의약품 품목변경허가 보고서

접수일자		2023.06.30.	접수번호	20230116196
변경신청사항		성인 전신 중증 근무력증 적응증 추가		
신 청 인 (회사명)		한국아스트라제네카(주)		
제 품 명		울토미리스주(라불리주맙)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		라불리주맙		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		용액주사제 / 1 바이알(30 밀리리터) 중 라불리주맙 300 밀리그램		
기 허가 사항	허가일자	2020.05.21.		
	효능·효과	성인 발작성 야간 혈색소뇨증, 성인 및 소아 비정형 용혈성 요독 증후군		
	용법·용량	초기 용량 투여 2주 후부터 8주 마다 한 번씩 유지 용량으로 투여한다.(상세내용 생략)		
변경 허가 사항	변경허가일자	2024.01.04.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		미국(EMA) : 2022.04.27. 변경허가 / 유럽(EMA) : 2022.09.21.		
허가부서		첨단제품허가담당관	허가담당자	박지혜 심사원, 남주선 연구관, 김남수 과장
심사부서		유전자재조합의약품과 바이오의약품품질관리과	심사담당자	(안유)방주연 심사원, 도희정 연구관, 김호정 과장 (RMP)안새롬 심사원, 김영림 연구관, 안광수 과장
GMP* 평가부서		-	GMP 담당자	-

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 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

○ 용법·용량

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

표 1. 성인 환자에서 체중에 따른 이 약의 용량 및 투여간격

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

* 유지 용량은 초기 용량 투여 2주 후에 투여한다.

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

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

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

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

* 유지 용량은 초기 용량 투여 2주 후에 투여한다.

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

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

<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 100미만	2700	1500	600
	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, 용혈과 같은 기저질환의 증상과 징후가 증가할 수 있다. 그러므로, 환자는 권장 예방접종 후 질병 증상을 더욱 면밀히 관찰해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분 또는 첨가제에 과민반응이 있는 환자

2) 치료되지 않은 수막구균 *(Neisseria meningitidis)* 감염 환자

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

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 기타 전신 감염

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

이 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

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

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

표 1: 임상시험에서 발생한 약물이상반응

MedDRA 기관계 분류	매우 흔하게 (≥1/10);	흔하게 (≥1/100 ~ <1/10)	때때로 (≥1/1,000 ~ <1/100)
감염 및 기생충 감염	상기도감염, 비인두염		수막구균 감염[b], 임균 감염[c]
각종 신경계 장애	두통	어지러움	
각종 위장관 장애	설사, 오심, 복통	구토, 소화불량	
피부 및 피하조직 장애		두드러기[a], 발진, 소양	

		증	
근골격 및 결합조직 장애	관절통, 등허리통증	근육통, 근육 연축	
전신 장애 및 투여부위 병태	발열, 피로	인플루엔자 유사 질병, 무력증, 오한	
면역계 장애		과민증[a]	아나필락시스 반응[a],
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

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) 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.

5) 면역원성

치료용 단백질로 치료하는 경우 면역 반응이 유도될 수 있다. PNH 환자 대상 시험 (N = 487),aHUS 환자 대상 시험 (N = 89) 및 gMG 환자 대상 시험 (N = 86)에서 이 약 치료-관련 항약물항체가, 단 2건 (0.30%)만 보고되었다. 이 항약물항체는

본질적으로 일시적이고 저역가이며 임상적인 반응이나 이상사례들과 상관 관계가 없었다.

6) 나트륨 함량

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

6. 약물상호작용

상호작용에 대한 시험이 수행되지 않았다.

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

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임신 가능성이 있는 여성

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

2) 임부

임신 중 노출에 대한 정보는 없다.

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

동물시험 결과들은 생식독성 평가 면에서 충분하지 않다.

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

3) 수유부

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

영아에 대한 위험은 배제할 수 없다.

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

4) 생식능력

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

8. 소아에 대한 투여

소아 환자에서 PNH 치료를 위한 이 약의 사용은 1건의 소아 임상 연구(만 9세 ~ 만 17세 환자 12명)으로부터의 근거로 뒷받침된다. 소아 및 성인 환자에서 PNH 치료에 대한 안전성 및 유효성은 유사한 것으로 보인다.
소아 환자에서 aHUS 치료를 위한 이 약의 사용은 1건의 소아 대상 임상시험(생후 10개월 ~ 만 17세 환자 14명)으로부터의 근거로 뒷받침된다. 소아 및 성인 환자에서 aHUS 치료에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 유사한 것으로 보인다.
소아 환자에서 gMG 치료를 위한 이 약의 사용은 연구된 바 없다.

9. 고령자에 대한 투여

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

10. 신장 및 간 장애

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

11. 운전 및 기계사용 능력에 미치는 영향

운전 및 기계사용에 미치는 영향에 대한 시험은 수행되지 않았다.

12. 과량투여

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

13. 적용상의 주의

조제 및 투여

이 약의 각 바이알은 일회용으로만 사용한다.

이 약의 최종 희석액 농도는 5 mg/mL가 되어야 한다.

무균적으로 조제해야 한다.

다음과 같이 이 약을 조제한다;

가. 개별 환자의 체중과 처방 용량에 따라 희석할 바이알의 숫자를 결정한다.

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

다. 계산된 용량의 의약품을 적절한 개수의 바이알로부터 빼내고 염화나트륨 9 mg/mL(0.9%) 주사용액을 희석액으로 사용하여 주입 백에 희석한다. 다음 투여 참조표를 참고한다. 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 주입시간 분(시간)
5이상 10미만*	300	30	30	60	113 (1.9)
10이상 20미만*	600	60	60	120	113 (1.9)
20이상 30미만*	2100	210	210	420	194 (3.3)
30이상 40미만*	2700	270	270	540	167 (2.8)
40이상 60미만	3000	300	300	600	140 (2.4)
60이상 100미만	3300	330	330	660	120 (2.0)
100이상	3600	360	360	720	132 (2.2)

* 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 주입시간 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

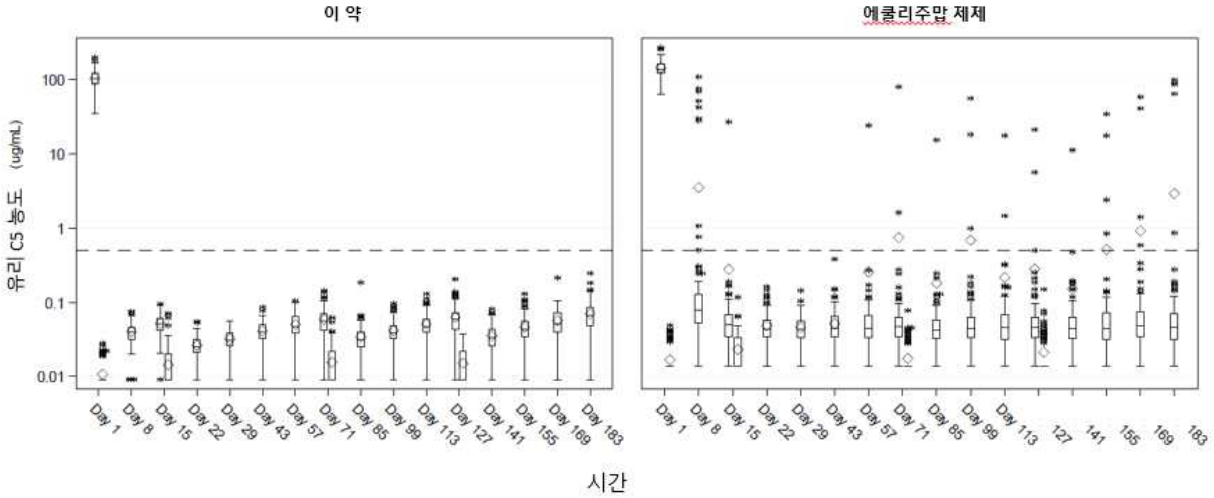
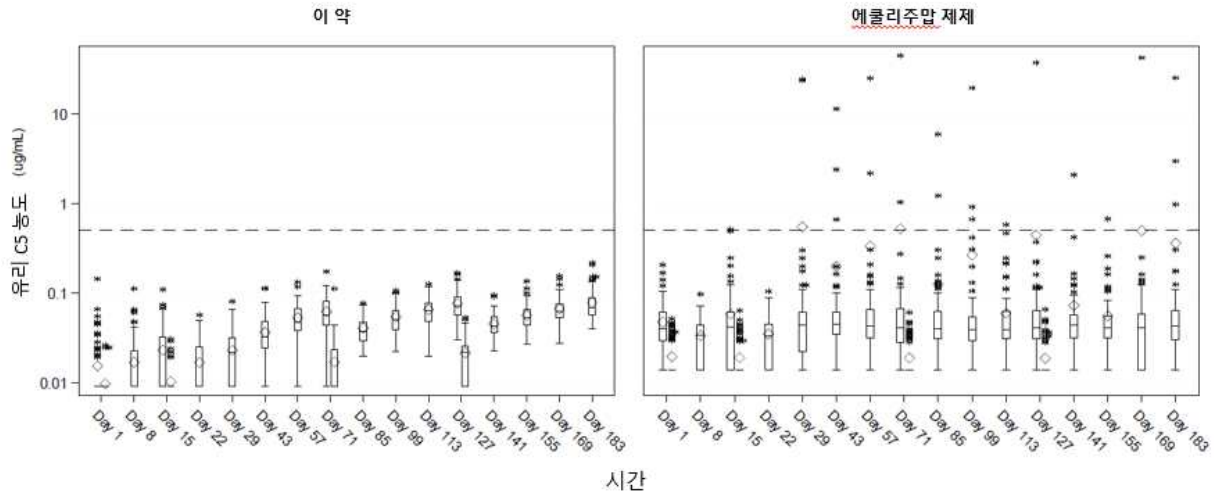


그림 2: 에쿨리주맙 치료 경험이 있는 환자에서 유리 C5 vs 시간 프로파일



aHUS를 가진 성인 및 소아 환자 그리고 gMG 성인 환자에서 첫번째 주입이 끝날 때부터 1차치료 기간 내내 혈청 유리 C5의 즉각적이고 완전한 억제가 관찰되었다. PNH, aHUS, gMG 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 약의 투여 경로는 정맥 내 점적 주입이며 투여 형태는 용액이므로, 투여되는 용량 전체가 생물학적으로 이용 가능한 것으로 간주한다. 최고 혈중농도 도달 시간 (t_{max})은 주입 종료 (EOI, End of Infusion) 또는 주입 종료 직후로 예상된다. 연구된 용량과 처방 범위에서 이 약은 용량 비례적이며 시간 선형성 약동학 (PK)을 보였다.

분포

체중-근거 용량 요법 연구 결과 PNH 성인 환자, aHUS 성인 및 소아 환자 그리고 gMG 성인 환자의 항정 상태에서의 평균 분포용적 (표준 편차 [SD])은 각각 5.35 (0.92) L, 5.22 (1.85) L 및 5.74 (1.16) 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 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 그리고 56.6 (8.36)일 및 0.08 (0.02) L/day 이다.

특수 집단

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

으로 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

<u>발작성 야간 혈색소뇨증(PNH)</u>

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

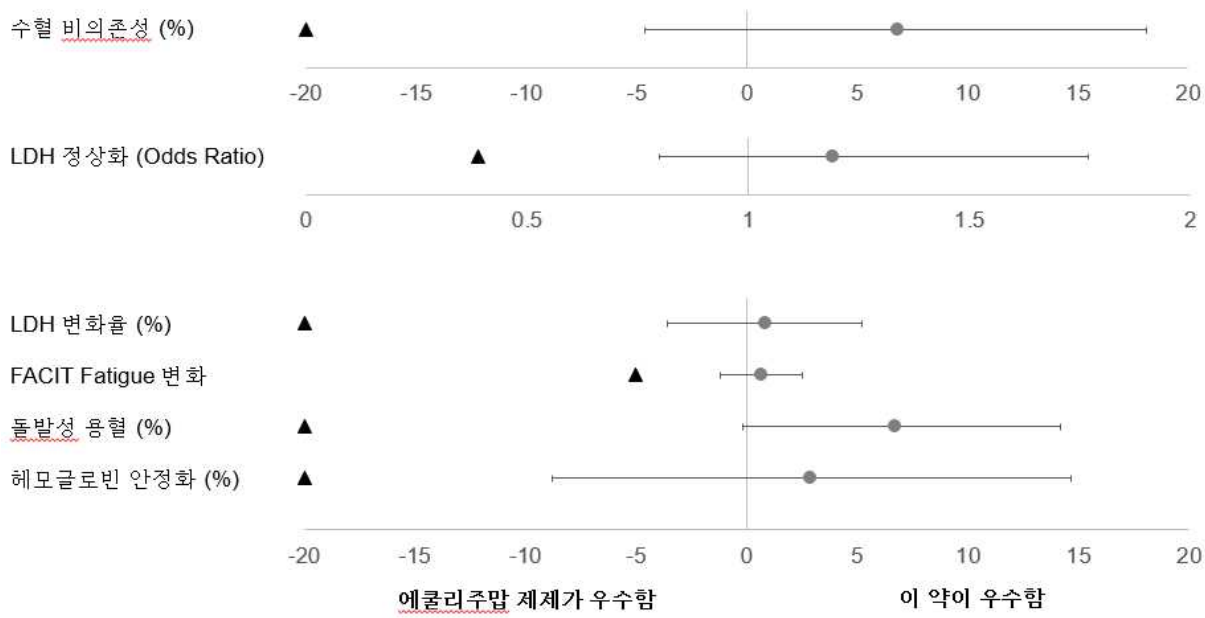
이 약은 용법용량 항에 기술된 권장 투여량 (26주 동안 4회 투여)에 따라 투여되었으며, 에쿨리주맙은 시험이 진행되는 시점에 PNH의 표준 치료요법이었던, 허가된 솔리리스®(에쿨리주맙) 용법・용량에 따라 투여되었다.
환자는 이 약 또는 에쿨리주맙 제제로 치료를 시작하기 전이나 시작하는 시점에 수막구균 감염에 대해 예방접종을 받거나, 또는 예방접종 후 2주까지 적절한 항생제로 예방적 치료를 받았다.

<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 비

의존성 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%

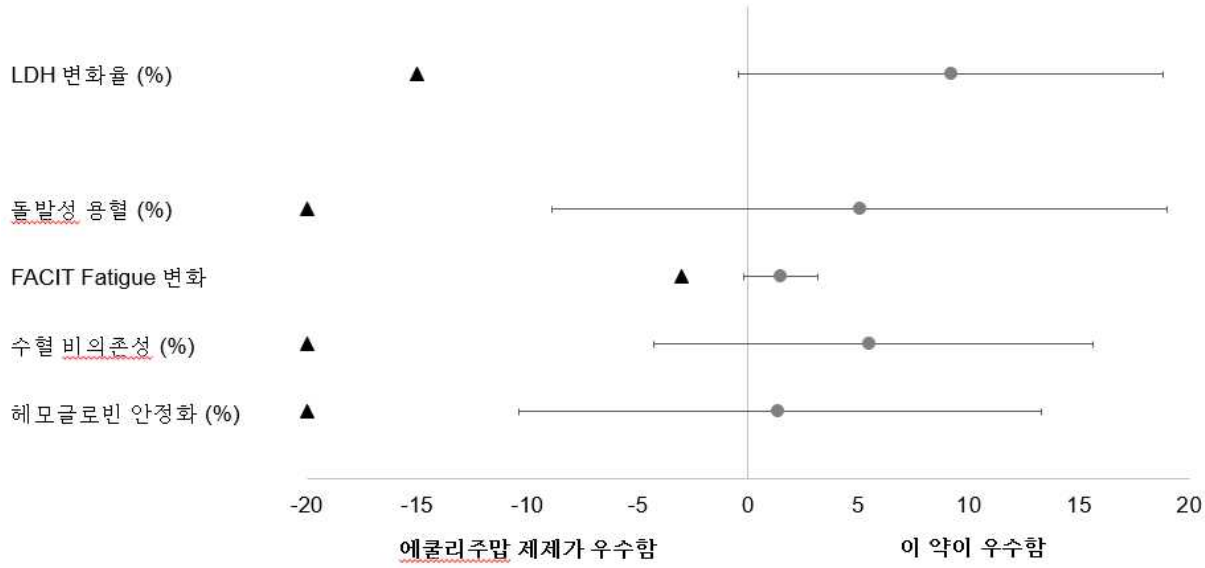
CI : -1.21, 2.55)이었다. 두 치료군 모두 FACIT- Fatigue로 측정된 피로 회복이 나타났으며, 이 약은 모든 시점에서 FACIT-Fatigue 점수가 솔리리스보다 우수하였다.
치료 중 LDH가 < 1.5x ULN 미만으로 감소한 후, LDH가 ≥ 2x ULN 이상 증가하는 혈관내 용혈의 징후나 증상이 악화되거나 새롭게 나타나는 것을 돌발성 용혈이라고 정의하는데, 이 약을 투여받은 군 환자의 4% 및 에쿨리주맙 군 환자의 10.7%에서 경험하였다. 치료군 간의 차이는 -6.7% (95% CI : -14.21%, 0.18%)였다.
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.

<u>시험 2 : 이전에 에쿨리주맙 제제로 치료받은 PNH 환자 대상 시험</u>

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 평가

변수 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.

PNH에서 장기 유효성 및 안전성 자료

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

비정형 용혈성 요독 증후군(aHUS)

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

시험 1: 성인 aHUS 환자 대상 시험

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

문서로 기록된 TMA가 있는 총 58명의 환자가 등록되었다. 등록 기준에서 thrombospondin 1형 모티프를 갖는 금속분해효소 및 disintegrin, member 13(ADAMTS13) 결핍, Shiga 독소 대장균 관련 용혈성 요독 증후군(STEC HUS) 및 코발라민 C 대사에서의 유전적 결함으로 인한 TMA를 보이는 환자는 제외되었다. 2명

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

장, 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 혈소판(10^9/L) 혈액	관찰값(n=17)	베이스라인 대비 변화(n=17)
평균(SD)	304.94 (75.711)	245.59 (91.827)
중앙값	318.00	247.00
LDH (U/L) 혈청		
평균(SD)	262.41 (59.995)	-2044.13 (1328.059)
중앙값	247.00	-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 유사한 것으로 보인다. 투여 26주 후 이 약 및 에쿨리주맙(C10-003)을 사용한 시험의 유효성 결과에서 관찰 가능한 임상적으로 의미있는 차이는 없었다.

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

<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 대비 변화	-1.6 (-2.6, -0.7)	0.0009
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 일관적

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

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 (변경 항목만 작성)

○ 해당사항 없음

1.4 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 검토이력

구 분	품목변경허가	안전성·유효성 관련 자료
신청일자	2023.06.30.	2023.06.30.
보완요청일자	2023.08.29.	2023.08.29.
보완접수일자	2023.11.29.	2023.11.29.
최종처리일자	2024.01.04.	2024.01.02.

[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]

- 라불리주맙의 효능효과에 ‘성인에서 항아세틸콜린 수용체(AChR) 항체 양성인 전신 중증 근무력증(gMG: Generalized Myasthenia Gravis) 치료를 위한 표준 요법에 부가요법’을 추가하기 위해 제 3상, 무작위배정, 이중 눈가림, 평행군, 위약 대조, 다기관 임상시험(ALXN1210-MG-306)의 최장 2 년의 공개 연장 시험기간 중 핵심적인 26 주의 무작위 배정, 대조 치료 기간 모든 환자(N=175)에 대한 1차 분석결과와 52 주간의 공개 연장 기간 환자(N=79)에 대한 하위분석을 제출하였음. 치료의 효과 (MG-ADL의 베이스라인부터 6주까지 에쿨리주맙과 위약군사이의 평균변화 차이(95% CI))가 -1.9 (-3.27, -0.55) 였으며 표준편차는 3.7이었다는 불응성 gMG 환자에 대한 에쿨리주맙 3상 임상시험(REGAIN)에 근거하여 총 160명의 샘플사이즈를 산출, 환자를 등록하였음. 약물 유효성에 대한 관찰을 하기 위해 임상에서의 증상이 충분하다 평가되는 전신상태 MGFA Ⅱ 등급 내지 Ⅳ 등급 및 MG-ADL 6 이상을 선정 기준으로 채택하였으며 FDA에서도 타당도, 신뢰도, 반응성, 임상에서의 의미를 인정하고 동일 적응증 유사약제의 임상시험에서도 이미 유효성 평가 변수로 사용하고 있는 일차 평가변수 ‘MG-ADL 총 점수’ 변화 및 이차 평가변수 ‘QMG 총 점수’의 변화를 평가변수로 사용하여 적절하게 유효성을 평가하였으며 인구 통계 또한 시험군 및 대조군 양 군간 전반으로 균형을 이루고 있었음을 확인함.
- 시험결과 MG-ADL 총 점수에 있어 위약 대비 라불리주맙의 우월성을 입증하여 그 일차 목표를 충족하였음. 즉, 1차 평가변수인 MG-ADL 총 점수 변화가 통계적으로 유의하게 개선(평균 치료 차이: -1.6, 95% CI: -2.6, -0.7 및 p=0.0009) 되었고 이 치료 효과는 이미 제 1 주에 통계적으로 유의하게 입증되었으며(p=0.0265) 이후 지속되었음. 2차 평가변수인 QMG 점수 또한 통계적으로 유의한 개선이 관찰되었음 (평균 치료 차이: -2.0, 95% CI: -3.2, -0.8 및 p=0.0009). 지역, 성별, 인종, 연령, 질병특성 또는 체중에 따른 하위분석에서 원래의 분석결과와는 다른 유의한 차이는 관찰되지 않았음. 또한 체중에 기반한 라불리주맙의 부하 용량 이후 치료상 혈청 농도에 비교적 빠르게 도달하였으며 치료전반 모든 시점에 걸쳐 말단보체 억제를 보장하는(0.5㎍/mL 미만의 혈청 유리형 C5 라고 정의함) 치료상의 목표 약동학적 (PK) 한계치(175㎍/mL) 이상을 유지하였음. 이러한 성인 gMG 환자에 대한 체중을 기반으로 한 투여요법의 근거로 임상시험 ALXN1210-MG-306 데이터를 기반으로 한 PK, PD을 포함한 임상약리시험결과(정량적 모델링, 시뮬레이션 및 노출 반응 분석)을 제출하였음.
- 전신 중증 근무력증(gMG) 치료효과를 입증하기 위한 임상시험에 등록된 대상환자는 관련되는 근육그룹, 장애의 중증도에서 매우 이질적이고, 그 평가시점에 따라서도 MG-ADL의 평가결과가 영향을 받을 수 있으므로, 전체 환자의 평균 변화도 중요하지만 개개 환자의 치료결과(치료반응)를 평가하는 것이 의미가 있음. 따라서, 개개 환자에서 치료효과를 확인할 수 있는 MG-ADL 2점 이상의 환자의 비율을 추가적으로 제출한 바, 26주차 MG-ADL 2점 이상 환자 비율은 라불리주맙 투여군에서 63.9%를 달성하였고, 3점 이상, 4점 이상, 5점 이상으로 기준을 상향하여 분석하였을때도 위약군 대비 큰 비율의 환자에서 반응성이 확인됨. 또한, 2차 평가변수인 MG-ADL 3점 이상 개선된 환자 비율은 56.7% vs 34.1%(Odd ratio 2.5, P=0.0049)으로 통계적으로 유의한 차이가 관찰되었으며, 특히 MG-ADL이 3점 이상 개선된 환자에서의 MG-ADL 평균 변화는 기존 라불리주맙 투여군 전체가 -3.1인 것에 비해 -5.3으로 나타나 라불리주맙 치료 반응이 있는 환자에서 더 큰 치료 효과가 관찰되어 결론적으로 라불리주맙 투여군에서 임상적인 유익성도 있음을 확인함. 참고로, 기허가 유사제

제인 솔리리스주(에쿨리주맙)의 경우 중증 근무력증 허가 신청 당시 제출한 치료적 확증 임상시험에서 1차 평가변수인 일상생활능력 점수(MG-ADL) 관련 위약 대비 통계적 유의성을 입증하지 못하였으나 (시험약 -4.7, 대조약 -2.8, p=0.0698) 임상적으로 유익성이 있다고 판단되어 제제의 유효성을 인정받아 허가된 바 있음.

- 시험 ALXN1210-MG-306 에서는 구제요법으로 혈장교환술(PE), 혈장분리교환술(PP)을 실시했을 때나 IV 면역글로불린(IVIg)을 투여했을 때 라불리주맙을 추가 투여하였으며 이를 근거로 PE/PP 또는 IVIg 투여 이후 라불리주맙 추가 투여에 대한 용법용량 추가를 신청하였음. 이에 대한 용량설정 근거로서 시험 ALXN1210-MG-306의 데이터를 기반으로 하여 집단약동학(Pop-PK) 모델과 매개변수 추정치를 사용한 시뮬레이션 결과를 제출하였으며 검토 결과 이러한 결과 값들은 모든 환경을 반영하는 시나리오에서 특이사항 없이 기존의 라불리주맙의 농도-시간 프로파일과 유사한 패턴을 보이며 혈청 라불리주맙 농도가 175 μg/mL 이상으로 유지되고 동시에 최대 노출량 2720 μg/mL을 초과하여 약물이 축적되지는 않을 것으로 예측되었음. 또한, PE/PP 또는 IVIg 중재 대상이 된 실제 7명의 모든 환자 데이터를 통해 추가 투여 후 목표 혈청 농도 175 μg/mL 이상 유지, 혈청유리 C5 농도 0.5 μg/mL 미만 유지, MG-ADL, QMG 총 점수의 변화가 임상적으로 유의하게 개선됨을 보여주는 데이터를 제출한 바, 이러한 시험 결과들에 근거하여 구제요법 시 추가 투여를 위한 용법·용량의 추가는 타당함.
- 시험 ALXN1210-MG-306 에서 라불리주맙 치료로 관찰된 안전성 프로파일은 위약과 유사하였고 라불리주맙의 기적응증(PNH 및 aHUS) 및 gMG 환자에 대한 에쿨리주맙의 안전성 프로파일과도 유사하였으며 임상시험기간동안 라불리주맙에 대한 새로운 안전성 실마리정보는 규명되지 않음.
- 위와 같이 임상시험 ALXN1210-MG-306을 통해 라불리주맙의 유효성에 대한 통계적 및 임상적 유의성이 모두 입증되었고 그 효과가 장기간 지속되는 것으로 관찰되었으며 양호한 안전성 프로파일이 나타나 종합하여 판단했을 때 위해성보다 유익성이 큼으로 현재 전신 중증 근무력증(gMG)에 선택할 수 있는 유사한 약제가 없는 상황에서 유일하게 이용할 수 있는 희귀 생물의약품으로 라불리주맙의 신청 효능효과 및 용법용량을 허가함이 타당함. 다만, 수막구균 감염의 위해성은 여전히 라불리주맙에 대해 중요한 규명된 위해성이므로 이 적응증 포함 모든 적응증에서 관련 위해성을 완화하기 위해 이전과 동일한 위해성 완화조치가 필요함.

[약어 및 정의]

- AChR acetylcholine receptor
- ADA antidrug antibody
- ADL activities of daily life
- aHUS atypical hemolytic uremic syndrome
- ARDS acute respiratory distress syndrome
- C5 complement component 5
- CI confidence interval
- CSF cerebrospinal fluid
- gMG generalized myasthenia gravis
- IST immunosuppressant therapy

- IV intravenous(ly)
- IVIg intravenous immunoglobulin
- LS least squares
- mAb monoclonal antibody
- MAC membrane attack complex
- MedDRA Medical Dictionary for Regulatory Activities
- MG-ADL Myasthenia Gravis Activities of Daily Living
- MGFA Myasthenia Gravis Foundation of America
- MGFA-PIS Myasthenia Gravis Foundation of America Post-Intervention Status
- MG-QoL15r Revised Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item scale
- MMRM mixed-effects model for repeated measures
- MMS Minimal manifestation status
- MuSK muscle-specific kinase
- Neuro-QoL Neurological Quality of Life
- NMJ neuromuscular junction
- NMOSD Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder
- PD pharmacodynamic(s)
- PE plasma exchange
- PK pharmacokinetic(s)
- PNH paroxysmal nocturnal hemoglobinuria
- PP plasmapheresis
- PY patient years
- q2w every 2 weeks
- q8w every 8 weeks
- QMG Quantitative Myasthenia Gravis score for disease severity
- SAE serious adverse event
- SD standard deviation
- SMQ [N]/narrow SMQ standardised MedDRA query (narrow)
- SOC System Organ Class
- TEAE treatment-emergent adverse event

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- **제품명** : 울토미리스주(라불리주맙)
- **약리작용에 따른 분류(Pharmacological class)** : 선택적 면역억제제 (ATC 코드: L04AA43)
- **약리작용 기전** : 보체 성분 5(C5)에 **결**합하여 보체 경로 전환효소로 인한 이의 활성화를 차단하는 인

간화 단클론 항체(mAb). 보체 단백질 C5 에 특이적으로 결합하여, C5a 및 C5b로 분리를 억제하고 말단 보체 복합제 C5b-9 의 생성을 방지하는 말단 보체 억제제. C5 에 특이적으로 결합하여 말단 보체 매개 염증 세포 활성화 및 세포 용해를 길항하는 동시에 미생물의 옵소닌화 및 면역 복합체의 제거에 필수적인 보체 활성화의 초기 구성요소를 보존함.

1.2. 기원 및 개발경위

- 2018년 12월 21일에 최초로 허가 (Biologics license application [BLA]# 761108). 현재 발작성야간혈색뇨(Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria, PNH)와 비정형 용혈요독증후군(atypical Hemolytic Uremic Syndrome, aHUS)이 있는 성인 환자 및 소아 환자(생후 1개월이상)의 치료에 사용.
- 유사제제 에쿨리주맙이 2017년에 gMG를 위해 처음으로 허가된 치료제. 2주 간격(q2w) 정맥 내(IV) 주입. 주입빈도의 감소에 따라 환자 편의성이 개선되고, 주입과 관련된 동반 질환 위험이 감소하도록 라불리주맙 투여 용법은 긴 투여 간격 중에 유효농도를 유지하도록 설계됨. IV 주입으로 투여. 제 1 일에 초기 용량 투여 2 주 후부터 8 주마다(q8w) 한 번 씩 유지 용량으로 투여 (에쿨리주맙 26회 주입 = 라불리주맙 6회 ~ 7회 가량 주입. 연간 주입 빈도 감소)

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 중증근무력증(myasthenia gravis, MG)은 신경근접합부(neuromuscular junction, NMJ)에 대한 자가항체의 결합에 따른 신경근전달의 실패로 인하여 발생하는 희귀 쇠약성, 후천성 자가면역신경질환임.
- 전신 중증근무력증(generalized myasthenia gravis, gMG)의특징은 심한 쇠약과, 어눌한 말투, 구음장애, 연하곤란, 시야 불선명, 호흡곤란, 하지 무력, 운동장애, 일상생활수행능력(activities of daily living, ADL)의 두드러진 감소, 극심한 피로 및, 기계 환기를 필요로 하는 호흡 부전의 생명을 위협하는 증상 등의 장애를 유발함.

  이러한 자가항체는 대개 신경전달물질 아세틸콜린에 의한 근육에 대한 신경 자극 전달에 필수적인 아세틸콜린수용체(acetylcholine receptor, AChR)에 특이적임. gMG 환자 가운데 가장 자주 발견되는 자가항체의 경우 AChR 및 근육 특이적인 활성효소 (MuSK)를 표적으로 함. gMG 환자 중 70% ~ 88%가 AChR 항체 양성, 7% ~ 12%는 MuSK 항체가 양성임. AChR 항체는 후접합부 AChR 에 결합하여 보체 연쇄반응을 활성화, MAC 형성, 보체로 매개되는 시냅스 후의 근육막 용해, NMJ 에서의 파괴, 신경근 전달 장애로 이어짐.
- 말단 보체활성화 억제가 gMG 환자의 조직 손상 및 신경근 전달 장애를 예방하는 것이 생물학적으로 예측 가능함. gMG의 주요 작용기전인 보체활성화 억제의 임상적 중요성은 유사제제인 C5 억제제 에쿨리주맙(eculizumab) 제3상 시험에서 임상적 유효성을 통하여 입증된 바 있음.
- 최적의 gMG 요법은 지속된 미국 중증 근무력증 재단(Myasthenia Gravis Foundation of America, MGFA)의 중재 후 최소 발현 상태(Minimal Manifestation Status, MMS, 일부 근육에 대한 검사로 일부 쇠약이 나타나면서 gMG 로 인한 증상 및 기능제한이 없음이라고 정의함)나 그보다 더 나은 상태 달성을 지향해야 한다는 합의가 있음. (Mantegazza, 2020 및 Sanders, 2016).

  ⇒ NIH에서는 신뢰도, 타당도, 반응성, 임상적 의미를 평가한 결과 MG-ADL을 1차 평가도구로 QMG를 이차 평가 도구 중 가장 우수한 평가도구로 뽑음. 2000년도 MGFA의 Task Force 발

표결과는 치료에 따른 임상적 변화를 평가하기 위한 모든 전향적 임상시험에서 QMG score를 사용하도록 권고함.

- gMG 기존 치료법에는 아세틸콜린에스테라아제 억제제, 면역조절요법(면역억제제 요법[IST]; 코르티코스테로이드류, 비스테로이드 면역억제성 치료제, IVIg 및 PE/PP), 수술적인 면역조절 치료(흉선절제). 2017 년 8 월 14 일 자로 EU 에서 불응성 gMG 를 치료하기 위한 항-C5 치료제인 에쿨리주맙이 허가된 바 있음. IVIg 및 PE/PP 는 대부분 임상에서의 악화 상황에 구제요법으로 사용됨. 여러 면역조절요법으로 치료에 실패하지 않았던 환자에게는 IST(면역억제제 요법) 외 치료가 없음.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 수막구균 감염, 면역원성, 중대한 감염, 임부 및 수유부에서의 사용 등

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당사항 없음

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

- 해당사항 없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당사항 없음

4. 독성에 관한 자료

- 기허가시 제출된 비임상자료에서 독성 및 생식발생독성시험 결과임.

시험종류		종 및 계통 시험번호	투여방법	용량 (mg/kg)	GLP	결과
반복투여 독성시험		마우스 (7F/군) 6709-109	4주 IV (용량 탐색 시험) 주1회 (30mg/kg/week) 또는 2회 (60mg/kg/week) 또는 3회 (9mg/kg/week) 4주 이상	0,30,60,90 mg/kg/week	Y	• 시험물질 : 대리 mAb BB5.1 (murine C5-specific mAb) • 암컷 CD-1 마우스에 BB5.1 주1회-3회로 4주이상 투여시 독성 결과는 관찰되지 않았음. • 혈청 분석 결과 BB5.1 투여한 마우스의 용혈 예방 범위는 60 vs. 90mg/kg/wk군에서 유사하였음 30mg/kg/wk군은 60, 90mg/kg/wk보다 약간 적은 용혈 예방 효과를 보였으며, 앞으로 마우스 독성시험에서 권고되는 고용량은 60mg/kg/wk.
		마우스 6709-108	26주 IV + 4주 회복기 주1회 (30mg/kg/week) 또는 2회 (60mg/kg/week)	0,30,60 mg/kg/week 용량 설정 :예비시험(6709-109; 보고서 미제출) 결과 CD-1 마우스에서 60, 90mg/kg/wk 투여는 유사한 적혈구 용혈 예방 효과 보였음.	Y	• 시험물질 : 대리 mAb BB5.1 (murine C5-specific mAb) • 사망률, 임상적 관찰, 체중, 사료 섭취, 안과 검진, 임상 및 해부학적 병리 평가 등 실시 - 독성 평가 결과 투여에 의한 영향 없었음. • 30,60mg/kg/week 군의 마우스에서 평균 퍼센트 용혈 감소 (W12, W25) -용혈 시험(chicken erythrocyte 적용) - W12과 W25의 평균 용혈 예방의 범위(extent; 용혈 예방 증가)은 두 투여군에서 유사하였으나, 평균 퍼센트 용혈은 60mg/kg/wk 군에서 약간 적었음. - 대조군은 시험기간 동안 평균 용혈 수치가 변하지 않았음. - 4주 회복기 후 평균 퍼센트 용혈은 시험 전 수치가 되었음. • NOAEL 60mg/kg/week
생식·발생독성시험	수태능 및 초기 배반생 (Seg I)	마우스 (25/성/군) 6709-104	교미전-초기임신(GD13) 주1회, 또는 주 2회 IV	IV 0,30,60mg/kg/wk	Y	• 시험물질 : 대리 mAb BB5.1 • 결과 - 시험물질 관련 사망이나 임상적 결과는 관찰되지 않았음. 체중, 체중 증가, 사료 섭취는 BB5.1에 영향을 받지 않았음. 시험물질관련 부검 결과도 없었음. - 60mg/kg/wk 수컷의 전립선 절대 및 상대 무게의 적은 감소가 있기는 했지만 생식행동에는 영향이 없었음. 정자 수나 운동성에 영향 없었음. 제왕절개 파라미터 상에 대한 뚜렷한 변화도 없었으며, 이는 BB5.1가 착상 및 배태자 생존에 영향을 미치지 않음을 의미 - 용혈 활성 분석 결과, 평균 서켄스 용혈은 시험군에서 일반적으로 ≤50% 였으며, 이는 BB5.1의 전신 노출을 의미함. - NOAEL (수컷) 60mg/kg/week (암컷, 암컷과 수컷의 수태능, 배태자 생존) ≥60mg/kg/week
	배태자 생존 및 성장 (Seg II)	마우스 (25/군) 6709-105	(Group1, 3) GD6,9,12,15 (Group 2) GD 6, 12	IV 0,30,60mg/kg/wk	Y	• 시험물질 : 대리 mAb BB5.1 • 결과 - 생존률, 임상 관찰 결과, 체중, 체중 증가 변화, 사료 섭취는 BB5.1에 의한 영향을 받지 않았음. - 부검 결과도 눈에 띄는 결과 없음. - 자궁 무게, 제왕절제, 태자 무게는 평가군간에 유사하였으며, BB5.1이 배태자생존률 및 성장에 영향을 미치지 않음을 의미 - 태자 기형 : BB5.1 60mg/kg/wk군에서 60제대 탈장 1건, 망막이형성증 2건

						- 용혈 : 평균 퍼센트 용혈이 시험약군에서 <70% 이었으며 이는 BB5.1의 전신 노출을 의미. - NOAEL (모체 및 배태자 독성) ≥60mg/kg/week (발달 독성) 30mg/kg/wk
	출생전후 발달 (모체 기능 포함) (Seg III)	마우스 (37/군) 6709-107	(Group1, 3) GD6,9,12,15 LD2,6,9,12,15,18 (Group 2) GD 6, 12, 18 LD 6, 12, 18	IV 0,30,60mg/kg/wk	Y	• 시험물질 : 대리 mAb BB5.1 • 결과 - 시험물질 관련 사망이나 임상적 관찰 관찰 결과 없었음. 임신 및 수유 기간 중 체중이나 사료 섭취는 BB5.1에 의한 영향을 받지 않았음. - 시험물질 관련 부검 결과는 없었음. - F1 자손의 출산 및 새끼 결과에 대한 뚜렷한 이상은 없었음. 생존 및 모든 성숙 관련 마커들은 투여군간 유사하였음. F1 자손의 탐색적 활동, 습득 및 기억도 BB5.1 투여의 영향을 받지 않았음. - F1 수컷의 성숙기 및 암컷의 성숙기 및 임신 기간에 영향 없었으며, F1 세대의 전체적인 생식행동에 영향 없었음. - 용혈 LD14에 샘플링했기 때문에 BB5.1가 제거되기에 충분한 시간이 없음. 다만, 대조군에 비해서는 시험약군의 퍼센트 용혈이 낮았으므로 BB5.1의 전신 노출을 시사함. - (NOAEL) 모체 및 F1 발달, F2의 출산까지의 생식행동: ≥60mg/kg/week

5. 약리작용에 관한 자료

- 희귀의약품의 약리효력시험은 제출된 임상시험자료로 갈음함.

gMG 환자에서 라불리주맙의 흡수, 분포, 대사 및 제거

흡수

라불리주맙 IV 용량은 IV 투여로 인해 생체 내에서 100% 이용 가능함. 관찰된 최대 혈청 농도까지 걸리는 시간(tmax)은 주입 종료 시 또는 주입 종료 직후로 예상됨. 시험된 용량 및 용법 범위에서 라불리주맙은 용량비례 및 시간선형 PK를 나타내었음.

분포

성인 gMG 환자의 정상상태에서 분포용적(Vss) 평균(SD)은 5.74(1.16) L임.

생체내변환 및 제거

라불리주맙은 IgG 단클론항체로, 다른 내인성 IgG와 동일한 방식으로 대사되고(이화경로를 통해 작은 펩타이드와 아미노산으로 분해됨) 유사한 제거과정을 거칠 것으로 예상됨. 라불리주맙에는 천연 아미노산만 함유되어 있으며 알려진 활성 대사산물은 없음. 성인 gMG 환자에서 라불리주맙의 평균 (SD) t½ 및 CL은 각각 56.6(8.36)일 및 0.00313(0.000996) L/h임.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- EU TOC 제출, ICH GCP 원칙 준수

6.2. 임상시험자료집 개요

- 3상 1건

6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음 (IV 투여 의약품이므로 생체이용률 100%. 수행되지 않음)

6.4. 임상약리시험

- 혈청 총 라불리주맙 농도, 혈청 유리 C5 농도, 면역원성 데이터를 얻기 위한 시료 및 내인성 인자(예: 연령, 성별, 인종, 체중, 신장 및 간 기능)과 외인성 인자(예: 병용약물)에 관한 데이터를 gMG 환자를 대상으로 한 임상시험 ALXN1210-MG-306에서 수집.
- 임상시험 ALXN1210-MG-306에 사용된 모든 PK, PD 및 면역원성 분석법은 PNH 및 aHUS 라불리주맙 정맥주사(IV) 허가신청을 위한 확증적 시험에 사용된 것과 동일한 분석법이었음.
  - 무작위배정 대조시험 기간의 데이터만 평가됨.
  - 투여요법은 성인 PNH 또는 aHUS 환자 치료용으로 허가된 체중기반 투여요법과 동일하였음.
  - gMG 환자를 대상으로 한 확증적 시험에서 측정한 주요 PK 및 PD 평가변수는 혈청 약물 농도와 혈청 유리 C5 농도임.

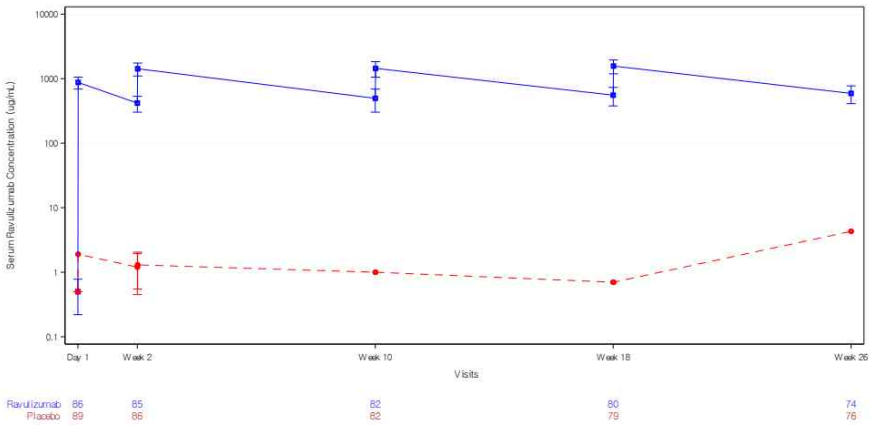
결과

- 무작위 배정된 175명의 환자는 모두 PK 분석대상군(PK Analysis Set), 전체 분석대상군(Full Analysis Set, PD 평가에 사용됨) 및 안전성 분석대상군(Safety Set, 면역원성 평가에 사용됨)에 포함됨. 총 162명의 환자가 무작위배정 대조시험 기간을 마침. (라불리주맙군 환자 79명, 위약군 환자 83명).
- 무작위 배정된 175명의 환자 중 86명(49.1%)이 남성, 89명(50.9%)이 여성이었으며, 환자는 주로 백인(n = 128; 73.1%)이었고 그 다음은 아시아인(n = 31; 17.7%)이었다
- 환자들의 평균(SD) 연령과 체중은 각각 55.6(15.14)세와 91.2(26.57)kg이었다.

PK

- 시간 대비 평균(SD) 라불리주맙 혈청 농도 프로파일(세미로그 스케일)

Figure 1: Mean (SD) Ravulizumab Serum Concentration, Semi-Log Scale (Study ALXN1210-MG-306 PK Analysis Set)



Note: For ravulizumab concentrations that were BLQ of < 1.00 or < 4.00 µg/mL (depending on degree of sample dilution), LLOQ/2 = 0.50 or 2.00 µg/mL were utilized, respectively.
Abbreviations: BLQ = below the limit of quantitation; LLOQ = lower limit of quantitation; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation
Source: ALXN1210-MG-306 CSR Figure 14.2.4.2.7

- 투여간격 별 부하용량과 최종 유지용량에 대한 라불리주맙의 약동학 파라미터 요약

Table 3: Ravulizumab PK Parameters Following the First (Loading) Dose (Study ALXN1210-MG-306 PK Analysis Set)

Parameter	Statistics	All Patients	≥ 40 to < 60 kg	≥ 60 to < 100 kg	≥ 100 kg
C_{max} (µg/mL)	n	86	7	47	32
	Mean (SD)	874.1 (184.24)	1054.3 (163.57)	912.1 (170.39)	778.8 (160.96)
	CV%	21.1	15.5	18.7	20.7
	Median (min, max)	836.0 (399, 1420)	1060.0 (778, 1310)	868.0 (692, 1420)	779.5 (399, 1350)
C_{trough} (µg/mL)	n	85	7	46	32
	Mean (SD)	417.8 (115.51)	555.7 (116.45)	438.5 (118.11)	357.8 (68.12)
	CV%	27.6	21.0	26.9	19.0
	Median (min, max)	397.0 (234, 1000)	520.0 (451, 751)	422.0 (305, 1000)	339.0 (234, 570)

Abbreviations: C_{max} = maximum observed serum concentration; C_{trough} = concentration at the end of the dosage interval; CV = coefficient of variation; max = maximum; min = minimum; PK = pharmacokinetics; SD = standard deviation
Source: ALXN1210-MG-306 CSR Table 14.2.4.2.1, Table 14.2.4.3.1, Table 14.2.4.3.2, and Table 14.2.4.3.3

Table 4: Ravulizumab PK Parameters Following the Final Maintenance Dose (Study ALXN1210-MG-306 PK Analysis Set)

Parameter	Statistics	All Patients	≥ 40 to < 60 kg	≥ 60 to < 100 kg	≥ 100 kg
C_{max} (µg/mL)	n	76	4	43	29
	Mean (SD)	1548.3 (359.43)	2015.0 (345.40)	1645.3 (337.63)	1340.1 (267.95)
	CV%	23.2	17.1	20.5	20.0
	Median (min, max)	1500.0 (810, 2510)	1900.0 (1750, 2510)	1660.0 (1060, 2410)	1340.0 (810, 1990)
C_{trough} (µg/mL)	n	70	4	39	27
	Mean (SD)	586.6 (173.91)	887.3 (82.72)	635.7 (157.28)	471.3 (109.47)
	CV%	29.6	9.3	24.7	23.2
	Median (min, max)	570.0 (211, 1030)	866.5 (817, 999)	649.0 (241, 1030)	456.0 (211, 635)

Note: Data were excluded for patients after they received a supplemental dose following PE, PP, or IVIg.
Abbreviations: C_{max} = maximum observed serum concentration; C_{trough} = concentration at the end of the dosage interval; CV = coefficient of variation; IVIg = intravenous immunoglobulin; max = maximum; min = minimum; PE = plasma exchange; PK = pharmacokinetics; PP = plasmapheresis; SD = standard deviation
Source: ALXN1210-MG-306 CSR Table 14.2.4.2.1, Table 14.2.4.3.1, Table 14.2.4.3.2, and Table 14.2.4.3.3

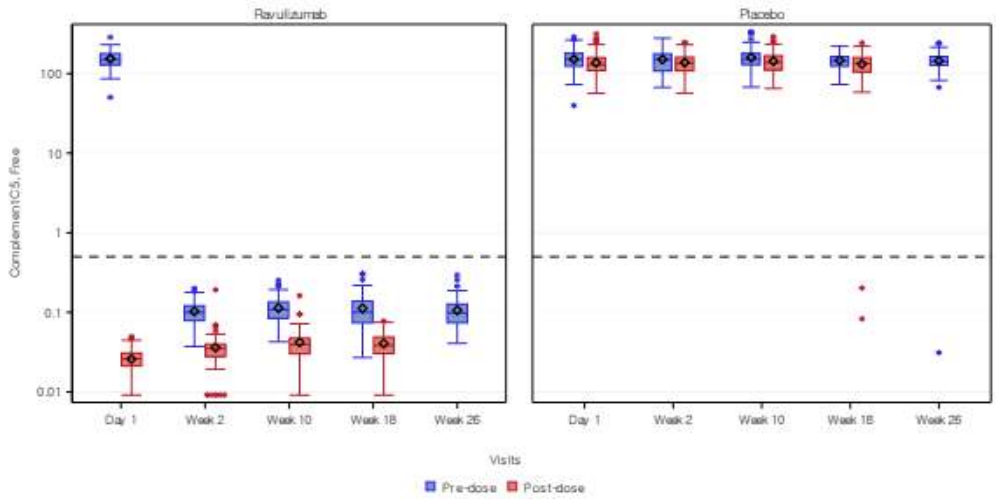
- 부하용량 투여 후 전체 라불리주맙 치료 환자에서 관찰된 라불리주맙의 최대 혈청 농도(Cmax) 및 투여간격이 끝날 때의 농도(Ctrough) 평균(SD)은 각각 874.1(184.24) 및 417.8(115.51) ㎍/mL였음.

- 최종 유지용량 투여 후 전체 라불리주맙 치료 환자의 평균(SD) Cmax 및 Ctrough는 각각 1548.3(359.43) 및 586.6(173.91) μg/mL였음.
- **결과**: 라불리주맙은 체중기반으로 부하용량을 투여한 후에 치료적 혈청 농도에 즉시 도달했으며 26주의 무작위배정 대조시험 기간에 체중기반으로 유지용량을 투여함으로써 농도가 유지되었음. 또한, 임상시험 ALXN1210-MG-306에서 Ctrough가 PK의 치료적 역치 목표 이상으로 유지되었음.

PD

- 무작위배정 대조시험 기간에 라불리주맙 치료 환자의 투약 후 혈청 유리 C5 농도는 임상적 악화를 경험한 환자를 포함하여 모두 0.5 μg/mL 미만이었음.

Figure 2: Serum Free C5 Concentration-Time Profiles (Study ALXN1210-MG-306 Full Analysis Set)



Note: For serum free C5 concentrations that were BLQ, LLOQ/2 = 0.00915 µg/mL was utilized. Y-axis is presented on a log scale. The horizontal line in the middle of each box indicates the median, a diamond indicates the mean, and the top and the bottom borders of the box mark the 75th and 25th percentiles, respectively. The whiskers represent the 1.5 IQR of the lower quartile and upper quartile. Outliers are represented by asterisk beyond the whiskers. Dashed horizontal line indicates serum free C5 concentration of 0.5 µg/mL. Only data from scheduled visits were included in this figure.
Abbreviations: BLQ = below the limit of quantification; C5 = complement component 5; IQR = interquartile range; LLOQ = lower limit of quantification
Source: ALXN1210-MG-306 CSR Figure 14.2.5.7.1

- **결과** : 라불리주맙 치료를 실시한 결과, 체중을 기반으로 용량을 투여한 모든 gMG 환자에서 전체 치료기간에 걸쳐 말단 보체 활성이 억제됨.

면역원성

- 임상시험 ALXN1210-MG-306의 무작위배정 대조시험 기간에 라불리주맙을 투여한 후에 치료 후 발생한 ADA 양성 소견(즉, 베이스라인에 없었던 환자의 양성 소견 또는 베이스라인에 있었더라도 시험약물 투여 후 역가가 더 높아진 경우)은 없었음. 라불리주맙 투여군에서 8명(9.3%)의 환자가 베이스라인(치료 전)에 ADA 양성이었으나 치료 후에는 항상 ADA 음성이었음.

- **결과:** MG 환자에서 면역원성이 라불리주맙의 PK 또는 PD에 영향을 미칠 것으로 예상되지 않음.

시험 간 결과 비교 및 분석

- 분석방법: 집단-PK 모델링, 공변량 평가, 노출-반응 안전성 분석이 포함됨
- PK/PD 분석 데이터세트는 총 86명의 평가 가능한 환자로 구성됨.

Table 5: Full Analysis Dataset (Study ALXN1210-MG-306)

Endpoint	PK Data	Free C5 Data	ADA Data
Number of patients	86	86	86
Number of samples analyzed	787	787	350
Number of samples included in the analysis	700[a]	759[b]	350

Table 5: Full Analysis Dataset (Study ALXN1210-MG-306)

[a] A total of 86 patients with at least 1 measurable concentration of ravulizumab was included in the population PK analysis. Based on a total of 787 samples, 85 predose BLQ samples were set to missing, 1 predose measurable concentration was excluded, and 1 predose sample was removed due to a concentration associated with a |CWRES| > 6.

[b] A total of 86 patients with at least 1 measurable concentration of ravulizumab and a corresponding measurable concentration of free C5 was included in the exploratory PK/PD analysis for free C5. Based on a total of 787 samples, 759 were included in the exploratory PK/PD analysis and 28 samples with no measurable concentrations of free C5 were excluded from the PK/PD analysis.

Abbreviations: ADA = antidrug antibodies; BLQ = below the level of quantitation; C5 = complement component 5; CWRES = conditional weighted residuals; PD = pharmacodynamic; PK = pharmacokinetic

Source: gMG Pop-PK-PD Report Table 2

집단 PK 모델링

- 임상시험 기간 전체에 걸쳐 환자가 임상시험계획서에 정의된 임상적 악화(Clinical Deterioration)를 경험한 경우 구조요법(예: 고용량 코르티코스테로이드, PE/PP 또는 IVIg)이 허용되었음. PE/PP를 실시하면 라불리주맙 청소율이 증가하여 혈청 라불리주맙 농도가 감소할 수 있음. 또한 IVIg 치료는 단클론항체의 엔도솜 신생아 Fc 수용체 재활용 기전을 방해하여 혈청 라불리주맙 농도를 감소시킬 수 있음. 따라서 PE/PP 또는 IVIg 구조요법이 실시되는 경우 약물을 추가로 투여할 필요가 있음. 이에, PE/PP 또는 IVIg의 잠재적 영향으로 라불리주맙이 제거되는 추가 경로와 이러한 중재에 2차적으로 투여된 추가 용량을 설명하기 위해 Pop-PK 기본 모델이 개발됨.

- 집단-PK 모델 개발은 다음과 같이 구성됨
- 시간에 따른 라불리주맙의 배치를 설명하기 위한 2-구획 모델
- 추정 지수를 통해 체중이 청소율 및 분포용적 파라미터에 미치는 영향을 평가하는 경험적 상대변 화 측정(allometric) 모델
- 라불리주맙의 CL에 영향을 미치는 PE/PP 또는 IVIg 평가

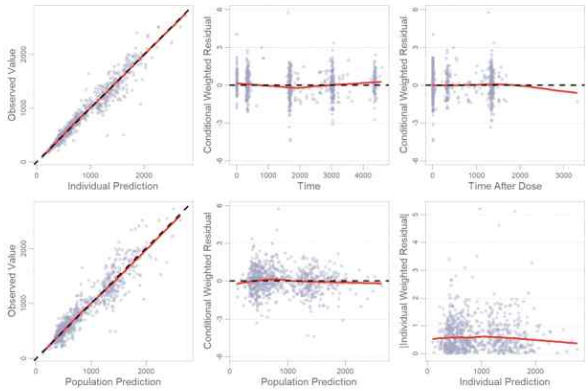
집단 PK 결과

라불리주맙 농도 예측을 위한 Pop-PK 모델의 적합성

- 최종 집단-PK 모델의 적합도는 아래 그래프와 같음. 개인 및 집단 예측농도 대 관찰된 라불리주맙 농도의 국소가중 산점도 평활화 회귀는 일치선과 가깝게 정렬됨. 조건부 가중 잔차는 집단 예측농도와 첫 번째 투여 후 시간의 함수로 균등하게 분포되어, 모델이 대부분의 데이터를 잘 설명함을 나타내었

음.

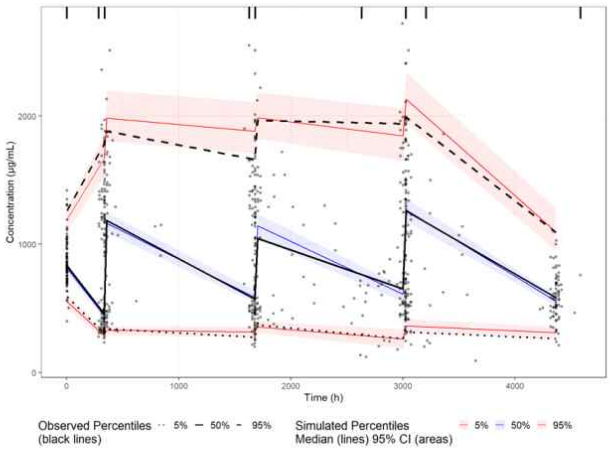
Figure 3: Final Population-PK Model of Ravulizumab: Goodness-of-Fit



Note: Thick line on all plots is the LOESS line. Dashed line is the line of identity. Observed and individual/population predicted values are ravulizumab concentrations (μg/mL).
Abbreviations: LOESS = locally weighted scatter-plot smoothing; PK = pharmacokinetic
Source: gMG Pop-PK-PD Report Figure 3

- 임상시험 ALXN1210-MG-306에서 성인 gMG 환자의 PK를 설명하는 모델의 성능을 평가하기 위해 예측보정 시각적 예측 확인(pcVPC)을 사용하였음. (아래 그래프). 관찰된 라불리주맙 농도의 중앙값, 5번째 및 95번째 백분위수가 모델 예측 값과 일치하였음.

Figure 4: Final Population PK Model of Ravulizumab in Adult Patients with gMG: Prediction-Corrected Visual Predictive Check Semi-log Scale



Notes: The pcVPC (500 replications) retains the visual interpretation of the traditional VPC while removing the variability that arises from binning across independent variables by normalizing the observed and simulated dependent variable based on the typical population prediction for the median independent variable in the bin.
Abbreviation: CI = confidence interval; gMG = generalized myasthenia gravis; pcVPC = prediction-corrected VPC; PK = pharmacokinetic; VPC = visual predictive check
Source: gMG Pop-PK-PD Report Figure 4

- 라불리주맙의 CL 및 Vc 집단 추정치는 대표 체중 70kg의 시험대상자에서 각각 0.00237L/h 및 2.95L였음. CL과 Vc는 상대표준오차(RSE) 5% 미만으로 견실하게 추정됨. CL과 Vc의 BSV는 각각 18.5%와 9.33%였음.
- 성인 gMG 환자의 평균(SD) CL 및 Vc 추정치는 각각 0.00313(0.000996) L/h 및 3.42(0.756) L였음. 라불리주맙의 평균(SD) CL 및 Vc는 체중의 함수로 증가하였음. 성인 gMG 환자의 라불리주맙 평균(SD) 말단 제거 반감기(t½)는 56.6일(8.36일)이었음.
- **결과** : 선형 청소율 및 체중에 따른 PK 파라미터가 포함된 2-구획 PK 모델은 IV 투여 후 라불리주맙의 농도-시간 프로파일을 잘 특성화하였음.

- gMG 집단-PK 기본 모델에 포함되어야 하는 공변량(있는 경우)을 평가하기 위해 PNH 환자를 대상으로 개발된 집단-PK 모델을 참조 모델로 사용하여 민감도 분석을 실시함.

공변량 이 PK 및 노출 파라미터에 미친 영향 평가

CL 및 Q에 미치는 라불리주맙의 공변량 영향:

- 라불리주맙의 CL은 체중에 좌우됨. CL에 대한 체중의 영향 지수는 0.975([체중/70]0.975)로, 체중이 높을수록 환자의CL 수치가 높음. 예를 들어, 대표체중 40.0kg과 166kg의 시험대상자(PK 집단의 최소값과 최대값에 해당)는 대표 체중 70kg의 시험대상자에 비해 CL 수치가 각각 42% 낮고 230% 높을 것으로 예상되었음.(각각 0.00137 및 0.00550 L/h).
- IVIg 중재 시 라불리주맙의 CL은 0.0108 L/h였음. IVIg 중재가 라불리주맙의 CL에 미치는 영향은 견실하게 추정되었음.(RSE <5%). IVIg 중재 시 라불리주맙의 빠른 CL은 t½ 14.7일에 해당하였음.
- PE/PP 중재 시 라불리주맙의 CL은 0.793 L/h였음.
  PE/PP 중재 시 라불리주맙의 빠른 CL은 t½ 3.6일에 해당하였음.
  PK 집단에서 단 2명의 환자만 PE/PP가 필요했음.
- 라불리주맙의 Q는 체중에 좌우되었음. CL과 마찬가지로 Q에 대한 체중의 영향 지수는 0.975([체중/70]0.975)였음. 따라서 체중이 Q에 미치는 영향은 CL의 경우와 같은 정도였다.

Vc 및 Vp에 미치는 라불리주맙의 공변량 영향:

- 라불리주맙의 Vc는 체중에 좌우되었다. Vc에 대한 체중의 영향 지수는 0.702 ([체중/70]0.702)로, 체중이 높을수록 환자의 Vc 수치가 높았음. 예를 들어, 대표 체중 40.0kg과 166kg의 시험대상자(PK 집단의 최소값과 최대값에 해당)는 대표 체중 70kg의 시험대상자에 비해 Vc 수치가 각각 32% 낮고 180% 높을 것으로 예상됨. (각각 1.99 및 5.41L).
- 여성 환자의 Vc는 남성 환자보다 약 8% 낮았음.
- 라불리주맙의 Vp는 체중과 BMI에 좌우됨. 체중이 Vp에 미치는 영향은 Vc에서 관찰된 것과 같은 정도였음.
- 대표 체중 52kg과 93kg의 환자들은 대표 체중 70kg의 기준 남성 환자보다 라불리주맙의 Ctrough,ss가 각각 27% 낮고 26% 높았음. 대표 체중 52kg과 93kg의 환자들은 대표 체중 70kg의 기준 남성 환자보다 라불리주맙의 Cmax,ss가 각각 12% 낮고 18% 높았음.
- CL과 Vc의 변동성을 설명하는 가장 중요한 매개변수는 체중이었음.

결과

- 선형 청소율 및 체중에 따른 PK 파라미터가 포함된 2-구획 PK 모델은 IV 투여 후 라불리주맙의 농도 - 시간 프로파일을 잘 특성화함. (라불리주맙 청소율에 미친 PE/PP 또는 IVIg 중재의 영향을 파악하기 위해 모델에 공변량을 포함시킴.)
- 3상 임상시험 ALXN1210-MG-306에서 성인 gMG 환자의 평균(SD) CL 및 Vc는 각각 0.00313(0.000996) L/h 및 3.42(0.756) L이었음.
- 3상 임상시험 ALXN1210-MG-306에서 성인 gMG 환자의 라불리주맙 평균(SD) t½는 56.6일(8.36일)임.
- 라불리주맙의 평균(SD) CL 및 Vc는 체중의 함수로 증가함.

노출-안전성 분석

- Cmax,ss 또는 AUCss의 1, 2, 3, 4사분위수에서 환자가 AE를 경험할 확률은 각각 95.5%, 90.5%, 90.5% 및 86.4%였음. 이러한 결과는 라불리주맙의 전신성 AE 발생 확률과 라불리주맙의 Cmax,ss 또는 AUCss 사이에 연관성이 없음을 시사함. Ctrough,ss 및 Cavg,ss 에 대해서도 비슷한 결과가 관찰됨.
- **결과** : ALXN1210-MG-306에서 성인 gMG 환자의 5% 이상에서 보고된 AE에 대해 노출-반응 관계는 관찰되지 않았음.

노출안전성 분석결과표

Table 10: Probability of Adverse Events as a Function of Model-Predicted Ravulizumab Maximum Concentration at Steady State by Quartile in Study ALXN1210-MG-306

Adverse Event Statistic	Q1 of $C_{max,ss}$ (874 – 1372 µg/mL) (N = 22)	Q2 of $C_{max,ss}$ (1383 – 1572 µg/mL) (N = 21)	Q3 of $C_{max,ss}$ (1586 – 1838 µg/mL) (N = 21)	Q4 of $C_{max,ss}$ (1860 – 3072 µg/mL) (N = 22)	Overall (N = 86)
Any adverse event					
n (%) [95% CI]	21 (95.5) [77.2 – 99.9]	19 (90.5) [69.6 – 98.8]	19 (90.5) [69.6 – 98.8]	19 (86.4) [65.1 – 97.1]	78 (90.7) [82.5 – 95.9]
Headache					
n (%) [95% CI]	2 (9.1) [1.1 – 29.2]	5 (23.8) [8.2 – 47.2]	4 (19.9) [5.4 – 41.9]	5 (22.7) [7.8 – 45.4]	16 (18.6) [11.0 – 28.4]
Diarrhoea					
n (%) [95% CI]	6 (27.3) [10.7 – 50.2]	0 [0.0 – 16.1]	3 (14.3) [3.0 – 36.3]	4 (18.2) [5.2 – 40.3]	13 (15.1) [8.3 – 24.5]
Nausea					
n (%) [95% CI]	1 (4.5) [0.1 – 22.8]	4 (19.0) [5.4 – 41.9]	2 (9.5) [1.2 – 30.4]	2 (9.1) [1.1 – 29.2]	9 (10.5) [4.9 – 18.9]

Table 11: Probability of Adverse Events as a Function of Model-Predicted Ravulizumab Area Under the Concentration-Time Curve at Steady State by Quartile in Study ALXN1210-MG-306

Adverse Event Statistic	Q1 of AUC_{ss} (525660 – 971458 µg × h/mL) (N = 22)	Q2 of AUC_{ss} (973510 – 1116088 µg × h/mL) (N = 21)	Q3 of AUC_{ss} (1125641 – 1359394 µg × h/mL) (N = 21)	Q4 of AUC_{ss} (1379040 – 2573600 µg × h/mL) (N = 22)	Overall (N = 86)
Any adverse event					
n (%) [95% CI]	21 (95.5) [77.2 – 99.9]	19 (90.5) [69.6 – 98.8]	19 (90.5) [69.6 – 98.8]	19 (86.4) [65.1 – 97.1]	78 (90.7) [82.5 – 95.9]
Headache					
n (%) [95% CI]	3 (13.6) [2.9 – 34.9]	3 (14.3) [3.0 – 36.3]	5 (23.8) [8.2 – 47.2]	5 (22.7) [7.8 – 45.4]	16 (18.6) [11.0 – 28.4]

Table 10: Probability of Adverse Events as a Function of Model-Predicted Ravulizumab Maximum Concentration at Steady State by Quartile in Study ALXN1210-MG-306

Adverse Event Statistic	Q1 of $C_{max,ss}$ (874 – 1372 µg/mL) (N = 22)	Q2 of $C_{max,ss}$ (1383 – 1572 µg/mL) (N = 21)	Q3 of $C_{max,ss}$ (1586 – 1838 µg/mL) (N = 21)	Q4 of $C_{max,ss}$ (1860 – 3072 µg/mL) (N = 22)	Overall (N = 86)
Dizziness					
n (%) [95% CI]	2 (9.1) [1.1 – 29.2]	3 (14.3) [3.0 – 36.3]	1 (4.8) [0.1 – 23.8]	2 (9.1) [1.1 – 29.2]	8 (9.3) [4.1 – 17.5]
Back pain					
n (%) [95% CI]	1 (4.5) [0.1 – 22.8]	2 (9.5) [1.2 – 30.4]	2 (9.5) [1.2 – 30.4]	2 (9.1) [1.1 – 29.2]	7 (8.1) [3.3 – 16.1]
Arthralgia					
n (%) [95% CI]	0 [0.0 – 15.4]	1 (4.8) [0.1 – 23.8]	2 (9.5) [1.2 – 30.4]	3 (13.6) [2.9 – 34.9]	6 (7.0) [2.6 – 14.6]
Fatigue					
n (%) [95% CI]	2 (9.1) [1.1 – 29.2]	3 (14.3) [3.0 – 36.3]	1 (4.8) [0.1 – 23.8]	0 [0.0 – 15.4]	6 (7.0) [2.6 – 14.6]
Abdominal pain					
n (%) [95% CI]	2 (9.1) [1.1 – 29.2]	0 [0.0 – 16.1]	3 (14.3) [3.0 – 36.3]	0 [0.0 – 15.4]	5 (5.8) [1.9 – 13.0]
COVID-19					
n (%) [95% CI]	1 (4.5) [0.1 – 22.8]	3 (14.3) [3.0 – 36.3]	0 [0.0 – 16.1]	1 (4.5) [0.1 – 22.8]	5 (5.8) [1.9 – 13.0]
Urinary tract infection					
n (%) [95% CI]	0 [0.0 – 15.4]	2 (9.5) [1.2 – 30.4]	1 (4.8) [0.1 – 23.8]	2 (9.1) [1.1 – 29.2]	5 (5.8) [1.9 – 13.0]

Note: 95% CI are calculated using the Clopper and Pearson method. Adverse events that occurred in ≥ 5% of ravulizumab-treated patients during the Randomized-Controlled Period of Study ALXN-MG-306 are included.
Abbreviations: CI = confidence interval; $C_{max,ss}$ = maximum observed serum concentration under steady-state conditions; Q1 = 1st quartile; Q2 = 2nd quartile; Q3 = 3rd quartile; Q4 = 4th quartile
Source: gMG Pop-PK-PD Report Table 14

Table 11: Probability of Adverse Events as a Function of Model-Predicted Ravulizumab Area Under the Concentration-Time Curve at Steady State by Quartile in Study ALXN1210-MG-306

Adverse Event Statistic	Q1 of AUC_{ss} (525660 – 971458 µg × h/mL) (N = 22)	Q2 of AUC_{ss} (973510 – 1116088 µg × h/mL) (N = 21)	Q3 of AUC_{ss} (1125641 – 1359394 µg × h/mL) (N = 21)	Q4 of AUC_{ss} (1379040 – 2573600 µg × h/mL) (N = 22)	Overall (N = 86)
Diarrhoea					
n (%) [95% CI]	5 (22.7) [7.8 – 45.4]	1 (4.8) [0.1 – 23.8]	4 (19.0) [5.4 – 41.9]	3 (13.6) [2.9 – 34.9]	13 (15.1) [8.3 – 24.5]
Nausea					
n (%) [95% CI]	5 (22.7) [7.8 – 45.4]	1 (4.8) [0.1 – 23.8]	1 (4.8) [0.1 – 23.8]	2 (9.1) [1.1 – 29.2]	9 (10.5) [4.9 – 18.9]
Dizziness					
n (%) [95% CI]	2 (9.1) [1.1 – 29.2]	4 (19.0) [5.4 – 41.9]	0 [0.0 – 16.1]	2 (9.1) [1.1 – 29.2]	8 (9.3) [4.1 – 17.5]
Back pain					
n (%) [95% CI]	1 (4.5) [0.1 – 22.8]	1 (4.8) [0.1 – 23.8]	4 (19.0) [5.4 – 41.9]	1 (4.5) [0.1 – 22.8]	7 (8.1) [3.3 – 16.1]
Arthralgia					
n (%) [95% CI]	0 [0.0 – 15.4]	1 (4.8) [0.1 – 23.8]	2 (9.5) [1.2 – 30.4]	3 (13.6) [2.9 – 34.9]	6 (7.0) [2.6 – 14.6]
Fatigue					
n (%) [95% CI]	2 (9.1) [1.1 – 29.2]	4 (19.0) [5.4 – 41.9]	0 [0.0 – 16.1]	0 [0.0 – 15.4]	6 (7.0) [2.6 – 14.6]
Abdominal pain					
n (%) [95% CI]	1 (4.5) [0.1 – 22.8]	1 (4.8) [0.1 – 23.8]	2 (9.5) [1.2 – 30.4]	1 (4.5) [0.1 – 22.8]	5 (5.8) [1.9 – 13.0]
COVID-19					
n (%) [95% CI]	2 (9.1) [1.1 – 29.2]	2 (9.5) [1.2 – 30.4]	0 [0.0 – 16.1]	1 (4.5) [0.1 – 22.8]	5 (5.8) [1.9 – 13.0]
Urinary tract infection					
n (%) [95% CI]	1 (4.5) [0.1 – 22.8]	1 (4.8) [0.1 – 23.8]	1 (4.8) [0.1 – 23.8]	2 (9.1) [1.1 – 29.2]	5 (5.8) [1.9 – 13.0]

Note: 95% CI are calculated using the Clopper and Pearson method. Adverse events that occurred in ≥ 5% of ravulizumab-treated patients during the Randomized-Controlled Period of Study ALXN-MG-306 are included.
Abbreviations: AUC_{ss} = area under the serum concentration-time curve at steady state; CI = confidence interval; Q1 = 1st quartile; Q2 = 2nd quartile; Q3 = 3rd quartile; Q4 = 4th quartile
Source: gMG Pop-PK-PD Report Table 15

구제치료 관련 라불리주맙의 추가 투여가 PK 및 PD에 미친 영향

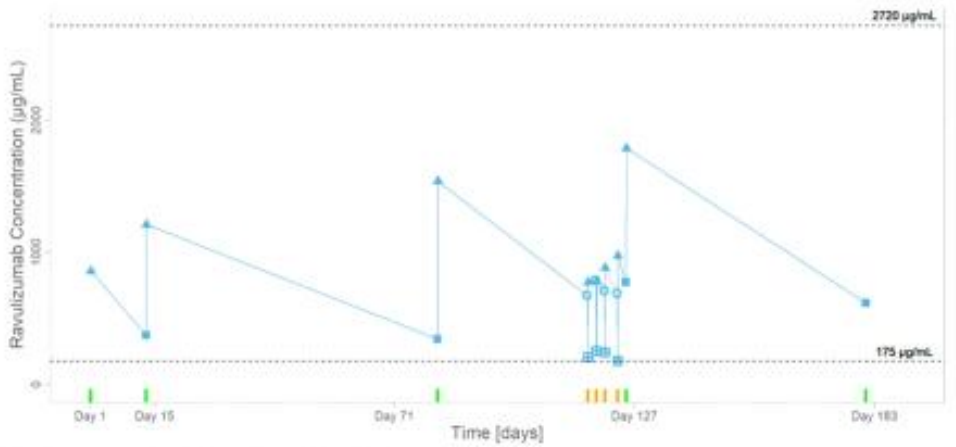
- ALXN1210-MG-306의 임상시험계획서에 정의된 바와 같이, 임상적 악화 후 구제치료가 필요한 환자에 대해 PE/PP 또는 IVIg 사용이 허용됨.
- 무작위배정 대조시험 기간에 라불리주맙군에 무작위 배정되어 PE/PP를 받은 환자의 경우, 아래에 설명한 대로 PE/PP 세션이 완료된 후 4시간 이내에 환자의 체중에 따라 라불리주맙 추가 용량을 투여받아야 함:
- 부하용량 단계에 PE/PP 중재가 실시된 경우, 체중이 ≥40~<60, ≥60~<100 또는 ≥100kg인 환자에게 각각 1200, 1500 또는 1500mg의 추가 용량이 처방되었다.
- 유지용량 단계에 PE/PP 중재가 실시된 경우, 체중이 ≥40~<60, ≥60~<100 또는 ≥100kg인 환자에게 각각 1500, 1500 또는 1800mg의 추가 용량이 처방되었다.

PE/PP 중재를 받은 환자

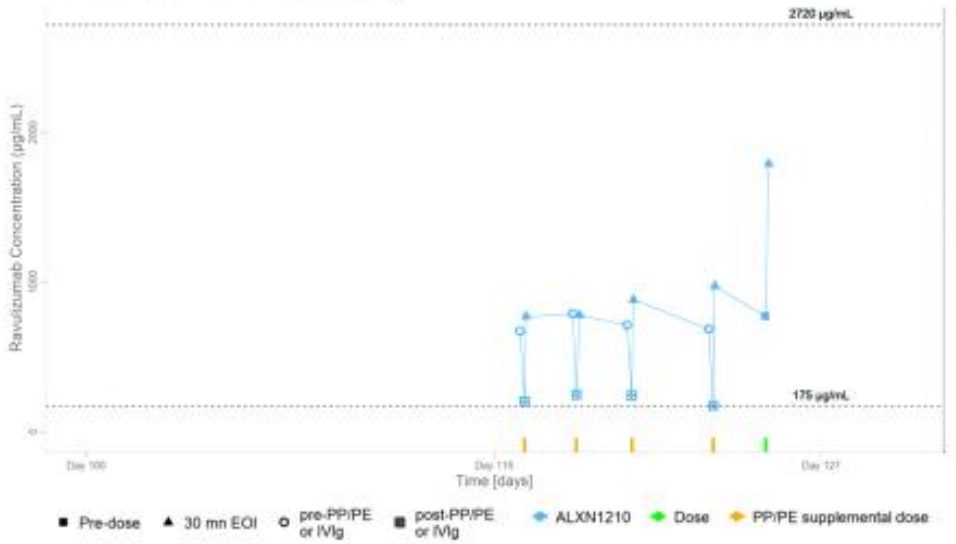
- 임상시험 ALXN1210-MG-306의 무작위배정 대조시험 기간에 라불리주맙을 투여받은 환자 2명이 PE/PP 중재를 받았음.
- 각 PE/PP 사례에서 처방된 추가 용량으로 인해 혈청 라불리주맙 농도의 뚜렷한 감소가 상쇄되고, 말단 보체 억제와 관련된 치료적 역치(175 μg/mL) 이상의 농도가 유지되었으며, 최대 라불리주맙 노출량(2720 μg/mL)을 초과하는 뚜렷한 약물 축적은 일어나지 않는 것으로 확인됨.
- PE/PP 중재 전후에 수집한 시료의 혈청 유리 C5 농도는 0.5 μg/mL 미만으로 유지되었음.
- 두 환자에서 PE/PP 중재와 라불리주맙 추가 투여가 라불리주맙 농도-시간 프로파일에 미친 영향(아래표)

Figure 8: Impact of PE/PP Intervention and Supplemental Doses on the Concentration-Time Profile of Ravulizumab – PE/PP Patient 1

Full Profile:



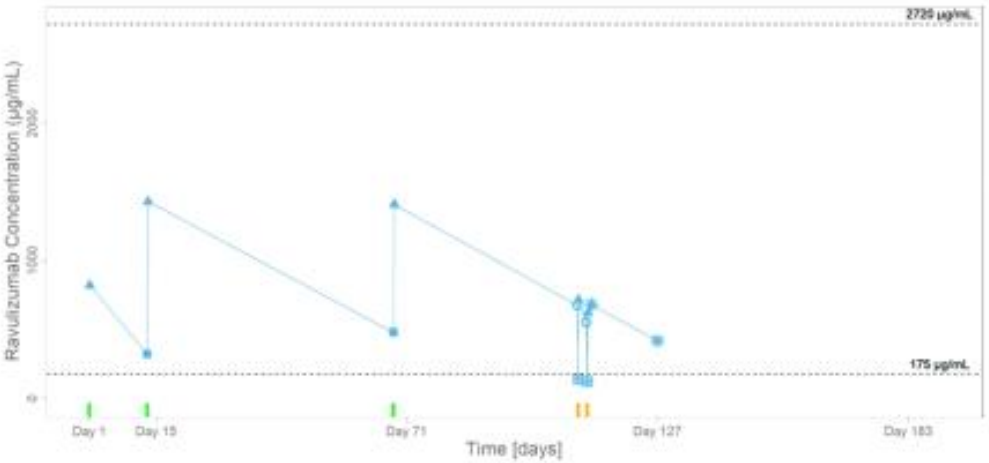
PE/PP Intervention Event Periods Only:



Note: The upper dashed line represents the greatest ravulizumab concentration observed during a clinical study and the lower dashed line represents the PK therapeutic target threshold.
Abbreviations: ALXN1210 = ravulizumab; EOI = end of infusion; IVIg = intravenous immunoglobulin; PE = plasma exchange; PP = plasmapheresis
Source: gMG Pop-PK-PD Report Figure 7

Figure 9: Impact of PE/PP Intervention and Supplemental Doses on the Concentration-Time Profile of Ravulizumab – PE/PP Patient 2

Full Profile:



PE/PP Intervention Event Periods Only:



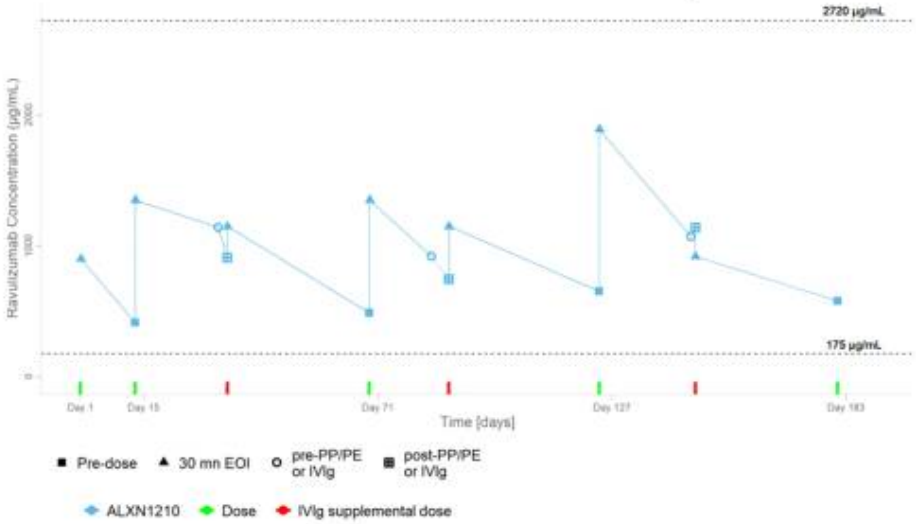
Note: The upper dashed line represents the greatest ravulizumab concentration observed during a clinical study and the lower dashed line represents the PK therapeutic target threshold.
Abbreviations: ALXN1210 = ravulizumab; EOI = end of infusion; IVIg = intravenous immunoglobulin; PE = plasma exchange; PP = plasmapheresis
Source: gMG Pop-PK-PD Report Figure 8

IVIg 중재를 받은 환자

- 임상시험 ALXN1210-MG-306의 무작위배정 대조시험 기간에 라불리주맙을 투여받은 5명의 환자가 VIg 중재를 받았음.
- PE/PP 중재 후 라불리주맙을 추가 투여한 결과와 비슷하게, IVIg 중재 후 600mg의 라불리주맙을 추가로 투여함으로써 IVIg 구조치료 후 라불리주맙의 청소율 증가가 상쇄되고 PK의 치료적 역치 목표인 175 μg/mL 이상의 라불리주맙 농도가 유지되었음.

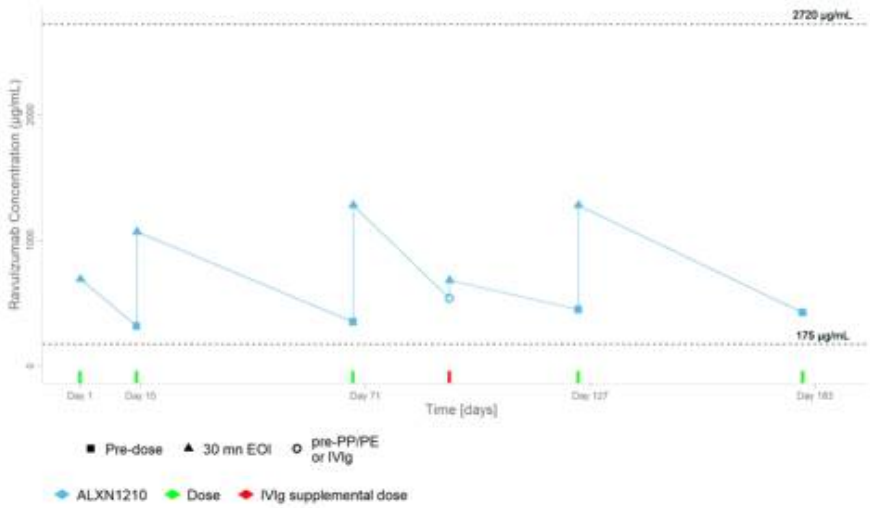
  IVIg 중재 전후에 수집한 시료의 혈청 유리 C5 농도는 0.5 µg/mL 미만으로 유지되었음.
- 5명의 환자에서 IVIg 중재 및 라불리주맙 추가 투여가 라불리주맙의 농도-시간 프로파일에 미친 영향은 다음 표와 같음:

Figure 10: Impact of IVIg Intervention and Supplemental Doses on the Concentration-Time Profile of Ravulizumab – IVIg Patient 1



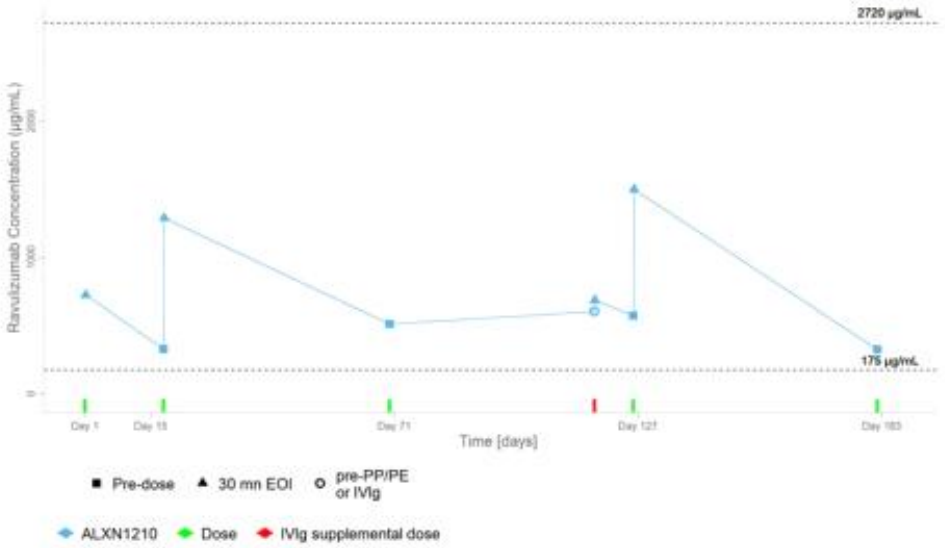
Note: The upper dashed line represents the greatest ravulizumab concentration observed during a clinical study and the lower dashed line represents the PK therapeutic target threshold.
Abbreviations: ALXN1210 = ravulizumab; EOI = end of infusion; IVIg = intravenous immunoglobulin; PE = plasma exchange; PK = pharmacokinetic; PP = plasmapheresis
Source: gMG Pop-PK-PD Report Figure 9

Figure 11: Impact of IVIg Intervention and Supplemental Doses on the Concentration-Time Profile of Ravulizumab – IVIg Patient 2



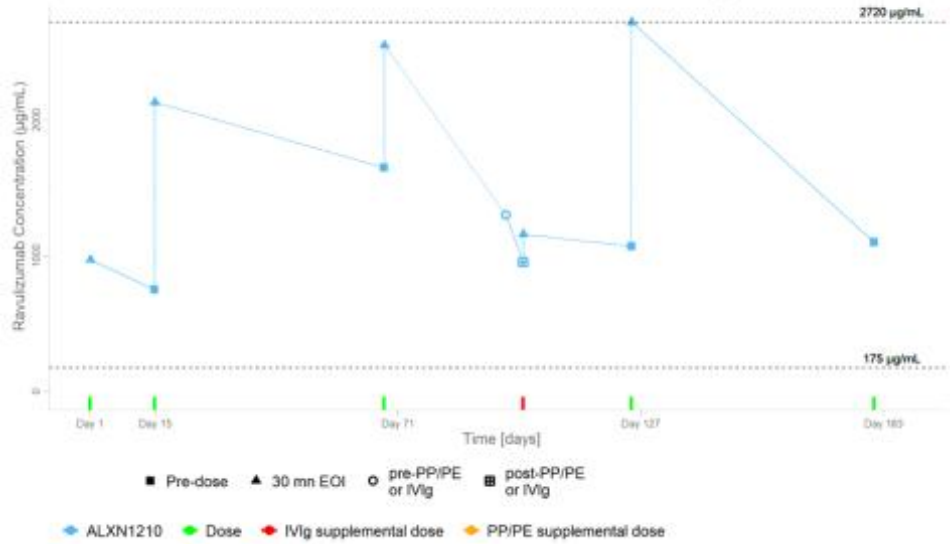
Note: The upper dashed line represents the greatest ravulizumab concentration observed during a clinical study and the lower dashed line represents the PK therapeutic target threshold.
Abbreviations: ALXN1210 = ravulizumab; EOI = end of infusion; IVIg = intravenous immunoglobulin; PE = plasma exchange; PK = pharmacokinetic; PP = plasmapheresis
Source: gMG Pop-PK-PD Report Figure 12

Figure 12: Impact of IVIg Intervention and Supplemental Doses on the Concentration-Time Profile of Ravulizumab – IVIg Patient 3



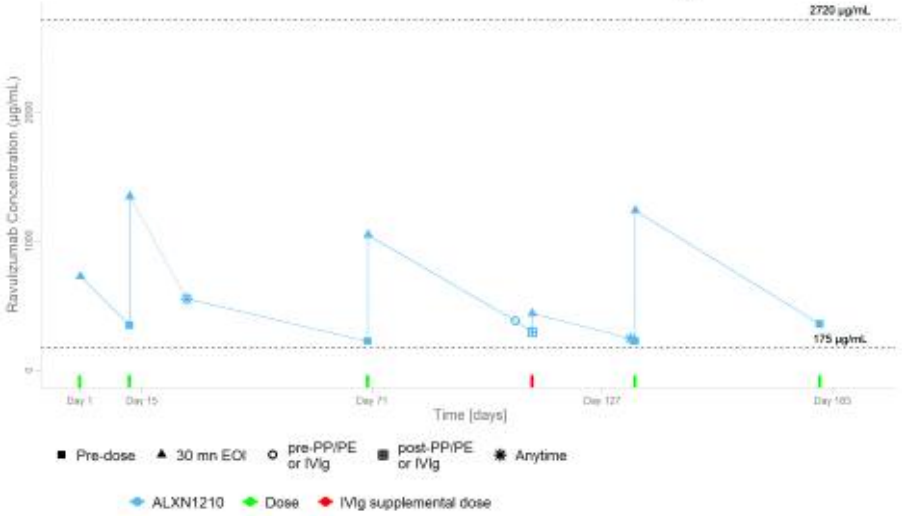
Note: The upper dashed line represents the greatest ravulizumab concentration observed during a clinical study and the lower dashed line represents the PK therapeutic target threshold.
Abbreviations: ALXN1210 = ravulizumab; EOI = end of infusion; IVIg = intravenous immunoglobulin; PE = plasma exchange; PK = pharmacokinetic; PP = plasmapheresis
Source: gMG Pop-PK-PD Report Figure 13

Figure 13: Impact of IVIg Intervention and Supplemental Doses on the Concentration-Time Profile of Ravulizumab – IVIg Patient 4



Note: The upper dashed line represents the greatest ravulizumab concentration observed during a clinical study and the lower dashed line represents the PK therapeutic target threshold.
Abbreviations: ALXN1210 = ravulizumab; EOI = end of infusion; IVIg = intravenous immunoglobulin; PE = plasma exchange; PK = pharmacokinetic; PP = plasmapheresis
Source: gMG Pop-PK-PD Report Figure 10

Figure 14: Impact of IVIg Intervention and Supplemental Doses on the Concentration-Time Profile of Ravulizumab – IVIg Patient 5



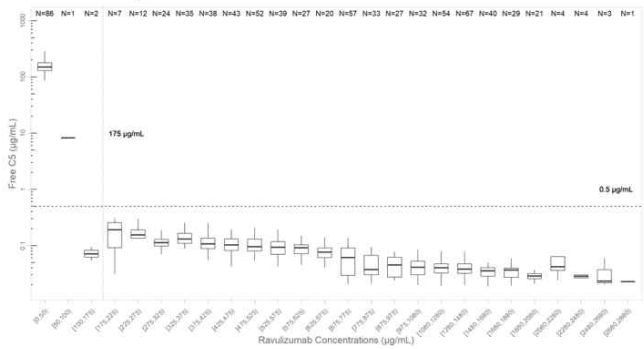
Note: The upper dashed line represents the greatest ravulizumab concentration observed during a clinical study and the lower dashed line represents the PK therapeutic target threshold.
Abbreviations: ALXN1210 = ravulizumab; EOI = end of infusion; IVIg = intravenous immunoglobulin; PE = plasma exchange; PK = pharmacokinetic; PP = plasmapheresis
Source: gMG Pop-PK-PD Report Figure 11

- **결과** : PE/PP 또는 IVIg 중재 후 라불리주맙을 추가로 투여함으로써 축적의 증거 없이 중재와 관련된 약물 손실이 대체되었으며 혈청 유리 C5 농도가 0.5 μg/mL 미만으로 유지되었음.

혈청 유리 C5 및 PK 평가

- 허가된 체중기반 라불리주맙 투여요법에서 대부분의 PK 시료가 PK의 역치 목표인 175 μg/mL를 초과함.
- 라불리주맙의 노출-유리 C5 관계는 뚜렷함.
- 175 µg/mL를 초과하는 라불리주맙의 혈청 농도는 0.5 µg/mL 미만의 혈청 유리 C5 농도와 관련이 있었음.
- 혈청 라불리주맙 농도와 혈청 유리 C5 농도 사이의 PK/PD 관계 (아래표)

Figure 7: PK/PD Relationship – Serum Ravulizumab and Free C5 Concentrations – Study ALXN1210-MG-306



Note: Dashed horizontal line indicates serum free C5 concentration of 0.5 µg/mL, a threshold associated with complete blockade of terminal complement activity. Vertical red line indicates the PK therapeutic target, beyond which a therapeutic effect is achieved. Only samples with PK and a corresponding PD measurement are included in this figure. For graphical presentation, ravulizumab concentrations that were below the limit of quantification prior to dosing on Day 1 were set to 0 µg/mL.
Abbreviations: C5 = complement component 5; PD = pharmacodynamic; PK = pharmacokinetic
Source: gMG Pop-PK-PD Report Figure 21

PNH, aHUS 또는 gMG 환자의 PK및 PD 비교

- 라불리주맙의 평균(SD) t½는 성인 gMG 환자 86명에서 56.6일(8.36)이었으며, 성인 PNH 환자 222명에서 49.7일(8.94)이었고, 성인 aHUS 환자 55명에서 53.7일(16.7일)이었음.
- 라불리주맙을 체중에 따라 IV로 투여한 후 PNH, aHUS 또는 gMG 환자의 PD는 성인 gMG 또는 PNH 환자 치료 시 수집한 시료의 100%에서, 그리고 성인 aHUS 환자 치료 시 수집한 시료의 99.5% 이상에서 혈청 유리 C5 농도가 0.5 μg/mL 미만이었다는 점이 비슷함.
- 동일한 체중기반 라불리주맙 투여요법을 받은 PNH, aHUS 또는 gMG 성인 환자에서 첫 번째 라불리주맙 투여가 끝났을 때 혈청 C5의 즉각적이고 완전한 억제(혈청 유리 C5 <0.5 μg/mL)가 관찰되었고 26주의 치료기간 지속되었음.
- 라불리주맙을 체중에 따라 IV로 투여한 후 PK는 PNH, aHUS 또는 gMG 환자에서 비슷하였음. 성인 gMG 환자의 라불리주맙 노출 파라미터는 성인 PNH 또는 aHUS 환자에서 관찰된 것과 비슷함.
- 라불리주맙 치료를 받은 PNH 또는 aHUS 환자 중에서 치료 후 발생한 면역원성이 관찰된 경우는 극소수였으며, 각 집단에서 1명만 치료 후 발생한 ADA 양성 시료가 일시적으로 나왔음. 두 경우 모두 역가가 낮았으며 중화 활성은 발견되지 않았음. 면역원성이 PK, PD, 안전성 또는 유효성에 미치는 뚜렷한 영향은 없었음. 이와 같이 PNH 또는 aHUS 환자에서 관찰된 결과는 gMG 환자에서 관찰된 결과와 일치함.

Table 12: PK Parameters of Ravulizumab IV Following the Loading Dose and the Last Maintenance Dose During the Primary Evaluation Period for Adult Patients with PNH, aHUS, or gMG

PK Parameter (unit)	Dosing Period	Statistic	Adult Patients with PNH		Adult Patients with aHUS	Adult Patients with gMG
			Complement Inhibitor Treatment-Naïve	Eculizumab-Experienced	Complement Inhibitor Treatment-Naïve	Complement Inhibitor Treatment-Naïve
C_{max} (μg/mL)	LD	Mean ± SD (CV%); n	771.4 ± 165.89 (21.5); 125	842.9 ± 203.47 (24.1); 96	754.3 ± 265.31 (35.2); 52	874.1 ± 184.24 (21.1); 86
	Last MD	Mean ± SD (CV%); n	1378.5 ± 275.94 (20.0); 124	1386.3 ± 268.42 (19.4); 95	1458.4 ± 256.19 (17.6); 46	1548.3 ± 359.43 (23.2); 76
C_{trough} (μg/mL)	LD	Mean ± SD (CV%); n	391.2 ± 136.77 (35.0); 125	405.4 ± 121.24 (29.9); 96	313.2 ± 106.16 (33.9); 55	417.8 ± 115.51 (27.6); 85
	Last MD	Mean ± SD (CV%); n	472.7 ± 157.94 (33.4); 124	500.8 ± 143.17 (28.6); 95	506.9 ± 215.51 (42.5); 46	586.6 ± 173.91 (29.6); 70

Abbreviations: aHUS = atypical hemolytic uremic syndrome; C_{max} = maximum observed serum concentration; C_{trough} = concentration at the end of the dosing interval; CV = coefficient of variation; gMG = generalized myasthenia gravis; IV = intravenous; LD = loading dose; MD = maintenance dose; PNH = paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; SD = standard deviation

Source: Extrapolation Report Table 17 and Table 19; ALXN1210-MG-306 CSR Table 14.2.4.2.1

면역원성

- gMG 환자에서 라불리주맙 투여 후 ADA가 관찰되지 않았기 때문에 최종 Pop-PK 모델에서 면역원성을 확인할 수 없었음.
- **결과** : gMG 환자에서 면역원성이 라불리주맙 PK, PD, 안전성 또는 유효성에 미치는 영향은 없을 것으로 예상됨.

[검토의견]

- 성인 gMG 환자에 대한 체중을 기반으로 한 투여요법의 근거로 임상시험 ALXN1210-MG-306 데이터를 기반으로 한 PK, PD을 포함한 임상약리시험결과(정량적 모델링, 시뮬레이션 및 노출 반응 분석)을 제출하였음. C5 억제제의 효과적인 치료의 주된 약력학적(PD) 목표는 즉각적으로 나타나며 효과적이고 지속적인 말단 보체 활성의 억제를 이루는 것이며 라불리주맙은 치료전반 모든 시점에 걸쳐 말단보체 억제를 보장하는(0.5㎍/mL 미만의 혈청 유리형 C5 라고 정의함) 치료상의 목표 약동학적 (PK) 한계치(175㎍/mL)이상을 유지함. 라불리주맙의 투여 간격 종료 시 농도(Ctrough) 또한 치료상의 목표 PK 이상으로 유지됨. 즉, 체중에 기반한 라불리주맙의 부하 용량 이후 치료상 혈청 농도에 비교적 빠르게 도달하였으며 이는 시험 ALXN1210-MG-306 가운데 26 주의 무작위배정 대조 기간 전반에 걸쳐 체중에 기반한 유지투여로 지속되었음.
- ‘PE/PP 또는 IVIg 투여 이후 라불리주맙 추가 투여’에 대한 용량설정근거로서 집단약동학(Pop-PK) 모델과 매개변수 추정치를 사용한 시뮬레이션 결과를 제출하였으며 검토 결과 이러한 결과 값들은 PE/PP 또는 IVIg 구제 치료와 그에 따르는 라불리주맙의 추가 투여 없이 기준으로서 시뮬레이션한 라불리주맙의 농도-시간 프로파일과 모두 유사한 패턴을 보이며 혈청 라불리주맙 농도가 175㎍/mL 이상으로 유지되고 동시에 최대 노출량(2720㎍/mL)을 초과하여 약물이 축적되지는 않을 것으로 예측되었음. 또한 PE/PP 또는 IVIg 중재 대상이 된 실제 7명의 모든 환자 데이터를 통해 추가 투여 후 목표 혈청 농도 175㎍/mL 이상 유지, 혈청유리 C5 농도 0.5 ㎍/mL 미만 유지, MG-ADL, QMG 총 점수의 변화가 임상적으로 유의하게 개선됨을 보여 주는 데이터를 제출함. 제출한 모든 설정근거를 검토한 결과 신청한 용법용량은 타당함.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자 (환자수)	투여용량	투여 기간	기본요법	평가항목	결과
제 3 상	ALXN1210-MG-306	공개 연장 기간을 포함한 제 3 상, 무작위배정, 이중 눈가림, 평행군, 위약 대조, 다기관 시험	항-AChR 항체 (+) gMG 환자 (18 세 이상) MGFA 임상분류 Ⅱ ~ IV, MGADL 6 이상 위약군: n=89, 라불리주맙군: n=86	체중을 근거로 부하 용량을 투여한 지 2 주 후 8 주마다 1 회 유지 용량을 투여 (q8w)	26주 + 최장 2년의 공개 연장	아자티오프린 (AZA), IST, 경구용 코르티코스테로이드, 콜린에스테라아제 억제제	MG-ADL 총 점수 변화, QMG 총 점수 변화, MG-ADL 2 포인트 개선, QMG 3 포인트 개선	제 26 주까지 MG-ADL 총 점수 감소(평균 치료 차이: -1.6[0.49], 95% CI: -2.6, -0.7 및 p=0.0009) 5 포인트 이상의 QMG 개선 및 3 포인트 이상의 MG-ADL 개선 평가변수 등이 위약 대비 라불리주맙군에서 일관적으로 더 컸음.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

단계	대상환자	투여약물 투여용량 투여기간	평가항목	결과
ALXN1210-MG-306				
공개 연장 기간을 포함한 제 3 상, 무작위배정, 이중 눈가림, 평행군, 위약 대조, 다기관 시험	항-AChR 항체 양성 gMG인 18 세 이상의 환자. MGFA 임상분류 II ~ IV MGADL 6 이상 지속적인 증상이 있는 경우 위약군: n=89, 라불리주맙군: n=86	체중을 근거로 부하 용량을 투여한 지 2 주 후 8 주마다 1 회 유지 용량을 투여 (q8w) → table 2 혈장교환술(PE), 혈장분리교환술(PP), 정맥 내 면역글로불린(IVIg)은 라불리주맙 혈청 농도를 낮춤. 각각의 치료과정 직후 울토미리스의 추가 투여가 필요함. → table 3 26주 + 최장 2년 (공개 연장)	1차: MG-ADL 총 점수 변화, 2차: QMG 총 점수 변화, 그 외 MG-ADL 2 포인트 개선, QMG 3 포인트 개선	제 26 주까지 MG-ADL 총 점수 감소(평균 치료 차이: -1.6[0.49], 95% CI: -2.6, -0.7 및 p=0.0009) 5 포인트 이상의 QMG 개선 및 3 포인트 이상의 MG-ADL 개선 평가변수 등이 위약 대비 라불리주맙군에서 일관적으로 더 컸음.

투여약물 및 투여용량

Table 2: Ravulizumab Dosing Regimen

Body Weight	Loading Dose (Day 1)	Maintenance Dose (Day 15; administered q8w)
≥ 40 to < 60 kg	2400 mg	3000 mg
≥ 60 to < 100 kg	2700 mg	3300 mg
≥ 100 kg	3000 mg	3600 mg

Abbreviation: q8w = every 8 weeks

Table 3: Supplemental Doses after PE, PP or IVIg

Body Weight (kg)	Most Recent Dose (mg)	Supplemental Dose (mg) following each PP or PE session	Supplemental Dose (mg) following course of IVIg
≥ 40 to < 60 kg	2400	1200	600
	3000	1500	
≥ 40 to < 60 kg	2700	1500	600
	3300	1800	
≥ 100 kg	3000	1500	600
	3600	1800	

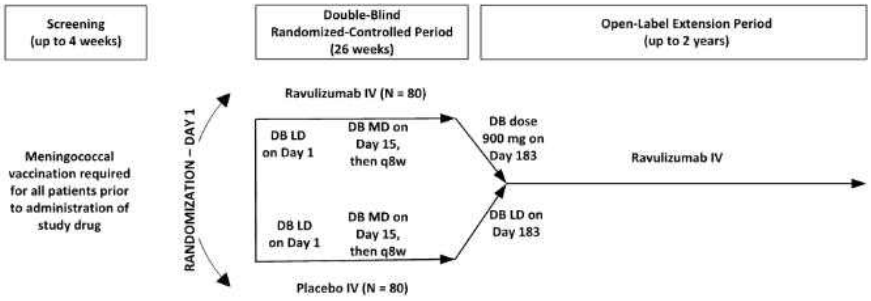
Abbreviations: IVIg = intravenous immunoglobulin; PE = plasma exchange; PP = plasmapheresis.

PE/PP 또는 IVIg 구조요법이 실시된 경우, 위약군 환자 (89명중 12명, 13.5%), 라불리주맙군 환자 (86명중 7명, 8.1%)에게 추가로 시험약을 투여하였음.

연구설계 (스터디 디자인)

시험 설계

Figure 1: Study Design Schematic for Study ALXN1210-MG-306



Abbreviations: DB = double-blind; IV = intravenous; LD = loading dose; MD = maintenance dose.
Source: Adopted from ALXN1210-MG-306 CSR Figure 1

- 시험 ALXN1210-MG-306 은 성인 gMG 환자를 치료하기 위해 IV 주입으로 투여한 라불리주맙의 유효성 및 안전성을 평가하는 공개 연장 기간을 포함한 제 3 상, 무작위배정, 이중 눈가림, 평행군, 위약 대조, 다기관 시험이었음.
- 시험기간: 해당 시험은 최장 4 주의 스크리닝 기간, 26 주의 이중 눈가림, 무작위배정 대조 기간, 최장 2년의 공개 연장 기간, 그리고 임상시험용 의약품을 마지막으로 투여한 지 8 주 후의 안전성 추적관찰 방문으로 이루어짐.
- 위약 대조 부분 이후 모든 환자는 최장 2 년 동안의 라불리주맙을 투여하는 공개 치료로 전환되었음. (26주 이후 모든 환자 공개 라불리주맙 유지 q8w 투여.)

환자 선정 기준

- 이 시험에는 항-AChR 항체에 대한 양성 혈청학적 검사로 확인되고 (스크리닝 방문에서 적어도 6 개월 전에) gMG 로 진단된 (대상자 동의 당시) 18 세 이상의 남성 및 여성 환자가 등록됨. - 스크리닝 시에 MGFA 임상분류(Clinical Classification) II 등급 내지 IV 등급을 나타내야 했고 스 크리닝 및 무작위배정(제 1 일) 시에 MGADL 6 이상으로 지속적인 증상을 나타내야 했음. MGFA(II 등급 내지 IV 등급) 및 MG-ADL(6 이상) 선정 기준은 모집될 집단의 전신 상태를 나타내며 약물 유효성에 대한 관찰을 하기 위해 임상에서의 증상이 충분했음을 보장하고자 이용됨.
- 다음 중 임의의 것으로 치료를 받는 환자의 경우 스크리닝 방문일 전에 아래 명시된 기간 동안 치료를 받고 있어야 했으며 안정된 용량이었어야 함.
  - 아자티오프린(AZA): 6 개월(180 일) AZA 중이어야 했으며 2 개월(60 일) 이상 동안 안정된 용량
  - IST(즉 미코페놀레이트모페틸, 메토트렉세이트, 시클로스포린, 타크로리무스 또는 시클로포스파미드)의 경우 3 개월(90 일) 이상 동안 IST 중이어야 했으며 1 개월(30 일) 이상 동안 안정된 용량
  - 경구용 코르티코스테로이드류의 경우 4 주(28 일) 이상 동안 안정된 용량
  - 콜린에스테라아제 억제제의 경우 스크리닝 방문 시에 2 주(14 일) 이상 동안 안정된 용량

제외기준

- 활동성이거나 치료를 받지 않은 임의의 흉선종이 있었거나 흉선암종 또는 흉선암의 과거력이 있었던 경우, 스크리닝 되기 전 12 개월 이내에 흉선절제, 흉선종 절제나 임의의 흉선 수술인 과거력이 있었던 경우
- 스크리닝 방문 시에 또는 무작위배정 전의 언제라도 MG 위기/악화나 임상에서의 악화와 일관된 임상 양상을 보였던 경우
- 보체 억제제로 이전 치료를 받았던 경우 해당 시험에서 제외됨.
- 수막구균감염의 알려진 위해성을 완화하기 위해 환자는 임상시험용 의약품을 개시하기 전 3 년 이내 예방접종을 받았거나 개시할 때 수막구균 감염에 대한 예방접종을 받아야 했음.

환자집단

베이스라인 환자특성

Table 23: Demographics and Baseline Characteristics (Full Analysis Set)

Variable	Placebo (N = 89)	Ravulizumab (N = 86)	Total (N = 175)
Sex, n (%)			
Male	44 (49.4)	42 (48.8)	86 (49.1)
Female	45 (50.6)	44 (51.2)	89 (50.9)
Ethnicity, n (%)			
Not Hispanic or Latino	78 (87.6)	79 (91.9)	157 (89.7)
Not reported	5 (5.6)	3 (3.5)	8 (4.6)
Hispanic or Latino	5 (5.6)	2 (2.3)	7 (4.0)
Unknown	1 (1.1)	2 (2.3)	3 (1.7)
Race, n (%)			
White	61 (68.5)	67 (77.9)	128 (73.1)
Asian	16 (18.0)	15 (17.4)	31 (17.7)
Not reported	5 (5.6)	2 (2.3)	7 (4.0)
Black or African American	4 (4.5)	2 (2.3)	6 (3.4)
American Indian or Alaska Native	1 (1.1)	0	1 (0.6)
Other	1 (1.1)	0	1 (0.6)
Unknown	1 (1.1)	0	1 (0.6)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0
Age at first infusion (years)			
Mean (SD)	53.3 (16.05)	58.0 (13.82)	55.6 (15.14)
Median	55.0	61.5	58.0
Min, max	20, 82	19, 79	19, 82
Age at first infusion (years) category, n (%)			
18 to 65 years	65 (73.0)	56 (65.1)	121 (69.1)
> 65 years	24 (27.0)	30 (34.9)	54 (30.9)
Baseline weight (kg)			
Mean (SD)	90.9 (29.45)	91.6 (23.37)	91.2 (26.57)
Median	89.0	91.7	90.0
Min, max	44.1, 185.0	40.0, 165.8	40.0, 185.0
Baseline weight (kg) category, n (%)			
≥ 40 to < 60 kg	11 (12.4)	7 (8.1)	18 (10.3)
≥ 60 to < 100 kg	47 (52.8)	47 (54.7)	94 (53.7)
≥ 100 kg	31 (34.8)	32 (37.2)	63 (36.0)
Region randomization stratification, n (%)			
North America	40 (44.9)	40 (46.5)	80 (45.7)
Europe	33 (37.1)	31 (36.0)	64 (36.6)
Asia-Pacific	9 (10.1)	9 (10.5)	18 (10.3)
Japan	7 (7.9)	6 (7.0)	13 (7.4)

Note: Percentages were based on the total number of patients in each group. Baseline was defined as the last available assessment value prior to first study drug infusion.
Abbreviations: max = maximum; min = minimum

Table 24: Baseline Disease Characteristics (Full Analysis Set)

Variable Category	Placebo (N = 89)	Ravulizumab (N = 86)	Total (N = 175)
Age (years) at MG diagnosis			
Mean (SD)	43.7 (19.04)	48.6 (18.54)	46.1 (18.91)
Median	44.8	50.4	47.9
Min, max	12, 81	12, 77	12, 81
Years from MG diagnosis to informed consent			
Mean (SD)	10.0 (8.90)	9.8 (9.68)	9.9 (9.27)
Median	7.6	5.7	6.5
Min, max	0.5, 36.1	0.5, 39.5	0.5, 39.5
Type of first MG clinical presentation, n (%)			
Ocular MG	29 (32.6)	21 (24.4)	50 (28.6)
Generalized MG (gMG)	60 (67.4)	65 (75.6)	125 (71.4)
Time to gMG, if first presentation was ocular MG (months)			
n	28	20	48
Mean (SD)	24.1 (54.01)	15.2 (31.20)	20.4 (45.71)
Median	6.0	3.0	4.0
Min, max	1.0, 288.0	1.0, 120.0	1.0, 288.0
Maximum MGFA clinical classification prior to Screening, n (%)			
Class IIa	10 (11.2)	12 (14.0)	22 (12.6)
Class IIb	8 (9.0)	12 (14.0)	20 (11.4)
Class IIIa	23 (25.8)	12 (14.0)	35 (20.0)
Class IIIb	18 (20.2)	24 (27.9)	42 (24.0)
Class IVa	9 (10.1)	5 (5.8)	14 (8.0)
Class IVb	12 (13.5)	12 (14.0)	24 (13.7)
Class V	9 (10.1)	8 (9.3)	17 (9.7)
Baseline MGFA clinical classification, n (%)			
Class IIa	24 (27.0)	22 (25.6)	46 (26.3)
Class IIb	15 (16.9)	17 (19.8)	32 (18.3)
Class IIIa	34 (38.2)	22 (25.6)	56 (32.0)
Class IIIb	11 (12.4)	19 (22.1)	30 (17.1)
Class IVa	4 (4.5)	2 (2.3)	6 (3.4)
Class IVb	1 (1.1)	4 (4.7)	5 (2.9)
Baseline MG-ADL total score			
Mean (SD)	8.9 (2.30)	9.1 (2.62)	9.0 (2.46)

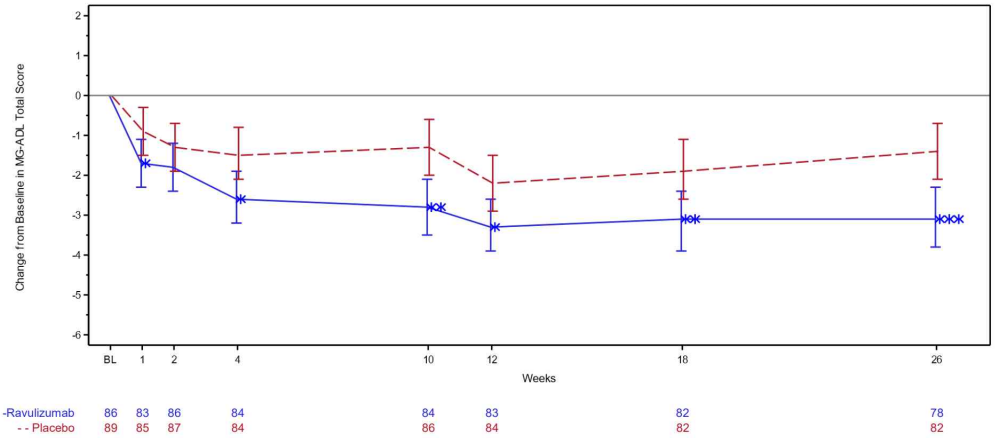
Table 24: Baseline Disease Characteristics (Full Analysis Set) (cont.)

Variable Category	Placebo (N = 89)	Ravulizumab (N = 86)	Total (N = 175)
Median	9.0	9.0	9.0
Min, max	6.0, 15.0	6.0, 24.0	6.0, 24.0
Baseline QMG total score			
Mean (SD)	14.5 (5.26)	14.8 (5.21)	14.7 (5.22)
Median	14.0	15.0	15.0
Min, max	2.0, 27.0	6.0, 39.0	2.0, 39.0
Ventilator support any time prior to Screening, n (%)			
Yes	13 (14.6)	17 (19.8)	30 (17.1)
No	76 (85.4)	69 (80.2)	145 (82.9)
MG exacerbation including crisis events prior to Screening, n (%)			
Yes	57 (64.0)	58 (67.4)	115 (65.7)
No	32 (36.0)	28 (32.6)	60 (34.3)
Total number of patients with MG exacerbations prior to Screening, n (%)	53 (59.6)	52 (60.5)	105 (60.0)
Total number of patients taking MG medications at time of MG exacerbations, n (%)	51 (57.3)	47 (54.7)	98 (56.0)
Total number of MG exacerbations prior to Screening, n	169	100	269
Total patient-years prior to Screening[a]	887.0	846.8	1733.8
Rate of MG exacerbations / 100 PY	19.1	11.8	15.5
Total number of patients with MG crisis[b] events prior to Screening, n (%)	17 (19.1)	21 (24.4)	38 (21.7)
Total number of patients taking MG medications at time of MG crisis[b] events, n (%)	17 (19.1)	19 (22.1)	36 (20.6)
Total number of MG crisis[b] events prior to Screening, n	33	35	68
Rate of MG crisis[b] events / 100 PY	3.7	4.1	3.9

	- 175명의 환자가 무작위 배정되어 치료를 받았음. (위약군: n = 89, 라불리주맙군: n = 86). - 전반적으로 전체 분석 세트의 환자 중 50.9%가 여성이었고 73.1%가 백인이었으며, 첫 주입 시의 평균 연령은 55.6 세임. - 환자 중 거의 31%가 첫 주입 시에 65 세를 넘었으며, 이러한 환자 중 절반가량 (53.7%)은 60kg 이상 100kg 미만인 베이스라인 시 체중 범주에 있었음. - MG 악화 병력이 있는 환자 수는 두 치료군이 비슷했지만(위약군: 59.6%; 라불리주맙군: 60.5%), 악화 사례 수는 위약군이 더 많았음.(위약군: 169건; 라불리주맙군: 100건). - 환자 중 대부분(97.1%)은 등록되기 전에 지난 2 년 동안 적어도 한 가지의 면역조절요법(즉 코르티코스테로이드류, 면역억제제 요법, PE/PP 또는 IVIg)으로 (시험 등록 전에) 앞서 치료를 받았음. 모든 환자는 해당 시험을 시작하기 전에 MG 요법을 사용했으며, 용법은 위약군과 라불리주맙 가운데 유사하였음. - 임상시험용 의약품을 처음 투여할 때 환자 중 10.3%는 IST 에 따른 치료를 받고 있지 않았으며 42.3%는 IST 를 한 가지만 사용하고 있었으며 47.4%는 IST 를 두 가지 이상 사용하고 있었음. - 환자 82 명(47%)(위약: 39 명[44%] 및 라불리주맙: 43 명[50%])은 스크리닝되기 전 2 년 이내에 입원했으며, 평균 입원 건수는 두 치료군 모두에 대해 2.3 건이었음. 이들 환자 중 대부분은 MG 와 관련되어 입원했으며(위약: 환자 39 명 중 32 명 및 라불리주맙: 환자 43 명 중 32 명) MG 와 관련된 입원의 평균 건수는 두 치료군 모두에 대해 2.0 건이었음.
통계적 방법	우월성 입증, 통계적 분석방법: ITT (시험약을 1회 이상 투여받은 모든 무작위 배정 환자들에 대한 분석) 시험의 샘플 사이즈는 불응성 gMG 환자에 대한 에쿨리주맙 3상 임상시험(REGAIN)에 근거함. 치료의 효과 (MG-ADL의 베이스라인부터 6주까지 에쿨리주맙과 위약군사이의 평균변화의 차이(95% CI))가 -1.9 (-3.27, -0.55)이었음. 이에 근거하여 Study ALXN1210-MG-306로부터 유사한 결과 얻는다는 가정하에 총 160명의 샘플사이즈가 산출되었음. SAP, SAP Addendum Version 1.0, 및 SAP Addendum Version 2.0
유효성 평가변수	**목표 및 평가변수** - 일차 유효성 평가변수는 임상의가 실시하고 환자가 보고한 MG-ADL 총 점수의 베이스라인 대비 시 변화. MG-ADL 의 경우 MG 의 특이적인 징후 및 증상에 영향을 받는 중요한 관련 기능활동(예컨대 안구, 연수, 호흡기, 총체적 운동이나 팔다리)을 평가함. - QMG 총 점수의 베이스라인 대비 시 변화는 gMG 에서의 근육 쇠약에 대해 밸리데이션되고 객관적이며 임상의가 보고하는 평가도구이기 때문에 첫 이차 평가 변수로 선택되었음. - 이 밖에도 MG-ADL 의 3포인트 개선, QMG 의 5포인트 개선을 임상에서 유의미한 개선으로 정의함.
유효성결과	- 시험은 MG-ADL 총 점수에 있어 위약 대비 라불리주맙의 우월성을 입증함으로써 그 일차 목표를 충족하였음. - 유효성 자료는 26 주의 무작위배정 대조 기간이 종료될 때까지 모든 환자(N=175)에 대해, 그리고 자료 마감일(2021 년 5 월 11 일) 현재 총 52 주간의 치료를 완 료했던(또는 중단하지 않았다면 완료했을) 공개 연장 기간의 환자 하위 집합(N=79)으로부터의 결과임.

- 라불리주맙에 따른 치료는 일차 평가변수인 위약 대비 베이스라인 시부터 제 26주까지(무작위배정 대조 기간)의 MG-ADL 총 점수 변화에서 통계적으로 유의한 개선(평균 치료 차이: -1.6[0.49], 95% CI: -2.6, -0.7 및 p=0.0009)을 보임. 라불리주맙의 치료 효과는 이미 제 1 주에 입증되었으며(p=0.0265) 제 26 주까지 지속됨.

Figure 1: Change from Baseline in MG-ADL Total Score During the Randomized-Controlled Period (Full Analysis Set)



Note: Baseline was defined as the last available assessment value prior to first study drug infusion. Estimates were based on MMRM that included treatment group, stratification factor region, and MG-ADL total score at baseline, study visit, and study visit by treatment group interaction. P-values were for the comparison of treatment groups in change from baseline. An unstructured covariance structure was used.
* = $p < 0.05$, ** = $p < 0.01$, and *** = $p < 0.001$ represent 2-sided nominal p-values.
Abbreviations: BL = Baseline; CI = confidence interval; MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MMRM = mixed-effect model for repeated measures
Source: ALXN1210-MG-306 CSR Figure 14.2.1.1.1.1 and Table 14.2.1.1.2.1

Effect	Short description	Unit	Ravulizumab	Placebo	Uncertainties / Strength of evidence	References
Favourable Effects						
Primary endpoint MG-ADL	Change from Baseline in MG-ADL Total Score	LS mean (SEM)	-3.1 (0.38)	-1.4 (0.37)	Treatment Effect -1.6 (95% CI: -2.6, -0.7) P-value 0.0009 Difference < 2 points (MCDI)	Study ALXN1210-MG-306
Second endpoint 1 QMG Total Score	Change from Baseline in QMG Total Score	LS mean (SEM)	-2.8 (0.46)	-0.8 (0.45)	Treatment Effect -2.0 (95% CI: -3.2, -0.8) P-value 0.0009 Difference < 3 points (MCDI)	Study MG-306

- MG-ADL 총 점수에 민감한 것으로 확인된 하위군은 없었음. 라불리주맙의 유효성은 미리 명시된 하위군(성별, 연령, 체중, 지리, MGFA 분류, 그리고 IST 사용) 전반에 걸쳐 일관되었음. 모든 하위군과 관련한 점 추정치는 라불리주맙에 유리 했음.
- 베이스라인 시기 대비 개정된 중증 근무력증 삶의 질 15 항목 척도(Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item scale, MG-QoL15r) 총 점수 평가의 변화와 관련 하여 통계적 유의성에 이르지 않았으므로(p=0.0636), 베이스라인 시기 대비 신경학적 삶의 질 피로(Neurological Quality of Life Fatigue, Neuro-QoL Fatigue) 점수의 변화 및 제 26 주에 적어도 3 포인트인 MG-ADL 총 점수의 개선에 대해 명목상의 p 값이 제시되어 있음.
- 모든 이차 평가변수와 관련한 결과는 일관적으로 위약 대비 라불리주맙에 유리 하였음.
- 평가변수 다섯 가지 중 처음 두 가지(즉 QMG 및 QMG 반응자)와 관련하여 위약 군 대비 라불리주맙군에서 통계적으로 유의한 개선이 관찰됨.
- 임상에서의 반응자 비율은 5 포인트 이상의 QMG 개선 및 3 포인트 이상의 MG-ADL 개선 평가변

수 등 반응이 위약 대비 라불리주맙군에서 일관적으로 더 컸음.

[검토의견]

-이 시험은 MG-ADL 총 점수에 있어 위약 대비 라불리주맙의 우월성을 입증함으로써 그 일차 목표를 충족하였음. 즉, 1차 평가변수인 MG-ADL 총 점수 변화가 통계적으로 유의하게 개선(평균 치료 차이: -1.6, 95% CI: -2.6, -0.7 및 p=0.0009) 되었고 이 치료 효과는 이미 제 1 주에 통계적으로 유의하게 입증되었으며(p=0.0265) 이후 지속되었음. 2차 평가변수인 QMG 점수 또한 통계적으로 유의한 개선이 관찰되었음 (평균 치료 차이: -2.0, 95% CI: -3.2, -0.8 및 p=0.0009)

MG-ADL 3점 이상 개선된 환자 비율(Odd ratio 2.5, P=0.0049), QMG 5점 이상 개선된 환자비율(Odd ratio 3.4, P=0.0052)이 위약군과 시험군 사이에 통계적으로 유의하게 차이가 컸으며 MG-ADL이 3점 이상 개선된 환자('반응자'라고 정의)의 MG-ADL 평균 변화는 모든 환자의 MG-ADL 평균의 거의 2배인 -5.3으로 나타나 반응이 큰 환자의 치료적 이득이 더욱 클 것으로 예상되는 등 임상적 유익성 또한 충분히 있다고 판단됨.

Table 2: ALXN1210-MG-306 Secondary Efficacy Results at Week 26 (Full Analysis Set)

Week 26 Efficacy Endpoints	Ravulizumab LS Mean (SEM)	Placebo LS Mean (SEM)	Statistic for Comparison	Treatment Effect (95% CI)	p-value (Using Mixed-Effect Repeated Measures)
1. QMG total score	-2.8 (0.46)	-0.8 (0.45)	Difference in change from Baseline	-2.0 (-3.2, -0.8)	0.0009
2. QMG ≥ 5-point improvement [a]	30.0%	11.3%	Odds ratio	3.350 (1.443, 7.777)	0.0052
3. MG-QoL15r	-3.3 (0.71)	-1.6 (0.70)	Difference in change from Baseline	-1.7 (-3.4, 0.1)	0.0636
4. Neuro-QoL Fatigue	-7.0 (1.92)	-4.8 (1.87)	Difference in change from Baseline	-2.2 (-6.9, 2.6)	0.3734[b]
5. MG-ADL ≥ 3-point improvement[a]	56.7%	34.1%	Odds ratio	2.526 (1.330, 4.799)	0.0049[b]

Note: Secondary efficacy endpoints were tested in a hierarchical approach (numbers included for testing order). Hierarchical testing proceeded from 1 to 5, and if statistical significance was not achieved (p-value > 0.05), then subsequent endpoints were not considered statistically significant and all displayed p-values from analyses of lower hierarchy were to be considered nominal.

[a] Adjusted percentages within each treatment are displayed.

[b] Nominal p-values.

Abbreviations: CI = confidence interval; LS = least squares; 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

Sources: ALXN1210-MG-306 CSR Table 14.2.2.1.1.1.1, Table 14.2.2.2.1.1.1, Table 14.2.2.3.1.1.1, Table 14.2.2.4.1.1.1, Table 14.2.2.5.1.1.1

탐색적인 유효성 결과

- 모든 MG-ADL 하위 성분(연수, 팔다리, 호흡기, 그리고 안구) 및 호흡기 하위 성분을 제외한 모든 QMG 하위 성분은 제 26 주에 라불리주맙군에 유리하였음.

- 무작위배정 대조 기간 동안 모든 원인에 의해 입원한 환자 수는 라불리주맙군과 위약군이 유사하였음. 대부분의 환자는 MG 와 무관한 원인으로 인해 입원했으며 라불리주맙군 대비 위약군에서 MG와 관계가 있는 입원 건수가 더 많았고 MG와 관계가 있는 입원으로 인한 재원기간이 더 길었음.

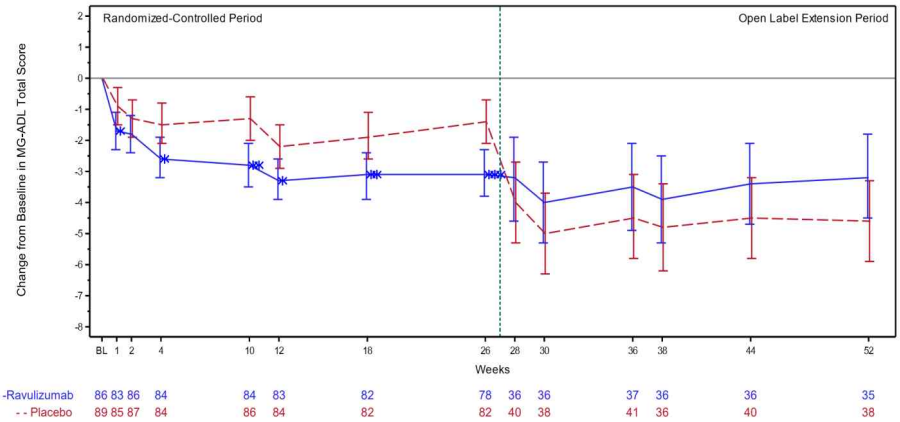
- 라불리주맙군의 환자 대비 위약군의 더 많은 환자가 임상시험 계획서에서 정의한 기준을 충족했던

임상에서의 악화를 보고했으며(위약: 16.9% 및 라불리주맙: 9.3%) 임상에서의 악화 사건으로 인한 구제요법이 필요하였음. (위약: 15.7% 및 라불리주맙: 9.3%)

반응의 지속성

- 제 52 주 방문을 완료했던(또는 완료했을) 공개 연장 기간 환자 하위 집합(N=79)의 경우에서 MG-ADL 총 점수(Figure 2) 및 QMG 총 점수(Figure 3)와 관련하여 무작위배정 대조기간 동안 라불리주맙을 투여받았던 환자 가운데 지속된 개선이 이어진 것으로 관찰됨.

Figure 2: Change from Randomized-Controlled Period Baseline in MG-ADL Total Score through Week 52: Mixed-effect Model for Repeated Measures (Full Analysis Set)

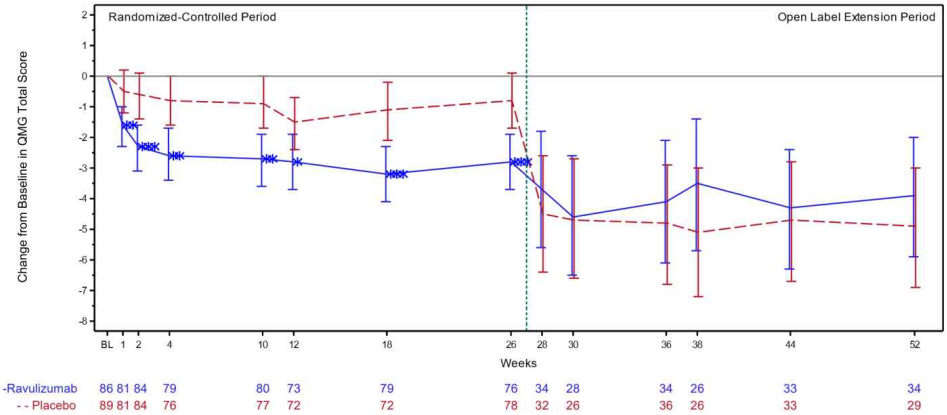


Note: Baseline was defined as the last available assessment value prior to first study drug infusion in the Randomized-Controlled Period.
Patients in the placebo arm received placebo before Week 26 and received ravulizumab since Week 26.
Estimates were based on MMRM that included treatment group, stratification factor region and MG-ADL total score at baseline, study visit, and study visit by treatment group interaction. Separate MMRM models were run for the 2 study periods, and visits up to Week 26 were included in the model for the Randomized-Controlled Period.
* = $p < 0.05$, ** = $p < 0.01$, and *** = $p < 0.001$ represent 2-sided nominal p-values for the comparison of treatment groups in change from baseline. An unstructured covariance structure was used.
Abbreviations: BL = Baseline; MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MMRM=mixed-effect model for repeated measures.
Sources: ALXN1210-MG-306 CSR Figure 14.2.1.1.1.1 and Module 5 Table 8.1

- 해당 시험의 공개 연장 기간 동안, 담당의는 IST 병용 요법을 조절할 수 있었음. 공개 연장 기간 동안의 MG 요법의 변경 후 병용요법 조절의 가장 일반적인 사유는 MG 증상 개선으로 인한 전신 코르티코스테로이드 사용의 감소였음.
- 무작위배정 대조 기간 동안 위약을 투여받았던 환자의 경우에서 제 26 주부터 제 52 주까지 빠르고 지속된 MG-ADL 총 점수 및 QMG 총 점수의 개선이 관찰됨.

[검토의견] 신청 시에는 52주까지의 데이터를 제출하였으나 현재는 60주까지의 데이터가 이용가능하며 유효성이 지속되고있음을 확인하였음. 시험은 계속되어 향후 2년까지의 장기간 유효성을 확인할 수 있을 것으로 예상됨.

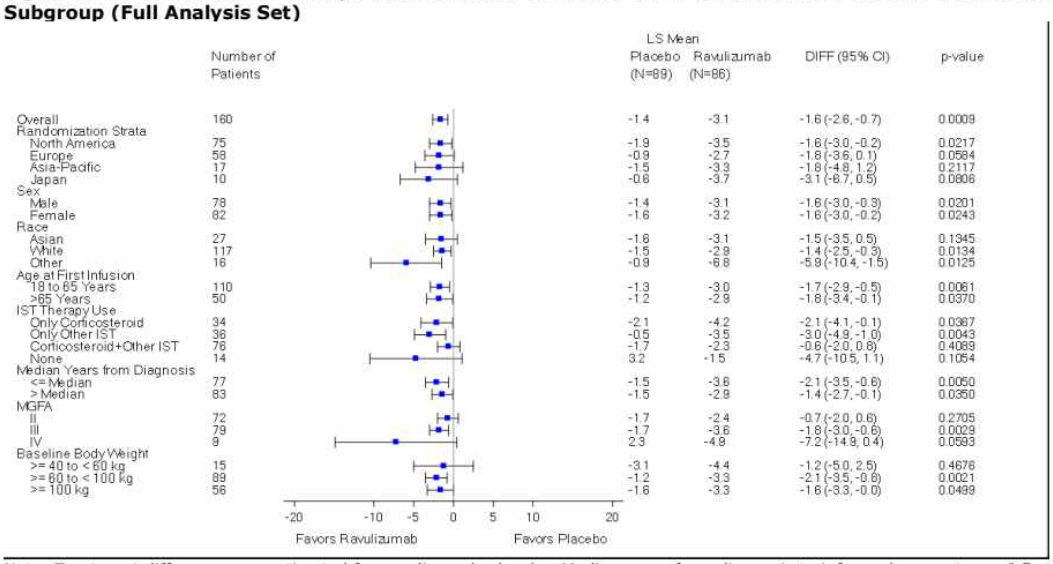
Figure 3: Change from Randomized-Controlled Period Baseline in QMG Total Score through Week 52: Mixed-effect Model for Repeated Measures (Full Analysis Set)



Note: Baseline was defined as the last available assessment value prior to first study drug infusion in the Randomized-Controlled Period.
Patients in the placebo arm received placebo before Week 26 and received ravulizumab since Week 26.
Estimates were based on MMRM that included treatment group, stratification factor region and QMG total score at baseline, study visit, and study visit by treatment group interaction. Separate MMRM models were run for the 2 study periods, and visits up to Week 26 were included in the model for the Randomized-Controlled Period.
* = $p < 0.05$, ** = $p < 0.01$, and *** = $p < 0.001$ represent 2-sided nominal p-values for the comparison of treatment groups in change from baseline. An unstructured covariance structure was used.
Abbreviations: BL = baseline; MMRM = mixed-effect model for repeated measures; QMG = Quantitative Myasthenia Gravis
Sources: ALXN1210-MG-306 CSR Figure 14.2.2.1.1.1.1 and Module 5 Table 8.2

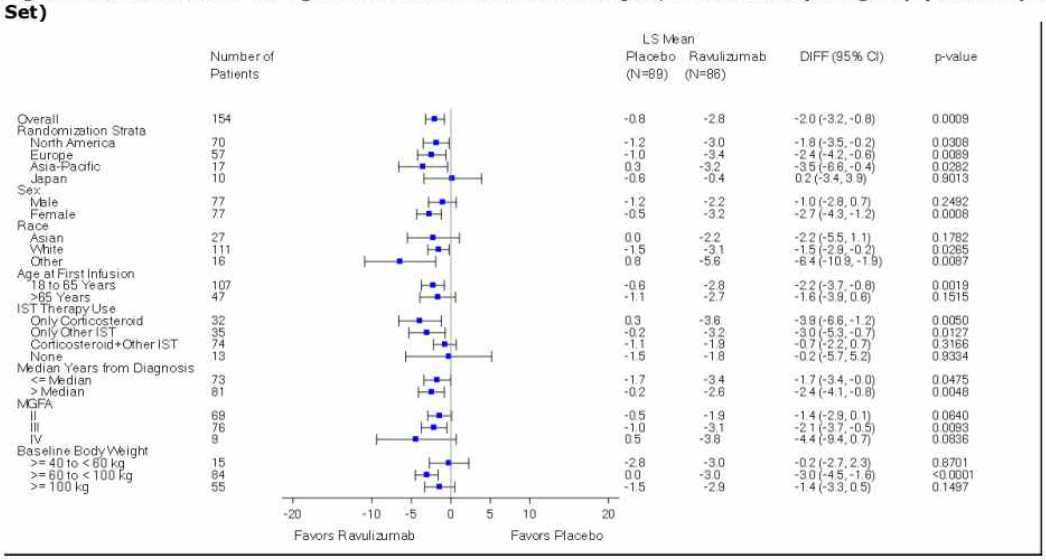
- 지역, 성별, 인종, 연령, 질병특성 또는 체중에 따른 하위분석에서 원래의 분석결과와는 다른 유의한 차이는 관찰되지 않았음.

Figure 25: Forest Plot of Change from Baseline to Week 26 in MG-ADL Total Score, Overall and by Subgroup (Full Analysis Set)



Note: Treatment difference was estimated for ravulizumab-placebo. Median years from diagnosis to informed consent was 6.5.
Abbreviations: CI = confidence interval; DIFF = difference; IST = immunosuppressant therapy; LS = least square; MG-ADL = Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living; MGFA = Myasthenia Gravis Foundation of America

Figure 26: Forest Plot of Change from Baseline to Week 26 in QMG, Overall and by Subgroup (Full Analysis Set)



Note: Treatment difference was estimated for ravulizumab-placebo. Median years from diagnosis to informed consent was 6.5.
Abbreviations: CI = confidence interval; DIFF = difference; IST = immunosuppressant therapy; LS = least square; MGFA = Myasthenia Gravis Foundation of America; QMG = Quantitative Myasthenia Gravis

안전성결과

이상반응

데이터 마감일을 기준으로 52주 노출에 도달했거나 도달할 예정이었던 환자 하위군에 대한 공개연장 연구 기간을 포함하여, 본 안전성 요약에 제시된 라불리주맙의 평균(SD) 노출 기간은 127명의 환자에서 234.3일(86.65)일로, 라불리주맙에 무작위 배정된 86명의 환자에서 258.2일(96.48일), 위약에 무작위 배정되고 공개연장연구 기간에 라불리주맙으로 전환한 41명의 환자에서 184(6.78)일임.

시험 ALXN1210-MG-306 중 26 주의 무작위배정 대조 기간 동안 성인 gMG 환자 가운데 라불리주맙과 관련한 안전성 프로파일은 위약과 유사함. (위약: 86.5% 및 라불리주맙: 90.7%)

일반적인 이상반응

- 26 주의 무작위배정 대조시험 기간에 가장 빈번하게 보고된 AE(전체 환자의 10% 이상)는 두통(위약군: 25.8%; 라불리주맙군: 18.6%), 설사(위약군: 12.4%; 라불리주맙군: 15.1%), 오심(위약군: 10.1%; 라불리주맙군: 10.5%)이었다.
- 52 주간의 자료 마감일 기준으로 라불리주맙 치료 분석대상군 (즉, 무작위배정 대조나 공개 연장 기간 동안 라불리주맙을 적어도 1 회 투여받았던 환자)에서 가장 빈번하게 보고된 (전체 환자의 10% 이상) TEAE 는 두통(18.1%), 설사(12.6%), 오심(10.2%)이었다. 두통을 경험한 환자에서 대부분의 두통 AE(30건 중 24건)는 치료받은 첫 6개월 동안 발생했다.

Table 3: Overview of All Treatment-Emergent Adverse Events During the Randomized-Controlled Period (Safety Set)

	Placebo (N = 89)	Ravulizumab (N = 86)
	n (%)	n (%)
Any AE	77 (86.5)	78 (90.7)
Any SAE	14 (15.7)	20 (23.3)
Death	0	2 (2.3)
AE leading to discontinuation of study drug	3 (3.4)	2 (2.3)
SAE leading to discontinuation of study drug	1 (1.1)	2 (2.3)
AE by relationship to study drug		
Related	30 (33.7)	29 (33.7)
Not related	72 (80.9)	76 (88.4)
AE by severity[a]		
Grade 1	66 (74.2)	65 (75.6)
Grade 2	30 (33.7)	39 (45.3)
Grade 3	14 (15.7)	19 (22.1)
Grade 4	1 (1.1)	4[b] (4.7)
Grade 5	0	2 (2.3)
SAE by relationship to study drug Related		
Related	4 (4.5)	2 (2.3)
Not related	11 (12.4)	18 (20.9)

Note: Patients were counted once in each severity or relationship category in case of multiple events. Treatment-emergent AEs were AEs with a start date on or after first dose date in the study. AEs were coded using MedDRA Version 24.0.

[a] Severity of AEs was graded using CTCAE Version 5.0. Grade 1 = mild; Grade 2 = moderate; Grade 3 = severe; Grade 4 = life-threatening; Grade 5 = fatal.

[b] Two of the 4 patients had Grade 4 SAEs that resulted in death (Grade 5) (ie, events were counted in both severity categories).

Abbreviations: AE = adverse event; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE = serious adverse event Source: ALXN1210-MG-306 CSR Table 14.3.1.3.1.2

Table 4: Treatment-Emergent Adverse Events Experienced by 5% or More of Patients in Any Treatment Group During the Randomized-Controlled Period (Safety Set)

	Placebo (N = 89)	Ravulizumab (N = 86)	Total (N = 175)
System Organ Class Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Any AE	77 (86.5)	78 (90.7)	155 (88.6)
Infections and infestations	28 (31.5)	38 (44.2)	66 (37.7)
COVID-19	3 (3.4)	5 (5.8)	8 (4.6)
Urinary tract infection	4 (4.5)	5 (5.8)	9 (5.1)
Nasopharyngitis	5 (5.6)	3 (3.5)	8 (4.6)
Nervous system disorders	32 (36.0)	30 (34.9)	62 (35.4)
Headache	23 (25.8)	16 (18.6)	39 (22.3)
Dizziness	3 (3.4)	8 (9.3)	11 (6.3)
Gastrointestinal disorders	29 (32.6)	29 (33.7)	58 (33.1)
Diarrhoea	11 (12.4)	13 (15.1)	24 (13.7)
Nausea	9 (10.1)	9 (10.5)	18 (10.3)
Abdominal pain	0	5 (5.8)	5 (2.9)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	23 (25.8)	23 (26.7)	46 (26.3)
Back pain	5 (5.6)	7 (8.1)	12 (6.9)
Arthralgia	7 (7.9)	6 (7.0)	13 (7.4)
General disorders and administration site conditions	21 (23.6)	22 (25.6)	43 (24.6)
Fatigue	6 (6.7)	6 (7.0)	12 (6.9)
Pyrexia	5 (5.6)	1 (1.2)	6 (3.4)
Injury, poisoning and procedural complications	17 (19.1)	6 (7.0)	23 (13.1)
Infusion-related reaction	5 (5.6)	0	5 (2.9)

Note: In summarizing n (%), if a patient had multiple events for a particular SOC or Preferred Term, he/she was counted only once for that SOC or Preferred Term. Results were sorted by Ravulizumab column in descending order of SOC percentage and then Preferred Term within SOC. AEs were coded using MedDRA Version 24.0.
Abbreviations: AE = adverse event; ALT = alanine aminotransferase; COVID-19 = coronavirus disease 2019; GGT = gamma-glutamyltransferase; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC = System Organ Class
Source: Table 14.3.1.3.7.2

Table 5: Adverse Reactions in Ravulizumab Clinical Trials

MedDRA System Organ Class	Very Common (≥ 1/10)	Common (≥ 1/100 to < 1/10)	Uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100)
Gastrointestinal disorders	Diarrhoea	Abdominal pain, vomiting, nausea, dyspepsia	
General disorders and administration site conditions		Fatigue, pyrexia, influenza-like illness, asthenia	Chills
Immune system disorders			Hypersensitivity[a], anaphylactic reaction[b]
Infections and infestations	Upper respiratory tract infection, nasopharyngitis		Meningococcal infection[c]
Injury, poisoning and procedural complications		Infusion-related reaction	
Musculoskeletal and connective tissue disorders		Arthralgia, back pain, myalgia, muscle spasms	
Nervous system disorders	Headache	Dizziness	
Skin and subcutaneous tissue disorders		Rash, pruritus	

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.
[a] Hypersensitivity includes Preferred Terms of drug hypersensitivity and hypersensitivity.
[b] Estimated from post-marketing experience.
[c] Meningococcal infection includes Preferred Terms of meningococcal infection and meningococcal sepsis.

중대한 이상반응

- 무작위배정 대조 기간 동안 환자 34 명(19.4%), 즉 위약군의 환자 14 명(15.7%)과 라불리주맙군의 환자 20 명(23.3%)이 중대한 이상반응(SAE)을 1 건 이상(51 건) 겪었음.
- 3명의 환자에서 임상시험 치료 중단으로 이어진 SAE가 발생했으며, 위약군이 2명(대상포진 및 연조직염), 라불리주맙군이 1명(세균성 관절염)이었음.
- 환자 6 명은 시험자에 의해 임상시험용 의약품과 관계가 있다고 평가되었던 SAE를 나타냈으며, 위약군 가운데 환자 4 명(연조직염 2, 대상포진 1 및 주입 관련 반응 1)이었고 라불리주맙군 가운데 환자 2 명(연하곤란 1 및 힘줄염 1)이었음.

Table 7: Treatment-emergent Serious Adverse Events During the Randomized-Controlled Period by System Organ Class and Preferred Term (ALXN1210-MG-306 Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 89) n (%)	Ravulizumab (N = 86) n (%)	Total (N = 175) n (%)
Any SAE	14 (15.7)	20 (23.3)	34 (19.4)
Infections and infestations	4 (4.5)	7 (8.1)	11 (6.3)
COVID-19 pneumonia	0	2 (2.3)	2 (1.1)
Arthritis bacterial	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Diverticulitis	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Gangrene	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Gastroenteritis viral	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Herpes zoster	1 (1.1)	1 (1.2)	2 (1.1)
Infected skin ulcer	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Pneumonia respiratory syncytial viral	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Staphylococcal sepsis	0	1 (1.2)	1 (0.6)
COVID-19	1 (1.1)	0	1 (0.6)
Cellulitis	2 (2.2)	0	2 (1.1)
Nervous system disorders	4 (4.5)	5 (5.8)	9 (5.1)
Transient ischaemic attack	0	2 (2.3)	2 (1.1)
Cerebral haemorrhage	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Myasthenia gravis crisis[a]	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Syncope	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Facial paresis	1 (1.1)	0	1 (0.6)
Myasthenia gravis	3 (3.4)	0	3 (1.7)
Trigeminal neuralgia	1 (1.1)	0	1 (0.6)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (1.1)	3 (3.5)	4 (2.3)
Intervertebral disc protrusion	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Nodal osteoarthritis	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Tendonitis	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Spinal stenosis	1 (1.1)	0	1 (0.6)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	0	3 (3.5)	3 (1.7)
Dyspnoea	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Dyspnoea exertional	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Lung infiltration	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Gastrointestinal disorders	1 (1.1)	2 (2.3)	3 (1.7)
Dysphagia	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Nausea	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Enteritis	1 (1.1)	0	1 (0.6)
General disorders and administration site conditions	0	2 (2.3)	2 (1.1)
Asthenia	0	1 (1.2)	1 (0.6)
General physical health deterioration	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Non-cardiac chest pain	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	2 (2.3)	2 (1.1)
Squamous cell carcinoma of skin	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Ureteral neoplasm	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Cardiac disorders	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Congestive cardiomyopathy	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Eye disorders	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Visual impairment	0	1 (1.2)	1 (0.6)

Table 7: Treatment-emergent Serious Adverse Events During the Randomized-Controlled Period by System Organ Class and Preferred Term (ALXN1210-MG-306 Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 89) n (%)	Ravulizumab (N = 86) n (%)	Total (N = 175) n (%)
Injury, poisoning and procedural complications	1 (1.1)	1 (1.2)	2 (1.1)
Multiple fractures	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Infusion-related reaction	1 (1.1)	0	1 (0.6)
Metabolism and nutrition disorders	1 (1.1)	1 (1.2)	2 (1.1)
Steroid diabetes	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Diabetic ketoacidosis	1 (1.1)	0	1 (0.6)
Psychiatric disorders	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Suicide attempt	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Renal and urinary disorders	2 (2.2)	0	2 (1.1)
Nephrotic syndrome	1 (1.1)	0	1 (0.6)
Renal failure	1 (1.1)	0	1 (0.6)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (1.1)	0	1 (0.6)
Granuloma skin	1 (1.1)	0	1 (0.6)

Notes: In summarizing n (%), if a patient had multiple events for a particular SOC or Preferred Term, the patient was counted only once for that SOC or Preferred Term. Results were sorted by Ravulizumab column in descending order of SOC percentage and then Preferred Term within SOC. AEs were coded using MedDRA version 24.0.

[a] One patient in the ravulizumab group experienced a clinical deterioration under the per protocol criteria of 'Significant symptomatic worsening' which was also reported as an SAE of MG crisis.

Abbreviations: AE = adverse event(s); COVID-19 = coronavirus disease 19; E = total number of events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC = system organ class

Source: ALXN1210-MG-306 CSR Table 14.3.1.3.5.2

면역원성

무작위배정 대조시험 기간에 라불리주맙을 투여한 후에 치료 후 발생한 ADA 양성소견이 관찰된 환자는 없었음.

주입반응

- 무작위배정 대조시험 기간에 주입반응을 보고한 환자의 비율은 두 치료군에서 숫했다. 가장 흔한 주입반응은 두통(위약군: 15.7%, 라불리주맙군: 11.6%)이었다.
- 무작위배정 대조시험 기간에 단 1명의 환자(위약군)가 SAE인 주입반응(주입관련 반응)을 보임.

Table 9: Infusion Reactions During the Randomized-Controlled Period (Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=89) n (%)	Ravulizumab (N=86) n (%)	Total (N=175) n (%)
Any infusion reaction	28 (31.5)	28 (32.6)	56 (32.0)
Nervous system disorders	15 (16.9)	13 (15.1)	28 (16.0)
Headache	14 (15.7)	10 (11.6)	24 (13.7)
Dizziness	3 (3.4)	4 (4.7)	7 (4.0)
Gastrointestinal disorders	9 (10.1)	11 (12.8)	20 (11.4)
Nausea	5 (5.6)	7 (8.1)	12 (6.9)
Diarrhoea	3 (3.4)	5 (5.8)	8 (4.6)
Abdominal pain	0	2 (2.3)	2 (1.1)
Vomiting	1 (1.1)	1 (1.2)	2 (1.1)
Abdominal distension	1 (1.1)	0	1 (0.6)

활력징후, 신체검사 및 ECG

Table 9: Infusion Reactions During the Randomized-Controlled Period (Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=89)	Ravulizumab (N=86)	Total (N=175)
	n (%)	n (%)	n (%)
General disorders and administration site conditions	6 (6.7)	10 (11.6)	16 (9.1)
Fatigue	3 (3.4)	3 (3.5)	6 (3.4)
Asthenia	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Chills	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Infusion site extravasation	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Infusion site haematoma	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Infusion site pain	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Injection site reaction	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Vaccination site irritation	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Vaccination site reaction	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Catheter site erythema	1 (1.1)	0	1 (0.6)
Injection site bruising	1 (1.1)	0	1 (0.6)
Pyrexia	1 (1.1)	0	1 (0.6)
Skin and subcutaneous tissue disorders	3 (3.4)	3 (3.5)	6 (3.4)
Rash	2 (2.2)	2 (2.3)	4 (2.3)
Pruritus	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Eczema	1 (1.1)	0	1 (0.6)
Urticaria	1 (1.1)	0	1 (0.6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (1.1)	2 (2.3)	3 (1.7)
Dyspnoea	0	2 (2.3)	2 (1.1)
Rhinitis allergic	1 (1.1)	0	1 (0.6)
Eye disorders	1 (1.1)	1 (1.2)	2 (1.1)
Swelling of eyelid	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Eye swelling	1 (1.1)	0	1 (0.6)
Immune system disorders	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Drug hypersensitivity	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Arthralgia	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Vascular disorders	2 (2.2)	1 (1.2)	3 (1.7)
Hypertension	2 (2.2)	1 (1.2)	3 (1.7)
Injury, poisoning and procedural complications	6 (6.7)	0	6 (3.4)
Infusion related reaction	5 (5.6)	0	5 (2.9)
Injection related reaction	1 (1.1)	0	1 (0.6)
Psychiatric disorders	1 (1.1)	0	1 (0.6)
Anxiety	1 (1.1)	0	1 (0.6)

Notes: In summarizing n (%), if a patient had multiple events for a particular SOC or preferred term, he/she was counted only once for that SOC or preferred term. Treatment emergent AEs are AEs with a start date on or after first dose date in the study. Results were sorted by Ravulizumab column in descending order of SOC percentage and then PT within SOC. AEs were coded using MedDRA 24.0.

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC = system organ class

Source: ALXN1210-MG-306 CSR Table 14.3.1.3.13.1.2

- 활력징후, 신체검사 및 ECG 데이터에서 안전성 실마리정보는 확인된 바 없음.

컬럼비아대학 자살 심각성 평가척도(Columbia-Suicidal Severity Rating Scale)

- 라불리주맙군의 환자 중 무작위배정 대조시험 기간의 C-SSRS 평가 시점에 자살 생각이나 자살행동을 보인 환자는 없었음.

임신부/수유부

- 라불리주맙은 임신한 환자나 모유 수유 환자를 대상으로 연구된 바 없음. 임신은 gMG 시험에서 보고되지 않음. 생식독성시험은 초기 신청 시 제출됨.

고령환자

제 3 상 gMG 라불리주맙 임상시험에서 환자 54 명(30.9%)(위약: N=24 및 라불리주맙: N=30)이 65 세

이상이었음. 고령환자 치료 시 특별한 주의사항이 필요함을 시사하는 증거는 없음.

신장애/간장애

PNH, aHUS 또는 gMG 환자에서 라불리주맙 PK 에 미치는 간기능이나 신기능의 영향은 규명되지 않음. 신장애나 간장애 환자에서 용량 조절이 필요하다는 증거는 없음.

장기적인 안전성

- 시험 ALXN1210-MG-306 에는 gMG 환자를 대상으로 라불리주맙의 장기적인 안전성 프로파일 특성을 더 규명하기 위해 계속 진행 중인 최장 2 년의 공개 연장 기간이 있음. 이 시험에서 가용한 공개 연장 기간 자료를 분석한 결과 시간이 경과함에 따라 노출로 보정된 AE 율은 감소함.
- 현재 공개 연장 기간의 환자 하위 집합의 경우 평균 라불리주맙 노출은 환자 127 명에서의 234.3 일, 즉 라불리주맙으로 무작위 배정된 환자 86 명에서의 258.2 일 및 공개연장 기간 동안 라불리주맙으로 전환되었던 위약으로 무작위 배정된 환자 41 명에서의 184 일임.
- 장기간의 노출에 걸친 AE 의 빈도, 유형, 그리고 중증도는 달라지지 않았으며 계속 진행 중인 다른 장기연장시험에서의 관측과 일관성이 있었음. 라불리주맙 IV에 대한 성인 대상의 제 3 상 PNH 시험 가운데 52 주간의 치료를 통한 자료에서 SAE 를 비롯한 AE 율은 시간이 경과함에 따라 계속 안정적이었거나 감소했음. 또한 최장 2 년이 넘는 동안 라불리주맙으로 치료를 받았던 PNH 제 1b 상 및 제 2 상의 연장 기간으로부터 얻어진 안전성 자료를 통해서도 보고된 AE 의 빈도나 유형의 변화는 나타나지 않음.

Table 6: Treatment-emergent Adverse Events in by 5% or More of Patients During the Ravulizumab Treatment Period Through the Data Cutoff Date (ALXN1210-MG-306 Ravulizumab Treated Set)

System Organ Class Preferred term	Total		
	0 to 6 mo (N = 127) n (%)	> 6 to 12 mo (N = 97) n (%)	0 to cutoff (N = 127) n (%)
Any AE	109 (85.8)	34 (35.1)	110 (86.6)
Infections and infestations	51 (40.2)	13 (13.4)	57 (44.9)
Urinary tract infection	7 (5.5)	1 (1.0)	9 (7.1)
Upper respiratory tract infection	7 (5.5)	1 (1.0)	8 (6.3)
COVID-19	6 (4.7)	2 (2.1)	7 (5.5)
Nervous system disorders	38 (29.9)	8 (8.2)	42 (33.1)
Headache	21 (16.5)	3 (3.1)	23 (18.1)
Dizziness	10 (7.9)	3 (3.1)	11 (8.7)
Gastrointestinal disorders	38 (29.9)	6 (6.2)	41 (32.3)
Diarrhoea	14 (11.0)	2 (2.1)	16 (12.6)
Nausea	12 (9.4)	3 (3.1)	13 (10.2)
Abdominal pain	7 (5.5)	1 (1.0)	8 (6.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	27 (21.3)	8 (8.2)	32 (25.2)
Arthralgia	8 (6.3)	1 (1.0)	9 (7.1)
Back pain	7 (5.5)	1 (1.0)	8 (6.3)
General disorders and administration site conditions	26 (20.5)	10 (10.3)	29 (22.8)
Fatigue	6 (4.7)	3 (3.1)	8 (6.3)

Note: The Ravulizumab Treated Set consisted of all patients who received at least 1 dose of ravulizumab either in the Randomized-Controlled Period or the Open-Label Extension Period. Per scope, only data during the Randomized-Controlled Period were included for patients not expected to have Week 52 at data cutoff. This applied to both RAV/RAV and PBO/RAV patients. In summarizing n (%), if a patient had multiple events for a particular SOC or Preferred Term, the patient was counted only once for that SOC or Preferred Term. At the time of the data cutoff date, data for only 13 patients receiving ravulizumab treatment > 12 months were available; 2 of the 13 patients reported AEs during this period (ALXN1210-MG-306 CSR Table 14.3.3.1.1.4). AEs were coded using MedDRA Version 24.0.

Abbreviations: AE = adverse event; COVID-19 = coronavirus disease 2019; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; mo = months; SOC = system organ class

Source: ALXN1210-MG-306 CSR Table 14.3.3.1.2.4

Table 42: Treatment-emergent Serious Adverse Events During the Ravulizumab Treatment Period Through the Data Cutoff Date (ALXN1210-MG-306 Ravulizumab Treated Set)

System Organ Class Preferred term	Total		
	0 to 6 mo (N = 127) n (%)	> 6 to 12 mo (N = 97) n (%)	0 to cutoff (N = 127) n (%)
Cerebral haemorrhage	1 (0.8)	0	1 (0.8)
Myasthenia gravis	1 (0.8)	0	1 (0.8)
Myasthenia gravis crisis	1 (0.8)	0	1 (0.8)
Syncope	1 (0.8)	0	1 (0.8)
General disorders and administration site conditions	3 (2.4)	1 (1.0)	4 (3.1)
Asthenia	1 (0.8)	0	1 (0.8)
Chest pain	0	1 (1.0)	1 (0.8)
General physical health deterioration	1 (0.8)	0	1 (0.8)
Non-cardiac chest pain	1 (0.8)	0	1 (0.8)
Pyrexia	1 (0.8)	0	1 (0.8)
Injury, poisoning and procedural complications	2 (1.6)	1 (1.0)	3 (2.4)
Lumbar vertebral fracture	0	1 (1.0)	1 (0.8)
Multiple fractures	1 (0.8)	0	1 (0.8)
Patella fracture	1 (0.8)	0	1 (0.8)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	3 (2.4)	0	3 (2.4)
Intervertebral disc protrusion	1 (0.8)	0	1 (0.8)
Nodal osteoarthritis	1 (0.8)	0	1 (0.8)
Tendonitis	1 (0.8)	0	1 (0.8)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	3 (2.4)	0	3 (2.4)
Dyspnoea	1 (0.8)	0	1 (0.8)
Dyspnoea exertional	1 (0.8)	0	1 (0.8)
Lung infiltration	1 (0.8)	0	1 (0.8)
Eye disorders	1 (0.8)	1 (1.0)	2 (1.6)
Cataract	0	1 (1.0)	1 (0.8)
Visual impairment	1 (0.8)	0	1 (0.8)
Gastrointestinal disorders	2 (1.6)	0	2 (1.6)
Dysphagia	1 (0.8)	0	1 (0.8)
Nausea	1 (0.8)	0	1 (0.8)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2 (1.6)	0	2 (1.6)
Squamous cell carcinoma of skin	1 (0.8)	0	1 (0.8)
Ureteral neoplasm	1 (0.8)	0	1 (0.8)
Cardiac disorders	1 (0.8)	0	1 (0.8)
Congestive cardiomyopathy	1 (0.8)	0	1 (0.8)
Metabolism and nutrition disorders	1 (0.8)	0	1 (0.8)
Steroid diabetes	1 (0.8)	0	1 (0.8)
Psychiatric disorders	1 (0.8)	0	1 (0.8)
Suicide attempt	1 (0.8)	0	1 (0.8)

Note: The Ravulizumab Treated Set consisted of all patients who received at least 1 dose of ravulizumab either in the Randomized-Controlled Period or the Open-Label Extension Period. Per scope, only data during Randomized-Controlled Period were included for patients not expected to have Week 52 at data cutoff. This applied to both RAV/RAV and PBO/RAV patients. In summarizing n (%), if a patient had multiple events for a particular SOC or Preferred Term, the patient was counted only once for that SOC or Preferred Term. AEs were coded using MedDRA Version 24.0.

Abbreviations: AE = adverse event; COVID-19 = coronavirus disease 19; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; mo = months; SAE = serious adverse event; SOC = system organ class

최근의 업데이트 (수막구균 감염 위해성)

자료 마감일(2021 년 5 월 11 일) 시험 ALXN1210-MG-306 에서 수막구균 감염의 사건은 보고되지 않았으나 마감일 후에 공개 연장 기간 동안 치명적이지 않은 수막염(병인불명)의 SAE 1 건이 보고됨.

환자 1 명은 공개 연장 기간 동안 해당 시험의 제 444 일(라불리주맙으로 치료한 지 제 262 일)에 수막염으로 인해 입원함. 이 환자는 무작위배정 대조 기간 동안 위약을 투여받았음. 이 환자는 시험에 등록되기 전 수막구균 예방접종을 받았음. 입원하기 1 주 전에 이 환자는 배농 및 이틀 동안 경구용 페니실린에 따른 치료가 필요했던 종기를 나타남. 입원일의 뇌척수액(CSF) 분석은 무균성 수막염과 일관됨. 세균, 결핵균 및 진균에 대한 CSF 배양과 아울러 세균성 수막염에

대한 CSF 중합효소 연쇄반응 및 혈액 배양은 모두 음성이었음. 혈청검사 결과에서 수막염균 혈청군/혈청형은 검출되지 않았음이 확인됨. 해당 시험의 제 456 일(라불리주맙으로 치료한 지 제 273 일)에 이 환자는 회복되었으며 잔여 증상 없이 퇴원함. 시험자는 해당 사건이 라불리주맙과 관계가 있다고 여김. 이 환자는 해당 시험 동안 계속해서 라불리주맙을 투여받았음.

하위군 분석

하위군 분석은 지역, 성별, 인종, 시험약 첫 투여 시 연령, 베이스라인의 면역억제요법(IST) 사용 여부, 진단에서 사전동의까지 기간, 베이스라인의 미국 중증근무력증재단(MGFA) 임상 분류, 베이스라인의 체중 범주에 따름.

Table 1: Subgroups Defined for Safety Analyses

Subgroup	Categories
Geographic region[a]	Asia-Pacific; Europe; Japan; North America
Sex	Male; female
Race	Asian; Other; White
Age at first study drug infusion	18 to 65 years; > 65 years
IST use at baseline	Corticosteroid; corticosteroid + IST; IST; none
Years from diagnosis to informed consent	≤ median; > median
Baseline MGFA Clinical Classification	II; III; IV
Baseline body weight	≥ 40 to < 60 kg; ≥ 60 to < 100 kg; ≥ 100 kg

[a] North America included USA and Canada; Asia-Pacific included only South Korea
Abbreviations: IST = immunosuppressive therapy; MGFA = Myasthenia Gravis Foundation of America
Source: ALXN1210-MG-306 SAP 06 Apr 2020 (Version 1)

- 내인성 인자(즉, 성별, 인종, 연령, 지리적 위치)에 따른 안전성 프로파일을 분석한 결과 라불리주맙의 전체 안전성 프로파일에 영향을 미치는 것으로 판단되는 민감한 하위군은 확인되지 않았음.
- 외인성 인자(즉, 베이스라인에 면역억제요법 사용)에 따른 안전성 프로파일을 분석한 결과 라불리주맙의 전체 안전성 프로파일에 영향을 미치는 것으로 판단되는 민감한 하위군은 확인되지 않았음.

약물상호작용

라불리주맙 IV에 대한 정식 약물상호작용 시험은 수행되지 않았음.

과량투여

라불리주맙 IV를 과량투여한 환자 사례는 알려진 바 없음.

약물 남용

라불리주맙 임상시험에서 약물 남용 가능성은 검토되지 않았음.

금단증상과 반동 현상

금단증상 또는 반동 현상은 라불리주맙 임상시험에서 특별히 검토되지 않았음.

운전 또는 기계 작동 능력 또는 정신기능장애에 대한 영향

라불리주맙의 AE 프로파일에서 운전 또는 기계 작동 능력이나 정신기능장애에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났음.

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

- 해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

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

- 단일 시험(ALXN1210-MG-306)의 자료로 구성되었기 때문에 해당사항 없음.

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

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- MG-ADL 총 점수에 있어 위약 대비 라불리주맙의 우월성을 입증함으로써 그 일차 목표를 충족하였음. 즉, 1차 평가변수인 MG-ADL 총 점수 변화가 통계적으로 유의하게 개선(평균 치료 차이: -1.6, 95% CI: -2.6, -0.7 및 p=0.0009) 되었고 이 치료 효과는 이미 제 1 주에 통계적으로 유의하게 입증되었으며(p=0.0265) 이후 지속되었음.
- 2차 평가변수인 QMG 점수 개선 비율 또한 위약군 대비 라불리주맙군에서 통계적으로 유의하게 개선되었음. (평균 치료 차이: -2.0, 95% CI: -3.2, -0.8 및 p=0.0009)

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 시험 ALXN1210-MG-306 에서 라불리주맙 치료로 관찰된 안전성 프로파일은 위약과 유사함.
- 안전성 결과는 허가된 적응증(PNH 및 aHUS)를 대상으로 한 라불리주맙의 안전성 프로파일과 gMG 환자를 대상으로 한 에쿨리주맙의 안전성 프로파일과 유사함.
- gMG 임상 프로그램 동안 라불리주맙에 대한 새로운 안전성 실마리정보는 규명되지 않음.

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 최장 2 년의 공개 연장 기간을 포함한 제 3 상, 무작위배정, 이중 눈가림, 평행군, 위약 대조, 다기관 임상시험(ALXN1210-MG-306) 실시.
- 1차 분석 결과였으며 결과는 26 주의 무작위배정, 대조 치료 기간 중 모든 환자(N=175)에 대한 분석과 52 주간의 치료를 완료했던(또는 중단하지 않았다면 완료했을) 공개 연장 기간의 환자(N=79)에 대한 하위분석임.
- 해당 시험중 26주간의 위약 대조부분은 에쿨리주맙에 대한 이전의 gMG 시험과 동일한 기간이었음. (26 주의 치료 기간에 따른 유익성-위해성의 입증을 통해 gMG 환자를 치료하기 위한 유사제제에쿨리주맙이 허가되었음.)
- 시험의 샘플 사이즈는 불응성 gMG 환자에 대한 에쿨리주맙 3상 임상시험(REGAIN)에 근거함. 치료

의 효과 (MG-ADL의 베이스라인부터 6주까지 에쿨리주맙과 위약군사이의 평균변화 차이(95% CI))가 -1.9 (-3.27, -0.55) 였으며 표준편차는 3.7.이었음. 이에 근거하여 Study ALXN1210-MG-306로부터 유사한 결과 얻는다는 가정하에 총 160명의 샘플사이즈가 산출되었음.

- 임상시험 시 성인 gMG 환자에 대한 라불리주맙 용법・용량은 성인 PNH 환자를 치료하기 위해 허가된 용법・용량과 동일하였음.
- MGFA(II 등급 내지 IV 등급) 및 MG-ADL(6 이상) 선정 기준은 모집될 집단의 전신 상태를 나타내며 약물 유효성에 대한 관찰을 하기 위해 임상에서의 증상이 충분했음.
- FDA에서는 일차 평가변수가 “MG-ADL 총 점수의 변화”이며 이차 평가변수가 정량적인 MG(QMG) 총 점수의 변화인 적절하고 잘 통제된 시험은 새로운 적응증의 허가에 충분할 수 있다고 확인해 준 바 있음. 평가변수는 FDA의 권고사항과 에쿨리주맙과 같은 gMG 에 대한 다른 치료제의 임상시험 평가변수와도 일치.
- 인구 통계는 치료군 전반에서 균형을 이루었음.
- 이 시험은 MG-ADL 총 점수에 있어 위약 대비 라불리주맙의 우월성을 입증함으로써 그 일차 목표를 충족하였음. 즉, 1차 평가변수인 MG-ADL 총 점수 변화가 통계적으로 유의하게 개선(평균 치료 차이: -1.6, 95% CI: -2.6, -0.7 및 p=0.0009) 되었고 이 치료 효과는 이미 제 1 주에 통계적으로 유의하게 입증되었으며(p=0.0265) 이후 지속되었음.
- 임상의에 의해 평가되는 밸리데이션에서 더 뛰어난 이차평가 변수 QMG score에서도 라불리주맙의 효과는 있었음. (평균 치료 차이: -2.0, 95% CI: -3.2, -0.8 및 p=0.0009)
- MG-ADL 3점 이상 개선된 환자 비율(Odd ratio 2.5, P=0.0049), QMG 5점 이상 개선된 환자비율(Odd ratio 3.4, P=0.0052)이 위약군과 시험군 사이에 통계적으로 유의하게 차이가 컸으며 MG-ADL이 3점 이상 개선된 환자(‘반응자’라고 정의)의 MG-ADL 평균 변화는 모든 환자의 MG-ADL 평균의 거의 2배인 -5.3으로 나타나 반응이 큰 환자의 치료적 이득이 더욱 클 것으로 예상되는 등 임상적 유익성이 충분히 있다고 판단됨.
- 지역, 성별, 인종, 연령, 질병특성 또는 체중에 따른 하위분석에서 원래의 분석결과와는 다른 유의한 차이는 관찰되지 않았음.
- 시험 ALXN1210-MG-306 에서 라불리주맙 치료로 관찰된 안전성 프로파일은 위약과 유사함.
- 안전성 결과는 허가된 적응증(PNH 및 aHUS)를 대상으로 한 라불리주맙의 안전성 프로파일과 gMG 환자를 대상으로 한 에쿨리주맙의 안전성 프로파일과 유사함.
- gMG 임상 프로그램 동안 라불리주맙에 대한 새로운 안전성 실마리정보는 규명되지 않음.
- 시험 ALXN1210-MG-306 공개 연장 기간 동안 치명적이지 않은 수막염(병인불명)의 SAE 1 건이 보고됨. 수막구균 감염의 위해성은 여전히 라불리주맙에 대해 중요한 규명된 위해성임. 이미 시행중인 위해성 완화조치는 성인 gMG 환자에서의 라불리주맙 치료와 연관된 위해성을 완화하는 데도 필요함. 라불리주맙 치료로 인한 수막구균 감염의 위해성을 완화하기 위해 이전과 동일한 위해성 완화조치가 필요함.
- 성인 gMG 환자를 대상으로 한 신청약제 치료법은 장기간 설정된 연구에서만 실시되었음. (투여중단에 대해서는 일반적인 주의가 추가)
- 신청약제는 MGFA Class V에서는 연구된 바 없음. (전문가를 위한 정보에 반영)
- 위와 같이 임상시험 시험 ALXN1210-MG-306를 통하여 라불리주맙의 유효성에 대한 통계적 및 임상

적 유의성이 모두 입증되었으며 그 효과가 지속됨이 장기간 데이터에서도 확인되고 있음. 또한 기존 허가되었던 유사 약제 대비 안전성 프로파일은 유사하였으며 특이사항은 관찰되지 않았음. 검토 결과를 종합하여 판단했을 때 위해성보다 유익성이 큰 약제로서 현재 전신 중증 근무력증(gMG)에 선택할 수 있는 유사한 약제가 없는 상황에서 유일하게 이용할 수 있는 희귀 생물의약품임으로 신청 효능효과, 용법용량를 허가함이 타당함. 다만, 수막구균 감염의 위해성은 여전히 라불리주맙에 대해 중요한 규명된 위해성이므로 이 적응증 포함 모든 적응증에서 관련 위해성을 완화하기 위해 이전과 동일한 위해성 완화조치가 필요함.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국(EMA) : 2022.04.27. 변경허가
- 유럽(EMA) : 2022.09.21. 변경허가

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 해당사항 없음

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국아스트라제네카(주)	허가일	2024.01.04
제품명	울토미리스주(라불리주맙)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	v4.0
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) 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		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
• 수막구균 감염	• 일반적인 의약품 감시활동 • 추가적인 의약품 감시활동	• 첨부문서 • 의료인 및 환자 교육용자료 • 유통관리시스템 • 연 1회 의료진 대상 백신 재접종 공지
2. 중요한 잠재적 위해성		

• PNH 환자에서 약물 중단 후 심각한 용혈 • aHUS 환자에서 라불리주맙 중단 후 중증 TMA 합병증 • 면역원성 • 중대한 감염	• 일반적인 의약품 감시활동 • 추가적인 의약품 감시활동	• 첨부문서 • 의료인 및 환자 교육용자료
• PNH 환자에서 악성 종양 및 혈액학적 이상	• 일반적인 의약품 감시활동 • 추가적인 의약품 감시활동	• 의료인 및 환자 교육용자료
3. 중요한 부족정보		
• 임부 및 수유부에서의 사용	• 일반적인 의약품 감시활동 • 추가적인 의약품 감시활동	• 첨부문서 • 의료인 및 환자 교육용자료

*** 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)**