# 의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2023.04.28.</td><td>접수번호</td><td>20230078815</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">자료제출의약품(■ 최초, □ 변경)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">(주)한국로슈</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">오크레부스주(오크렐리주맙)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명<br>(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">오크렐리주맙</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<br>함량 : 1 바이알(10.0 밀리리터) 오크렐리주맙 300 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="2">신청<br>사항</td><td>효능효과</td><td colspan="3">1. 임상적 독립증후군, 재발 완화형 다발성 경화증 및 활성 이차 진행형 다발성 경화증을 포함한 성인의 재발형 다발성 경화증(RMS, relapsing forms of multiple sclerosis)의 치료<br>2. 성인의 일차 진행형 다발성 경화증(PPMS, primary progressive multiple sclerosis)의 치료</td></tr>
<tr><td>용법용량</td><td colspan="3">(중략)<br>3. 초회 투여<br>초회 용량 600mg은 2회에 나누어 정맥 주입으로 분할투여한다. 첫 투여 시 300mg을 주입하며 2주 후 300mg을 주입한다.<br>4. 후속 투여<br>이후 후속 투여에서는 이 약 600mg을 6개월마다 정맥 주입으로 단회투여한다.<br>(상세내용 생략)</td></tr>
<tr><td rowspan="5">최종<br>허가<br>사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2024.05.13.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의<br>주의사항</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및<br>사용기간</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가조건</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">미국(FDA) : 2017.03.28.<br>유럽(EMA) : 2018.01.08.</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>바이오의약품정책과(바이오허가TF)</td><td>허가담당자</td><td>박지혜 심사원, 이내리 연구관, 박현정 팀장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 김영은 주무관, 배창준</td></tr>
</table>

| | | | |
|---|---|---|---|
| | 바이오의약품품질관리과 | | (도희정) 연구관, 김호정 과장<br>(오우용 연구관, 과장 직무대리)<br>(기시) 최예진 주무관, 배창준<br>(도희정) 연구관, 김호정 과장<br>(오우용 연구관, 과장 직무대리)<br>(RMP) 김보라 심사원, 김영림<br>연구관, 안광수 과장 |
| **GMP*<br>평가부서** | 바이오의약품품질관리과 | **GMP<br>담당자** | 윤아 심사원(신재섭 주무관), 한<br>연해 사무관, 안광수 과장 |

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

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

### 1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

| |
|---|
| 1. 임상적 독립증후군, 재발 완화형 다발성 경화증 및 활성 이차 진행형 다발성 경화증을 포함한 성인의 재발형 다발성 경화증(RMS, relapsing forms of multiple sclerosis)의 치료<br><br>2. 성인의 일차 진행형 다발성 경화증(PPMS, primary progressive multiple sclerosis)의 치료 |

○ 용법·용량

| |
|---|
| 1. 주입 관련 반응에 대한 전처치<br>주입 관련 반응의 빈도와 중증도 감소를 위해 이 약을 주입하기 약 30분 전에 메틸프레드니솔론 100mg (또는 이와 동등한 제제)을 정맥 주입하고( ‘3. 일반적 주의’ 항 참조), 이 약을 주입하기 약 30-60분 전에 항히스타민제 (예: 디펜히드라민)를 투여한다.<br>추가로, 이 약을 주입하기 약 30-60분 전에 해열제(예: 아세트아미노펜) 투여를 고려할 수 있다.<br><br>2. 이 약의 투여<br>이 약은 6개월마다 600mg을 정맥 주입으로 투여한다.<br>이 약은 전용 주입관을 통해 정맥 주입(IV infusion)하며 중대한 주입 관련 반응(IRR)과 같은 중증 반응 관리를 위해 적절한 의료 지원이 가능한 환경에서 숙련된 의료 전문가의 면밀한 감독 하에 투여한다. 이 약의 주입은 급속 정맥 주입(intravenous push) 또는 급속 정맥 주사(intravenous bolus)로 투여해서는 안 된다. 등장성 0.9% 염화나트륨 용액을 주입용 희석용액으로 사용한다. 정맥 주입을 당일에 완료할 수 없는 경우, 주입용 백에 남은 용액을 폐기해야 한다( ‘11. 적용상의 주의’ 및 ‘12. 보관 및 취급상의 주의사항’ 참조).<br>투여 완료 후 최소 1시간 동안 환자를 관찰한다( ‘3. 일반적 주의’ 중 ‘1)주입 관련 반응’ 참조). |

3. 초회 투여

초회 용량 600mg은 2회에 나누어 정맥 주입으로 분할투여한다. 첫 투여 시 300mg을 주입하며 2주 후 300mg을 주입한다.

4. 후속 투여

이후 후속 투여에서는 이 약 600mg을 6개월마다 정맥 주입으로 단회투여한다(표 1 참조).

환자가 이전에 이 약의 투여에서 중대한 주입 관련 반응(IRR)을 경험한 적이 없다면, 후속 투여 시에 더 짧은 주입시간(2시간)으로 투여할 수 있다 (표 1 참조) ( '2. 이상사례' 및 ' 13. 전문가를 위한 정보' 중 '3) 임상시험 정보' 참조).

이 약은 최소 5개월 간격을 유지하며 투여해야 한다.

표 1. 이 약의 용량 및 투여 일정

| | | **투여 용량*** | **주입 지침** |
|---|---|---|---|
| 초회 용량 (600mg) 2회 분할투여 | 1차 주입 | 250mL에 300mg | ・30 mL/hr 속도로 주입을 시작한다.<br>・이후 속도를 30분마다 30 mL/hr씩 증가시켜 최대 180 mL/hr로 주입할 수 있다.<br>・매 주입은 약 2.5시간 이상 투여되어야 한다. |
| | 2차 주입 (2주 후) | 250mL에 300mg | |
| 후속 용량** (600mg) 6개월마다 단회투여 | 옵션1 약 3.5 시간 동안 주입 | 500mL에 600mg | ・40 mL/hr 속도로 주입을 시작한다.<br>・이후 속도를 30분마다 40 mL/hr 씩 증가시켜 최대 200 mL/hr로 주입할 수 있다.<br>・매 주입은 약 3.5시간 이상 투여되어야 한다. |
| | 또는 | | |
| | 옵션 2 약 2시간 동안 주입 | 500mL에 600mg | ・처음 15분 동안 100 mL/hr 속도로 주입을 시작한다.<br>・다음 15분 동안 주입속도를 200 mL/hr로 증가시킨다.<br>・다음 30분 동안 주입속도를 250 mL/hr로 증가시킨다.<br>・나머지 60분 동안 주입속도를 300 mL/hr로 증가시킨다.<br>・매 주입은 약 2시간 이상 투여되어야 한다. |

* 이 약의 정맥 주입 용액은 0.9% 염화나트륨이 들어있는 주입용 백에 이 약을 넣어 최종 농도가 약 1.2 mg/mL가 되도록 희석한다.

** 첫 단회 투여는 초회 용량의 1차 주입 후 6개월이 지난 후 투여한다.

5. 투여 지연 또는 누락
이 약이 계획대로 투여되지 않은 경우에는 가능한 빨리 투여하며, 다음 예정된 투여까지 기다리지 않는다. 이 약의 투여 간격은 일정하게 유지되어야 한다. 그 다음 투여 시 이 약의 투여 간격은 6개월(최소 5개월)로 유지하여야 한다.

6. 치료 중 주입 조절
이 약의 용량 감량은 권장되지 않는다.
이 약의 투여 중 주입 관련 반응(IRR)이 발생한 경우, 다음의 조절을 참고한다. 주입 관련 반응에 대한 추가 정보는 '3. 일반적 주의' 중 '1) 주입 관련 반응'에서 확인할 수 있다.
1) 생명을 위협하는 주입 관련 반응
주입 중 급성 과민증 또는 급성 호흡 곤란 증후군 등 생명을 위협하거나 장애를 유발하는 주입 관련 반응의 징후가 나타나면, 이 약의 투여를 즉시 중단한다. 환자는 적절한 지지요법으로 치료받아야 한다. 이러한 환자들에서는 이 약의 투여를 영구 중단한다.
2) 중증 주입 관련 반응
환자가 중증 주입 관련 반응 또는 홍조, 발열, 인후통 증상을 복합적으로 경험하는 경우, 즉시 주입을 중지해야 하며 환자는 증상 치료를 받아야 한다. 모든 증상이 해소된 후에만 주입을 재개해야 한다. 주입 재개 시 초기 주입속도는 반응이 나타난 시점 속도의 절반 수준이어야 한다.
3) 경증 내지 중등증의 주입 관련 반응
환자가 경증 내지 중등증의 주입 관련 반응(예: 두통)을 경험하는 경우, 주입속도를 사례 발생 시점의 절반으로 감소시켜야 한다. 감소된 속도는 최소 30분 동안 유지되어야 한다. 환자가 견딜 수 있으면, 최초 주입 일정에 따라 주입속도를 증가시킬 수 있다.
주입 관련 반응 증상에 대한 자세한 내용은 '3. 일반적 주의' 중 '1) 주입 관련 반응'을 참조한다.

○ 사용상의 주의사항

**1. 다음 환자에는 투여하지 말 것**
1) 이 약의 주성분 또는 구성성분에 과민증이 있는 환자
2) 이 약 투여 후 생명을 위협하는 주입 관련 반응을 나타낸 환자
3) 활동성 감염이 있는 환자

## 2. 이상사례

1) 임상시험

이 약의 안전성은 다발성 경화증 임상연구에 참여한 총 1311명의 환자들로부터 평가되었으며, 활성대조(RMS) 시험에 참여한 825명의 환자 및 위약대조(PPMS) 시험에 참여한 486명의 환자가 포함되었다. 임상시험에서 이 약의 사용과 관련하여 보고된 약물이상반응을 표 2에 요약하였다. 가장 흔하게 보고된 약물이상반응은 주입 관련 반응과 기도 감염이다.

(1) 재발형 다발성 경화증

이 항에 기술된 약물이상반응은 재발형 다발성 경화증(RMS) 성인 환자에서 이 약의 유효성과 안전성을 평가하기 위해 수행된 동일한 설계의 두 활성대조연구 WA21092과 WA21093의 데이터에 기반하여 확인되었다. 두 시험에서 환자들은 6개월마다 이 약 600mg (n=825)을 투여받거나(초회 투여는 300mg씩 2주 간격으로 분할하여 정맥 주입, 후속 투여는 단회 600mg 정맥 주입), 인터페론 베타-1a (IFN) 44mcg (n=826)을 피하주사로 1주에 3회씩 투여받았다. 대조 연구 기간은 96주였다(이 약 4회 투여).

(2) 일차 진행형 다발성 경화증

이 항에 기술된 약물이상반응은 일차 진행형 다발성 경화증(PPMS) 성인 환자에서 이 약의 유효성과 안전성을 평가하기 위해 수행된 위약대조연구 WA25046의 데이터에 기반하여 확인되었다. 시험에 참여한 환자들은 6개월마다 이 약 600mg (n=486) 또는 위약 (n=239)을 투여 받았다(전체 연구기간 동안 300 mg씩 2주 간격으로 분할하여 정맥 주입).

약물이상반응의 빈도는 매우 흔하게 (≥1/10), 흔하게 (≥1/100에서 <1/10), 흔하지 않게 (≥1/1,000에서 <1/100), 드물게 (≥1/10,000에서 <1/1,000), 및 매우 드물게 (<1/10,000)로 정의되었다. 약물이상반응은 빈도 감소 순으로 나열되었다.

표 2. 이상반응

| 기관계 대분류 (MedDRA) | 매우 흔하게 | 흔하게 |
|---|---|---|
| 감염 및 기생충 감염 | 상기도 감염, 비인두염, 인플루엔자 | 부비동염, 기관지염, 구강 헤르페스, 위장염, 기도 감염, 바이러스 감염, 대상 포진, 결막염, 연조직염 |
| 혈액 및 림프계 장애 | | 중성구 감소증 |
| 호흡기, 흉곽 및 종격 장애 | | 기침, 카타르 |
| 임상 검사 | 혈액 면역 글로불린 M 감소 | 혈액 면역 글로불린 G 감소 |

| | | |
|---|---|---|
| 손상, 중독 및 시술 합병증 | 주입 관련 반응[1] | |

[1] '(3) 임상시험에서 보고된 특정 약물 이상반응' 항의 관련 내용 참조

(3) 임상시험에서 보고된 특정 약물 이상반응

① 주입 관련 반응

RMS와 PPMS 임상시험에서 주입 관련 반응(IRR)과 관련된 반응은 소양증, 발진, 두드러기, 홍반, 홍조, 저혈압, 발열, 피로, 두통, 어지러움, 인후 자극, 구인두 통증, 호흡 곤란, 인두 또는 후두 부종, 오심, 빈맥을 포함하지만 이에 국한되지 않는다.

활성대조(RMS) 임상시험에서 IRR은 이 약 600mg으로 치료받은 환자에서 가장 흔하게 보고된 이상사례였으며, 전체 발생률은 인터페론 베타-1a 투여군(위약 주입)에서 9.9% 대비 이 약 투여군에서 34.3%였다. IRR의 발생률은 1차 투여의 최초 주입 시 가장 높았고 (27.5%), 시간 경과에 따라 감소되어 4차 투여 시 10% 미만이었다. 두 투여군 모두에서 대부분의 IRR은 경증 내지 중등증이었다( '3. 일반적 주의' 중 '1) 주입 관련 반응' 항 참조).

위약대조(PPMS) 임상시험에서, IRR 전체 발생률은 위약 투여군에서 25.5% 대비 이 약 투여군에서 40.1%였다.

IRR 발생률은 1차 투여의 최초 주입 시 가장 높았고 (27.4%), 후속 투여에 따라 감소되어 4차 투여 시 10% 미만이었다. 각 투여군에서 해당 투여의 첫번째 주입 시에 두번째 주입과 비교하여 IRR을 경험한 환자 비율이 더 높았다. 대부분의 IRR은 경증 내지 중등증이었다( '3. 일반적 주의' 중 '1) 주입 관련 반응' 참조).

■ 후속 투여의 주입시간 단축 대안

재발-완화형 다발성 경화증 환자에서 이 약을 단축된 주입시간(2시간)으로 투여 시의 안전성 프로파일 특징을 분석할 수 있도록 설계된 임상시험(MA20143 주입시간 단축 하위시험)에서 IRR 발생률, 강도 및 증상의 종류는 3.5시간 투여 시와 일치하였다(' 13. 전문가를 위한 정보' 중 '3) 임상시험 정보' 참조)

중재가 필요했던 전체 경우의 수는 두 투여군에서 모두 낮았지만, 기존 투여군(3.5시간) 대비 단축 투여군(2시간)에서 IRR 관리를 위한 중재(투여 속도 감소 또는 일시적 중단)를 더 많이 필요로 하였다(8.7% vs 4.8%).

② 감염

이 약의 치료와 관련된 중대한 감염 증가는 발생하지 않았다 (RMS 환자에서 중대한 감염 발생률은 인터페론 베타-1a에 비해 낮았고, PPMS 환자에서 중대한 감염 발생률은 위약과 유사하였다).

활성대조(RMS) 및 위약대조(PPMS) 임상시험에서 기도 감염 및 헤르페스 감염 (두 가지 감염 모두 주로 경증 내지 중등증)은 이 약 투여군에서 더 빈번하게 보고되었

다.
활성대조(RMS) 임상시험에서 감염은 이 약 투여군의 58.5%, 인터페론 베타-1a 투여군의 52.5%에서 발생했다. 심각한 감염은 이 약 투여군의 1.3%, 인터페론 베타-1a 투여군의 2.9%에서 발생했다. 위약대조(PPMS) 임상시험에서 감염은 이 약 투여군의 72.2%, 위약 투여군의 69.9%에서 발생했다. 심각한 감염은 이 약 투여군의 6.2%, 위약 투여군의 6.7%에서 발생했다. RMS 및 PPMS 임상시험의 모든 환자들은 공개-라벨 단계에서 이 약을 투여하였다. 심각한 감염의 발생률은 RMS 임상시험에서 2년차에서 3년차 사이에 증가가 관찰되었지만, 그 이후에는 관찰되지 않았다. PPMS 임상시험에서는 관찰되지 않았다.
③ 기도 감염
기도 감염 비율은 인터페론 및 위약과 비교하여 이 약으로 치료받은 환자에서 더 높았다. 감염은 주로 경증 내지 중등증이었고, 대부분 상기도 감염 (비인두염 포함)과 기관지염(표 2 참조)이었다.
RMS 임상시험에서 이 약 투여군의 39.9%, 인터페론 베타-1a 투여군의 33.2%가 상기도 감염을 경험하였으며, 이 약 투여군의 7.5%, 인터페론 베타-1a 투여군의 5.2%가 하기도 감염을 경험하였다. PPMS 임상시험에서 이 약 투여군의 48.8%, 위약 투여군의 42.7%가 상기도 감염을 경험하였으며, 이 약 투여군의 9.9%, 인터페론 베타-1a 투여군의 9.2%가 하기도 감염을 경험하였다.
이 약을 투여한 환자들에서 보고된 기도 감염은 주로 경증 내지 중등증이었다(80-90%).
④ 헤르페스
활성대조(RMS) 임상시험에서 헤르페스 감염은 인터페론 베타-1a 투여군에 비해 이 약 투여군에서 더 빈번하게 보고되었으며, 대상 포진 (2.1% vs 1.0%), 단순 포진, (0.7% vs 0.1%) 및 구강 헤르페스 (3.0% vs 2.2%), 생식기 헤르페스 (0.1% vs 0%), 헤르페스 바이러스 감염 (0.1% vs 0%)이 포함되었다. 감염의 중증도는 주로 경증 내지 중등증이었고, 환자들은 표준요법으로 치료 시 회복되었다. 파종 헤르페스에 대한 보고는 없었다. 위약대조(PPMS) 임상시험에서 구강 헤르페스 환자 비율은 이 약 투여군에서 더 높은 것으로 관찰되었다(2.7% vs 0.8%).
(4) 다발성 경화증 이외 자가면역 질환 임상시험에서 보고된 중대한 감염
이 약과 면역억제제(예: 장기 복용 스테로이드제, 비생물학적 및 생물학적 항류마티스 질병조절제 [DMARDS], 미코페놀레이트모페틸, 시클로포스파미드, 아자티오프린)의 병용은 다른 자가면역질환에서 연구되었다.
사용 가능한 데이터는 대부분 류마티스 관절염(RA) 환자를 대상으로 수행한 임상시험에서 수집되었으며, 이 약-면역억제제 투여군에서 비정형 폐렴, 사람 폐포자충 폐렴, 수두 폐렴, 결핵, 히스토플라스마증을 포함하며 이에 국한되지 않는 중대한 감염

의 불균형이 관찰되었다. 이러한 감염 중 일부는 드물게 치명적이었다. 중대한 감염은 400mg 용량 투여군 또는 면역억제제-위약 투여군 대비 1000mg 용량 투여군에서 더 빈번하게 보고되었다.
이러한 임상시험에서 중대한 감염의 위험요인은 다른 동반질환, 면역억제제/스테로이드제 장기 복용 및 아시아 지역의 환자였다.
(5) 실험실 검사치 이상
① 면역글로불린
이 약으로 치료 시 임상연구의 대조기간 동안 총 면역글로불린 수치 감소가 발생하였고, 이는 주로 IgM 감소에 기인하였다.
활성대조(RMS) 임상시험에서, 이 약 투여군에서 베이스라인에서 IgG, IgA 및 IgM이 정상하한치 미만으로 보고된 환자 비율은 각각 0.5%, 1.5% 및 0.1%였다. 치료 후 96주차에 이 약 투여군에서 IgG, IgA 및 IgM이 정상하한치 미만으로 보고된 환자 비율은 각각 1.5%, 2.4% 및 16.5%였다.
위약대조(PPMS) 시험에서, 이 약 투여군에서 베이스라인에서 IgG, IgA 및 IgM이 정상하한치 미만으로 보고된 환자 비율은 각각 0.0%, 0.2% 및 0.2%였다. 치료 후 120주차에 이 약 투여군에서 IgG, IgA 및 IgM이 정상하한치 미만으로 보고된 환자 비율은 각각 1.1%, 0.5% 및 15.5%였다.
이 약의 핵심 임상시험(RMS 및 PPMS) 및 라벨-공개 연장시험 (최대 노출기간 약 7년)으로부터 얻은 데이터를 통합한 결과, 면역글로불린 수치 감소와 중대한 감염 간에 명백한 연관성을 보였고, IgG에 대해 가장 뚜렷하게 나타난 것으로 확인되었다(IgG가 정상하한치 미만인 기간 동안 0.5%의 환자가 중대한 감염을 경험하였다). 면역글로불린이 정상하한치 미만인 사례가 발생한 기간 동안 관찰된 중대한 감염과 이 약으로 치료받은 환자에서 관찰된 전체 중대한 감염의 유형, 중증도, 잠복기, 지속기간 및 결과는 일치하였다.
② 호중구
활성대조(RMS) 치료기간 동안 이 약 투여군의 14.7%, 인터페론 베타-1a 투여군의 40.9%에서 호중구 감소가 관찰되었다. 위약대조(PPMS) 임상시험에서 호중구 감소를 나타낸 환자의 비율은 이 약 투여군(12.9%)이 위약 투여군(10.0%)보다 약간 높았다.
대부분의 호중구 감소는 일시적이었으며 (이 약을 투여 받은 특정 환자에서 환자당 한번만 관찰됨), 중증도는 1등급 및 2등급이었다.
전반적으로 이 약 투여군에서 약 1%가 3등급 또는 4등급 호중구 감소증을 경험하였고 감염과 시간적으로 연관되지 않았다.

**3. 일반적 주의**
1) 주입 관련 반응(IRR)

이 약은 주입 관련 반응과 관련이 있으며, 이는 사이토카인 방출 및/또는 다른 화학적 매개체와 연관될 수 있다.
IRR 증상은 모든 주입에서 나타날 수 있지만, 최초 주입에서 보고 빈도가 더 높았다. IRR은 주입 후 24시간 이내에 발생할 수 있다( '2. 이상사례' 참조). 이러한 반응은 소양증, 발진, 두드러기, 홍반, 인후 자극, 구인두 통증, 호흡 곤란, 인두 또는 후두 부종, 홍조, 저혈압, 발열, 피로, 두통, 어지러움, 오심, 빈맥, 아나필락시스로 나타날 수 있다( '2. 이상사례' 참조). 이 약을 투여한 환자는 주입 완료 후 최소 한시간 동안 IRR 증상이 나타나는지 관찰되어야 한다. 의사는 환자에게 주입 후 24시간 이내에 IRR이 발생할 수 있음을 알려야 한다.
과민 반응(이 약에 대한 급성 알레르기 반응)도 발생할 수 있다. 주입 관련 반응은 제1형 (IgE-매개) 급성 과민 반응과 임상적으로 구별이 어려울 수 있다( '3. 일반적 주의' 중 '2) 과민 반응' 참조).
주입 관련 반응의 빈도 및 중증도 감소를 위한 전처치는 '용법·용량'을 참조한다.
■ 주입 관련 반응의 관리
생명을 위협하는, 중증의 또는 경증 내지 중등증의 IRR 증상을 경험하는 환자들의 경우 '용법·용량'의 '6) 치료 중 주입 조절'을 참조한다.
기관지 연축 또는 천식 악화와 같은 중대한 폐 증상을 경험하는 환자들은 이 약의 주입을 즉시 영구 중단해야 한다. 임상적 증상이 초기 호전 후 악화될 수 있으므로 증상 치료 후에는 폐 증상이 해소될 때까지 환자를 모니터링한다.
이 약의 주입 중 IRR 증상으로 저혈압이 발생할 수 있다. 따라서 이 약을 주입하는 동안 및 주입하기 전 12시간 동안 항고혈압제 투여 중단을 고려해야 한다. 울혈성 심부전(New York Heart Association III&IV) 병력이 있는 환자에 대한 연구는 수행되지 않았다.
2) 과민 반응
이 약으로 인한 과민 반응은 대조 임상시험에서 보고되지 않았다.
과민증은 IRR과 증상으로 구분하기 어려울 수 있다. 과민 반응은 모든 주입 중 나타날 수 있지만 일반적으로 첫 주입 중에는 나타나지 않는다. 후속 주입에서 이전에 경험한 것보다 중증의 증상 또는 새로운 중증의 증상을 경험하는 경우, 잠재적인 과민 반응을 즉시 고려해야 한다. 주입 중 과민반응이 의심되는 경우 즉시 주입을 영구 중단해야 한다. 이 약에 대한 IgE-매개 과민성이 알려진 환자에게는 투여하지 않는다 ( '1. 다음 환자에는 투여하지 말 것' 참조).
3) 감염
활성 감염이 있는 환자는 감염이 해소될 때까지 이 약의 투여를 보류한다.
(1) 진행 다초점 백색질 뇌증 (PML)

이 약을 포함한 항-CD20 항체를 투여한 환자들에서 PML을 유발하는 존커닝햄(JC) 바이러스 감염이 관찰되었으며, 대부분 위험 인자(예: 환자군, 면역억제제와 복합치료)와 연관되었다. 이 약에 대한 보고율은 약 100,000 명 중 1건이다.
PML의 위해성을 배제할 수 없기 때문에, 의사는 다발성 경화증의 재발과 유사할 수 있는 신경학적 신호나 증상의 발병 또는 악화를 포함하는 PML의 조기 징후 및 증상에 주의를 기울여야 한다.
PML이 의심될 경우 이 약의 투여를 보류한다. PML 을 평가하기 위하여, 가급적 조영제를 사용한 MRI (투여 전 MRI와 비교), JC 바이러스 DNA 검출을 위한 뇌척수액 확증 검사 및 반복적 신경학적 평가를 포함하는 것을 고려한다.
PML이 확진되면, 치료를 영구 중단한다.
(2) B형 간염 재활성화
전격성 감염, 간부전 및 사망을 초래하기도 하는 B형 간염 바이러스(HBV) 재활성화가 항-CD20 항체로 치료한 환자들에서 보고된 바 있다.
이 약으로 치료를 시작하기에 앞서 국내 가이드라인에 따라 모든 환자에게 HBV 스크리닝이 시행되어야 한다. 활성 B형 간염 바이러스(HBV)를 보유한 환자(즉, HBsAg 및 항 HB 검사 결과 양성으로 확인된 활동성 감염)는 이 약을 투여하지 말아야 한다.
혈청검사 시 양성(즉, HBsAg 음성 및 HBcAb 양성[HBcAb+]; HBV 보균자 [표면 항원 양성, HBsAg+])인 환자는 치료 시작 전에 간질환 전문의와 상의하며, B형 간염 재활성화를 예방하는 국내 진료 기준에 따라 모니터링 및 관리되어야 한다.
4) 투여 중 또는 투여 전후 면역억제제의 사용
면역억제제 치료 후 이 약의 투여를 시작하거나 또는 이 약의 투여 후 면역억제제 치료를 시작하는 경우 약력학적 효과 중첩의 잠재적인 가능성을 고려해야 한다 (‘13. 전문가를 위한 정보’ 중 ‘1) 약리작용 정보’ ‘(1) 작용기전’ 참조). 이 약을 처방할 때 다른 다발성 경화증 질병조절 치료제의 약력학을 고려해야 한다. 이 약과 다른 다발성 경화증 질병조절 치료제의 병용에 대해서는 연구되지 않았다.
5) 백신 접종
이 약의 투여 후 생백신 또는 약독화 생백신을 사용한 예방 접종의 안전성에 대하여 연구되지 않았으며, 이 약으로 치료하는 동안 및 B 세포가 충분해질 때까지 생백신 또는 약독화 생백신을 사용한 예방 접종은 권장되지 않는다. 임상시험에서 B 세포가 충분해질 때까지 걸린 시간의 중앙값은 72주였다.
이 약으로 2년 이상 치료한 후 폐렴구균(S. pneumoniae), 볼거리, 풍진, 수두에 대해 항체 역가가 양성인 환자의 비율은 베이스라인에서의 비율과 대체로 유사했다.
무작위 라벨-공개 연구에서 이 약으로 치료 받은 재발형 다발성 경화증 환자는 파상풍 톡소이드, 23가 폐렴구균 다당체, 키홀 림펫 헤모시아닌(KLH) 신생항원 및 계

절성 인플루엔자 백신에 대해 감소된 수준이기는 하지만 체액성 반응을 나타낼 수 있었다. 그렇지만 이 약으로 치료받는 환자는 불활화 계절성 독감 백신으로 접종하는 것이 권장된다.
이 약으로 치료를 시작하기 전에 의사는 환자들의 예방 접종 상태를 검토해야 한다. 백신 접종이 필요한 환자는 이 약의 투여를 시작하기 최소 6주 전에 예방 접종을 완료해야 한다.
■ 이 약의 자궁 내 노출 및 신생아와 유아에서 생백신 또는 약독화 생백신 예방 접종
모체가 임신 중 이 약에 노출된 신생아 및 유아는 B 세포 고갈 가능성이 있으므로 B 세포 수치가 회복될 때까지 생백신 또는 약독화-생백신을 사용한 예방 접종을 연기하는 것이 권장된다. 따라서, 신생아와 유아의 예방 접종 전 CD19 양성 B세포 수치 측정이 권장된다. 생백신 또는 약독화 생백신을 제외한 모든 백신 접종은 국내 예방 접종 일정을 따르며, 백신 접종의 효능이 감소될 수 있으므로 개인이 방어적 면역 반응을 일으킬 수 있는지 여부를 확인하기 위해 백신 유도 반응 역가 측정을 고려하는 것이 권장된다.
6) 남용 및 의존
이 약의 남용 및 의존과 관련한 연구는 수행되지 않았다.
7) 운전 및 기계 조작
이 약이 운전 및 기계 조작 능력에 미치는 영향은 없거나 경미하다.
8) 악성 종양
임상시험에서 이 약을 투여한 환자들에서 대조군 대비 악성 종양이 증가하는 것으로 관찰되었다. 발생률은 다발성 경화증 환자군에서 예상되는 범위(background rate) 이내였다. 활성 악성 종양을 갖는 것으로 확인된 환자는 이 약을 투여하지 말아야 한다. 악성 종양의 위험인자가 확인된 환자와 악성 종양 재발 여부를 적극적으로 모니터링하고 있는 환자는 개인의 유익성 위험을 고려해야 한다. 환자는 지침에 따라 표준 유방암 검진을 받아야 한다.
임상시험 기간 중 비흑색종 피부암의 발생률은 낮았고 치료군 간 불균형은 없었다. 치료 3년과 4년 사이에 기저 세포암으로 인해 발생률의 증가가 관찰되었으며, 그 이후에는 관찰되지 않았다. 발생률은 다발성 경화증 환자군에서 예상되는 범위 이내였다.

## 4. 상호작용

CYP 및 다른 대사 효소 또는 수송체를 통한 약물 상호작용이 예상되지 않기 때문에 이 약과 관련한 공식적인 약물 상호작용 연구는 수행되지 않았다. 이 약을 투여받는 환자에서 백신 접종의 효과에 대해 이용 가능한 자료가 있다. ( ‘3. 일반적 주

의’ 중 ‘5) 백신 접종’ 참조)

**5. 가임여성 및 남성, 임부 및 수유부에 대한 투여**

1) 피임 및 수태능

임신 가능성이 있는 여성은 이 약의 투여기간 동안 및 이 약의 마지막 투여 후 6개월 동안 피임법을 사용해야 한다 (‘13. 전문가를 위한 정보’ 중 ‘2) 약동학적 정보’ ‘(4) 배설’ 및 ‘4) 비임상 정보’ ‘(3) 수태능 장애’ 참조).

2) 임부

이 약은 면역글로불린 G1 아형의 인간화 단클론 항체이며 면역글로불린은 태반 장벽을 통과하는 것으로 알려져 있다. 모체에 대한 치료의 잠재적인 유익성이 태아에 대한 잠재적인 위해성을 상회하는 경우가 아니라면, 임신 중 이 약의 투여를 피해야 한다. 임부에 대한 임상시험에서의 잘 통제된 충분한 자료는 없으나, 일시적인 말초 B 세포 고갈과 림프구 감소증이 임신 중 다른 항-CD20 항체에 노출된 모체에서 태어난 영아에서 보고되었다 (‘13. 전문가를 위한 정보’ 중 ‘4) 비임상 정보’ ‘(4) 생식독성’ 참조).

임신 중 모체 자궁이 이 약에 노출된 신생아 및 영아는 생백신 또는 약독화-생백신을 사용한 예방 접종을 연기하는 것이 권장된다. 모체가 이 약에 노출된 신생아 또는 영아의 B 세포 수치에 대한 연구는 수행되지 않았으며, 잠재적인 B 세포 고갈 기간은 알려지지 않았다 (‘3. 일반적 주의’ 중 ‘4) 백신 접종’ 참조).

3) 분만 및 출산

이 약의 분만 및 진통 시의 안전성은 확립되지 않았다.

4) 수유부

이 약이 인간의 모유로 이행되는지 여부 또는 이 약이 모유를 수유 받는 소아와 모유 생성에 미치는 영향는 알려져 있지 않다. 동물 시험에서 이 약이 모유로 이행됨이 확인되었다(’ 13. 전문가를 위한 정보’ 중 ’ 4) 비임상 정보 (4) 생식독성’ 참조). 인간 IgG는 인간의 모유로 이행되며, 이 약의 흡수가 B 세포를 고갈시킬 가능성과 관련하여 알려진 바가 없으므로, 여성은 이 약으로 치료받는 동안 수유를 중단하도록 권고되어야 한다.

**6. 소아에 대한 투여**

18세 미만의 소아 및 청소년에서의 안전성 및 유효성에 대한 연구는 수행되지 않았다.

**7. 고령자에 대한 투여**

65세 이상의 고령자에서의 안전성 및 유효성에 대한 연구는 수행되지 않았다.

**8. 신장애 환자에 대한 투여**

신장애 환자에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 공식적으로 연구되지 않았다. 임상시험에 경증 신장애 환자가 포함되었다. 이 약은 단클론 항체로 신장 배설보다는 이화작용을 통해 소실되므로, 신장애 환자에서 이 약의 용량조절은 필요하지 않을 것으로 예상된다( '13. 전문가를 위한 정보' 중 '2) 약동학적 정보' '(5) 특수집단에서의 약동학' 참조).

**9. 간장애 환자에 대한 투여**

간장애 환자에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 공식적으로 연구되지 않았다. 임상시험에 경증 간장애 환자가 포함되었다. 이 약은 단클론 항체로 간 대사보다는 이화작용을 통해 소실되므로, 간장애 환자에서 이 약의 용량조절은 필요하지 않을 것으로 예상된다( '13. 전문가를 위한 정보' 중 '2) 약동학적 정보' '(5) 특수집단에서의 약동학' 참조).

**10. 과량 투여**

이 약의 허가된 정맥 주입 용량보다 고용량에 대한 임상시험에서의 경험은 제한적이다. 현재까지 다발성 경화증 환자에 최대로 투여된 용량은 2000mg이며, 2주 간격으로 1000mg씩 정맥 주입으로 분할투여되었다 (재발 완화형 다발성 경화증에 대한 2상 용량탐색시험). 약물이상반응은 이 약의 핵심 임상시험에서 확인된 안전성 프로파일과 일치하였다.

과량투여 시 특별한 해독제는 없다. 즉시 주입을 중지하고 주입 관련 반응에 대해 환자를 관찰한다( '3. 일반적 주의' 중 '1) 주입 관련 반응' 참조).

**11. 적용상의 주의**

이 약은 의료전문가에 의해 무균 조제되어야 한다. 주입용 희석 용액 조제 시 멸균 주사침과 주사기를 사용해야 한다.

이 약에는 보존제가 포함되어 있지 않으며 일회용이다.

이 약은 향상된 유백광과 관련된 반투명 및/또는 반사되는 미세 입자를 포함할 수 있다. 용액에 변색이 있거나, 구별되는 외부 미립물질이 있는 경우 사용하지 않는다.

이 약은 투여 전 희석하여 사용해야 한다. 정맥 주입을 위해 이 약을 0.9% 염화나트륨(300mg/250mL 또는 600mg/500mL)을 포함한 주입백에 넣어 약 1.2mg/mL가 되도록 희석한다.

희석된 주입용 용액은 0.2 또는 0.22 마이크론 인라인 필터가 장착된 주입용 세트를 통해 투여되어야 한다.

정맥 주입 시작 전 주입용 백은 상온에 두어야 한다.
1) 배합적합성
이 약과 폴리염화비닐(PVC) 또는 폴리올레핀(PO) 백 및 정맥 주입용 세트와의 배합 금기는 관찰된 바 없다.
다른 희석제는 이 약의 희석을 위해 시험되지 않았으므로 사용하지 말아야 한다.
2) 사용하지 않은 제품 및 사용기한이 지난 제품의 폐기
의약품의 환경 누출을 최소화하여야 한다. 의약품은 폐수를 통해 버리지 않아야 하며, 가정 폐수를 통한 폐기를 피해야 한다. “폐의약품 수거 시스템”이 있는 지역은 이를 활용한다.
주사기 및 다른 날카로운 의료 제품의 사용 및 폐기와 관련하여 다음 사항을 엄격히 준수해야 한다:
• 주사침과 주사기는 절대 재사용하지 않는다.
• 사용한 주사침 및 주사기는 모두 샤프 컨테이너(뚫림 방지 일회용 수거함)에 버린다.
사용하지 않은 제품이나 폐기물은 관련 규정에 따라 폐기해야 한다.

## 12. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 바이알을 2-8° C에서, 차광을 위해 동봉된 상자에 넣어서 보관한다.
2) 냉동하거나 흔들지 않는다.
3) 사용기한이 지난 제품은 사용하지 않는다.
4) 조제된 주입용 용액은 즉시 사용한다. 즉시 사용되지 않을 경우, 2-8° C에서 24시간, 상온에서 8시간까지 보관할 수 있다. 정맥 주입이 당일에 완료되지 못할 경우, 남은 용액은 폐기해야 한다.

## 13. 전문가를 위한 정보
1) 약리작용 정보
(1) 작용기전
오크렐리주맙은 CD20 발현 B세포를 선택적으로 표적으로 하는 재조합 인간화 단클론 항체이다.
CD20은 전구 B세포, 성숙 및 기억 B세포에는 나타나지만, 림프구성 줄기세포 및 형질 세포에는 발현되지 않는 세포 표면 항원이다.
오크렐리주맙의 다발성 경화증에 대한 임상적 치료 효과의 정확한 기전이 완전히 밝혀지지 않았지만 CD20을 발현하는 B세포 수와 기능 감소를 통한 면역조절과 관련된 것으로 추정된다. 오크렐리주맙은 세포 표면에 결합한 후, 항체 의존성 세포 매개 식균작용(ADCP), 항체 의존성 세포 매개 세포독성(ADCC), 보체 의존성 세포독

성(CDC) 및 세포 자멸사를 통해 CD20 발현 B세포를 선택적으로 고갈시킨다. B세포 재구성 및 체액 면역 능력은 유지된다. 또한, 선천 면역과 총 T세포수는 영향을 받지 않는다.

■ 약력학적 효과

이 약의 치료 시 예상되는 약리학적 효과로 치료 후 14일차에 (첫 번째 평가 시점) 혈액 내 CD19 양성 B세포의 빠른 고갈을 유발한다. 이는 치료기간 내내 지속되었다. 이 약은 CD20 인식을 방해하기 때문에 B세포 수 분석에 CD19를 사용하여 분석한다(' 13. 전문가를 위한 정보' 중 '1)약리작용 정보 (1) 작용기전' 참조).

3상 시험에서 최대 5%의 환자가 이 약의 투여 사이 적어도 한 시점에서 B 세포 과다(정상하한치(LLN) 초과 또는 베이스라인)가 나타났다. B세포 고갈 정도와 지속기간은 일차 진행형 다발성 경화증 및 재발형 다발성 경화증 시험에서 일관되게 나타났다.

이 약의 마지막 주입 후 최장 추적관찰 기간(2상 WA21493, N=51)에 따르면 B세포 과다 시간(베이스라인/정상하한치로 회복 중 먼저 도래한 시점)의 중앙값은 72주였다(범위 27-175주). 전체 환자의 90%가 마지막 주입 후 약 2.5년 내에 B세포가 정상하한치 또는 베이스라인으로 회복되었다.

(2) 면역원성

다발성 경화증 임상시험(WA21092, WA21093 및 WA25046)에 참여한 환자들은 항약물 항체(ADAs)에 대해 여러 시점(베이스라인 및 시험 기간 동안 치료 후 6개월마다)에서 검사를 받았다. 이 약으로 치료받은 환자 1311명 중 12명(~1%)이 치료 후 발생한 ADA에 대해 검사 시 양성이었고, 이 중 2명은 중화항체에 대한 검사 시 양성이었다. ADA가 안전성 및 유효성에 미치는 영향은 이 약과 관련된 ADA의 발생률이 낮아 평가할 수 없다.

면역원성 데이터는 검사 감도와 특이성에 많은 영향을 받는다. 또한, 검사에서 관찰된 양성 발생률은 검체 취급, 검체 채취 시기, 약물 간섭, 병용 약물 및 기저 질환 등의 여러 요인에 의해 영향을 받을 수 있다. 따라서, 이 약의 항체 발생률을 다른 제품의 항체 발생률과 비교하는 것은 오해의 소지가 있을 수 있다.

2) 약동학적 정보

다발성 경화증 연구에서 이 약의 약동학은 시간 의존적인 청소율을 보이는 2-구획 모델로 기술되었으며, IgG1 단일클론 항체에서의 전형적인 PK 변수를 보였다. 청소율과 중심 분포용적은 0.17 L/day 및 2.78 L로 추정되었고, 말초 분포용적과 구획간 청소율은 2.68 L 및 0.294 L/day로 추정되었으며, 초기 시간 의존적인 청소율은 0.0489 L/day였고 33주 반감기로 감소되었다. 전체 노출 (24주 투여 기간 동안 AUC)은 동일 용량 투여를 고려할 때 예상된 바와 같이PPMS 시험에서 2 x 300 mg 용법 및 RMS 시험에서 1 x 600 mg 용법에서 동일하였다. 이 약 600mg을 4차 투여 후 혈

중농도-곡선하면적(AUC$_\tau$)은 3510 μg/mL•day였고, 평균 최대 혈중농도(Cmax)는 RMS (600mg 주입)에서 212 μg/mL 및 PPMS (300 mg 주입)에서 141 μg/mL였다.

(1) 흡수

이 약은 정맥 주입으로 투여된다. 이외 다른 투여경로에 대한 연구는 수행되지 않았다.

(2) 분포

집단 약동학에서 중심분포용적은 2.78L로 추정되었다. 말초 분포용적 및 구획간 청소율은 2.68 L 및 0.294 L/day로 추정되었다.

(3) 대사

항체는 주로 이화작용을 통해 소실되므로 이 약의 대사와 관련하여 직접적으로 수행한 연구는 없다.

(4) 배설

일정 청소율은 0.17 L/day로 추정되었으며, 초기 시간-의존적 청소율은 0.0489 L/day로 33주 반감기로 감소되었다. 최종 반감기는 26일이었다.

(5) 특수집단에서의 약동학

① 소아 집단

소아 및 18세 미만 청소년에서 이 약의 약동학 관련 연구는 수행되지 않았다.

② 고령자 집단

65세 이상 고령자에서 이 약의 약동학 관련 연구는 수행되지 않았다.

③ 신장애 환자

신장애 환자를 대상으로 한 공식적인 약동학 시험은 수행되지 않았다. 임상시험에 경증 신장애 환자가 포함되었으나, 해당 환자들에서 이 약의 약동학 변화는 관찰되지 않았다.

④ 간장애 환자

간장애 환자를 대상으로 한 공식적인 약동학 시험은 수행되지 않았다. 임상시험에 경증 간장애 환자가 포함되었으나, 해당 환자들에서 이 약의 약동학 변화는 관찰되지 않았다.

3) 임상시험 정보

① 재발형 다발성 경화증

이 약의 유효성 및 안전성은 재발형 다발성 경화증 환자(McDonald 진단기준 2010에 따름)를 대상으로 수행한 동일한 설계의 두 개의 무작위배정, 이중눈가림, 이중위약, 활성대조시험에서 평가되었다. 시험의 설계와 환자군 베이스라인 특성은 표 3에 요약되었다.

인구통계학적 및 베이스라인 특성은 두 치료군 간에 균형을 이루었다. 이 약 투여군(A군)은 6개월마다 600 mg을 투여 받았으며 (초회 투여는 2주 간격으로 300 mg 씩

2회 분할 정맥 주입), 후속 투여는 단회 600 mg 정맥 주입으로 투여되었다. B군 환자들은 인터페론 베타-1a (레비프®) 44 mcg을 피하주사(s.c.)로 1주에 3회 투여받았다.
핵심 임상 및 MRI 유효성 결과는 표 4 및 그림 1에 기술하였다.

표 3. 시험 설계 및 인구통계학적 특성

| | Study 1 | | Study 2 | |
|---|---|---|---|---|
| **시험 제목** | WA21092 (OPERA I) (n=821) | | WA21093 (OPERA II) (n=835) | |
| **시험 설계** | | | | |
| 대상 환자군 | 재발형 다발성 경화증 환자 | | | |
| 스크리닝 시 질병 병력 | 이전 2년 동안 최소 2회 재발 또는, 이전 1년 동안 1회 재발; EDSS 0 이상 5.5 이하 | | | |
| 시험기간 | 2년 (96주) | | | |
| 중재군 | A군: 이 약 600 mg<br>B군: 인터페론 베타-1A (레비프®), 44 mcg s.c. (IFN) | | | |
| **베이스라인 특성** | 이 약 600 mg (n=410) | IFN 44 mcg (n=411) | 이 약 600 mg (n=417) | IFN 44 mcg (n=418) |
| 평균 연령 (세) | 37.1 | 36.9 | 37.2 | 37.4 |
| 성별 분포 (남성 %/여성 %) | 34.1/65.9 | 33.8/66.2 | 35.0/65.0 | 33.0/67.0 |
| 다발성 경화증 증상 발현 이후 기간의 평균/중앙값 (년) | 6.74/4.88 | 6.25/4.62 | 6.72/5.16 | 6.68/5.07 |
| 진단 후 유병기간의 평균/중앙값 (년) | 3.82/1.53 | 3.71/1.57 | 4.15/2.10 | 4.13/1.84 |
| 지난 1년 동안 평균 재발 횟수 | 1.31 | 1.33 | 1.32 | 1.34 |
| 평균 Gd 조영증강 T1 병변 수 | 1.69 | 1.87 | 1.82 | 1.95 |
| 평균 T2 병변 수 | 51.04 | 51.06 | 49.26 | 51.01 |
| Gd 조영증강 T1 병변을 갖는 환자 비율 | 42.5 | 38.1 | 39.0 | 41.4 |
| 평균 EDSS | 2.82 | 2.71 | 2.73 | 2.79 |

표 4. WA21092 및 WA2109시험에서 핵심 임상 및 MRI 평가변수

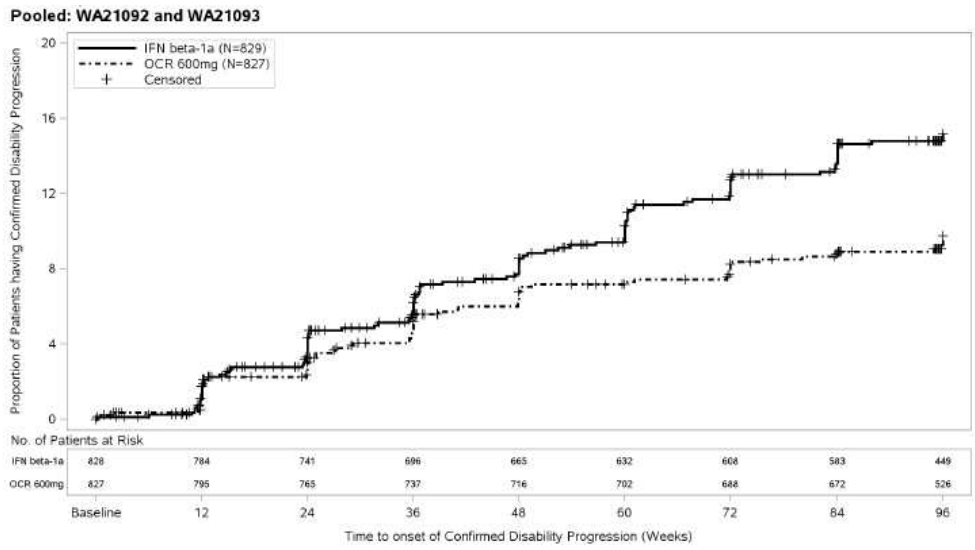
| **평가변수** | Study 1: WA21092 (OPERA I) | | Study 2: WA21093 (OPERA II) | |
|---|---|---|---|---|
| | 이 약 600 mg (n=410) | IFN 44 mcg (n=411) | 이 약 600 mg (n=417) | IFN 44 mcg (n=418) |
| **임상적 평가변수** | | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 연간 재발률 (일차 평가변수) | 0.156 | 0.292 | 0.155 | 0.290 |
| 상대적 감소 | 46% (p<0.0001) | | 47% (p<0.0001) | |
| 12주 동안 확인된 장애 진행을 보인 환자 비율[2]<br>위험 감소 (통합 분석[1]) | 이 약 9.8% vs IFN 15.2%<br>40%<br>(p=0.0006) | | | |
| **MRI 평가변수** | | | | |
| MRI 스캔 당 T1 Gd 조영증강 병변의 평균 개수 | 0.016 | 0.286 | 0.021 | 0.416 |
| 상대 감소 | 94% (p<0.0001) | | 95% (p<0.0001) | |
| MRI 스캔 당 새로운 및/또는 크기가 증가된 T2 고신호강도 병변의 평균 개수 | 0.323 | 1.413 | 0.325 | 1.904 |
| 상대 감소 | 77% (p<0.0001) | | 83% (p<0.0001) | |

[1] Study 1 및 2로부터 전향적으로 통합된 데이터

[2] 베이스라인 점수가 5.5 이하인 환자의 경우 베이스라인 확장형 장애상태척도(EDSS) 점수로부터 최소 1.0점 또는 베이스라인 점수가 5.5초과인 경우 최소 0.5점 증가로 정의됨; 96주차에 Kaplan-Meier 추정치

그림 1. 이중눈가림 치료 기간 동안 발생한 신경학적 악화의 초기 사례를 동반한 최소 12주 동안 지속된 확인된 장애 진행(CDP) 발생 시점까지의 Kaplan-Meier Plot (통합 ITT 환자군)*




일차 평가변수는 연간 재발률로 이 약 600mg 투여 시 인터페론 베타-1a 44㎍ SC와 비교하여 임상시험 WA21092, WA21093에서 각각 46% 및 47%의 감소를 보였다

(모두 p<0.0001). 또한 12주 동안 확인된 장애 진행을 보인 환자 비율(12주 CDP)은 WA21092/WA21093 통합분석에서 40% 위험 감소를 입증하였으며, WA21092에서 43% (P=0.0139) 및 WA21093에서 37% (P=0.0169)로 각각의 임상시험에서도 유의한 위험 감소가 확인되었다. 12주 CDP 결과와 일관되게 24주 동안 확인된 장애 진행을 보인 환자 비율(24주 CDP)도 통합분석에서 40% 위험 감소가 확인되었으며, WA21092에서 43% (P=0.0278), WA21093에서 37% (P=0.0370)로 각각의 임상시험에서도 유의한 위험 감소가 확인되었다.

WA21092/WA21093 통합분석 시 이 약의 투여는 인터페론 베타-1a 대비 최소 12주 동안 확인된 장애 개선을 보인 환자 비율(12주 CDI)의 33% 증가와 관련된다 (P=0.0194). 12주 CDI는 WA21092에서 61% (p=0.0106) 상대 증가가 확인되었으나, WA21093에서는 두 군간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(14% 상대 증가, P=0.4019).

이 약을 투여한 환자들의 다발성 경화증 기능 복합척도(MSFC)의 베이스라인 대비 96주차의 평균 증가는 WA21092에서 보정 평균 0.039(P=0.3261), WA21093에서 보정 평균 0.107(P=0.0040)로 확인되었다. 또한, 두 임상시험 모두에서 EDSS 점수가 2 이상인 환자 대상으로 질병 무활성 증거(NEDA)를 갖는 환자 비율의 증가가 확인되었다(비확증적 p<0.0001).

임상시험 WA21092 및 WA21093에서 이 약 600mg 투여 시 인터페론 베타-1a 44㎍ SC 대비 MRI 스캔 당 T1 Gd 조영증강 병변의 평균 상대 감소가 각각 94%, 95%로 확인되었으며(모두 P<0.0001), MRI 스캔 당 새로운 T1 저신호강도 병변(만성 뇌병변)의 평균 개수의 상대 감소가 각각 57%, 64%로 확인되었다(모두 P<0.0001). 24주차-96주차 뇌용적 손실의 상대 감소가 WA21092에서 22.8% (P=0.0042), WA21093에서 14.9% (P=0.0900)로 확인되었다. 이 약의 투여는 베이스라인 대비 96주차 SF-36 신체요인 요약의 더 높은 평균 변화와 연관되었다 (WA21092에서 p=0.2193 및 WA21093 p=0.0404).

* 사전에 지정된 OPERA Ⅰ & Ⅱ 통합분석

최소 12주 동안 지속된 확인된 장애 진행(CDP)까지 걸리는 시간에 대한 사전 지정된 통합 분석 결과 (이 약은 인터페론 베타-1a에 비해 40% 위험 감소, p=0.0006)는 최소 24주 동안 지속된 결과와 매우 일치하였다 (이 약은 인터페론 베타-1a에 비해 40% 위험 감소, p=0.0025).

② 일차 진행형 다발성 경화증

이 약의 유효성 및 안전성은 일차 진행형 다발성 경화증 환자를 대상으로 수행한 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조시험(WA25046)에서 평가되었다. 연구의 설계와 환자군 베이스라인 특성은 표 5에 기술하였다.

인구통계학적 및 베이스라인 특성은 두 치료군 간에 균형을 이루었다.

이 약 투여군(A군)은 6개월마다 600mg을 투여받았으며 (2주 간격으로 300 mg씩 2회 정맥 주입), B군은 위약을 투여받았다. 3상 PPMS 시험에서 환자들에게 치료기간 동안 600mg을 300mg씩 2회에 걸쳐 정맥 주입하였다. RMS에서 600mg 주입과 PPMS에서 300mg씩 2회 분할입은 일관된 약동학/약력학적 프로파일을 입증하였다. 600mg 단회주입 또는 300mg씩 2회 분할주입과 무관하게 주입 당 IRR 프로파일은 유사하였지만( '2. 이상사례' 및 '13. 전문가를 위한 정보' '2) 약동학적 정보' 참조), 300mg씩 2회 분할주입 용법이 전체적으로 주입 횟수가 더 많기 때문에 총 IRR수가 더 많았다. 따라서, 이 약의 초회 투여 이후에는 총 주입 횟수(예방적 메틸프레드니솔론 노출을 동반) 및 주입 관련 반응을 위해 줄이기 위해 600mg 단회주입이(표 1 참조) 권장된다.

표 5. WA25046 시험 설계 및 베이스라인 특성

| **시험 제목** | Study WA25046 ORATORIO (n=732) | |
|---|---|---|
| **연구 설계** | | |
| 대상환자군 | 일차 진행형 다발성 경화증 환자 | |
| 시험기간 | 사례 기반 (최소 120 주 및 확인된 장애 진행 사례 253 건)<br>추적관찰 기간 중앙값: 이 약 3.0 년, 위약 2.8 년 | |
| 스크리닝 시 질병 병력 | 연령 18-55 세, EDSS 3.0 - 6.5 | |
| 치료군 | Group A: 이 약 600 mg<br>Group B: 위약, 2:1 무작위배정 | |
| **베이스라인 특성** | 이 약 600 mg (n=488) | 위약 (n=244) |
| 평균 연령 (세) | 44.7 | 44.4 |
| 성별 분포 (남성 %/여성 %) | 51.4/48.6 | 49.2/50.8 |
| 다발성 경화증 증상 발현 후 기간의 평균/중앙값 (년) | 6.7/6.0 | 6.1/5.5 |
| PPMS 진단 후 유병기간의 평균/중앙값 (년) | 2.9/1.6 | 2.8/1.3 |
| 평균 EDSS | 4.7 | 4.7 |

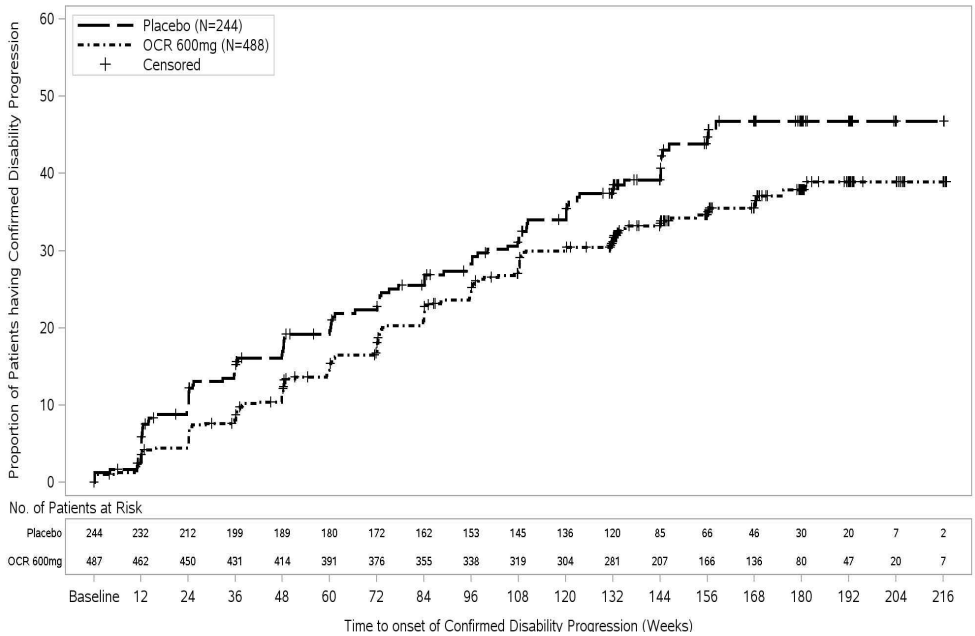
핵심 임상 및 MRI 유효성 결과는 표 6 및 그림 2에 기술하였다.

표 6. 시험 WA25046 (PPMS) 핵심 임상 및 MRI 평가변수

| | Study 3 | |
|---|---|---|
| | WA25046 (Oratorio) | |
| **평가변수** | 이 약<br>600 mg<br>(n=488) | 위약<br>(n=244) |
| **임상적 평가변수** | | |

| | | |
|---|---|---|
| **일차 유효성 평가변수**<br>12주 동안 확인된 장애 진행을 보인 환자 비율[1] (일차 평가변수)<br>위험 감소 | 30.2% | 34.0% |
| | 24%<br>(p=0.0321) | |
| **MRI 평가변수** | | |
| 베이스라인 대비 120주차 T2 고신호강도 병변 용적 변화율 | -3.4 | 7.4 |
| | (p< 0.0001) | |
| [1] 베이스라인 점수가 5.5 이하인 환자의 경우 베이스라인 EDSS 점수로부터 최소 1.0점 증가, 또는 베이스라인 점수가 5.5인 초과인 경우 최소 0.5점 증가로 정의됨, 120주차 Kaplan-Meier 추정치 | | |

그림 2. 이중눈가림 치료 기간 동안 발생한 신경학적 악화의 초기 사례를 동반한 최소 12주 동안 지속된 확인된 장애 진행(CDP) 발생 시점까지의 Kaplan-Meier Plot (통합 ITT 환자군)*




* 분석에 포함된 모든 환자들은 최소 120주 동안 추적관찰되었다. 일차 분석은 사례 기반으로 수행되었다.

일차 평가변수는 12주 동안 확인된 장애 진행을 보인 환자 비율(12주 CDP)로 이 약 투여 시 위약 대비 24%의 유의한 위험 감소가 확인되었다(P=0.0321). 이차 평가변수인 24주 동안 확인된 장애 진행을 보인 환자 비율(24주 CDP)의 25% 위험 감소(P=0.0365) 및 베이스라인 대비 120주차 Timed 25-Foot Walk 변화율의 29% 상대 감소(P=0.0404)는 표 6의 일차 평가변수를 뒷받침한다. 또한, 이 약 투여 시 위약 대비 T2 고신호강도 병변 용적 변화율이 3.4% 감소하였으며(P=0.0001), 뇌용적은 17.5%

감소하였다(24주차-120주차, P=0.0206). SF-36 신체요인 요약의 베이스라인 대비 평균 변화에서는 위약 대비 유의한 차이를 보이지 않았다.
사후분석은 연장된 대조 기간(ECP) 동안 수행되었으며, 이 기간은 이중눈가림 치료 및 라벨-공개 연장(OLE)으로 진행 또는 시험 치료 중단 시까지 대조 추적관찰 기간 약 9개월이 포함되었다. EDSS≥7.0의 24주 확인된 장애 진행(24W-CDP의 EDSS≥7.0, 휠체어 사용까지의 시간)을 보인 환자 비율은 144주차에 위약군에서 9.1% 대비 이 약 투여군에서 4.8%였으며, ECP 동안 휠체어 사용까지의 시간의 위험이 47% 감소되었다(HR 0.53, [0.31, 0.92]). 이러한 결과는 본질적으로 탐색적이었으며 눈가림 해제 후 데이터를 포함하였다.
③ 주입시간 단축 관련 하위시험
이 약의 주입시간(2시간) 단축의 안전성에 대해 전향적, 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 대조, 평행군 연구가 MA30143 (Ensemble)의 하위 연구로 다른 질병조절제로 치료받은 적이 없는 재발-완화형 다발성 경화증 환자를 대상으로 수행되었다. 이 약의 1차 투여는 14일 간격으로 300 mg씩 2회 (총 600 mg)에 분할 주입되었다. 환자들은 2차 투여부터(2차에서 6차 투여) 24주마다 약 3.5시간 동안 이 약을 주입하는 기존 투여군 또는 24주마다 약 2시간 동안 이 약을 주입하는 단축 투여군에 1:1 비로 무작위배정 되었다. 무작위배정은 지역 및 환자가 처음 무작위배정된 투여 차수에 따라 층화하였다.
일차 평가변수는 무작위배정 이후 첫 투여 시 주입 중 또는 주입 후 24시간 이내에 주입 관련 반응(IRR)이 발생한 환자 비율이었다. 일차 분석은 580명이 무작위배정되었을 때 수행하였다. 무작위배정 이후 첫 투여 시 주입 중 또는 주입 후 24시간 이내에 IRR이 발생한 환자 비율은 단축 투여군에서 24.6%였고 기존 투여군에서 23.1%였다. 층화군간 차이는 유사하였다. 전반적으로 모든 무작위배정된 투여에서 발생한 IRRs는 대부분 경증 또는 중등증이었고, IRR 사례 2건만이 중증이었으며, 각 치료군에서 1건씩 발생하였다. 생명을 위협하거나 치명적인 또는 중대한 IRR는 발생하지 않았다.
4) 비임상 정보
(1) 발암성
이 약의 발암성시험은 수행되지 않았다.
(2) 유전독성
이 약의 돌연변이 유발 가능성을 확인하기 위한 시험은 수행되지 않았다. 이 약은 항체이기 때문에 DNA 또는 다른 염색체 물질과 직접적으로 상호작용할 것으로 예상되지 않는다.
(3) 수태능 장애
사이노몰거스 원숭이에 대한 수컷 및 암컷 수태능 연구에 따르면 비임상 데이터에

서 인간에 대한 특수한 위해요인은 확인되지 않았다.
(4) 생식독성
이 약을 임부에게 투여할 경우 태아에 대한 손상을 유발할 수 있는지 또는 이 약이 생식 능력에 영향을 미치는지는 알려져 있지 않다. 사이노몰거스 원숭이에 이 약 75/100 mg/kg (부하용량/시험용량)을 투여한 배태자 발생시험에서 모체 독성, 최기형성 또는 배자독성의 근거는 없었다. IgG 분자가 태반 장벽을 통과하는 것으로 알려져 있으므로, 이 약으로 치료받은 사이노몰거스 원숭이의 태자에서 B 세포 고갈을 유발한다.
사이노몰거스 원숭이에 대한 출생 전후 발생 시험에서, 이 약(각각 인간등가용량 약 3000 mg (임상용량의 약 5배) 및 15000 mg (임상용량의 약 25배)에 해당되는 15/20 및 75/100 mg/kg의 부하용량/시험용량으로)을 투여하였을 때, 사구체병증 (7/24마리), 골수에 림프 소포 형성 (9/24마리), 신장에 림프형질세포 염증 (2/24마리)이 확인되었다. 신생자의 고환 무게는 대조군에 비해 75/100 mg/kg 투여군에서 유의하게 감소되었다. 시험에서 빈사상태 2건이 발생하였고 (2/24), 1건은 기회감염이 동반된 조산으로 인한 쇠약에 기인하였고, 다른 1건은 활동성 감염 (유선염)이 있는 모체 어미로부터 출생한 새끼의 소뇌에 침범한 감염성 뇌수막염에 기인하였다. 이러한 신생자 감염 2건은 모두 B 세포 고갈에 잠재적으로 영향을 받았을 수 있다. 이 약에 노출된 모체 동물의 신생자 새끼는 출생 후 단계에서 B 세포 군집이 고갈된 것으로 확인되었다. 이 약이 측정 가능한 수준으로 수유 기간 동안 모유에서 검출되었다 (항정상태 최저 혈청 농도의 약 0.2%) ( '5. 가임 여성, 임부 및 수유부에 대한 투여' 중 '4)수유부' 항 참조).
(5) 기타
보편적인 안전성 약리시험 및 반복투여 독성시험에 근거하여, 비임상 데이터에서 인간에 대한 특수한 위해 요인은 확인되지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

사용(유효)기간 : 제조일로부터 24개월
저장방법 : 밀봉용기, 차광하여 냉장보관(2~8℃)

○ 제조원

| 구분 | 제조원 | 제조국 | 소재지 |
|---|---|---|---|
| 전공정위탁제조 (제조의뢰자) | Roche Registration GmbH | 독일 | Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen |
| 일부공정위탁제조(제조자) | Genentech Inc. | 미국 | 1000 New Horizons Way Vacaville, CA 95688, USA |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 일부공정위탁제조(제조자) | Roche Diagnostics GmbH | 독일 | Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany |
| 일부공정위탁제조(제조자) | F. Hoffmann-La Roche Ltd | 스위스 | Wurmisweg, CH-4303 Kaiseraugst, Switzerland |
| 수입(수입자) | (주)한국로슈 | 대한민국 | 서울특별시 서초구 서초대로 411 17층(서초동,지티타워(이스트) |

### 1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

### 1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(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 | 2023.4.28. | 2023.05.01. | 2023.05.01. | - | 2023.05.01. | - |
| 보완요청 일자 | 2023.09.11. | 2023.08.30. | 2023.06.27. | - | 2023.09.08. | - |
| 보완접수 일자 | 2024.01.09. | 2024.01.11. | 2024.01.22. | - | 2024.01.11. | - |
| 최종처리 일자 | 2024.05.13. | 2024.05.10. | 2024.02.16. | - | 2024.02.08. | - |

[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 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식품의약품안전처고시) 제6조 [별표1] > 제2부 > Ⅱ. 자료 제출의약품 > 10. 기타 따로 분류되지 않은 품목

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 | | |

1) 장기보존시험
2) 가속시험자료
3) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료
나. 반복투여독성시험자료
다. 유전독성시험자료
라. 발암성시험자료
마. 생식발생독성시험자료
바. 기타 독성시험자료
1) 항원성시험
2) 면역독성시험
3) 국소독성시험(국소내성시험 포함)
4) 의존성
5) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료
나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료
다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
라. 기타 약리작용에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집
나. 가교자료

7. 국내 · 외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료(기타 WHO 가이드라인 및 공정서 수재내용 등의 자료 등)

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

## [심사자 종합의견]

- 오크레부스주(오크렐리주맙)는 ‘임상적 독립증후군, 재발 완화형 다발성 경화증 및 활성 이차 진행형 다발성 경화증을 포함한 재발형 다발성 경화증(RMS, relapsing forms of multiple sclerosis)의 치료’ 및 ‘일차 진행형 다발성 경화증(PPMS, primary progressive multiple sclerosis)의 치료’ 의 적응증으로 희귀의약품 품목허가를 신청하였음.
- 오크렐리주맙은 CD20에 결합하여 CD20을 발현하는 B세포를 선택적으로 고갈시킴.
- 독성 및 약리에 관한 자료는 신청 품목의 허가를 뒷받침하기에 적합함.
  - 적절한 동물종임을 입증한 사이노몰거스 원숭이에서의 반복투여 독성시험 결과 NOAEL은 최고용량인 100 mg/kg(IV)이었으며 이는 신청 용법·용량에 대한 충분한 안전역을 제공함.
  - In vitro 시험에서 오크렐리주맙의 CD20, 혈청 보체 C1q, Fc수용체와의 결합력을 확인하였으며 ADCP(antibody-dependent cellular phagocytosis), ADCC(antibody-dependent cellular cytotoxicity), CDC(complement-dependent cytotoxicity), 세포자멸사를 매개하는 능력을 확인하였음. In vivo 시험에서 오크렐리주맙이 CD20+ B세포를 선택적으로 그리고 효과적으로 고갈시킴을 확인하였음.
- 신청 효능·효과를 입증하기 위하여 3건의 핵심 임상시험을 제출함. 재발형 다발성 경화증 환자를 대상으로 한 핵심 임상시험 자료(2건) 및 일차 진행형 다발성 경화증 환자를 대상으로 한 핵심 임상시험 자료(1건)를 제출하였음.
  - 재발성 다발성 경화증 환자(RMS)를 대상으로 한 핵심 임상시험(WA21092 및 WA21093)에서 오크레부스주는 활성 대조약인 인터페론 베타-1a에 비하여 일차평가변수인 제96주차에 연간 재발률(ARR, annualized relapse rate)을 각각 46.4%, 46.8%로 유의하고 일관되게 감소시켰음. 재발과 장애에 대한 오크레부스주의 효과는 다양한 2차 평가변수, 하위군 분석 및 민감도 분석에서 일관된 결과를 보임.
  - 일차 진행형 다발성 경화증 환자(PPMS)를 대상으로 한 핵심 임상시험(WA25046)에서 오크레부스주는 위약군에 비해 일차 평가변수인 최소 12주 동안 지속되는 확인된 장애 진행(CDP, confirmed disability progression)의 위험을 24% 감소시켜 유의한 개선을 나타냈음.
- 신청 용법·용량은 이 약 600mg을 6개월마다 정맥 주입하는 것임. 주요 이상사례인 주입관련 반응을 낮추기 위하여 전처치, 첫 투여시 분할투여(1회 300mg씩 2주 간격 투여), 주입속도 및 주입관련 반응 발생시 주입 조절방법에 대하여 설정하였음.
  - PPMS 임상시험에서는 후속 투여 시에도 분할투여(300mg씩 2주간격 주입)하였으나, 신청 용법·용량은 600mg 단회투여하는 것으로 설정하여 이에 대한 보완요청하였음. 분할투여와 단회 투여 간의 유효성, 주입관련 반응이 유사함에 따라 RMS, PPMS 환자 모두에서 동일한 용법·용량(단회 투여) 설정 타당성이 인정됨.
  - 주입시간 단축을 위한 임상시험(MA30143)을 수행하였으며 후속 투여시 기존투여군(3.5시간 동안 정맥주입) 및 단축투여군(2시간 동안 정맥주입)에서 투여 후 24시간 내 주입관련 반응이 나타난 환자의 비율은 각각 23.1%, 24.6%였으며 대부분 경증 또는 중등증이었음. 이 결과에 따라 이전에 중대한 주입관련반응을 나타내지 않은 환자의 경우 후속 주입부터 더 짧은 주입시간(2시간)으로 투여할 수 있도록 하였으며 타당함.
- 안전성 측면에서 오크레부스주의 신청용량의 투여는 전반적으로 내약성이 양호하였으며 안전성 프로파일은 수용가능한 정도였음. 오크렐리주맙의 주요 안전성 문제는 주입 관련 반응, 감염, 면역글

로불린 감소 등이었으며 해당 내용이 사용상의 주의사항에 반영되어 있음을 확인함.
- ADA 발생은 낮은 편(~1%)이었으며 안전성 및 유효성에 미치는 영향은 ADA 발생률이 낮아 평가할 수 없었음.

- 동 품목은 희귀의약품에 해당하여 규정에 따라 가교자료를 면제함.
- 오크레부스주는 RMS에 대하여 각각 기존의 치료요법보다 유효성의 개선을 나타냈으며, PPMS에 대한 현존하는 치료법이 없는 점, 관리가능한 안전성 프로파일을 보이는 점을 고려하였을 때 위험보다 이익이 기대된다고 볼 수 있으며, 환자에게 새로운 치료 옵션을 제공함.

## [약어 및 정의]

- RMS(relapsing forms of multiple sclerosis) : 재발형 다발성 경화증
- PPMS(primary progressive multiple sclerosis) : 일차 진행형 다발성 경화증

## 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

### 1.1. 제품정보

- 제품명 : 오크레부스주(오크렐리주맙) 민원인 요청에 의해 비공개 처리됨
- 신청 적응증 : 재발형 다발성 경화증 및 일차 진행 다발성 경화증의 치료
- 작용기전 : 오크렐리주맙은 선택적으로 CD20 발현 B세포를 표적으로 한다. CD20은 pre-B세포, 성숙 및 기억 B세포에서 발견되지만 림프구 줄기세포 및 형질세포에서는 발현되지 않는 세포 표면 항원이다. 오크렐리주맙은 선택적으로 CD20 발현 B세포를 고갈시킨다.

### 1.2. 기원 및 개발경위

- 오크렐리주맙 : 오크렐리주맙은 민원인 요청에 의해 비공개 처리됨 인간면역글로불린(Ig) G1 체계를 기반으로 하며, 민원인 요청에 의해 비공개 처리됨 화학구조는 이황화 결합을 통해 함께 유지되는 2개의 경쇄와 2개의 중쇄로 구성된 H2L2 폴리펩티드 구조이다. 각각의 경쇄와 중쇄는 민원인 요청에 의해 비공개 처리됨 . 분자량은 대략 148 kDa이다.
- 오크렐리주맙이 MS에서 치료적인 임상 효과를 발휘하는 정확한 기전은 충분히 설명되지는 않지만, B세포 수와 기능의 감소를 통한 면역조절을 수반한다. 이러한 변화는 결과적으로 MS 질병 과정의 개선을 담당하는 것으로 생각된다(Avivi et al. 2013).

### 1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 다발성 경화증
  - 다발성 경화증은 전 세계적으로 약 230만 명의 사람들에게 영향을 주는 중추신경계(CNS)의 만성 염증성 탈수초 질환이다(MSIF 2013). MS는 전 세계적인 질병이지만, 유병률은 적도로부터 멀어질수록 증가한다. MS의 유병률은 북아메리카와 유럽에서 가장 높고(각각 100,000명당 140명 및 108명) 사하라 이남 아프리카와 동아시아에서 각각 100,000명당 2.1명 및 2.2명으로 가장 낮다(MSIF 2013). MS는 대개 20-40세에 시작된다(Tullman 2013). 전반적으로 여성에서 남성보다 대략 2배로 발생하

며, 예외적으로 일차 진행형 질병 환자의 경우에는 남녀 간의 유병률 차이가 없다(Tullman 2013; MSIF 2013). 다발성 경화증은 장애를 유발하는 심각한 질환으로, 젊은 성인에서 후천성 신경학적 장애의 주된 의학적 원인이다(Hauser and Oksenberg 2006; Tullman 2013a). MS의 임상 징후는 단독으로 발생하거나 복합적으로 발생할 수 있으며, 쇠약, 강직, 보행 및 협응 불균형, 감각 기능이상, 시각 상실, 성적 기능이상, 피로, 우울증, 만성 통증, 수면 장애, 인지 장애를 포함할 수 있다(Tanasescu et al. 2014).

- MS는 임상적 관찰, 신경학적 검사, 뇌와 척수의 자기 공명 영상(MRI) 스캔 및 경우에 따른 유발 전위 검사, 뇌척수액(CSF) 검사에 의존하는 구조화된 진단 기준 적용에 근거하여 진단한다(Polman et al. 2011).
- 예후는 편차가 크며 치료하지 않은 상태로 두면 MS 환자의 절반에서 질병 발현 후 15년 내에 보행 보조가 요구된다(Expanded Disability Status Scale [EDSS]. MS는 또한 환자, 가족, 사회 전체에 상당한 경제적 부담을 준다(Trisolini et al. 2010; Adelman et al. 2013). 고용에 미치는 영향(근무시간 감소 또는 조기 퇴직 등)과 주요 장비 투자(휠체어, 주택 개조 등)를 포함한 MS의 비용은 질병의 중증도가 낮은 환자(EDSS<4.0)와 비교하여 중증 질환자(EDSS>7.0)에서 3배 또는 4배 이상 증가하는 것으로 나타났다(Kobelt et al. 2006a; Kobelt et al. 2006b). 따라서 비가역적 질병 진행의 잠재적 위해성은 환자와 담당 의사들이 치료에 대한 의사결정을 하는 데에 있어서 중요한 인자이다(Gold et al. 2010).
- 지난 20년간, MS는 질병 발현 및 장애의 진행과 관련된 일시적인 신경학적 결손 에피소드의 발생 및 시점에 따라 구별하는 4가지 질병 표현형 양상의 임상적 하위 범주로 분류되어 왔다(Lublin and Reingold 1996): 재발-완화형 MS(RRMS), 이차 진행형 MS(SPMS), 일차 진행형 MS(PPMS), 진행성 재발형 MS(PRMS). 이 분류에 대해 최근에 제안된 개정에서는 PRMS라는 용어가 모호한 것으로 생각되고 다른 질병 과정 아형과 중복되므로 이 용어를 삭제하고, 그에 따라 PRMS와 PPMS를 더 이상 분리된 개체로 간주하는 대신 둘 다 활성이 있거나 없는 PPMS로 그 특징을 설명하도록 권고하고 있다(Lublin 2014). 보다 최근에는 PPMS가 별도의 개체가 아니라 진행형 질병의 범주 중 일부에 해당하며(Ontaneda and Fox 2015) 따라서 RMS와 PPMS를 밀접한 연관 질환으로 간주할 수 있다는 제안이 있었다. 현재까지 이용가능한 모든 증거에 의하면, PPMS, SPMS, RRMS는 동일한 질병 스펙트럼에 속하며 재발 및 질병 진행을 유발하는 병리학적 기전이 MS 스펙트럼 전반에서 거의 동일하다(Lassmann 2018).

  · 재발형 다발성 경화증(RMS)

  약 85%의 환자에서, MS는 완전하거나 불완전한 점진적 회복을 동반하는 재발성의 에피소드성 질환(RRMS)으로 시작된다. 치료하지 않은 상태로 두면 이러한 환자들의 대다수에서 경우에 따라 재발의 중첩을 동반하거나 동반하지 않는 신경학적 장애의 악화를 특징으로 하는 진행형으로의 전환이 나타난다(재발성 또는 비재발성 이차 진행형 MS). 재발형 MS(RMS)는 재발을 계속 경험하는 이러한 RRMS 또는 SPMS 환자를 기술하는 데에 이용된다. 급성 재발 및/또는 점진적 질병 진행으로부터 불완전하게 회복된 결과로, 환자들의 장애가 축적된다(Tullman 2013).

  · 일차 진행형 다발성 경화증(PPMS)

  일차 진행형 MS는 모든 증례의 약 10%를 차지한다(미국에서 대략 40,000명). 질병 발현 후에 진행 과정이 나타나는 특징이 있으며, 별개의 임상적 발병 또는 재발이 중첩되는 경우는 드물다(Lublin

2014). PPMS 발현의 평균 연령은 약 40세이며, 남성에서 거의 여성만큼 자주 발생한다(Cottrell et al. 1999). PPMS의 경우, 진단 기준은 첫 증상 이후 최소 1년 동안 질병 진행의 증거가 있는 것과 뇌 또는 척수 병변의 조합 및/또는 CSF에서 올리고클론띠가 존재하거나 면역글로불린(Ig)G 지수가 증가하는 것을 요구한다(Polman et al. 2005; Polman et al. 2011).

- 현재의 치료법 및 한계

· RMS(relapsing forms of multiple sclerosis)

준임상적 염증 활성 및 신경퇴행성 변화는 초기에 발생하고 RMS의 과정 내내 지속된다. 새로 나타난 증거는 MS의 첫 번째 임상적 증거가 출현한 시점까지 인지 및 행동 변화를 동반한 뇌 용적 손실이 명백할 수 있음을 시사한다(Rocca et al. 2003; Rojas et al. 2015; Labiano-Fontcuberta et al. 2015a; Labiano-Fontcuberta et al. 2015b; Sinay et al. 2015; Azevedo et al. 2015). 첫 번째 임상적 발병 후에 거의 모든 RMS 환자에서 추가적인 질병 진행이 발생하지만, 그 외에도 환자들에서 임상적으로 증상이 없는 뇌 부위 내 국소 염증 병변과 국소 및 전체 뇌 위축 형태의 준임상적 질병 활성이 계속 나타난다(De Stefano et al. 2003; Miller et al. 2005; Compston and Coles 2008; De Stefano et al. 2010; Khan et al. 2014). 치료하지 않은 채로 두거나 적절히 치료하지 않으면, 시간이 지나면서 임상적으로 명백한 활성 및 준임상적 질병 활성 모두로 인해 CNS 조직 손상, 장애의 축적, 삶의 질 저하가 초래된다.

질병 활성 및 장애의 진행을 가능한 한 신속하게 억제하는 것은 여전히 MS에서 중요한 치료 목표이다. 최근 수년간 더 유효한 치료가 출현하고 준임상적 질병 활성에 대한 이해가 증진됨에 따라, MS에서 소실되는 것은 대개 되찾을 수 없다는 사실을 알고 있는 의사들은 질병 활성이 지속되도록 내버려 두는 것을 용납하지 못한다. 따라서 비가역적 질병 진행의 잠재적 위해성은 환자와 담당 의사가 치료에 대해 의사결정을 함에 있어서 중요한 인자이다(Gold et al. 2010).

현재 RMS에 대해 승인된 몇 가지 치료가 존재하지만, 일부는 장애 진행을 효과적으로 감소시키는 충분한 유효성을 나타내지 못하는 한편 그보다 효과적인 치료들은 중대한 위해성과 연관이 있다는 이유로 나중에 사용하기 위해 남겨두는 경우가 많다(Giavannoni et al. 2015).

RMS에서 오랫동안 사용된 주사 요법에는 매일 투여부터 격주 투여까지의 빈도 범위로 피하 또는 근육 내로 투여하는 인터페론 베타 계통(인터페론 베타-1a 근육 내[IM], 인터페론 베타-1a 피하[SC], 인터페론 베타-1b SC) 및 글라티라머 아세트산염이 포함된다. 이러한 치료들은 대체로 안전한 것으로 간주되지만 질병의 장기적 진행과정에 영향을 주기에 충분한 유효성은 없다(Shirani et al. 2012; Damal et al. 2013). 실제 상황에서, 부작용으로 인해 최적에 미치지 못하는 순응도, 주사에 대한 불안, 유효성이 자각되지 않는다는 점도 문제로 인식되어 있다(Lugaresi 2009; Reynolds et al. 2010).

최근에 승인된 경구 요법인 테리플루노마이드(오바지오®) 및 디메틸 푸마르산염(텍피데라®)는 임상시험에서 위약에 비해 우월성이 확립되었으나(O'Connor 2011; Confavreux 2014; Gold et al. 2012), 이들 요법이 주사용 질병 조절 치료(DMT)보다 더 유효한 것으로 간주되지는 않는다. 테리플루노마이드는 재발까지 걸리는 시간 측면에서 인터페론 베타-1a에 비해 우월하지 않았고(teriflunomide European Public Assessment Report [EPAR]) 디메틸 푸마르산염의 자료에서는 고활동성 환자에 대한 효과가 확실하게 확립되지 않았으며(3개월의 지속적인 장애 진행), 따라서

Scientific Advisory Group(SAG)은 이를 경미한 활동성 RRMS 환자의 치료에 있어서 인터페론 베타의 대체 치료로 간주하였다(디메틸 푸마르산염 EPAR). 따라서 이러한 치료들은 주사용 DMT에 비해 개선된 유효성을 제공하지 않으며, 이들의 주된 유익성으로 간주될 수 있는 것은 편의성이다. 대체로 안전하고 내약성이 우수한 것으로 여겨지지만, 테리플로노마이드에 최기형성이 있다는 점(테리플루노마이드 SmPC)과 디메틸 푸마르산염을 투여 받은 환자에서 장기적인 중증 림프구 감소증이 발생할 수 있다는 점이 주목할 만한 경고에 포함되어 있다. 또한, 약물 이용 시에 진행성 다초점 백질뇌병증(PML)의 보고가 있었다(디메틸 푸마르산염 SmPC).

나탈리주맙(티사브리®), 핀골리모드(길레냐®), 알렘투주맙(렘트라다®)은 일부 사례에서 활성 대조약과 대조한 경우를 포함하여 재발 및 장애 진행의 더 실질적인 감소를 나타낸 치료들이다(Polman et al. 2006; Kappos 2010; Coles et al. 2012; Cohen et al. 2012a). 하지만 핀골리모드의 경우, 더 실질적인 유효성에 수반하여 심장 부작용(서맥성 부정맥, QT 연장 및 방실 차단), 황반 부종, PML(확진 증례 3건), 기저세포암종을 포함하여(단, 이에 국한되지 않음) 위해성 완화 활동을 필요로 하는 중요한 규명된 위해성도 존재한다(핀골리모드 SmPC). 나탈리주맙은 환자 1000명당 0.1 – 10건 범위의 PML 위해성과 연관이 있고(EMA, 2016) 알렘투주맙은 이차성 자가면역 질환(갑상선 질환, 면역성 혈소판감소성 자반증, 신병증)과 연관이 있다(알렘투주맙 SmPC). 이러한 치료는 이용 가능한 DMT 중에서 최고 수준의 질병 조절을 일부 제공할 수 있지만, 대체로 MS 과정의 초기에는 이용되지 않는다.

이용 가능한 치료 방안 중에서 인터페론-1a 44 $\mu$g SC와 직접 비교하는 시험이 수행된 경우는 거의 없었고, WA21092 및 WA21093 시험에서 나타났듯이 별개의 핵심 시험 2건에서 12주 및 24주 장애 진행 위험의 유의한 감소를 나타낸 치료는 없었다.

의사가 장애 축적의 장기적인 결과를 감소시키고 삶의 질을 개선하기 위한 치료를 더 일찍 제공할 수 있다면, 환자들에게 의미 있는 새로운 치료가 될 것이다. 승인된 많은 치료가 있음에도 불구하고, 여전히 RMS에서 충족되지 않은 요구가 존재한다. 따라서 오크렐리주맙은 RMS가 있는 상태로 살아가는 사람들에서 CNS 조직 및 신경학적 기능을 보존하고 비가역적 장애의 축적을 억제하고 삶의 질을 개선하기 위해 질병 과정 동안 언제든지 개시하는 것을 뒷받침하는 유익성-위해성 프로필이 존재하는 매우 유효한 치료가 될 기회를 가지고 있다.

- PPMS(primary progressive multiple sclerosis)

RMS 치료에 대해 승인된 요법을 포함하여, PPMS 환자에서 장애의 진행을 유의하게 늦추는 것으로 입증된 치료는 없었다. 글라티라머 아세트산염에 대한 대규모의 제3상, 무작위배정, 대조 시험(Wolinsky et al. 2007) 및 그보다 적은 규모로 미톡산트란(Stüve et al. 2004), 인터페론-1a IM(Leary et al. 2003), 인터페론 베타-1b(Montalban 2004)를 평가한 무작위배정, 대조 임상시험은 PPMS 집단에서 임상적 진행에 대한 유의한 영향을 입증하지 못했다. 리툭시맙을 평가하는 제2/3상 무작위배정, 위약 대조 임상시험에서, 일차 평가변수에 대해 통계적으로 유의한 치료 효과가 충족되지 않았다(Hawker et al. 2009). 뿐만 아니라, 가장 최근에는 PPMS 환자를 대상으로 한 핀골리모드의 제3상 위약 대조 시험이 일차 평가변수를 충족하는 데에 실패하였다(Lublin et al. 2015).

PPMS에 대해 승인된 치료가 존재하지 않는 상황이다 보니, Level 1 증거가 없음에도 불구하고 실제 임상에서는 RMS 치료에 대해 승인된 다른 요법(인터페론 베타-1a 또는 글라티라머 아세트산염 등)에 미코페놀레이트 모페틸, 시클로포스파미드, 미톡산트론 또는 리툭시맙을 포함하여 승인되지

않은 다양한 약물을 추가하여 이용하고 있다. 이로 인해 환자들은 유익성이 규명되지 않은 상태에서 위해성에 노출된다.

현재 PPMS는 승인된 DMT가 존재하지 않는 중증 장애 유발 질환으로 남아 있다.

### 1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 주입관련반응(IRR)

  오크렐리주맙을 포함하여 정맥내 경로로 투여되는 모든 CD20+ 고갈제제가 급성 IRR와 관련이 있었다. IRR 발생 가능성 및 그 강도는 예측이 불가능하다. IRR은 최초 주입 중 더 빈번하게 보고되었으나, 어떤 주입에서든 IRR이 발생할 수 있다. 일반적으로, 이전 주입 시 IRR을 경험한 환자는 이후 IRR을 또 경험할 위험이 더 높은 경향이 있으며 최초 주입 시 IRR을 경험하지 않은 환자라도 이후 주입 시 IRR을 경험할 수 있다. IRR은 주입 후 24시간 이내에 발생할 수 있다.

### 1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 희귀의약품 지정(식품의약품안전처 공고 제2023-166호, 2023.4.3.)

| 연번 | 성분(제형) | 대상질환 |
|---|---|---|
| 341 | 오크렐리주맙(주사제) | 다발성 경화증 |

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

### 2.1. 원료의약품(Drug substance)

#### 2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 오크렐리주맙(Ocrelizumab)
- 분자식 : $C_{6482}H_{9952}N_{1712}O_{2014}S_{46}$
- CAS No.: 637334-45-3

#### 2.1.2 원료의약품 시험항목

■ pH ■ 단백질 □ 무균 □ 발열성물질 ■ 엔도톡신 ■ 역가 ■ 확인
■ 기타(성상, 순도, 미생물한도, 삼투압, 폴리소르베이트20)

### 2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 아세트산나트륨수화물, 아세트산, 트레할로스이수화물, 폴리소르베이트 20, 주사용수

#### 2.2.2. 완제의약품 시험항목

| |
|---|
| 완제의약품<br>■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명)<br>■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인<br>■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성)<br>■기타(삼투압, 순도, 폴리소르베이트20) |

### 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 | -20℃ | 원료의약품 보관 용기와 동일 재질의 용기 | 공정을 대표할 수 있는 배치의 [redacted] 장기보존 시험 결과 기준내 적합하였음. |
| 가속시험 | 5℃ | | 공정을 대표할 수 있는 배치의 [redacted] 가속시험 결과를 제출하였음. |
| 가혹시험 | 25℃ | | 공정을 대표할 수 있는 배치의 [redacted] 가혹시험 결과를 제출하였음. |
| 가혹시험 | 40℃ | 유리 바이알 | 공정을 대표할 수 있는 배치의 [redacted] 가혹시험 결과를 제출하였음. |
| | 산화, 빛, pH | | 공정을 대표할 수 있는 배치의 가혹시험 결과를 제출하였음. |

### 3.2. 완제의약품의 안정성

| 시험종류 | 시험조건 | 용기형태/재질 | 결과 |
|---|---|---|---|
| 장기보존시험 | 5℃ | 유리 바이알 | 공정을 대표할 수 있는 배치의 [redacted] 장기보존 시험 결과 기준내 적합하였음. |
| 가속시험 | 25℃ | | 공정을 대표할 수 있는 배치의 [redacted] 가속시험 자료를 제출하였음. |
| 가혹시험 | 40℃ | | 공정을 대표할 수 있는 배치의 [redacted] 가혹시험 결과를 제출하였음. |
| 광안정성시험 | ICH Q1B | | 공정을 대표할 수 있는 배치의 광안정성시험 자료를 제출하였음. |

### 3.3. 안정성에 대한 심사자 의견

- 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조제1항제3호에 따라 검토 결과 신청한 보관조건 및 사용(유효) 기간 ‘밀봉용기, 차광하여 냉장보관(2-8℃), 제조일로부터 24개월’은 타당함.

# 4. 독성에 관한 자료

## 4.1. 독성시험자료 개요

- 오크렐리주맙은 인간 및 비인간 영장류 CD20에만 결합하므로 사이노몰거스 원숭이를 이용해 독성시험을 수행하였다. 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 반복투여독성시험, 생식발생독성시험 및 기타 독성시험을 수행하였다.
- 요약표

| 구분 | 종 및 계통 | 투여경로 | 투여기간 | 투여량 (mg/kg) | GLP | 시험결과 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 단회 | 미수행 | | | | | |
| 반복 | 사이노몰거스 원숭이 | IV | 2주 동안 주1회 간격 투여 | 0.05, 10mg/kg | × | · 두 용량 모두 임상적 관찰, 체중, 사료 섭취에 미치는 영향은 없었음.<br>· 100mg/kg 투여 시 B세포의 완전한 고갈이 관찰되었으며 회복군에서 회복되었음. |
| | 사이노몰거스 원숭이 | IV | 2주 간격으로 2회 투여 | 0, 10, 50 및 100 mg/kg | ○ | · NOAEL 100mg/kg |
| | 사이노몰거스 원숭이 | IV | (1주기)2주 간격으로 2회 투여 (2주기) 14주의 회복기간 후 2주 간격으로 2회 투여 | 0, 10, 50 및 100 mg/kg | ○ | · 50 mg/kg에서 암컷 동물 2마리, 100 mg/kg에서 암컷 동물 1마리 및 100 mg/kg의 수컷 동물 1 마리의 맥락막과 눈의 림프구 및 형질세포 침윤물 |
| | 사이노몰거스 원숭이 | IV | 1주 간격 4회 투여 | 0, 50 및 100 mg/kg | ○ | · NOAEL 100mg/kg |
| | 사이노몰거스 원숭이 | IV | 3주 간격 8회 투여 | 0, 50, 및 100 mg/kg | ○ | · NOAEL 100mg/kg |
| | 발육기 시노몰거스 원숭이 | IV | 1주 간격 9회 투여 (8주), 9개월 회복기 | 0, 20, 100 mg/kg | ○ | · 백신에 대한 면역반응이 감소함을 확인함. |
| 유전 | ICH S6(R1)에 따라 미수행 | | | | | |
| 발암 | ICH S6(R1)에 따라 미수행 | | | | | |
| 생식발생 | 사이노몰거스 원숭이 | IV | 8주 통안 주 1회투여(총 9회) | 0, 20, 또는 100 mg/kg | ○ | · NOAEL 100mg/kg<br>· 수컷 수태능에 영향을 미치지 않았음. |
| | 사이노몰거스 원숭이 | IV | 3회 생기주기동안 또는 예상되는 3주기 기간(즉, 최대 105일)동안 매주 1 | 0, 20, 또는 100 mg/kg | ○ | · NOAEL 100mg/kg<br>· 암컷 수태능에 영향을 미치지 않았음. |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 회 투여 | | | |
| | 임신한 사이노몰거스원숭이 | IV | GD 20, 21 및 22에 LD 투여 후, GD 29, 36, 43 및 50에 매주 1회 SD 투여 | 0 (대조군), 150/200 (LD/SD) 및 750/1000 mg/kg | ○ | · NOAEL 100mg/kg<br>· 최기형성 또는 배자독성은 나타나지 않음.<br>· B세포 고갈이 모체 및 태자에서 관찰됨. |
| | 임신한 사이노몰거스원숭이 | IV | 교배 후 0, 21 및 22일 투여, 이후 0주 1회 산후 제 28일(약 25주 투여)까지 투여 | 교배 후20, 21 및 22일에 0, 15, 또는 75 mg/kg 1일 1회, 그 이후 0, 20, 또는 100 mg/kg 용량으로 주 1회 | ○ | · NOAEL 100mg/kg<br>· 모체에서 내약성이 우수했으며 배태자 손실율에 영향을 미치지 않았음.<br>· B세포 고갈이 모체 및 신생자에서 관찰됨. 신생자에서 기회감염 의심 사망 대조군 1례, 시험약 투여군 2례였음. |
| | 임신/수유 중 사이노몰거스원숭이 | IV | GD21부터 분만 시점까지(최대 23주) 주 1회 투여 | 0, 20 mg/kg | ○ | · NOAEL 20mg/kg<br>· 배태자 및 출생전후 발생에 영향을 미치지 않았음.<br>· 3마리의 출생자가 사망했으며 감염에 의한 것으로 의심. 이 외의 개체에서는 유해소견이 관찰되지 않음. |
| 국소 내성 | 사이노몰거스원숭이 | IV 및 SC | - | 1-mL 양의 오크렐리주맙 155 mg 2회의 0.5-mL 주사(총 155 mg) | - | · 민원인 요청에 의해 비공개 처리됨<br>· IV 투여시에는 유해한 주사부위 반응이 보고되지 않음. |
| 기타 | 조직교차반응 | 정상 인간 조직 | | 1 및 5㎍/mL | × | · 림프조직 등에서 결합이 나타났으며 인간과 사이노몰거스 원숭이 조직에서의 결합은 유사하였음. |
| | 용혈성 | 인간 전혈 및 혈장 | | 1~10 mg/mL | × | · 용혈, 침전 또는 응고는 관찰되지 않았음. |

## 4.2. 독성시험자료 개별 요약

### 4.2.1. 단회투여독성시험 (CTD 4.2.3.1)

- 해당사항 없음.

### 4.2.2. 반복투여독성시험 (CTD 4.2.3.2)

- 8주 회복기간을 가진 사이노몰거스 원숭이의 2개의 인간화 2H7 단클론 항체에 대한 2주(non-GLP) 약동학 및 약력학시험 (02-182-0352 시험)

  이 시험은 8주 회복기간을 가지고 2주 동안 주 1회 투여했을 때 사이노몰거스 원숭이에서 오크렐리주맙의 약리학 활성, 약동학 및 안전성을 평가하기 위해 수행되었다.

  임상적 관찰, 체중, 사료 섭취, 혈액학, 유세포분석, 사이토카인, 장기 중량, 육안 및 조직병리학 및 IHC에 대해 변화를 평가하였다.

  말초 혈액 B 세포(CD3-CD40+)의 고갈이 오크렐리주맙을 투여한 모든 동물에서 관찰되었으며, 10m/kg 용량에서 거의 완전히 고갈되었고 저(0.05mg/kg)용량에서는 부분적이었다.

  오크렐리주맙을 투여한 동물에서 투여 후 6시간 째의 말초 혈액 NK 세포의 현저한 그러나 일시적인 감소가 있었지만, 이후 시점에서 부분적으로 회복했고 제 67일까지 거의 기저값으로 회복했다.

  말기 부검에서 IHC에 의해, 비장 및 하악 LN 각각, 10mg/kg에서 CD20+ B 세포의 현저하며 거의 완전한 고갈이 있었다; 그러나, 말기 또는 회복 부검(제 67일)시 0.05mg/kg에서 관찰 가능한 B 세포 고갈이 없었고 회복 부검 시 10mg/kg에서 고갈은 없었다.

  전반적으로 어떤 유해효과도 오크렐리주맙의 투여에 기인하지 않았으며 오크렐리주맙과 관련된 모든 변화는 항-CD20 항체의 예상되는 약리학적 활성과 일치했다.

- 사이노몰거스 원숭이 대상 정맥 내 투여에 의한 인간화 항-CD20 항체(rhuMAb 2H7)의 독성 및 독성동태 평가(03-0113-0349 시험)

  이 시험은 사이노몰거스 원숭이에게 0, 10, 50 및 100mg/kg 용량의 오크렐리주맙을 2주 간격으로 2회 투여했을 때 안전성 프로파일을 평가하고 회복 12주 후의 효과의 가역성을 결정하기 위해 수행되었다.

  총 4 마리의 동물/성별/그룹을 29일째 부검한 반면 2 마리의 동물/성별/그룹(0에서 100mg/kg)은 회복기간 이후 제 113일에 부검하였다. 모든 동물의 임상적 징후, 사료 섭취, 체중, 생리적 지표(혈압, 심박수, 호흡수 및 체온), ECG, 신체 및 안과 검사, 혈액학, 혈청 화학, 소변검사, 유세포분석, 림프 조직의 IHC 및 조직병리학의 변화를 평가하였으며 오크렐리주맙은 시험된 모든 용량 수준에서 내약성이 있었다.

  제2일에 혈액학으로 측정 결과 절대 림프구 수는 기저값의 60%-70%로 감소했다. 유세포분석법으로 측정했을 때는 기저값의 14%-23%까지 감소했기에, 이러한 감소는 B 세포 (CD3-CD40+) 감소에 의해 주도되는 것처럼 보였다. 제29일에 B 세포는 각각 10, 50, 및 100 mg/kg에서 기저값의 5%, 3% 및 2%로 고갈되었다. 제113일에, 말초 혈액 B 세포는 100mg/kg 코호트에서 기저치의 평균 19%로 회복했다. 유사한 B세포의 고갈이 또한 IHC에 의해 입증되었다.

- 사이노몰거스 원숭이 대상 정맥 내 투여에 의한 인간화 항-CD20 항체(rhuMAb 2H7)로 재처치 시의 독성 및 독성동태 평가 (03-0114-0349시험)

  14주 간격으로, 2주기에 걸쳐 투여했을 때의 오크렐리주맙의 안전성 프로파일을 평가하기 위해 수행되었다. 1주기에 동물에게 0, 10, 50 및 100 mg/kg를 IV 볼루스로 2주 간격으로 2회 주입했다. 14주의 회복기간 이후에 0, 50 및 100 mg/kg 코호트는 2주 간격으로 2회 IV 주입으로 구성된 두 번째

주기를 투여받았다.

모든 입수된 동물의 임상적 징후, 사료 섭취, 체중, 생리적 지표(심박수, 혈압, 호흡수, 체온), ECG, 신체 및 안과 검사, 임상 병리학, 혈액학, 소변검사, 장기 중량과 육안 및 조직 병리학의 변화에 대해 평가했다. 추가적으로 말초혈액 및 림프 조직 B 세포를 유세포분석법으로 평가하였고 림프조직 B 세포는 IHC에 의해 평가했다.

2주기의 오크렐리주맙은 주로 예상되는 약리학적 활성에 국한된 약물-관련 효과를 가지고 내약성이 우수했으며, 약리학적 활성에는 말초 혈액 및 림프 조직 B 세포의 실질적인 감소가 포함되었다. 효과는 가역적이었고 1주기 또는 2주기 이후, 말초 혈액 B 세포의 재구성율은 유사했다.

21주의 부가적인 약물 관련 소견에는 50 mg/kg에서 암컷 동물 2마리, 100 mg/kg에서 암컷 동물 1마리 및 100 mg/kg의 수컷 동물 1 마리의 맥락막과 눈의 모양체에 림프구 및 형질 세포 침윤물을 확산시키기 위한 최소에서 경미한 다초점이 해당되었다. 눈의 림프구 및 형질세포 침윤물의 독성 및 생물학적인 유의성은 알려지지 않았다. 눈의 림프구 및 형질세포 침윤물은 유사한 용량 수준에 있었던 어떤 다른 독성시험에서도 관찰되지 않았다.

- 사이노몰거스 원숭이 대상 정맥 내 투여에 의한 rhuMAb 2H7 항체[redacted]의 반복투여(x4) 독성 및 독성동태 평가(03-0684-0134시험)

  매주 1회, 4회 IV 주입으로 투여했을 때, 오크렐리주맙의 안전성 프로파일을 평가하기 위해 수행되었다. 오크렐리주맙은 0, 50 및 100 mg/kg/의 용량으로 투여되었다(4마리 동물/성별/그룹).

  동물의 절반을 28일째 부검하였고 나머지 동물은 32주의 회복기간 이후에 부검하였다. 매개변수에는 임상적 관찰, 사료 섭취, 체중, 신체검사, 혈압, 직장 체온, 심장 및 호흡수, ECG, 안과학, 소변검사, 혈액학, 응고. 혈청 화학, 유세포분석, 림프조직의 IHC, 장기 중량, 육안 병리학 및 조직병리학이 포함되었다.

  만성 피하 염증, 매우 경미하거나 현저한 피하 출혈, 그리고 매우 경미하거나 경미한 근섬유 변성 및 재생이 머리 및 복재 주입 부위에서 관찰되었으며 특징이나 중등도면에서 정맥천자에 의해 예상된 바와 유사했고 오크렐리주맙과 관련이 있는 것으로 간주되지 않았다.

  수컷 및 암컷 사이노몰거스 원숭이에게 4주 동안, 매주 오크렐리주맙 50 또는 100 mg/kg/week중 한 용량을 투여했을 때 직접적으로 오크렐리주맙으로부터 기인한 유해효과는 없었다. 관찰된 B세포 감소 및 관련 변화는 약물의 약리학적 작용과 관련이 있었다. 이러한 효과는 약물 투여 중단 이후 가역적이었다.

- 23주의 회복기간을 가진, 사이노몰거스 원숭이 대상 정맥 내 투여에 의한 rhuMAb 2H7[redacted]의 반복투여(8회 용량에 대해 3주마다 1회씩) 독성 및 독성동태 평가 (04-0192-0134 시험)

  3주간격으로, IV 볼루스 용량으로 8회 사이노몰거스 원숭이에게 투여했을 때 오크렐리주맙의 안전성 프로파일을 평가하기 위해 수행되었다. 사이노몰거스 원숭이는 총 8회 용량에 대해 3주마다, 0, 50, 및 100 mg/kg/dose을 투여받았다.

  제 149일에 총 4 마리의 동물/성별/그룹을 부검하였고 나머지 2마리의 동물/성별/그룹(0 및 100 mg/kg 코호트)에 대해서는 약 23주 동안 말초 혈액 B 세포 고갈의 가역성을 모니터링했다(기저값의 25%를 초과하여 B 세포가 회복될 때까지). 모든 동물에 대해, 임상적 징후, 사료 섭취, 체중, 생리적 지표(혈압, 심박수, 호흡수 및 체온), ECG, 신체 및 안과 검사, 혈액학, 혈청 화학, 소변검사, 유세포분석, IHC, 장기 중량, 육안 병리 및 조직병리학의 변화를 평가하였다.

오크렐리주맙은 모든 용량 수준에서 내약성이 우수했다. 혈액학에 의해 두 가지 용량 수준에서 여러 시점에 절대 림프구 수의 유의한 감소가 있었다. 이런 감소에 수반하여, 말초 혈액 B 세포(CD3-CD40+)는 두 개 용량 그룹에서 첫 번째 투여 이후 고갈되었고 말기 부검시까지 고갈 상태가 유지되었다. 말기 부검 시 IHC에 의해, 비장 및 하악 LN 절편에 있는 CD20+ B 세포의 현저한 내지 완전한 고갈이 있었다. 23주 회복기간(100 mg/kg) 이후, 조직학적으로 정상인 CD20+ B 세포 여포가 두 기관에 모두 존재했다.

적혈구 생성이 수반된 일부 오크렐리주맙으로 치료받은 동물(두 성별 모두; 용량 수준 모두)에 대해 미미하거나 경미한 정도까지 순환 적혈구 질량 감소가 있었다. 순환 적혈구 질량 감소는 오크렐리주맙과 관련된 것으로 간주되었다.

전반적으로 오크렐리주맙은 유해효과 없이 모든 용량 수준에서 내약성이 우수했다. 관찰된 B 세포 감소 및 관련 변화는 약물의 약리학적 활성에 기인했다. 이러한 효과는 약물 투여 중단 후 가역적이었다.

- 발육기 시노몰구스 원숭이에서 정맥내 주사를 통한 오크렐리주맙의 8주 다회 투여 및 9개월 회복기 면역독성 시험(15-3109 시험)

  발육기 원숭이(순화 시작 시 9~10개월령)에게 0, 20, 100 mg/kg/week로 오크렐리주맙 주 1회 IV 용량을 8주에 걸쳐 총 9회 투여했다. 투여 기간 후 9개월 회복기를 두었다. B 세포 고갈 중 면역 기능을 평가하기 위해 모든 동물에게 시험일(SD) 30에 KLH(2 mg/kg) 단회 SC 일차 접종을 실시했다. B 세포 충만 후 면역 기능을 평가하기 위해, 회복기 동안 동물들에게 KLH 추가 부스터 접종을 회복일(RD) 243(SD 300)에 실시하고, TTx를 이용한 신생항원 챌린지를 RD 250(SD 307)에 실시했다.

  모든 용량군 및 암수 모두에서 림프절 생검 분리물 내 CD3-CD16+ 및 CD3-CD40+ 림프구 감소가 있었고, 말초혈액 내 CD3-CD40+ 림프구 감소가 관찰되었다. 이러한 변화는 회복기 종료 시 완전히 가역되었다. 말초혈액 또는 림프절 면역표현형 평가에서 CD3+, CD3+CD4+, 또는 CD3+CD8+ 림프구에는 오크렐리주맙 관련 변화가 없었다.

  모든 용량 수준에서 투여기 동안 일차 KLH 챌린지에 대한 체액성 반응이 감소했고, 회복기 동안 부스터 KLH 챌린지에 대한 반응이 감소했다. 회복기 종료에 가까운 시점에 신생항원 챌린지로 TTx를 투여했을 때 오크렐리주맙은 어떤 용량 수준에서도 항-TTx 항체의 생성에 영향을 미치지 않았다. 회복기 동안 수컷 한 마리가 RD 78에 사망했고 빈사상태 수컷 한 마리가 RD 148에 예정외 안락사를 필요로 했다; 두 동물은 같은 케이지에 있었고 고용량군 이었다. 두 동물 모두 먹이 섭취 감소 후 급격한 체중 감소 및 신체 상태 악화를 보였다. 두 동물에 대한 면역표현형, 임상 병리학, 해부병리학 결과는 면역억제의 존재 및 신체 상태 악화를 확인시켜 주었다. RD 78에 사망한 동물의 구체적 사인은 확인되지 않았다. RD 148에 안락사된 동물에서 관찰된 빈사상태는 임상 및 해부 병리학 소견을 근거해 전신 염증 과정에 기인한 것으로 판단되었으며, 이는 간 및 중추 신경계가 가장 현저한 침범을 보였다. 이러한 소견은 전신 감염 과정과 일치하지만 병인체가 확인되지 않았다.

  이러한 두 동물의 빈사상태 및 사망 원인에 면역억제가 기여했을 가능성이 높다. 이러한 고려사항 및 오크렐리주맙의 예상되는 약리학과 일관되게, 두 동물의 사망 및 예정 외 안락사 전에 채취한 마지막 검체는 말초혈액(RD 117) 및 림프절 B 세포(SD 57)의 거의 완전한 고갈을 확인시켜 주었으며, 이 용량군의 다른 동물에서 유사한 소견이 확인되었다. 이러한 두 마리의 발육기 동물의 빈사상태/사망이 발생한 초약리학적 용량에서, AUC에 기반한 노출 배수는 승인된 용량 600 mg에서의 임

상 노출 대비 약 300배였다.

- 오크렐리주맙 클론 33 대 클론 24-635: 사이노몰거스 원숭이 대상 정맥 내 투여에 의한 4주 독성 및 PK/PD 비교 (07-0171 시험)

  이 시험은 새로운 세포 클론(클론 24-635, 2006년에 도입됨)에서 유래한 오크렐리주맙의 안전성, PK 및 PD 프로파일을 원래의 공정(클론 33)과 비교하기 위해 수행되었다(v0.1→v0.2). 코호트당 5마리의 수컷 사이노몰거스 원숭이에게 클론33 또는 클론24-635중 한 가지에서 유래한 부형제(vehicle) 또는 50 mg/kg 오크렐리주맙을 2회 IV 용량(제1일 및 15일)으로 투여하였다.

  코호트당 3마리의 동물을 제 29일에 안락사 시키고 코호트당 남은 2마리의 동물을 134일의 회복기간 이후 안락사시켰다. 평가된 매개변수에는 임상적 관찰, 사료 섭취, 체중, 대변 검사, 신체검사, ECG, 안과학, 소변검사, 혈액학, 응고, 혈청 화학 및 유세포분석이 포함되었다.

  림프 조직의 B 세포 감소 정도뿐 아니라, 역학과 말초 B- 세포 감소 및 재구성의 정도는 두 클론간 유사했다. 두 클론 모두에 대해 최소에서 경미한 정도까지의 총 림프구 수 감소 및 미미한 백혈구 수의 감소가 첫 번째 및 두 번째 투여 이후 제 1일차에 명백했지만 약물 투여 후 1주 이내 정상 범위로 돌아갔다. 두 클론 모두에 대해 말초 혈액 B 세포(CD3-CD40+ 및 CD3-CD21+)는 첫 번째 투여 후 급속히 감소했으며 두 번째 투여 이후 기저값의 약 2%로 계속 감소했다. 제 127일에, 회복 동물의 B 세포는 기저값의 최소 25%로 회복했으며 B-세포 고갈 및 충만 양상은 두 클론에 대해 유사했다. B 세포의 감소와 병행하여 T 림프구(CD3+) 및 그 하위집합(CD3+ CD4+ 및 CD3+ CD8+)의 상대적 분율이 동시에 증가했다. 이 증가는 클론 24-635-에서 유래된 오크렐리주맙에서 더 두드러졌다. 두 클론 모두에 대해 말초 혈액 NK 세포(CD3-CD16+)는 첫 번째 투여 후 기저치의 약 30%로 일시적으로 감소했으나 제 8일에 기저 수준으로 돌아갔다. 일시적 특성과 ADCC의 NK 세포의 관여 및 원숭이에 다른 B 세포 고갈인자 투여 후의 유사한 소견 등을 감안할 때, 이러한 NK 세포의 변화는 유해효과로 간주되지 않았다(Zalevsky et al. 2009; Weiner 2010).

  조직학적 효과는 비장, 하악 및 장간막 LN에서 명확했고, 일차적으로 이런 장기들의 배 중심에 있는 림프구의 저세포성으로 구성되었으며, 정도는 덜하지만 곁피질 및/또는 LN의 수질에서도 명확했다. 이러한 발견은 클론 24-365보다 클론 33에서 약간 더 두드러졌다. 흉선 피질과 수질의 림프구 저세포성이 한 마리의 동물에서 관찰되었고 흉선 퇴화와 일관된 변화들은 클론 24-365 코호트의 또 다른 동물에서 관찰되었다. 비장 동모양혈관의 호중구 침윤은 클론 33 코호트에서 1마리 그리고 클론 24-365 코호트에서 모든 동물에서 관찰되었다. 두 클론 모두에서 말기 부검에 약물과 관련된 비장 중량 감소(절대 및 상대)가 있었으나 회복 부검에서는 그렇지 않았다.

  전반적으로 두 시험 물질의 안전성 프로파일 및 예상되는 약리학적 효과, 즉 B 세포 고갈은 두 클론 모두에서 유래한 오크렐리주맙에 대해 유사했다.

### 4.2.3. 유전독성시험 (CTD 4.2.3.3)

- ICH S6에 따라 유전독성 시험은 수행되지 않았다.

### 4.2.4. 생식·발생독성시험 (CTD 4.2.3.5)

- 16주 회복 단계를 거친 사이노몰거스 원숭이 대상 오크렐리주맙의 9주 정맥내 투여 시 수컷 수태능 시험(12-0524 시험)

모든 동물에 대해서 임상적 징후, 사망률, 체중 측정, 신체 및 신경학적 검사, 정액 평가(WHO 1999), 고환 크기, 임상 병리학 지수, 면역표현형 및 해부학적 병리학을 평가하였다.

고환 크기, 정액 평가(사정 중량, 정자의 수, 정자 운동성 및 형태), 부고환 정자 운동성 또는 정자 생성 등 수컷 생식 평가변수에서 오크렐리주맙의 효과는 관찰되지 않았다.

오크렐리주맙 투여에 기인할 수 있는 표적 장기 독성의 일관된 육안 또는 조직병리학적 근거는 없었다. NOAEL은 100 mg/kg/week의 고용량 수준으로 간주되었다.

- 사이노몰거스 원숭이(Seg I)의 암컷 수태능에 대해, 정맥 주사로 투여한 오크렐리주맙의 효과 시험(12-0525 시험)

  생리 주기에 대한 오크렐리주맙의 영향은 관찰되지 않았다. 오크렐리주맙 투여로 기인한 표적 장기 독성의 일관된 육안 또는 조직병리학적인 근거는 없었다. 암컷의 생식 조직에서 오크렐리주맙과 관련된 소견은 없었다.

  오크렐리주맙과 관련된 소견으로 비장 및 LN에서 림프 여포의 저세포성이 관찰되었으며 이는 B 세포의 표적화로 인한 약리학적 효과를 나타내는 것으로 간주되었다.

  회복 부검 시 1 마리의 저용량 암컷 동물에서 코 끝에서 오른쪽 비강의 안와에 이르는 비강 암종이 확인되었다. 이 연구의 다른 동물에서 어떤 비정상적인 증식 소견이 없었다는 것을 감안하면 이 소견은 우연한 것이며 시험 물질과 관련 있는 것으로 간주되지 않았다. 오크렐리주맙으로 수행된 다른 안전성 시험으로부터 어떤 원숭이에서도 과형성 또는 악성 병변이 관찰되었다는 증거가 없었다(n=조직병리학적 평가를 한 126 마리의 원숭이). 이러한 관찰을 근거로 NOAEL은 100 mg/kg/week의 고용량 수준으로 간주되었다.

- 임신한 사이노몰거스 원숭이에게 매주 정맥 내 주입으로 투여할 때 배태자 발달에 대한 [redacted] (rhuMAb 2H7)의 영향 평가(04-1272-1342 시험)

  최대 75/100 mg/kg (LD/SD)의 용량으로 IV 투여를 통해 사이노몰거스 원숭이에게 오크렐리주맙을 매일 3일 연속 LD로 그리고4주에 한번 SD로 투여한 후, 어미의 독성 또는 태자의 최기형성 또는 배자독성의 증거는 없었다. 예상되는 약리학적 효과가 어미 및 태자 모두에게서 관찰되었다.

- 임신한 사이노몰거스 원숭이에게 매주 정맥 내 주입으로 투여했을 때 출생 전 후 발달에 미치는 오크렐리주맙(rhuMAb 2H7)의 영향 평가(06-1260 시험)

  오크렐리주맙은 모든 용량에서 모체의 사이노몰거스 원숭이에게 내약성이 우수했다. 모체 동물에서, 사망률, 임상적 관찰, 사료 섭취, 체중, 분만(사산율), 혈액학, 응고 또는 유세포분석에서 시험 물질과 관련된 변화는 관찰되지 않았다. 오크렐리주맙으로 처리한 그룹(6.7%-20.0%)의 배태자 손실 발생율이 시험 시설의 과거 통제 범위 내에 있고 대조군(2/15) 과 오크렐리주맙 처리 그룹(저용량 및 고용량 각각 1/15 및 3/15) 사이에 배태자 손실율에 통계적 유의성이 없었기 때문에 오크렐리주맙 노출은 낙태약의 효과가 없었다. 신생자에서 임상적 관찰, 생존, 체중 증가 또는 기능적 그리고 형태학적 발달 매개변수 또는 출생 후 약 7개월까지의 응고에서 시험 물질과 관련된 변화는 발견되지 않았다.

  결론적으로 임신한 사이노몰거스 원숭이에게 오크렐리주맙을 투여한 결과 말초 혈액의 B 세포(CD3- CD40+ )의 특징적이고 지속적인 고갈이 초래되었고, 이는 모체 동물에서 거의 완전했고, 추가적으로 오크렐리주맙의 예상되는 약리학적 효과와 일치하게 신생자 말초 혈액의 B 세포 수가 심하게 감소했다. 3마리의 빈사상태의 모체 동물(대조군에서 1마리 및 두 용량 그룹에서 각각 1마리

씩)에 대해 안락사되었다. 75/100 mg/kg 신생자의 계획되지 않은 두 건의 부검이 있었으며 두 건 모두 기회감염의 증거가 있었다. 15/20 및 75/100 mg/kg 그룹 내 모체 동물 및 신생자의 림프구 수와 혈청 글로불린 수준의 감소는 말초 혈액 B 세포의 수 감소와 관련이 있는 것으로 간주되었다. 신생자에서 오크렐리주맙으로 치료한 그룹은 사구체병증, 골수의 림프 여포 형성(15/20 및 75/100 mg/kg 그룹) 및/또는 신장의 림프구 및 형질 세포의 염증을 포함한 조직학적 변화를 보여주었다(75/100 mg/kg 군에 국한됨).

- 임신한 시노몰구스 원숭이에게 최대 23주간 주 1회 정맥내 투여 시 오크렐리주맙이 배태자 및 출생전후 발생에 미치는 영향 평가(17-1133 시험)

  오크렐리주맙이 시노몰구스 원숭이의 배태자 및 출생전후 발생에 미치는 영향을 평가했다.

  오크렐리주맙이 배태자 발생 중 임신/수유 중인 암컷에게 미치는 영향과 산후일(PND) 360까지 출생자 발달에 미치는 영향을 평가하도록 설계되었다. 오크렐리주맙은 어미 동물에게 기관형성 시작 시점부터 출생자 분만 시점까지(임신일[GD] 21부터 GD 174까지) 0 또는 20 mg/kg 용량으로 투여되었으며, 2회의 IV 부하 용량 투여(GD 21 및 22) 후 GD 27부터 분만 시점까지(최대 23주) 주 1회 IV 투여되었다.

  오크렐리주맙에 노출된 임신한 시노몰구스 원숭이에서 일반 독성은 관찰되지 않았다. 출생자에서 출생 시 외부 특징, 체중, 골격 형태, 형태학적 발달, 기능적 발달, 모동물-출생자 상호작용, 학습 및 기억, 안과학, 심전도, 신경학적 반응, 혈액학 또는 응고에 오크렐리주맙 관련 유해한 변화가 없었다. PND 360에 최종 부검 시, 오크렐리주맙 투여군의 어떤 출생자에서도 오크렐리주맙와 관련된 육안, 장기 무게, 또는 현미경 소견이 관찰되지 않았다.

  제2삼분기에 유산 및 태자 사망 발생률이 증가했으나, 제1삼분기 또는 제3삼분기에 불균형이 없었고 원숭이를 대상으로 한 이전의 출생전후 발달(PPND) 시험(Study 06-1260)에서 불균형이 확인되지 않았기 때문에 오크렐리주맙과의 관련 가능성이 불분명했다.

  두 마리의 출생자가 PND 10 및 13에 사망한 채 발견되었으며, 한 마리의 출생자가 PND 12에 안락사되었다. 이러한 동물에서 혈청 화학 검사 시 고빌리루빈혈증과 함께 간 효소 증가가 확인되었고 전신의 여러 장기/조직의 황색 변색이 있었다. 면역조직화학, 전자 현미경검사, 중합효소 연쇄반응을 이용한 추적관찰 평가에 근거하여 바이러스 병인이 의심되었으며 원숭이 공포형성 바이러스 40일 가능성이 있었다. 이에 따라 동물의 황달, 상태 악화, 의심되는 기회 바이러스 감염은 오크렐리주맙으로 유도된 B세포 고갈 및 결과적인 면역억제와 관련이 있는 것으로 추정되었다.

  출생자에서 오크렐리주맙의 약리학적 효과와 일관되게 오크렐리주맙에 노출된 모든 동물에서 CD3-CD40+ 림프구(B 세포) 순환 수치가 PND 63 및/또는 126에 감소했으며, PND 180까지 완전히 회복되었다. PND 91에 일차 KLH 챌린지 후 PND 98에 항-키홀 림펫 헤모시아닌(KLH) IgM 및 IgG 항체의 생성이 낮았다. 이는 Ocrevus에 노출된 동물에서 PND 63~126 사이에 B 세포 감소와 상관관계가 있었다. PND 300에 두 번째 KLH 챌린지 후 PND 307에는 항-KLH IgM 및 IgG 항체 생성 증가가 관찰되었다. 항-KLH IgM 및 IgG 항체 증가는 대조군과 오크렐리주맙 투여군 간에 비슷했다. 항체 생성 증가는 말초혈액 B 세포 회복과 상관관계가 있었다. 오크렐리주맙은 PND 307에 파상풍 톡소이드(TTx) 챌린지 후 항-TTx 항체 생성에는 영향을 미치지 않았으며, 이는 말초혈액 B 세포가 완전히 회복된 것과 일치했다. B 세포에 대한 오크렐리주맙의 약리학적 효과 외에, 면역표현형 매개변수에서 오크렐리주맙 관련 유해 변화는 관찰되지 않았다. 사망 또는 빈사 상태로 발견된 세 마리의

출생자와 관련하여 감염에 속발한 것으로 추정된 소견 외에, 20 mg/kg 오크렐리주맙 투여군의 어떤 출생자에서도 오크렐리주맙 관련 유해 소견이 관찰되지 않았다. 이 투여군에 상응하는 모동물 혈청 노출 수준은 투여 후 측정된 최대 관찰 농도 1160 mg/mL, 투여 시작부터 투여 후 마지막 정량 가능한 농도가 관찰된 시간까지 농도-시간 곡선하면적(AUC) 101,000 mg・day/mL였다. 전반적 결론은 오크렐리주맙의 유익성-위해성 균형이 긍정적으로 유지되었다.

### 4.2.5. 발암성시험 (CTD 4.2.3.4)

- ICH S6 지침에 따라, 발암성 시험은 시행하지 않았다.

### 4.2.6. 기타독성시험 (CTD 4.2.3.7)

- 국소내성(05-0025-1466 시험)

  국소내성이 사이노몰거스 원숭이 대상 GLP 반복 투여 독성시험에서 평가되었다. 오크렐리주맙은 IV

  민원인 요청에 의해 비공개 처리됨

- 조직 교차 반응성 시험(03-0216-0349 시험)

  정상 인간 조직과 사이노몰거스 원숭이 조직의 동결절편으로 오크렐리주맙의 교차 반응성을 30.0 또는 150.0 μg/mL에서 면역조직화학분석을 사용하여 평가되었다.

  오크렐리주맙의 특이적 결합이 림프 조직(즉, LN, 비장, 편도)의 림프 여포의 B 세포 영역 및 인간과 사이노몰거스 원숭이 모두의 타 장기(즉, 위장관, 폐, 췌장)의 림프 관련 조직의 B 세포 영역, 그리고 흉선(사이노몰거스 원숭이에만 해당됨)의 분산된 세포에서 관찰되었다. 양성 림프 여포 세포의 분포는 30.0 또는 150.0 μg/mL의 비오틴이 부착된 오크렐리주맙으로 표지된 인간 및 사이노몰거스 원숭이 조직 모두에서 유사했습니다. 두 농도 모두에서 한 개 이상의 인간 및 사이노몰거스 원숭이 안구의 수정체에서 염색이 관찰되었다.

- 용혈 가능성 및 혈액 호환성(03-0236-0349 시험)

  오크렐리주맙의 용혈성 잠재력이 인간 전혈에서 평가되었다. 오크렐리주맙은 1, 5, 10mg/kg 농도에서 인간 또는 사이노몰거스원숭이 전혈에서 용혈을 보이지 않았으며, 인간 또는 사이노몰거스원숭이 혈청과 혈장과 혼합시 혼탁이나 침전을 보이지 않았다.

### 4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 동물 종 : 오크렐리주맙은 사이노몰거스 원숭이의 CD20과 교차반응하였으며 마우스나 랫드와 교차반응하지 않았다. 따라서 독성시험의 동물 종으로 사이노몰거스 원숭이는 관련성이 높은 종으로 타당하다.
- 전반적으로 오크렐리주맙은 시험된 용량범위에서 내약성이 있었으며 약물 관련 영향은 말초혈액 및 림프기관 내 B세포의 고갈에 따른 소견이 관찰되었다. 오크렐리주맙을 투여받은 동물에서 B세포 고갈이 나타났으나, 회복기 동물에서는 회복되었다.
- 출생전후 발생시험(06-1260 시험), 배태자 및 출생전후 발생시험(17-1133 시험) 및 발육기 시노몰거스 원숭이 시험(15-3109 시험)에서 감염에 의해 속발한 것으로 추정되는 사망 또는 빈사상태가 있었

다. B세포 고갈은 이러한 감염 과정에 영향을 미쳤을 수 있다.

- 반복투여 독성시험에서 관찰된 NOAEL(100 mg/kg)은 품목허가를 위해 제안된 용량인 600mg에 대해 충분한 안전성의 증거를 제공하였다(안전계수는 각각 용량 및 AUC에 기반 23배 및 7배).

## 5. 약리작용에 관한 자료

### 5.1. 약리작용시험 개요

- In Vitro 약리시험

  오크렐리주맙과 huCD20, 혈청 보체 C1q, Fc 수용체의 결합을 규명하고 ADCP, ADCC, CDC, 세포자멸사를 매개하는 항체의 능력을 규명하기 위해 다수의 in vitro 시험을 수행하였다.

- In Vivo 약리시험

  B세포상에서 사이노몰거스 원숭이 CD20의 아미노산 서열은 인간과 동일하거나(세포 외 영역) 매우 유사하다(세포 내 영역)(Kobayashi et al. 2013). 이러한 상동성 때문에 사이노몰거스 원숭이를 선택하여 오크렐리주맙의 in vivo 약리학을 평가하는 데에 활용하였다.

### 5.2. 효력시험

| 시험항목 (Study #) | 시험계, 동물종 | 투여 경로 | 투여 기간 | 투여량, 농도 | 시험결과 |
|---|---|---|---|---|---|
| **일차 약력학** | | | | | |
| <in vitro> | | | | | |
| 03-0387-0349 | | | | | CD20을 발현하는 인간의 림프모구성 B 세포주인 WIL2-S 세포의 CD20에 결합하는 오크렐리주맙에 대해, 방사성 표지된 오크렐리주맙을 사용해 평형해리상수($K_d$)를 결정했다. 리툭시맙은 같은 실험에서 참고 분자로 사용되었다. 오크렐리주맙과 리툭시맙은 유사한 고친화도(약 1 nM)로 성숙한 인간의 B 세포의 CD20에 결합했다. |
| | | | | | 재조합 Fcγ 수용체 단백질을 사용한 ELISA 기반 리간드 결합 분석에서 인간 Fcγ 수용체 FcγRIA, FcγRIIA (H131 동종이형), FcγRIIB, 및 FcγRIIIA (F158 및 V158 동종이형)에 대한 오크렐리주맙의 결합을 평가했습니다. 리툭시맙은 대조물질로 사용되었습니다. 고-친화도 Fc 수용체인 FcγRIa 및 저-친화도 Fc 수용체인 FcγRIIa 와 FcγRIIb에 대한 오크렐리주맙의 결합 역가는 리툭시맙과 매우 유사한 반면, 오크렐리주맙의 저-친화도 Fcγ 수용체, FcγRIIIa에 대한 결합은 이 수용체의 동종이형 모두에 대해 리툭시맙의 결합력보다 더 강했다. |
| | | | | | FcRn에 대한 결합력을 트라스투주맙을 컨트롤로하여 상대적으로 오크렐리주맙과 리툭시맙에 대하여 분석하였다. 오크렐리주맙은 트라스투주맙보다 약하게 FcRn에 결합한 반면 리툭시맙은 강하게 결합하였다. |
| | | | | | 오크렐리주맙의 ADCC 활성은 CD20 발현 인간 림프모구양 B 세포주 WIL2-S를 표적 세포로 활용하고 정제된 일차 인간 자연살해(NK) 세포 또는 말초혈액 단핵세포를 효과기 세포로 활용해 평가되었다. 리툭시맙을 대조약으로 함께 시험하였다. 이러한 분석에서, 오크렐리주맙은 리툭시맙에 비해 ADCC에 더 강력하였다(약 2~5배). |
| | | | | | 오크렐리주맙과 인간 보체 C1q의 결합을 정제된 인간 보체 C1q와 리툭시맙을 |

| | |
|---|---|
| | 대조약으로 사용해 ELISA로 평가하였다. 두 개의 항체가 오크렐리주맙 및 리툭시맙에 대해 각각 0.72±0.015 μg/mL (n=3) 및 0.62±0.14 g/mL (n=3)의 50% 최대 유효 농도값으로 유사하게 인간 C1q에 결합하였다.<br>CDC 활성을 매개하는 오크렐리주맙의 능력을 인간 보체 및 WIL2-S 세포를 표적으로 이용하여 입증하였다. 오크렐리주맙은과 리툭시맙은 C1q의 결합에 유의한 차이가 없었으나 in vitro CDC활성에는 차이를 나타냈다. CDC 활성을 촉진하는 능력에서 리툭시맙보다 대략 3~4배 덜 강력하였다. |
| | CD20을 발현하는 인간 B 림프구 세포주인 Ramos 세포는 Annexin V 염색과 요오드화 프로피디움 색소배제검사를 통해 측정했을 때 세포자멸사를 유도하는 오크렐리주맙 및 리툭시맙의 능력을 평가하는 데에 이용되었다. 오크렐리주맙은 리툭시맙보다 살짝 낮은 세포자멸사 활성을 나타냈다. 10 nM 농도의 교차 결합된 오크렐리주맙, 리툭시맙, 대조군 IgG1 항체에서, Annexin V 염색 세포의 비율은 각각 18.5%, 16.5%, 2.5%였으며, Annexin V 및 요오드화 프로피디움 이중 염색 세포의 비율은 각각 29%, 38%, 16%였다. |
| 14-1579 | 오크렐리주맙의 ADCP(Antibody-Dependent Cell-Mediated Phagocytosis) 활성은 현미경 영상검사와 2색 형광 유세포분석을 통해 huCD20 B 림프종 세포주 WIL2-S와 Daudi를 표적 세포로 이용하고 단핵세포 유래 인간 대식세포를 effector 세포로 이용하여 평가하였다. 오크렐리주맙은 인간 단핵세포 유래 대식세포에 의한 CD20 발현 표적 세포의 ADCP를 유도하였다. |
| 06-1069 | 세포주 클론이 Clone 33에서 Clone 24-635로 전환되었을 때 오크렐리주맙 원료의약품 제조 공정을 v0.1에서 v0.2로 변경하는 근거를 제공하기 위해 in vitro 시험을 수행하였다. 버전 0.2 물질이 FcγRIIIA (F) 및 FcγRIIIA (V)에 대해 중등도로 더 높은 친화도를 보였고, 버전 0.1 물질과 비교 시(06-1069 시험) ADCC 활성에서 일관되게 더 높은 경향을 나타냈지만 물질들은 전체 평가를 바탕으로 유사한 것으로 간주되었다. |
| <in vivo> | |
| 독성시험에서 약리작용확인을 위해 B세포 수 등을 측정하였으며, 기전에 따라 이 약을 투여시 B세포가 용량의존적으로 감소함을 확인하였음. | |

### 5.3. 안전성약리시험(또는 일반약리시험)

- 안전성 약리학 평가는 반복투여 독성시험의 일부로서 평가되었다. 시노몰거스 원숭이에서 오크렐리주맙 투여시 심혈관계, 중추신경계(CNS)나 호흡기계에 미치는 영향을 시사한 소견은 없었다.

### 5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

#### 5.4.1. 흡수

- 사이노몰거스 원숭이에서 오크렐리주맙 청소율(CL) 및 반감기($t_{1/2}$)는 용량 의존적이었고 비선형이었다. 용량이 증가함에 따라 CL은 감소했고 $t_{1/2}$은 증가했다. 오크렐리주맙은 빠른 초기 분포단계 이후 긴 말단 $t_{1/2}$을 가졌고, 순환하는 B세포 및 조직에 상주하는 B 세포에 결합하는 것이 유리 오크렐리주맙의 수준을 감소시킨다는 것을 감안하면 청소율은 CD20 항원을 가지고 있는 B 세포에 부분적으로 의존적일 가능성이 있다. 약동학 매개변수에서 성별의 차이는 관찰되지 않았다.
- 생식발생독성시험에서 독성 동태학을 평가 결과 임신한 사이노몰거스원숭이는 임신하지 않은 개체

와 유사하게 오크렐리주맙에 대한 최대농도(Cmax)및 농도-시간 곡선 하면적(AUC)은 대략 용량-비례적인 방식으로 증가했다. 신생자에서도 오크렐리주맙이 검출되었다. 수유기간 동안 모유에서 측정 가능한 수준의 오크렐리주맙이 검출되었다.

- 오크렐리주맙을 100배 용량 범위(0.5, 5, 및 50 mg/kg)에 걸쳐 단회 정맥 내(IV) 볼루스 용량으로 투여한 마우스 및 랫드에서의 PK 매개변수(예를 들어, 청소율(CL), 항정상태에서의 분포용적[Vss], 및 반감기[t1/2])는 CD20 비결합종에 대해 예상되는 바와 같이 용량 의존성이 낮았다.

### 5.4.2. 분포 (CTD 4.2.2.3)

- 인간 CD20(huCD20 유전자 이식 마우스)를 발현하도록 조작된 마우스에서의 조직분포 연구를 통해, 오크렐리주맙이 야생형 마우스의 CD20를 인식하지 못하는 반면, huCD20 유전자 이식 마우스에서는 B 세포와 오크렐리주맙 간 명확한 결합이 있었다. huCD20유전자 이식 마우스는 야생형 마우스보다 유의하게 더 빠르고 용량-의존적인 방식으로 오크렐리주맙을 제거했으며 이는 사이노몰거스 원숭이와 인간과 같은 결합종과 일치했다.
- 사이노몰거스 원숭이에 대한 양전자 방출 단층촬영(PET)영상에 의한 조직 분포시험을 통해혈액풀내 표지된 항체의 존재 및 고농도의 B 세포를 가지는 기관(예: 비장 및 림프조직)으로의 분포가 확인되었다. 이러한 자료는 B 세포에서의 CD20 발현은 오크렐리주맙의 in vivo 분포 및 제거에 관여한다는 주장을 뒷받침한다.
- 중요 장기에 대한 방사선 흡수용량 추정치를 결정하는 선량측정 시험을 비인간 영장류에서 수행하였다. 사이노몰거스 원숭이의 전신영상을 사용하여 인간 시험대상자에 대한 [111In] 오크렐리주맙의 방사선노출을 추정했다. 흡수 및 생체 분포는 다른 방사선 표지된 항-CD20 치료법과 일치했다.

### 5.4.3. 대사 (CTD 4.2.2.4)

- 오크렐리주맙에 대한 시험관 내 또는 생체 내 대사시험은 실시하지 않았다.

### 5.4.4. 배설

- 오크렐리주맙에 대한 배설시험은 실시하지 않았다.

## 5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 효력시험

  오크렐리주맙의 기전을 연구하기 위하여, In vitro에서 CD20 및 여러 Fc 수용체에 대한 결합력을 평가하였으며, 항체 의존성 세포성 대식작용(ADCP), 항체 의존성 세포성 세포독성(ADCC), 보체 의존성 세포독성(CDC), 세포자멸사와 같은 면역 기전에 대하여 시험하였음. In vivo에서 오크렐리주맙이 $CD20^+$ B세포를 선택적으로 그리고 효과적으로 고갈시킴을 확인하였음.

- 안전성약리시험

  안전성 약리의 단독시험은 수행되지 않았으나, 독성시험에서 관련 평가 시 심혈관계, 중추신경계, 호흡기계에 특이사항 없었음.

- ADME

  사이노몰거스 원숭이에서 오크렐리주맙 CL 및 $t_{1/2}$ 은 용량 의존적이었고 비선형이었음. 용량이 증가

함에 따라 CL은 감소했고 $t_{1/2}$은 증가했음. 사이노몰거스 원숭이에서 성별에 따른 약동학의 영향은 없었음.

## 6. 임상시험성적에 관한 자료

### 6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- FDA 허가신청 시 제출된 자료임을 공증한 자료 제출

### 6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료
  - 1/2상 1건(RA), 2상 1건, 3상 3건
  - 기타: 3b상 1건(주입시간 감소)
    3b상 1건(면역반응 평가)
- 핵심 임상시험 자료 : wa21092, wa21093, wa25046

| 단계 | 임상시험 (번호/ 저널명) | 디자인 | 대상환자 | 투여용량/ 투여기간 | 주요 결과 |
|---|---|---|---|---|---|
| 1/2 상 | act2847g | 위약대조, 눈가림, 용량 증량 | RA 237명 | 20mg ~ 2000mg IV infusion | 전반적으로 내약성이 있었으나 위약군보다 주입반응 발생률이 높게 나타났다. 선형 약동학을 나타냈으며 모든 용량에서 초기주입 직후 말초 B세포 고갈이 관찰되었다. |
| 2상 | wa21493 | 무작위배정, 평행군, 부분 눈가림, 위약 및 아보넥스 대조. 용량탐색 시험 | RRMS 220명 | A군:오크렐리주맙1000mg IV투여<br>B군:오크렐리주맙600mg IV투여<br>C군:위약 IV투여<br>D군:인터페론베타1a(아보넥스) 30μg IM투여 | 위약과 비교하여 2가지 용량 모두 T1 Gd 증강 병변의 수에 있어서 통계적으로 유의하고 비슷한 감소를 나타내었다. 오크렐리주맙 600 mg 및 1000 mg은 위약과 비교하여 연간 재발률(ARR)에서 통계적으로 유의한 감소를 나타내었다. |
| **3상** | **WA21092** | 무작위배정, 이중눈가림, 더블더미, 평행군 | RMS 환자 821명<br>-시험군 410명<br>-대조군 411명 | - 오크렐리주맙 300mg 2회(1일, 15일) 투여 후 24주 간격으로 600mg 투여<br>-인터페론베타1a(레비프) 44㎍ SC 3x week | 오크렐리주맙군은 인터페론 베타-1a군에 비해 RMS 환자에서 96주차에 ARR을 46.4% 유의하게 감소시켰다(p<0.0001). |
| **3상** | **WA21093** | 무작위배정, 이중눈가림, | RMS 환자 835명 | - 오크렐리주맙 300mg 2회(1일, | 오크렐리주맙군은 인터페론 베타-1a군에 비해 96주차에 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 더블더미, 평행군 | -시험군 417명<br>-대조군 418명 | 15일) 투여 후 24주 간격으로 600mg 투여<br>-인터페론베타1a(레비프) 44㎍ SC 3x week | ARR을 46.8% 유의하게 감소시켰다(p<0.0001). |
| **3상** | **WA25046** | 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조 | PPMS 환자 732명<br>-시험군 488명<br>-위약군 244명 | - 오크렐리주맙 24주 간격으로 600mg IV투여<br>- 위약 | 위약에 비해 오크렐리주맙 투여군에서 12주 CDP 위험의 24% 감소를 나타냈다(위험비 0.76 [95% CI: 0.59, 0.98], p=0.0321). |
| 3b상 | ma30143 | 무작위배정, 이중눈가림, 평행군 | RRMS 586명 | - 3.5시간<br>- 2시간 | 후속 투여시 기존투여군(3.5시간 동안 정맥주입) 및 단축투여군(2시간 동안 정맥주입)에서 투여 후 24시간 내 주입관련 반응이 나타난 환자의 비율은 각각 23.1%, 24.6%였으며 대부분 경증 또는 중등증이었다. |
| 3b상 | BN29739<br>(VELOCE) | 무작위배정, 공개, 평행군 | RMS 102명 | 1일 15일에 오크렐리주맙 300mg 투여<br>A군(활성군) 66명<br>- A1 [13-PCV] 33명<br>- A2 [influenza vaccine] 35명<br>B군(대조군) 34명 | 오크렐리주맙군에서 백신접종에 대한 면역반응이 감소하였다. |

## 6.3. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1)

- 해당사항 없음.

* 생체시료 분석법에 대한 자료 및 밸리데이션 자료를 제출하였다.

## 6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

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

[ACT2847G]

**병용 메토트렉세이트의 안정 용량을 투여받는 중등증 내지 중증 류마티스 관절염 시험대상자에서 오크렐리주맙 [redacted] 증량 용량의 안전성에 대한 무작위배정, 위약 대조, 다기관, 눈가림, 제1/2상 시험**

- 시험목적

일차목적:

본 시험의 일차 목적은 중등증 내지 중증 류마티스 관절염(RA) 시험대상자에서 오크렐리주맙 정맥 내(IV) 증량 용량의 안전성 및 내약성을 평가하는 것이었다.

이차목적:

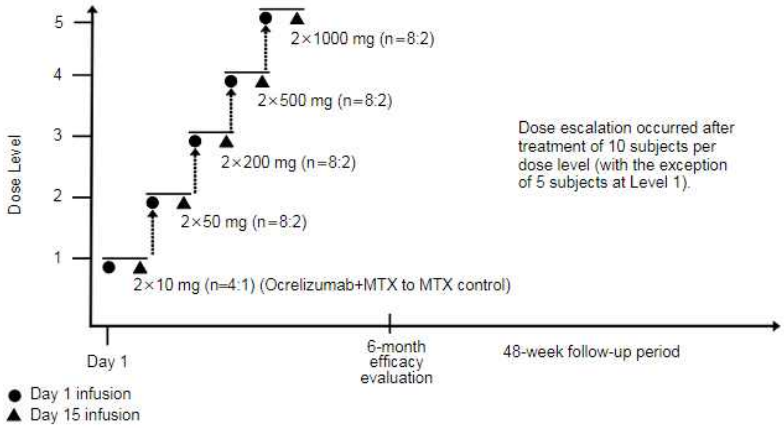
오크렐리주맙의 약동학 및 약력학 특성을 규명한다.

오크렐리주맙의 용량과 B 세포 고갈의 범위와 기간 간의 관련성을 평가한다.

중등증 내지 중증 RA 시험대상자에서 메토트렉세이트(MTX)와 병용한 오크렐리주맙의 유효성을 평가한다.

- 시험대상자: 중등증 내지 중증 류마티스 관절염 환자 238명 무작위배정
- 시험방법

**Figure 1**
Dose-Escalation Schema




- 결과
  - 안전성: 오크렐리주맙의 전체 안전성 프로파일은 용량군 전반에서 일관적이었으며 위약과 약간의 차이만을 나타냈으나, 주입 반응 발생률은 위약보다 오크렐리주맙 투여 시험대상자에서 더 높았다. 중대하지 않은 주입 관련 이상반응은 대부분 경증 내지 중등증이었고 두 번째 주입 후 위약과 유사했다.
  - 약동학: 오크렐리주맙의 청소율은 2 x 50-mg부터 2 x 200-mg까지 비선형적이었고 2 x 200-mg 및 2 x 1000-mg 용량 코호트 간 선형적이었다. 2 x 50 및 2 x 1000-mg 용량군 간 마지막 투여 후 계산된 평균 최종 소실 반감기의 범위는 11.7~17.4일이었다.

**Table 9**
Pharmacokinetic Parameters for Ocrelizumab:
Pharmacokinetic-Evaluable Subjects

| Dose Group | $C_{max}$ (μg/mL) | $AUC_{0-\infty}$ (μg • day/mL) | $t_{1/2}$ (day) | $V_z$ (mL) | CL (mL/day) |
|---|---|---|---|---|---|
| 2×50 mg (n=40) | 18.9±7.19 (n=40) | 248±141 (n=33) | 11.7±4.51 (n=33) | 7360±2090 (n=33) | 478±166 (n=32) |
| 2×200 mg (n=40) | 77.4±32.2 (n=40) | 1280±470 (n=35) | 15.1±6.26 (n=35) | 7080±3000 (n=35) | 350±146 (n=35) |
| 2×500 mg (n=40) | 211±61.7 (n=40) | 3810±1380 (n=39) | 16.7±4.14 (n=39) | 6790±2180 (n=39) | 294±95.9 (n=39) |
| 2×1000 mg (n=40) | 391±128 (n=40) | 7990±2960 (n=37) | 17.4±5.34 (n=37) | 6940±2930 (n=37) | 291±130 (n=37) |

$AUC_{0-\infty}$=area under the concentration–time curve from Time 0 to infinity; CL=clearance; $C_{max}$=maximum serum concentration; $t_{1/2}$=half-life; $V_z$=apparent volume of distribution at terminal phase.
Note: Parameters from 2×10-mg dose group were not calculated because of variability and inconsistent data from all subjects.

- 약력학: 모든 용량에서 초기 주입 직후 말초 B 세포 고갈이 관찰되었다. 2×10mg 및 2×50mg 용량군에서 시간 경과에 따라 B 세포 충만에 대해 용량 의존적 경향이 있었지만, 제72주까지 2×200, 2×500, 2×1000mg 용량군 사이에 명확한 차이는 관찰되지 않았다. 이 분자에 대한 상대적 B 세포 고갈 최대값이 2 × 200-mg 용량에서 도달되었음을 시사한다.
- 유효성: 위약과 비교해 모든 오크렐리주맙 용량군에서 24주에 임상 활성이 나타났다. 그러나 2×200mg 이상의 용량에서 더 큰 임상 유익성을 제공하는 것으로 나타났다.
- 면역원성: 2×10mg 및 2×200mg 오크렐리주맙 용량군에서 가장 높았다. 이 시험에서 항약물항체 발생과 안전성, 유효성 간의 명확한 관련성은 없었다.

### 6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

- 체중이 주요 공변량인 것으로 확인되었다.
- 베이스라인 시의 B 세포 수와 성별 역시 공변량인 것으로 확인되었으나, 그 영향이 적었다(중심용적에 대한 성별의 영향에서만 <12%, 청소율에 대한 베이스라인 B 세포 수의 영향에서 <7%).
- 주어진 자료세트 내의 MS 환자에서 58세까지의 연령(베이스라인 기준), 민족, 인종은 약동학에 영향을 주지 않았다.
- 경증 신장애가 있는 환자 또는 간효소가 증가한 환자에서 관찰된 약동학 변화는 없었다.

### 6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

- 해당사항 없음.

### 6.4.4. 집단 약동학시험

RMS에 대한 제3상 시험 WA21092 및 WA21093과 RRMS에 대한 제2상 시험 WA21493의 통합 자료(Population PK 보고서(1067855))를 이용하여 집단 PK 모델을 개발하였다. 그 후에 이러한 집단 PK 모델을 PPMS 대상의 WA25046 시험 자료에 적용하였고 RMS 모델은 PPMS PK 프로파일을 정확히 예측하였다. 집단 PK 분석의 주요 결과는 다음과 같았다:

- 오크렐리주맙의 농도-시간 추이는 2구획 PK 모델 및 IgG1 단클론 항체에 전형적인 PK 매개변수를

통해 정확히 설명되었다.

- 오크렐리주맙의 총 청소율은 불변 청소율(constant clearance)과 투여 시간이 지속됨에 따라 서서히 감소하고 안정화되는 시간 의존적 청소율의 합계로 설명되었으며, 이는 지속적인 B 세포 고갈에 따른 표적 매개 약물 배치(disposition)를 나타내는 것일 가능성이 높다.
- 참조 환자(여성, 75 kg, 베이스라인 B 세포 수 0.225 x$10^9$/L)에서, 오크렐리주맙의 불변 청소율과 중심용적은 0.17 L/day(95% CI: 0.166-0.174 L/day) 및 2.78 L(95% CI: 2.53-2.82 L)로 추정되었다.
- 초기의 시간 의존적 청소율(불변 청소율에 추가)은 총 초기 청소율의 22%를 차지하는 0.0489 L/day(95%CI: 0.0464-0.0514)로 추정되었고 33주를 반감기로 하여 감소하였다.
- 말초 분포용적 및 구획간 청소율은 2.68 L(95% CI: 2.53-2.82 L) 및 0.294 L/day(95%CI: 0.251-0.337 L/day)였다.
- 오크렐리주맙의 말단 반감기는 26일이었다.

### 6.4.5. 약력학시험(PD)

- 노출-반응 관계

RA 환자를 대상으로 한 오크렐리주맙의 임상 개발 동안, 의뢰자는 20 mg - 2000 mg 범위의 용량을 연구하였다. RA 환자에 대한 제1/2상 용량 증량 시험(CSR ACT2847g)에서 ≤100 mg 용량군은 임상적 평가변수 측면의 임상적 유익성 감소, 말초 혈액 B 세포 수의 더 빠른 회복, 더 높은 면역원성 발생률을 나타내었다. 그보다 높은 ≥400 mg 용량군에서는 말초 혈액 내 B 세포 고갈의 특성이 비슷하여, 400 mg 이상에서는 최대한의 말초 B 세포 고갈에 도달했다는 것을 시사하였다. 그러한 결과와 일관되게, ≥400 mg 용량에서는 오크렐리주맙의 약동학(PK)이 선형에 근접하여 표적 매개 약물 배치의 포화를 시사하였다(임상약리학 요약[SCP] 참조). 또한 ≥ 400 mg 용량은 American College of Rheumatology 점수 개선 ≥70%(ACR70), 질병 활성 점수(DAS) 관해, 종창 관절 수(SJC) 0개, European League Against Rheumatism(EULAR) 양호(good) 반응에서 더 큰 임상적 유익성을 제공하였다. 의뢰자는 또한 MS 환자에서 오크렐리주맙에 대한 뇌 노출이 필요할 수 있고 따라서 혈뇌장벽을 통과하려면 더 높은 용량이 필요할 수 있다는 이론적 고려를 참작하였다. 그에 따라, RRMS 환자를 대상으로 한 오크렐리주맙의 제2상 용량 설정 시험인 WA21493 시험에서의 평가를 위해 600 mg 및 2000 mg의 용량을 선택하였다. 이 시험에서 24주 시점의 일차 분석은 유효성 및 안전성 결과에 대해 2가지 평가 용량 사이에 어떠한 명백한 차이도 나타내지 않았다(WA21493 CSR). 따라서 RMS(WA21092, WA21093) 및 PPMS(WA25046)에 대한 이후의 핵심 시험에서는 저용량인 600 mg을 선택하였다.

- 임상시험에서 오크렐리주맙의 일차 약력학 효과는 말초혈액 내 $CD19^+$ B 세포 고갈 및 뒤따른 B 세포 보충[repletion]을 측정하였으며 결과는 다음과 같았다.
  - RMS 및 PPMS 환자에서, 오크렐리주맙 투여는 혈액 내 $CD19^+$ B 세포의 신속하고 완전한 고갈을 초래하며 이는 전체 투여기간 동안 지속된다. 혈액 내 B 세포 고갈은 평균적으로 완전하였고 첫 약물 투여 후 6개월 동안 지속되었으나, 개별 환자 수준의 B 세포 자료에 대한 상세 분석은 최대 5%의 환자가 오크렐리주맙 주입 사이 기간의 1회 이상 시점에서 B 세포 보충 >LLN(또는 베이스라인, 이 중 더 낮은 수치)을 나타내었다는 것을 보여주었다. 노출과의 상관관계는 낮은 노출 사분위수의 환자보다 높은 노출 사분위수의 환자에서 주입 사이 기간에 이러한 B 세포 회복을 경험한 빈도가 더 낮았다는 것을 시사하였다.

- 대다수의 환자가 OLE 단계의 일부로 투여를 지속하기로 결정했기 때문에, 제3상 시험 WA21092 및 WA21093에서 말초 B 세포 보충까지 걸린 시간을 추정할 정보는 제한적이었다. 하지만 제2상 시험 WA21493에서 보충에 관한 자료를 이용할 수 있으며, 이 시험에서 600 mg 오크렐리주맙의 최종 주입 후 보충까지 걸린 시간의 중앙값은 72주였다. 모든 환자의 90%에서 최종 주입 후 약 2.5년까지 B 세포가 LLN 또는 베이스라인(이 중 더 낮은 수치)으로 보충되었다.
- 더 넓은 용량 범위의 오크렐리주맙을 투여했던 RA 시험에서, 오크렐리주맙을 투여 받은 환자의 대다수가 투여 용량과 상관없이 주입 후 7일 내에 혈액 내 B 세포 고갈을 나타내었다. 고갈의 지속 기간에는 차이가 있었지만, 대다수의 환자에서 2 x 200 mg 이상의 용량을 투여한 후 6개월 이상 동안 B 세포 수치가 LLN 미만이었다. 낮은 용량 단계(2 x10 mg, 2 x 50 mg)에서는 LLN을 초과하는 B 세포 보충이 제6개월 이전에 더 일찍 관찰되었다. B 세포 보충까지 걸린 시간의 중앙값은 약 60주였으나, 상이한 시험 및 상이한 환자 집단 간에 상당한 차이가 있었다.

## 6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

### 6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

- 다발성 경화증 관련 : 3상 임상시험 3건
  - RMS 환자 대상 3상 2건(WA21092 and WA21093)
  - PPMS 환자 대상 3상 1건(WA25046)
- 분할투여시 두 번째 투여의 시간 감소를 위한 3b상 임상시험 : ma30143
- 면역반응 평가를 위한 3b상 임상시험 : BN29739(VELOCE)

### 6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- PPMS

**[WA21092] / [WA21093]** * WA21092와 WA21093은 동일한 설계의 임상시험이다.

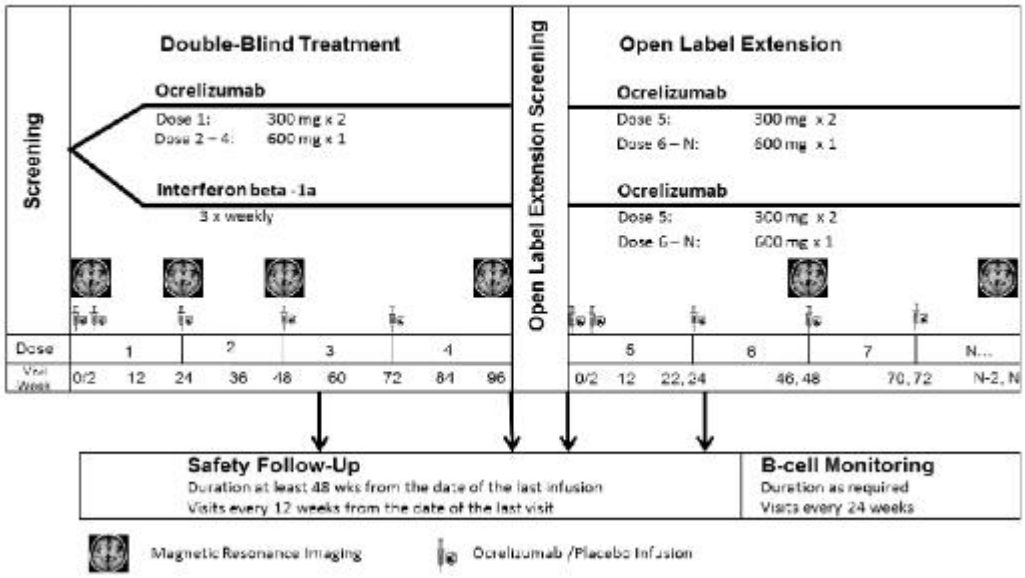
1) 임상시험 설계

(1) 시험명

재발성 다발성 경화증 환자에서 오크렐리주맙의 유효성 및 안전성을 인터페론 베타-1a(Rebif ®)와 비교 평가한 무작위배정, 이중 눈가림, 이중 위약, 평행군 시험

(2) 시험방법

그림 1 WA21092 및 WA21093 시험 설계 개요




시험군: 오크렐리주맙 600 mg IV/24주(첫 투여시는 14일 간격으로 300mg 2회 주입)

대조군: Interferon beta-1a(레비프) 44 $\mu$g SC/주3회

시험기간은 다음과 같이 구성된다.

- 96주의 이중 눈가림, 이중 위약 투여 기간
- 공개연장시험(OLE) : 이중 눈가림 투여 기간을 완료한 환자에게 시험의 선택 부분인 OLE에 등록하도록 제안하여, 처음에 오크렐리주맙 투여에 무작위배정된 환자에서 오크렐리주맙의 장기 안전성 및 유효성을 더 자세히 규명하고, 처음에 인터페론 베타-1a 44 $\mu$g SC 투여군에 무작위배정된 환자에게 공개 오크렐리주맙을 투여받고 오크렐리주맙에 관한 추가 안전성 자료를 생성할 수 있는 기회를 제공
- 안전성 추적 관찰(SFU) : 96주 투여 기간을 완료하였거나 시험 중 언제든 투여를 조기 중단한 환자에게 최소 48주 지속된 SFU에 참여하도록 독려

2) 시험대상군

(1) 대상자

여기에는 RRMS와 재발형 이차 진행성 다발성 경화증(SPMS)이 포함된다. 2010년 개정된 McDonald 기준에 따라 재발형 MS를 진단받은 환자를 등록하였다(Polman et al. 2011). 모집된 환자는 0 이상 5.5 이하의 EDSS 스크리닝 점수와 스크리닝 전 2년 이내에 적어도 2회의 입증된 임상 발작 또는 스크리닝 전년도(단, 스크리닝 전 30일 이내는 아님)에 1회의 임상 재발을 경험하였다. 시험자는 스크리닝 전 MS와 일치하는 비정상을 확인하기 위한 뇌 MRI도 확인해야 했다. 18~55세 성인 환자가 시험에 등록되었다. 이 연령 범위는 노인에서 흔히 발생하는 신경학적 동반 질환에 의한 치료 효능을 교란할 가능성을 피하기 위해 선택되었다.

(2) 대상자 수

- WA21092

총 821명(인터페론 베타-1a(IFN군) 411명 오크렐리주맙(OCR군) 410명)

- WA21093

총 835명(인터페론 베타-1a(IFN군) 418명 오크렐리주맙(OCR군) 417명)

3) 시험목적

일차 목적은 RMS 환자에서 임상시험 계획서에 정의된 2년(96주)까지의 ARR로 측정했을 때 오크렐리주맙 600 mg IV 매 24주 투여의 유효성이 인터페론 베타-1a 44 $\mu$g SC보다 우월한지 평가하는 것이었다. 장애 평가(CDP, CDI 및 다발성 경화증 기능 복합 척도[Multiple Sclerosis Functional Composite, MSFC]), 뇌 자기공명영상(MRI, T1 가돌리늄[Gd]-증강, T2 고신호강도 및 T1 저신호강도 병변 및 뇌 용적), 건강 관련 삶의 질(36항목 단축형 건강 조사 설문지[SF-36]) 및 질병 무활성 근거(NEDA)도 이차 평가변수로 포함하였다.

4) 평가변수

(1) 유효성 평가변수

<u>일차평가변수</u>

- 96주(2년)차에 ARR

<u>이차평가변수</u>

- 최소 12주/24 동안 지속되는 CDP(장애 진행,confirmed disability progression)
- 최소 12주 동안 지속되는 CDI(장애 개선)
- MSFC의 베이스라인부터 제96주까지 변화: 장애는 다리 기능, 팔 기능 및 인지를 기반으로 MS 장애의 정량적 추정치를 제공하는 신경학적 평가 척도
- 질병 활성 근거 없음(NEDA)
- 삶의 질 SF-36v2(Ware 2007)를 이용해 측정

<u>탐색적 평가변수</u>

- 최소 24주 동안 지속되는 CDI
- 정서 및 심리 증상을 측정하는 MCS

(2) 안전성 평가변수 : 이상사례, 면역원성 등

5) 시험대상자 구성(인구학적 특성 등)

인구통계학 특성은 투여군 간 그리고 시험 전반에서 균형을 잘 이루었다. 여성이 약2/3였으며 주로 백인(약 90%)였다. 연령 중앙값은 37~38세였다.

각 시험 및 통합 집단 내에서, 환자는 증상 발현 및 MS 진단 및 재발과 관련하여 유사한 MS 질병 이력을 보여주었다. MS 증상 발현 이후의 기간 중앙값은 WA21093보다 WA21092에서 약간 더 짧았다(각 시험에서 각각 OCR 및 IFN 투여군에 대해 5.07~5.16년에 비해 4.62~4.88년). 환자 중 대략 절반이 두 시험의 두 투여군에서 무작위배정 전 2년 이내에 진단을 받았다. WA21092 시험과 WA21093 시험의 두 투여군에서 거의 모든 환자가 무작위배정 전 1년 이내에 적어도 1회의 재발을 경험하였다(96%~98%).

환자의 베이스라인 MRI 질병 특성은 WA21092 시험과 WA21093 시험 둘 다에서 투여군 간에 균형을 잘 이루었다(표 17). 베이스라인 시 1개 이상의 T1 Gd-증강 병변이 있는 환자의 비율은 두 시험의 두 투여군에서 유사하였다(약 40%). T1 Gd-증강 병변 수와 T2 고신호강도 병변 수 및 용적은 모두 시험과

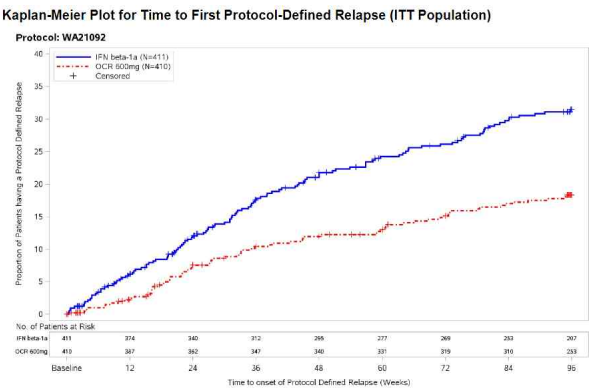
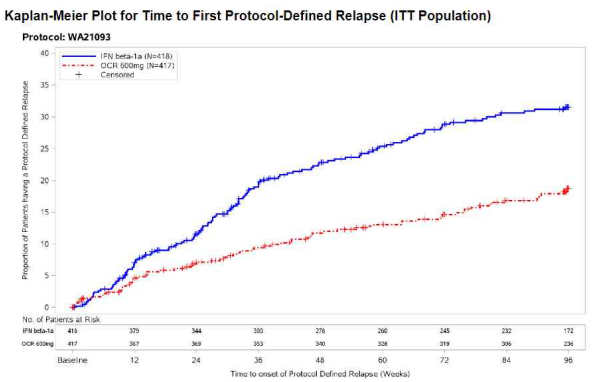
투여군 전반에서 유사하였다. 정규화된 뇌 용적도 두 투여군 간에 그리고 시험 전반에서 유사하였다(약 1500 $cm^3$).

베이스라인 EDSS 및 MSFC 점수는 WA21092 및 WA21093 시험 내 및 시험 전반에서 잘 일치하였다(표 18). 두 시험의 OCR 및 IFN 투여군에서 베이스라인 EDSS 점수 중앙값이 2.50이고 평균 점수가 2.71~2.82인 점으로 입증되었듯이 환자는 비교적 RMS의 초기 장애 단계에 있었다. MSFSC 점수는 두 투여군 및 시험 간에 유사하였고, 점수 중앙값은 IFN 투여군에서 0.04~0.11이었고 OCR 투여군에서 0.07~0.10이었다.

6) 약동학 결과

population PK로 별도 분석하였음.

7) 유효성 결과

| WA21092 | WA21093 |
|---|---|
| <일차 평가변수><br>오크렐리주맙 투여는 인터페론 베타-1a에 비해 RMS 환자에서 96주차에 ARR을 46.4% 유의하게 감소시켰다(p<0.0001).<br><br><br><이차 평가변수><br>오크렐리주맙 투여는 인터페론 베타-1a에 비해 장애 척도에서 유의하게 더 큰 감소를 초래하였다(통합분석시). 개별시험의 결과는 다음과 같았다.<br>• 12주 CDP의 43% 위험 감소를 입증하였다(HR 0.57 [95% CI: 0.37, 0.90], p=0.0139)<br>• 24주 CDP의 43% 위험 감소를 입증하였다(HR 0.57 [95% CI: 0.34, 0.95], p=0.0278)<br>• 12주 CDI를 경험한 환자 비율의 61% 상대 증가가 관찰되었다(RR 1.61 [95% CI: 1.11, 2.33], p=0.0106).<br><br>오크렐리주맙 투여는 인터페론 베타-1a에 비해 다음 | <일차 평가변수><br>오크렐리주맙 투여는 인터페론 베타-1a에 비해 96주차에 ARR을 46.8% 유의하게 감소시켰다(p<0.0001).<br><br><br><이차 평가변수><br>오크렐리주맙 투여는 인터페론 베타-1a에 비해 장애 척도에서 유의하게 더 큰 감소를 초래하였다(통합분석시). 개별시험의 결과는 다음과 같았다.<br>• 12주 CDP의 37% 위험 감소를 입증하였다(HR 0.63 [95% CI: 0.42, 0.92], p=0.0169)<br>• 24주 CDP의 37% 위험 감소를 입증하였다(HR 0.63 [95% CI: 0.40, 0.98], p=0.0370)<br>• 12주 CDI를 경험한 환자 비율의 14% 상대 증가가 관찰되었다(RR 1.14 [95% CI: 0.84, 1.56], p=0.4019)<br><br>오크렐리주맙 투여는 인터페론 베타-1a에 비해 다음 MRI 척도에 일관되게 유의미하게 더 큰 영향을 |

| | |
|---|---|
| MRI 척도에 일관되게 유의미하게 더 큰 영향을 초래하였다:<br>• T1 Gd-증강 병변 총수의 94.2% 상대 감소(p<0.0001)<br>• 새로운 및/또는 확대된 T2 고신호강도 병변 총수의 77.1% 상대 감소(p<0.0001)<br>• 새로운 T1 저신호강도 병변 총수의 57.2% 상대 감소(p<0.0001)<br><br>오크렐리주맙은 인터페론 베타-1a에 비해 추가 이차 유효성 평가변수에서 통계적으로 유의한 결과도 보여주었으며, 이는 다중성에 대해 공식적으로 보정되지 않았고 계층적 검정 전략으로 인해 공식적으로 통계적으로 유의하지 않았다:<br>• 제24주부터 제96주까지 뇌 용적 손실의 상대 비율에서 22.8% 감소(비확증적 p=0.0042)<br>• NEDA 환자 비율에서 74% 상대 증가(비확증적 p<0.0001)<br>오크렐리주맙은 인터페론 베타-1a에 비해 나머지 이차 평가변수에서 수치상 우월하였지만 통계적으로 유의하지 않은 결과를 보여주었다:<br>• 베이스라인부터 제96주까지 MSFC에서 더 큰 평균 개선(평균 차이 0.039 [95% CI: -0.039, 0.116], p=0.3261)<br>• 베이스라인부터 제96주까지 SF-36 PCS 평균 점수에서 0.693 (95% CI: -0.414,1.800) 개선(p=0.2193) | 초래하였다:<br><br>• T1 Gd-증강 병변 총수의 94.9% 상대 감소(p<0.0001)<br>• 새로운 및/또는 확대된 T2 병변 총수의 82.9% 상대 감소(p<0.0001)<br>• 새로운 T1 저신호강도 병변 총수의 64.3% 상대 감소(p<0.0001)<br><br>오크렐리주맙은 인터페론 베타-1a에 비해 나머지 이차 평가변수에서 수치상 우월하였지만 통계적으로 유의하지 않은 결과를 보여주었다:<br>• 제24주부터 제96주까지 평균 백분율 뇌 용적 손실의 14.9% 상대 감소(p=0.0900)<br>• NEDA 환자 비율에서 81% 상대 증가(비확증적 p<0.0001)<br><br>오크렐리주맙은 인터페론 베타-1a에 비해 추가 이차 유효성 평가변수에서 통계적으로 유의한 결과도 보여주었으며, 이는 다중성에 대해 공식적으로 보정되지 않았고 계층적 검정 전략으로 인해 공식적으로 통계적으로 유의하지 않았다:<br>• 베이스라인부터 제96주까지 MSFC 점수 변화에서 0.107 (95% CI: 0,034, 0.180) 개선(p=0.0040)<br>• 베이스라인부터 제96주까지 SF-36 PCS 평균 점수에서 1.159 (95% CI: 0,051, 2.268)의 더 큰 개선(비확증적 p=0.0404) |

표 6 제 96 주차 일차 및 이차 유효성 평가변수 요약(WA21092, ITT 집단)

| Endpoints | Interferon beta-1a 44 μg (N=411) | Ocrelizumab 600 mg (N=410) |
|---|---|---|
| **Primary endpoint** | | |
| ARR at 96-weeks<br>Rate<br>Rate ratio (95% CI)<br>p-value | N=411<br>0.292 | N=410<br>0.156<br>0.536 (0.400, 0.719)<br><0.0001 |
| **Disability** | | |
| 12-week CDP*<br>Proportion of patients with events at 96 weeks (Kaplan Meier estimate)<br>Hazard ratio (95% CI)<br>p-value (Log-rank) | N=411<br>12.97 | N=410<br>8.31<br>0.57 (0.37, 0.90)<br>0.0139 |
| 12-week CDP (pooled WA21092 and WA21093)[a]<br>Proportion of patients with events at 96 weeks (Kaplan Meier estimate)<br>Hazard ratio (95% CI)<br>p-value (Log-rank) | N=829<br>15.18 | N=827<br>9.75<br>0.60 (0.45, 0.81)<br>0.0006 |
| 24-week CDP*<br>Proportion of patients with events at 96 weeks (Kaplan Meier estimate)<br>Hazard ratio (95% CI)<br>p-value (Log-rank) | N=411<br>10.57 | N=410<br>6.51<br>0.57 (0.34, 0.95)<br>0.0278 |
| 24-week CDP (pooled WA21092 and WA21093)[a]<br>Proportion of patients with events at 96 weeks (Kaplan Meier estimate)<br>Hazard ratio (95% CI)<br>p-value (Log-rank) | N=829<br>12.03 | N=827<br>7.58<br>0.60 (0.43, 0.84)<br>0.0025 |
| 12-week CDI*[,a]<br>Proportion of patients with improvement<br>Relative risk (95% CI)<br>p-value | N=306<br>12.42 | N=310<br>20.00<br>1.61 (1.11, 2.33)<br>0.0106 |
| 12-week CDI (pooled WA21092 and WA21093)[a,b]<br>Proportion of patients with improvement<br>Relative risk (95% CI)<br>p-value | N=614<br>15.64 | N=628<br>20.7<br>1.33 (1.05, 1.68)<br>0.0194 |
| MSFC<br>Mean z-score change from baseline to Week 96<br>Mean difference (95% CI)<br>p-value | N=308[b]<br>0.174 | N=322[b]<br>0.213<br>0.039 ( -0.039 0.116)<br>0.3261 |

| Endpoints | Interferon beta-1a 44 μg (N=411) | Ocrelizumab 600 mg (N=410) |
|---|---|---|
| **Brain MRI** | | |
| T1 Gd-enhancing lesions<br>Mean number of lesions per MRI scan<br>Rate ratio (95% CI)<br>p-value | N=377[c]<br>0.286 | N=388[c]<br>0.016<br>0.058 (0.032, 0.104)<br><0.0001 |
| New and/or enlarging T2 hyperintense lesions<br>Mean number of lesions per MRI scan<br>Rate ratio (95% CI)<br>p-value | N=378[c]<br>1.413 | N=390[c]<br>0.323<br>0.229 (0.174, 0.300)<br><0.0001 |
| New T1 hypointense lesions<br>Mean number of lesions per MRI scan<br>Rate ratio (95% CI)<br>p-value | N=377[c]<br>0.982 | N=388[c]<br>0.420<br>0.428 (0.328, 0.557)<br><0.0001 |
| Brain volume<br>Mean % change from Week 24 to Week 96<br>Mean difference (95% CI)<br>p-value<br>% Relative reduction (95% CI) | N=267[d]<br>-0.741 | N=281[d]<br>-0.572<br>0.168 (0.053, 0.283)<br>0.0042[e]<br>22.807 (8.186, 35.043 |
| **Disease Activity** | | |
| NEDA[a]<br>Proportion of patients with NEDA<br>Relative risk (95% CI)<br>p-value | N=291<br>27.1 | N=289<br>47.4<br>1.74 (1.39, 2.17)<br><0.0001[c] |
| **Health-Related Quality of Life** | | |
| SF-36 PCS<br>Mean change from baseline to Week 96<br>Mean difference (95% CI)<br>p-value | N=309[c]<br>-0.657 | N=331[c]<br>0.036<br>0.693 (-0.414, 1.800)<br>0.2193 |

표 9 제 96 주차 일차 및 이차 유효성 평가변수 요약(WA21093, ITT 집단)

| Endpoints | IFN beta-1a 44 μg (N=418) | OCR 600 mg (N=417) |
|---|---|---|
| **Primary endpoint** | | |
| ARR at 96-weeks<br>Rate<br>Rate ratio (95% CI)<br>p-value | N=418<br>0.290 | N=417<br>0.155<br>0.532 (0.397, 0.714)<br><0.0001 |
| **Disability** | | |
| 12-week CDP*<br>Proportion of patients with events at 96 weeks (Kaplan Meier estimate)<br>Hazard ratio (95% CI)<br>p-value (Log-rank) | N=418<br>17.54 | N=417<br>11.14<br>0.63 (0.42, 0.92)<br>0.0169 |
| 12-week CDP (pooled WA21092 and WA21093)[a]<br>Proportion of patients with events at 96 weeks (Kaplan Meier estimate)<br>Hazard ratio (95% CI)<br>p-value (Log-rank) | N=829<br>15.18 | N=827<br>9.75<br>0.60 (0.45, 0.81)<br>0.0006 |
| 24-week CDP*<br>Proportion of patients with events at 96 weeks (Kaplan Meier estimate)<br>Hazard ratio (95% CI)<br>p-value (Log-rank) | N=418<br>13.63 | N=417<br>8.60<br>0.63 (0.40, 0.98)<br>0.0370 |
| 24-week CDP (pooled WA21092 and WA21093)[a]<br>Proportion of patients with events at 96 weeks (Kaplan Meier estimate)<br>Hazard ratio (95% CI)<br>p-value (Log-rank) | N=829<br>12.03 | N=827<br>7.58<br>0.60 (0.43, 0.84)<br>0.0025 |
| 12-week CDI*[,a]<br>Proportion of patients with improvement<br>Relative risk (95% CI)<br>p-value | N=308<br>18.83 | N=318<br>21.38<br>1.14 (0.84, 1.56)<br>0.4019 |
| 12-week CDI (pooled WA21092 and WA21093)[a,b]<br>Proportion of patients with improvement<br>Relative risk (95% CI)<br>p-value | N=614<br>15.64 | N=628<br>20.70<br>1.33 (1.05, 1.68)<br>0.0194 |
| MSFC<br>Mean z-score change from baseline to Week 96<br>Mean difference (95% CI)<br>p-value | N=269[c]<br>0.169 | N=308[c]<br>0.276<br>0.107 ( 0.034 0.180)<br>0.0040 |

| Endpoints | IFN beta-1a 44 μg (N=411) | OCR 600 mg (N=410) |
|---|---|---|
| **Brain MRI** | | |
| T1 Gd-enhancing lesions<br>Mean number of lesions per MRI scan<br>Rate ratio (95% CI)<br>p-value | N=375[c]<br>0.416 | N=389[c]<br>0.021<br>0.051 (0.029, 0.089)<br><0.0001 |
| New and/or enlarging T2 hyperintense lesions<br>Mean number of lesions per MRI scan<br>Rate ratio (95% CI)<br>p-value | N=376[c]<br>1.904 | N=390[c]<br>0.325<br>0.171 (0.130, 0.225)<br><0.0001 |
| New T1 hypointense lesions<br>Mean number of lesions per MRI scan<br>Rate ratio (95% CI)<br>p-value | N=375[c]<br>1.255 | N=389[c]<br>0.449<br>0.357 (0.272, 0.470)<br><0.0001 |
| Brain volume<br>Mean %change from Week 24 to Week 96<br>Mean difference (95% CI)<br>p-value<br>% Relative reduction (95% CI) | N=259[d]<br>-0.750 | N=287[d]<br>-0.638<br>0.112 (-0.018, 0.241)<br>0.0900<br>14.933 (-2.011, 30.174) |
| **Disease Activity** | | |
| NEDA[a]<br>Proportion of patients with NEDA<br>Relative risk (95% CI)<br>p-value | N=270<br>24.1 | N=289<br>43.9<br>1.81 (1.41, 2.32)<br><0.0001[c] |
| **Health Related Quality of Life** | | |
| SF-36 PCS<br>Mean change from baseline to Week 96<br>Mean difference (95% CI)<br>p-value | N=276[b]<br>-0.833 | N=315[b]<br>0.326<br>1.159 (0.051, 2.268)<br>0.0404[c] |

8) 안전성 결과

| WA21092 | WA21093 |
|---|---|
| <안전성 결과 요약><br>● 눈가림기간<br>- 96주의 이중 눈가림 투여 기간 동안 실험실 평가, ECG, 활력 징후 또는 비-MS MRI 병리소견 등 다른 안전성 매개변수에서 유의미한 결과는 없었다. | <안전성 결과 요약><br>● 눈가림기간<br>- 96주의 이중 눈가림 투여기간 동안 실험실 평가, ECG, 활력 징후 또는 비-MS MRI 병리소견 등 다른 안전성 매개변수에서 유의미한 결과는 없었다. |

**Table 38 Overview of Adverse Events - Controlled Treatment Period (Safety Population)**

Adverse Events Profile. Controlled Treatment Period, Safety-Evaluable Population
Protocol: WA21092

| | IFN beta-1a (N=409) | OCR 600mg (N=408) |
|---|---|---|
| Total number of patients with at least one adverse event | 331 (80.9%) | 327 (80.1%) |
| Total number of events | 1825 | 1837 |
| Total number of deaths | 1 ( 0.2%) | 0 |
| Total number of patients with at least one | | |
| AE with fatal outcome | 1 ( 0.2%) | 0 |
| Serious AE | 32 ( 7.8%) | 28 ( 6.9%) |
| Serious Infection* | 12 ( 2.9%) | 5 ( 1.2%) |
| Serious AE leading to withdrawal from treatment | 4 ( 1.0%) | 3 ( 0.7%) |
| Serious AE leading to dose modification/interruption | 1 ( 0.2%) | 5 ( 1.2%) |
| AE leading to withdrawal from treatment | 26 ( 6.4%) | 13 ( 3.2%) |
| AE leading to dose modification/interruption | 31 ( 7.6%) | 20 ( 4.9%) |
| IRRs leading to withdrawal at first infusion | 0 | 6 ( 1.5%) |
| Medical concepts: patients with | | |
| Malignancies+ | 1 ( 0.2%) | 3 ( 0.7%) |
| Infections** | 222 (54.3%) | 232 (56.9%) |
| Serious Infections** (incl. infections treated with IV anti-infectives) | 16 ( 3.9%) | 7 ( 1.7%) |

- AE를 경험한 환자 및 AE건수는 두 군간 유사하였다: 인터페론 85.6% 2316건, 오크렐리주맙 86.3% 2357건
- AE로 인해 중단한 환자 인테페론 6.4%, 오크렐리주맙 3.2%였다. 주입관련반응으로 철회한 환자는 인테페론에서는 없었으며 오크렐리주맙에서 6명이 있었다.
- SAE를 경험한 환자는 인터페론 7.8%, 오크렐릴주맙 6.9%였다. 인터페론군의 SAE 1건은 사망으로 이어졌다.
- 감염을 보고한 환자는 인터페론 54.3%, 오크렐리주맙 56.9%였으며 심각한 감염은 IFN 2.9%, OCR 1.2%였다.
- 악성종양은 보고되지 않았다.
- 5% 이상의 환자에서 보고된 AE는 다음과 같았다.

| MedDRA Preferred Term | IFN beta-1a (N=409) | OCR 600mg (N=408) |
|---|---|---|
| Total number of patients with at least one adverse event occurring at relative frequency >=5% | 258 (63.1%) | 243 (59.6%) |
| INFUSION RELATED REACTION | 30 ( 7.3%) | 126 (30.9%) |
| URINARY TRACT INFECTION | 57 (13.9%) | 52 (12.7%) |
| INFLUENZA LIKE ILLNESS | 85 (20.8%) | 15 ( 3.7%) |
| UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION | 35 ( 8.6%) | 59 (14.5%) |
| HEADACHE | 54 (13.2%) | 33 ( 8.1%) |
| NASOPHARYNGITIS | 43 (10.5%) | 43 (10.5%) |
| INJECTION SITE ERYTHEMA | 74 (18.1%) | 0 |
| DEPRESSION | 24 ( 5.9%) | 30 ( 7.4%) |
| ARTHRALGIA | 28 ( 6.8%) | 25 ( 6.1%) |
| FATIGUE | 28 ( 6.8%) | 21 ( 5.1%) |
| BACK PAIN | 20 ( 4.9%) | 25 ( 6.1%) |
| SINUSITIS | 25 ( 6.1%) | 19 ( 4.7%) |
| INSOMNIA | 15 ( 3.7%) | 21 ( 5.1%) |

• 전체투여기간

오크렐리주맙의 추가적인 노출은 이상반응의 프로파일에 확연한 변화를 초래하지는 않았다. 이중눈가림 기간 후에 IFN/OCR군 3명, OCR/OCR군 5명에서 심각한 감염이 있었다.

**Table 38 Overview of Adverse Events - Controlled Treatment Period (Safety Population)**

Adverse Events Profile. Controlled Treatment Period, Safety-Evaluable Population
Protocol: WA21093

| | IFN beta-1a (N=417) | OCR 600mg (N=417) |
|---|---|---|
| Total number of patients with at least one adverse event | 357 (85.6%) | 360 (86.3%) |
| Total number of events | 2316 | 2357 |
| Total number of deaths | 1 ( 0.2%) | 1 ( 0.2%) |
| Total number of patients with at least one | | |
| AE with fatal outcome | 1 ( 0.2%) | 1 ( 0.2%) |
| Serious AE | 40 ( 9.6%) | 29 ( 7.0%) |
| Serious Infection* | 12 ( 2.9%) | 6 ( 1.4%) |
| Serious AE leading to withdrawal from treatment | 5 ( 1.2%) | 3 ( 0.7%) |
| Serious AE leading to dose modification/interruption | 4 ( 1.0%) | 3 ( 0.7%) |
| AE leading to withdrawal from treatment | 25 ( 6.0%) | 16 ( 3.8%) |
| AE leading to dose modification/interruption | 54 (12.9%) | 18 ( 4.3%) |
| IRRs leading to withdrawal at first infusion | 0 | 5 ( 1.2%) |
| Medical concepts: patients with | | |
| Malignancies+ | 1 ( 0.2%) | 1 ( 0.2%) |
| Infections** | 219 (52.5%) | 251 (60.2%) |
| Serious Infections** (incl. infections treated with IV anti-infectives) | 15 ( 3.6%) | 8 ( 1.9%) |

- AE를 경험한 환자 및 AE건수는 두 군간 유사하였다: 인터페론 85.6% 2316건, 오크렐리주맙 86.3% 2357건
- AE로 인해 중단한 환자 인테페론 6.0%, 오크렐리주맙 3.8%였다. 주입관련반응으로 철회한 환자는 인테페론에서는 없었으며 오크렐리주맙에서 5명이 있었다.
- SAE를 경험한 환자는 인터페론 9.6%, 오크렐릴주맙 7.0%였다. 각 군당 1건은 사망으로 이어졌다.
- 감염을 보고한 환자는 인터페론 52.5%, 오크렐리주맙 60.2%였으며 심각한 감염은 IFN 2.9%, OCR 1.4%였다.
- 각 군당 1명에서 악성종양이 보고되었다.
- 5% 이상의 환자에서 보고된 AE는 다음과 같았다.

| MedDRA Preferred Term | IFN beta-1a (N=417) | OCR 600mg (N=417) |
|---|---|---|
| Total number of patients with at least one adverse event occurring at relative frequency >=5% | 289 (69.3%) | 309 (74.1%) |
| INFUSION RELATED REACTION | 50 (12.0%) | 157 (37.6%) |
| HEADACHE | 70 (16.8%) | 60 (14.4%) |
| NASOPHARYNGITIS | 41 ( 9.8%) | 79 (18.9%) |
| UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION | 52 (12.5%) | 66 (15.8%) |
| INFLUENZA LIKE ILLNESS | 92 (22.1%) | 23 ( 5.5%) |
| URINARY TRACT INFECTION | 43 (10.3%) | 44 (10.6%) |
| FATIGUE | 36 ( 8.6%) | 43 (10.3%) |
| DEPRESSION | 30 ( 7.2%) | 34 ( 8.2%) |
| INJECTION SITE ERYTHEMA | 53 (12.7%) | 1 ( 0.2%) |
| INSOMNIA | 23 ( 5.5%) | 25 ( 6.0%) |
| SINUSITIS | 20 ( 4.8%) | 27 ( 6.5%) |
| BACK PAIN | 17 ( 4.1%) | 28 ( 6.7%) |
| ARTHRALGIA | 23 ( 5.5%) | 21 ( 5.0%) |
| INFLUENZA | 20 ( 4.8%) | 24 ( 5.8%) |
| DIZZINESS | 23 ( 5.5%) | 16 ( 3.8%) |
| MYALGIA | 27 ( 6.5%) | 12 ( 2.9%) |
| PYREXIA | 24 ( 5.8%) | 15 ( 3.6%) |
| BRONCHITIS | 13 ( 3.1%) | 22 ( 5.3%) |
| INJECTION SITE REACTION | 28 ( 6.7%) | 2 ( 0.5%) |

• 전체투여기간

인테페론을 오크렐리주맙으로 전환한 결과를 포함한 전체 시험결과는 다음과 같았다.

**Table 39 Overview of Adverse Events - All Exposure Period (Safety Population)**

Adverse Events Profile. All Periods, Safety-Evaluable Population
Protocol: WA21092

| | IFN beta-1a/ OCR 600mg (N=409) | OCR 600mg/ OCR 600mg (N=408) |
|---|---|---|
| Total number of patients with at least one adverse event | 347 (84.8%) | 339 (83.1%) |
| Total number of events | 2384 | 2361 |
| Total number of deaths | 1 ( 0.2%) | 0 |
| Total number of patients with at least one | | |
| AE with fatal outcome | 1 ( 0.2%) | 0 |
| Serious AE | 37 ( 9.0%) | 46 (11.3%) |
| Serious Infection* | 13 ( 3.2%) | 10 ( 2.5%) |
| Serious AE leading to withdrawal from treatment | 5 ( 1.2%) | 5 ( 1.2%) |
| Serious AE leading to dose modification/interruption | 1 ( 0.2%) | 6 ( 1.5%) |
| AE leading to withdrawal from treatment | 30 ( 7.3%) | 16 ( 3.9%) |
| AE leading to dose modification/interruption | 35 ( 8.6%) | 21 ( 5.1%) |
| IRRs leading to withdrawal at first infusion | 0 | 6 ( 1.5%) |
| Medical concepts: patients with | | |
| Malignancies+ | 2 ( 0.5%) | 4 ( 1.0%) |
| Infections** | 244 (59.7%) | 250 (61.3%) |
| Serious Infections** (incl. infections treated with IV anti-infectives) | 19 ( 4.6%) | 12 ( 2.9%) |

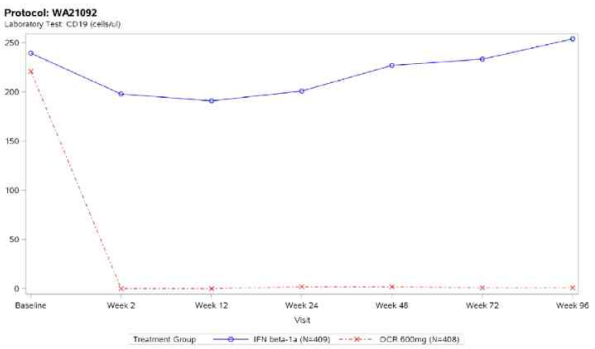
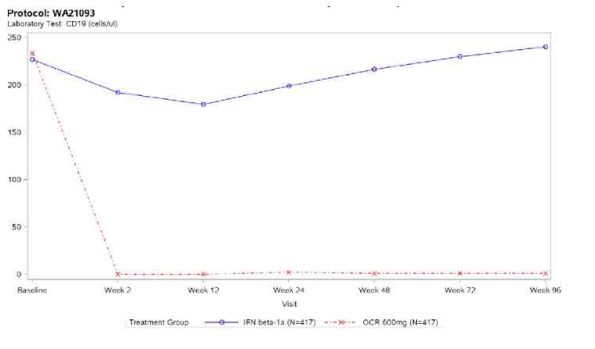
**Table 39 Overview of Adverse Events - All Exposure Period (Safety Population)**

Adverse Events Profile. All Periods, Safety-Evaluable Population
Protocol: WA21093

| | IFN beta-1a/ OCR 600mg (N=417) | OCR 600mg/ OCR 600mg (N=417) |
|---|---|---|
| Total number of patients with at least one adverse event | 370 (88.7%) | 371 (89.0%) |
| Total number of events | 2773 | 3018 |
| Total number of deaths | 1 ( 0.2%) | 1 ( 0.2%) |
| Total number of patients with at least one | | |
| AE with fatal outcome | 1 ( 0.2%) | 1 ( 0.2%) |
| Serious AE | 51 (12.2%) | 37 ( 8.9%) |
| Serious Infection* | 18 ( 4.3%) | 9 ( 2.2%) |
| Serious AE leading to withdrawal from treatment | 6 ( 1.4%) | 5 ( 1.2%) |
| Serious AE leading to dose modification/interruption | 6 ( 1.4%) | 3 ( 0.7%) |
| AE leading to withdrawal from treatment | 30 ( 7.2%) | 18 ( 4.3%) |
| AE leading to dose modification/interruption | 59 (14.1%) | 18 ( 4.3%) |
| IRRs leading to withdrawal at first infusion | 0 | 5 ( 1.2%) |
| Medical concepts: patients with | | |
| Malignancies+ | 1 ( 0.2%) | 1 ( 0.2%) |
| Infections** | 242 (58.0%) | 280 (67.1%) |
| Serious Infections** (incl. infections treated with IV anti-infectives) | 21 ( 5.0%) | 12 ( 2.9%) |

9) 약력학 결과

오크렐리주맙 600 mg 투여 시 혈액 내 CD19 B세포를 신속하게 고갈시켰고, CD19 B세포 수 중앙값은 96주 투여 기간 내내 최저정량한계보다 낮게 유지되었다. T세포 수, NK 세포 또는 혈청 면역글로불린에 대해 임상적으로 의미 있는 변화는 관찰되지 않았다.

| WA21092 | WA21093 |
|---|---|
| **Figure 13 Plot of Median CD19 Over Time – Double Blind Treatment Period. Safety Population** | **Figure 13 Plot of Median CD19 Over Time – Double Blind Treatment Period. Safety Population** |
|  |  |





10) 면역원성 결과

- ADA의 발생률은 낮았으며(오크렐리주맙 투여 환자에서 ≤1%), ADA가 검출되었을 때 PK, 유효성이나 안전성에 미치는 명백한 영향은 없었다.

- **PPMS**

**[WA25046]**

**1) 임상시험 설계**

(1) 시험명

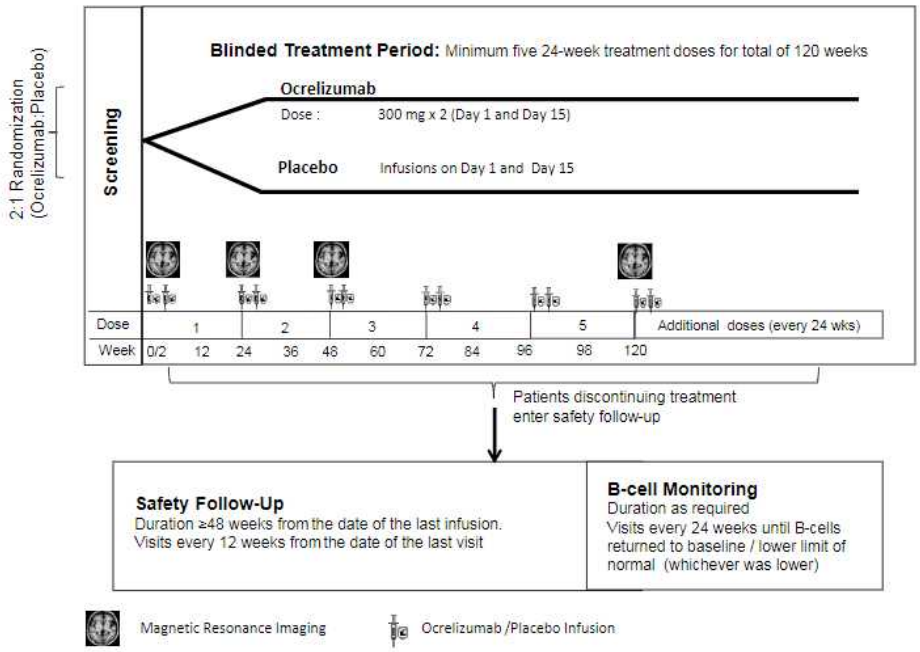
일차 진행형 다발성 경화증이 있는 성인에서 오크렐리주맙의 유효성 및 안전성을 평가하는 제3상, 다기관, 무작위배정, 평행군, 이중 눈가림, 위약 대조 시험

(2) 시험방법

시험군 : 오크레부스 600mg IV /24주, 14일 간격으로 300mg을 2회 투여되었다.

대조군 : 위약

**Figure 1 Overview of the Study Design and Dosing Regimen**




<시험기간>

- 적어도 120주의 이중 눈가림 투여 기간과 OLE 기간. 이중 눈가림 또는 공개 치료를 완료하였거나 조기 중도 탈락한 환자에게 SFU 기간과 필요에 따라 B세포 모니터링 기간에 참여하도록 독려

* 이중 눈가림 투여 기간은 마지막으로 등록된 환자가 최소 120주(5회 용량)의 시험 치료를 완료한 시점 및 대략 253건의 CDP 사건이 발생한 시점에 완료되었다.

### 2) 시험대상군

(1) 시험대상군 및 대상자 수

- PPMS 환자
- 732명 무작위배정(오크렐리주맙군 488명, 위약군 244명)

(2) 주요 선정/제외 기준

WA25046 시험은 2005년 개정된 McDonald 기준에 따라 진단을 받은 PPMS 환자를 등록하였다(Polman et al. 2005). 환자에게 RRMS, SPMS 또는 PRMS 이력을 포함해 재발 이력이 있었다면 시험 등록이 허용되지 않았다.

- 스크리닝 시점의 EDSS : 3.0 ~ 6.5
- MS 증상 발현으로부터의 제한된 질병 기간(EDSS ≤5인 경우 10년 미만 또는 EDSS >5인 경우 15년 미만)
- 나이 : 18~55세

### 3) 시험목적

PPMS 환자에서 투여 기간 동안 최소 12주 동안 지속되는 CDP 발현까지의 시간으로 측정된 오크렐리주맙 600 mg IV 매 24주의 유효성을 위약과 비교해 평가하는 것이었다. 시험은 주요 이차 평가변수로 장애(최소 24주 동안 지속되는 CDP 및 시한에 따른 25피트 보행[T25-FW]), 뇌 MRI 결과(T2 병변 용적 및

전뇌 용적)과 건강 관련 삶의 질(SF-36)에 대한 자세한 평가도 포함하였다.

**4) 평가변수**

(1) 유효성 평가변수

-일차 유효성 평가변수

최소 12주 동안 지속되는 CDP(confirmed disability progression)

-이차 유효성 평가변수

최소 24주 동안 지속되는 CDP(confirmed disability progression)

다리 기능과 보행을 측정하는 MSFC 하위척도인 T25-FW의 베이스라인부터 제120주까지 변화

뇌 MRI 평가(T2 Lesion의 기저치 대비 120주에서의 변화 등)

삶의 질(SF-36)

(2) 안전성 평가변수

**5) 시험대상자 구성(인구학적 특성 등)**

총 732명이 시험에 등록되었고 오크렐리주맙 600 mg(N=488) 또는 위약(N=244)에 2:1로 무작위배정되었고 725명이 투여를 받았다(OCR 투여군에서 482명 vs. 위약 투여군에서 243명). 더 높은 비율의 위약 투여군 환자(34%)가 OCR 투여군(21%)에 비해 이중 눈가림 투여 기간 동안 투여에서 조기 중도 탈락하였다. 이 차이는 주로 위약 투여군 vs. OCR 투여군에서 각각 유효성 부족(11% vs. 4%) 및 시험대상자에 의한 철회(9% vs. 5%)로 인한 중도 탈락 발생률이 더 높았기 때문이었다.

환자는 베이스라인 인구통계학(성별, 인종, 연령, 체중 및 지역) 및 질병 특성에 대해 투여군 간에 대체로 균형을 이루었다. 시험의 베이스라인 특성에서 남성 및 여성의 비율은 균형을 이루었고(남성 50.7% 및 여성 49.3%) PPMS의 알려진 역학과 일치하였다. PPMS 집단을 반영하는 기타 베이스라인 특성[평균(SD)]은 위약 및 OCR 투여군에 대해 각각 다음과 같았다. 연령 44.4 (8.3) 및 44.7 (7.9); EDSS 4.73 (1.17) 및 4.74 (1.17); T2 병변 용적($cm^3$) 10.91 (12.95) 및 12.67 (15.11); 정규화된 뇌 용적($cm^3$) 1469.86 (88.73) 및 1462.91 (83.95).

환자에서 MS 증상 발현 이후의 기간 중앙값은 거의 6년이었고, 환자 대다수는 이전 2년 안에 베이스라인 전 어떤 MS DMT도 투여받지 않았다. 베이스라인 MRI 질병 특성은 투여 간에 균형을 잘 이루었다.

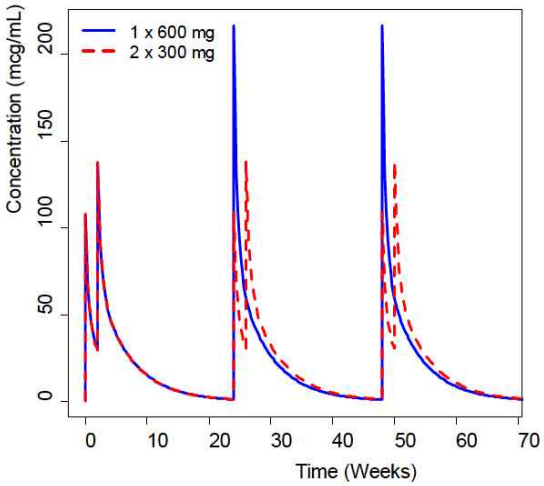
**6) 약동학 및 약력학 결과**

<u>RMS에서 600 mg 단회 주입 및 PPMS에서 2 x 300 mg 주입의 PK/PD 비교</u>

・약동학

600 mg 단회 주입 및 2 x 300 mg 주입은 약동학에서 유사한 경향을 나타냈다. 600 mg 단회 주입과 2회 분할 주입(2 x 300 mg)의 약물 노출(24주 투여 간격 동안 600 mg 용량에 따른 AUC)이 동등했다. 다만 RMS 임상시험에서는 최초 투여 이후 24주 간격으로 600mg 단회 투여, PPMS 임상시험에서는 24주 간격으로 치료 기간 내내 300mg x 2로 분할 투여되었기에 Cmax 값에서 차이를 보였다.

**Figure 5:** Comparison of PK Profiles between the Two Regimens




· 약력학

600 mg 단회 주입 및 2 x 300 mg 주입은 B 세포수 등에서 유사한 결과를 나타냈다. B세포 고갈, 노출 및 B 세포 고갈의 연관성, 투여 간격 사이 일시적 B 세포 보충 패턴 양상(최대 4%의 환자에서 나타남) 등 약력학적 효과가 일관되었다. RMS 및 PPMS 환자 모두에서 오크렐리주맙의 투여는 빠르고 지속적인 혈중 CD19+ B세포 고갈을 유도했으며, 이는 치료기간 전반에 걸쳐 지속되었다. 투여 간격 사이 일시적 B세포 과다(repletion)는 600mg 단회투여 및 2 x 300mg 분할 투여와 관계 없이 RMS 및 PPM 임상시험에서 패턴이 동일했다.

**Figure 6:** Comparison of Absolute B-Cell Count Profiles between the Two Regimens

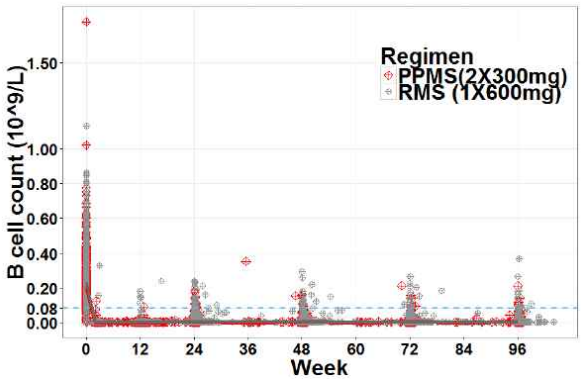



표 4. 핵심임상시험 중 오크렐리주맙 용량에 따른 B-Cell Repletion (2.7.2 SCP Table 21)

| Week | % Patients Repleted | |
|---|---|---|
| | RMS (WA21092, WA21093) | PPMS (WA25046) |
| 24 | 4.1 | 3.3 |
| 48 | 3.3 | 2.7 |
| 72 | 2.2 | 3.1 |
| 96 | 2.6 | 1.8 |

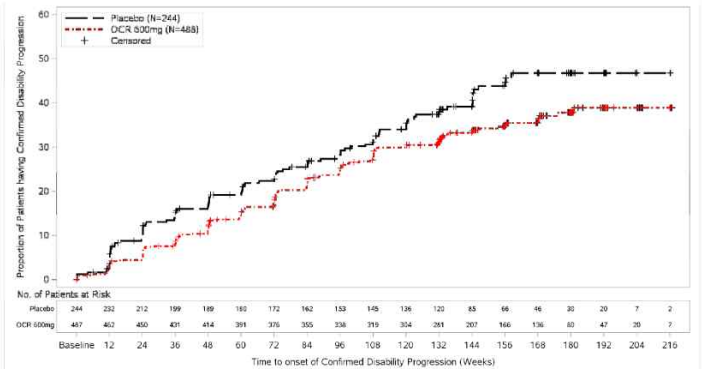
**7) 유효성 결과**

**일차 유효성 평가변수**

**- 최소 12주 동안 지속되는 확인된 장애 진행(CDP)**

위약에 비해 오크렐리주맙 투여군에서 12주 CDP 위험의 24% 감소를 나타내어 일차 평가변수를 충족하였다(위험비 0.76 [95% CI: 0.59, 0.98], p=0.0321).

**Figure 3 Kaplan-Meier Plot of Time to Onset of Confirmed Disability Progression for at Least 12 Weeks during the Double-Blind Treatment Period (With Imputation, ITT Population)**



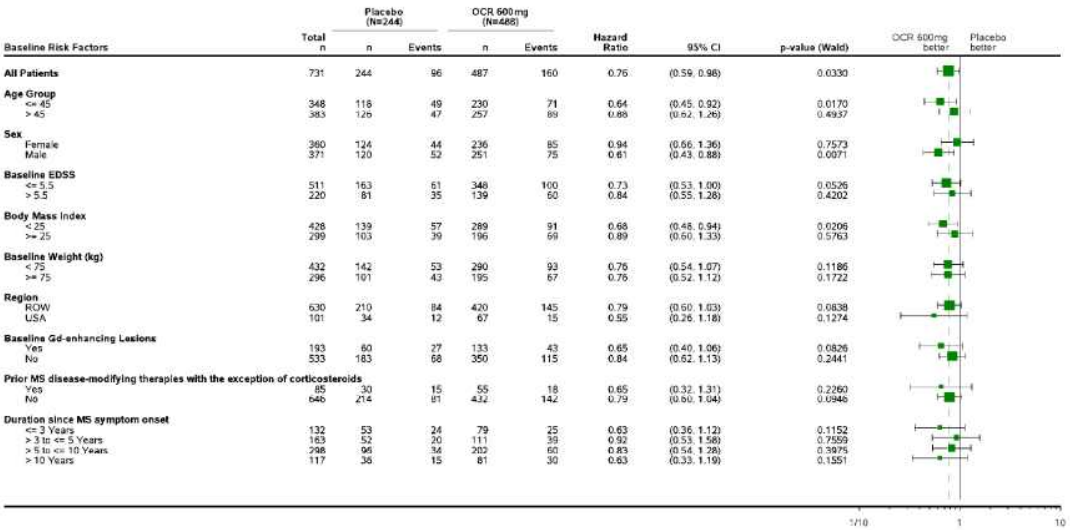

<민감도 분석>

일차 평가변수 결과의 강건성은 다양한 민감도 분석을 시행하여 분석되었다. 민감도 분석은 일차 분석(ITT)과 일치하였고 위험비는 분석 전반에서 0.74~0.82였다.

<하위집단 비교>

12주 CDP 위험의 더 큰 감소는 모든 하위군에 걸쳐 위약 대비 오크렐리주맙에서 관찰되었다(forest plot, CSR WA25046 그림 4 참고).

**Figure 4 Forest Plot: Time to Onset of CDP for at least 12 Weeks during the Double-Blind Treatment Period by Subgroups (With Imputation, ITT Population)**




**이차 유효성 평가변수**

장애(24주 CDP 및 T25-FW)와 MRI(T2 병변 용적 및 전체 뇌 용적) 결과 척도에 대한 이차 평가변수의 일관된 결과가 일차 평가변수를 뒷받침하여, 위약과 비교했을 때 오크렐리주맙의 통계적으로 유의한 유효성을 입증하였다(표 41). 오크렐리주맙 투여군 환자는 위약에 비해 이차 평가변수인 SF-36 PCS 점수에서 더 적은 악화를 경험하였지만, 이 차이는 통계적으로 유의하지 않았다.

- 최소 24주 동안 지속되는 확인된 장애 진행(CDP)

  PPMS에 대한 WA25046 시험에서 최소 24주 동안 CDP 발생까지의 시간 분석은 오크렐리주맙 투여 시 위약에 비해 24주 CDP 위험의 25% 감소를 나타냄.

- 시한에 따른 25피트 보행 변화

  오크렐리주맙 투여는 PPMS에 대한 WA25046 시험에서 위약에 비해 120주 동안 T25-FW 백분율 진행에 있어 29% 상대 감소를 나타냄.

- MRI상 뇌 용적의 변화

  PPMS 환자에 대한 WA25046 시험에서 오크렐리주맙 투여는 제24주부터 제120주까지 위약 대비 뇌 용적 손실 비율을 17.5% 감소시켰다.

- MRI: T2 고신호강도 병변 용적

  PPMS 시험 WA25046에서 오크렐리주맙은 베이스라인부터 제120주까지 T2 고신호강도 병변의 총 용적을 3.4% 유의하게 감소시켰던 것에 비해, 위약 투여 환자에서 총 용적은 7.4% 감소하였다.

- MRI: 새로운 및/또는 확대된 T2 병변 수

  WA25046 시험의 탐색적 분석에서, 오크렐리주맙 투여는 120주 동안 PPMS 집단에서 위약에 비해 스캔당 새로운 및/또는 확대된 T2 고신호강도 병변의 91.9% 상대 감소를 나타냈다.

**Table 11 Summary of Primary and Secondary Efficacy Endpoints at Week 120 (ITT Population)**

| Endpoints | Placebo (N=244) | Ocrelizumab 600 mg (N=488) |
|---|---|---|
| **PRIMARY ENDPOINT** | | |
| 12-Week CDP | N=244 | N=487 |
| Proportion of patients with events at 120 weeks (Kaplan Meier estimate) | 0.340 | 0.302 |
| Hazard ratio (95% CI) | | 0.76 (0.59, 0.98) |
| p-value (Log-rank) | | 0.0321 |
| **SECONDARY ENDPOINTS** | | |
| **Disability** | | |
| 24-Week CDP | N=244 | N=487 |
| Proportion of patients with events at 120 weeks (Kaplan Meier estimate) | 0.327 | 0.283 |
| Hazard ratio (95% CI) | | 0.75 (0.58, 0.98) |
| p-value (Log-rank) | | 0.0365 |
| Change in Timed 25-Foot Walk Relative Ratio to Baseline at Week 120 (MMRM) | N=174 | N=397 |
| Adjusted Geometric Mean | 1.551 | 1.389 |
| Ratio of Adjusted Geometric Means (95% CI) | | 0.896 (0.79, 1.01) |
| % Relative reduction (95% CI) | | 29.337 (-1.62, 51.46) |
| p-value (ranked ANCOVA) | | 0.0404 |
| **Brain MRI** | | |
| T2 Lesion Volume Relative Ratio to Baseline at Week 120 (MMRM) | N=183 | N=400 |
| Adjusted Geometric Mean | 1.074 | 0.966 |
| Ratio of Adjusted Geometric Means (95% CI) | | 0.900 (0.88,0.92) |
| Adjusted Geometric Mean (% change) | 7.426 | -3.366 |
| p-value (ranked ANCOVA) | | < 0.0001 |
| Percent Change from Week 24 to Week 120 in Total Brain Volume (MMRM) | N=150 | N=325 |
| Adjusted Mean (% change) | -1.093 | -0.902 |
| Difference of Adjusted Means (95% CI) | | 0.192 (0.03,0.35) |
| % Relative reduction (95% CI) | | 17.475 (3.21, 29.25) |
| p-value | | 0.0206 |
| **Quality of Life** | | |
| Change from Baseline in SF-36 PCS Score (MMRM) | N=128 | N=292 |
| Adjusted Mean | -1.108 | -0.731 |
| Difference of Adjusted Means (95% CI) | | 0.377 (-1.05, 1.80) |
| p-value | | 0.6034 |

**8) 안전성 결과**

PPMS 환자에게 24주마다 주입을 통해 투여된 오크렐리주맙 600 mg의 안전성 프로파일은 위약과 유사했으나, 오크렐리주맙으로 관찰된 IRR은 예외였다. 감염 환자 비율은 두 투여군에서 유사했지만, 오크렐리주맙으로 더 많은 상기도 및 구강 헤르페스 감염이 보고되었다. 여성 유방암 무리와 함께 악성종양 발생률의 불균형이 관찰되었지만, 적은 건수와 제한적인 추적 관찰을 기반으로 결론을 내릴 수 없었다.

## Table 42 Overview of Adverse Events (Safety Population)

Adverse Events Profile. Controlled Treatment Period, Safety-Evaluable Population
Protocol: WA25046

| | Placebo (N=239) | OCR 600mg (N=486) |
|---|---|---|
| Total number of patients with at least one adverse event | 215 (90.0%) | 462 (95.1%) |
| Total number of events | 1762 | 3690 |
| Total number of deaths | 1 ( 0.4%) | 4 ( 0.8%) |
| Total number of patients with at least one | | |
| AE with fatal outcome | 1 ( 0.4%) | 4 ( 0.8%) |
| Serious AE | 53 (22.2%) | 99 (20.4%) |
| Serious Infection* | 14 ( 5.9%) | 30 ( 6.2%) |
| Serious AE leading to withdrawal from treatment | 6 ( 2.5%) | 13 ( 2.7%) |
| Serious AE leading to dose modification/interruption | 4 ( 1.7%) | 8 ( 1.6%) |
| AE leading to withdrawal from treatment | 8 ( 3.3%) | 20 ( 4.1%) |
| AE leading to dose modification/interruption | 12 ( 5.0%) | 47 ( 9.7%) |
| IRRs leading to withdrawal at first infusion | 0 | 1 ( 0.2%) |
| Medical concepts: patients with | | |
| Malignancies+ | 2 ( 0.8%) | 11 ( 2.3%) |
| Infections** | 167 (69.9%) | 347 (71.4%) |
| Serious Infections** (incl. infections treated with IV anti-infectives) | 21 ( 8.8%) | 37 ( 7.6%) |

- 이상사례를 경험한 환자 비율은 두 군간 유사하였다(위약군 90.0%, 오크렐리주맙 95.1%)
- 이상사례로 인해 중단한 환자비율은 위약군 3.3%, 오크렐리주맙 4.1%으로 비슷하였으나 용량조절이나 중단을 초래한 AE는 오크렐리주맙에서 9.7%로 위약군 5.0%보다 높았다.
- 주입관련반응은 위약군 0.4%, 오크렐리주맙1.2% 이었다.
- 중대한 이상사례(SAE)를 경험한 환자는 위약군 22.2%, 오크렐리주맙 20.4%였다. 이 중 위약군 1명(0.4%) 및 오크렐리주맙군 4명(0.8%)는 사망으로 이어졌다.
- 감염을 보고한 환자는 위약군 69.9%, 오크렐리주맙 71.4%였으며 심각한 감염은 위약군 5.9%, 오크렐리주맙군 6.2%였다.
- 위약군 2명(0.8%) 및 오크렐리주맙군 11명(2.3%)에서 악성종양이 보고되었다.
- 10% 이상 보고된 이상사례는 다음과 같았다. 위약군과 오크렐리주맙군간에 10% 이상 차이가 있었던 것은 SOC of Injury, Poisoning, and Procedural Complications이었으며(위약군 43.5%, 오크렐리주맙군 54.1%), 대부분 주입관련반응(IRR)(위약군 25.5%, 오크렐리주맙군 39.9%)이었다.

**Table 45 Adverse Events Reported in ≥10% of Patients in Any Group by Body System Class Controlled Treatment Period (Safety Population)**

| System Organ Class | Placebo (N=239) | OCR 600 mg (N=486) |
|---|---|---|
| Infections and Infestations | 162 (67.8%) | 339 (69.8%) |
| Injury, Poisoning, and Procedural Complications | 104 (43.5%) | 263 (54.1%) |
| Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders | 98 (41.0%) | 181 (37.2%) |
| Nervous System Disorders | 79 (33.1%) | 174 (35.8%) |
| General Disorders and Administrative Site Conditions | 60 (25.1%) | 130 (26.7%) |
| Gastrointestinal Disorders | 60 (25.1%) | 126 (25.9%) |
| Psychiatric Disorders | 59 (24.7%) | 89 (18.3%) |
| Skin and Subcutaneous Tissue Disorders | 44 (18.4%) | 99 (20.4%) |
| Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders | 35 (14.6%) | 87 (17.9%) |
| Metabolism and Nutrition Disorders | 28 (11.7%) | 56 (11.5%) |
| Renal and Urinary Disorders | 30 (12.6%) | 51 (10.5%) |
| Vascular Disorders | 26 (10.9%) | 54 (11.1%) |
| Investigations | 20 (8.4%) | 58 (11.9%) |

**9) 면역원성 결과**

오크렐리주맙을 투여받은 481명 중 9명(1.9%)에서 ADA가 나타났다.

**10) WA25046 임상시험결과보고서(업데이트)**

**<연장 대조 기간(ECP, OLE) 결과>**

본 임상 유효성 요약의 일차 목적은 ORATORIO(Study WA25046로도 알려짐)의 연장 대조 기간(ECP)에 오크렐리주맙이 확장 장애 상태 척도(EDSS)≧7.0까지의 시간(휠체어 사용까지의 시간)에 미치는 영향을 평가하는 사후 분석의 결과 개요를 제공하고, ECP 자료와 함께 진행 중인 공개 연장(OLE) 기간에서 현재 관찰된 자료에 기반하여 오크렐리주맙이 휠체어 제한까지의 시간에 미치는 잠재적 장기 영향을 외삽하는 것이다.

- **목적**

이러한 사후 분석의 일부로 두 가지 가설을 검정했다.

- ECP 동안 휠체어 사용까지 시간에 있어 오크렐리주맙이 위약 대비 우월하다.
- ECP+OLE 기간 동안 휠체어 사용까지 시간에 있어 오크렐리주맙 조기 투여가 오크렐리주맙 지연 시작 대비 우월하다.

- **환자 참여상태**

총 732명의 환자가 시험에 무작위배정되었고, 이 중 725명이 최소 1회 용량의 위약 또는 오크렐리주맙을 투여받았다. 전체적으로, 527명의 환자가 시험의 OLE 기간에 참여했고, 이는 처음에 무작위배정된 환자의 71%이다. 위약군에서 160명(ITT 위약군의 65.6%) 및 오크렐리주맙 투여군에서 367명(ITT 오크렐리주맙 투여군의 75.2%)이 OLE 기간으로 진행했다.

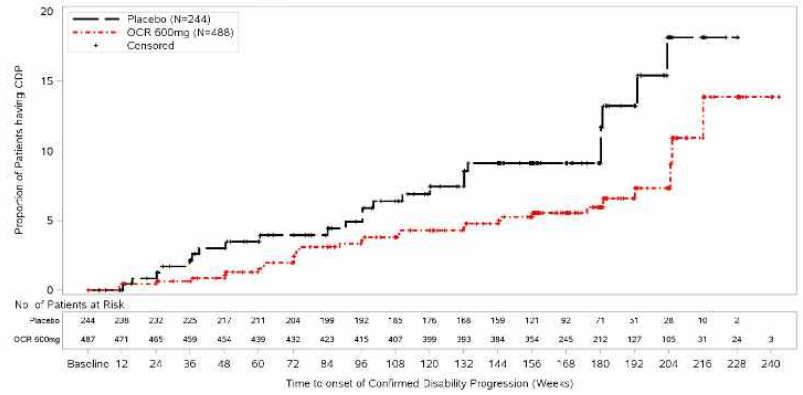
- **유효성 결과**

**- ECP 기간: EDSS 7.0 이상으로 최소 24주간 지속된 CDP**

ECP에서 오크렐리주맙 투여는 EDSS≧7.0으로 24주 확인된 장애 진행(CEP) 위험을 위약 대비 47% 감소시켰다(HR=0.53, 95% CI: 0.31, 0.92, p=0.0207). EDSS≧7.0으로 24주 CDP 발생까지 시간에 대한 Kaplan-Meier 생존 곡선은 24주부터 분리를 보였으며, 오크렐리주맙 투여군에서 CDP가 있는 환자 비율이 투여 기간 전체에서 더 낮았다. EDSS≧7.0으로 24주 CDP까지 시간의 외삽 중앙값(Weibull 회귀 분석 이용)은 위약에 대해 12.0년이고 오크렐리주맙에 대해 19.1년이다. 따라서 오크렐리주맙은 EDSS$^{3}$ 7.0으로 24주 CDP를 위약군 환자에 비해 7.1년 지연시키는 것으로 예측된다.

위약 환자에서 EDSS≧7.0까지 시간의 외삽 중앙값은 MSBase 레지스트리에서 관찰된 자연 경과 자료(12.39년)와 일치한다. 추가 상세정보는 MN39128 Final Report에 나와 있다.

**Figure 2 Time to Onset of Confirmed EDSS ≥ 7.0 for at Least 24 weeks During ECP (Kaplan-Meier plot)**




**- ECP 및 OLE 기간: EDSS≧7.0으로 24주 CDP 분석**

오크렐리주맙에 무작위배정되고 OLE 기간까지 오크렐리주맙 투여를 계속한 환자를 위약에 무작위배정되고 나중에 OLE 기간 동안 오크렐리주맙으로 전환한 환자와 비교한다. ECP+OLE 기간의 비교에 기반할 때, 약 7년간 추적관찰 후 오크렐리주맙은 EDSS≧7.0으로 24주 CDP 발생까지의 시간 위험을 위약 후 지연 오크렐리주맙 투여군 대비 39% 감소시켰다(HR=0.61, 95% CI: 0.40, 0.91, p=0.0150).

**- ECP: EDSS≧7로 48주 CDP 분석**

ECP에서, 오크렐리주맙은 EDSS≧7.0으로 48주 CDP 발생까지의 시간 위험을 위약 대비 49% 감소시켰다(HR=0.51, 95% CI:0.29, 0.89, p=0.0154).

**- 통합 ECP 및 OLE 기간: EDSS≧7.0으로 48주 CDP 분석**

오크렐리주맙에 무작위배정되고 OLE 기간까지 오크렐리주맙 투여를 계속한 환자를 위약에 무작위배정되고 나중에 OLE 단계 동안 오크렐리주맙으로 전환한 환자와 비교한다. ECP+OLE 기간의 비교에 기반할 때, 약 7년간 추적관찰 후 오크렐리주맙은 EDSS$^3$ 7.0으로 48주 CDP 발생까지의 시간 위험을 위약 후 지연 오크렐리주맙 투여군 대비 44% 감소시켰다(HR=0.56, 95% CI: 0.37, 0.85, p=0.0057).

### 6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

**[WA21493]**

**1) 임상시험 설계**

(1) 시험명

RRMS 환자에서 오크렐리주맙 2가지 용법에 대해 뇌 MRI 병변으로 측정한 유효성 및 안전성을 평가하는 제2상, 다기관, 무작위배정, 평행군, 부분 눈가림, 위약 및 Avonex® 대조 용량 설정 시험

(2) 시험방법

다기관, 무작위배정, 평행군, 부분 눈가림, 위약 및 Avonex® 대조의 용량 설정 시험

적합한 환자는 4가지 A, B, C, 또는 D 치료군 중 하나에 무작위배정되었다(1:1:1:1). OCR의 2가지 용량 및 위약(A, B, C군)은 선호 용량이 선택될 때까지 이중 눈가림 방식으로 배정되었던 반면, Avonex® 활성 대조군(D군)에서 치료는 공개 라벨이었다.

**Table 1 Overview of the Study Design and Dosing Regimen**

| Screening | Randomization | Treatment Period (96 Weeks; Four Treatment Cycles[1]) | | | | | | Treatment-Free Period | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1st Cycle | | 2nd Cycle [2,8] | | 3rd Cycle [3,8] | 4th Cycle [8] | Follow-up Period (24 Weeks) | B-Cell Monitoring Period[4] (Variable) | Observation Period[4] (24 Weeks) |
| 28 Days | Group | Day 1 | Day 15 | Day 1 | Day 15 | Day 1 | Day 1 | | | |
| | A (1000 mg dose regimen) | Ocrelizumab 1000 mg IV | Ocrelizumab 1000 mg IV | Ocrelizumab 1000 mg IV | Placebo IV | Ocrelizumab 1000 mg IV[6] | Ocrelizumab 600 mg IV[6] | | | |
| | B (600 mg dose regimen) | Ocrelizumab 300 mg IV | Ocrelizumab 300 mg IV | Ocrelizumab 600 mg IV | Placebo IV | Ocrelizumab 600 mg IV[7] | Ocrelizumab 600 mg IV[7] | | | |
| | C (Placebo) | Placebo IV | Placebo IV | Ocrelizumab 300 mg IV | Ocrelizumab 300 mg IV | Ocrelizumab 600 mg IV[7] | Ocrelizumab 600 mg IV[7] | | | |
| | D[5] (Avonex) | Avonex 30 µg IM every week | | Ocrelizumab 300 mg IV | Ocrelizumab 300 mg IV | Ocrelizumab 600 mg IV[7] | Ocrelizumab 600 mg IV[7] | | | |

### 2) 등록된 환자군 정보

(1) 시험대상군 및 대상자수

McDonald 기준(2005)에 따라 재발 완화형 다발성 경화증(MS)이 있는 18-55세 연령의 남성 및 여성. 환자는 스크리닝 전 지난 3년 이내 2회 이상 문서화된 재발을 경험했으며, 이 중 최소 1회는 스크리닝 전년도 이내 발생했어야 한다.

- 주 시험: 220명

  A군 55명, B군 55명, C군 54명, D군 54명.

- OLE: 103명

  A군 19명, B군 31명, C군 29명, D군 24명.

### 3) 시험목적

제12, 16, 20, 24주에 뇌 MRI 스캔상 관찰된 가돌리늄-증강 T1 총 병변 수의 변화를 일차 평가변수로 각 군의 유효성 평가

### 4) 평가변수

- 일차 평가변수: 모든 TEAEs, TESAEs, AESIs, NOCDs
- 이차 평가변수
  - PK : 니르세비맙 혈청 농도 요약
  - ADA : 혈청 내 니르세비맙에 대한 ADA 발생률
  - 유효성 : 니르세비맙 투여 후 150일까지 RT-PCR로 확인된 RSV로 인한 MA LRTI(입원환자 및 외래환자)의 발생률

### 6) 시험대상자 구성

220명이 무작위배정되어 218명이 투여받고 205명(93%)이 24주간의 위약대조 시험기간을 완료하였다(군당 약 55명). 여성이 많았으며(59~60%) 대부분 백인이었다. 평균 나이는 35.6~38.5세 였다.

MS의 질병 이력은 네 군간 유사하였다. 평균적으로 환자들은 MS 증상 후 6.9~8.7년 이었으며, MS 진단 후 3.9~5.1년이었다. 무작위배정 1년 전에 재발한 횟수의 중앙값은 모든 군에서 2.0이었다. 무작위배정 3년 전에 재발한 횟수의 중앙값은 2.0~2.5였다. 마지막 MS 재발 기간의 중앙값은 모든 군에서 유사하였다(135－144 days).

### 7) 약동학 및 약력학 결과

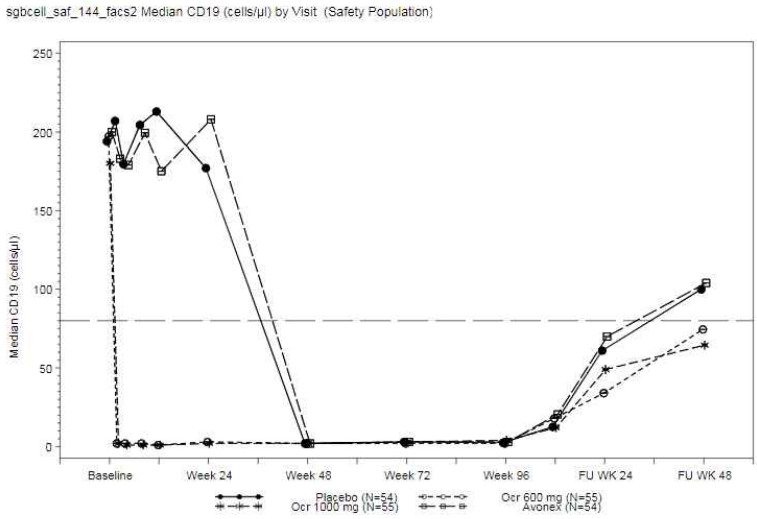
약동학

시험된 용량 범위에서 OCR AUC$\tau$ 및 $C_{max}$는 대략 용량 비례적이었다. 일차 소실의 2구획 모델은 약동학 자료에 대한 특성을 적절히 규명하였다. 청소율, 중앙 분포 용적, 구획 간 청소율, 말초 분포 용적은 각각 217 mL/day, 3240 mL, 196 mL/day, 2420 mL였다. OCR에 대한 최종 소실 반감기는 22.7일이었다.

약력학

OCR의 두 용량은 모두 빠르고 완전한 말초 $CD19^+$ B 세포 고갈을 유도했으며, 이는 24주의 위약-대조 기간 내내 유지되었다. OCR 환자는 또한 IgG 또는 IgA 수준이 아닌 혈청 IgM 수준에서 감소를 나타냈으며, 이는 기타 자가면역 질환에서 OCR의 알려진 약력학 효과와 일치한다.

**Figure 7 Median $CD19^+$ Cells (Cells/μL) by Visit (Safety Population)**




### 8) 유효성 결과

위약과 비교하여 2가지 용량 모두 T1 Gd 증강 병변의 수에 있어서 통계적으로 유의하고 비슷한 감소를 나타내었다. OCR 용량 간 명확한 유효성 차이는 나타나지 않았다.

오크렐리주맙 600 mg 및 1000 mg은 위약과 비교하여 연간 재발률(ARR)에서 통계적으로 유의한 감소를 나타내었다.

광범위한 환자 특성에 기반하여 제12, 16, 20, 24주에 가돌리늄-증강 T1 총 병변 수 및 제24주에 비보정 ARR에 대한 OCR의 치료 유익성은 모든 OCR 하위군에서 일관되게 긍정적이었다. 일차 및 주요 이차 분석에 대한 완건성은 일관된 민감도 분석 결과를 통해 입증되었다.

OCR의 치료 유익성은 최대 제144주까지 시험 기간 내내 유지되었다.

| Endpoint<br>p-value vs Placebo | Placebo | OCR 600 mg Arm | OCR 1000 mg Arm | Avonex |
|---|---|---|---|---|
| Total No. of Gd T1 lesions (Week 12 to 24) Mean (SD) | 5.6 (12.53) | 0.6 (1.52)<br><0.0001 | 0.2 (0.65)<br><0.0001 | 6.9 (16.01)<br>0.3457 |
| Adjusted ARR [a] (95% CI) | 0.557 (0.370,0.839) | 0.127 (0.054,0.299)<br>0.0019 | 0.213 (0.110,0.414)<br>0.0136 | 0.364 (0.220,0.602)<br>0.1814 |
| Proportion of relapse-free patients (95% CI) | 75.9% (64.5%,87.3%) | 85.5% (76.1%,94.8%)<br>0.1978 | 87.3% (78.5%,96.1%)<br>0.1310 | 77.8% (66.7%,88.9%)<br>0.8206 |
| Total No. of Gd T1 lesions (Week 4 to 24) Mean (SD) | 8.7 (17.54) | 2.5 (5.10)<br><0.0001 | 1.8 (5.26)<br><0.0001 | 10.3 (22.15)<br>0.2725 |
| Total No. of new Gd T1 lesions (Week 4 to 24) Mean (SD) | 5.1 (11.99) | 0.8 (1.95)<br><0.001 | 0.8 (2.16)<br><0.001 | 6.2 (13.79)<br>0.4985 |
| Total T2 volume (change from BL to Week 24) Median (95% CI) | 23.7 (-121.2,192.3) | -76.3 (-297.6,-34.2)<br>0.1391 | -163.4 (-679.5,60.5)<br>0.1596 | 2.6 (-121.2,555.8)<br>0.4740 |

Gd = gadolinium, BL = baseline

[a] adjusted for geographic region

**공개 라벨 연장 결과**

OLE에서 2년 후 뇌 용적은 OLE 베이스라인과 유사했다. 이 기간 중 평균 새로운/확장된 T2 병변 수는 0.80(표준편차[SD]=3.48)에서 0.08(SD=0.28)로 감소했고, 평균 가돌리늄-증강 T1 총병변 수는 0.13(SD=1.12)에서 0.00(SD=0.00)으로 감소했다.

모든 노출 집단에서 지리학적 지역에 대해 보정된 임상시험계획서에 정의된 연간 재발률은 0.056, 95% CI [0.032, 0.097]였다. 이 비율은 A군: 0.245, 95% CI [0.142, 0.424]에서 더 높았다. 모든 노출 집단에서 보정된 연간 임상 재발률은 0.086, 95% CI [0.050, 0.147]였다. 이 비율은 A군: 0.236, 95% CI [0.125, 0.449]에서 더 높았다.

OLE 베이스라인 시 평균 EDSS는 3.14(SD=1.68)였고 중앙값은 3.50이었다. OLE 동안 시간 경과에 따라 EDSS의 임상적으로 관련 있는 악화는 관찰되지 않았다.

**9) 안전성 결과**

주입 관련 반응(IRR)을 제외하고, 2가지 오크렐리주맙 용량 모두의 안전성이 위약과 비슷하였다.

이상반응(AE)을 경험한 환자의 전체 비율은 투여군 간에 유사하였다. 위약 대조 24주 기간 동안, AE 수는 투여군 C(위약) (117건)와 투여군 B(오크렐리주맙 600 mg) (116건) 간에 유사하였고, 투여군 A(오크렐리주맙 2000 mg)에서 높았으며(142건), 공개 투여군 D(인터페론 베타-1a IM)에서 낮았다(91건). 적어도 한 가지 AE를 경험한 환자의 백분율은 4가지 모든 투여군에서 유사하였다. 투여군 A(오크렐리주맙 2000 mg) AE 수가 더 높았던 이유는 주로 첫 번째 및 두 번째 주입 동안 보고된 주입 관련 반응(IRR) 수가 더 높았기 때문이었다. 제96주까지 공개 투여 기간 동안과 제144주까지 추적 관찰 및 모니터링/관찰 기간 동안 오크렐리주맙의 AE 프로파일은 첫 24주 동안 관찰된 소견과 일치하였다. 투여군 A(오크렐리주맙 2000 mg)에서 환자 1명이 원인 미상의 파종성 혈관내 응고(DIC)를 동반한 전신 염증 반응 증후군(SIRS)으로 인해 뇌병증 및 뇌전증 지속상태가 급성으로 발생하여 위약 대조 24주 기간 동안 입원

하였고(제92일), 신속하게 진행해 다발성 장기부전이 발생하였고 사망하였다.

AE가 있는 전체 환자 비율은 치료군 간 유사했다(표 2). 24주의 위약 대조 기간 동안 AE의 수는 위약(117) 및 OCR 600 mg군(116) 간 유사했고 OCR 1000 mg군(142)에서 더 높았다. 1건 이상의 AE가 발생한 환자 비율은 4개 모든 치료군 간 유사했다. OCR 1000 mg군에서 AE 수가 더 높았던 것은 주로 첫 번째 및 두 번째 주입 동안 보고된 IRR 수가 높았던 것에 기인했다. 제96주까지 공개 라벨 치료 기간 동안 및 제144주까지 추적관찰과 모니터링/관찰 기간 동안 OCR의 AE 프로파일은 첫 24주간 관찰된 바와 일치했다.

| | Placebo | Ocrelizumab 600 mg Arm | Ocrelizumab 1000 mg Arm | Avonex |
|---|---|---|---|---|
| Cycle 1 (n) | 54 | 55 | 55 | 54 |
| Number of patients with AEs | 38 (70.4%) | 35 (63.6%) | 36 (65.5%) | 32 (59.3%) |
| Number of AEs | 117 | 116 | 142 | 91 |
| Number of patients with SAEs | 2 (3.7%) | 1 (1.8%) | 2 (3.6%) | 2 (3.7%) |
| | Ocrelizumab 600 mg | Ocrelizumab 600 mg | Ocrelizumab 1000 mg | Ocrelizumab 600 mg |
| Cycle 2 (n) | 53 | 50 | 47 | 50 |
| Number of patients with AEs | 38 (71.7%) | 27 (54.0%) | 24 (51.1%) | 30 (60.0%) |
| Number of AEs | 88 | 74 | 61 | 66 |
| Number of patients with SAEs | 1 (1.9%) | 1 (2.0%) | 2 (4.3%) | 3 (6.0%) |
| | Ocrelizumab 600 mg | Ocrelizumab 600 mg | Ocrelizumab 1000 mg | Ocrelizumab 600 mg |
| Cycle 3 (n) | 50 | 49 | 46 | 49 |
| Number of patients with AEs | 25 (50.0%) | 24 (49.0%) | 27 (58.7%) | 19 (38.8%) |
| Number of AEs | 43 | 53 | 40 | 46 |
| Number of patients with SAEs | 1 (2.0%) | 3 (6.1) | 2 (4.3%) | 4 (8.2%) |
| | Ocrelizumab 600 mg | Ocrelizumab 600 mg | Ocrelizumab 600 mg | Ocrelizumab 600 mg |
| Cycle 4 (n) | 49 | 46 | 44 | 46 |
| Number of patients with AEs | 24 (49.0%) | 21 (45.7%) | 21 (47.7) | 16 (34.8) |
| Number of AEs | 42 | 34 | 42 | 28 |
| Number of patients with SAEs | - | - | 1 (2.3%) | 2 (4.3%) |
| | Ocrelizumab 600 mg | Ocrelizumab 600 mg | Ocrelizumab 600 mg | Ocrelizumab 600 mg |
| Safety follow-up (n) Week 120 | 49 | 48 | 50 | 49 |
| Number of patients with AEs | 16 (32.7%) | 15 (31.3%) | 26 (52%) | 12 (24.5%) |
| Number of AEs | 30 | 29 | 58 | 18 |
| Number of patients with SAEs | - | 1 (2.1%) | 3 (6.0%) | - |
| | Ocrelizumab 600 mg | Ocrelizumab 600 mg | Ocrelizumab 600 mg | Ocrelizumab 600 mg |
| Monitoring/observation (n) Week 144 | 46 | 46 | 45 | 48 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Number of patients with AEs | 12 (26.1%) | 7 (15.2) | 18 (40.0) | 10 (20.8%) |
| Number of AEs | 18 | 9 | 30 | 15 |
| Number of patients with SAEs | 1 (2.1) | - | 1 (2.2) | 1 (2.1%) |

가장 빈번히 보고된 AE는 전신 장애 및 투여 부위 병태였고 뒤이어 감염 및 기생충 감염이었다. 24주의 위약-대조 기간 동안 Avonex군에서만 보고되었던 MS 재발, IRR 및 인플루엔자 유사 증상을 제외하고 가장 흔한 AE는 치료군 전반에서 유사한 빈도로 보고되었다.

가장 흔한 단일 AE는 IRR이었으며, 제1일에 첫 번째 주입 후에 OCR-투여 환자에서 보다 자주 보고되었다(제1주기에 위약군에서 9.3%, 600 mg군에서 34.5%, 1000 mg군에서 43.6%). IRR을 경험한 환자 비율은 제15일에 두 번째 주입 후 위약과 비교했을 때 OCR군에서 유사했다(제1주기에 위약군에서 11.1 %, 600 mg군에서 3.8%, 1000 mg군에서 9.4%). OCR과 위약군 모두에서 대부분의 IRR은 경증 또는 중등증 강도였다. 1건의 3등급 IRR은 위약-대조 기간 중 OCR 1000 mg군에서 발생했다. 시험 중 5명 환자에서 총 6건의 3등급 IRR이 발생했다. 제2주기의 제1일에 1명 환자가 4등급(생명 위협)의 IRR을 경험했다(Avonex군). 시험 중 치명적 IRR은 발생하지 않았다. 전체적으로 OCR을 받던 3명의 환자가 IRR로 인해 시험 참여를 중단했다: 2명은 IRR(2등급 및 4등급), 다른 1명은 중대한 과민반응으로 보고되었다.

위약군과 비교하여 OCR군에서 감염 발생률 증가는 없었다. 24주의 위약-대조 기간 중 감염을 경험한 환자 비율은 위약군에서 37.0%, OCR 600 mg군에서 43.6%, OCR 1000 mg군에서 30.9%였다. 감염율은 이후 시험 기간 동안(공개 라벨 기간, 안전성 추적관찰 및 모니터링/관찰 기간) 일관되게 유지되었다. 대부분의 감염은 경증이거나 중등증 강도였다. 본 시험에서 치료 중단을 초래한 감염으로 보고된 AE와 기회감염이나 치명적 감염은 보고된 바 없다.

OCR 1000 mg군의 환자 1명은 24주의 위약-대조 기간 중 사망했다(제92일). 이 환자는 가돌리늄 주입 후 원인 미상의 파종성 혈관 내 응고를 동반한 SIRS로 인해 뇌병증과 경련중첩증이 급성으로 발생해 입원했다. 이 환자의 경과는 다발성 장기 부전으로 빠르게 진행되었다. 입원해 있는 동안 환자에게 중증의 신장 및 간 기능부전이 있는 상황에서 병원내 폐렴이 발생했다. 2주간의 집중 치료 후 환자는 심한 뇌부종으로 인한 대공 뇌 탈출로 인해 사망했다. 철저한 임상-병리학적 검토에도 불구하고 정확한 사망 원인은 확인할 수 없었다.

위약에 무작위배정되고 후속 주기에 OCR 600 mg을 투여받은 환자가 상해로 인해 제968일에 사망했다. OCR 600 mg군에 무작위배정된 환자는 원인 미상으로 제1,074일에 사망했다. 두 사건 모두 시험자에 의해 시험약과 관련이 없는 것으로 간주되었다. 이들 환자에 대한 마지막 투여(제4주기 제1일)는 각각 제512일 및 제505일이었다. 두 사건은 모두 B 세포 추적관찰 중에 발생했고 사건 당시 환자의 B 세포는 충만 상태였다.

활력징후, ECG 또는 안전성 실험실 매개변수에 대해 OCR 치료와 관련된 안전성 실마리 정보는 없었다.

### 6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

<주입시간 감소를 위한 3b상 임상시험>

**[MA30143]**

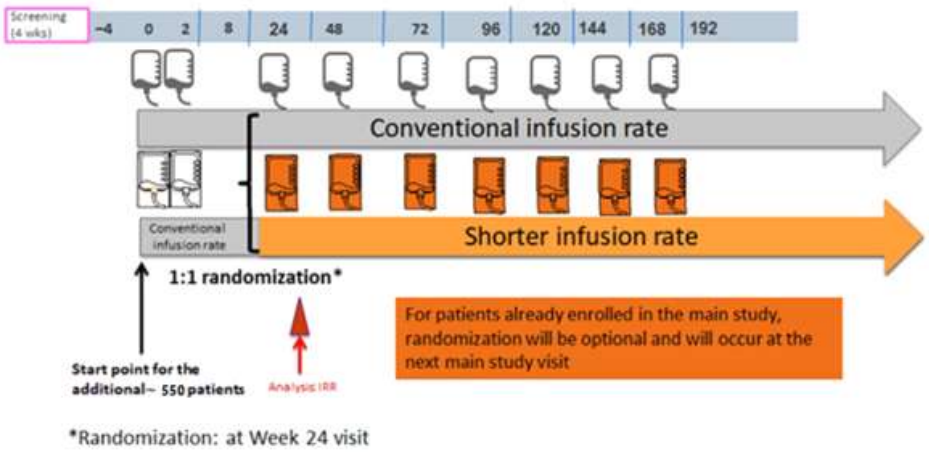
**1) 임상시험 설계**

(1) 시험명

MA30143 단기 주입 하위시험(Figure 1)은 ENSEMBLE(즉, MA30143 주 시험 - 초기 RRMS 환자를 대상으로 한 제 3b 상 전향적, 단일군, 공개, 다기관 임상시험)에 대한 무작위배정, 다기관, 이중 눈가림, 병행군 하위시험이다.

(2) 시험방법

MA30143 하위시험은 MA30143 주 시험에 등록된 적합한 RRMS 환자의 하위군을 대상으로 기존 주입 대비 단기 오크렐리주맙 주입의 안전성을 평가하기 위해 MA30143 주 시험이 시작된 후 개시되었다.




- 기존 주입군: 환자들은 600 mg 오크렐리주맙을 500 mL 0.9% 염화나트륨에 투여받으며, 이는 남은 시험 기간 동안 24주마다 약 3.5시간에 걸쳐 주입한다(MA30143 주 시험과 같음);
- 단기 주입군: 환자들은 600 mg 오크렐리주맙을 더 짧은 기간의 주입으로 투여받으며, 남은 시험 기간 동안 24주마다 500 mL 0.9% 염화나트륨을 2시간에 걸쳐 주입한 후 남은 1.5시간 동안 100 mL 0.9% 염화 나트륨을 느린 주입으로 투여한다(기존 주입 기간 3.5시간을 모방하기 위함).

**2) 시험대상군 및 대상자 수**

- 재발-완화형 다발성 경화증(RRMS) 환자
- 580 명이 MA30143 하위시험에 무작위배정됨(표준군 291 명, 짧은주입군 289 명)

**3) 시험목적**

MA30143 단기주입 하위시험은 재발-완화형 다발성 경화증(RRMS) 환자에서 오크렐리주맙의 승인된 3.5 시간 주입(즉, 기존 주입) 대비 단기 주입(2 시간)의 안전성을 평가한다.

**4) 평가변수**

일차 평가변수는 MA30143 하위시험에 무작위배정된 후 첫 번째 주입 도중 또는 주입 종료 후 24시간 이내에 발생한 주입 관련 반응(IRR)을 경험한 환자의 비율이었다.

**5) 결과**

- 약동학

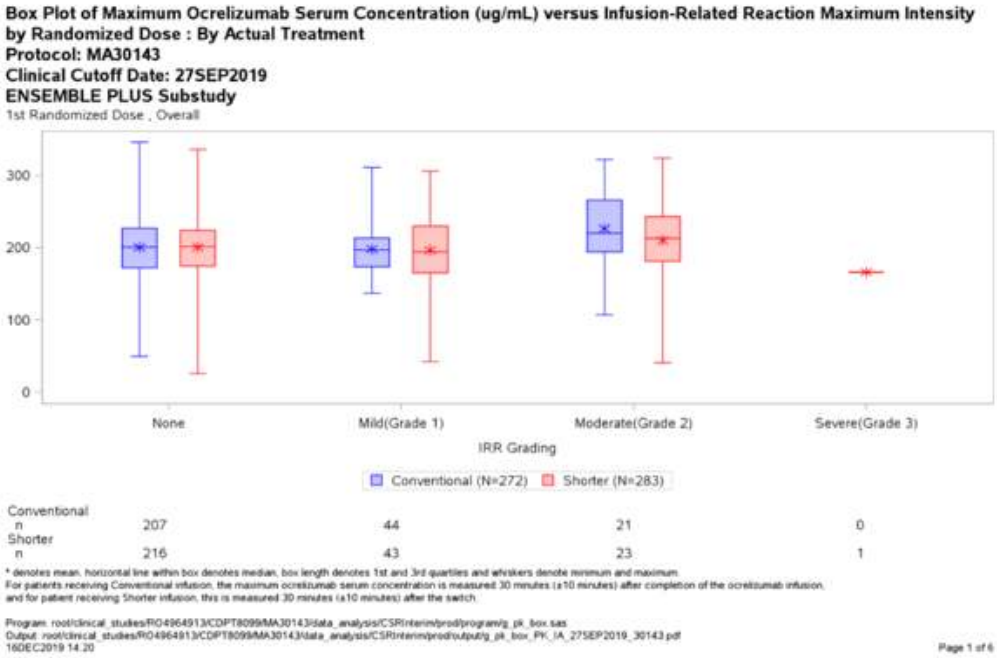
최고 농도(Cmax)는 기존 주입 요법(3.5 시간 주입) 및 단기 주입 요법(2 시간 주입) 간에 유사했다. 관찰된 Cmax 는 이전에 보고된 Cmax 와 일치했다. 최고 농도와 관찰된 IRR 간에 상관관계는 없었다(fig 2).

**Table 14 Maximum Ocrelizumab Concentration (μg/mL) at 1st Randomized Dose by Infusion-Related Reaction Maximum Intensity and Overall, By Actual Treatment, PK Population**

Protocol: MA30143
Clinical Cutoff Date: 27SEP2019
ENSEMBLE PLUS Substudy

| | Actual Treatment | |
|---|---|---|
| Maximum IRR Intensity | Conventional (N=272) | Shorter (N=283) |
| **Overall** | | |
| n | 272 | 283 |
| Mean (SD) | 202.00 (42.49) | 200.49 (46.28) |
| Median | 201.00 | 202.00 |
| Q1 - Q3 | 174.00 - 227.00 | 172.00 - 225.00 |
| Min - Max | 49.4 - 346.0 | 25.6 - 336.0 |
| **None** | | |
| n | 207 | 216 |
| Mean (SD) | 200.43 (42.79) | 200.47 (43.21) |
| Median | 201.00 | 201.50 |
| Q1 - Q3 | 172.00 - 227.00 | 174.50 - 224.00 |
| Min - Max | 49.4 - 346.0 | 25.6 - 336.0 |
| **Mild(Grade 1)** | | |
| n | 44 | 43 |
| Mean (SD) | 197.75 (31.63) | 196.32 (52.57) |
| Median | 197.00 | 194.00 |
| Q1 - Q3 | 173.50 - 213.50 | 165.00 - 230.00 |
| Min - Max | 137.0 - 311.0 | 42.3 - 306.0 |
| **Moderate(Grade 2)** | | |
| n | 21 | 23 |
| Mean (SD) | 226.43 (52.50) | 209.94 (61.20) |
| Median | 220.00 | 213.00 |
| Q1 - Q3 | 194.00 - 266.00 | 181.00 - 243.00 |
| Min - Max | 107.0 - 322.0 | 40.6 - 324.0 |
| **Severe(Grade 3)** | | |
| n | 0 | 1 |
| Mean (SD) | NE (NE) | 166.00 (NE) |
| Median | NE | 166.00 |
| Q1 - Q3 | NE | 166.00 - 166.00 |
| Min - Max | NE - NE | 166.0 - 166.0 |

**Figure 2** 주입 관련 반응 강도에 따른 오크렐리주맙 혈청 농도

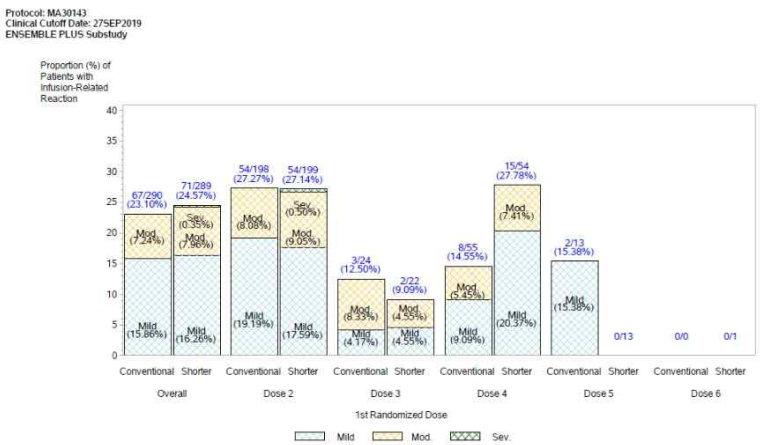



- 안전성(주입관련반응)

주입관련반응은 표준투여군과 짧은투여군 모두에서 가장 흔한 AE였다.

무작위 배정 후 첫 번째 주입시 IRR 발생률은 두 군간 유사하였다(표준투여군 23.1%, 짧은투여군 24.6%). 모든 투여에서 시험군간 IRR 발생률은 유사하였다.

**Figure 8** Graph of Percentage of Patients with at Least One Infusion-Related Reaction at First Randomized Dose by Maximum Intensity, ITT Population




첫 번째 투여시 IRR의 중증도는 4등급 및 5등급은 없었으며 짧은 투여군 1명에서 3등급(피로)을 보고하였다, 1등급(표준투여군 68.7%, 짧은투여군 66.2%), 2등급(표준투여군 31.3%, 짧은투여군 32.4%) 이었다.

IRR로 인한 증상은 두 군간 유사하였다. 주입 동안 관찰된 주입관련반응 증상은 throat irritation, oropharyngeal pain, 및 ear pruritus였고 주입 후 관찰된 주입관련반응 증상은 피로, 두통, 오심 및 flushing 였다.

<면역반응 평가를 위한 3b상 임상시험>

[BN29739(VELOCE)]

**1) 임상시험 설계**

(1) 시험명

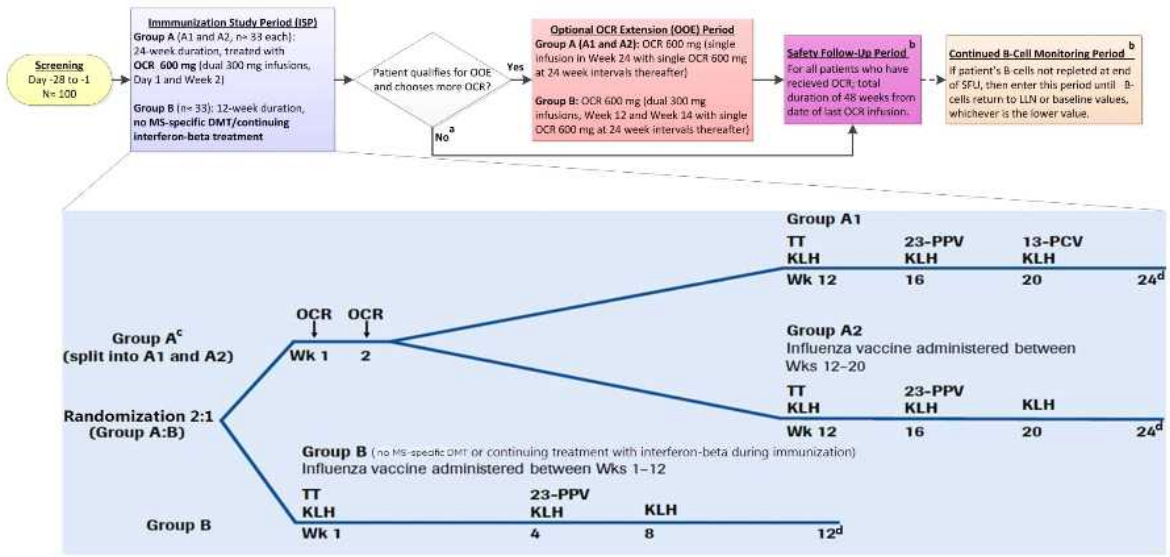
오크렐리주맙이 재발성 다발성 경화증(RMS) 환자에서 면역반응에 미치는 영향을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 평행군, 공개 3b상 임상시험

(2) 시험방법

파상풍 톡소이드(TT) 함유 백신으로 이전에 최소 1회 예방접종을 받은 122명의 성인RMS 환자가 스크리닝을 받았고, 102명의 양성 스크리닝 환자가 군 A(오크렐리주맙600 mg) 또는 군 B(대조)에 2:1 비로(각각 n=68, n=34) 무작위배정되었다. 무작위배정시 군 A 내에서 환자들은 계절에 따른 인플루엔자 백신의 이용 여부에 따라 비무작위방식으로 군 A1(n=33) 또는 A2(n=35)에 배정되었다. 군 B의 환자들은 TT 함유 흡착 백신, 23-PPV, 인플루엔자 백신 접종 및 KLH 반복투여를 받았다. 군 B의 환자들은 오크렐리주맙을 투여받지 않고 미경험 상태를 유지하거나 예방접종 시험 기간(ISP) 종료 시까지 인터페론(IFN) 베타 치료를 지속했다.

군 A의 환자들은 먼저 600 mg 오크렐리주맙을 투여받고, 12주간 오크렐리주맙 후치료를 받고, B 군과 유사한 코스의 백신접종을 받았다. 부스터 13-PCV 백신접종(군A1, 약 33명) 또는 인플루엔자 백신접종(군 A2, 약 33명)의 효과를 평가하기 위해, 무작위배정 시 군 A는 2개의 군으로 추가로 나뉘었다. 일차 평가변수에 대해 TT 부스터 백신 투여 후 8주 시점에 TT 흡착 백신에 대한 항체역가를 평가했다.

**Figure 1 Overview of Study Design**




OCR: ocrelizumab; DMT: disease modifying treatment; TT: tetanus toxoid adsorbed vaccine; KLH: keyhole limpet hemocyanin; 23-PPV: 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine; 13-PCV: 13-valent pneumococcal conjugate vaccine; Wk: week. [a] Group B patients who do not qualify for and/or do not choose treatment with ocrelizumab at Week 12 complete the study at Week 12 and do not enter safety follow-up. [b] Patients who discontinue study treatment and begin an alternative treatment for MS will continue to be monitored for safety for an additional period of approximately 48 weeks from the start of the alternative MS treatment (either during the SFU or B-cell Monitoring period). [c] Group A split into Group A1 and A2 at randomization; all Group A patients received ocrelizumab. [d] Week 12 (Group B) and Week 24 (Group A1 and A2) ISP assessments to be completed for all patients.

**2) 시험대상군 및 대상자 수**

- 시험대상군 : 파상풍 톡소이드(TT) 함유 백신으로 이전에 최소 1회 예방접종을 받은 102명의 성인 RMS 환자

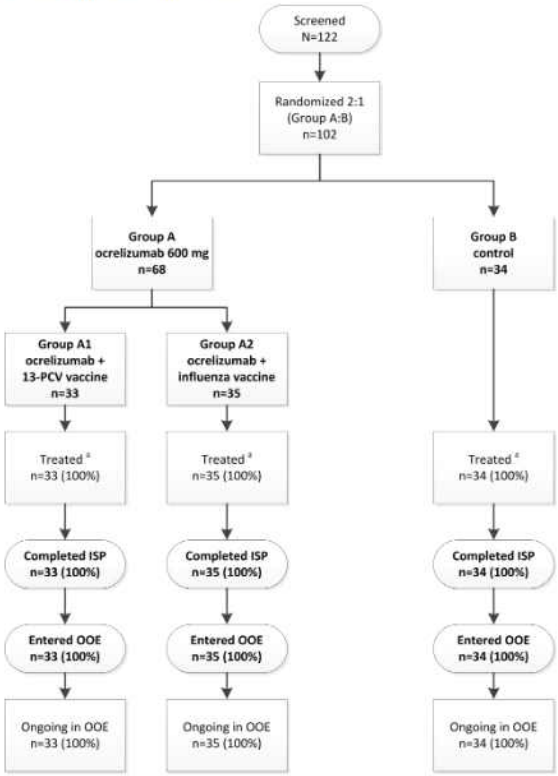
· revised McDonald criteria (2010)에 따라 RMS로 진단받음.

· Received at least one previous immunization against TT or tetanus and diphtheria (DT/Td) or tetanus, diphtheria, and acellular pertussis (DTaP/Tdap).

· Expanded Disability Status Scale (EDSS) at screening from 0-5.5 points

- A(오크렐리주맙600 mg) 또는 군 B(대조)에 2:1 비로(각각 n=68, n=34) 무작위배정

**Figure 2 Disposition of All Patients**




### 3) 시험목적

Study BN29739는 오크렐리주맙을 투여받은 RMS 환자에서 백신반응을 평가하기 위해 수행되었다.

### 3.2.1 Rationale for Specific Antigens

The following vaccines and a neo-antigen (i.e., KLH) were used to evaluate different immune response pathways after administration of a course of ocrelizumab in patients with RMS:

| Antigen | Rationale | Group(s) |
|---|---|---|
| TT-containing vaccine | To assess the T-cell dependent anamnestic humoral response; see Protocol Section 4.4.2.1 for further details. | All |
| KLH (neo-antigen) | To explore immune response to a neo-antigen; see Protocol Section 4.4.2.3 for further details. | All |
| 23-PPV vaccine | To assess a mostly T-cell independent or pure 'B-cell' humoral response for a clinically relevant antigen; see Protocol Section 4.4.2.2 for further details. | All |
| 13-PCV vaccine | To assess the clinical efficacy of the 23-PPV vaccine followed by the booster 13-PCV compared to 23-PPV vaccine alone; see Protocol Section 4.4.2.4 for further details. | A1 |
| influenza (seasonal) vaccine | To assess humoral response to a clinically relevant vaccine; see Protocol Section 4.4.2.5 for further details. | A2 + B |

**4) 평가변수**

일차 평가변수 : 백신접종 후 8주 시점에 TT 백신에 대한 양성반응(그룹 A and B)

이차 평가변수

• Positive response to TT vaccine 4 weeks after vaccinationin Groups A(A1 and A2) and B;

• 23-PPV response in Groups A(A1 and A2) and B.

• 13-PCV booster response in Group A1

• KLH responsein Groups A(A1 and A2) and B

• Influenza vaccine response in Groups A2 and B

**5) 통계분석방법**

모든 면역학 결과 척도는 ISP를 완료한 모든 무작위배정 환자로 정의된 관찰된증례(OC) 모집단을 이용하여 분석되었다. 일차 면역학 평가변수에 대해, TT 흡착백신에 대한 양성 반응을 보인 환자 수와 백분율을 계산했고 양성 반응률에 있어투여군 A와 B의 차이 및 관련 95% CI를 정규 근사 방법으로 구했다. RMS 치료에 대한오크렐리주맙의 유효성은 본 시험에서 평가하지 않았다.

**6) 결과**

- 일차 평가변수
  - TT 백신접종 후 8주 시점에 측정 시 TT 백신에 대한 양성반응(면역글로불린 G[IgG])을 보인 환자의 비율은 오크렐리주맙 투여 환자(군 A: 23.9%)에서 오크렐리주맙 비투여 환자(대조군 B: 54.5%)에 비해 감소했다. 양성반응을 보인 환자의 비율에 있어 군 A와 군 B 간의 차이는 -30.7%(95% CI: -50.5%, -10.8%)였다.
- 이차 평가변수
  - 베이스라인 대비 항체 역가의 4배 증가 정의를 사용했을 때(즉, 일차평가변수와 동일한 양성 반응 정의), TT 백신접종 후 4주 시점에 측정 시 TT백신에 대한 양성 반응(IgG)을 보인 환자 비율은 오크

렐리주맙 투여 환자(군 A:24.2%)에서 오크렐리주맙 비투여 환자(대조군 B: 60.6%)에 비해 감소했다. 양성반응을 보인 환자의 비율에 있어 군 A와 군 B 간의 차이는 -36.4%(95% CI:-56.0%, -16.7%)였다.
베이스라인 대비 항체 역가의 2배 증가 정의를 사용했을 때, TT 백신접종 후 4주 시점에 측정 시 TT 백신에 대한 양성반응(IgG)을 보인 환자 비율은 오크렐리주맙 투여 환자(군 A: 40.9%)에서 오크렐리주맙 비투여 환자(군 B:87.9%)에 비해 감소했다. 양성반응을 보인 환자의 비율에 있어 군 A와 군 B간의 차이는 -47.0%(95% CI: -63.2%, -30.7%)였다.
TT 백신접종 전 혈청보호 역가를 보인 군 A 및 군 B의 모든 환자가 TT 백신접종 후 4주 및 8주 시점에 혈청보호를 유지했다. 군 A에서 TT 백신접종 전에 혈청보호를 받지 않은 3명의 환자가 TT 백신접종 후 4주 및 8주 시점에 혈청보호 수치를 보였다.

- 백신접종 후 4주 및 8주 시점에 측정 시 폐렴구균 백신 23-PPV에 대한 양성반응을 보인 환자의 비율은 모든 23가지 혈청형에 대해 오크렐리주맙 투여환자(군 A)에서 오크렐리주맙 비투여 환자(군 B)에 비해 감소했다.
  23-PPV 백신접종 후 4주 시점에 평가한 23가지 혈청형 중 최소 2, 3, 4, 5 또는 12가지에 대해 양성반응을 보인 환자의 비율을 비교했을 때, 군 A에서 반응이 군 B에 비해 전반적으로 감소한 뚜렷한 경향이 관찰되었다.
- 군 A2(부스터 백신을 투여받지 않음)와 비교해 군 A1 환자에서 23-PPV 백신접종 후 4주 시점에 투여한 부스터 백신(13-PCV)은 부스터 투여 후 4주 시점에 23-PPV와 공통된 12가지 혈청형에 대한 반응을 현저히 증가시키지 않았다.
- 신생항원 KLH에 대한 반응(IgG 및 IgM)은 KLH 첫 투여 후 4, 8, 12주 시점에 오크렐리주맙 투여 환자(군 A)에서 오크렐리주맙 비투여 환자(군 B)에 비해 감소했다.
- 임상시험 계획서 정의에 따른 혈청보호, 특이 적혈구응집 억제 단위(HAIU) 2배 및 4배 증가, 임상시험 계획서 및 FDA 지침 정의에 따른 혈청보호 측면에서, 백신접종 후 4주 시점에 측정한 모든 5가지 인플루엔자 균주에 대한 반응이 오크렐리주맙 투여 환자(군 A2)에서 오크렐리주맙 비투여환자(군 B)에 비해 감소했다. 그러나, 중요한 점으로, 백신접종 전과 비교해 백신접종 후 모든 5가지 계절성 인플루엔자 균주에 대해 혈청보호역가(HAIU > 40)를 보인 환자 비율이 군 A2에서 더 높았다.

### 6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- **통합 분석 보고서(Pooled Analysis Report)**

WA21092 및 WA21093 시험에서 수집된 통합 데이터세트를 이용하여 시행된 유효성 및 안전성 분석 결과를 보고하기 위해 통합 분석 보고서(Pooled Analysis Report)를 작성하였다.
WA21092 및 WA21093 시험 전반에서 통합하는 자료의 타당성을 평가하기 위해 인구통계학, 베이스라인 특성, ARR 결과, 12주 CDP 결과를 임상시험 간에 비교하였다.
12주 CDP는 정성적으로 유사하였고, 두 시험은 인터페론 베타-1a 44 μg SC를 투여받은 환자보다 오크렐리주맙 투여 환자에서 인터페론 베타-1a에 비해 오크렐리주맙에 유리한 표본 수에 대해 유사한 위험비를 보여주었다.

• 대상자 수

총 1656명의 환자가 WA21092와 WA21093 시험에 등록되었다(WA21092에 821명 및 WA21093에 835명). 등록된 환자는 인터페론 베타-1a 44 μg SC (WA21092에 N=411, WA21093에 N=418) 또는 오크렐리주맙

600 mg(WA21092에 N=410, WA21093에 N=417)에 1:1 무작위배정되었다.

96주 이중 눈가림 기간을 완료한 환자의 비율은 IFN 투여군에 비해 OCR 투여군에서 더 높았고, OCR 투여군에 726명(88%, WA21092에서 366명[89%] 및 WA21093에서 360명[86%])과 IFN 투여군에 660명(80%, WA21092에서 340명[83%] 및 WA21093에서 320명[77%])이 투여를 받았고 제96주까지 이중 눈가림 투여 기간을 완료하였다.

OCR 및 IFN 투여군에서 중도 탈락 양상은 두 시험에서 유사하였고 IFN 투여군(20%)에서 OCR 투여군(12%)보다 투여에서 조기 중도 탈락한 환자가 더 많았다.

총 1325명이 OLE로 진입하였고 OLE에 진입한 무작위배정된 환자 비율은 IFN 투여군(각각, 76.9% 및 71.1%)에 비해 두 WA21092 및 WA21093 시험 OCR 투여군에서 더 높았다(각각, 85.9% 및 83.9%).

• 인구통계학

ITT 집단의 인구통계학 특성은 투여군 간 그리고 시험 전반에서 균형을 잘 이루었고, RMS 집단과 일치하였다. 환자 대다수는 여성(두 시험에서 대략 2/3) 및 주로 백인(두 시험에서 대략 90%)이었으며 연령 중앙값은 37~38세로 범위는 두 시험에서 18~56세였다. 환자의 평균 체중은 시험 전반에서 대략 75 kg 이었다.

**• 유효성 결과**

***RMS 일차 평가변수***

**- 일차평가변수(ARR)**

오크렐리주맙은 인터페론 베타-1a에 비해 제96주차에 ARR을 유의하고 일관되게 감소시켰다.

**표 20 RMS 시험 전반에서 제 96 주까지 임상시험 계획서에 정의된 연간 환산 재발률(음이항 모델) 일차 분석(WA21092 및 WA21093, ITT 집단)**

| Study | WA21092 | | WA21093 | | WA21092/3 Pooled | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Treatment | IFN SC N=411 | OCR 600 mg N=410 | IFN SC N=418 | OCR 600 mg N=417 | IFN SC N=829 | OCR 600 mg N=827 |
| Total number of relapses | 166 | 96 | 168 | 98 | 334 | 194 |
| Total patient years followed | 678.1 | 706.3 | 661.0 | 709.5 | 1339.2 | 1415.7 |
| Unadjusted annualized relapse rate* | 0.245 | 0.136 | 0.254 | 0.138 | 0.249 | 0.137 |
| Adjusted annualized relapse rate (95% CI)** | 0.292 (0.235, 0.361) | 0.156 (0.122, 0.200) | 0.290 (0.234, 0.361) | 0.155 (0.121, 0.198) | 0.291 (0.250, 0.339) | 0.156 (0.131, 0.186) |
| Adjusted annualized relapse rate ratio relative to IFN SC* (95% CI) | | 0.536 (0.400, 0.719) | | 0.532 (0.397, 0.714) | | 0.535 (0.435, 0.659) |
| Risk Reduction | | 46.4% | | 46.8% | | 46.5% |
| p-value | | <0.0001 | | <0.0001 | | <0.0001 |

오크렐리주맙 투여는 96주 동안 인터페론 베타-1a에 비해 WA21092(80% vs. 67%, $p < 0.0001$) 및 WA21093(79% vs. 64%, $p < 0.0001$)에서 무재발 환자 비율도 증가시켰다.

***RMS 이차 평가변수***

**<장애 평가>**

오크렐리주맙은 장애 진행 척도에 유의미한 영향을 보여주었다.

- 오크렐리주맙은 개별 시험 결과뿐만 아니라, WA21092 및 WA21093 시험의 통합 집단에서 인터페론 베타-1a에 비해 12주 및 24주 CDP(확인된 장애 진행) 위험을 일관되고 유의하게 감소시켰다.
- 오크렐리주맙은 WA21092 시험의 개별 결과뿐만 아니라 WA21092 및 WA21093 시험의 통합 집단에서 인터페론 베타-1a에 비해 12주 및 24주 CDI 환자 비율을 유의하게 증가시켰지만, WA21093 시험에서 12주 CDI에 대해서는 유의한 영향을 미치지 않았다.
- 오크렐리주맙은 WA21093 시험과 WA21092 및 WA21093 시험의 통합 집단에서 인터페론 베타-1a와 비교했을 때 베이스라인부터 제96주까지 MSFC 점수 변화를 유의하게 증가시켰지만, WA21092 시험에서 MSFC에 대해서는 유의한 영향을 미치지 않았다.

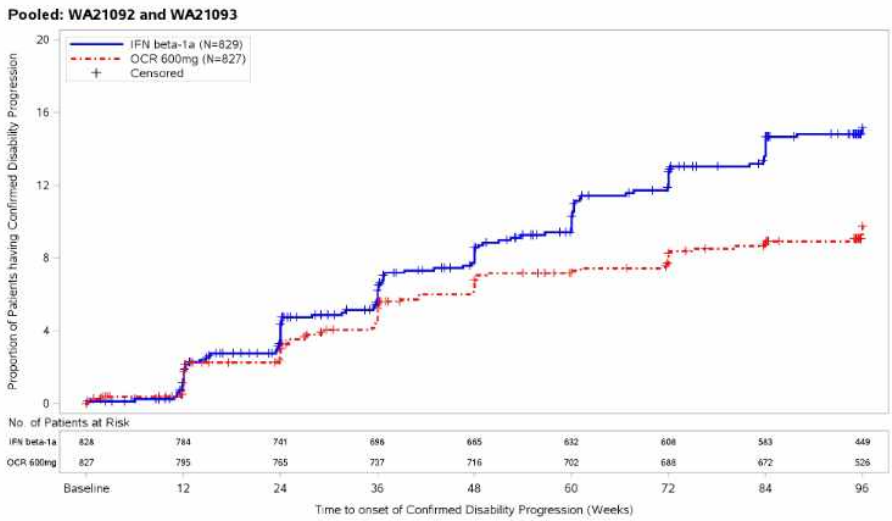
**- 최소 12주 동안 지속되는 확인된 장애 진행(CDP)**

WA21092 및 WA21093 시험의 통합 집단을 분석했을 때, 오크렐리주맙 투여는 인터페론 베타-1a에 비해 12주 CDP의 40% 감소를 초래하였다. WA21092 및 WA21093 둘 다에 대한 시험 수준의 분석에서 일관되게 유의한 결과도 관찰되었다(각각, 12주 CDP의 43% 및 37% 감소).

**표 22 RMS 시험 전반에서 이중 눈가림 투여 기간 동안 발생한 신경학적 악화 최초 사건과 함께 최소 12 주 동안 지속되는 확인된 장애 진행 발생까지의 시간(대체 미사용) (WA21092 및 WA21093, ITT 집단)**

| Study | WA21092 | | WA21093 | | WA21092/3 Pooled | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Treatment | IFN SC N=411 | OCR 600 mg N=410 | IFN SC N=418 | OCR 600 mg N=417 | IFN SC N=829 | OCR 600 mg N=827 |
| Patients with event (%) | 50 (12.2%) | 31 (7.6%) | 63 (15.1%) | 44 (10.6%) | 113 (13.6%) | 75 (9.1%) |
| % patients with events at 96 Week (KM estimate) | 12.97 | 8.31 | 17.54 | 11.14 | 15.18 | 9.75 |
| Time to event Range (Weeks) | 1* to 722* | 1* to 754* | 1* to 714* | 1* to 728 | 1* to 722* | 1* to 754* |
| Stratified Analysis p-value (log rank) | | 0.0139 | | 0.0169 | | 0.0006 |
| Hazard Ratio 95% CI | | 0.57 (0.37, 0.90) | | 0.63 (0.42, 0.92) | | 0.60 (0.45, 0.81) |

**이중 눈가림 투여 동안 발생한 신경학적 악화 최초 사건과 함께 최소 12 주 동안 지속되는 확인된 장애 진행 발생까지의 시간에 대한 Kaplan-Meier 플롯(통합 WA21092 및 WA21093, ITT 집단)**



- **최소 24주 동안 지속되는 확인된 장애 진행(CDP)**

WA21092 및 WA21093 시험의 통합 집단을 분석했을 때, 오크렐리주맙 투여는 인터페론 베타-1a에 비해 24주 CDP의 40% 감소를 초래하였다. WA21092 및 WA21093 둘 다에 대한 시험 수준의 분석에서 일관된 결과도 관찰되었다(각각, 24주 CDP의 43% 및 37% 감소).

- **최소 12주 동안 지속되는 확인된 장애 개선(CDI)**

WA21092 및 WA21093 시험의 통합 집단을 분석했을 때, 오크렐리주맙 투여는 인터페론 베타-1a에 비해 12주 CDI를 경험한 환자 비율에서 유의한 33% 상대 증가와 연관이 있었다. WA21092 시험에 대한 시험 수준 분석에서, 오크렐리주맙 투여는 인터페론 베타-1a에 비해 12주 CDI를 경험한 환자 비율에서 유의한 61% 증가와 연관이 있었지만, WA21093 시험에서는 인터페론 베타-1a에 비해 오크렐리주맙 투여 시 유의하지 않은 14% 증가가 확인되었다.

**표 24 RMS 시험 전반에서 이중 눈가림 투여 기간 동안 발생한 신경학적 개선 최초 사건과 함께 최소 12 주 동안 지속되는 확인된 장애 개선 발생까지의 시간(WA21092 및 WA21093, ITT 집단)**

| Study | WA21092 | | WA21093 | | WA21092/3 Pooled | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Treatment | IFN SC N=306 | OCR 600 mg N=310 | IFN SC N=308 | OCR 600 mg N=318 | IFN SC N=614 | OCR 600 mg N=628 |
| Number of patients with CDI | 38 | 62 | 58 | 68 | 96 | 130 |
| Proportion (%)<br>95% CI of proportion | 12.42<br>(8.94, 16.64) | 20.00<br>(15.69, 24.89) | 18.83<br>(14.62, 23.65) | 21.38<br>(17.01, 26.30) | 15.64<br>(12.85, 18.75) | 20.70<br>(17.60, 24.08) |
| Difference in proportion<br>95% CI of difference | | 7.58<br>(1.80, 13.37) | | 2.55<br>(−3.72, 8.83) | | 5.07<br>(0.79, 9.34) |
| Relative Risk (RR)<br>95% CI of RR | | 1.61<br>(1.11, 2.33) | | 1.14<br>(0.84, 1.56) | | 1.33<br>(1.05, 1.68) |
| P-value: CMH Chi-Squared test (stratified) | | 0.0106 | | 0.4019 | | 0.0194 |

- **최소 24주 동안 지속되는 확인된 장애 개선(CDI)**

24주 CDI도 WA21092 및 WA21093 시험의 통합 집단에서 탐색적 평가변수로서 분석되었다. 오크렐리주맙 투여는 인터페론 베타-1a에 비해 24주 CDI를 경험한 환자 비율에서 36% 상대 증가와 연관이 있었다(RR 1.36 [95% CI: 1.02, 1.80], p = 0.0343) (통합 분석 보고서 표 24). WA21092 시험에서 79%의 더 높은 상대 증가가 관찰되었지만(RR 1.79 [95% CI: 1.15, 2.79], p = 0.0082), WA21093 시험에서는 투여군 간에 관찰된 유의한 차이는 없었다(오크렐리주맙 투여 시 9% 상대 증가, RR 1.09 [95% CI: 0.75, 1.58], p=0.6542).

- **장애 개선, 안정 또는 악화를 경험한 환자 비율**

DSS로 측정했을 때 제96주차에 베이스라인에 비해 장애 개선, 안정 또는 악화를 경험한 환자 비율을 WA21092 및 WA21093 시험과 통합 집단에서 탐색적 평가변수로서 분석하였다. 장애 안정은 제96주 및 베이스라인 점수를 비교했을 때 EDSS 점수 차이가 ± 0.5 이내로 정의되며, 장애 악화는 베이스라인과 비교했을 때 제96주차 EDSS 점수의 > 0.5 증가로 정의되고, 장애 개선은 베이스라인과 비교했을 때 제96주차 EDSS 점수의 > 0.5 감소로 정의되었다.

표 25 RMS 시험 전반에서 제 96 주차 베이스라인 대비 장애 개선, 안정 또는 악화를 경험한 환자 비율(다항 로지스틱 회귀) (WA21092 및 WA21093, ITT 집단)

| Study | WA21092 | | WA21093 | | WA21092/3 Pooled | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Treatment | IFN SC N=411 | OCR 600 mg N=410 | IFN SC N=418 | OCR 600 mg N=417 | IFN SC N=829 | OCR 600 mg N=827 |
| Number of Patients Analyzed at Week 96 | 338 | 364 | 317 | 360 | 655 | 724 |
| Number of Patients who have: | | | | | | |
| Improved Disability (%) | 39 (11.5%) | 73 (120.1%) | 59 (18.6%) | 73 (20.3%) | 98 (15.0%) | 146 (20.0%) |
| Stable Disability (%) | 252 (74.6%) | 263 (72.3%) | 196 (61.8%) | 242 (67.2%) | 448 (68.4%) | 505 (69.8%) |
| Worsened Disability (%) | 47 (13.9%) | 28 (7.7%) | 62 (19.6%) | 45 (12.5%) | 109 (16.6%) | 73 (10.1%) |
| Adjusted Odds Ratio | | | | | | |
| Improved | | 1.763 | | 0.987 | | 1.288 |
| 95% CI of odds ratio | | (1.144, 2.718) | | (0.666, 1.463) | | (0.964, 1.720) |
| p-value | | 0.0102 | | 0.9470 | | 0.0866 |
| Worsened | | 0.559 | | 0.577 | | 0.575 |
| 95% CI of odds ratio | | (0.337, 0.927) | | (0.375, 0.887) | | (0.414, 0.797) |
| p-value | | 0.0242 | | 0.0121 | | 0.0009 |

**<뇌 자기공명영상에 의한 RMS 평가>**

**- T1 가돌리늄-증강 병변**

MRI상 T1 Gd-증강 병변은 뇌의 활동성 염증으로 발생하는 급성 혈뇌장벽 온전성 상실의 표지자이며 WA21092 및 WA21093 시험에서 이차 평가변수로서 측정되었다. 제2상은 오크렐리주맙이 24주까지 Gd-증강 병변에 영향을 미친다는 사실을 정립하였다. 제3상 시험에서, 오크렐리주맙 투여는 WA21092 및 WA21093 둘 다에서 인터페론 베타-1a에 비해 96주 투여 기간 동안 T1 Gd-증강 병변 총수의 유의하고 일관된 감소를 초래하였고, 두 시험과 통합 집단에서 약 95%의 현저한 감소와 OCR 투여군에서 거의 완전한 병변 억제를 끌어냈다.

두 시험에서, OCR 투여군의 환자는 IFN 투여군 환자와 비교했을 때 이르면 제24주부터 더 적은 T1 Gd-증강 병변을 보여주었고(약 90% 상대 감소) 후속 방문 시 염증 병변이 더 크게 억제되었다(제48주 및 제96주차에 약 95% 상대 감소).

WA2192 및 WA21093 두 시험에 참여한 거의 모든 환자(>97%)가 제48주 및 제96주차에 OCR 투여군에서 새로운 및/또는 확대된 T2 병변을 경험하지 않았던 것에 비해, IFN 투여군에서는 환자의 80~90%가 새로운 및/또는 확대된 T2 병변을 경험하지 않았다.

**- T2 고신호강도 병변**

**• T2 병변 수**

MRI상 T2 병변은 만성 염증 표지자이며 WA21092 및 WA21093 시험에서 이차 평가변수로서 측정되었다. 오크렐리주맙 투여 시 WA21092 및 WA21093 시험과 통합 분석에서 인터페론 베타-1a에 비해 스캔에 따른 새로운 및/또는 확대된 T2 고신호강도 병변이 일관되게 약 80% 감소하였다(각각, 77.1%, 82.9% 및 통합분석시 80.4%)

OCR 투여군 환자는 두 시험에서 이르면 제24주부터 IFN 투여군에 비해 더 적은 새로운 및/또는 확대된 T2 병변을 보여주었고(WA21092 및 WA21093 시험에서 각각 약 40% 및 약 60% 상대 감소), 뒤이어 두 시험에서 제48주 및 제96주까지 새로운 및/또는 확대된 T2 병변의 상당한 감소를 보여주었

다(제48주까지 약 95% 상대 감소 및 제96주까지 유지).

• **T2 병변 용적**

베이스라인부터 제96주까지, 뇌 MRI로 발견된 염증성 탈수초화 및 부종 지표인 전체 T2 고신호강도 병변 용적의 백분율 변화가 WA21092 및 WA21093 시험에서 사전 계획된 탐색적 평가변수였다. WA21092 및 WA21093 시험 둘 다에서, 오크렐리주맙 투여는 T2 고신호강도 병변 총 용적에서 7.3% 및 7.0% 감소를 초래하였고, 이에 비해 인터페론 베타-1a 투여 시 각각 2.5% 및 2.1% 감소를 초래하였다.

**- T1 저신호강도 병변**

MRI상 T1 저신호강도 병변은 MS에서 뇌 조직 파괴 부위를 나타내며, WA21092 및 WA21093 시험에서 이차 평가변수로서 측정되었다. 오크렐리주맙 투여 시 WA21092 및 WA21093 시험과 통합 분석에서 인터페론 베타-1a에 비해 스캔에 따른 새로운 T1 저신호강도 병변이 일관되게 약 60% 감소하였다(각각, 57.2%, 64.3% 및 61.6%).

**- 뇌용적**

제24주부터 제96주까지 뇌 MRI로 발견된 뇌 용적의 변화는 WA21092 및 WA21093 시험과 통합 집단에서 이차 평가변수로 분석되었고, 개별 시험에서만 베이스라인부터 제96주까지 탐색적 평가변수로 분석되었다.

오크렐리주맙 투여는 WA21092 및 WA21093 시험의 통합 집단에서 인터페론 베타-1a에 비해 제24주부터 제96주까지 뇌 용적 손실 비율에 있어 통계적으로 유의한 18.8% 상대 감소와 연관이 있었다. 개별 시험 결과에서, 오크렐리주맙은 WA21093 시험의 경우 유의하지 않은 14.9% 상대 감소와 연관이 있었고 WA21092 시험의 경우 22.8% 상대 감소와 연관이 있었다. WA21092에서 p-값이 유의하였지만(p=0.0042), 평가변수가 계층적 검정 절차에서 유의하지 않은 p-값을 따랐기 때문에 이 결과는 비확증적이었다.

**<RMS 질병 활성 평가>**

**- 질병 활성 근거 없음(NEDA)**

오크렐리주맙은 WA21092 및 WA21093 시험의 통합 집단에서 인터페론 베타-1a에 비해 제96주까지 NEDA 기준을 충족한 환자 비율을 유의하게 증가시켰다.

NEDA는 베이스라인 EDSS 점수가 ≥2.0인 환자 코호트에 대해서만 분석되는 사전 계획된 이차 평가변수였다. 이는 재발, CDP 및 MRI 활성을 기반으로 한 복합 평가변수였다. 환자가 96주 투여기간 동안 임상시험 계획서에 정의된 재발을 경험하지 않고, 12주 CDP 사건을 경험하지 않고 MRI상에서 질병 활성(Gd-증강 T1 병변 또는 새로운 및/또는 확대된 T2 병변으로 정의)을 보여주지 않는 경우 NEDA로 간주되었다.

베이스라인 EDSS가 ≥2이며 이중 눈가림 투여 기간 동안 NEDA였던 환자의 비율은 WA21092 및 WA21093 시험의 통합 집단에서 IFN 투여군(26%)보다 OCR 투여군(46%)에서 더 컸고, 이는 77%의 상대 증가를 나타낸다(p<0.0001). 개별 시험에서 유사한 결과가 관찰되었으나, 두 시험에서 p<0.0001이었지만, 평가변수가 계층적 검정 절차에서 유의하지 않은 p-값을 따랐기 때문에 이 결과는 비확증적이었다.

<RMS 건강 관련 삶의 질 평가>

- SF-36

오크렐리주맙은 WA21092 및 WA21093 시험의 통합 집단에서 인터페론 베타-1a에 비해 베이스라인부터 제96주까지 평균 SF-36 PCS에서 더 큰 개선을 초래하였다. WA21092 및 WA21093 시험의 통합 집단에서 OCR 및 IFN 투여군 간에 통계적으로 유의한 차이가 존재하였고(보정된 평균 차이 0.918, p=0.0217), 이는 주로 IFN 투여군에서 발생한 베이스라인 대비 감소 때문이었다.

<RMS WA21092 및 WA21093 시험 OLE>

WA21092 및 WA21093 시험의 OLE에 등록되었고 시험의 96주 이중 눈가림 투여 기간 중 원래 OCR 투여군에 속했으며 추가 46주의 공개 오크렐리주맙 투여를 완료했던 통합 환자 집단은 0.142의 미보정 ARR을 보여주었다. 이 수치는 96주 이중 눈가림 투여 기간 동안 통합 집단에서 관찰된 0.137의 미보정 ARR과 일치하여 최대 3년 동안 RMS에서 재발에 대한 오크렐리주맙의 유효성 지속 근거를 제공해 주었다.

OLE에서 추적 관찰 자료는 한정적이어서 결과를 주의해서 해석해야 하지만, 시험의 96주 이중 눈가림 기간 동안 원래 IFN 투여군에 속했던 환자는 OLE에서 오크렐리주맙으로 전환한 후 유익성을 보여주었으며, 통합 집단 OLE 집단에서 46주의 오크렐리주맙 투여 후 0.137의 ARR은 WA21092 및 WA21093 시험의 96주 이중 눈가림 기간에 통합 OCR 투여군에서 관찰된 비율과 비슷하고 통합 IFN 투여군에서 관찰된 0.249의 비율보다 더 낮았다.

### 6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서 (CTD 5.3.6)

- 해당사항 없음.

### 6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

RMS

- 오크렐리주맙은 WA21092 및 WA21093 시험에서 인터페론 베타-1a에 비해 제96주차에 ARR(연간 재발률)을 유의하고 일관되게 감소시켰다.
  - 두 시험은 일차 평가변수를 달성하였고, 오크렐리주맙 투여는 각각 WA21092 및 WA21093에서 인터페론 베타-1a에 비해 ARR에 있어 일관되고 통계적으로 유의한 46% 및 47% 감소를 초래하였다. 시험 자료를 통합했을 때 오크렐리주맙 투여는 ARR의 47% 감소를 초래하였다.
- 오크렐리주맙은 장애 진행 척도에 유의미한 영향을 보여주었다.
  - 오크렐리주맙은 개별 시험 결과뿐만 아니라, WA21092 및 WA21093 시험의 통합 집단에서 인터페론 베타-1a에 비해 12주 및 24주 CDP 위험을 일관되고 유의하게 감소시켰다.
  - 오크렐리주맙은 WA21092 시험의 개별 결과뿐만 아니라 WA21092 및 WA21093 시험의 통합 집단에서 인터페론 베타-1a에 비해 12주 및 24주 CDI 환자 비율을 유의하게 증가시켰지만, WA21093 시험에서 12주 CDI에 대해서는 유의한 영향을 미치지 않았다.
  - 오크렐리주맙은 WA21093 시험과 WA21092 및 WA21093 시험의 통합 집단에서 인터페론 베타-1a와 비교했을 때 베이스라인부터 제96주까지 MSFC 점수 변화를 유의하게 증가시켰지만, WA21092 시험에서 MSFC에 대해서는 유의한 영향을 미치지 않았다.

- 오크렐리주맙은 사전 계획된 모든 MRI 평가변수에서 MRI 질병 활성의 유의한 억제를 보여주었다.
  - 오크렐리주맙은 WA21092 및 WA21093 시험과 통합 집단에서 인터페론 베타-1a에 비해 제96주까지 T1 Gd-증강 병변 총수, 새로운 및/또는 확대된 T2 병변 수 및 새로운 T1 저신호강도 병변 총수를 일관되고 유의하게 감소시켰다.
  - 오크렐리주맙은 WA21092 및 WA21093 시험의 통합 집단에서 인터페론 베타-1a에 비해 제24주부터 제96주까지 전뇌 용적 손실 비율을 통계적으로 유의하게 감소시켰다. WA21092 및 WA20193 시험도 뇌 용적 손실 감소를 보고하였지만, WA21093 시험 결과는 통계적으로 유의하지 않았고 WA21092 시험 결과는 비확증적인 것으로 간주된다.

PPMS

- WA25046 시험에서 일차 유효성 평가변수인 최소 12주 동안 지속되는 확인된 장애 진행(CDP)에서 오크렐리주맙은 위약군에 비해 12주 CDP 위험의 24% 감소를 나타내어 유의하였다(위험비 0.76 [95% CI: 0.59, 0.98], p=0.0321).
- 이차 유효성 평가변수에서도 위약군에 비하여 오크렐리주맙 군에서 개선됨을 나타내는 일관된 결과가 관찰되었다.
  - 최소 24주 동안 지속되는 확인된 장애 진행(CDP): PPMS에 대한 WA25046 시험에서 최소 24주 동안 CDP 발생까지의 시간 분석은 오크렐리주맙 투여 시 위약에 비해 24주 CDP 위험의 25% 감소를 나타냄.
  - 시한에 따른 25피트 보행 변화: 오크렐리주맙 투여는 PPMS에 대한 WA25046 시험에서 위약에 비해 120주 동안 T25-FW 백분율 진행에 있어 29% 상대 감소를 나타냄.
  - MRI상 뇌 용적의 변화: PPMS 환자에 대한 WA25046 시험에서 오크렐리주맙 투여는 제24주부터 제120주까지 위약 대비 뇌 용적 손실 비율을 17.5% 감소시켰다.
  - MRI: T2 고신호강도 병변 용적 : PPMS 시험 WA25046에서 오크렐리주맙은 베이스라인부터 제120주까지 T2 고신호강도 병변의 총 용적을 3.4% 유의하게 감소시켰던 것에 비해, 위약 투여 환자에서 총 용적은 7.4% 감소하였다.
  - MRI: 새로운 및/또는 확대된 T2 병변 수 : WA25046 시험의 탐색적 분석에서, 오크렐리주맙 투여는 120주 동안 PPMS 집단에서 위약에 비해 스캔당 새로운 및/또는 확대된 T2 고신호강도 병변의 91.9% 상대 감소를 나타냈다.

### 6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 안전성

RMS

- RMS 환자 대상 3상 임상시험 2건 모두 이상사례를 경험한 환자 및 이상사례 건수는 인터페론군과 오크렐리주맙군 간에 유사하였다. 이상사례로 인해 중단한 환자는 인테페론 6.4%, 오크렐리주맙 3.2%였다. 중대한 이상사례(SAE)를 경험한 환자 비율은 인터페론 7.8%, 오크렐리주맙 6.9%였다.

주입관련반응으로 중단한 환자는 인테페론군에서 없었으며 오크렐리주맙군에서 6명이었다.

- 감염을 보고한 환자는 오크렐리주맙군에서 높게 보고되었으며 일부 악성종양 사례가 보고되었다.

PPMS

- PPMS 환자 대상 3상 임상시험에서 이상사례를 경험한 환자 비율은 위약군과 오크렐리주맙 군간 유

사하였다(위약군 90.0%, 오크렐리주맙 95.1%)
이상사례로 인해 중단한 환자 비율은 위약군 3.3%, 오크렐리주맙군 4.1%로 비슷하였으나 용량조절이나 중단을 초래한 이상사례는 오크렐리주맙에서 9.7%로 위약군 5.0%보다 높았다.
- 주입관련반응은 위약군 0.4%, 오크렐리주맙 1.2%로 오크렐리주맙에서 높았다. 감염을 보고한 환자는 위약군 69.9%, 오크렐리주맙 71.4%였으며 심각한 감염은 위약군 5.9%, 오크렐리주맙군 6.2%였다.

- 면역원성

오크렐리주맙 투여 환자의 약 1%(12/1311명)가 다발성 경화증 제3상 시험의 대조 투여기간 동안 투여 후 발생한 ADA에 대한 검사에서 양성이었다. 이 중 2명의 환자가 중화 항체(NAb) 검사에서 양성이었다. 이러한 환자 2명에서는 다른 오크렐리주맙 투여 환자에 비해 오크렐리주맙 농도가 감소해 있었고 B 세포 수치가 더 높았다. 이러한 환자에서 안전성 또는 유효성과 관련하여 명백한 실마리 정보는 없었다. 주입관련반응 또는 과민반응 같은 다른 관련 이상사례는 관찰되지 않았다.

## 6.6. 가교자료

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

## 6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 재발성 다발성 경화증 환자(RMS)를 대상으로 한 핵심 임상시험(WA21092 및 WA21093)에서 오크레부스주는 활성 대조약인 인터페론 베타-1a에 비하여 일차평가변수인 제96주차에 연간 재발률(ARR, annualized relapse rate)을 유의하고 일관되게 감소시켰음. 재발과 장애에 대한 오크레부스주의 효과는 다양한 2차 평가변수, 하위군 분석 및 민감도 분석에서 일관된 결과를 보임.
- 일차 진행형 다발성 경화증 환자(PPMS)를 대상으로 한 핵심 임상시험(WA25046)에서 오크레부스주는 위약군에 비해 일차 평가변수인 최소 12주 동안 지속되는 확인된 장애 진행(CDP, confirmed disability progression)의 위험을 24% 감소시켜 유의한 개선을 나타냈음.
- 안전성 측면에서 오크레부스주의 신청용량의 투여는 전반적으로 내약성이 양호하였으며 안전성 프로파일은 수용가능한 정도였음. 오크렐리주맙의 주요 안전성 문제는 주입 관련 반응, 감염, 면역글로불린 감소 등이었으며 해당 내용이 사용상의 주의사항에 반영되어 있음을 확인함.
- ADA 발생은 낮은 편(~1%)이었으며 안전성 및 유효성에 미치는 영향은 ADA 발생률이 낮아 평가할 수 없었음.
- 동 품목은 희귀의약품에 해당하여 규정에 따라 가교자료를 면제함.
- MA30143 단기주입 하위시험은 재발-완화형 다발성 경화증(RRMS) 환자에서 오크렐리주맙의 승인된 3.5시간 주입(즉, 기존 주입) 대비 단기 주입(2시간)의 안전성을 평가하였음. 주입관련반응(IRR)은 표준투여군과 짧은투여군 모두에서 가장 흔한 이상사례였음. 무작위배정 후 첫 번째 주입시 주입관련반응 발생률은 두 군간 유사하였음(표준투여군 23.1%, 짧은투여군 24.6%). 모든 투여에서 시험군간 주입관련반응 발생률은 유사하였다. 이 결과를 근거로 용법·용량에서 '환자가 이전에 이 약의 투여에서 중대한 주입 관련 반응(IRR)을 경험한 적이 없다면, 후속 투여 시에 더 짧은 주입시간(2시간)으로 투여할 수 있다.' 를 설정하였으며 타당함.
- 오크렐리주맙을 투여받은 RMS 환자에서 백신반응을 평가하기 위해 수행한 BN29739 임상시험결과,

오크렐리주맙을 투여받은 군에서 그렇지 않은 군보다 백신투여시 면역반응이 감소함을 확인하였으며 이에 따라 성인에서 이 약 투여 6주 전에 예방접종을 완료하도록 사용상의 주의사항에 반영하였음. 모체가 임신 중 이 약에 노출된 신생아 및 소아에서도 B세포가 고갈될 수 있으므로 B세포 수치 측정 후 예방접종을 하도록 하였으며 타당함.

## 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 : 2017.03.28
- 유럽 : 2018.01.08

## 8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 레비프프리필드주사와의 비교표 제출

## [붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

### □ 품목 개요

| | | | |
|---|---|---|---|
| **회사명** | (주)한국로슈 | 허가일 | 2024.05.13. |
| **제품명** | 오크레부스주(오크렐리주맙) | 위해성관리 계획 번호 (버전, 날짜) | v6.1.1 |
| **주성분 및 함량** | 1 바이알(10.0 밀리리터) 중 오크렐리주맙 300 밀리그램 | | |
| **효능·효과** | 1. 임상적 독립증후군, 재발 완화형 다발성 경화증 및 활성 이차 진행형 다발성 경화증을 포함한 성인의 재발형 다발성 경화증(RMS, relapsing forms of multiple sclerosis)의 치료<br><br>2. 성인의 일차 진행형 다발성 경화증(PPMS, primary progressive multiple sclerosis)의 치료 | | |

### □ 안전성 검토항목 및 조치계획

| 안전성 검토항목 | 의약품 감시계획 | 위해성 완화 조치방법 |
|---|---|---|
| **1. 중요한 규명된 위해성** | | |
| • 주입 관련 반응<br>• 감염<br>• 예방접종 반응 장애 | • 일반적 의약품 감시활동<br>• 추가적 의약품 감시활동 | • 첨부문서(안) |
| **2. 중요한 잠재적 위해성** | | |
| • 유방암을 포함한 악성 종양<br>• 진행 다초점 백색질 뇌증 | • 일반적 의약품 감시활동<br>• 추가적 의약품 감시활동 | • 첨부문서(안) |
| **3. 중요한 부족정보** | | |
| • 임신 및 수유 시 안전성 | • 일반적 의약품 감시활동<br>• 추가적 의약품 감시활동 | • 첨부문서(안) |

| | | |
|---|---|---|
| • 아보넥스, 베타페론, 코팍손 또는 레비프 이외의 면역억제/면역조절 | | |
| • 오크렐리주맙 치료의 장기 안전성 | • 일반적 의약품 감시활동<br>• 추가적 의약품 감시활동 | - |
| • 소아집단에서의 안전성 | • 일반적 의약품 감시활동 | • 첨부문서(안) |