙과 관련된 중대한 과민반응 또는 아나필락시스 사건은 보고되지 않았음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 이 약은 자가면역 용혈성 빈혈(Treatment of autoimmune haemolytic anaemia)에 대하여 미국(2016.07.27.)과 유럽(2016.02.17.)에서 희귀의약품으로 지정되었으며 품목허가 되었음.

	품목허가일자	효능・효과
미국	2022.02.04	Cold Agglutinin Disease: ENJAYMO (sutimlimab-jome) is indicated for the treatment of hemolysis in adults with cold agglutinin disease (CAD).
유럽	2022.11.15	Enjaymo is indicated for the treatment of haemolytic anaemia in adult patients with cold agglutinin disease (CAD).

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 솔리리스주(에쿨리주맙)와의 비교자료 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)사노피-아벤티스코리아	**허가일**	2023.07.12.
제품명	엔제이모주(수팀리맙)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	Sutimlimab KRMP V1.1_Final_09MAY 2023
주성분 및 함량	1 바이알(22 밀리리터) 중 수팀리맙 1100밀리그램		
효능·효과	한랭응집소병(Cold Agglutinin Disease)이 있는 성인 환자의 용혈 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
- 중대한 감염	• 일반적인 약물감시 활동 • 시판후 조사	• 첨부 문서 • 전문가용 설명서 • 환자용 설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
- 수막구균 감염 - 전신 홍반성 루푸스 - 중대한 과민반응 및 아낙필락시스	• 일반적인 약물감시 활동 • 시판후 조사	• 첨부 문서 • 전문가용 설명서 • 환자용 설명서
3. 중요한 부족정보		
-	-	-

* 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)