의약품 품목변경허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2024.01.30.</td><td>접수번호</td><td>20240016152</td></tr>
<tr><td colspan="2">변경신청사항</td><td colspan="3">적응증 추가(시신경 척수염 범주 질환) 등</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">한국아스트라제네카(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">울토미리스주(라불리주맙)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">라불리주맙</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">용액주사제
1 바이알(30 밀리리터) 라불리주맙 300 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="3">기
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2020.05.21.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">성인 발작성 야간 혈색소뇨증, 성인 및 소아에서 비정형 용혈성 요독 증후군, 성인 전신 중증 근무력증</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">체중에 따라 초기용량(2400mg ~ 3000mg), 유지용량(3000mg ~ 3600mg), 정맥투여 (상세내용 생략)</td></tr>
<tr><td rowspan="5">변경
허가
사항</td><td>변경허가일자</td><td colspan="3">2024.07.11.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">미국(FDA) : 2018.12.21. 최초허가/ 2024.03.22. 시신경척수염범주질환 적응증 추가
유럽(EMA) : 2019.07.02.. 최초허가/ 2023.05.05. 시신경척수염범주질환 적응증 추가</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>바이오의약품정책과 바이오허가TF</td><td>허가담당자</td><td>박지혜 심사원, 도희정 연구관, 박현정 팀장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과
바이오의약품품질관리과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 전설희 주무관, 진미령 연구관, 김호정 과장
(RMP) 김성민 주무관, 김영림 연구관, 안광수 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>-</td><td>GMP
담당자</td><td>-</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 변경허가사항 (변경 항목만 작성)

○ 효능·효과

1. 성인의 발작성 야간 혈색소뇨증 (PNH : paroxysmal nocturnal hemoglobinuria)의 치료

2. 성인 및 소아에서 보체 매개성 혈전성 미세혈관병증(TMA)을 억제하기 위한 비정형 용혈성 요독 증후군(aHUS : atypical Hemolytic Uremic Syndrome) 의 치료

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

3. 성인에서 항아세틸콜린 수용체(AChR) 항체 양성인 전신 중증 근무력증(gMG: Generalized Myasthenia Gravis) 치료를 위한 표준 요법에 부가요법

4. 성인에서 항아쿠아포린-4(AQP-4) 항체 양성인 시신경 척수염 범주 질환(NMOSD : Neuromyelitis optica spectrum disorder)의 치료

○ 용법·용량

성인(18세 이상) 발작성 야간 혈색소뇨증, 비정형 용혈성 요독 증후군, 전신 중증 근무력증 또는 시신경 척수염 범주 질환 환자의 경우, 이 약은 환자의 체중에 따라 표 1의 용량 및 투여간격으로 정맥 내 점적 투여한다. 초기 용량 투여 2주 후부터 8주마다 한 번씩 유지 용량으로 투여한다.

표 1. 성인 환자에서 체중에 따른 이 약의 용량 및 투여간격

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

* 유지 용량은 초기 용량 투여 2주 후에 투여한다.

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

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

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

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

* 유지 용량은 초기 용량 투여 2주 후에 투여한다.

투여일정은 예정된 투여일의 ±7일까지(이 약의 첫 번째 유지 용량 제외) 때때로 변경될 수 있지만, 그 다음 투여는 원래 일정에 따라 투여해야 한다.

에쿨리주맙 제제에서 이 약으로 바꾸는 경우, 에쿨리주맙 제제 마지막 투여 2주 후에 이 약을 환자의 체중에 따라 표1 및 표2에서 정한 초기용량을 투여하고, 초기용량 이후 2주 후부터 8주마다 한 번씩 유지 용량으로 투여한다.

<혈장 교환 요법(PE(Plasma Exchange) 또는 PP(Plasmaphresis)) 또는 정맥면역글로불린(IVIg(Intravenous immunoglobulin)) 투여 이후 추가적 투여법>

PE, PP 또는 IVIg는 이 약의 혈청 수치를 감소시키는 것으로 나타났다. 해당 시술을 받는 경우 표 3에 따라 추가 용량 투여가 필요하다.

표 3. PE, PP 또는 IVIg 이후 이 약의 추가적 투여법

체중 범위(kg)	**최근 사용한 이 약의 용량(mg)**	**PE 또는 PP 후 이 약의 추가 투여 용량 (mg)**	**IVIg 후 이 약의 추가 투여 용량 (mg)**
40이상 60미만	2400	1200	600
	3000	1500	
60이상 100미	2700	1500	600

체중 범위(kg)	최근 사용한 이 약의 용량(mg)	PE 또는 PP 후 이 약의 추가 투여 용량 (mg)	IVIg 후 이 약의 추가 투여 용량 (mg)
만	3300	1800	
100이상	3000	1500	600
	3600	1800	
추가 투여 시점		PE 또는 PP 후 4시간 이내	IVIg 후 4시간 이내

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 중대한 수막구균 감염

작용 기전에 의해, 이 약의 사용은 수막구균 감염/패혈증 (*Neisseria meningitidis*)에 대한 환자의 감수성을 증가시킨다. 수막구균성 질환은 어느 혈청군에 의해서도 발생할 수 있다. 감염의 위험성을 낮추기 위하여, 이 약의 투여가 지연됨으로 인한 위험성이 수막구균 감염 발생의 위험성보다 큰 경우를 제외하고는 모든 환자들은 반드시 이 약의 투여를 시작하기 최소한 2주 전에 수막구균 예방접종을 해야만 한다. 수막구균 예방접종을 한 후 2주가 지나기 전에 이 약의 투여를 시작하는 환자는 예방접종 후 2주까지 적절한 예방적 항생요법 치료를 받아야 한다. 흔한 병원성 수막구균 혈청군을 예방하기 위하여 가능하다면 혈청군 A, C, Y, W135 및 B에 대한 백신이 권장된다. 환자들은 백신 사용을 위한 최신의 예방접종 지침에 따라 백신을 접종 혹은 재접종 받아야 한다. 만약 환자가 에쿨리주맙 제제를 투여하다가 이 약으로 바꾸는 경우, 의사는 최신의 예방접종 지침에 따라 수막구균 예방접종이 되었는지 확인해야 한다.

예방접종이 수막구균 감염을 막는데 충분하지 않을 수 있다. 적절한 항생제 사용에 대한 공식적인 지침 제공을 고려해야 한다. 이 약을 투여받은 환자에서 중대한 수막구균 감염/패혈증 사례가 보고된 바 있고, 다른 말단 보체 억제제로 치료받은 환자에서 중대하거나 치명적인 수막구균 감염/패혈증 사례가 보고되었다. 모든 환자에 대하여 수막구균 감염 및 패혈증의 초기 증상이 나타나는지 반드시 모니터링해야 하며, 감염이 의심되는 경우에는 즉시 평가하고, 적절한 항생제로 치료한다. 환자는 이러한 증상이나 징후에 대해 통보받아, 즉각적인 의학적 조치를 받을 수 있어야 한다. 의료진은 환자에게 환자용 정보 안내서 및 환자용 안전성 카드를 제공해야 한다.

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

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

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

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 기타 전신 감염
활성 전신감염이 있는 환자를 이 약으로 치료 시 주의해서 투여해야 한다. 이 약은 말단 보체 활성을 차단하므로 환자들은 감염, 특히 *Neisseria* 균 및 피낭성 세균(encapsulated bacteria) 감염에 대한 감수성이 증가할 수 있다.
이 약을 투여한 환자들에서 파종성 임균 감염을 포함하는 *N. meningitidis* 외의 Neisseria 종에 의한 중대한 감염이 보고되었다.
잠재적인 중대한 감염과 그 증상 및 징후에 대한 인식을 높이기 위하여 환자용 설명서를 제공해야 한다. 임질 예방에 관해 환자에게 조언해야 한다.
만 18세 미만의 환자는 헤모필루스 인플루엔자(*Haemophilus influenzae*) 및 폐렴구균 감염(pneumococcal infections)에 대해 백신 접종을 받아야하며, 해당 연령 그룹에 대한 국가 예방접종 권장 사항을 엄격히 준수해야 한다.

4. 약물이상반응

모든 임상시험에서 가장 흔한 약물이상반응(10% 이상)은 두통, 비인두염, 상기도감염, 설사이다. 임상시험 환자 중 가장 중대한 약물이상반응은 수막구균 감염이다.

임상시험 및 시판 후 보고에서 관찰된 약물이상반응은 표 1에 기재되었다. 매우 흔하게 (≥1/10) 흔하게 (≥1/100 ~ <1/10) 또는 때때로 (≥1/1,000 ~ <1/100)의 빈도로 보고된 이 약의 약물이상반응은 기관계 분류(system organ class) 및 우선 용어(preferred term)에 따라 기재하였다. 각 빈도군 내에서, 약물이상반응은 중증도가

감소하는 순서로 기재되었다.

표 1. 임상시험 및 시판 후 보고에서 발생한 약물이상반응

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

[a] 시판 후 경험에서 추정

[b] 수막구균 감염은 수막구균 감염, 수막구균 패혈증 그리고 수막구균성 뇌염을 포함한다

[c] 임균 감염은 파종성 임균 감염을 포함한다

[d] 과민증은 인과 관계가 있는 우선 용어 약물 과민증과 우선 용어 과민증을 통칭하는 용어다.

모든 임상시험에서 이 약으로 인한 가장 중대한 약물이상반응은 수막구균 감염이었고, 그 빈도는 때때로(0.5%) 발생했다. 이 약으로 치료받은 환자에서 수막구균 감염은 수막구균 패혈증으로 나타났다. 환자는 수막구균 패혈증의 증상이나 징후에 대해 통보받아, 즉각적인 의학적 조치를 받을 수 있어야 한다.

5. 일반적 주의

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

PNH 환자가 이 약의 투여를 중단하게 되는 경우, PNH 클론 크기 또는 헤모글로빈의 갑작스러운 감소와 동반된 LDH 증가로 나타나는 용혈의 징후 및 증상, 또는

피로, 헤모글로빈뇨증, 복통, 숨가쁨 (호흡곤란), 주요 혈관성 이상사례(혈전증 포함), 연하곤란 또는 발기부전과 같은 징후의 재발에 대해 면밀히 모니터링해야 한다. 이 약을 중단한 환자는 용혈 및 기타 반응을 추적하기 위해 최소 16주 동안 모니터링해야 한다. 중단 후에 LDH 증가를 포함하여, 용혈의 증상이나 징후가 나타나는 경우, 이 약의 치료 재개를 고려해야 한다.

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

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

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

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

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

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

또는

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

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

3) 전신 중증 근무력증(Generalized Myasthenia Gravis, 이하 gMG) 환자에서 투여 중단

gMG가 만성 질환이라는 점을 고려할 때, 이 약을 투여받다가 중단하는 경우 기저 질환 증상을 모니터링해야한다. 이 약 중단 후 gMG 증상이 보이는 경우, 이 약의 치료 재개를 고려해야 한다.

4) 시신경 척수염 범주 질환(Neuromyelitis optica spectrum disorder, 이하 NMOSD) 환자에서 투여 중단

NMOSD가 만성 질환이라는 점을 고려할 때, 이 약을 투여받다가 중단하는 경우 NMOSD 재발 증상을 모니터링해야한다. 이 약 중단 후 NMOSD 재발 증상이 보이는 경우, 이 약의 치료 재개를 고려해야 한다.

5) 주입 반응

이 약을 투여하는 동안 알레르기 또는 과민반응(아나필락시스 포함)을 유발하는 주입반응이 나타날 수 있다.

임상시험에서 주입 관련 반응은 흔했다(1.8%). 증상[예, 하부 등허리통증, 복통, 근육 연축, 혈압 강하, 혈압 상승, 오한, 사지 불편감, 약물 과민성(알레르기 반응), 미각이상(불쾌한 맛) 및 졸음]은 경미하거나 중등도이며 일시적이었다.

이러한 반응들로 인해 이 약의 중단이 요구되지 않았다. 주입반응 사례 중 심혈관계 불안정의 징후나 호흡기 손상이 발생할 경우, 이 약의 주입을 중단하고 적절한 지원 조치를 취해야 한다.

6) 면역원성

치료용 단백질로 치료하는 경우 면역 반응이 유도될 수 있다. PNH 환자 대상 시험 (N = 487), aHUS 환자 대상 시험 (N = 89), gMG 환자 대상 시험 (N = 86) 및 NMOSD 환자 대상 시험 (N = 58)에서 이 약 치료-관련 항약물항체가, 단 2건 (0.28%)만 보고되었다. 이 항약물항체는 본질적으로 일시적이고 저역가이며 임상적인 반응이나 이상사례들과 상관 관계가 없었다.

7) 나트륨 함량

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

6. 약물상호작용

약물상호작용에 대한 시험이 수행되지 않았다.

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

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임신 가능성이 있는 여성

임신 가능성이 있는 여성은 약물 투여 기간 중과 약물 투여 후 8개월까지 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

2) 임부

임신 중 노출에 대한 정보는 없다.

이 약을 이용한 비임상 생식독성시험은 수행되지 않았다. 마우스 대리 분자(BB5.1)를 이용하여 마우스에서 생식독성시험이 수행되었으며, 생식기관의 C5 차단 효과를 평가했다. 이 시험에서 특정시험물질과 관련한 생식독성은 확인되지 않았다. 인간 IgG는 인간의 태반 장벽을 통과하는 것으로 알려져 있으며, 따라서 이 약은 태아 순환에서 잠재적으로 말단 보체 억제를 유발할 수 있다.

동물시험 결과들은 생식독성 평가 면에서 충분하지 않다.

임신한 여성에서 이 약을 사용하는 것은 위험성과 유익성에 대한 평가를 하는 것이 고려된다.

3) 수유부

이 약이 모유로 분비되는지 여부는 알려져 있지 않다. 비임상시험 중 마우스에서 대리 분자 BB5.1을 이용하여 수행한 생식독성시험에서 수유를 통한 새끼에 대한 이 약의 유해한 효과는 없었다.

영아에 대한 위험은 배제할 수 없다.

많은 의약품과 면역글로불린들이 사람의 모유로 분비되고, 수유 중인 영아에서 잠재적인 중대한 이상사례 발생 위험성이 있으므로, 이 약 투여 중 그리고 투여 후 8개월까지는 수유를 중단해야 한다.

4) 생식능력

이 약을 이용한 생식능력에 대한 비임상시험은 수행되지 않았다.

마우스대리분자 (BB5.1)를 이용하여 마우스에서 실시한 비임상 생식독성시험에서, 이 약을 투여받은 암컷 또는 수컷의 생식능력에 대한 유해한 효과는 확인되지 않았다.

8. 소아에 대한 투여

소아 환자에서 PNH 치료를 위한 이 약의 사용은 1건의 소아 임상 연구(만 9세 ~ 만 17세 환자 13명)으로부터의 근거로 뒷받침된다. 소아 및 성인 환자에서 이 약의 PNH 치료에 대한 안전성 및 유효성은 유사한 것으로 보인다.

소아 환자에서 aHUS 치료를 위한 이 약의 사용은 1건의 소아 대상 임상시험(생후 10개월 ~ 만 17세 환자 14명)으로부터의 근거로 뒷받침된다. 소아 및 성인 환자에서 aHUS 치료에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 일관되게 나타난다.
소아 환자에서 gMG 혹은 NMOSD 치료를 위한 이 약의 사용은 연구된 바 없다.

9. 고령자에 대한 투여

만 65세 이상의 환자에서 용량 보정은 필요하지 않다. 이 약에 대한 투여 경험이 제한적이기는 하지만 고령자에게 이 약을 투여할 때 특별한 주의가 필요하다는 증거는 없다.
gMG 환자 대상 임상시험에서 고령자(만 65세 이상)과 젊은 환자(만 65세 미만) 사이에서 이 약의 전반적인 안전성에는 차이가 없는 것으로 보고되었다.

10. 신장 및 간 장애

간 장애에 미치는 영향을 평가하기 위한 시험은 수행되지 않았다. 그러나 약동학 자료에서 간장애 환자에서 용량 조절이 필요하지 않은 것으로 제안되었다.
신장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다.
aHUS 환자를 대상으로 한 이 약의 임상시험에는 다른 보체 매개성 TMA 질환이 있는 환자(신장애 환자, 일부는 투석을 받고 있었음)가 포함되었으며, 이러한 집단에서 용량 조절은 필요하지 않았다.

11. 운전 및 기계사용 능력에 미치는 영향

운전 및 기계사용에 미치는 영향에 대한 시험은 수행되지 않았다.

12. 과량투여

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

13. 적용상의 주의

<u>조제 및 투여</u>

이 약의 각 바이알은 일회용으로만 사용한다.
이 약의 최종 희석액 농도는 5 mg/mL가 되어야 한다.
무균적으로 조제해야 한다.

다음과 같이 이 약을 조제한다;
가. 개별 환자의 체중과 처방 용량에 따라 희석할 바이알의 숫자를 결정한다.

나. 희석 전에, 바이알의 용액을 육안으로 확인해야 한다; 용액은 이물질이나 침전물이 없어야 한다. 이물질이나 침전물이 있는 경우에는 사용하지 않는다.

다. 계산된 용량의 의약품을 적절한 개수의 바이알로부터 빼내고 염화나트륨 9 mg/mL(0.9%) 주사용액을 희석액으로 사용하여 주입 백에 희석한다. 다음 투여 참조표를 참고한다. 제품은 부드럽게 섞는다. 흔들어서는 안된다.

라. 희석 후에, 주입될 최종 용액의 농도는 5 mg/mL이다.

마. 조제된 용액은 조제된 후 바로 투여해야 한다. 급속 정맥 주사(IV push) 또는 일시 정맥주사(IV bolus)로 투여해서는 안된다. 최소 주입 시간에 대해 아래 투여 참조표를 참고한다. 주입 시 반드시 0.22 ㎛ 필터를 사용해야 한다.

바. 의약품을 희석 후 바로 사용하지 않을 경우에는, 예상 주입시간을 고려하여 2℃ - 8℃에서 24시간을 초과해서 보관해서는 안된다.

표 2. 초기 용량 투여 참조표

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

* aHUS 에만 적용

a 투약 시점의 체중

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

표 3. 유지 용량 투여 참조표

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

40이상 60미만	3000	300	300	600	140 (2.4)
60이상 100미만	3300	330	330	660	120 (2.0)
100이상	3600	360	360	720	132 (2.2)

* aHUS 에만 적용

a 투약 시점의 체중

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

표 4. PE, PP 또는 IVIg 이후 추가 투여 용량 참조표

체중 범위 (kg)[a]	추가 용량 (mg)	이 약의 부피 (mL)	희석 염화나트륨 부피[b] (mL)	총 부피 (mL)	최소 주입 시간 분(시간)
40이상 60미만	600	60	60	120	30 (0.5)
	1200	120	120	240	60 (1.0)
	1500	150	150	300	72 (1.2)
60이상 100미만	600	60	60	120	23 (0.4)
	1500	150	150	300	60 (1.0)
	1800	180	180	360	65 (1.1)
100이상	600	60	60	120	22 (0.4)
	1500	150	150	300	60 (1.0)
	1800	180	180	360	65 (1.1)

a 투약 시점의 체중

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

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

사용하지 않은 의약품은 관련 규정에 따라 폐기해야 한다.

14. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 이 약의 바이알은 차광하여 2-8℃의 냉장 상태로 보관한다. 사용 시점까지 원래의 포장에 그대로 보관한다. 포장에 기재된 유통기한이 지난 제품은 사용하지 않는다. 냉동하거나 흔들지 않는다.

2) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 주의한다.

4) 희석 후에는 즉시 의약품을 사용해야 한다. 그러나 희석 후 제품은 2° C-8° C에서 최대 24시간, 실온에서 최대 6시간까지 보관 가능하다. 실온 보관되었던 제품은 다시 냉장 보관해서는 안된다.

15. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보

라불리주맙은 높은 친화도로 보체 단백질 C5에 특이적으로 결합하여, C5a (염증 유발 아나필라톡신) 및 C5b (말단 보체 복합체 [C5b-9]의 생성 소단위)로의 분리를 억제하고 C5b-9의 생성을 방지하는 말단 보체 억제제이다.

이 약은 미생물의 옵소닌작용과 면역 복합체의 제거에 필수적인 보체 활성화 과정의 초기 과정을 억제한다.

2) 약력학적 정보

보체 억제제를 사용하지 않은 환자와 에쿨리주맙 제제 치료 경험이 있는 PNH 환자 모두에서 이 약의 투여 후, 혈청 내 유리 C5 (0.5 μg/mL 미만)의 즉각적이고 완전한 억제가 첫 번째 주입이 끝날 때 관찰되었으며, 전체 26주 치료 기간 동안 지속되었다(그림 1 및 그림 2).

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

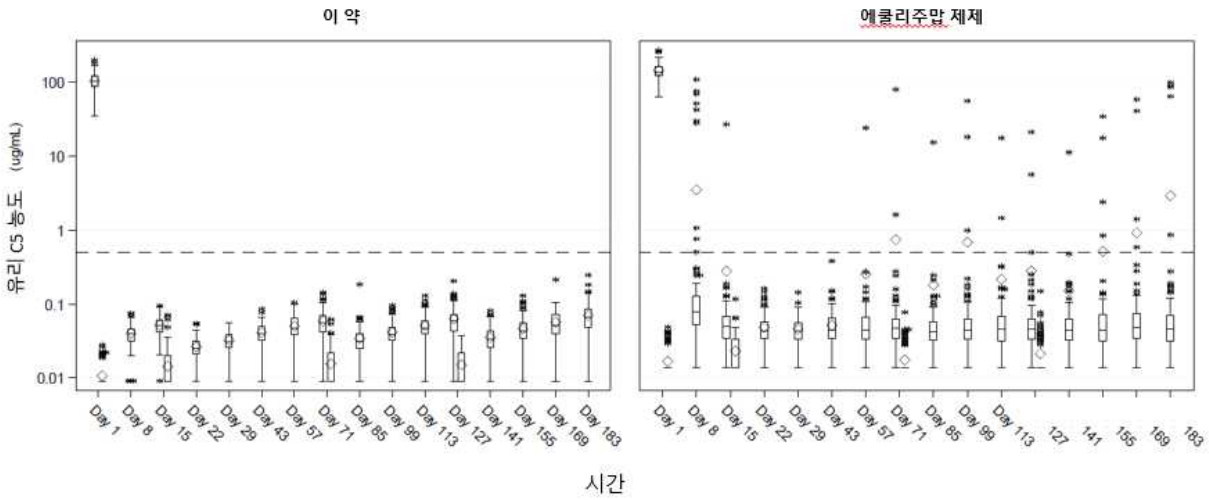
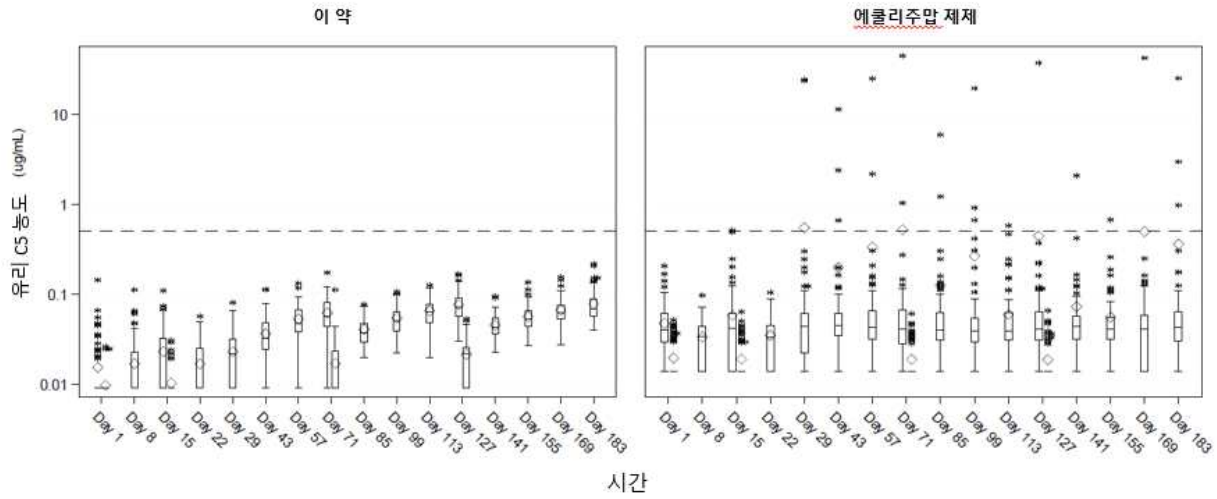


그림 2: 에쿨리주맙 치료 경험이 있는 환자에서 유리 C5 vs 시간 프로파일



aHUS를 가진 성인 및 소아 환자 그리고 gMG 혹은 NMOSD 성인 환자에서 이 약으로 치료 후 첫번째 주입이 끝날 때부터 1차치료 기간 내내 혈청 유리 C5의 즉각적이고 완전한 억제가 유지되었다.

PNH, aHUS, gMG 혹은 NMOSD 환자의 약리학적 반응의 범위와 지속기간은 이 약에 대해 노출 의존적이었다. < 0.5 μg / mL 미만의 유리 C5 수준은 혈관 내 최대 용혈조절 및 완전한 말단 보체 억제와 상관관계가 있었다.

3) 약동학적 정보

PNH 환자에 대한 2건의 대조 시험에서, 초기 용량 및 매 8주에 한 번 유지 용량 투여를 포함하는 이 약의 권장 체중-근거 용량 요법에서, 첫 투여 후 혈청 내 이 약의 항정 상태 치료 농도에 도달하였고 26주간의 투여 기간 동안 지속되었다.

약동학 집단 분석 결과 이 약의 약동학은 시험된 용량범위 (200~5400mg) 및 일정 (최대 매 12주 간격 투여)에 따라 용량 의존적이었다.

표 5. 보체 억제제 경험이 없는 PNH 환자 및 에쿨리주맙 제제-치료경험이 있는 PNH 환자에서 이 약의 약동학적 매개변수 평균± SD (%CV)

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

LD = 초기 용량; MD = 유지 용량

흡수

이 약은 정맥 투여를 통해 100% 생체이용률을 보인다. 최고 혈중농도 도달 시간

(t_{max})은 주입 종료 (EOI, End of Infusion) 또는 주입 종료 직후로 예상된다. 연구된 용량과 처방 범위에서 이 약은 용량 비례적이며 시간 선형성 약동학 (PK)을 보였다.

분포

체중-근거 용량 요법 연구 결과 PNH 성인 환자, aHUS 성인 및 소아 환자 그리고 gMG 혹은 NMOSD 성인 환자의 항정 상태에서의 평균 분포용적 (표준 편차 [SD])은 각각 5.35 (0.92) L, 5.22 (1.85) L, 5.74 (1.16) L 그리고 4.77(0.819) L이었다.

생체내 변환 및 배설

면역글로불린 감마 (IgG) 단일클론 항체로서, 이 약은 내인성 IgG와 동일한 방식으로 대사(이화 작용을 통해 작은 펩타이드와 아미노산으로 분해) 될 것으로 예상되며, 유사한 배설의 대상이 된다. 이 약에는 자연적으로 발생하는 아미노산만을 포함하며 알려진 활성 대사물은 없다. PNH 성인 환자, aHUS 성인 및 소아 환자 및 gMG 혹은 NMOSD 성인 환자에서의 말단 제거 반감기 및 이 약의 제거 평균 (SD) 값은 각각 49.7(8.9)일 및 0.08 (0.022) L/day, 51.8 (16.2)일 및 0.08 (0.04) L/day, 56.6 (8.36)일 및 0.08 (0.02) L/day 그리고 64.3 (11.0)일 및 0.05 (0.016) L/day이다.

특수 집단

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

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

4) 임상시험 정보

발작성 야간 혈색소뇨증(PNH)

PNH 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성을 평가하는 2건의 공개라벨, 무작위배정, 활성 대조, 비열등성 3상 시험이 수행되었다.

시험 1 : 보체 억제제 치료에 경험이 없으며, 활성 용혈을 보이는 PNH 환자 대상 시험

시험 2 : 과거 6개월 이상 에쿨리주맙 제제를 투여받은 후 임상적으로 안정적인

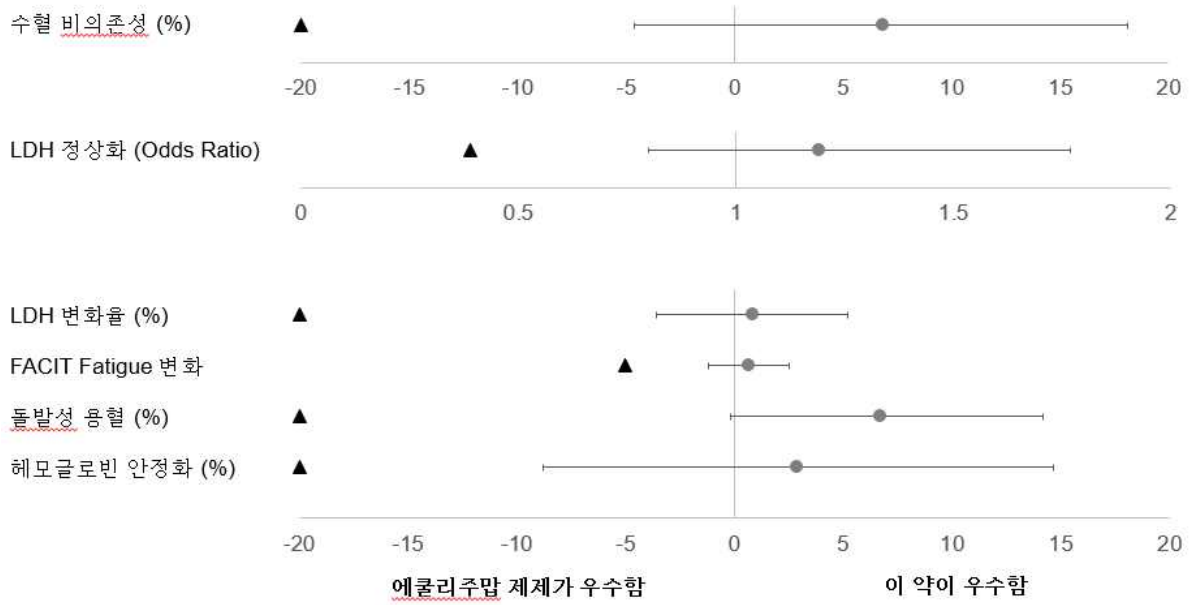
PNH 환자 대상 시험

이 약은 용법용량 항에 기술된 권장 투여량 (26주 동안 4회 투여)에 따라 투여되었으며, 에쿨리주맙은 시험이 진행되는 시점에 PNH의 표준 치료요법이었던, 허가된 솔리리스®(에쿨리주맙) 용법・용량에 따라 투여되었다.
환자는 이 약 또는 에쿨리주맙 제제로 치료를 시작하기 전이나 시작하는 시점에 수막구균 감염에 대해 예방접종을 받거나, 또는 예방접종 후 2주까지 적절한 항생제로 예방적 치료를 받았다.

<u>시험 1 : 보체-억제제 경험이 없는 PNH 환자 대상 시험</u>

보체-억제제 경험이 없는 환자 대상 시험은, 제26주, 다기관, 공개 라벨, 무작위배정, 활성 대조군, 비열등성, 3상 시험으로, 시험에 참여 이전에 보체 억제제 치료를 받은 적이 없는 246명의 환자에서 실시되었다.
PNH 병력은 이 약과 에쿨리주맙 군 간에 유사했다. 12개월 간 수혈 이력은 이 약과 에쿨리주맙 치료군 간에 유사했다. 두 투여군 모두에서 80% 이상의 환자가 시험 참여 전 12개월 이내에 수혈 이력이 있었다. 보체-억제제 경험이 없는 환자 집단의 대부분은 베이스라인에서 용혈성이 높았다; 등록된 환자 86.2%는 PNH에서 혈관 내 용혈의 직접적인 측정치인 LDH가 정상 상한 수치의 3배 이상 증가한 것으로 나타났다. 총 RBC 클론 크기의 중앙값은 33.75%였고, 지속적인 활성 용혈이 나타나는 환자와 일관되게 과립구 클론 크기는 92.55%로 크게 나타났다.
공동 일차 평가변수는 수혈 비의존성 및 LDH 수치의 정상화(LDH levels ≤ 1 × ULN(정상치 상한); LDH의 정상치 상한은 246 U/L)로 직접 측정되는 용혈이었다. 두 개의 공동 일차 평가변수는, 임상시험계획서의 특정 지침에 따른 pRBC 수혈 비의존성 및 제29일부터 제183일까지의 LDH 수치 정상화로서, 1차 목표를 달성하였으며, 이 약이 에쿨리주맙에 비해 비열등하다는 것이 통계적으로 유의미하다는 것을 보여주었다. 이 약은 또한 4개의 주요 이차 평가변수 모두에 대해 에쿨리주맙에 비해 통계적으로 유의미한 비열등성을 달성했다 (그림 3).

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



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

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

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

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

제183일까지의 헤모글로빈 안정화는 이 약을 투여받은 군에서 68.0%, 에쿨리주맙 군에서 64.5%의 환자에서 달성되었다. 치료군 간의 차이는 2.9% (95% CI : -8.80%, 14.64%)였다.

통계적으로 유의한 비열등성이 공동 일차 평가변수와 4가지 주요 이차 평가변수 모두에서 달성되었기 때문에, 돌발성 용혈 평가변수에 대해 미리 설정된 계층적 검사 순서에 따라 우월성을 평가하였다. 돌발성 용혈에 대한 치료의 차이 (p = 0.0558)는 우월성에 대해 사전에 명시된 임계치(p <0.05)에 도달하지 않았고, 더 이상의 검사는 시행되지 않았다. 돌발성 용혈의 발생률은 이 약을 투여받은 군 (5명 환자에서 5건)보다 에쿨리주맙 군 (13명 환자에서 15건)에서 2배 이상 높았다. 에쿨리주맙 군에서 관찰된 15건의 돌발성 용혈 중 7건은 0.5 μg/mL 초과하여 증가된 유리 C5와 관련이 있었다. 이 약을 투여받은 군의 환자 중에서는 유리 C5가 0.5 μg/mL를 초과하여 상승한 환자는 없었다.

시험 2 : 이전에 에쿨리주맙 제제로 치료받은 PNH 환자 대상 시험

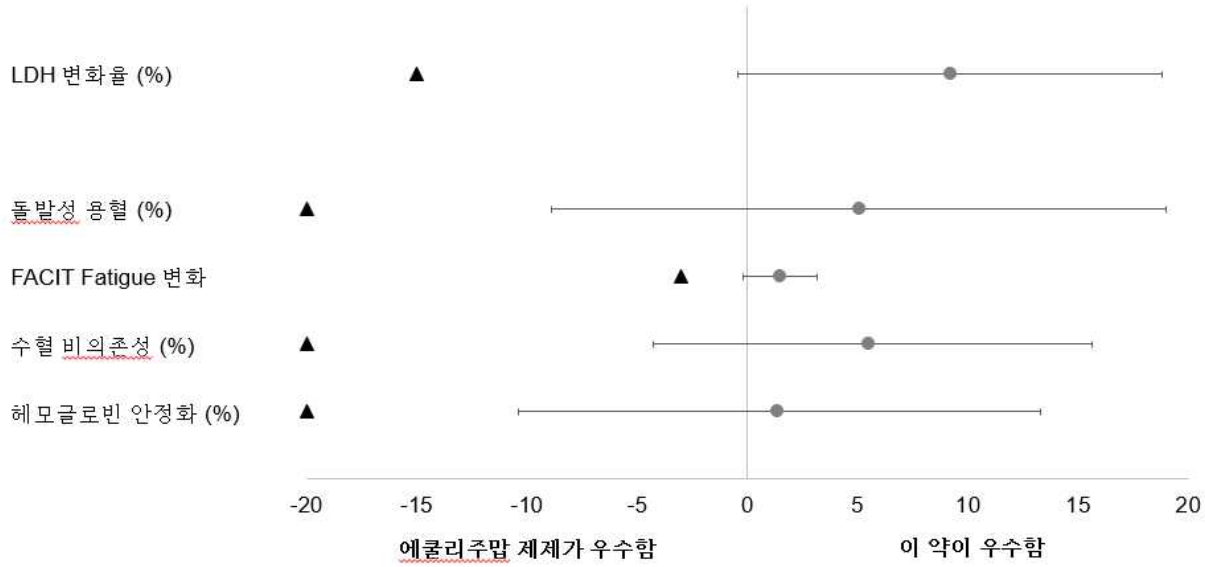
에쿨리주맙 제제-치료 경험자 대상 시험은, 제26주, 다기관, 공개 라벨, 무작위배정, 활성 대조군, 3상 시험으로 최소 6개월 이상 에쿨리주맙으로 치료 받은 후 임상적으로 안정적인 195명의 PNH 환자에서 실시되었다.

PNH 병력은 이 약과 에쿨리주맙 치료군 간에 유사했다. 12 개월 간 수혈 내역은 이 약과 에쿨리주맙 치료군 간에 유사했으며, 두 치료군에서 87% 이상의 환자가 시험 참여 전 12개월 이내에 수혈을 받지 않았다. 시험 참여기준에 따라, 모든 환자는 베이스라인에서 용혈을 조절하였다; 이는 지속적으로 에쿨리주맙 치료를 받고 있는 군과 동일하다. 평균 총 PNH RBC 클론 크기는 60.05%였고 평균 PNH 과립구 클론 크기는 83.30%이었으며, 평균 총 PNH 단핵구 클론 크기는 85.86%였다.

일차 평가변수는 베이스라인으로부터 LDH의 비율 변화로 측정된 용혈이었다. 이차 평가변수에는 돌발성 용혈, 삶의 질 (FACIT-Fatigue), 수혈 비의존성 (TA) 및 헤모글로빈 안정화 환자 비율이 포함된다.

에쿨리주맙 제제-치료 경험자 대상 시험에서 베이스라인에서 제183일까지 일차 평가변수인, LDH 변화율(%)이 일차 목표를 충족시켰으며 이 약이 에쿨리주맙과 비교하여 통계적으로 유의미한 비열등성을 보였다. 이 약은 또한 4개의 주요 이차 평가변수 모두에 대해 에쿨리주맙에 비해 통계적으로 유의미한 비열등성을 달성했다. 일차변수와 모든 주요 이차 평가변수 모두에서 이 약이 우수했다 (그림 4).

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



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

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

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

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

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

통계적으로 유의한 비열등성이 일차 평가변수와 4가지 주요 이차 평가변수 모두에서 달성되었기 때문에 LDH의 베이스라인으로부터 변화율에 대해 사전에 명시된 계층적 검사 순서에 따라 우월성 평가를 계속하였다. 우월성에 대한 치료 차이에

대한 평가는 우월성에 대해 사전에 명시된 유의 수준(p <0.05)에 도달하지 않은 p-값=0.0583을 보였고, 따라서 계층 구조에서 추가적인 검사는 시행되지 않았다.
전반적으로, 보체-억제제 치료 경험이 없거나 에쿨리주맙 치료 경험이 있는 환자 모두에서 이 약으로 치료하는 것은 C5 조절을 더 잘함으로서 전반적인 돌발성 용혈의 위험 감소 및 약동학-관련 돌발성 용혈 위험을 제거하는데 임상적으로 의미 있는 유익성이 있었다.

성인 PNH 환자에서 이 약의 장기 유효성 및 안전성 자료

장기간의 안전성 및 유효성 데이터는 임상 1b상/2상(n = 39) 시험들(ALXN1210 PNH 103 및 ALXN1210 PNH 201)에서 이 약으로 초기에 치료받고, 연장 연구 기간에 계속해서 치료받은 PNH 환자들로부터 확보하였다. 평균 LDH 값, 수혈 비의존성, 평균 헤모글로빈 값으로 확인된 바와 같이 2년 이상 모든 PNH 측정치에서 이 약의 지속적인 효과가 입증되었고, 안전성 프로파일이 임상 3상 시험(ALXN1210-PNH-301 및 ALXN1210-PNH-302)의 결과와 일치함이 입증되었다.

비정형 용혈성 요독 증후군(aHUS)

aHUS 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 2건의 공개, 단일군, 제3상 시험에서 평가되었다. 시험 ALXN1210-aHUS-311에는 성인 aHUS 환자가 등록되었다. 시험 ALXN1210-aHUS-312에는 소아 aHUS 환자가 등록되었다.

시험 1: 성인 aHUS 환자 대상 시험

이 성인 대상 시험은 시험에 등록되기 전 보체 억제제 투여 경험이 없는 환자를 대상으로 수행된 다기관, 단일군, 제3상 시험이었다. 이 시험은 26주의 초기 평가 기간(Initial Evaluation Period)으로 이루어졌으며 환자들은 최대 4.5년 동안의 연장 기간 참여가 허용되었다.

문서로 기록된 TMA가 있는 총 58명의 환자가 등록되었다. 등록 기준에서 thrombospondin 1형 모티프를 갖는 금속분해효소 및 disintegrin, member 13(ADAMTS13) 결핍, Shiga 독소 대장균 관련 용혈성 요독 증후군(STEC HUS) 및 코발라민 C 대사에서의 유전적 결함으로 인한 TMA를 보이는 환자는 제외되었다. 2명의 환자가 Shiga 독소 대장균 관련 용혈성 요독 증후군(STEC-HUS)의 확진으로 인해 전체 분석대상군에서 제외되었다. 따라서 이러한 모집단에서 이 약의 사용에 대한 정보는 없다. 환자 대부분이 베이스라인 시점에 신장 외 aHUS 징후 또는 증상이 있었다. 베이스라인에서, 환자의 71.4%(n = 41)가 만성 신장질환(CKD) 5기였다.

일차 평가변수는 26주 초기 평가 기간 동안에 혈액학적 매개변수(혈소판 수 및 LDH)의 정상화 및 베이스라인 대비 혈청 크레아티닌의 ≥ 25% 개선으로 정의되는 완전 TMA 반응이었다. 환자들은 최소 4주(28일) 간격으로 얻은 별도의 2회 평가 및 그 사이의 임의 측정에서 각 완전 TMA 반응 기준을 충족해야 했다. 환자가 투석 중이었던 동안 얻은 모든 혈청 크레아티닌 값은 모든 분석에서 제외되었다. 환자가 베이스라인 시점에 투석 중인 경우, 베이스라인 값으로 사용할 첫 번째 유효 크레아티닌 값은 투석 후 ≥ 6일의 첫 번째 측정 값이다. 환자가 전체 26주의 초기 평가 기간 동안 투석을 받는 경우, 베이스라인 크레아티닌 값을 계산하지 않는다.

이차 평가변수에는 완전 TMA 반응까지의 시간, 시간 경과에 따른 완전 TMA 반응 상태, 투석 요건, 추정 사구체여과율(eGFR)로 평가한 CKD 병기, 헤모글로빈 반응 및 삶의 질(QoL)에서의 베이스라인 대비 변화가 포함되었다.

완전 TMA 반응은 표 6에 제시된 바와 같이 26주의 초기 평가 기간 동안 환자 56명 중 30명(53.6%)에서 관찰되었다.

표 6. 26주 초기 평가 기간 동안 완전 TMA 반응 및 완전 TMA 반응 요소 분석 (ALXN1210 aHUS 311)

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

a 비율에 대한 95% CI는 연속성에 대해 교정한 무증상 Gaussian 근사법에 기초하였다.

약어: CI = confidence interval(신뢰구간); LDH = lactate dehydrogenase(젖산 탈수소효소); TMA = thrombotic microangiopathy(혈전성 미세혈관병증).

추가로 4명의 환자는 26주의 초기 평가 기간 이후 완전 TMA 반응이 확인되었다(169일, 302일, 401일 및 407일째에 완전 TMA 반응이 발생함). 전체적인 완전 TMA 반응 결과는 56명의 환자 중 34명에서 나타났다 (60.7%; 95% CI: 47.0%, 74.4%). 혈소판 수 정상화의 경우 48명(85.7%; 95% CI: 75.7%, 95.8%), LDH 정상화의 경우 47명(83.9%; 95% CI: 73.4%, 94.4%), 신장 기능 개선의 경우 35명(62.5%; 95% CI: 48.9%, 76.1%)으로 개별 요소 반응이 증가하였다.

완전 TMA 반응은 중위 시간 86일(7~169일)에 도달되었다. 평균 혈소판 수 증가는 라불리주맙을 시작한 직후에 빠르게 관찰되어 베이스라인 시점 118.52 × 10^9/L에서 제8일에 240.34 ×10^9/L로 증가되었으며, 초기 평가 기간(26주)의 모든 후속 방문에서 227 × 10^9/L이 넘는 값이 유지되었다. 이와 유사하게, 평균 LDH 값은 투여 첫 2개월 동안 베이스라인 대비 감소했으며 초기 평가 기간(26주) 기간 동안 지속되었다. 표 7은 시험 ALXN1210-aHUS-311에 대한 이차 유효성 결과를 요약한 것이다.

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

표 7. 시험 ALXN1210-aHUS-311에 대한 이차 유효성 결과

매개변수	시험 ALXN1210-aHUS-311 (N = 56)	
혈액학적 TMA 매개변수, 제183일	절대값(n=48)	베이스라인 대비 변화 (n=48)
혈소판(10^9/L) 혈액		
평균(SD)	237.96 (73.528)	114.79 (105.568)
중앙값	232.00	125.00
LDH (U/L) 혈청		
평균(SD)	194.46 (58.099)	-519.83 (572.467)
중앙값	176.50	-310.75
초기 평가 기간 동안 확증적 결과를 갖는 베이스라인 대비 헤모글로빈의 ≥ 20 g/L 증가		
n/N	40/56	
비율(95% CI)**	0.714 (0.587, 0.842)	
베이스라인 대비 CKD 병기 변화, 제183일		
개선		
n/m	32/47	
비율(95% CI)**	0.681 (0.529, 0.809)	
악화***		
n/m	2/13	
비율(95% CI)*	0.154 (0.019, 0.454)	

eGFR (mL/min/1.73 m^2), 제183일 평균(SD) 중앙값	절대값(n=48) 51.83 (39.162) 40.00	베이스라인 대비 변화 (n=47) 34.80 (35.454) 29.00
FACIT-피로 점수, 베이스라인 대비 >3점 개선, 제183일 n/m 비율(95% CI)*	37/44 0.841 (0.699, 0.934)	

주: m: 제183일 방문에서 이용 가능한 환자 수. 만성 신장 질환(CKD) 병기는 국립신장재단 만성 신장질환 병기(National Kidney Foundation Chronic Kidney Disease Stage)에 기초하여 분류하였다. 5기는 최악의 범주로 간주되며 1기는 최선의 범주로 간주된다. 베이스라인은 요법을 시작하기 전 이용 가능한 마지막 eGFR에 기초하여 도출하였다. 개선: 베이스라인 시점의 CKD 병기 대비. 개선: 베이스라인 시점에 1기인 경우는 개선될 수 없으므로 제외하였다. *95% 신뢰구간(95% CI)은 Clopper-Pearson 방법을 사용한 정확한 신뢰 한계를 기준으로 한다. **비율에 대한 95% 신뢰구간(95% CI)은 연속성에 대해 보정한 무증상 Gaussian 근사법에 기초한다. ***베이스라인 시점에 5기인 환자는 더 이상 악화될 수 없으므로 제외하였다.
약어: eGFR = estimated glomerular filtration rate(추정 사구체여과율); FACIT = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy(만성 질병 요법의 기능적 평가); LDH = lactate dehydrogenase(젖산 탈수소효소); TMA = thrombotic microangiopathy (혈전성 미세혈관병증).

투여 26주 후 이 약 및 에쿨리주맙을 사용한 시험의 유효성 결과에서 관찰 가능한 임상적으로 의미있는 차이는 없었다.

<u>시험 2: 소아 aHUS 환자 대상 시험 (ALXN1210 aHUS 312)</u>
이 시험은 소아 환자를 대상으로 수행된 26주의 진행 중인 다기관, 단일군, 제3상 시험이다.

보체 매개성 TMA 진단이 문서로 확인된 총 21명의 에쿨리주맙 투여 경험이 없는 환자가 등록되었고, 그 중 18명이 전체 분석 세트에 포함되었다. 등록 기준에서 ADAMTS13 결핍, STEC-HUS, 코발라민 C 대사에서의 유전적 결함으로 인한 인한 TMA를 보이는 환자는 제외되었다. 따라서 이러한 모집단에서 라불리주맙의 사용에 대한 정보는 없다. 두 명의 환자에게 초회 용량이 투여되고, 한 명의 환자에게 2회 용량이 투여되었으나, 보체 매개성 TMA가 확인되지 않아 이후 중단하고 전체 분석 대상군에서 제외하였다.
최초 투여 시점에서 평균 연령은 6.4세였다. 베이스라인 시점의 전체 평균 체중은 22.2 kg였다. 환자의 대부분이 베이스라인 체중 범주 ≥ 10~< 20 kg에 속했다. 환자

대부분(72.2%)이 베이스라인 시점 투여 전 신장 외 징후(심혈관, 폐, 중추 신경계, 위장, 피부, 골격근) 또는 aHUS의 증상이 있었다. 베이스라인에서, 환자의 33.3%(n = 6)가 CKD 5기였다.

보체 매개성 TMA 진단이 문서로 확인된 총 10명의 에쿨리주맙에서 이 약으로 전환한 환자가 등록되었다. 환자는 등록 전에 에쿨리주맙에 대한 임상적 반응을 보여야 했다.

일차 평가변수는 26주 초기 평가 기간 동안에 혈액학적 매개변수(혈소판 수 및 LDH)의 정상화 및 베이스라인 대비 혈청 크레아티닌의 ≥ 25% 개선으로 정의되는 완전 TMA 반응이었다. 환자들은 최소 4주(28일) 간격으로 얻은 별도의 2회 평가 및 그 사이의 임의 측정에서 모든 완전 TMA 반응 기준을 충족해야 했다. 이차 평가변수에는 완전 TMA 반응까지의 시간, 시간 경과에 따른 TMA 반응 상태, 투석 요건, 추정 사구체여과율(eGFR)로 평가한 CKD 병기, 헤모글로빈 반응 및 삶의 질(QoL)에서의 베이스라인 대비 변화가 포함되었다.

완전 TMA 반응은 표 8에 제시된 바와 같이 26주의 초기 평가 기간 동안 투여 경험이 없는 환자 18명 중 14명(77.8%)에서 관찰되었다.

표 8. 26주 초기 평가 기간 동안 완전 TMA 반응 및 완전 TMA 반응 요소 분석 (ALXN1210 aHUS 312)

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

주: 환자 1명은 라불리주맙의 2회 투여 후 시험 참여를 중지했다.

a 비율에 대한 95% CI는 연속성에 대해 교정한 무증상 Gaussian 근사법에 기초하였다.

약어: CI = confidence interval(신뢰구간); LDH = lactate dehydrogenase(젖산 탈수소효소); TMA = thrombotic microangiopathy(혈전성 미세혈관병증).

초기 평가 기간 중 완전 TMA 반응은 중위 시간 30일(15~97일)에 도달되었다. 완전 TMA 반응을 보인 모든 환자에서 초기 평가 기간 동안 반응이 유지되었으며 신장

기능에서 지속적인 개선이 관찰되었다. 평균 혈소판 수 증가는 라불리주맙을 시작한 직후에 빠르게 관찰되어 베이스라인 시점 60.50 × 10^9/L에서 제8일에 296.67 × 10^9/L로 증가되었으며, 초기 평가 기간(26주)의 모든 후속 방문에서 296 × 10^9/L이 넘는 값이 유지되었다.

추가로 3명의 환자는 26주의 초기 평가 기간 이후 완전 TMA 반응이 확인되었다 (291일, 297일 및 353일째에 완전 TMA 반응이 발생함). 따라서, 18명의 소아 환자 중 17명 (94.4%)이 완전 TMA 반응을 보였다 (95% CI: 72.7%, 99.9%). 혈소판 수 정상화, LDH 정상화, 신장 기능 개선 각각의 경우 18명 중 17명(94.4%; 95% CI: 72.7%, 99.9%)으로 개별 요소 반응이 증가하였다.
표 9은 시험 ALXN1210-aHUS-312에 대한 이차 유효성 결과를 요약한 것이다.
시험 등록 시 투석이 필요했던 환자 6명 모두 투석을 중단할 수 있었다. 그 중 5명은 제43일까지 이미 중단하였다. 시험 중 투석을 시작한 환자는 없었다. 환자 모집단의 대부분(15/17)이 제183일까지 CKD 병기가 1기 이상 개선되었다. 환자 14명은 2기 이상의 개선을 보였다. 환자들은 또한 건강 관련 QoL 개선을 보고했다.

표 9. 시험 ALXN1210-aHUS-312에 대한 이차 유효성 결과

매개변수	시험 ALXN1210-aHUS-312 (N=18)	
혈액학적 TMA 매개변수, 제183일	관찰값(n=17)	베이스라인 대비 변화 (n=17)
혈소판(10^9/L) 혈액	304.94 (75.711)	
평균(SD)	318.00	245.59 (91.827)
중앙값		247.00
LDH (U/L) 혈청	262.41 (59.995)	
평균(SD)	247.00	-2044.13 (1328.059)
중앙값		-1851.50
초기 평가 기간 동안 확증적 결과를 갖는 베이스라인 대비 헤모글로빈의 ≥ 20 g/L 증가		
n/N	16/18	
비율(95% CI)*	0.889 (0.653, 0.986)	
베이스라인 대비 CKD 병기 변화, 제183일		
개선[a]		

n/m	15/17	
비율(95% CI)*	0.882 (0.636, 0.985)	
악화[b]		
n/m	0/11	
비율(95% CI)*	0.000 (0.000, 0.285)	
eGFR (mL/min/1.73 m^2), 제183일	관찰값(n=17)	베이스라인 대비 변화 (n=17)
평균(SD)	108.5 (56.87)	85.4 (54.33)
중앙값	108.0	80.0
FACIT-피로 점수, 제183일	관찰값(n=9)	베이스라인 대비 변화 (n=9)
평균(SD)	48.22 (5.848)	16.78 (14.704)
중앙값	52.00	10.00

주: m: 제183일 방문에서 이용 가능한 환자 수. 만성 신장 질환(CKD) 병기는 국립신장재단 만성 신장질환 병기(National Kidney Foundation Chronic Kidney Disease Stage)에 기초하여 분류하였다. 5기는 최악의 범주로 간주되며 1기는 최선의 범주로 간주된다. 베이스라인은 요법을 시작하기 전 이용 가능한 마지막 eGFR에 기초하여 도출하였다. 개선: 베이스라인 시점의 CKD 병기 대비. 악화: 베이스라인 시점에 1기인 경우는 개선될 수 없으므로 제외하였다. *95% 신뢰구간(95% CI)은 Clopper Pearson 방법을 사용한 정확한 신뢰 한계를 기준으로 한다. **비율에 대한 95% 신뢰구간(95% CI)은 연속성에 대해 보정한 무증상 Gaussian 근사법에 기초한다. ***베이스라인 시점에 5기인 환자는 더 이상 악화될 수 없으므로 제외하였다.
약어: eGFR = estimated glomerular filtration rate(추정 사구체여과율); FACIT = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy(만성 질병 요법의 기능적 평가); LDH = lactate dehydrogenase(젖산 탈수소효소); TMA = thrombotic microangiopathy (혈전성 미세혈관병증).

aHUS를 포함한 보체 매개성 TMA 치료를 위한 이 약의 유효성은 소아 및 성인 환자에서 유사하다. 투여 26주 후 이 약 및 에쿨리주맙(C10-003)을 사용한 시험의 유효성 결과에서 관찰 가능한 임상적으로 의미있는 차이는 없었다.

에쿨리주맙 투여 경험이 있는 환자에서, 이 약으로의 전환은 안정적인 혈액학적 파라미터 및 신장 파라미터로 입증된 바와 같이 질병 조절을 유지하였고, 안전성에 명백한 영향을 주지 않았다.

<u>전신 중증 근무력증(gMG)</u>

성인 gMG 환자에 대한 이 약의 유효성 및 안전성을 입증하기 위해 설계된 제3상, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 다기관 시험(ALXN1210 MG 306)에서 평가되었다. 이 연구에 참여하는 환자는 26주 이후 이 약을 투여받는 공개 연장(OLE) 기간에 들어갔다.

Myasthenia Gravis Foundation of America clinical classification (MGFA) class II - IV로, 중증 근무력증-일상생활 수행능력 (Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living, MG-ADL) 점수가 6점 이상, 혈청학적 검사에서 항아세틸콜린 항체 양성 중증 근무력증 환자(최소 6개월 동안 진단됨)가 무작위로 이 약(N=86) 또는 위약(N=89)에 등록되었다. 면역억제 요법(IST)(코르티코스테로이드, 아자티오프린, 시클로포스파미드, 시클로스포린, 메토트렉세이트, 마이코페놀레이트 모페틸 또는 타크롤리무스)을 투여받는 환자는 연구 과정 내내 치료를 계속하도록 허용되었다. 또한 환자는 시험 프로토콜에 정의된 대로 임상 악화를 경험한 경우 구제 요법(고용량 코르티코스테로이드, PE/PP 또는 IVIg 포함)이 허용되었다.

일차 평가변수는 베이스라인 대비 26주까지의 MG-ADL 점수(gMG 환자에서 영향을 받는 관련 기능 활동을 측정하는 검증된 환자 평가 변수) 변화이다.

이차 평가변수 또한 베이스라인 대비 26주 까지 변화로, QMG 점수 (Quantitative Myasthenia Gravis, gMG에서 담당의사가 보고하는 근력 약화 평가 평가 변수), QMG 및 MG-ADL 총점에서 각각 적어도 5점 및 3점의 개선을 보인 환자의 비율, 삶의 질 변화를 평가하였다.

이 약은 일차 평가변수에서 위약 대비 통계적으로 유의한 베이스라인 대비 제 26주까지 MG-ADL 총 점수 변화를 입증했다. 일차 및 이차 평가변수 결과는 표 10에서 확인할 수 있다.

MG-ADL에 대한 이 약의 치료 효과는 빠르게 제1주차부터 효과가 입증되어 (p=0.0265) 제26주까지 지속되었다. 이 약의 유효성은 미리 명시된 하위군(성별, 연령, 체중, 지리적 분류, 베이스라인에서 IST 사용, 그리고 MGFA 분류) 전반에 걸쳐 일관되었다.

표 10. ALXN1210-MG-306 시험 일차 및 이차 유효성 평가 변수 결과

26주차 평가변수	위약 대조군(N=89) LS 평균 (SEM)	라불리주맙(N=86) LS 평균 (SEM)	통계 비교	치료 효과 (95% CI)	p-값 (Using Mixed-Effect Repeated Measures)
MG-ADL	-1.4 (0.37)	-3.1 (0.38)	베이스라인	-1.6 (-2.6,	0.0009

			대비 변화	-0.7)	
QMG	-0.8 (0.45)	-2.8 (0.46)	베이스라인 대비 변화	-2.0 (-3.2, -0.8)	0.0009
QMG ≥ 5-점 개선	11.3%*	30.0%*	Odds ratio	3.4 (1.4, 7.8)	0.0052
MG-QoL15r	-1.6 (0.70)	-3.3 (0.71)	베이스라인 대비 변화	-1.7 (-3.4, 0.1)	0.0636
Neuro-QoL Fatigue	-4.8 (1.87)	-7.0 (1.92)	베이스라인 대비 변화	-2.2 (-6.9, 2.6)	0.3734**
MG-ADL ≥ 3-점 개선	34.1%*	56.7%*	Odds ratio	2.5 (1.3, 4.8)	0.0049**

*QMG ≥ 5-점과 MG-ADL ≥ 3-점 개선의 경우 각 치료 내에서 조정된 백분율이 표시된다.

** 평가변수는 통계적 유의성에 대해 공식적으로 시험되지 않았으며, 공칭 p-값이 보고되었다.

약어: CI = confidence interval(신뢰구간); LS = least squares(최소 제곱법); MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-QoL15r = Revised Myasthenia Gravis Quality of Life 15 item scale; Neuro-QoL-fatigue = Neurological Quality of Life Fatigue; QMG = Quantitative Myasthenia Gravis; SEM = standard error of mean(표준 오차)

높은 반응(4, 5, 6, 7 또는 8 점 이상의 MG-ADL 개선 그리고 6, 7, 8, 9, 또는 10 점 이상의 QMG 개선)을 보인 임상 반응자 비율은 위약 대비 라불리주맙군에서 일관적으로 더 컸다

이 약으로 치료받은 환자에서 모든 MG-ADL 하위 부분 점수와 QMG의 안구, 연수 및 사지 부분 점수에서 개선되었다.

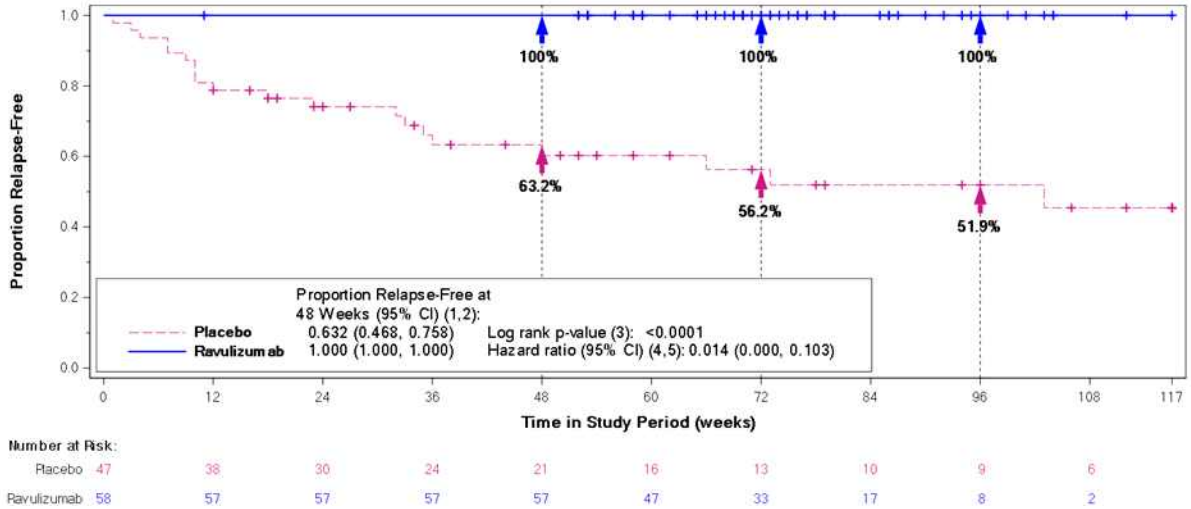
시신경 척수염 범주 질환(NMOSD)

항 AQP4 항체 양성인 성인 NMOSD 환자를 대상으로 한 이 약의 유효성과 안전성은 이 약의 위약 대비 우월성을 입증하기 위해 시험 ECU-NMO-301(NMOSD 환자에서 위약 대 에쿨리주맙)의 위약군을 사용한 오픈 라벨, 다기관 연구로 설계된 시험 ALXN1210-NMO-307에서 평가되었다. 시험 ALXN1210-NMO-307에 참여한 환자들은 마지막으로 등록된 환자가 52주간의 임상시험을 완료(또는 그 이전에 중단)한 후 종료된 1차 치료 기간에 이 약을 정맥 투여했으며, 임상시험 기간의 중앙값은 73.5주(최소 13.7주, 최대 117.7주)였다. 이후 환자들은 장기 연장 기간에 진입할 수 있었으

며, 이 기간 동안 모든 환자들은 최대 2년 동안 이 약을 계속 투여받았다.
시험 ALXN1210-NMO-307에는 항 AQP4 항체에 대한 혈청학적 검사에서 양성 반응을 보였고, 스크리닝 기간 이전 12개월 동안 최소 1회의 재발이 있었으며, 확장 장애 상태 척도(EDSS) 점수가 7점 이하인 58명의 성인 NMOSD 환자가 등록되었다. 면역억제요법으로 치료받은 적이 없어도 등록될 수 있었으며, 다만 일부 면역억제요법(예: 코르티코스테로이드, 아자티오프린, 마이코페놀레이트 모페틸, 타크롤리무스)를 투여 중인 환자는 연구 106주차에 도달할 때까지 안정적인 투약이 요구되는 가운데 치료를 계속할 수 있도록 허용되었다. 이 시점에서 시험자의 재량에 따라 변경이 이루어질 수 있었다. 또한, 연구 기간 중 환자가 재발을 경험한 경우 재발 치료를 위한 급성 요법(고용량 코르티코스테로이드, PE/PP, IVIg 포함)이 허용되었다.
총 56명(96.6%)의 환자가 시험 ALXN1210-NMO-307의 1차 치료 기간을 완료했다. 환자의 인구통계학적 특성은 두 치료군 간에 균형을 이루었다(연령[라불리주맙군 46.0세 중앙값, 위약군 44.0세 중앙값], 성별[라불리주맙군 89.7% 여성, 위약군 89.4% 여성], NMOSD 초기 임상 발현 연령[라불리주맙군 42.5세 중앙값, 범위 16~73세, 위약군 38.0세 중앙값, 범위 12~73세 등). 두 그룹의 기저 질환 특성은 전체 NMOSD 환자군을 대표하는 장애를 가진 환자군을 나타냈다.

시험 ALXN1210-NMO-307의 1차 평가변수는 독립적인 평가위원회에 의해 판정된 임상시험 중 첫 판정 재발까지의 시간이었다. 위약 대비 이 약의 위험비(95% 신뢰구간[CI])는 0.014(0.000, 0.103)로 재발 위험이 98.6% 감소한 것으로 나타났다($p < 0.0001$) (그림 5). 1차 치료 기간 중앙값 73.5주 동안 이 약으로 치료한 환자에서 임상시험 중 재발로 판정된 사례는 관찰되지 않았으며, 이는 임상시험 중 첫 판정 재발까지의 시간이 라불리주맙군과 위약군 간에 통계적으로 유의미한 차이가 있음을 나타냈다 ($p < 0.0001$). 48주차에 재발을 경험하지 않은 환자 비율은 이 약 100%, 위약 63.2%였다. 72주차에 이 약으로 치료받은 모든 환자들은 재발이 없는 상태를 유지했다. 이 약으로 치료받은 환자들은 인구통계학적 특성, IST 미사용(라불리주맙 단독요법), 스테로이드 단독 사용, 아자티오프린 사용, 마이코페놀레이트 모페틸 사용, IST 사용, 선별검사 전 1년 내 리툭시맙 사용 등 모든 사전 지정된 하위 그룹에서 시험 중 재발을 처음 판정할 때까지 위약군 환자들에 비해 일관된 개선을 경험했다.

그림 5 시험 ALXN1210-NMO-307과 비교 위약군 시험 ECU-NMO-301의 임상시험 중 첫 번째 판정 재발까지 걸리는 시간에 대한 카플란-마이어 생존 분석



참고: 위약군 데이터는 PREVENT 임상시험인 ECU-NMO-301 연구의 일부로 수집되었다. 임상시험 중 재발을 경험하지 않은 환자들은 연구 기간이 끝날 때 중도절단되었다. 위약군 환자가 라불리주맙군의 환자보다 더 오래 추적 관찰된 경우, 해당 환자는 라불리주맙 추적 관찰 기간이 가장 긴 시점에 중도절단되었다.

(1) 카플란마이어 누적한계추정법 기반을 둠

(2) 보완적 로그-로그 변환에 기반을 둠

(3) 로그-순위 검정에 기반을 둠

(4) 콕스(Cox) 비례 위험 모델에 기반을 두고 있으며 치료군에서 재발이 관찰되지 않으면 퍼스(Firth) 보정이 적용됨

(5) 치료군에서 재발이 관찰되지 않으면 왈드(Wald) 신뢰구간 또는 프로파일 가능도(Profile Likelihood) 신뢰 한계

약어: CI = confidence interval(신뢰 구간)

이 약으로 치료받은 환자들의 임상시험 중 연간 재발률(ARR)은 0.25(환자 4년당 1건의 임상시험 중 재발로 판정)보다 통계적으로 유의하게 낮았다(p <0.0001). 0.25의 비교 비율은 NMOSD 환자 집단에서 경험할 수 있는 보수적인 ARR을 나타내기 위해 선택되었다.

라불리주맙군 환자들은 하우저 보행 지수(HAI) 점수로 측정한 이동성 관련 신경학적 장애가 악화될 가능성이 위약군 환자들에 비해 낮았다(오즈비[95% CI] p-값: 0.155 [0.031, 0.771] p = 0.0228]). 라불리주맙군에서는 2명(3.4%), 위약군에서는 11명(23.4%)의 환자에서 HAI 점수가 베이스라인 대비 임상적으로 중요한 수준으로 악화된 것으로 보고되었다.

5) 비임상 정보

라불리주맙의 조직 교차-반응성은 인간 조직 패널에 대한 결합을 검사함으로써 평가되었다. 이 시험에서 검사된 인간 조직 패널에서의 C5 발현은 C5 발현에 대해 발표된 보고들과 일치한다. 예상하지 못한 조직간 교차 반응은 관찰되지 않았다.
26주간 독성 시험에서, 마우스 C5에 대한 대리 항체를 가진 마우스에서 수행된 치료는 시험한 독성 변수에 영향을 미치지 않았다. 생체 밖 (ex vivo) 분석에서 C5에 의해 유도된 용혈 활성은 암컷과 수컷 마우스 모두에서 시험 과정 내내 효과적으로 차단되었다.
동물 생식독성시험은 라불리주맙을 사용하여 수행하지 않았지만, 마우스 대리 보체억제 항체인 BB5.1을 사용하여 실시하였다. 마우스의 대리 생식독성시험에서 뚜렷한 치료 관련 효과나 부작용이 관찰되지 않았다. 기관 형성 과정에서 항체에 대한 모체의 노출이 발생했을 때, 높은 항체 투여량 (체중 비교에 근거하여 인간에게 최대로 권장되는 라불리주맙 투여량의 약 4배)에 노출된 모체에서 태어난 230마리의 자손에서 망막 이형성증 2건과 배꼽 탈장 1건이 관찰되었다; 그러나 이러한 노출은 태아 손실이나 신생아 사망을 증가시키지 않았다.
라불리주맙의 유전독성과 발암 가능성을 평가하기 위한 동물시험은 수행되지 않았다.
비임상 자료는 마우스에서 마우스대리분자 BB5.1을 사용하는 비임상시험에 기초하여 인간에 대한 특별한 위험을 나타내지 않았다.

1.3 허가조건

○ **(위해성 관리계획)**「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제4조제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」제7조의2 <붙임 2 참조>

1.4 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.5 사전검토

○ 해당사항 없음

1.6 검토이력

구 분	품목변경허가	안전성·유효성 관련 자료
신청일자	2024.01.30.	2024.01.30.
보완요청일자	2024.04.02.	2024.03.28.
보완접수일자	2024.06.10.	2024.06.10.
최종처리일자	2024.07.11.	2024.07.02.

[붙임 1] 안전성·유효성 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) [별표1] > 제2부 > Ⅲ. 당해품목 허가변경 > 1. 새로운 효능・효과, 2. 새로운 용법・용량

| 구분 \ 제출자료 | 자 료 번 호 | | |

[심사자 종합의견]

- 용량 설정의 타당성
  - 체중 기반 투여이며 기존 적응증에서 승인된 용법·용량과 동일함.
- 외부 대조군 사용
  - 시신경척수염범주질환에 대한 라불리주맙의 유효성 및 안전성을 확인하기 위한 임상을 시작할 당시 에쿨리주맙이 이미 허가되어 있었고, 희귀질환의 특성으로 인해 위약대조 임상시험이 불가능하였음.
  - 에쿨리주맙 3상 임상시험의 위약대조군을 라불리주맙의 외부 위약 대조군으로 선정함.
  - 에쿨리주맙과 라불리주맙의 3상 임상시험 디자인은 환자 집단, 허용된 병용 약물, 판정 절차 및 평가변수에 있어 유사하였음.
- 유효성의 타당성
  - 외부 위약 대조군과 비교하여 라불리주맙의 재발 판정까지의 시간 및 재발위험의 감소에 대한 위험비(95% CI)는 0.014(95% CI: 0.000, 0.103), p<0.0001로, 라불리주맙은 위약에 비해 재발 위험을 98.6% 낮추는 것으로 확인되었음.
  - 동일한 위약 대조군에 대한 에쿨리주맙의 위험비는 0.058(95% CI: 0.017, 0.197), p<0.0001이었음. 에쿨리주맙과 라불리주맙 간의 치료효과는 차이가 없는 것으로 판단됨.
- 안전성의 타당성
  - 제출된 임상시험에서 라불리주맙군의 91.4%에서 TEAE가 발생하였으나 대부분 약물 관련성이 없고 중증도가 낮았음.
  - TESAE는 13.8%에서 발생하였으며, 시험약과 관련된 TESAE는 수막구균 뇌염, 수막구균 패혈증 및 폐렴이었음. 라불리주맙에서 발생한 이상사례는 이전의 다른 적응증에 대한 임상시험에서 보고된 이상사례와 유사하였음.

[약어 및 정의]

- NMOSD(Neuromyelitis optica spectrum disorder) : 시신경 척수염 범주 질환

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 작용기전 : C5에 특이적으로 결합함으로써, 말단 보체 매개 염증, 세포 활성화 및 세포 용해에 길항작용

1.2. 기원 및 개발경위

- 라불리주맙
  - 보체 구성요소 5 (C5)에 결합하여 보체 경로 전환 효소에 의한 활성화를 차단함으로써, 염증을 촉진하는 아나필라톡신 C5a의 방출 및 C5b를 통한 말단 보체 복합체의 형성을 방지하는 인간화 단클론항체 (mAb). 라불리주맙은 C5에 특이적으로 결합함으로써, 말단 보체 매개 염증, 세포 활성화 및 세포 용해에 길항작용을 함.
  - 에쿨리주맙 유도체로, 인간 단일 클론 항체 (mAb)로 보체 구성성분 5 (C5)에 결합하며 보체 경로 전환 효소에 의한 활성을 차단. 그럼으로써 염증성 아나필락톡신 C5a의 방출을 막음. 또한, 이 과

정에서 C5b에 의한 최종 단계의 보체 복합체를 형성하는 단계도 저해함. C5에 대한 라불리주맙 결합의 동일한 특이성을 보장하기 위해, C5에 직접 결합하는 가변 부위의 잔기들은 에쿨리주맙으로부터 변경되지 않았으며, 친화성에 대한 유전자 조작에 의한 변화로 인해 항원-매개 클리어런스를 약화시켰고, 생리적인 조건에서 최종 단계의 보체 활성을 완전하게 억제하는 능력을 갖추었음.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 시신경척수염범주질환(NMOSD, neuromyelitis optica spectrum disorder)은 한 번의 신경학적 악화에도 심각한 신경학적 장애를 유발할 수 있는 중추신경계 자가면역염증질환으로 임상적으로 시신경염, 척수염 및 맨아래구역증후군 등이 재발 경과를 보이며 발현한다. (KIM et al, 2011, Jarius et al, 2020) . NMOSD는 한 번의 발병으로도 영구적인 시각장애 또는 양하지 마비 등을 초래하여 앞을 못 보거나 휠체어를 이용해야만 이동이 가능한 정도의 장애를 초래할 수 있다. 또한 뇌간이나 상부 경수(cervical spinal cord)가 심하게 침범되는 경우에는 호흡부전이 발생할 수 있어 생명에 위협이 될 수 있으며, 삼킴장애도 나타날 수 있어 이로 인한 흡인폐렴이 발생하여 치명적인 결과를 초래할 수도 있다. (Lee et al, 20203) 또한 30대 후반 또는 40대 초반으로 보고되는 발병 연령으로 보아, NMOSD는 생산 가능 연령의 환자들에게 심한 신경학적 장애를 유발함으로써 생산성을 저하시킬 뿐 아니라, 만성 질환으로 장기적인 치료 및 재활에 따른 높은 의료비용이 요구될 수 있다는 점에서 심각한 사회경제적인 손실을 초래한다. (KIM et al, 2011, Hyun et al, 2020)
- NMOSD는 조기에 최선의 약제 등을 통한 재발 방지 치료의 시작과 유지가 빈드시 필요한 질환이다. 국내 치료에 허가는 되어 있지 않으나 재발방지 효과가 알려진 아자티오프린, 마이코페놀레이트 모페틸, 리툭시맙 등의 면역억제제가 시신경척수염 재발을 줄이기 위한 치료제로 임상에서 사용되고 있다. 하지만 이들 약제의 사용에도 불구하고, 중증의 신경학적 증상을 동반한 재발이 지속되는 환자 그룹이 존재하며, 이 경우 기존 약제와 다른 기전을 가진 또는 보다 우수한 효과를 가진 약제의 조기 적용이 임상에서는 반드시 필요하다.
- 에쿨리주맙은 유지용량으로 투여 시 2주마다 1회 정맥 내 주입을 필요로 하기 때문에 환자들이 2주마다 병원을 방문해야 하는 약제이다. 아직 치료 기간에 대하여 확립된 근거는 없으나, 질환의 특성상 재발 방지를 위해 평생 주사를 맞아야 할 수도 있는 점을 고려할 때, 2주 마다 병원을 방문하여 정맥주사를 맞는 것은, 발병 연령 기준 대다수 30대 말 또는 40대 초반인 생산 가능 연령 환자들에게 결근, 결석 등의 부담이 따르고, 여행, 출장, 육아 등 여러 가지 생활의 일정을 항상 신경 써 계획해야 하므로 환자들에게는 직업이나 학업유지에도 어려움이 따른다. 또한 반복적인 정맥투여로 인하여 주사부위반응, 감염위험, 주입부위 통증 등 주입과 관련된 질환도 빈번하게 발생할 수 있다. 따라서 현재까지 C5 Inhibitor로는 에쿨리주맙으로 2주 간격 투여를 선택할 수 밖에 없지만, 비용 부담에 차이가 없다면 2주에서 8주로 투여빈도가 감소하는 것은 삶의 질에 상당한 개선이 있을 것으로 예상된다. 환자의 편의성과 순응도를 높이는 것은 NMOSD 치료 성패에 영향을 주는 요소이다.
- 신청약제인 라불리주맙은 말단 보체 억제제로 에쿨리주맙과 동일한 C5 epitope에 작용하면서 반감기를 4배 늘린 약제로, 투여 간격을 2주에서 8주로 연장시켜 보다 강력하고 지속적으로 보체 활성을 억제하는 것으로 알려져 있다. AQP4+ NMOSD 환자를 대상으로 시행된 3상 임상 시험인 CHAMPION-NMOSD연구에서 일차 유효성 평가 변수인 첫 재발 발생까지의 시간을 평가한 결과, 위약 군에서 판정된 재발 20건 대비 라불리주맙 군에서 판정된 재발은 0건으로 재발 위험을 98.6% 감소시켰다. (95% CI= 89.7-100.0, $p < 0.0001$). 재발 방지 효과는 병용 면역억제제 여부와 관계없이 일관되게 나타났다. (Pittock et al, 2023)

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 면역관련 이상반응

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 희귀의약품 지정 : 의약품정책과-722호(2023.08.24.)

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

- 해당사항 없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당사항 없음

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당사항 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 제출(허가국 : 유럽)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상 1상 0건, 2상 0건, 3상 1건 제출
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 ALXN1210-NMO-307임.

6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험

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

- 모든 환자에서 부하 용량 투여 후 평균(SD) 최대 관찰 혈청 농도(Cmax) 및 투여 간격 종료 시점의 농도(Ctrough)는 모든 환자에서 각각 935.3(162.25) 및 459.1 (90.34) μg/mL였다. 라불리주맙 유지 용량 투여(제26주) 후 평균(SD) Cmax 및 Ctrough는 각각 1836.4(355.39) 및 796.9(216.04) μg/mL였다.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

- 해당사항 없음

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

- 해당사항 없음

6.4.4. 집단 약동학시험

- 에쿨리주맙 치료를 받은 NMOSD 환자의 경우 유리 C5의 완전한 억제(즉, 혈청 유리 C5 농도 < 0.5 μg/mL)는 거의 모든 환자(95.8%)의 모든 방문에서 최저 혈청 에쿨리주맙 농도 시점에 관찰되었다(ECU-NMO-301 Adult PK-PD Modeling Report Table 18). NMOSD 환자에게 에쿨리주맙 또는 라불리주맙 치료 시, 대부분의 환자에서 혈청 약물(PK) 및 유리 C5 농도(PD)가 각 치료 임계값에 도달한다. PK 및 PD의 급격한 변화는 라불리주맙 투여 후 모두 1.7%였고, 에쿨리주맙 치료 환자에서 각각 11.6% 및 4.2%로 나타나, PK 및 PD 조절의 개선이 관찰되었다(Table 14).

Table 14: 라불리주맙(Study ALXN1210-NMO-307) 또는 에쿨리주맙(Study ECU-NMO-301) 치료를 받은 NMOSD 환자에 대한 PK 및 PD의 비교

시험약	혈청 시험약 농도		혈청 유리 C5 농도	
	모든 농도 > 임계값 n (%)	≥ 1개의 농도 ≤ 임계값 n (%)	모든 농도 < 0.5 μg/mL n (%)	≥ 1개의 농도 ≥ 0.5 μg/mL n (%)
라불리주맙 (N = 58)	57 (98.3)	1 (1.7)	57 (98.3)	1 (1.7)
에쿨리주맙 (N = 95)	84 (88.4)	11 (11.6)	91 (95.8)	4 (4.2)

참고: 혈청 유리 C5 농도 < 0.5 μg/mL는 혈청 라불리주맙 또는 에쿨리주맙 농도가 각각 임계값 175 μg/mL 또는 116 μg/mL를 초과할 것으로 예상되는 완전한 말단 보체 억제를 나타낸다.

6.4.5. 약력학시험(PD)

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

단계 임상시험 (번호/ 저널명)	임상시험 제목 및 디자인	투여용량 투여기간	평가항목
Study ALXN1210-NMO-307	시신경 척수염 스펙트럼 장애(NMOSD)를 가진 성인 환자에서 라불리주맙의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 제3상, 외부 위약 대조, 공개, 다기관	IV 주입 방식으로 제 1 일에 부하 용량을 투여한 다음, 제 15 일에 유지 용량을 투여하고, 그 이후에는 매 8 주(q8w) 투여하는 요법	1차 : 첫 판정된 시험 중 재발까지 시간 핵심 2차 : 판정된 시험 중 연간재발율

	시험	Table 7: 라불리주맙 투여요법 체중 / 부하 용량(mg) 제 1 일 / 유지 용량(mg)* ≥ 40 ~ < 60 kg: 2400 / 3000 ≥ 60 ~ < 100 kg: 2700 / 3300 ≥ 100 kg: 3000 / 3600 *부하 용량 투여 14 일 후에, 그리고 그 이후에는 매 8 주 유지 용량을 투여하였다.	

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

1) 임상시험설계

(1) 일반사항

이 시험은 4 개의 기간 즉, 스크리닝 기간, 일차 치료 기간, 장기 연장 기간 및 안전성 추적조사 기간으로 구성되어 있다. 스크리닝 기간 동안 최대 6 주 동안 적격성에 대해 환자를 선별검사하였다. 시험 치료 기간 동안 담당의사는 시험 중 재발에 대해 환자를 평가하였다. 독립 재발 판정 위원회(RAC)는 시험 동안 담당의사가 보고한 각 시험 중 재발을 평가하여 NMOSD 재발에 대한 계획서 정의 기준을 충족하는지 확인하였다. “판정된 시험 중 재발”은 RAC 평가 후 확인된 재발이다.

(2) 시험 ECU-NMO-301 외부 대조로서 위약

시험 ALXN1210-NMO-307을 디자인할 당시, 에쿨리주맙이 NMOSD 치료에 대해 승인된 유일한 요법이었다. 라불리주맙의 임상 개발이 계획된 기간 동안 다른 제품에 대한 승인도 예상되었다. 치료 환경에서의 이러한 예상된 변화를 감안했을 때, 에쿨리주맙 시험 ECU-NMO-301에서와 같은 동시 위약군에 따른 임상 유효성 및 안전성 시험은, 그러한 시험이 에쿨리주맙으로 효과적인 치료가 가능할 때 환자에게 위약을 투여해야 하기 때문에, 비윤리적으로 간주되었다. 추가로, NMOSD의 희귀한 특성으로 인해 라불리주맙과 에쿨리주맙과 같은 기준 요법 간의 직접적 비열등성 비교의 수행은 그러한 비교가 충분한 검정력을 갖기 위해 필요한 대규모 환자 수(>10000명)로 인해 실현 불가능했다.

이러한 고려사항들을 감안하여, Alexion은 시험 ECU-NMO-301에서 나온 위약 자료를 외부 대조로 사용하여 NMOSD 치료에 대한 라불리주맙을 평가하는 시험 ALXN1210-NMO-307을 디자인했다. 시험이 NMOSD를 대상으로 한 에쿨리주맙에 대한 시험 ECU-NMO-301에서 입증된 것과 유사한 치료 효과를 감지하기 위해 추진된 것이기 때문에, 치료군 사이에서 대규모 치료 효과 예상을 감안했을 때 이 디자인은 실현가능한 것으로 간주되었다. 유효한 비교를 보장하기 위해, 유사한 환자 집단, 허용된 병용 약물, 판정 절차 및 평가변수의 선정과 같은 핵심 디자인 요소의 신중한 선택을 포함하여 시험 ECU-NMO-301과의 일관성이 유지되었다. 이 접근법은 보체 매개 병리학에 대한 축적된 이해와 NMOSD 치료에 대한 에쿨리주맙의 제3상 시험에서 나온 위약 대조 자료를 적용함으로써 NMOSD에 대한 라불리주맙의 유효성을 철저하게 평가할 수 있게 한다.

<u>환자 집단</u>

시험 ALXN1210-NMO-307에 등록된 환자들은 2015 국제 합의 진단 기준에 의해 정의된 NMOSD 기준에 따른 항AQP4 항체 양성이었다(Wingerchuk, 2015). 추가로, 환자들은 스크리닝 기간 이전 지난 12개월 동안 적어도 1회의 재발이 있어야 했고(평생 한 번의 재발이 있었던 환자들은 만약 재발이 지난 12개월 동안에 발생했다면 이 선정 기준을 만족하는 것으로 간주되었다) 확장형 장애 상태 척도(EDSS) 점수≤ 7이어야 했다.

시험 ALXN1210-NMO-307에 대한 재발 선정 기준은 스크리닝 이전 12개월 이내에 ≥1회의 재발을 허용하기 위해 시험 ECU-NMO-301에서 사용된 기준으로부터 적용되었다(표 4). 이 적용은 전문가 의견에 따른 자문과 지난 2년 동안 1회 재발 대 2회 재발이 있었던 환자들 사이에서 향후 재발 위험성의 실질적인 차이가 없음을 뒷받침하는 자료(Palace, 2019)를 바탕으로 이루어졌다. 그러므로, 이 기준에 대한 갱신은 시험 ECU-NMO-301과 일관성을 유지하는 한편 치료 유익성을 도출하기 위한 관련 집단의 등록을

가능하게 했다.
시험 디자인의 경미한 차이와 예상치 못한 등록 차이로 발생하는 모든 비뚤림을 설명하기 위해 성향점수와 티핑 포인트 분석(E-값)을 사용한 민감도 분석이 실시되었다(VanderWeele, 2017).

평가변수
라불리주맙 NMOSD 임상 개발 프로그램은, 에쿨리주맙 NMOSD 임상 개발 프로그램에서 측정된 것과 동등하게, 일차 결과 척도로서 재발 감소를 평가하는 것으로 디자인되었다. NMOSD와 연관된 임상적 장애는 거의 전적으로 재발과 관련되고, 각각의 재발이 신경학적 장애의 축적에 기여한다. 치료의 일차 목표는 재발 발생을 예방하고 이로써 신경학적 장애의 축적을 예방하는 것이다.
시험 ALXN1210-NMO-307은, 에쿨리주맙 NMOSD 임상 개발 프로그램에서 측정된 것과 동등하게, 일차 평가 척도로서 첫 번째 임상시험 중 재발 판정까지의 시간과 재발 위험 감소를 평가하는 것으로 디자인되었다. 추가적으로, 재발 판정 빈도에 대한 라불리주맙의 영향이 두 시험 모두에서 핵심 이차 평가변수로서 임상시험 중 연간 환산 재발 비율(ARR)을 사용하여 측정되었다. 독립적 RAC가 각각의 임상시험 중 재발을 평가했고 그것이 시험계획서에 정의된 NMOSD 재발에 대한 기준을 만족했는지 여부를 확인했다. 동일한 판정 과정, 위원회 및 재발 정의가 시험 ALXN1210-NMO-307 및 ECU-NMO-301에서 사용되었다.
환자의 이동성 관련 신경학적 장애 평가에 대한 핵심 척도인 하우저 보행 지수(HAI)가 시험 ALXN1210-NMO-307 및 시험 ECU-NMO-301에서 이차 평가변수로서 측정되었다(ALXN1210-NMO-307 부록 16.1.1 시험계획서 섹션 8.2.8). 환자의 48%에서 63%까지에서 나타나는 세로로 광범위한 횡단척수염의 에피소드들이 NMOSD의 가장 흔한 소견으로(Jonsson, 2019; Khalilidehkordi, 2020), 이는 빈번하게 진행성 보행 악화를 초래한다. HAI는 보행 기능을 평가함에 따라 NMOSD 환자에서 신경학적 장애의 핵심 소견을 포착할 수 있다.

(3) 통계적 방법
- 최초 판정된 ‘시험 기간 중 재발’까지의 시간은 로그 순위 검정을 사용하여 평가된다. 귀무가설은 라불리주맙 및 위약 치료군의 생존 곡선에 차이가 없다는 것을 나타낸다. 대립가설은 두 생존 곡선 사이에 차이가 있고 라불리주맙이 위약보다 우수하다는 것이다.
- 판정된 시험 기간 중 ARR 은 라불리주맙으로 치료된 환자에 대한 판정된 시험 기간 중 ARR 의 추정치를 제공하기 위해 95% 신뢰 구간(CI)으로 제시된다. 귀무가설은 판정된 시험 기간 중 ARR 의 평균은 0.25 건 재발/환자-연도와 같다이다. 대립가설은 판정된 시험기간 중 ARR 의 평균은 0.25 와 같지 않다이다.
- 이 시험은 최초 판정된 ‘시험 기간 중 재발’까지의 시간이라는 일차 평가 변수를 사용하여 NMOSD 환자에 대한 라불리주맙을 평가하기 위한 공개, 외부 위약 대조 시험이다. 시험 ECU-NMO-301 의 위약 치료군은 외부 대조군 역할을 한다. 일차 평가 변수, 최초 판정된 시험 기간 중 재발까지의 시간을 사용한 본 시험의 표본 크기 및 검정력 계산 가정은 다음과 같다.
  - 라불리주맙과 위약 비교를 위한 로그 순위 검정
  - 위약 치료군의 47 명의 환자
  - 검정력 90%
  - 양측 5%의 유의 수준
  - 탈락률 2-10%
  - 라불리주맙군의 경우 12 개월에서 무재발률 92%
  - 위약군의 경우 12 개월에서 무재발율 63%
- 이러한 가정하에, 라불리주맙 치료군에서 약 55 명의 환자라는 최대 표본 크기는 최초로 양성 판정된

시험 기간 중 재발까지의 시간에서 치료 시간 차이를 검출하기 위해 적어도 90%의 검정력을 제공한다.

2) 등록된 환자군 정보

(1) 베이스라인 특성

대다수의 환자는 여성이었으며, 대부분의 환자는 백인 또는 아시아인이었다. 두 치료군 모두에서 베이스라인 질병 특성은 전체 NMOSD 환자군을 대표하는 장애가 있는 환자군을 시사하였다.

치료군 모두에서 대부분(> 85%)의 환자는 시험 치료 전에 NMOSD 재발 방지를 위해 면역억제요법을 사용하였다. 시험 치료 전 가장 흔한 면역억제요법은 코르티코스테로이드, 리툭시맙 및 아자티오프린이었다. 시험 제외 기준에 따라 스크리닝 전 3 개월 내에 리툭시맙을 투여하는 것이 환자에게 허용되지 않았다. 베이스라인에서 허용된 면역억제요법을 사용 중인 환자(위약 치료군에서 72.3%, 라불리주맙 치료군에서 48.3%)는 면역억제요법의 안전 용량을 유지하여야 했다.

Table 7: 베이스라인 질병 특성(안전성 분석군)

베이스라인 특성	통계	ECU-NMO-301 위약 (n = 47)	ALXN1210-NMO-307 라불리주맙 (n = 58)
NMOSD 초기 임상적 양태 시점의 연령(세)	평균(SD)	38.5 (14.98)	42.3 (15.15)
	중앙값	38.0	42.5
	Min, Max	12, 73	16, 73
NMOSD 초기 임상적 양태부터 시험약 첫 투여까지 시간(년)	평균(SD)	6.601 (6.5863)	5.189 (6.3762)
	중앙값	3.760	1.955
	Min, Max	0.51, 29.10	0.19, 24.49
시험 참여 전 24 개월 내 과거 ARR	평균(SD)	2.07 (1.037)	1.87 (1.594)
	중앙값	1.92	1.44
	Min, Max	1.0, 6.4	0.5, 6.9
베이스라인 HAI 점수	평균(SD)	2.1 (1.40)	1.2 (1.42)
	중앙값	2.0	1.0
	Min, Max	0, 6	0, 7
베이스라인 EDSS 점수	평균(SD)	4.26 (1.51)	3.30 (1.584)
	중앙값	4.00	3.25
	Min, Max	1.0, 6.5	0.0, 7.0
과거 리툭시맙 사용	n (%)	20 (42.6)	21 (36.2)
시험 참여 시점에서 단독요법을 받은 환자의 수	n (%)	13 (27.7)	30 (51.7)

외부 대조군의 사용에 따른 치료군 간 잠재적인 불균형을 고려하기 위해 몇 가지 관련 베이스라인 특성이 성향 점수 계산에 포함되었다. 성향 점수는 민감도 분석에서 치료군 간에 베이스라인 공변량이 균형을 이루고, 그 이후에 외부 대조군을 통해 유입되는 잠재적인 편향 또는 교란을 통제하기 위해 사용되었다.

Table 12: Supportive IST Use at Baseline by IST Subgroup (Safety Set)

IST Categorization Statistic	ECU-NMO-301 Placebo (N = 47) n (%)	ALXN1210-NMO-307 Ravulizumab (N = 58) n (%)
Any IST usage	34 (72.3)	28 (48.3)
Steroids alone	11 (23.4)	12 (20.7)
Azathioprine subgroup	13 (27.7)	7 (12.1)
Azathioprine alone	6 (12.8)	3 (5.2)
Azathioprine + steroids	7 (14.9)	4 (6.9)
Mycophenolate mofetil subgroup	8 (17.0)	6 (10.3)
Mycophenolate mofetil alone	5 (10.6)	2 (3.4)
Mycophenolate mofetil + steroids	3 (6.4)	4 (6.9)
Other ISTs	2 (4.3)	3 (5.2)
Other ISTs alone	0 (0.0)	2 (3.4)
Other ISTs + steroids	2 (4.3)	1 (1.7)
No IST usage (monotherapy)	13 (27.7)	30 (51.7)

Note: The placebo group data were collected as part of Study ECU-NMO-301.
Abbreviations: IST = immunosuppressive therapy
Source: Table 14.1.4.2.4.1

3) 유효성 결과

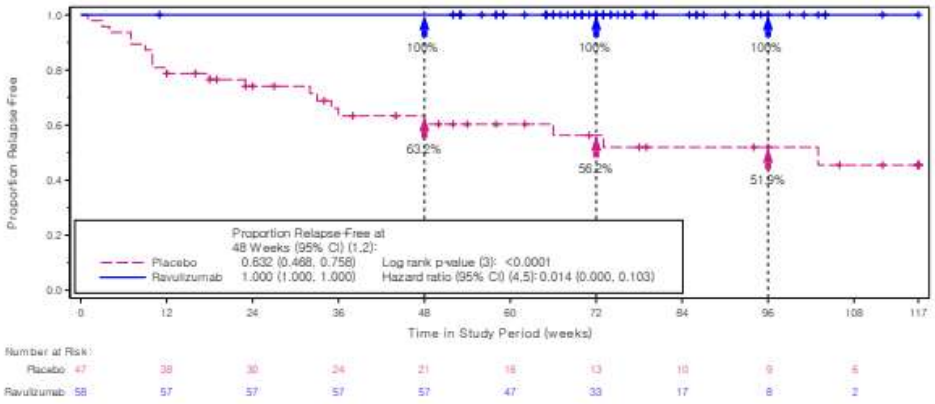
(1) 첫 판정된 시험 중 재발까지 시간

위약과 비교해 라불리주맙 치료 시, 일차 치료 기간 동안 첫 판정된 시험 중 재발까지 시간 및 재발 위험 감소에 대한 유의한 영향이 관찰되었다($p < 0.0001$; Figure 2).

위약에 대비한 라불리주맙의 위험비(95% CI)는 0.014(0.000, 0.103)였는데, 이는 98.6%의 재발 위험 감소를 나타낸다. 라불리주맙 치료군에서 어떠한 재발도 관찰되지 않았기 때문에 위험비 및 재발 위험 감소의 추정값은 매개변수 추정값을 얻기 위해 사전 지정된 모델 보정인 퍼스(Firth) 보정을 추가해 계산하였다. 이렇게 도출된 추정값은 전체 NMOSD 환자군에서 확인된 위험비 및 재발 위험 감소를 반영한다.

제 48 주에 라불리주맙 치료군의 모든 환자는 재발이 없었다(위약 치료 환자의 재발률: 63.2%). 이 효과는 일차 치료 기간 종료까지 지속되었는데, 이 시점에서 라불리주맙 치료군의 모든 환자는 여전히 재발이 없었다. 추적조사 기간 중앙값(최소, 최대)은 라불리주맙 치료군의 경우 73.50(11.00, 117.71)주였으며 위약 치료군의 경우 36.00(1.86, 117.71)주였다.

Figure 2: **첫 판정된 시험 중 재발까지 시간에 대한 카플란-마이어 생존 추정값(전체 분석군)**



참고: 위약 치료군은 Study ECU-NMO-301 의 일부로 수집되었다. 판정된 시험 중 재발을 경험하지 않은 환자는 시험 기간 종료 시점에서 중도절단되었다. 위약 치료군에 속한 환자의 추적조사 시간이 라불리주맙 치료군의 환자보다 더 길다면 해당 환자는 가장 긴 라불리주맙 추적조사 시간에서 중도절단되었다.

[1] 카플란-마이어 곱한계법에 기반을 둠.

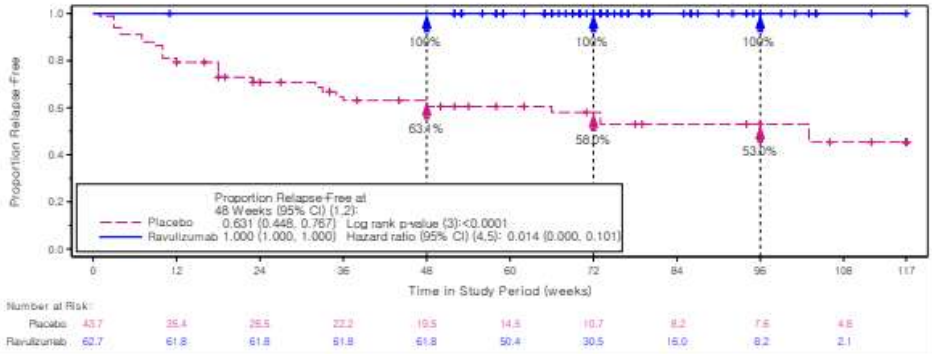
[2] 보완적 로그-로그 변환에 기반을 둠.

[3] 로그-순위 검정에 기반을 둠.

[4] 콕스(Cox) 비례 위험 모델에 기반을 두고 있으며 치료군에서 재발이 관찰되지 않으면 퍼스(Firth) 보정이 적용됨.

[5] 치료군에서 재발이 관찰되지 않으면 왈드(Wald) 신뢰구간 또는 프로파일 가능도(Profile Likelihood) 신뢰 한계.

Figure 3: **가중 분석 사용 시 첫 판정된 시험 중 재발까지 시간에 대한 카플란-마이어 생존 추정값(전체 분석군)**



참고: 위약 치료군 자료는 Study ECU-NMO-301 의 일부로 수집되었다. 판정된 시험 중 재발을 경험하지 않은 환자는 시험 기간 종료 시점에서 중도절단되었다. 위약 치료군 환자의 추적조사 시간이 라불리주맙 치료군의 환자보다 더 길면 해당 환자는 가장 긴 라불리주맙 추적조사 시간에서 중도절단되었다. 분석은 성향 점수를 사용해 계산된 sIPTW 를 사용해 가중되었다.

[1] 카플란-마이어 곱한계법에 기반을 둠.

[2] 보완적 로그-로그 변환에 기반을 둠.

[3] 가중 로그-순위 검정에 기반을 둠.

[4] 가중 콕스 비례 위험 모델에 기반을 두고 있으며 치료군에서 재발이 관찰되지 않으면 퍼스 보정이 적용됨.

[5] 치료군에서 재발이 관찰되지 않으면 왈드 신뢰구간 또는 프로파일 가능도 신뢰 한계.

민감도 및 하위군 분석

치료군 간 베이스라인 공변량의 균형이 이루어지고 외부 대조군을 통해 유입되는 잠재적인 교란을 줄이려는 목적으로 성향 점수로 층화되고 가중 분석을 사용한 분석이 포함되었다. 요컨대, 이러한 분석의 결과는 재발 위험 감소 측면에서 위약보다 라불리주맙의 상당한 치료 효과를 입증하는, 일차 분석에서 제공된 결과를 뒷받침한다.

가중 분석에서 성향 점수 사용 시, 위약에 대비한 라불리주맙의 위험비(95% CI)는 재발 위험의 98.6% 감소를 나타내는 0.014(0.000, 0.101)였는데(Figure 3), 이는 주요 분석의 위험비와 상당히 일치한다.

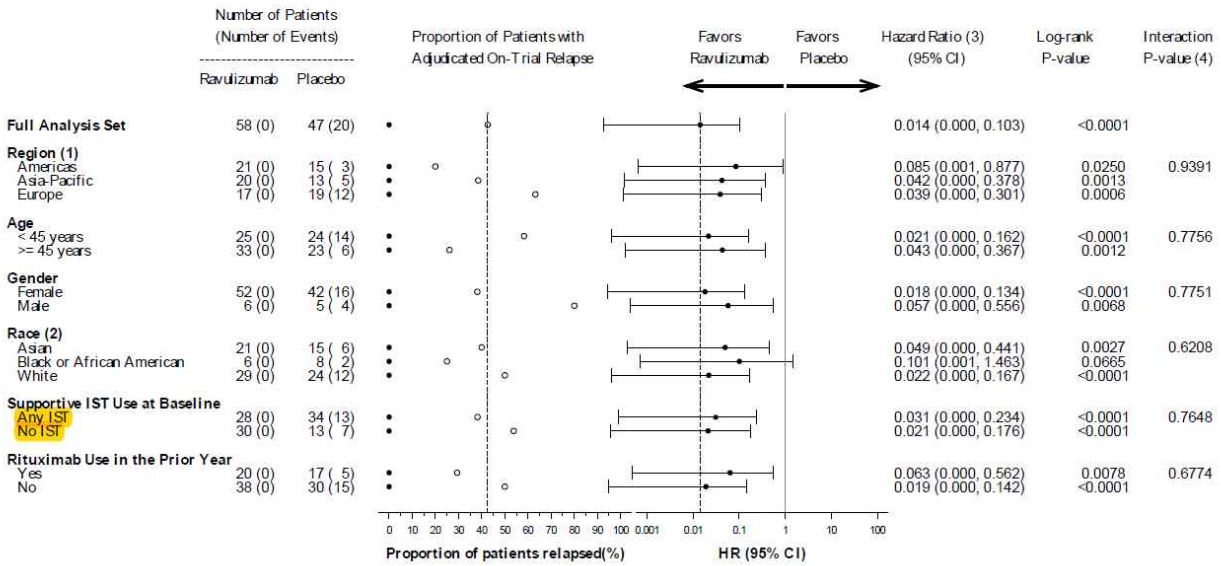
Table 18: Time to First Adjudicated On-trial Relapse (Full Analysis Set)

Variable	Statistic	ECU-NMO-301 Placebo (N = 47)	ALXN1210-NMO-307 Ravulizumab (N = 58)
Patients with an adjudicated On-trial Relapse	n (%)	20 (42.6)	0 (0.0)
Follow-up time (weeks)	Median (min, max)	36.00 (1.86, 117.71)	73.50 (11.00, 117.71)
Estimated proportion of patients relapse-free at:			
24 weeks	Cumulative probability[a] (95% CI[b])	0.740 (0.587, 0.843)	1.000 (1.000, 1.000)
48 weeks		0.632 (0.468, 0.758)	1.000 (1.000, 1.000)
72 weeks		0.562 (0.389, 0.703)	1.000 (1.000, 1.000)
96 weeks		0.519 (0.341, 0.670)	1.000 (1.000, 1.000)
120 weeks		NA (NA, NA)	NA (NA, NA)
144 weeks		NA (NA, NA)	NA (NA, NA)
Relapse-free time (weeks)	Percentile[a]		
	10th	7.71	NA
	25th	23.71	NA
	50th	103.14	NA
Treatment effect	p-value[c]		< 0.0001
	Hazard ratio[d] (ravulizumab/placebo)		0.014
	95% CI[e]		0.000, 0.103
	% reduction[d] (ravulizumab/placebo)		98.6
	95% CI[e]		89.7, 100.0
	E-value		
	For estimate		24.68
	For upper 95% CL[f]		8.33

Note: The placebo group data were collected as part of Study ECU-NMO-301.
Patients who did not experience an adjudicated on-trial relapse were censored at the end of the study period If a patient in the placebo group was followed longer than any of the patients in the ravulizumab arm, then that patient was censored at the longest ravulizumab follow-up time.
[a] Based on the Kaplan-Meier product limit method.
[b] Based on the complementary log-log transformation.
[c] Based on a log-rank test.
[d] Based on a Cox proportional hazards model, with Firth's adjustment.
[e] Wald confidence interval or Profile Likelihood Confidence Limits.
[f] Constructed as a risk ratio: A tipping point analysis quantifying the level of confounding which could account for the estimated treatment effect.
Abbreviations: CI = confidence interval; CL = confidence limit; max = maximum; min = minimum; NA = not applicable.
Source: Table 14.2.1.1.1

첫 번째 임상시험 중 재발 판정까지의 경과 시간과 재발 위험 감소에 대한 일관된 효과가 지역, 연령군, 성별, 인종(아시아인, 백인), 베이스라인 시점에 IST 병용 및 이전 리툭시맙 사용을 포함한 사전에 명시된 모든 하위군에 걸쳐 위약과 비교된 라불리주맙에 대해 관찰되었다(ALXN1210-NMO-307 CSR 섹션 5.1.1.3). 치료 효과는 베이스라인 시점에 IST 사용이 없는 하위군(즉, 일차 치료 기간 동안 라불리주맙 단일요법 또는 위약 치료만 받은 환자들)에서 현저하게 관찰되었다; 베이스라인 시점에 IST 사용이 없는 환자 하위군에 대한 위험비는 0.021(0.000, 0.176)로, 재발 위험의 97.9% 감소를 나타냈다.

Figure 4: Prespecified Subgroups for Time to First Adjudicated On-trial Relapse (Full Analysis Set)



라불리주맙군의 환자 2명이 일차 치료 기간 동안 치료 담당의사에 의해 판단된 임상시험 중 재발이 있었고 RAC에 의해 음성으로 판정되었다. 치료 담당의사에 의해 판단된 첫 번째 임상시험 중 재발까지 경과 시간에 대한 결과는 일차 분석의 결과와 일치했다. 치료 담당의사에 의해 판단된 첫 번째 임상시험 중 재발까지 경과 시간에 대한 유의한 효과가 위약과 비교했을 때 라불리주맙에 대해 관찰되었다($p<0.0001$; ALXN1210-NMO-307 CSR 표 14.2.1.13.1). 위약과 비교한 라불리주맙의 위험비(95% CI)는 0.039(0.009, 0.164)로, 재발 위험의 96.1% 감소를 나타냈다.

Table 23: Summary of Each On-trial Relapse as Determined by the Treating Physician for the Ravulizumab Group

Patient ID	Age (y) at First Dose of Study Drug	Historical ARR[a]	IST Subgroup at Baseline	EDSS Score at Baseline	Day of Event Onset/Total Study Duration (days)	Type of On-trial Relapse (Severity[b])	Hospitalized for Event	RAC Adjudication of Relapse
1152-101	34	2.25	No IST usage	5.5	177/790	Optic neuritis (bilateral/minor)	Not hospitalized	Negative
1298-101	68	3.26	Steroids alone	6.0	109/533	Transverse myelitis (partial/minor)	Not hospitalized	Negative

[a] Historical ARR within 24 months prior to Screening.
[b] Relapse severity is derived from OSIS.
Abbreviations: ARR = annualized relapse rate; EDSS = Expanded Disability Status Scale; ID = identification; IST = immunosuppressive therapy; OSIS = Opticospinal Impairment Score; RAC = Relapse Adjudication Committee
Source: Listings 16.2.4.1.1, 16.2.4.2.1, 16.2.5.1.1, 16.2.5.3, 16.2.6.1.1, 16.2.6.1.2

(2) 임상시험 중 ARR

판정된 임상시험 중 ARR은 일차 치료 기간 동안 1회가 넘는 재발을 경험했던 환자들에 대해 설명하기 위한 첫 번째 위계 이차 평가변수로 선택되었고, 라불리주맙군의 판정된 임상시험 중 ARR이 0.25(4 환자-년 당 1회 재발)의 비율에 대해 검정되었다. 이 비교는, 위약에 대한 비교와 반대로, 재발 후 환자들에 대한 추적관찰 기간 차이를 초래했던 시험 ALXN1210-NMO-307과 ECU-NMO-301 사이의 시험 디자

인 차이 때문에 선택되었다. 발표된 레지스트리 자료가 흔히 사용된 요법을 받고 있는 NMOSD 환자에 대한 0.6의 ARR을 뒷받침하며(Stellmann, 2017), 또다른 분석은 NMOSD에 대해 다양한 1차 치료 요법을 받고 있는 환자에 대해 0.2에서 0.62까지 범위의 ARR을 나타낸다(Mealy, 2014). 따라서 0.25의 대조 비율이 NMOSD 환자 모집단에 대한 보수적인 ARR을 대표하기 위해 선택되었다.

판정된 임상시험 중 ARR(95% CI)은 라불리주맙군에서 0.00(NA, 0.044)으로, 0.25(4 환자-년 당 1회의 연간 환산 임상시험 중 재발 판정)보다 통계적으로 유의하게 더 낮은 ARR을 보였다(p<0.0001).

Table 4: 판정된 시험 중 연간 재발률(전체 분석군)

변수	통계	ALXN1210-NMO-307 라불리주맙 (N = 58)
재발 총수	합	0
시험 기간의 환자년 총수	합	84.01
보정하지 않은 ARR[a,b]	비율	0.000
	95% CI	(NA, NA)
	정확 검정법[c]	
	95% CI	(NA, 0.044)
	p-값	< 0.0001
보정한 ARR[d]	비율	0.000
	포아송 모델	
	95% CI	(NA, NA)
	p-값	NA

[a] 시험 기간 동안 모든 환자의 재발 총수를 시험 기간의 환자년 총수로 나눠 계산함. 포아송 회귀에 기초한 신뢰구간을 추정할 수 없었다.
[b] 일차 및 이차 유효성 평가변수는 계층적 접근법(분석 순위를 위해 포함된 수)에서 검정되었다.
[c] 정확 검정법을 사용한 95% 신뢰 상한은 환자년으로 나눈, 자유도가 1 인 카이-제곱 분포에 기반을 두고 있다. 0 건의 재발에 대해서는 신뢰 하한이 정의되지 않는다. p-값은 재발 건수 및 환자년이 0 인 포아송 분포에 기반을 두고 있다.
[d] 스크리닝 전 24 개월 내 평균 과거 ARR 을 중심으로 한 포아송 회귀에 기반을 두고 있음. P-값은 0.25 재발/환자년 대비 차이의 유의성을 검정한다. 모델 결과는 재발률이 0 일 경우 추정할 수 없었다.
약어: ARR = annualized relapse rate(연간 재발률); CI = confidence interval(신뢰구간); NA = not applicable(해당사항 없음)

(3) 기타 : HAI 점수로 측정된 보행 기능에서 베이스라인 대비 임상적으로 유의한 변화 등

라불리주맙군의 환자들은 위약군의 환자와 비교했을 때 HAI 점수로 측정된 이동성 관련 신경학적 장애 악화를 경험할 가능성이 더 낮았다(OR [95% CI] p 값]: 0.155[0.031, 0.771] p=0.0228]). HAI 점수의 베이스라인 대비 임상적으로 중요한 악화가 라불리주맙군에서 2명(3.4%)의 환자에 대해, 그리고 위약군에서 11명(23.4%)의 환자에 대해 보고되었다(표 9). 성향점수 계층으로 층화시킨 HAI 점수의 베이스라인 대비 임상적으로 중요한 악화의 치료 효과는 통계적으로 유의하지는 않았으나 수치적으로 주요 분석의 결과와 일치했다.

통계적으로 유의하지 않았으나, 라불리주맙에 우호적인 유사한 경향이 EQ-5D 지수 점수(p=0.0567), EQ-5D

표 9: 기타 이차 평가변수 결과

Variable	Statistic	ECU-NMO-301 Placebo (N = 47)	ALXN1210-NMO-307 Ravulizumab (N = 58)	Comparison	Treatment Effect (95% CI)	P-value
Secondary Efficacy Endpoints (ALXN1210-NMO-307 CSR Section 5.1.2)						
HAI (3)	No clinically important worsening; n (%)	36 (76.6)	56 (96.6)	Odds Ratio (rav/placebo)	0.155 (0.031, 0.771)	0.0228
	Clinically important worsening; n (%)	11 (23.4)	2 (3.4)			
EQ-5D Index (4)	Median Change from Baseline (min, max)	0.000 (-0.67, 0.41)	0.000 (-0.33, 0.50)	Difference in LS Means[a]	11.15 (-0.32, 22.62)	0.0567
EQ-5D VAS (5)	Median Change from Baseline (min, max)	0.0 (-28, 40)	0.5 (-45, 40)	Difference in LS Means[a]	13.38 (1.35, 25.41)	0.0297[b]
EDSS (6)	No clinically important worsening; n (%)	36 (76.6)	52 (89.7)	Odds Ratio (rav/placebo)	0.332 (0.106, 1.042)	0.0588[b]
	Clinically important worsening; n (%)	11 (23.4)	6 (10.3)			
Exploratory Efficacy Endpoints						
See ALXN1210-NMO-307 CSR Section 5.1.3						
Other Efficacy Endpoints						
See ALXN1210-NMO-307 CSR Section 5.1.4						

Note: The placebo group data were collected as part of Study ECU-NMO-301.
Primary and secondary efficacy endpoints were tested in a hierarchical approach (number included for rank order of analysis)
[a] The treatment effect represents the difference between treatment groups in the ranked values.
[b] Nominal p-value.
Abbreviations: CI = confidence interval; EDSS = Expanded Disability Status Scale; EQ-5D = European Quality of Life Health 5-item Questionnaire; HAI = Hauser Ambulation Index; LS = least squares; rav = ravulizumab; VAS = Visual Analog Scale
Source: ALXN1210-NMO-307 CSR Tables 14.2.2.2.2.1, 14.2.2.3.1.1, 14.2.2.3.1.2, 14.2.2.4.1.1, 14.2.2.4.1.2, and 14.2.2.5.1.1

4) 안전성 결과

(1) 노출정도

라불리주맙의 반감기가 길다는 점에서, 그리고 시험 기간과 치료 기간 변수의 계산에 기초해 AE 보고 기간과 일치하는 시험 기간이 치료 기간보다 라불리주맙에 대한 노출을 더 정확히 반영한다.

중앙값(최소, 최대)은 라불리주맙 치료군에서 73.50(13.7, 117.7)주였으며, 위약 치료군에서 43.14(8.0, 208.6)주였다 (Table 3). 자료 마감일 기준으로 55 명(94.8%)의 라불리주맙 치료 환자를 > 12 개월 동안 추적조사하였으며, 21 명(36.2%)의 환자를 > 18 개월 동안 추적조사하였다.

Table 3: 치료군별 시험 기간 및 치료 기간(안전성 분석군)

변수	통계	라불리주맙 (N = 58)
시험 기간(주)[a]	평균(SD)	75.63 (17.985)
	중앙값	73.50
	Min, max	13.7, 117.7
	총 PY	84.1
치료 기간(주)[b]	평균(SD)	72.28 (18.301)
	중앙값	73.14
	Min, max	2.0, 117.6
	총 PY	80.3

(2) 이상사례

전체적으로, TEAEs 는 라불리주맙 치료군의 환자 53 명(91.4%)에서 보고되었다(Table 4).

대부분의 TEAEs 는 시험약과 관련이 없었으며 중증도 측면에서 경증이었다. 치료 후 발생한 중대한 이상사례(TESAEs)는 라불리주맙 치료군의 환자 8 명(13.8%)에서 보고되었다. 라불리주맙 치료군에 속한 2 명(3.4%)의 환자는 각각 1 건의 수막구균 감염 사례를 경험하였다. 두 환자 모두는 즉시 치료를 받아 후유증 없이 해결되었다. 하지만 이 환자들 중 1 명(1.7%)은 이 이상사례로 인해 시험약을 중단하였다.

라불리주맙 치료군 환자 중 누구도 시험 동안 사망하지 않았으며, 전체적으로 라불리주맙은 내약성이 우수하였다.

Table 37: Overview of All Treatment-emergent Adverse Events (TEAEs) in the Ravulizumab Group (Safety Set)

Adverse Event Category	ALXN1210-NMO-307 Ravulizumab (N = 58) Patient-Years (PY) = 84.1		
	Events n	Rate per 100 PY	Patients n (%)
Events and patients with events	328	390.2	53 (91.4)
Deaths	-	-	0 (0.0)
TEAEs	328	390.2	53 (91.4)
Related	38	45.2	26 (44.8)
Not related	290	345.0	52 (89.7)
Mild	244	290.3	48 (82.8)
Moderate	71	84.5	29 (50.0)
Severe	13	15.5	9 (15.5)
TEAEs leading to withdrawal from study drug[a]	3	3.6	1 (1.7)
TESAEs	8	9.5	8 (13.8)
Related	3	3.6	3 (5.2)
Not related	5	5.9	5 (8.6)
TESAEs leading to withdrawal from study drug[a]	1	1.2	1 (1.7)

Note: TEAEs are AEs with a start date on or after the date of the first dose of study drug. For the ravulizumab treatment group, AEs reported as Grade 1 were mapped to mild, Grade 2 to moderate, and Grades 3-5 to severe. Percentages are based on the total number of patients in the Safety Set in the ravulizumab treatment group. If a patient had multiple events for a particular relationship or severity category, he/she is counted only once for that relationship or severity. In the events column, all events are included. Patient-years for a treatment group = sum of study duration (years) of all patients in the treatment group; rate per 100 PY = 100*the number of events/patient-years.

[a] For one patient, the reason for discontinuing was 'Adverse Event'; this event (invasive lobular breast carcinoma) is not included in this row, because it was reported as dose not changed. The patient remained on study for approximately 6 months after AE onset.

Abbreviations: AEs = adverse events; PY = patient-years; TEAEs = treatment-emergent adverse events; TESAEs = treatment-emergent serious adverse events

Source: Table 14.3.1.3.1.1

(3) 흔하게 발생한 이상사례

가장 흔한 TEAE(환자의 ≥ 10%에서 발생)에는 COVID-19(14명[24.1%]), 두통(14명[24.1%]), 등 통증(7명[12.1%]), 관절통(6명[10.3%]), 요로 감염(6명[10.3%])명이 포함되었다.

라불리주맙군에서 1명 이상의 환자가 보고한 치료 관련 중대한 이상사례(TESAE)가 있는 유일한 SOC는 감염 및 기생충 감염(5명[8.6%])이었고, 여기에는 수막 구균 뇌염, 감염, 추간판염, 수막 구균 패혈증 및 폐렴(각각 1명[1.7%])이 포함되었다.

그 외 척추 골관절염, 침습성 소염 유방 암종, 자살 생각이 포함되었다.

라불리주맙군의 환자 3명(5.2%)이 수막구균 뇌염, 수막구균 패혈증 및 폐렴(각각 환자 1명[1.7%])을 포함하여 시험약과 관련된 것으로 간주되는 TESAE를 보고했다.

Table 39: Treatment-emergent Serious Adverse Events (TESAEs) by MedDRA System Organ Class/Preferred Term in the Ravulizumab Group (Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	ALXN1210-NMO-307 Ravulizumab (N = 58) Patient-Years (PY) = 84.1		
	Events n	Rate per 100 PY	Patients n (%)
Events and patients with events	8	9.5	8 (13.8)
Infections and infestations	5	5.9	5 (8.6)
Encephalitis meningococcal	1	1.2	1 (1.7)
Infection	1	1.2	1 (1.7)
Intervertebral discitis	1	1.2	1 (1.7)
Meningococcal sepsis	1	1.2	1 (1.7)
Pneumonia	1	1.2	1 (1.7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1	1.2	1 (1.7)
Spinal osteoarthritis	1	1.2	1 (1.7)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1	1.2	1 (1.7)
Invasive lobular breast carcinoma	1	1.2	1 (1.7)
Psychiatric disorders	1	1.2	1 (1.7)
Suicidal ideation	1	1.2	1 (1.7)

Note: Adverse events are coded using MedDRA Version 25.0. TEAEs are AEs with a start date on or after the date of the first dose of study drug. Percentages are based on the total number of patients in the Safety Set in the ravulizumab treatment group. If a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT. SOCs are presented in alphabetic order. PTs are in the order of descending frequency in the ravulizumab column. Patient-Years for a treatment group = sum of Study Duration (years) of all patients in the treatment group; Rate per 100 PY = 100*the number of events/Patient-Years.
Abbreviations: AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = Preferred Term; PY = patient-years; SOC = System Organ Class; TEAE = treatment emergent adverse event
Source: Table 14.3.1.3.8.1

1명(1.7%)의 환자가 3가지 TEAE(기관지염, 수막구균 뇌염 및 스테노트로포모나스 감염)를 경험하여 연구 약물을 중단했다.
라불리주맙군의 환자 2명(3.4%)은 각각 1건의 수막구균 감염 사례를 경험했다. 두 환자 모두 신속하게 치료를 받았고 후유증 없이 회복되었다.
주입 반응은 라불리주맙군의 20명(34.5%) 환자에서 보고되었다. 4명(6.9%)의 환자가 총 5회 주입 동안 시험약 일시 중단으로 이어지는 주입 반응을 보였다.
이러한 주입 반응 중 어느 것도 중대하지 않았으며, 총 주입량은 이후에 각각의 경우에 투여되었다.
TEAE 및 TESAE의 전체 비율은 라불리주맙에 대한 노출이 증가함에 따라 증가하지 않았으며, 18개월 이상 치료받은 21명의 환자에서 라불리주맙군에서 TESAE가 보고되지 않았다.
실험실 평가, 활력 징후, 체중 또는 심전도(ECG)에 근거한 임상적으로 유의한 결과는 없었다.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당사항 없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 해당사항 없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6)

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 외부 위약 대조군과 비교하여 라불리주맙의 재발 판정까지의 시간 및 재발위험의 감소에 대한 위험비(95% CI)는 0.014(95% CI: 0.000, 0.103), p<0.0001로, 라불리주맙은 위약에 비해 재발 위험을 98.6% 낮추는 것으로 확인되었음.
- 동일한 위약 대조군에 대한 에쿨리주맙의 위험비는 0.058(95% CI: 0.017, 0.197), p<0.0001이었음. 에쿨리주맙과 라불리주맙 간의 치료효과는 차이가 없는 것으로 판단됨.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 제출된 임상시험에서 라불리주맙군의 91.4%에서 TEAE가 발생하였으나 대부분 약물 관련성이 없고 중증도가 낮았음.
- TESAE는 13.8%에서 발생하였으며, 시험약과 관련된 TESAE는 수막구균 뇌염, 수막구균 패혈증 및 폐렴이었음. 라불리주맙에서 발생한 이상사례는 이전의 다른 적응증에 대한 임상시험에서 보고된 이상사례와 유사하였음.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

1) 유익성

Study ALXN1210-NMO-307 의 결과는 항 AQP4 항체 양성 NMOSD 성인 환자에서 라불리주맙이 재발 위험 감소, 운동 관련 신경학적 장애 악화의 방지 및 재발 관련 의료 자원 사용 및 부담의 감소에 대한 완건한 영향으로 편리한 치료 옵션이 될 수 있는 유익성을 보여준다.

NMOSD 환자에 대한 장기간 요법의 목표는 신경학적 장애가 점차적으로 누적되는 재발의 발생을 예방하는 것이다. Study ALXN1210-NMO-307 에 참여해 라불리주맙으로 치료받은 환자에서 판정된 시험 중 재발은 관찰되지 않았으며 56 명의 환자는 일차 치료 기간을 완료하였다(추적조사 시간 중앙값 73.50 주). 외부 위약 대조군에 대비해 추정된 재발 위험 감소는 98.6%였다. 현재 시판된 비-C5 억제제의 재발 위험 감소의 범위는 74% ~ 78%이다.

2) 위해성

PNH 및 aHUS 성인 및 소아 환자와 gMG 성인 환자를 위한 승인된 ULTOMIRIS REMS 에서 이미 확립된 위험 완화 조치는 NMOSD 성인 환자에서 라불리주맙 치료와 관련된 위험을 완화하기에 적절한 것으로 간주된다.

- 모든 환자는 라불리주맙 개시 전에 또는 개시 시점에서 수막구균 감염 백신을 접종 받아야 한다. 수막구균 백신을 접종 받고 2 주가 지나지 않아 라불리주맙 치료를 시작한 환자는 백신접종 후 2 주까지 적절한 예방적 항생제로 치료를 받아야 한다. 흔한 병원성 수막구균 혈청군을 예방하기 위해 이용 가능하다면 혈청군 A, C, Y, W135 및 B 백신이 권장된다. 환자는 백신 사용에 대한 현행 국가별 가이드라인에 따라 백신을 접종 또는 재접종하여야 한다.
- 수막구균 위험을 완화하려는 목적으로, 기타 적응증과 관련해 라불리주맙 및 에쿨리주맙에서 확립된 것과 일치하는 위험 관리 절차가 시행될 것이다. 수막구균 감염의 초기 징후에 대해 환자를 모니터링하고, 감염이 의심되면 즉시 환자를 평가하여 적절한 항생제로 환자를 치료하여야 한다. 이러한 징후와 증상을 환자에게 알려야 하며, 즉시 치료를 받기 위한 조치를 취하여야 한다. 의사는 환자 정보 자료집과 환자 이력 카드를 환자에게 제공하고, 질병의 위험에 대한 정보를 간병인에게 제공하여야 한다.

3) 유익성-위해성 평가

승인된 여타 적응증과 일치하는 안전성 프로파일과 함께 항 AQP4 항체 양성 NMOSD 성인 환자에서 98.6% 재발 위험 감소를 제공하는 것으로 입증된 임상적으로 관련성 있고 완건한 유효성은 항 AQP4 항체 양성 NMOSD 환자를 치료하는 데 있어 라불리주맙의 긍정적인 유익성-위험성 프로파일을 뒷받침해준다.

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 심사자 종합검토의견 참조

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국(FDA) : 2018.12.21. 최초허가/ 2024.03.22. 시신경척수염범주질환 적응증 추가
- 유럽(EMA) : 2019.07.02.. 최초허가/ 2023.05.05. 시신경척수염범주질환 적응증 추가

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 솔리리스와 비교자료 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국아스트라제네카(주)	허가일	2024.07.11.
제품명	울토미리스주(라불리주맙)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	v5.0
주성분 및 함량	1 바이알(30 밀리리터) 중 라불리주맙 300 밀리그램		
효능·효과	1. 성인의 발작성 야간 혈색소뇨증 (PNH : paroxysmal nocturnal hemoglobinuria)의 치료 2. 성인 및 소아에서 보체 매개성 혈전성 미세혈관병증(TMA)을 억제하기 위한 비정형 용혈성 요독 증후군(aHUS : atypical Hemolytic Uremic Syndrome) 의 치료 사용제한 시가(Shiga) 독신 생성 대장균에 의한 용혈성 요독 증후군 (STEC-HUS) 환자에는 허가되지 않았다. 3. 성인에서 항아세틸콜린 수용체(AChR) 항체 양성인 전신 중증 근무력증(gMG: Generalized Myasthenia Gravis) 치료를 위한 표준 요법에 부가요법 4. 성인에서 항아쿠아포린-4(AQP-4) 항체 양성인 시신경 척수염 범주 질환(NMOSD : Neuromyelitis optica spectrum disorder)의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
- 수막구균 감염	- 일반적인 의약품 감시활동	- 첨부문서

	- 추가적인 의약품 감시활동	- 전문가용 설명자료 - 환자용 설명서 - 환자 카드 - 유통 관리 시스템 - 의료인 백신 재접종 공지 - 안전사용보장조치
2. 중요한 잠재적 위해성		
- PNH 환자에서 약물 중단 후 심각한 용혈 - aHUS 환자에서 약물 중단 후 중증 TMA 합병증 - 면역원성 - 중대한 감염	- 일반적인 의약품 감시활동 - 추가적인 의약품 감시활동	- 첨부문서 - 전문가용 설명자료 - 환자용 설명서 - 안전사용보장조치
- PNH 환자에서 악성 종양 및 혈액학적 이상	- 일반적인 의약품 감시활동 - 추가적인 의약품 감시활동	- 전문가용 설명자료 - 환자용 설명서 - 안전사용보장조치
3. 중요한 부족정보		
- 임부 및 수유부에서의 사용	- 일반적인 의약품 감시활동 - 추가적인 의약품 감시활동	- 첨부문서 - 전문가용 설명자료 - 환자용 설명서 - 안전사용보장조치

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