의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2024.07.12.</td><td>접수번호</td><td>20240135609</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">자료제출의약품(■ 최초, □ 변경)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">(주)한국로슈</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">피아스카이주(크로발리맙)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">크로발리맙</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">용액주사제
1 바이알(2 밀리리터) 중 크로발리맙 340 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="7">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2025.12.24.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>제조원</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">미국 : 2024.06.20. / 유럽 : 2024.08.22. / 일본 : 2024.03.26.</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>바이오의약품정책과 바이오허가TF</td><td>허가담당자</td><td>박지혜 심사원, 도희정 연구관, 박현정 팀장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과
바이오의약품품질관리과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 김영은 주무관, 진미령 연구관, 김호정 과장
(기시) 손민지(박혜원) 주무관, 진미령 연구관, 김호정 과장
(RMP) 서지숙(김성민) 주무관, 성윤선(김영림 연구관) 사무관, 안광수 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>바이오의약품품질관리과</td><td>GMP
담당자</td><td>최유정(류정임) 심사원, 문성은(한연해) 사무관, 안광수 과장</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

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

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

40kg 이상인, 성인 및 소아(12세 이상)의 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH : Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria)의 치료

○ 용법·용량

투약 오류를 예방할 수 있도록, 조제 및/또는 투여하는 의약품이 이 약이 맞는지 확인할 수 있도록 바이알 라벨을 확인하는 것이 중요하다.

이 약은 혈액학적 장애 치료에 숙련된 의사의 감독하에 시작되어야 한다.
심각한 감염에 대한 위험을 줄이기 위하여 이 약으로 치료를 받기 전에 백신접종을 해야 한다(사용상의 주의사항, 1. 경고 참조).

1. 용량 권고사항

권장 용법은 부하용량을 1회 점적 정맥주입한 후(1일 차), 4번의 추가 부하용량을 주 1회(2일 차, 8일 차, 15일 차, 22일 차) 피하주사로 투여하는 것이다. 유지용량은 29일 차에 시작하여 4주 간격으로 피하주사로 투여한다. 투여 용량은 표1에 제시된 바와 같이 환자의 체중을 기반으로 결정한다.

다른 보체 억제제로 치료하던 환자가 이 약으로 전환하는 경우, 이 약의 첫 정맥 부하용량을 다음 예정된 보체 억제제 투여 시점에 투여해야 한다. 이 약의 추가적인 피하 부하용량 및 유지용량은 표1에 제시된 일정에 따라 투여한다.

표1. 체중에 따른 투여 요법

체중	40kg 이상 100kg 미만	100kg 이상
부하용량 1일 차	1000mg(IV)	1500mg(IV)
2일 차, 8일 차, 15일 차, 22일 차	340mg(SC)	340mg(SC)
유지용량 29일 차 및 이후 4주 간격	680mg(SC)	1020mg(SC)

IV=정맥투여, SC=피하투여

투약 일정은 때때로 예정된 투여일로부터 2일 범위에서 변경될 수 있다(1일 차 및 2일 차 제외). 후속 투여는 정해진 일정에 따라 투여해야 한다.

2. 치료 기간

이 약은 치료 중단이 임상적으로 요구되는 경우를 제외하고는 장기 치료용으로 계획되었다(사용상의 주의사항, 4. 이상사례 참조).

3. 투약이 지연되거나 투약을 놓친 경우

이 약의 전체 용량 또는 일부 용량이 계획대로 투여되지 않은 경우, 누락된 용량 또는 계획된 용량의 나머지 용량을 다음 예정된 투여일 전에 가능한 한 빨리 투여해야 한다. 그 후 다음 용량을 예정된 투여일에 투여해야 한다. 누락된 용량을 보충하기 위해 동일한 날에 2회 용량 또는 처방된 용량 이상을 투여해서는 안 된다.

4. 투여 방법

이 약은 점적 정맥주입(첫 용량)과 피하주사(후속 용량)로 투여한다. 이 약의 피하주사 투여에 대한 종합적인 지침은 '사용상의 주의사항'의 '13. 적용상의 주의'의 '3) 피하주사 투여 방법' 항에 기재되어 있다.

1) 정맥투여

이 약은 적절한 무균 조건 또는 무균 기법을 이용하여 정맥투여를 위해 준비해야 한다. 이 약은 희석한 후 의료 전문가가 60분±10분(1000mg) 또는 90분±10분(1500mg)에 걸쳐 점적 정맥주입해야 한다. 이 약은 급속 정맥주입(IV push) 또는 일

시 정맥주입(IV bolus)으로 투여해서는 안 된다(‘14. 보관 및 취급상의 주의사항’ 참조). 환자가 주입 관련 반응을 보이는 경우 이 약의 주입 속도를 늦추거나 투여를 일시 중단할 수 있다. 환자가 중대한 과민 반응을 경험하는 경우 즉시 주입을 중단해야 한다(사용상의 주의사항, 5. 일반적 주의 참조).

2) 피하투여

피하주사의 경우, 이 약은 희석하지 않고 사용해야 하며 적절한 무균 조건 또는 무균 기법을 이용하여 준비해야 한다. 이 약은 복부에 주사하도록 권장된다. 주사 부위는 주사할 때마다 주사 부위를 바꿔야 한다. 다른 신체 부위에 대한 주사와 관련하여 사용가능한 데이터는 없다. 점, 상처 부위, 또는 피부에 압통, 멍, 발적이 있거나, 단단하거나 온전하지 않은 부위에 주사해서는 안 된다.

5. 환자 및/또는 간병인이 투여하는 경우

피하주사 방법에 대해 적절한 교육을 받은 후, 담당 의사가 적절하다고 판단하는 경우 의료 전문가 감독 없이 환자가 이 약을 자가 투여하거나 간병인이 이 약을 투여할 수 있다.

6. 용량 조절

치료를 받는 동안 환자의 체중이 지속적으로 100kg 이상 또는 100kg 미만이 되도록 변화를 보이는 경우, 유지용량 조절이 필요하다(권장 용량은 표1 참조).

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 중대한 수막구균 감염

작용기전을 고려할 때, 이 약을 사용하면 수막구균 감염(패혈증 및/또는 수막염)에 대한 환자의 감수성이 증가될 수 있다. 중대한 또는 치명적인 수막구균 감염/패혈증 증례가 말단 보체 억제제로 치료받은 환자에게서 보고되었으며, 이는 알려진 계열 효과이다.

수막구균 감염은 조기에 인지하여 치료하지 않을 경우 생명이 급격히 위협받거나 치명적일 수 있다. 감염 위험을 줄이기 위해, 모든 환자는 이 약을 처음 투여받기 최소 2주 전에 수막구균 백신(A, C, W, Y 및 B 혈청형)을 접종받아야 한다. 백신을 접종받지 않은 환자에 대해 이 약의 즉각적인 치료가 필요한 경우, 필요한 백신을

가능한 한 신속하게 접종하고 이 약의 치료 시작 시점부터 백신접종 후 2주까지 예방적 항생제를 투여받아야 한다. 환자들은 백신접종에 대한 최신 국내 지침에 따른 백신접종 상태를 유지해야 한다.

백신접종은 보체를 추가로 활성화시킬 수 있다. 그에 따라, 발작성 야간 혈색소뇨증을 포함하여 보체 매개 질환을 앓고 있는 환자들은 용혈과 같이 기저질환의 징후 및 증상의 일시적인 악화를 경험할 수 있다. 따라서, 권장되는 백신접종 후 질병의 증상에 대해 환자를 면밀하게 모니터링해야 한다.

환자가 다른 말단 보체 억제제 치료에서 이 약으로 전환하는 경우, 의사는 백신접종에 대한 국내 지침에 따라 수막구균 백신접종이 최신 상태인지 확인해야 한다. 백신접종은 보체를 추가로 활성화시킬 수 있다. 그에 따라, 발작성 야간 혈색소뇨증을 포함하여 보체 매개 질환을 앓고 있는 환자들은 용혈과 같이 기저질환의 징후 및 증상의 일시적인 악화를 경험할 수 있다. 따라서, 권장되는 백신접종 후 질병의 증상에 대해 환자를 면밀하게 모니터링해야 한다.

백신접종은 수막구균 감염을 예방하기에 충분하지 않을 수 있다. 국내 지침에 따른 항생제의 예방적 사용을 고려해야 할 수 있다. 모든 환자를 수막구균 감염의 초기 징후에 대해 모니터링하고, 감염이 의심되는 경우 즉시 평가하고, 필요한 경우 적절한 항생제로 치료해야 한다. 환자들에게 이러한 징후 및 증상에 대해 알리고 의학적 치료를 즉시 받기 위해 취해야 하는 조치에 대해 안내해야 한다. 의사들은 환자와 이 약의 치료 유익성과 위해성에 대해 논의하고 환자용 안내서와 환자 카드를 제공해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분 또는 첨가제에 과민성(알레르기 반응)이 있는 환자(‘5. 일반적 주의’ 참조)

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

3) 수막구균(*Neisseria meningitidis*) 백신을 현재 접종하지 않은 환자 또는 백신접종 이후 2주 동안 적절한 예방적 항생 요법으로 치료를 받지 않은 환자(이 약의 치료를 늦추는 것이 수막구균 감염을 일으키는 것보다 중대한 위험을 초래하는 경우는 제외)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 수막구균 감염 외 중대한 감염

작용기전을 고려할 때, 이 약은 활동성 전신감염이 있는 환자에게 주의하여 투여해야 한다. 환자들은 감염에 대한 감수성, 특히 나이세리아균 및 피낭성 세균 감염에 대한 감수성이 증가될 수 있다. 폐렴 연쇄상 구균이나 B형 헤모필루스 인플루엔자(Hib) 감염 예방을 위한 백신접종은 국내 지침에 따라 수행해야 한다.

이 약을 활동성 전신감염이 있는 환자에게 투여하는 경우, 감염 악화 징후 및 증상에 대해 환자를 면밀하게 모니터링해야 한다.

치료 시작 전 14일 이내에 활동성 전신 세균, 바이러스 또는 진균 감염이 있는 환자는 이 약의 임상시험에서 제외되었다. 잠재적인 중대한 감염의 징후 및 증상에 대한 환자의 인식을 높이기 위해 환자에게 첨부문서의 정보를 제공해야 한다.

4. 이상사례

1) 임상시험 정보

(1) 안전성 프로파일 요약

발작성 야간 혈색소뇨증(PNH) 환자에서 이 약의 안전성과 유효성은 비열등성 3상 시험(COMMODORE 2, BO42162)에서 평가되었고 추가적인 3상 시험 2개(COMMODORE 3, YO42311, 및 COMMODORE 1, BO42161)와 1/2상 시험 1개(COMPOSER, BP39144)에서 얻은 임상 근거로 뒷받침된다.

C5 억제제 치료에서 이 약으로 전환한 환자 중 가장 흔하게 관찰된 약물이상반응은 다른 III 형 면역 복합체 매개 반응, 상기도 감염, 발열, 두통 및 주입 관련 반응이었다. 가장 흔하게 관찰된 중대한 약물 이상 반응은 III 형 면역 복합체 매개 반응 및 폐렴이었다.

표2에 이 약의 사용에 따라 보고된 약물이상반응(ADR)이 요약되어 있다. 환자 393명에 대한 통합 분석 결과에 근거하여 이 약에 대한 치료 기간의 중앙값은 64주였다(범위: 0.1 – 136.4주).

약물이상반응은 MedDRA 기관계 대분류(SOC)에 따라 기술되어 있다. 각 약물이상반응에 대한 해당되는 빈도 범주는 다음의 범례에 근거한다: 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100, <1/10), 흔하지 않게(≥1/1,000, <1/100), 드물게(≥1/10,000, <1/1000), 매우 드물게(<1/10,000).

표2. 이 약으로 치료받은 환자에서 발생한 약물이상반응 요약

약물이상반응 (MedDRA)	빈도 범주
전신 장애 및 투여 부위 병태	

발열	매우 흔하게
무력증	흔하게
피로	흔하게
주사 부위 반응	흔하지 않게
각종 면역계 장애	
Ⅲ 형 면역 복합체 매개 반응*	매우 흔하게
과민성	흔하게
감염 및 기생충 감염	
상기도 감염	매우 흔하게
요로감염	흔하게
비인두염	흔하게
폐렴	흔하게
신우신염	흔하지 않게
기도 감염	흔하게
균혈증	흔하지 않게
패혈증	흔하지 않게
패혈성 쇼크	흔하지 않게
손상, 중독 및 시술 합병증	
주입 관련 반응	매우 흔하게
주사 관련 반응	흔하게
근골격 및 결합 조직 장애	
관절통	흔하게
각종 신경계 장애	
두통	매우 흔하게
위장관 장애	
복통	흔하게
설사	흔하게
피부 및 피하 조직 장애	
발진	흔하게

*Ⅲ 형 면역 복합체 매개 반응(또는 면역 복합체 반응이라고도 함)은 다른 C5 억제제에서 이 약으로 전환하거나 이 약에서 다른 C5 억제제로 전환한 환자로 제한된다 (‘3. 이상 반응’의 ‘2) 임상시험에서 보고된 특정 이상사례에 대한 기술’ 참조).

2) 임상시험에서 보고된 특정 이상사례에 대한 기술

① 면역 복합체 반응(‘6. 상호작용’ 참조)

COMMODORE 1 및 2 시험에서, 에쿨리주맙 또는 라불리주맙 치료에서 이 약으로 전환한 환자 201명 중 39명(19.4%)이 특정 면역 복합체 반응(Ⅲ 형 면역 복합체 매개 반응이라고 보고됨)을 경험하였다. 이러한 39명의 환자 중, 2명은 이 약을 중단하고 라불리주맙으로 전환한 후 두 번째 특정 면역 복합체 반응을 경험하였다. 가장 흔하게 보고된 징후 및 증상은 관절통과 발진이었으며, 그 외 보고된 증상으로는 발열,

두통, 근육통, 복통, 무력증/피로 및 축삭 신경병증이 있었다. 특정 면역 복합체 반응의 신장 증상은 보고되지 않았다. 에쿨리주맙 또는 라불리주맙 치료에서 이 약으로 전환한 환자에서 특정 면역 복합체 반응의 발현 시간의 중앙값은 1.6주(범위: 0.7-4.4주)였고, 환자의 5.1%(39명 중 2명)는 발현 시간이 4주를 초과하는 Ⅲ 형 면역 복합체 반응을 경험하였다. 특정 면역 복합체 반응의 지속기간의 중앙값은 1.7주(범위 0.4-34.1주)였다. 대부분의 사례는 1-2등급이었고(39명 중 23명), 3등급 반응은 에쿨리주맙 또는 라불리주맙에서 이 약으로 전환한 환자의 39명 중 16명(8%)에 영향을 미쳤다. 대부분의 반응은 이 약의 치료를 변경하지 않고 소실되었다.

COMPOSER 시험에서, 에쿨리주맙에서 이 약으로 전환한 환자 26명 중, 2명이 총 2건의 특정 면역 복합체 반응 이상사례로 보고되었다. 이 사례들은 경증/중등도였고 중대하지 않았다. 추가로 1명이 이 약을 중단하고 다른 C5 억제제로 전환한 후 경증의 특정 면역 복합체 반응을 경험하였다.

② 면역원성

2개의 무작위 3상 임상시험(COMMODORE 1 and COMMODORE 2) 및 1개의 단일군 3상 임상시험(COMMODORE 3)에서 항 약물 항체(ADA) 상태는 392명에서 평가 가능하였다. 392명 중 118명(30.1%)이 ADA 양성이었다. 이 약의 전반적인 안전성 프로파일은 ADA 양성 환자와 ADA 음성 환자 간에 대체로 일치하였다. 이 약의 안전성 프로파일에 대한 ADA 상태의 임상적 영향에 대한 근거는 없었다(‘15. 전문가를 위한 정보’의 ‘1) 약력학적 특성’의 ‘(4) 면역원성’ 참조).

③ 노출 및 유효성 감소를 초래하는 면역원성

항 약물 항체(ADA) 상태를 평가한 환자 392명 중, ADA 발현과 관련된 노출의 부분 감소 또는 완전한 손실이 23명(5.9%)에서 관찰되었다. 그 중, 17명(4.3%)이 노출 감소 및 유효성 감소와 일치하는 약리학적 활성 감소를 경험하였고, 이는 7명(1.8%)의 환자에게서 지속적인 용혈 증상 조절 손실로 나타났다.

환자들은 이 약의 노출을 방해할 수 있는 ADA 발현을 경험할 수 있다. 유효성 감소의 임상적 징후가 발생한 경우, 즉시 의사의 평가를 받아야 한다(‘5. 일반적 주의’ 및 ‘15. 전문가를 위한 정보’의 ‘1) 약력학적 특성’의 ‘(3) 면역원성’ 참조).

④ 장기 안전성

COMPOSER 시험에서 환자 44명으로부터 얻은 장기 안전성 결과에 따르면, 이 약은 치료 기간의 중앙값이 4.69년(범위: 0.4-6.3년)으로 PNH 환자에서 장기 투여와 관련된 추가적인 안전성 문제는 확인되지 않았다.

⑤ 주입 및 주사 관련 반응

임상3상 전체 393명 중에서, 이 약을 투여받은 환자 40명(10.2%)에서 주입 관련 반응이 보고되었다. 가장 흔한 징후 및 증상은 두통(7.1%), 발진(0.8%), 어지러움(0.8%), 복통(0.5%), 홍반(0.5%), 오심(0.5%), 발열(0.5%), 감각이상(0.3%)이었으며, 보고된 모든 사례는 1-2등급이었다.

또한 임상3상 전체에서 이 약을 투여받은 환자 33명(8.4%)에서 주사 관련 반응이 보고되었으며, 가장 흔한 징후 및 증상은 두통(2.5%), 주사부위 홍반(1.0%), 주사부위 통증(1.0%), 주사부위 발진(1.0%)이었다. 대부분의 사례는 1-2등급이었다.

⑥ 피막 형성 세균 감염

기전적 특성에 따라, 이 약 사용 시 피막 형성 세균(encapsulated bacteria)에 의한 감염 위험이 증가할 수 있다. 여기에는 폐렴구균(*Streptococcus pneumoniae*), 수막구균(*Neisseria meningitidis* A, C, W, Y, B형), 인플루엔자균(*Haemophilus influenzae*) 등이 포함된다.

임상3상에서 보고된 피막 형성 세균(encapsulated bacteria) 감염에는 클레브시엘라 폐렴균(*Klebsiella pneumoniae*), 클레브시엘라(*Klebsiella* not otherwise specified, 미분류), 헤모필루스 인플루엔자(*Haemophilus influenzae*), 나이세리아 서브플라바(*Neisseria subflava*)가 있으며, 이 중 나이세리아 서브플라바(*Neisseria subflava*)는 한 환자에서 균혈증을 유발한 사례가 보고되었다.

3) 소아 환자

COMMODORE 1, COMMODORE 2, COMMODORE 3 연구에 포함된, 체중 40kg 이상 13-18세 미만 소아 PNH 환자 12명에서 관찰된 안전성 프로파일은 성인 PNH 환자에서 관찰된 결과와 유사하였다.

소아 PNH 환자에서 이 약과 연관되어 보고된 이상반응은 다음과 같다: 상기도 감염(16.7%), 요로감염(16.7%), 피로(16.7%), 발열(16.7%), 두통(8.3%), 주입 관련 반응(8.3%), 주사 관련 반응(8.3%)

5. 일반적 주의

1) 면역 복합체 반응

면역 복합체 생성은 C5의 다른 항원결정기에 결합하는 단일클론항체 보체 억제제 간 전환하는 환자에게 발생한다(‘5. 상호 작용’ 참조). 일부 환자에서는 이러한 복합체 생성이 면역 복합체 반응이라고도 하는, Ⅲ 형 면역 복합체 매개 반응이 초래될 수 있다.

이전에 C5 억제제로 치료받은 적이 없는 환자 또는 이전의 C5 억제제 치료가 체내

에서 제거된 환자(즉, 이전 치료 최종 투여 후 최소 5.5 반감기 이상이 경과됨)는 면역 복합체 반응의 발생 위험이 없다.

이 약의 임상시험에서 Ⅲ 형 면역 복합체 매개 반응이 보고되었다(‘4. 이상사례’의 ‘1) 임상시험 정보’ 참조). 임상시험에서 관찰된 면역 복합체 반응의 징후 및 증상은 관절통과 기타 근골격 및 결합 조직 장애, 발진과 기타 피부 및 피하 조직 장애, 발열, 무력증/피로, 위장관 고통 및 두통이었다. 면역 복합체 반응은 신장 이상으로도 발현될 수 있지만, 이는 임상시험 중 관찰되지 않았다.

임상시험에서 관찰된 면역 복합체 반응의 발현시간에 근거하여, 에쿨리주맙 또는 라불리주맙에서 이 약으로 전환한 후 처음 30일 동안 면역 복합체 반응의 증상 발생에 대해 환자를 모니터링하도록 권장된다. 경증 또는 중등도 면역 복합체 반응의 경우, 국소용 코르티코스테로이드, 항히스타민제, 해열제 및/또는 진통제와 같은 증상 치료제 투여를 고려할 수 있다. 중증 반응의 경우, 임상적으로 필요한 경우 경구 또는 전신 코르티코스테로이드 치료를 시작하고 점차 감량할 수 있다.

2) 주입 및 주사 관련 반응

모든 생물학적제제와 마찬가지로, 이 약을 투여하면 투여 경로에 따라 주입 관련 반응 또는 전신 주사 관련 반응이 발생할 수 있다. 이러한 반응에는 알레르기 또는 과민 반응(아나필락시스 포함) 뿐만 아니라 두통 또는 근육 통증과 같은 다양한 다른 증상도 포함될 수 있다. 정맥투여 후 중증의 주입 관련 반응이 나타나는 경우, 치료를 중단하고 적절한 의학적 처치를 시행해야 한다. 피하투여 후 중증의 주사 관련 반응이 나타나거나 투여 경로와 관계없이 중대한 알레르기 반응이 나타나는 경우, 환자 및 간병인은 환자가 즉시 치료를 받을 수 있도록 해야 하며, 적절한 치료를 받아야 한다. 환자들은 이 약의 치료를 계속 받을 수 있는지를 담당 의료 전문가에게 확인해야 해야 한다.

3) 발작성 야간 혈색소뇨증 환자에서 약물 중단 후의 중대한 용혈

이 약을 중단한 경우, 발작성 야간 혈색소뇨증을 위해 다른 치료로 전환하지 않은 환자는 PNH 클론 크기 또는 헤모글로빈 수치의 갑작스러운 감소, 또는 피로, 헤모글로빈뇨, 복통, 숨참(호흡 곤란), 주요 혈관 이상사례(혈전증 포함), 연하곤란 또는 발기 기능 장애와 같은 증상의 재발과 함께, 젖산 탈수소 효소(LDH) 수치 증가로 확인되는 중대한 혈관 내 용혈의 징후 및 증상에 대해 면밀하게 모니터링해야 한다. 만약 중단 후 LDH 상승을 포함한 용혈의 징후 및 증상이 발생하는 경우, 적절한 치료의 재개를 고려해야 한다.

4) 노출 및 유효성 감소를 초래하는 면역원성

환자들은 이 약의 노출을 방해할 수 있는 항 약물 항체(ADA)의 발현을 경험할 수

있다(‘4. 이상사례’ 의 ‘1) 임상시험 정보’ 참조). ADA의 발현은 이 약의 노출 감소를 초래할 수 있고 그에 따라 이 약의 유효성이 감소될 수 있다. 임상시험에서 이 약을 치료받은 환자에서 ADA의 발현으로 인한 유효성 감소와 노출 감소가 관찰되었다. 이 약을 용법·용량에 맞게 투여하였음에도 불구하고 중대한 혈관 내 용혈이 지속되는 경우, 즉시 병인을 평가해야 하며 노출 및 유효성 감소를 초래하는 ADA 발생 가능성을 고려해야 한다. 또한 이 약의 투여 지속에 대한 유익성-위해성을 평가하고 대체 요법으로의 전환을 고려해야 한다. 중대한 혈관 내 용혈을 포함한 노출 및 유효성 감소의 임상적 징후에 대해 환자들을 모니터링해야 한다. 환자에게 발작성 야간 혈색소뇨증 악화의 징후가 발생한 경우 즉시 치료를 받아야 한다는 사실을 환자 및 간병인에게 알려야 한다.

5) 운전 및 기계 조작에 미치는 영향

이 약은 운전 및 기계 조작 능력에 영향이 없거나 경미한 영향을 미칠 수 있다.

6. 상호작용

이 약 및 다른 C5 억제제는 C5의 서로 다른 항원결정기에 결합하여 순환계에 존재할 때 C5에 의해 가교된 항체로 구성된 면역 복합체가 형성될 수 있도록 한다. 이러한 약물-표적-약물 복합체(DTDC, drug-target-drug complexes)로도 불리는 면역 복합체는 이 약 및 다른 C5 억제제 모두에 결합된 하나 이상의 C5 단위로 구성될 수 있으며 약 8주 이내(에쿨리주맙의 경우)에 제거될 것으로 예상된다. 라불리주맙과 같이 반감기가 긴 C5 억제제에서 전환하는 경우 면역 복합체는 더 오랜 기간 후에 제거될 수 있다. 일부 환자의 경우 이러한 복합체의 형성으로 면역 복합체 반응으로도 불리는 Ⅲ 형 면역 복합체 매개 반응이 나타날 수 있다.(‘5. 일반적 주의’ 및 ‘4. 이상사례’ 의 ‘1) 임상시험 정보’ 참조).

다른 C5 억제제 치료에서 전환한 환자들에서, 면역 복합체 형성으로 인한 일시적인 청소율 증가가 관찰되며 그에 따라 이 약의 제거 속도가 빨라진다. 그러나, 이러한 일시적인 청소율 증가는 임상적으로 유의미하지 않으며 다른 C5 억제제에서 전환한 환자들에서 용량 조절은 필요하지 않았다.

약물-약물 상호작용 전담 연구는 수행되지 않았다. 면역글로불린G(IgG)의 제거 경로가 저분자의 제거 경로와 다르기 때문에 이 약은 대사 사이토크롬 P450(CYP) 효소에 간섭하는 다른 약물과 약동학적 상호작용을 할 것으로 예상되지 않는다.

7. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여

1) 피임

이 약을 임신 가능성이 있는 여성에게 처방하는 경우, 임신 계획이 있는 경우 또는 임신한 것으로 의심되는 경우 담당 의사에게 알려야 한다는 사실을 안내해야 한다.

2) 임부

임부를 대상으로 한 이 약의 임상시험은 수행되지 않았다.

동물 실험에서, 임신한 원숭이에게 임신 기간 동안 사람에서의 최대 권장 투여량(MRHD) 기준 혈중농도-시간곡선하면적(AUC) 기반 인간 노출량의 14배를 초래하는 용량 수준으로 이 약을 투여하였을 때 유해작용은 관찰되지 않았다(’15. 전문가를 위한 정보’의 ‘3) 비임상 안전성’의 ‘(3) 발생독성’ 참조).

사람 IgG는 임신 첫 3개월(1기) 이후 태반을 통과하는 것으로 알려져 있다. 이 약의 작용기전에 근거할 때, 크로발리맙은 태아 순환에서 잠재적으로 말단 보체 억제를 유발할 수 있다.

이 약의 치료는 의료 전문가가 평가한 위해성 및 유익성 평가 결과를 토대로 계속될 수 있다. 의료 전문가는 이 약의 치료 지속 또는 중단과 관련된 위해성과 다른 C5 억제제로 전환하는 것과 관련된 위해성을 고려해야 한다(‘5. 일반적 주의’ 참조).

3) 수유부

이 약이 모유 생성에 미치는 영향 또는 모유 내 존재하는지에 대해 미치는 영향을 평가하기 위해 수행된 연구는 없다. 이 약이 인간의 모유로 분비되는지 여부는 알려져 있지 않다. 인간 IgG1은 모유로 배설되는 것으로 알려져 있다. 수유 중인 영아에 대한 위해성을 배제할 수 없다. 의료 전문가와 환자는 이 약의 투여 또는 모체 기저 상태에 따라 이 약에 대한 모체의 임상적 필요성 그리고 수유받는 자녀에 대한 잠재적 유해 작용과 함께 모유 수유의 발달 및 건강상의 유익성을 고려해야 한다.

8. 소아에 대한 투여

체중이 40kg 이상이면서 12세 이상인 소아 환자에 대해서는 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 체중이 40kg 미만인 소아 환자에서 안전성과 유효성은 확립되지 않았다(‘15. 전문가를 위한 정보’의 ‘2) 임상시험 정보’ 및 ‘3) 약동학적 정보’의 ‘(6) 특정 집단에서의 약동학’ 참조).

9. 고령자에 대한 투여

임상시험에서 고령자에서 이 약의 투여 경험은 제한적이지만, 65세 이상 환자에서

이 약의 용량 조절은 필요하지 않다(’15. 전문가를 위한 정보’의 ‘3) 약동학적 정보’의 ‘(6) 특정 집단에서의 약동학’ 참조).

10. 신 장애 환자에 대한 투여

경증, 중등증 또는 중증 신장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다(’15. 전문가를 위한 정보’의 ‘3) 약동학적 정보’의 ‘(6) 특정 집단에서의 약동학’ 참조).

11. 간 장애 환자에 대한 투여

경증 간장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약은 중등증 내지 중증 간장애 환자에 대해 연구되지 않았다(’15. 전문가를 위한 정보’의 ‘3) 약동학적 정보’의 ‘(6) 특정 집단에서의 약동학’ 참조).

12. 과량투여 시의 처치

임상시험에서 이 약의 과량투여 경험은 없다.

13. 적용상의 주의

이 약의 바이알은 일회용이다.

이 약은 보존제가 포함되어 있지 않은 멸균 용액으로, 피하주사를 위해 희석하지 않은 상태로 사용하거나 점적 정맥주입을 위해 희석하여 사용한다.

이 약은 투여하기 전에 미립자가 있는지, 또는 변색이 없는지 육안으로 확인한다. 이 약은 투명 내지 강한 유백광을 띠는 거의 무색에서 연한 황갈색의 액이다. 이 약이 탁하거나 변색되었거나 입자가 있는 경우 폐기한다.

1) 정맥투여

이 약은 의료 전문가에 의해 적절한 무균 조건 또는 무균 기법을 이용하여 준비되어야 한다. 이 약의 용액은 투여하기 전에 0.9% 염화나트륨 용액에 희석해야 한다. 투여 시 0.2㎛ 인라인 필터(in-line filter)는 주입 세트(infusion set)와 함께 사용하여야 한다.

정맥투여 시 전용 주입 라인(dedicated infusion line)을 사용하여야 한다.

<u>이 약의 희석</u>

① 멸균 주사기를 사용하여 바이알에서 필요한 부피의 약물을 취하고(표3 참조), 주

입용 백에서 희석한다. 주입용 백에 추가해야 하는 필요한 약의 부피를 맞추기 위해 다수의 바이알을 사용해야 할 수 있다. 바이알에 남은 사용하지 않은 분량은 폐기한다.

0.9% 염화나트륨이 들어있는 주입용 백에서 이 약의 희석은 4-15mg/mL(희석 후 최종 농도) 범위에서 수행한다.

100mL 또는 250mL 부피의 점적 정맥주입용 백을 사용할 수 있다.

표3. 용량에 따른 부피 결정 예시

용량 (mg)	백 내 농도 (mg/mL)	0.9% 염화나트륨 용액 내 이 약의 부피 *(mL)	주입용 백의 크기
1000	4	5.9	250
1500	6	8.8	250
1000	10	5.9	100
1500	15	8.8	100

*각 340mg 바이알에는 명목 충전 부피(nominal fill volume) 2.0mL가 들어있다.

② 천천히 백을 거꾸로 뒤집어서 주입용 백을 부드럽게 섞는다. 흔들어서는 안 된다.

③ 입자가 있는지 주입용 백을 검사하고 있을 경우 폐기한다.

④ 마지막 단계에 0.9% 염화나트륨 용액을 주입용 라인에 주입하여 전체 용량이 완전히 투여될 수 있도록 한다.

2) 피하투여

이 약을 희석하지 않고 투여해야 한다. 약액을 무균 조건 또는 무균 기법을 이용하여 바이알에서 취하여 피하주사로 투여하려면 주사기, 트랜스퍼 니들, 주사침이 필요하다.

각 주사에서는 2mL 부피의 약을 투여하며 이는 340mg에 해당된다. 매 주사 때 2mL 크기 또는 3mL 크기의 주사기를 사용하여야 한다. 340mg을 연속으로 2회 피하주사하면 680mg 용량이 투여된다. 340mg을 연속하여 3회 피하주사하면 1020mg 용량이 투여된다.

2mL 또는 3mL 주사기

기준: 루어락 팁을 포함한 투명한 폴리프로필렌 또는 폴리카보네이트 주사기(국내에서 사용이 불가능한 경우, 루어 슬립 팁 포함 주사기 사용 가능), 멸균, 일회용, 라텍스-프리 및 비발열성

트랜스퍼 니들

기준: 스테인리스강, 멸균, 주사침 찔림 손상 위험을 줄이기 위해 약 45도 단일 사면의 게이지 18G가 선호되며 게이지 21G 표준 주사침으로 대체 가능, 일회용, 라텍스-프리, 비발열성. 필터가 없는 트랜스퍼 니들이 권장됨.

주사침

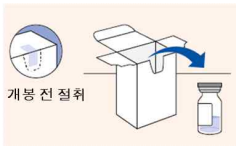
기준: 피하주사침, 스테인리스강, 멸균, 게이지 25G, 26G 또는 27G, 길이 9~13mm(3/8''-1/2''), 일회용, 라텍스-프리, 비발열성, 주사침 세이프티 쉴드가 있는 것을 추천함.

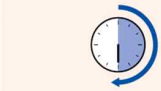
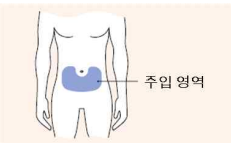
3) 피하주사 투여 방법

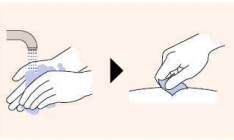
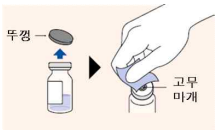
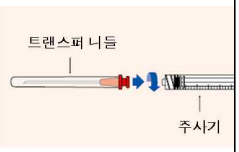
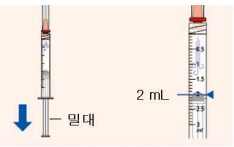
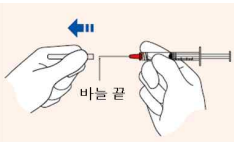
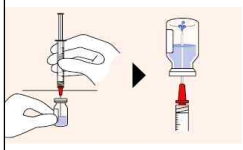
환자 본인 또는 간병인이 이 약의 바이알을 사용하기 전과 새로 처방받을 때마다 이 사용설명서 전체를 읽는다. 새로운 정보가 있을 수 있다. 이 정보는 환자의 건강 상태 또는 치료에 대해 의사와의 상담으로 대체될 수 없다.

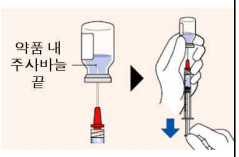
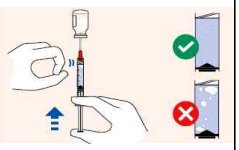
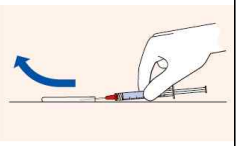
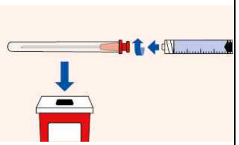
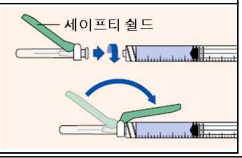
의사는 환자 본인 또는 간병인의 주사 여부를 결정할 수 있다.

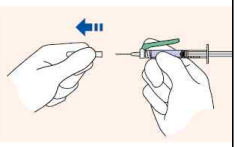
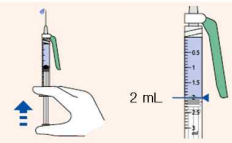
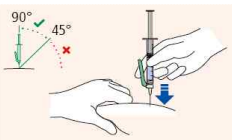
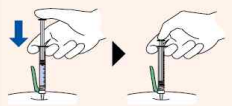
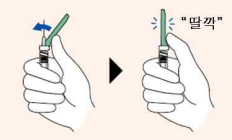
- 이 경우 의사 또는 간호사가 올바른 방법으로 이 약의 주사 방법을 알려줄 것이다.
- 의사 또는 간호사로부터 올바른 주사 방법을 교육받기 전에는 이 약의 바이알을 사용하지 않는다.
- 정맥에 주사(정맥주사)하지 않는다.

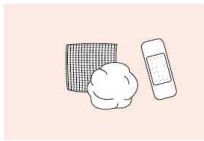
1	**포장 상자 개봉하기** 이 약의 바이알 포장 상자를 냉장고에서 꺼낸다. 포장 상자를 열고 바이알을 꺼낸다. • **의사가 처방한 용량을 확인한다. 전체 용량을 주사하려면 차례로 최대 3번의 주사가 필요할 수 있다. 전체 용량을 주사하려면 최대 3개의 바이알이 필요할 수 있다. 필요한 모든 바이알을 준비한다.** 바이알을 깨끗하고 평평한 표면에 놓는다. 포장 상자가 손상되었거나 입구에 구멍이 뚫린 경우 바이알을 사용하지 않는다. 바이알을 의료폐기물 전용 용기에 안전하게 폐기하고 의사 또는 약사에게 문의한다.	
2	**바이알 확인하기** 바이알의 유효기간을 확인한다. 약의 외관을 확인한다. 약은 투명해야 하며 거의 무색에서 연한 황갈색이어야 한다. 바이알에 균열이나 긁힘 등 손상된 부분이 있는지 확인한다.	

	• 유효기간이 지난 경우 사용하지 않는다. • 약이 탁하거나 변색되었거나 입자가 있는 경우에는 사용하지 않는다. • 바이알에 금이 가거나 깨진 경우에는 사용하지 않는다. 위의 내용 중 하나라도 발견되면 해당 바이알을 의료폐기물 전용 용기에 안전하게 폐기하고, 의사 또는 약사에게 문의한다.	
3	**준비 시간** 바이알을 직사광선을 피해 깨끗하고 평평한 표면에 30분간 놓아둔다. 이렇게 하면 약의 온도가 실온에 도달할 수 있다. 바이알이 실온이 아니면 차가운 상태의 약을 취하고 주입하는 데 어려움이 있을 수 있다. 또한 불편함을 유발할 수 있다. • 전자레인지, 따뜻한 물, 직사광선 등 어떤 방식으로도 예열 속도를 높이지 않는다. 바이알이 실온에 도달하는 동안에는 바이알 마개를 제거하지 않는다.	
4	**기타 물품 준비하기** 바이알이 실온에 도달하는 동안 다른 물품을 준비한다. 이 목록은 1회 주사에 대한 것으로 필요한 주사 횟수에 따라 물품의 개수를 바꾼다. 참고: 물품의 색상은 예시 그림과 다를 수 있다. • 트랜스퍼 니들 1개 • 주사침 1개(세이프티 쉴드 포함한 제품 추천) • 주사기 1개 • 알코올 패드 2개- 1개는 피부용, 1개는 바이알용 • 멸균 솜 또는 거즈 1개 • 작은 반창고 1개 • 의료폐기물 전용 용기 1개	
5	**주사 부위 선택하기** 이 약은 복부에만 주사해야 한다. 같은 부위에 연속으로 여러 번 주사하지 않도록 주의한다. 각각의 주사는 이전 주사 부위와 5cm 이상 간격이 있어야 한다. 팔이나 허벅지에 주사하지 않는다. • 배꼽 주위의 5cm 부위에 주사하지 않는다. • 점, 흉터 또는 피부가 약하거나 멍이 들었거나 붉거나 딱딱하거나 온전하지 않은 부위에는 주사하지 않는다.	

6	**주사 부위 세척하기** 비누와 물로 손을 씻는다. 알코올 패드로 주사 부위를 닦고 자연 건조한다. 닦은 부위를 만지거나 부채질하거나 바람을 불지 않는다.	
7	**바이알 상단 닦기** 바이알의 유색 뚜껑을 제거한다. 유색 뚜껑은 의료폐기물 전용 용기에 버린다. 다른 알코올 패드로 고무마개를 닦는다. 고무마개를 닦은 후에는 만지지 않는다.	
8	**트랜스퍼 니들 부착하기** 주사기와 트랜스퍼 니들을 꺼낸다. 트랜스퍼 니들을 주사기에 완전히 부착될 때까지 밀고 비튼다. 바늘에 마개는 덮어둔다. 주사침(세이프티 쉴드 포함)을 사용하여 약을 추출하지 않는다.	
9	**주사기에 공기 채우기** 바늘 마개를 그대로 둔 상태에서 밀대를 천천히 뒤로 당겨 주사기에 2mL 선까지 공기를 주입한다. 참고: 바이알에는 공기가 들어 있지 않다. 바이알에 공기를 주입하면 약을 더 쉽게 취할 수 있고 밀대가 움직이는 것을 방지할 수 있다.	
10	**트랜스퍼 니들 마개 열기** 주사기 가운데를 잡고 트랜스퍼 니들 마개를 조심스럽게 연다. 마개는 평평한 곳에 보관한다. 약을 옮긴 후에 다시 바늘에 끼워야 한다. • 마개를 버리지 않는다. 마개를 연 후에는 바늘을 만지거나 바늘이 표면에 닿지 않도록 주의한다.	
11	**바이알에 공기 주입하기** 바이알을 평평한 표면에 놓고 트랜스퍼 니들을 고무마개 중앙에 똑바로 아래로 삽입한다. 바늘을 바이알에 넣고 바이알을 거꾸로 뒤집는다. 주사침 끝이 약 위에 있는지 확인한다. 바이알이 위에 있는 상태에서 밀대를 눌러 바이알에 공기를 주입한다.	

	밀대가 움직이지 않도록 손가락으로 밀대를 누르고 있는다. 약에 공기를 주입하면 약에 기포가 생길 수 있으므로 약에 공기를 주입하지 않는다.	
12	**전체 약액 추출하기** 바늘 끝이 약 안에 위치하도록 아래로 옮긴다. 밀대를 천천히 뒤로 당겨 모든 약을 주사기로 옮긴다. • **주사기에 약을 옮길 때 항상 주사침 끝이 약 안에 위치하는지 확인한다. 주사기에 공기가 들어가지 않도록 바늘을 아래쪽으로 이동시켜야 할 수 있다.** • 바이알에서 바늘을 완전히 빼지 않는다. 주사기에서 밀대를 완전히 빼지 않는다.	
13	**기포 제거하기** 주사기 안에 기포가 있거나 공기가 찬 부분이 있으면 기포가 주사기 위로 올라올 때까지 손가락으로 주사기 측면을 가볍게 두드린다. 밀대를 천천히 위로 밀어 기포를 바이알 쪽으로 다시 밀어 넣는다. 바이알에 약이 조금 밀려들어 간 경우에는 밀대를 천천히 뒤로 당겨(이번에는 더욱 천천히) 바이알에서 약을 모두 옮긴다(12단계 참조).	
14	**트랜스퍼 니들 마개 끼우기** 바이알에서 주사기를 제거한다. 한 손만 이용하여 바늘을 평평한 표면에 놓인 마개 안으로 밀어 넣는다. 주사침이 덮이면 주사기를 들어 올리고 마개를 밀어 주사침 위에 완전히 끼운다. • 바늘을 밀어 넣을 때 마개를 손가락으로 잡지 않는다. **경고: 트랜스퍼 니들을 사용하여 약을 주사하지 않는다. 트랜스퍼 니들은 너무 커서 약을 주입할 수 없다.**	
15	**트랜스퍼 니들 제거하기** 주사기를 잡고 트랜스퍼 니들을 비틀어 제거한다. 트랜스퍼 니들을 의료폐기물 전용 용기에 폐기한다. 주사기 바늘을 제거한 후에는 주사기 끝을 만지지 않는다.	
16	**주사침 장착하기** 포장에서 주사침을 꺼낸다. 주사침이 주사기에 완전히 장착될 때까지 밀고 비틀어준다.	

	세이프티 쉴드가 있는 주사침의 경우, 위 그림과 같이 세이프티 쉴드를 주사기 쪽으로 옮겨준다.	
17	**주사침 마개 열기** 주사기 가운데를 잡고 주사기 바늘 마개를 조심스럽게 당겨 주사기에서 빼낸다. • 마개를 당기는 동안 비틀거나 구부리지 않는다. • 바늘 마개를 연 후에는 바늘을 만지거나 다른 곳에 닿지 않도록 한다. • 바늘이 손상될 수 있으므로 마개를 열고 다시 끼우지 않는다. 주사기를 떨어뜨리거나 손상된 경우에는 사용하지 않는다.	
18	**밀대 조정하기** 밀대를 2mL 눈금에 맞추어 천천히 밀어 넣는다.	
19	**바늘 주입하기** 한 손으로 깨끗이 씻은 피부 부위를 잡는다. 다른 손으로 주사기 가운데를 잡아 피부에 45° 에서 90° 사이의 각도가 되도록 한다. 빠른 동작으로 바늘을 잡은 피부 끝까지 삽입한다. 바늘을 삽입하는 동안 밀대를 잡거나 밀지 않는다.	
20	**약 주입하기** 밀대를 끝까지 천천히 눌러 약을 모두 주입한다. 잡은 피부를 놓고 바늘을 제거한다.	
21	**주사침 덮기(세이프티 쉴드가 있는 경우)** 세이프티 쉴드가 있는 주사침의 경우, 주사 후 '딸깍' 하는 소리가 들리거나 느껴질 때까지 엄지손가락으로 세이프티 쉴드를 바늘 위로 민다. '딸깍' 소리가 나지 않은 경우, 바늘이 세이프티 쉴드로 완전히 덮여 있는지 확인한다. • 바늘을 원래의 마개로 다시 덮지 않는다. • 두 손으로 바늘을 감싸지 않는다. 주사기에서 주사침을 빼지 않는다.	
22	**주사기 및 바이알 폐기하기** 사용한 바이알, 주사기, 주사침 및 남은 물품은 사용 후 바로 의료폐기물 전용 용기에 폐기한다. • 사용한 주사침, 주사기 및 바이알은 생활 쓰레기로 버리지 않는다.	

	주사기를 분리하려고 하지 않는다.	
23	**주사 부위 확인하기** 주사 부위에 소량의 혈액이나 약액이 묻어 있을 수 있다. 출혈이 멈출 때까지 솜이나 거즈로 누른다. 필요한 경우, 작은 반창고를 주사 부위에 붙인다. 출혈이 멈추지 않으면 의사에게 문의한다. 이제 주입이 완료되었다. 주사를 맞은 부위를 문지르거나 마사지하지 않는다.	
24	**두 번째 또는 세 번째 주사** 처방된 용량이 2회 또는 3회 연속 주사라면 5단계에서 새 바이알과 물품으로 다시 시작한다. 전체 용량을 주입하는데 최대 3개의 바이알이 필요할 수 있다. 다음 주사는 이미 주사한 부위와 겹치지 않는지 확인한다.	

4) 배합 적합성

(1) 정맥투여

다른 희석제 사용이 시험 되지 않았기 때문에 이 약을 희석하기 위해 0.9% 염화나트륨이 아닌 다른 희석제를 사용해서는 안 된다.

이 약과 폴리염화비닐(PVC) 또는 폴리에틸렌(PE) 및 폴리프로필렌(PP)과 같은 폴리올레핀(PO)으로 구성된 점적 정맥주입용 백 간에 부적합성은 관찰되지 않았다. 또한, 폴리염화비닐(PVC), 폴리에틸렌(PE), 폴리우레탄(PU), 폴리부타디엔(PBD), 아크릴로니트릴 부타디엔 스티렌(ABS), 폴리카보네이트(PC) 또는 폴리테트라플루오르에틸렌(PTFE)으로 구성된 주입 세트 또는 주입 보조제에 대한 부적합성도 관찰되지 않았다.

(2) 피하투여

이 약과 권장되는 주사기와 주사침 간에 부적합성은 관찰되지 않았다.

14. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 바이알

2~8° C에서 보관한다.

차광을 위해 바이알은 원래의 포장 상자에 담아 보관한다. 얼리거나 흔들지 않는다.

냉장고에서 꺼낸 후, 미개봉 바이알은 최대 7일 동안 원래의 포장 상자에 담아 실온(최대 30° C) 보관할 수 있다.

2) 점적 정맥주입을 위해 희석된 주입액의 사용기간

점적 정맥주입을 위한 이 약의 희석 주입액은 무균 기법을 이용하여 준비한다.

무균 기법을 이용하여 준비할 때, 이 약은 항균 보존제를 포함하지 않아 희석한 점적 정맥주입액은 보관하지 않고 즉시 사용해야 한다.

희석한 주입액이 통제되고 검증된 무균 조건 하에서 준비된 경우, 이 약은 냉장고에서 2~8° C 또는 실온(최대 30° C)에서 보관할 수 있다. 표4는 사용된 주입용 백의 유형에 따라 준비된 주입액의 보관 조건을 제시한다.

표4. 무균 조건을 이용하여 준비된 주입액의 보관 조건

주입용 백	보관 조건
PO/PE/PP/PVC	차광하여 2~8° C에서 최대 96시간, 주변 빛 조건 하 실온(20~25° C) 최대 10시간. 직사광선을 피하여 보관한다.

폴리올레핀(PO), 폴리에틸렌(PE), 폴리프로필렌(PP), 폴리염화비닐(PVC)

3) 바이알에서 취한 피하주사액의 사용기간

피하주사를 위한 이 약의 주사기는 무균 기법을 이용하여 준비한다.

무균 기법을 이용하여 바이알에서 주사기로 취하는 경우, 이 약은 항균 보존제를 포함하지 않아 보관하지 않고 즉시 사용하여야 한다.

이 약을 통제되고 검증된 무균 조건 하에서 바이알에서 주사기로 취한 경우 마개를 닫은 주사기에 들어 있는 약은 차광하여 냉장고에서 2~8° C에서 최대 96시간, 주변 빛(ambient light) 조건에서 실온(20~25° C)에서 최대 8시간 동안 보관 가능하다.

이 약의 용액은 직사광선을 피해서 보관해야 한다.

4) 미사용/유효기간이 만료된 의약품의 폐기

환경으로 의약품을 배출하는 것을 최소화해야 한다. 의약품을 폐수로 폐기하거나 가정용 쓰레기로 폐기해서는 안 된다.

미사용/유효기간이 만료된 의약품 또는 폐기물은 국내 규정에 따라 폐기해야 한다.

주사기 및 날카로운 의료용품의 사용과 폐기 시에는 다음 사항을 엄격하게 준수해야 한다:

주사침과 주사기는 재사용하거나 다른 사람과 공유해서는 절대로 안 된다.

사용한 모든 주사기와 주사침은 의료폐기물 전용 용기(뚫림 방지 일회용 수거함)에 버린다.

15. 전문가를 위한 정보

1) 약력학적 특성

(1) 약력학적 효과

발작성 야간 혈색소뇨증(PNH) 환자들에 대한 임상시험에서, 이 약의 치료 후 말단 보체 활성의 농도 의존성 억제가 관찰되었다. 말단 보체 활성(리포좀 면역분석법 [LIA]으로 측정한 CH50) 억제가 초기 이 약의 주입 종료 즉시 나타났고 이 약의 치료 기간 동안 지속되었다. 이와 유사하게, 평균 유리 C5 농도가 베이스라인과 비교하여 낮은 수준으로(<0.0001g/L) 감소되었고 치료 기간 내내 낮게 유지되었다.

유리 C5 및 CH50 레벨은 이 약으로 치료받은 소아 환자와 성인 환자 사이에서 비슷하였다.

(2) 작용기전

이 약은 보체 시스템의 구성요소 5(C5)에 대해 높은 친화력으로 특이적으로 결합하여 C5a 및 C5b로의 절단을 방해함으로써 막공격복합체(MAC) 형성을 차단하는 유전자재조합 인간화 면역글로불린G1(IgG1) 기반 단클론항체이다. 이 약은 말단 보체 활성 억제를 유발한다. PNH 환자에서 이 약은 말단 보체 매개 혈관 내 용혈을 억제한다.

(3) 면역원성

이 약은 모든 치료용 단백질과 같이 면역 반응의 잠재성이 있다.

면역원성 시험 결과는 시험 민감도 및 특이성, 시험 방법론, 검체의 취급, 검체 채취 시기, 병용 약물, 및 기저질환을 포함한 여러 요인에 크게 의존한다. 이러한 이유로 다른 제품에 대한 항체 발생률과 이 약에 대한 항체 발생률을 비교하는 것은 오해의 소지가 있을 수 있다.

3상 시험 COMMODORE 2에서, 치료 후 발생한 항 약물 항체(ADA)가 이전에 치료받은 적이 없고 이 약을 투여 받은 환자의 35.0%(49명/140명)와 다른 C5 억제제에서 이 약으로 전환한 환자의 38.2%(26명/68명)에서 관찰되었다. 첫 베이스라인 후 ADA 발현 시간 중앙값은 이전에 치료받은 적이 없는 환자와 이전에 다른 C5 억제제로 치료받은 적이 있는 환자에서 각각 16.1주(범위: 1.1-72.3주), 및 16.6주(범위: 2.1-36.3주)였다. 3상 시험에서, 치료 후 발생한 ADA 발생률은 이전에 치료받은 적이 없는 환자와 다른 C5 억제제에서 이 약으로 전환한 환자에서 각각 35.1%(67명/191명) 및 25.4%(51명/201명)였다.

이러한 시험에서 ADA 양성 환자에서 농도-시간 과정 중앙값은 ADA 음성 환자에

비해 약간 더 낮았다. 이 효과에도 불구하고, ADA 양성 환자의 80% 이상에서 농도가 100μg/mL(말단 보체의 완전한 억제에 대한 임계치) 이상으로 유지되었다. ADA 존재는 대부분의 환자에서 약동학, 약력학, 유효성에 대한 임상적으로 유의미한 영향과 관련 없었다. 그러나, ADA 상태를 평가한 392명의 환자 중, ADA 발현과 관련된 노출의 부분적 또는 완전한 손실이 23명(5.9%)에서 관찰되었다. 그중 17명(4.3%)의 ADA 양성 환자가 노출 손실과 일치하는 약리학적 활성(CH50 또는 유리 C5에 근거함) 손실을 경험하였으며, 7명(1.8%)의 환자에서 지속적인 용혈 조절 상실로 나타나는 유효성 감소가 확인되었다. 이 약의 안전성 프로파일에 대한 ADA 상태의 임상적 영향에 대한 근거는 없었다.

2) 임상시험 정보

PNH 환자에서 이 약의 안전성과 유효성은 비열등성 3상 시험(COMMODORE 2, BO42162)에서 평가되었고 추가적인 3상 시험 2개(COMMODORE 3, YO42311, 및 COMMODORE 1, BO42161)에서 얻은 임상 근거로 뒷받침된다.

모든 3상 시험에서, 환자들은 이 약의 치료 시작 전 3년 이내에 또는 치료 시작 후 7일 이내에 수막염균에 대한 백신접종이 요구되었다. 이 약의 치료 시작 전 2주 이내 또는 시험 치료 시작 후 백신을 접종받은 환자들은 백신접종 후 최소 2주 이상 적절한 예방적 항생제를 투여받았다.

3상 시험에서 이 약은 용법•용량에 기재된 권장 용량에 따라 투여되었다('용법•용량' 참조). 정맥 투여되는 340mg의 이 약의 구제치료 용량은 환자가 PNH의 징후 및 증상을 경험한 경우 시험자의 판단에 따라 투여가 허용되었다. 그러나, 이러한 연구는 이 약의 유효성에 대한 구제치료 용량의 영향을 평가할 수 있도록 설계되지 않았다.

3상 시험의 시험 기간은 24주의 주요 치료 기간 및 이후 환자들이 이 약으로 치료를 계속하거나 이 약으로 전환하는 것을 선택할 수 있었던 연장 기간으로 구성되었다.

(1) COMMODORE 2 (시험 BO42162)

COMMODORE 2는 이전에 보체 억제제로 치료받은 적이 없는 PNH 환자들에서 에쿨리주맙과 비교하여 이 약의 유효성과 안전성을 평가할 수 있도록 설계된 3상, 무작위배정, 라벨 공개, 활성약 대조, 다기관 임상시험이었다. 204명의 환자(체중 40kg 이상)가 이 약(n=135) 또는 에쿨리주맙(n=69)을 투여받도록2:1 무작위 배정되었다. 또한, 이 시험에는 이 약을 투여받을 기술적 배정군(descriptive arm)에 소아 환자 6명(연령 18세 미만이면서 체중 40kg 이상)도 등록되었다('15. 전문가를 위한 정보' 의

‘1) 약력학적 특성’의 ‘(3) 임상적/유효성 연구’의 ‘④ 소아’ 참조). 적합한 환자는 LDH 수치가 정상상한치(ULN)의 2배 이상 및 지난 3개월 동안 PNH 관련 징후 또는 증상이 1개 이상 존재하여 스크리닝 시 임상적으로 유의한 질병 활성도를 나타내야 했다. 무작위배정은 최신 LDH 수치(ULN 2배 이상~ ULN 4배 이하, 또는ULN 4배 초과) 및 수혈 이력(무작위배정 전 6개월 이내에 PRC(packed red blood cell) 수혈 이력이 0단위, 0단위 초과~ 6단위 이하, 또는 6단위 초과)에 기반하여 층화되었다.

무작위 배정된 시험 집단의 인구통계학적 및 베이스라인 특성은 배정군 간에 대체로 균형이 있었고, 이는 표5에 제시하였다.

표5. COMMODORE 2에 대한 인구통계학적 및 베이스라인 특성(무작위배정 집단)

매개변수	에쿨리주맙 (N=69)	이 약 (N=135)
PNH 진단 시 연령(세)		
평균 (SD)	37.4 (16.4)	35.8 (15.5)
중앙값 (범위)	32.1 (11.2-76.8)	31.0 (11.5-74.7)
시험약 첫 투여 시 연령 (세)*		
평균 (SD)	41.9 (16.0)	40.5 (15.2)
중앙값(범위)	38.0 (17-78)	36.0(18-76)
<18세 n (%)	2 (2.9%)	0
18~64세 n (%)	58 (84.1%)	122 (90.4%)
≥65세 n (%)	9 (13.0%)	13 (9.6%)
체중		
40-<100kg n (%)	66 (95.7%)	131 (97.0%)
≥100kg n (%)	3 (4.3%)	4 (3.0%)
성별		
남성 n (%)	35 (50.7%)	77 (57.0%)
여성 n (%)	34 (49.3%)	58 (43.0%)
베이스라인에서 LDH 수치(x ULN)		
중앙값 (범위)	7.74 (2.0-20.3)	7.0 (2.0-16.3)
스크리닝 전 12개월 이내에 PRC 수혈 이력		
n (%)	50 (73.5%)	103 (77.4%)
스크리닝 전 12개월 이내에 수혈받은 PRC 단위		
중앙값 (범위)	3.0 (0-41.0)	3.8 (0-43.5)
재생 불량성 빈혈 병력		
n (%)	26 (37.7%)	53 (39.3%)
골수 형성 이상 증후군 병력		
n (%)	6 (8.7%)	6 (4.4%)
주요 혈관 이상사례(MAVE) 병력		
n (%)	10 (14.5%)	21 (15.6%)
베이스라인 시 투여약물**		
항응고제 n (%)	17 (24.6%)	35 (25.9%)

스테로이드 n (%)	25 (36.2%)	46 (34.1%)
면역억제 치료 n (%)	13 (18.8%)	23 (17.0%)

*2명의 청소년 환자(모두 17세)가 별도의 기술적 소아 치료군 모집 개시 전에 에쿨리주맙 치료군에 무작위 배정되었다. 두 명 모두 주요 치료 기간 완료 후 연장 기간에서 이 약으로 전환하였다. 1명은 18세 미만이었고 다른 1명은 이 약의 첫 치료 시점에 18세가 되었다.

**시험 치료 시작 전에 시작하였고 시험 치료 시작 이전에 중단하였거나 시험 치료 시작 시점에 계속 사용 중인 약물을 포함한다.

시험의 일차 목적은 다음과 같은 공동 일차 평가변수의 비열등성(NI) 평가 결과를 토대로 에쿨리주맙과 비교하여 이 약의 유효성을 평가하는 것이었다: 5주째부터 25주째까지 LDH 값이 ULN의 1.5배 이하를 보인 환자의 평균 비율로 평가한 용혈 증상 조절, 베이스라인부터 25주째까지 pRBC 수혈을 받지 않은 환자로 정의되는 수혈 비의존성(Transfusion avoidance, TA)을 달성한 환자 비율. 이차 유효성 평가변수에는 돌발성 용혈(Breakthrough hemolysis)을 경험한 환자 비율, 헤모글로빈 안정화를 달성한 환자 비율, 25주째에 베이스라인 대비 피로 변화(FACIT-Fatigue 척도로 평가)가 포함되었다. 돌발성 용혈은 치료 중, 이전에 LDH가 ULN의 1.5배 이하로 감소된 이후 LDH ULN의 2배 이상으로 수치가 상승한 상태에서 혈관 내 용혈 징후 또는 증상의 새로운 발현 또는 악화가 최소 1건 이상 발생한 것으로 정의되었다. 헤모글로빈 안정화는 수혈을 받지 않은 상태에서 헤모글로빈 수치가 베이스라인 대비 2g/dL 이상 감소를 보이지 않은 것으로 정의되었다.

이 약은 용혈 증상 조절 및 수혈 비의존성이라는 공동 일차 평가변수에 대해 에쿨리주맙에 열등하지 않았다. 에쿨리주맙에 비해 이 약으로 치료받은 환자에서 5주째부터 25주째까지 용혈 증상 조절을 보인 환자의 평균 비율은 각각 79.3%[95% CI: 72.9, 84.5] vs 79.0%[95% CI: 69.7, 86.0]였고, 그에 따라 오즈비는 1.02[95% CI: 0.6, 1.8]였다. 용혈 증상 조절은 5주째에 이 약으로 치료받은 환자의 81.0%와 에쿨리주맙으로 치료받은 환자의 83.8%에서 달성되었고, 이는 주요 치료 기간 종료까지 각 방문에서 이 약으로 치료받은 환자의 75.2%-83.8%와 에쿨리주맙으로 치료받은 환자의 73.8%- 85.1%에서 유지되었다. 베이스라인부터 25주째까지 수혈 회피를 달성한 환자 비율은 이 약의 경우65.7%[95% CI: 56.9, 73.5]였고 에쿨리주맙의 경우 68.1%[95% CI: 55.7, 78.5]였으며, 비율에서의 차이는 -2.8%[95% CI: -15.7, 11.1]였다.

이 약은 헤모글로빈 안정화 및 돌발성 용혈의 이차 평가변수에서도 에쿨리주맙에 열등하지 않았다. 공동 일차 및 이차 유효성 평가변수의 결과는 표6에 제시되어 있다.

표6. COMMODORE 2에서 확인된 유효성 결과(일차 분석 집단)

	에쿨리주맙 (N=69)	이 약 (N=134)[a]
공동 일차 유효성 평가변수		
수혈 회피를 달성한 환자 비율, %(95% CI)	68.1(55.7, 78.5)	65.7(56.9, 73.5)
비율 차이[b], %(95% CI)	-2.8%(-15.7, 11.1)	
	95% CI 하한에 대한 NIM=-20%	
용혈 증상 조절을 달성한 환자의 평균 비율, %(95% CI)	79.0(69.7, 86.0)	79.3(72.9, 84.5)
오즈비[c](95% CI)	1.02(0.57, 1.82)	
	95% CI 하한에 대한 NIM=0.2	
이차 유효성 평가변수		
돌발성 용혈을 경험한 환자 비율, %(95% CI)	14.5(7.5, 25.5)	10.4(6.0, 17.2)
비율 차이[b], %(95% CI)	-3.9(-14.8, 5.3)	
	95% CI 하한에 대한 NIM=20%	
헤모글로빈 안정화를 달성한 환자 비율, %(95% CI)	60.9(48.4, 72.2)	63.4(54.6, 71.5)
비율 차이[b], %(95% CI)	2.2(-11.4, 16.3)	
	95% CI 하한에 대한 NIM=-20%	

NIM=비열등성 허용한계; CI=신뢰구간; FACIT-Fatigue=만성질환 치료 피로 평가 (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue)

[a]이 약에 무작위 배정된 환자 1명은 베이스라인 이후 LDH 수치가 제공되지 않아 일차 유효성 분석에 포함되지 않음.

[b]이 약에서 에쿨리주맙을 뺀 차이

[c]이 약의 오즈비를 에쿨리주맙의 오즈비로 나눈 값

(2) COMMODORE 1 (시험 BO42161)

COMMODORE 1은 다른 C5 억제제 치료에서 전환한 환자에서 이 약의 안전성, 약력학, 약동학 및 탐색적 유효성을 평가한 3상, 무작위배정, 라벨 공개, 활성약 대조, 다기관 임상시험이었다. 89명이 이 약(n=45) 또는 에쿨리주맙(n=44)을 투여받도록 1:1로 무작위 배정되었다. 환자들은 허가된 용량의 에쿨리주맙으로부터 전환하였고 스크리닝 시 LDH 수치가 ULN의 1.5배 이하로 정의된 용혈 증상 조절을 달성한 경우 무작위 배정된 치료군에 등록되기에 적합하였다. 무작위배정은 환자 수혈 이력(무작위배정 전12개월 이내 환자의 RBC 수혈 여부)에 따라 층화되었다.

무작위 배정된 시험 모집단의 인구통계학적 특성 및 베이스라인 특성은 치료군 간

에 대체로 균형이 유지되었다. 베이스라인에서 LDH 중앙값은 이 약에 대해 1.01 × ULN(범위: 0.6-1.7)이었고 에쿨리주맙에 대해 0.96 × ULN(범위: 0.7-1.9)이었다. 스크리닝 전 12개월 이내에 수혈 이력이 있는 환자 비율은 이 약 치료군에서 22.7%였고 에쿨리주맙 치료군에서 25%였고, 수혈받은 PRC 평균(SD) 단위 수는 이 약 치료군과 에쿨리주맙 치료군에서 각각 1.6(3.7) 단위와 2.3(5.4) 단위였다. 재생 불량성 빈혈은 이 약 치료군과 에쿨리주맙 치료군에서 각각 15명(33.3%) 및 16명(36.4%)에서 보고되었다.

이 시험의 일차 목적은 '4. 이상사례'의 '1) 임상시험 정보' 항에 기술되어 있듯이 안전성을 평가하는 것이었다. 무작위 배정된 환자 89명 중, 유효성은 1차 분석을 위한 컷오프일 24주 전에 등록된 76명의 환자(이 약 치료군 n=39, 에쿨리주맙 치료군 n=37)에 대해 탐색적으로 평가되었다. 전체적으로, 탐색적 유효성 평가변수의 결과는 에쿨리주맙에서 이 약으로 전환한 환자가 질병 조절을 유지하였음을 보여주었다. 베이스라인부터 25주째까지 용혈 증상 조절을 유지한 환자의 평균 비율은 이 약에 무작위 배정된 환자의 경우 92.9%[95% CI: 86.6, 96.4]였고 에쿨리주맙에 무작위 배정된 환자의 경우 93.7% [95% CI: 87.3, 97.0]였다. 수혈 회피는 이 약에 무작위 배정된 환자의 79.5%[95% CI: 63.1, 90.1]와 에쿨리주맙에 무작위 배정된 환자의 78.4%[95% CI: 61.3, 89.6]에서 관찰되었다. 헤모글로빈 안정화는 이 약과 에쿨리주맙에 무작위 배정된 환자의 59.0%[95% CI: 42.2, 74.0] 및 70.3%[95% CI: 52.8, 83.6]에서 관찰되었고, 돌발성 용혈은 이 약과 에쿨리주맙에 무작위 배정된 환자의 10.3%[95% CI: 3.3, 25.2] 및 13.5%[95% CI: 5.1, 29.6]에서 관찰되었다.

(3) 소아

유효성은 COMMODORE 2(n=7; 13~17세), COMMODORE 1(n=2, 13~16세) 및 COMMODORE 3(n=3; 15~17세)에서 이 약으로 치료받은 소아 환자 12명(체중 40kg 이상)에서 평가되었다.

소아 환자 9명은 이전에 치료받은 적이 없었고, 2명은 표준 용량의 에쿨리주맙에서, 1명은 라불리주맙에서 이 약으로 전환하였다. 모든 소아 환자는 '용법•용량'의 '1. 용량 권고사항'과 같이 체중을 기준으로 성인 환자와 동일한 용량을 투여받았다('3) 약동학적 정보'의 '(6) 특정 집단에서의 약동학'의 '④ 소아' 참조). 베이스라인부터 25주까지, 이전에 치료받은 적이 없는 환자 9명 중 7명이 용혈 증상 조절(LDH가 ULN의 1.5배 이하)을 달성하였고, 에쿨리주맙 또는 라불리주맙에서 이 약으로 전환한 환자 3명은 이 약으로 치료 24주 동안 용혈 조절을 유지하였다. 소아 환자 12명 중 9명(치료 경험이 없는 환자 6명 및 에쿨리주맙 또는 라불리주맙에서 전환한 환자 3명) 이 수혈 회피 및 헤모글로빈 안정화를 달성하였으며, 24주 치료 기간 동안 돌발성 용혈 사건을 경험한 환자는 없었다.

전체적으로, 소아 PNH 환자에서 이 약의 치료 효과는 성인 PNH 환자에서 관찰된 것과 일치하였다.

3) 약동학적 정보

이 약의 약동학은 건강한 지원자와 PNH 환자 모두에서 특징지어졌다. 약동학은 다음과 같은 시험 4개에서 건강한 지원자 9명과 이전에 치료받은 적이 없는 환자 210명과 다른 C5 억제제에서 이 약으로 전환한 환자 211명으로 구성된 통합 데이터베이스에 근거한 비선형 혼합 효과 약동학 분석을 이용하여 특성을 분석하였다.

이 약의 농도-시간 과정은 1차 제거와 1차 피하 흡수로 이루어진 2구획 모델을 이용하여 가장 적절하게 설명된다. 다른 C5 억제제에서 이 약으로 전환한 환자에서 관찰된 면역 복합체 형성으로 인한 청소율의 일시적 증가를 설명하기 위해, 시간에 따라 기하급수적으로 감소되는 추가적인 시간 의존성 청소율 변수가 추가되었다. 항정상태에서 노출은 치료 경험이 없는 환자와 치료를 전환한 환자 간에 비슷할 것으로 예상된다.

(1) 흡수

흡수 속도 상수는 0.126일$^{-1}$(90% CI: 0.105, 0.176)로 추정되었다. 피하투여 후, 생체이용률은83.0%(90% CI: 69.6%, 92.0%)로 추정되었다.

(2) 분포

중심 분포용적은 3.23L(90% CI: 3.16, 3.29)로 추정되었고 말초 분포용적은 2.32L(90% CI: 2.02, 2.67)로 추정되었다. 구획간 청소율은 0.186L/day(90% CI: 0.138, 0.221)였다.

분포용적이 작은 것은 이 약이 주로 혈장 및/또는 혈관이 풍부한 조직에 분포할 가능성이 높음을 나타낸다.

(3) 대사

이 약의 대사는 직접적으로 연구되지 않았다. IgG 항체는 주로 리소좀 단백질 분해에 의해 이화된 후, 체내에서 제거되거나 신체에서 재사용된다.

(4) 배설

청소율은 0.0791L/day(90% CI: 0.0678, 0.0872)로 추정되었다. 추정된 말기 반감기는 53.1일(90% CI: 47.7, 58.6)이었고, 이는 다른 인간화 IgG 항체에 비해 길다. 이와 같이 반감기가 더 긴 것은 이 약의 재활용 특성과 일치한다.

(5) 항정상태에서 약동학 프로파일

이 약은 단회 점적 정맥주입 시 75-1500mg, 피하주사 시 100-1020mg의 용량 범위

에서 용량 비례적인 약동학을 나타낸다. 첫 번째 정맥 부하용량 투여 후, 이 약의 농도는 완전한 말단 보체 억제에 대한 목표 임계치(100μg/mL)를 초과하였다. 후속 피하 용량 투여 시 약 12주 후에 이 약의 노출은 항정상태에 도달하였다. PNH 환자에서 권장 용량에 대한 이 약의 약동학적 노출은 표 7에 요약되어 있다.

표 7. PNH 환자에서 이 약의 평균(%CV) 약동학 매개변수

환자체중	$C_{trough,ss}$(μg/mL)	$C_{max,ss}$(μg/mL)	$AUC_{\tau,ss}$(μg x day/mL)
40kg 이상 ~ 100kg 미만	230(31.6%)	292(30.1%)	7,478(30.5%)
100kg 이상	205(31.5%)	265(30.9%)	6,748(30.7%)

$AUC_{\tau,ss}$=항정상태에서 투여 기간 동안 혈중농도-시간곡선하면적; C_{max}=최고혈중 농도; $C_{max,ss}$=항정상태에서 투여 기간 동안 최고혈중농도; $AUC_{\tau,ss}$ = 항정상태에서 최저 혈중농도

(6) 특정 집단에서의 약동학

특정 집단을 대상으로 이 약을 이용한 약동학 시험은 수행되지 않았다.

체중을 포함시킨 후, PNH 환자에서 집단 약동학 분석 결과, 연령(13~85세), 성별, 인종이 이 약의 약동학에 유의미한 영향을 미치지 않는 것으로 확인되었다.

① 소아

소아(12세 이상) 환자에서 수집된 데이터에 따르면 체중 40kg 이상인 소아 환자에서의 노출은 성인 환자와 일치하였다.

② 고령자

고령자에서 이 약의 약동학을 조사하기 위해 수행된 고유한 시험은 없었으나, PNH 임상시험에서 수집된 데이터에 따르면 65세 이상 환자에서의 노출은 다른 연령군의 환자와 유사한 것으로 확인되었다.

③ 신 기능 장애

신 기능 장애가 있는 환자에서 이 약의 약동학을 조사하기 위해 수행된 고유한 시험은 없었으나, PNH 임상시험에서 수집된 데이터에 따르면 경증, 중등도, 또는 중증 신 기능 장애가 있는 환자에서의 노출은 신 기능 장애가 없는 환자와 유사하였다.

④ 간 장애

간 장애가 있는 환자에서 이 약의 약동학을 조사하기 위해 수행된 고유한 시험은

없었으나, PNH 임상시험에서 수집된 데이터에 따르면 경증 간장애 환자(46명, 11%)에서의 노출은 간 장애가 없는 환자와 유사하였다. 중등증(0명, 0%) 또는 중증(1명, 0.23%) 간 장애가 있는 PNH 환자에서 이용가능한 약동학 데이터는 제한적이다. 따라서 중등증 또는 중증 간 장애가 이 약의 약동학에 미치는 영향은 알려져 있지 않다.

4) 비임상 정보

안전성 약리학, 반복 투여 독성, 생식 독성에 대한 기존 시험 결과에 근거하여, 비임상 데이터에서 인간에 대한 특수한 위험 요소는 확인되지 않았다.

(1) 유전독성

이 약으로 유전독성의 잠재성을 확립하기 위한 시험은 수행되지 않았다.

(2) 발암성

이 약의 발암성의 잠재성을 확립하기 위한 시험은 수행되지 않았다.

(3) 생식발생독성

생식 독성의 잠재성은 사이노몰거스(cynomolgus) 원숭이에 대한 강화된 출생 전-후 발생 시험에서 조사하였다. 임신한 원숭이에게 임신 20일에 정맥주사 부하용량 100mg/kg을 투여한 후, 분만까지 최대100mg/kg의 피하주사 용량을 1주 1회 투여하였다. 이후, 어미와 새끼를 6개월 동안 치료하지 않은 상태에서 관찰하였다. 임신 또는 최대 100mg/kg을 투여한 새끼의 생존도, 성장 및 발달에 대한 이 약의 유해한 효과는 없었고, 혈중농도-시간곡선하면적(AUC) 기준 인체 노출의 14배에 해당하는 노출을 나타냈다.

(4) 수태능

최대 6개월 동안 이 약을 반복 투여한 후 사이노몰거스 원숭이에서 암컷 또는 수컷 생식 장기에 대한 영향은 관찰되지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

◯ 사용(유효)기간 : 제조일로부터 36개월
◯ 저장방법 : 밀봉용기, 차광하여 냉장(2-8℃)보관

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
전공정위탁제조(제조의뢰자)	F.Hoffmann-La Roche Ltd	스위스	Grenzacherstrasse 124, CH-4058, Basel, Switzerland
일부공정위탁제조(제조자)	Roche Diagnostics GmbH	독일	Nonnenwald 2, D-82377 Penzberg, Germany
일부공정위탁제조(제조자)	Roche Diagnostics GmbH	독일	Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany
일부공정위탁제조(제조자)	F. Hoffmann-La Roche Ltd	스위스	Wurmisweg, CH-4303 Kaiseraugst, Switzerland
수입(수입자)	(주)한국로슈	대한민국	서울특별시 서초구 서초대로 411 17층(서초동,지티타워(이스트)

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(위해성 관리계획)** 「생물학적 제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조의2 <붙임 2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준 및 시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (통계)
신청일자	2024.07.12.	2024.07.12.	2024.07.12.	-	2024.07.12.	-
보완요청 일자	2024.11.05.	2024.10.30.	2025.01.08. 2025.08.27.	-	2024.11.01.	-
보완접수 일자	2025.07.08.	2025.07.09.	2025.07.08. 2025.09.08.	-	2025.07.09.	-
최종처리 일자	2025.12.24.	2025.12.23.	2025.12.17.	-	2025.12.18.	-

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물의약품의 품목허가·심사 규정(식약처고시) 제6조 [별표1]에 따른 구분 > 제2부 > II. 자료제출의약품(유전자재조합의약품 및 세포배양의약품) > 10. 기타 따로 분류되지 않은 품목

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																							
	1	2														3						4							5					6		7	8				
		가								나							가			나																					
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나						
제출자료	제출자료의 범위는 개개 의약품의 특성에 따라 판단한다.																																							
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	x	○	x	x	○	○	○	x	○	x	○	x	○	○				
면제사유																																								

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 구조 또는 구성성분 등에 관한 자료
2) 물리화학적 · 생물학적 성질에 관한 자료
3) 제조방법에 관한 자료(제조 중에 사용되는 물질에 대한 자료 포함)
4) 기준 및 시험방법
5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
6) 시험성적에 관한 자료
7) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
8) 용기 및 포장에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
2) 제조방법에 관한 자료
3) 기준 및 시험방법
4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
5) 시험성적에 관한 자료
6) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험
2) 가속시험자료
3) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험

2) 가속시험자료

3) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 발암성시험자료

마. 생식발생독성시험자료

바. 기타 독성시험자료

1) 항원성시험

2) 면역독성시험

3) 국소독성시험(국소내성시험 포함)

4) 의존성

5) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

라. 기타 약리작용에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

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

8. 기타 해당 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 피아스카이주(크로발리맙)는 희귀의약품으로, ‘40kg 이상인 성인 및 소아(12세 이상)의 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH : Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria)의 치료’ 적응증으로 품목허가를 신청하였음
- 이 약은 보체 시스템의 구성요소 5(C5)에 대해 높은 친화력으로 특이적으로 결합하여 C5a 및 C5b로의 절단을 방해함으로써 말단 보체 활성 억제하여 PNH 환자에서 말단 보체 매개 혈관 내 용혈을 억제함
- 독성 및 약리에 관한 자료는 신청품목의 허가를 뒷받침하기에 적합함
  - 시노몰구스 원숭이에서 독성 평가 결과 특이사항 없었음
  - in vitro 인간 C5 결합능, in vivo에서 보체활성 억제 및 유리 C5가 감소함을 확인하였음
- 이전에 보체 억제제로 치료받은 적이 없는 PNH 환자를 대상으로 한 핵심 3상 임상시험 COMMODORE2(BO42162)에서 크로발리맙의 유효성 및 안전성이 입증되었으며 신청 효능·효과와 용법·용량은 타당하게 설정되었음. 근거자료의 종합적 평가 결과 신청 품목의 허가는 타당하다고 판단됨
  - 3상 임상시험 COMMODORE2(BO42162)은 이전에 보체 억제제로 치료받은 적이 없는 40kg 이상의 성인 및 소아(12세 이상) PNH 환자 대상 위약대조, 공개 시험임. 공동 일차 평가변수인 용혈 증상 조절(5주째부터 25주째까지 LDH값이 ULN의 1.5배 이하를 보인 환자의 평균 비율) 및 수혈 비의존성(베이스라인부터 25주째까지 pRBC 수혈을 받지 않은 환자 비율)에서 에쿨리주맙과 비교시 유효성 측면에서 비열등함을 입증하였음
  - 핵심 3상 임상시험 COMMODORE2(BO42162)에서 크로발리맙으로 전환한 대상자에서 유효성은 유지되었음. 또한 이전에 보체 억제제로 치료받은 적이 있는 PNH 환자를 대상으로 한 3상 임상시험 COMMODORE1(BO42161)에서 탐색적 유효성 평가 결과 용혈 증상 조절 및 수혈 비의존성에서 크로발리맙은 에쿨리주맙과 유사하였음
  - 핵심 3상 임상시험 COMMODORE2(BO42162) 및 3상 임상시험 COMMODORE1(BO42161)에서 크로발리맙은 에쿨리주맙과 비교하여 비슷한 안전성 프로파일을 나타냈음. 안전성 측면에서 가장 흔하게 발생한 이상사례는 면역 복합체 반응, 상기도 감염, 발열, 두통, 주입 관련 반응이었음
  - 면역 복합체 반응은 다른 C5 보체억제제(에쿨리주맙 또는 라불리주맙) 치료에서 이 약으로 전환한 환자에서 발생하였으며 주 증상은 관절통과 발진 등이었음. 대부분은 1-2등급이었으며 이 약의 치료는 변경되지 않았음
  - 면역을 억제하는 작용기전으로 인하여 중대한 수막구균 감염 및 기타 전신 감염을 증가시킬 수 있으며 이를 예방하기 위한 백신 접종이 필수적으로 해당 내용은 사용상의 주의사항에 반영되어 있음
- 2개의 무작위 3상 임상시험(COMMODORE1, COMMODORE2) 및 1개의 단일군 3상 임상시험(COMMODORE3) 결과 30.1 %(118명/392명)에서 항약물항체(ADA) 양성이었음. 일부에서 ADA 발현과 관련된 노출 및 유효성 감소가 관찰되었으며, 1.8%(7명/392명)의 환자에게서는 지속적인 용혈 증상 조절 손실로 나타났음. 해당 내용은 일반적 주의에 반영되었음
- 3상 임상시험(COMMODORE1, COMMODORE2 및 COMMODORE3)에 총 12명의 소아 PNH 환자가 포함되었으며, 이전에 보체 억제제로 치료받은 적이 없는 소아 9명 및 다른 보체억제제에서 이 약으로 전환한 소아 3명에 대하여 평가시 유효성과 안전성은 성인의 결과와 유사하였음
- 이 약은 희귀의약품으로 가교자료는 요구되지 않음
- 위해성관리계획에 규명된 위해성으로 중대한 감염, 주입 및 주사 관련 반응, 면역 복합체 반응, 수막구균 감염, 노출 및 유효성 소실을 야기하는 면역원성을 설정하였으며 희귀의약품으로 2년 간 전수조

사를 포함한 시판 후 조사를 수행하는 것으로 계획하였으며 제출한 계획은 타당함

- 비열등한 치료반응, 관리가능한 안전성 프로파일, 유지용량의 경우 피하투여 가능한 제제로 환자에게 선택가능한 옵션을 제공한다는 측면에서 위험보다 이익이 기대된다고 볼 수 있음

[약어 및 정의]

ADA	anti-drug antibody(항약물 항체)
AESI	adverse event of special interest(특별 관심대상 이상사례)
BTH	breakthrough hemolysis(돌발 용혈)
C3	complement component 3(보체 성분 3)
C5	complement component 5(보체 성분 5)
CH50	terminal complement activity(최종 보체 활성)
DTDC	drug-target-drug complex(약물-표적-약물 복합체)
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay(효소결합면역흡착법)
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life-Core 30 Questionnaire(유럽암연구치료기구 삶의 질-핵심 30 설문조사)
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy(만성질환치료 기능적 평가)
FcRN	neonatal Fc receptor(신생아 Fc 수용체)
GHS/QoL	global health status/quality of life(전반적 건강 상태/삶의 질)
GPI	glycosylphosphatidylinositol(글리코실포스파티딜이노시톨)
LIA	liposome immunoassay(리포솜 면역분석법)
LLOQ	lower limit of quantification(정량 하한)
MAC	membrane attack complex(막공격복합체)
MAVE	major adverse vascular event(주요 유해 혈관 사례)
nAb	neutralizing antibody(중화 항체)
NIM	non-inferiority margin(비열등성 기준)
OLE	open-label extension(공개 연장)
OR	odds ratio(오즈비)

PIGA	phosphatidylinositol glycan anchor biosynthesis class A(포스파티딜이노시톨 글라이칸 앵커 생합성 클래스 A)
PNH	paroxysmal nocturnal hemoglobinuria(발작성 야간 혈색소뇨증)
(p)RBC	(packed) red blood cell([농축]적혈구)
PT	preferred term(대표 용어)
PY	patient year(인년)
SOC	system organ class(기관계 대분류)
TA	transfusion avoidance(수혈 회피)
ULN	upper limit of normal(정상 상한)
ULOQ	upper limit of quantification(정량 상한)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 명칭 : 크로발리맙(Crovalimab)
- 작용기전 : 크로발리맙(Crovalimab)은 새로운 인간화 항-C5 단클론 항체로, 높은 친화력으로 보체 단백질 C5에 결합하고, 그에 따라 C5a 및 C5b 절단을 억제하며, 최종 보체 복합체, C5b-9(막공격복합체[MAC])의 생성, 막 붕괴, 그리고 결과적으로 세포 용해를 방지한다.
- 신청 적응증 : 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH : Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria)

1.2. 기원 및 개발경위

- 크로발리맙
  - 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH) 환자에서 최종 보체 매개 혈관 내 용혈을 억제한다. 또한, 크로발리맙은 에쿨리주맙(eculizumab) 또는 라불리주맙(ravulizumab) 등 기타 C5 억제제와 다른 C5 에피토프에 결합하며, 생체 외 시험에서 단일 미스센스 C5 이형접합 돌연변이(c.2654G→A, p.Arg885His)가 있는 PNH 환자에서 용혈을 차단하는 것으로 나타났다. 크로발리맙은 현재 이용할 수 있는C5 억제제에 실패했고 충족되지 않은 의학적 요구가 매우 높은C5 Ar*g885His* 단일 뉴클레오티드 다형성(SNP)이 있는 환자에게 효과적인 요법일 수 있다.
  - 크로발리맙은 순차적 단클론 항체 재활용 기술 면역글로불린(SMART-Ig[a]) 기술을 사용하여 조작된 IgG1 아형 항체로서[Fukuzawa etal. 2017] pH 의존적 항원 결합을 통해 효율적인 표적 처리 및 신생아 결정화 가능 분절(Fc) 수용체(FcRn) 결합의 강화가 가능하며, 이로써 항체 재활용 효율이 개선된다. 이러한 특성은 표적(C5) 축적의 감소를 통한 기능적 반감기(t1/2)의 연장과 최종 보체 활성 억제의 연장으로 이어진다. 크로발리맙의 생화학적 속성은 고농도(소량) 제형의 개발을 뒷받침한

다. SMART-Ig 및 고농도 제형의 조합으로 4주마다(Q4W) 피하(SC) 투여가 가능하다. 크로발리맙은 일련의 부하 용량 후 Q4W SC 유지 용량으로 투여된다(단회 IV 용량 후 4주마다 SC 용량). 자가 투여할 수 있는 피하 제제로서, 크로발리맙은 빈번한 병원 또는 클리닉 방문과 혈관 접근 절차의 필요를 최소화함으로써 환자에게 치료 부담을 완화해 줄 수 있을 것으로 예상된다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 발작성 야간 혈색소뇨증

- PNH는 매우 드문, 생명을 위협하는 후천성 조혈모세포 장애로, 혈색소뇨증, 빈혈, 후천성 혈전성향증을 초래한다. 치료 없이는 10년 사망률이 20~35%로 추정된다(Socié et al. 1996; Nishimura et al. 2004). PNH의 임상 발현은 적혈구(red blood cell, RBC) 및 혈소판 등 영향을 받은 혈액 성분에 대한 보체 조절이상에 의해 매개된다.

  PNH는 매우 희귀한 후천성 클론성 조혈모세포 장애이다. 조혈모세포 중 일부가 X 염색체에 위치한 포스파티딜이노시톨 글라이칸 앵커 생합성 클래스 A (phosphatidylinositol glycan anchor biosynthesis class A, PIGA) 암호화 유전자에 체세포 기능 상실 돌연변이를 획득한다. 그 결과, 영향을 받은 줄기세포의 자손세포(적혈구, 과립구, 단핵구, 혈소판, 림프구)는 보체 조절 단백질 CD55 및 CD59를 비롯한 모든 글리코실포스파티딜이노시톨(glycosylphosphatidylinositol, GPI) 앵커 단백질이 결핍된다(Takeda et al. 1993; Miyata et al. 1994). CD59는 세포 표면에서 최종 보체 복합체(MAC라고도 함) 형성을 차단하여 적혈구 용해를 방지한다. 따라서 적혈구에서 CD59 부재는 혈관내 용혈을 초래하여 빈혈, 혈색소뇨증, 잠재적으로 생명을 위협하는 혈전색전증 사례를 유발한다.

  고전적 PNH의 특징은 보체 매개 혈관내 용혈이다. 임상 발현의 특정 예측인자는 없지만, 클론 크기(즉, GPI 앵커 단백질 결핍 클론으로부터 생긴 순환 세포의 비율)가 증상의 중증도와 상관관계가 있는 것을 보인다(Parker 2016). 클론 크기와 종합적 증상이 치료 개시의 결정인자가 될 수 있다(Brodsky 2009). 혈관내 용혈(특히 임상 증상[복통, 흉통 또는 호흡곤란 등]과 관련이 있을 때 젖산탈수소효소[lactate dehydrogenase, LDH] 상승으로 나타남)의 존재는 PNH 관련 사망의 예측인자인 것으로 보인다(Jang et al. 2016). 또한 질병 합병증 및 관련 상태(신기능 장애, 혈전색전증 사례, 감염, 혈구감소증을 동반한 골수 부전, 또는 골수형성이상 증후군 또는 백혈병으로 진화 등)가 일반 집단 대비 사망 위험 증가와 관련이 있는 것으로 밝혀졌다(Nishimura et al. 2004; de Latour et al. 2008; Jang et al. 2016).

  PNH 환자에서 혈전증의 기전은 PNH 적혈구의 혈관내 용혈과 직접적으로 관련이 있고, 보체 시스템에 의한 혈소판 활성화에 의해 강화되는 것으로 생각된다(Hill et al. 2006). 혈전증 사례 및 신장 기능 장애는 질병의 주요 합병증이다(Schrezenmeier et al. 2020). 과거에, 2007년에 미국(United States, US) 및 유럽연합(European Union, EU)에 에쿨리주맙이 도입되기 전에(Section 1.2.3 참조), PNH는 진단 후 10년 이내에 약 20~30%의 환자에서 치명적이었다(Socié et al. 1996; Nishimura et al. 2004). 혈전색전증 사례가 PNH 환자에서 주된 사망 원인이었으며(원인이 알려진 사망의 40~60%; Hillmen et al. 2007) 예방적 항응고 요법에도 불구하고 환자들에서 보고되었다.

  이환 및 사망에 대한 영향 외에도 PNH는 삶의 질 저하 및 업무 능력 저하와 관련이 있는 것으로 나타났다(Hill et al. 2017).

- PNH 환자의 치료를 위한 현행 표준 요법은 C5 억제로, 현재 승인된 치료제에는 에쿨리주맙 및 라

불리주맙이 있다. 또한, 항-보체 성분 3(C3) 억제제 페그세타코플란이 가장 최근에 미국, EU 및 한국에서 승인되었다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 중대한 수막구균 감염 및 기타 전신 감염, 면역 복합체 반응

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 희귀의약품 지정(의약품정책과-3호(2024.1.3))

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 크로발리맙(Crovalimab)
- CAS No. : 1917321-26-6
- 분자량 : 145,315 Da

2.1.2 원료의약품 시험항목

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

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- L-아르기닌염산염, L-히스티딘, L-아스파르트산, 폴록사머188, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

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

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

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

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- -40℃, 제조일로부터 36개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-40°C, 36개월	EVA bag/ 원료의약품과 동일 재질	품질의 대표성이 인정되는 배치의 36개월 장기보존시험 결과 기준 내 적합하였음
가속시험	5°C, 12개월		품질의 대표성이 인정되는 배치의 12개월 가속시험 자료를 제출하였음
가혹시험	40°C, 12개월		품질의 대표성이 인정되는 배치의 12주 가혹시험 자료를 제출하였음

3.2. 완제의약품의 안정성

- 밀봉용기, 차광하여 냉장(2-8℃)보관, 제조일로부터 36개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5℃, 42개월	유리바이알/ 완제의약품과 동일 재질	상업규모를 대표하는 안정성 배치의 36개월 장기보존시험 결과 기준 내 적합하였음
가속시험	25℃, 6개월		상업규모를 대표하는 안정성 배치의 6개월 가속시험 자료를 제출하였음
가혹시험	40℃, 4주		상업규모를 대표하는 안정성 배치의 4주 가혹시험 자료를 제출하였음
광안정성	ICH Q1B		상업규모를 대표하는 안정성 배치에서 광안정성 자료를 제출하였음

3.3. 안정성에 대한 심사자 의견

- 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조제1항제3호에 따라 검토 결과 신청한 보관조건 및 사용(유효)기간 ‘밀봉용기, 차광하여 냉장(2-8℃)보관, 제조일로부터 36개월’은 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	종 및 계통	투여 방법	시험(투여)기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	결과
단회투여 독성시험	-					
반복투여 독성시험	원숭이 (시노몰구스)	IV SC	2주	IV군: 0, 4, 100 mg/kg/2w SC군: 4, 40 mg/kg/w	N	NOAEL*: IV 100 mg/kg 및 SC 40mg/kg
	원숭이 (시노몰구스)	IV SC	IV: 4주 SC: 20주	IV군: 0, 10, 40, 160 mg/kg/w SC군: 0, 40 mg/kg/w	Y	NOAEL*: IV 160 mg/kg 및 SC 40mg/kg

시험종류	종 및 계통	투여 방법	시험(투여)기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	결과
	원숭이 (시노몰구스)	IV SC	26주	IV군: 160 mg/kg/2w SC군: 0, 10, 40, 100 mg/kg/w	Y	NOAEL*: IV 160 mg/kg 및 SC 100mg/kg
유전독성시험	-					
생식발생 독성시험	원숭이 (시노몰구스)	SC	GD20부터 분만(GD160)까지 매주 투여	0, 10, 100 mg/kg/w	Y	태자에서 크로발리맙이 검출되었으며, 100mg/kg군의 태자에서는 일시적 보체 활성 감소하였음.
발암성 시험	-					
기타독성시험 (교차반응성)	원숭이(시노몰구스), 인간 조직	in vitro	-	1, 5 ㎍/mL	N	인간과 원숭이 조직에서 C5 단백질에 대해 예상되었던 염색이 관찰됨
	원숭이(시노몰구스), 인간 조직	in vitro	-	1, 10 ㎍/mL	Y	
기타독성시험 (용혈성 및 혈액적합성)	인간 혈액	in vitro	-	0.172, 1.72, 17.2, 172 mg/mL	N	17.2mg/mL 까지의 농도는 용혈성을 나타내지 않았음
	인간 혈액	in vitro	-	0.172, 1.72, 17.2, 172 mg/mL	Y	
기타독성시험 (사이토카인 방출)	인간 혈액	in vitro	-	0.1, 1, 10, 100 mg/mL	N	IL-6, IL-8, TNF-a, IFN-g 방출은 음성대조군과 비슷하였음.

* 이 NOAEL 값은 사람의 위해성 분석과 관련있는 결과에 한함(예: 동물에서 관찰된 면역원성 및 이후 면역매개 반응은 제외함)

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- 단회투여 독성시험은 수행하지 않았다. [ICH M3(R2)]에 따라 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 한 반복투여 독성시험의 일부로서 단회투여 독성을 평가했다. 이 시험에서 첫 번째 투여 후 임상적 징후, 체중, 먹이 섭취, 사이토카인 분비, 호흡 및 심혈관계 안전성에 대한 자세한 평가를 수행했고, 이와 관련되어 특이사항은 확인되지 않았다.

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

- 사이노몰거스 원숭이 대상 2주 용량결정 독성시험 (무치료기간: 28주)

사이노몰거스 원숭이를 대상으로 크로발리맙 4 mg/kg 및 100 mg/kg 용량을 2주 간격으로 2회 정맥투여하고, 4 mg/kg 및 40 mg/kg 용량을 일주일 간격으로 3회 피하주사로 투여했다.

투여기간 또는 회복기간 동안 어떤 군에서도 빈사로 인해 사망하거나 희생된 개체는 없었다. 어느 군에서도 다음의 영역에서 시험물질과 관련된 변화는 확인되지 않았다: 임상증상, 일반 행동 및 신경 행동 기능(호흡 포함), 체중, 먹이 섭취, 안과 검사, 심전도 검사, 혈압, 뇨검사, 골수 검사, 말초 혈액의 면역표현형 검사, 혈청의 사이토카인 정량분석, 부검 또는 장기(organ) 중량.

이 시험에서 크로발리맙의 각 용량 수준에 대해 시험에 적용된 조건 내에서 우수한 내약성을 확인했다.

모든 투여군에서 용량 의존적인 유리 C5의 감소와 보체 활성의 억제를 나타냈고, 이러한 결과는 크로발리맙의 약리학적 작용과 일치하는 것으로 나타났다. 크로발리맙으로 인한 변화는 회복 8주차 또는 28주차까지 회복되는 경향을 보였다. 총 C5는 크로발리맙 투여 후 용량 의존적으로 축적되는 경향을 보였다. 전기화학발광(ECL)기법 또는 면역 복합체 방법을 통해 모든 개체들이 ADA 양성의 결과를 보였다. ECL 기법으로 측정한 결과, 매우 높은 ADA 반응을 보인 원숭이들에서는 크로발리맙의 빠른 소실을 확인할 수 있었다.

원숭이들의 4 mg/kg과 40 mg/kg(SC) 용량의 피하주사 부위에서 국소 염증이 발생했고, 이와 같은 변화와 반응은 시간이 지남에 따라 사라지거나 감소했다. 28주간의 회복기간 후, 크로발리맙 100 mg/kg을 IV 투여한 암컷 1마리(시험물질 투여 동물 총 12마리 중)의 신장에서 혈관 내막 비후를 동반한 경미한 동맥염이 관찰되었으며, 이 원숭이의 혈장에서 순환면역복합체 (circulating immune complexes)가 검출되었다. 따라서 이전 연구에서 사이노몰거스 원숭이에게 저절로 발생한 동맥염의 사례가 보고된 적이 있음에도 불구하고 시험물질 투여와의 관계를 배제할 수는 없었다 ([Albassam et al. 1993], [Porter et al. 2003]). 무유해작용량(NOAEL)은 IV 투여의 경우 100mg/kg, SC 투여의 경우 40mg/kg인 것으로 나타났다.

- 사이노몰거스 원숭이 대상 4주/5개월 독성시험 (무치료기간: 17주)

사이노몰거스 원숭이를 대상으로 크로발리맙 10, 40, 160 mg/kg의 용량을 4주 동안 주 1회 IV 투여하고, 다른 SC군의 경우, 5개월 동안 주 1회 40 mg/kg의 용량으로 투여했다. 투여기간 또는 회복기간 동안 어떤 군에서도 빈사로 인해 사망하거나 희생된 개체는 없었다. 어느 군에서도 다음의 영역에서 독성학적으로 유의미한 변화는 확인되지 않았다: 임상증상, 일반 행동 및 신경 행동 기능(호흡 포함), 체중, 먹이 섭취, 안과 검사, 심전도 검사, 혈압, 뇨검사, 혈액검사, 골수 검사, 말초 혈액의 면역 표현형 검사, 혈청의 사이토카인 정량분석, 부검 또는 장기(organ) 중량.

크로발리맙 10, 40 및 160mg/kg(IV) 투여군에서 동맥염/동맥주위염이 발생했으므로, 이 시험에서 사이노몰거스 원숭이의 NOAEL은 10mg/kg/주 이하인 것으로 간주할 수 있다.

회복군을 포함하여 모든 용량의 투여군에서 시험물질을 투여한 원숭이 36마리 중 8마리의 여러 장기 및 조직에서 무증상의 경미한 동맥염/동맥주위염이 발생했다. 이 시험에서 동맥염이 발생한 원숭이 8마리 중 7마리의 혈장에서 순환면역복합체가 검출되었는데, 크로발리맙과 ADA의 면역복합체 형성에 의해 이러한 결과가 유도된 것으로 판단된다. 동맥염이 발생한 동물의 면역조직화학검사 결과에서는 크로발리맙, 원숭이 IgG, IgM 및/또는 보체 성분 3(C3) ([1072910], [1077553])으로 구성된 면역복합체의 존재를 확인했다. 다른 전신 독성은 확인되지 않았다. 5개월간 40mg/kg 용량의 SC투여군의 경우, 6마리 중 5마리의 원숭이에서 투여기간 중 순환 면역 복합체가 발생했으며 동맥염의 발생은 관찰되지 않았다.

40mg/kg(SC) 투여군에서는 주사 부위의 피하조직에 혈관주위 단핵세포 침윤 (Perivascular mononuclear cell infiltrate)이 발생했다.

모든 용량의 투여군에서 용량 의존적인 유리 C5의 감소와 보체 활성의 저하가 나타났고, 이러한 결과는 크로발리맙의 약리학적 작용과 일치하는 것으로 나타났다. 총 C5는 크로발리맙 투여 후 축적되는 경향을 보였다.

인간 대상 위험성 평가와 관련된 소견에 대한 NOAEL은 (시험에서 확인된 면역원성 및 그 후의 면역 매개 결과와 같이 사이노몰거스 원숭이에서는 발생하지만 인간에게 적용되지 않는 소견을 제외하고) IV 투여의 경우 160mg/kg, SC 투여의 경우 40 mg/kg으로 확인되었다.

- 사이노몰거스 원숭이 대상 26주 독성시험 (무치료기간: 26주)

사이노몰거스 원숭이를 대상으로 크로발리맙 10, 40, 100 mg/kg의 용량을 26주 동안 주 1회 피하(SC) 투여하고, 다른 군의 경우, 26주 동안 2주 1회 160 mg/kg의 용량을 정맥주사(IV)로 투여했다 ([1082669], [1095668] [ADA 데이터]) (Table 5). 크로발리맙을 26주간 피하주사로 투여한 원숭이들의 경우, 시험 1일차에 100mg/kg 용량의 단회 IV 주사를 받았다.

투여기간 또는 회복기간 동안 어떤 군에서도 빈사로 인해 사망하거나 희생된 개체는 없었다. 어느 군에서도 다음의 영역에서 독성학적으로 유의미한 변화는 확인되지 않았다: 생리주기, 일반 행동 및 신경 행동 기능(호흡 포함), 체중, 먹이 섭취, 정액 검사, 안과 검사, 심전도 검사, 혈압, 혈액검사, 골수 검사, 말초 혈액의 면역 표현형 검사, 혈청의 사이토카인 정량분석, 또는 장기(organ) 중량.

크로발리맙 40 및 100mg/kg(SC) 투여군과 160 mg/kg (IV) 투여군에서 일부 개체의 장기와 조직에서 동맥염/동맥주위염이 발생했고, 한 원숭이의 경우 사구체신염이 발생했으므로, 이 시험에서 사이노몰거스 원숭이의 NOAEL은 10mg/kg/주인 것으로 간주할 수 있다. 이러한 결과들은 크로발리맙과 ADA의 면역복합체 형성이 원인이 된 것으로 판단된다. 모든 투여군에 걸쳐 사이노몰거스 원숭이 개체들에게서 ADA가 검출되었다. 크로발리맙 및 C5의 농도는 일부 원숭이에서 감소했고, 이는 ADA-매개 CL의 변화가 원인인 것으로 추정되지만, ADA가 검출된 다른 일부 원숭이 개체들의 경우, 이러한 농도들이 영향을 받지 않았다. 전반적으로, 크로발리맙의 혈장 노출량은 거의 모든 사이노몰거스 원숭이에서 유지되었으며, 보체 활성 억제는 모든 개체에서 확인되었다. 다른 독성은 확인되지 않았다. 주사 부위 피하조직의 혈관주위 단핵세포 침윤은 10, 40, 100mg/kg(SC) 용량군에서 발생했으나 IV군의 경우, 이러한 증상이 확인되지 않았다. 모든 투여군에서 보체 활성의 억제가 나타난 것은 크로발리맙의 약리학적 작용과 일관성을 보이며, 총 C5는 크로발리맙 투여 후 축적되는 경향을 확인할 수 있었다.

시험물질의 이러한 약리학적 작용은 회복 기간의 26주차까지 일부 원숭이에서 회복되는 경향이 있었다.

인간 대상 위험성 평가와 관련된 소견에 대한 NOAEL은 (시험에서 확인된 면역원성 및 그 후의 면역 매개 결과와 같이 사이노몰거스 원숭이에서는 발생하지만 인간에게는 해당되지 않는 소견을 제외하고) SC 투여의 경우 100mg/kg, IV 투여의 경우 160 mg/kg으로 나타났다.

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

- ICH S6에 따라 유전독성 시험은 수행되지 않았다.

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

- 임신한 모체 원숭이에게 임신 20일에 100mg/kg의 초기부하용량을 정맥투여한 후 분만 시까지 주 1회 10 또는 100mg/kg의 용량을 피하주사로 투여했다. 이후 어미와 새끼 원숭이를 6개월 동안 크로발리맙 투여 없이 관찰했다. 영아 원숭이는 이미 보고된 Fc 함유 IgG의 태반 통과성으로 인해 혈중 크로발리맙 농도를 지니고 태어나는 것이 확인되었다. 주 1회 100mg/kg를 투여한 어미 원숭이의 새끼에서는 크로발리맙의 약리학적 매개 작용에 의한 보체 활성의 50% 감소(일시적)는 나타났으나, 이러한 감소는 10mg/kg을 투여한 어미 원숭이의 새끼에서는 나타나지 않았다. 임신이나 새끼의 발달 (T 세포 의존성 항체 반응 포함)에 대한 부작용은 확인되지 않았다. 시험에서 사용된 최고 용량인

주 1회 100mg/kg은 임신 139일에 모체 전신 노출량(혈중약물농도 - 시간 곡선하 면적; 시간 0(투여 시점)부터 마지막 시료수집 시간까지, [AUCall]) 26,400 μg・day/mL에 해당하는 결과를 나타냈다.

- 암컷 시노몰구스 원숭이를 대상으로 실시된 ePPND 시험

사이노몰거스 원숭이를 대상으로 한 ePPND 시험에서, 임신 기간 내내 어미원숭이가 크로발리맙을 투여하여 태아 노출로 이어진 상황에서, 새끼원숭이를 6개월 동안 투여없이 관찰했다. 그 결과, 영아 원숭이의 발달에 대한 부작용은 확인되지 않았다 (Section 6 참조). 크로발리맙의 약력학적 작용은 감염에 대한 감수성이 증가할 수 있는 위험과 관련이 있다. 영장류의 경우 C5는 태아 단계에서 생성되며 출생 시 이미 상당한 양이 존재하고 출생 후 초기에 성숙된다. 건강한 인간 만삭아의 제대혈 내 C5 수치는 성인 수치 범위의 하한값과 대체로 일치하며, 성인 수준의 수치는 생후 일년 이전에 도달한다 ([Fireman et al. 1969], [Sonntag et al. 1998]). 마우스의 유전성 C5 결핍(예: Hc0/Hc0 계열 B10.D2-Hc0 H2) 또는 인간의 선천성 C5 결핍은 생존 자체에 영향을 미치지 않으며 재발성 감염 에피소드 및 간 손상에 대한 감수성 증가를 제외하고는 다른 특정 표현형과의 연관성은 확인되지 않았다. 인간 이형접합자의 경우, C5 수치가 일반 수준의 절반 정도이며, 임상적으로 특이소견은 나타나지 않았다. C5 농도는 정상이지만 그 활성이 비정상인 경우(즉, 낙설성 홍피증 (Leiner’s disease)과 같은 C5 기능 장애) 재발성 감염이 문제가 된다 ([Bavia et al. 2014], [Delgado-Cervino et al. 2005], [Guenther 1983], [Hillebrandt et al. 2005], [Johnston 1986], [Mastellos et al. 2001], [Whaley and Schwaeble 1997]). 종합적으로, 위에서 논의한 데이터는 생애 초기 단계 C5 결핍이나 상당한 수준의 감소가 성장 및 정상적인 발달에 대한 영향에는 연관성이 없다는 근거를 제시한다. C5 활성 억제는 성체 및 어린 영장류에 동일한 방식으로 영향을 미치는 것으로 판단되며 감염에 대한 감수성 증가 위험은 인간의 어린이와 성인 모두에게 유사하게 적용된다.

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

- ICH S6에 따라 발암성 시험은 시행하지 않았다.

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

- 국소내성 : 크로발리맙의 IV 및 SC 투여 제형은 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 한 반복투여 IV 및 SC 독성시험에서 우수한 국소내성을 보였으며, 피하주사 후 약간의 염증성 변화가 나타났다. ([1068295], [1068297], [1082669]) 이러한 변화는 피하주사 투여 시 빈번하게 보고되는 결과이며, 외부 단백질이 원인이 될 수 있다.
- 조직교차반응 : 크로발리맙에 대한 생체외 조직 교차 반응시험은 정상 인간 및 사이노몰거스 원숭이 조직 패널을 사용하여 수행했다 ([1068298], [1070970]). 이 시험에서, 인간 및 사이노몰거스 원숭이 조직의 벽 내부 또는 혈관 주변의 단백질성 물질의 염색을 관찰할 수 있었다. 이와 같은 염색 패턴은 혈장과 세포외 기질에 분포하는 분비된 C5 단백질에 대해 예상되는 결과였다. 인간 조직의 경우, 이와 같은 염색은 부신, 결장, 눈, 나팔관, 소장, 위, 심장, 신장, 간, 림프절, 난소, 췌장, 뇌하수체, 비장, 고환, 갑상선, 요관 및 자궁에서 나타났다. 교차 반응은 원숭이 난소와 자궁 조직에서 확인할 수 있었다.
- 용혈성과 혈액적합성 시험 : 크로발리맙의 초기 임상용 제형은 최대 17.2mg/mL 농도로 인간 전혈과 함께 배양했을 때 용혈성 (hemolytic potential)을 나타내지 않았다 ([1068300], [1070969]). 172 mg/mL

농도의 경우, 헤모글로빈 농도의 증가 없이 전혈 기증자 6명 중 2명의 시료에서 약간의 붉은 색 변화가 관찰되었다. 이 결과는 희석되지 않은 원료의약품의 용혈성이 매우 미미함을 시사한다고 간주할 수 있다. 시험에 사용한 모든 농도에서 인간 혈장과 혈청의 침전은 확인되지 않았다.

- 사이토카인 분비에 대한 생체외 평가 : 인간을 대상으로 한 크로발리맙의 첫 투여 시 사이토카인 분비 가능성을 살펴보기 위해, 크로발리맙 매개 사이토카인 분비에 대한 생체외 시험을 수행했다. 이 시험에서 0.1~100 μg/mL 농도 범위에서 30명의 건강한 기증자로부터 수집한 인간 혈액 시료를 사용했다 [1070628]. 이 시험에서, 크로발리맙에 의해 유도된 사이토카인의 패턴, 사이토카인 레벨의 절대값 및 양성을 나타내는 시료의 발생률은 첫 주입 시 주입관련반응(IRR)/사이토카인 방출 증후군(CRS)을 유발할 위험이 낮은 것으로 보고된 기존 승인된 항체 치료제의 결과와 유사했다. 따라서 인간 대상 크로발리맙의 첫 주입 시 사이토카인-매개 IRR/CRS가 발생할 가능성은 다른 저위험이 확인된 화합물과 비슷한 수준인 것으로 사료된다.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 반복투여 독성시험에서 시노몰구스 원숭이의 주요 독성 소견에는 산발성 동맥염 및 한 마리에서의 사구체신염이 있었음. 이러한 유형의 약물반응은 면역 복합체 형성이 원인인 것으로 여겨졌으며 단백질 구조가 종별로 차이가 있으므로 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 면역원성이 나타났다고 해서 인간을 대상으로 크로발리맙이 면역원성을 나타낼 가능성을 예측하는 것으로 간주하지 않았음.
- 생식발생독성시험(ePPND 시험)에서 크로발리맙은 모체 동물에서 임신, 임신기간 또는 분만에 영향을 미치지 않았으며, 최기형성을 나타내지 않았음. 영아 원숭이의 생존율, 성장 및 발달에 영향을 미치지 않았음.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 해당사항 없음

5.2. 효력시험

1) 시험관 내(in Vitro)

시험번호	시험 종류	시험방법	시험 결과
1차 효력시험			
1072619	크로발리맙의 C5에 대한 결합 활성 평가	SPR	hC5 및 cyC5에 대한 크로발리맙의 평균 KD 값은 pH 7.4에서 각각 1.72 ± 0.06 x 10^{-10} 및 2.00 ± 0.02 x 10^{-10} mol/L at pH 7.4로 나타났다(평균 ± 표준편차, n=3). hC5와 cyC5의 경우 모두 크로발리맙의 해리 속도는 pH 7.4에서보다 pH 6.0에서 더 빨랐다. 이러한 결과는 크로발리맙이 hC5와 cyC5에 대해 유사한 결합 양상을 보이고, 또한 그 결합이 pH 의존적이라는 것을 보여준다.
1072909	크로발리맙의 C5에 대한 결합	SPR	크로발리맙의 mC5에 대한 평균 KD 값은 pH 7.4에서 146 ± 2 x 10^{-10} mol/L at pH 7.4 (평균 ± 표준편차, n=3)였고, rC5에 대한 평균 KD 값은

	활성 평가		측정하기에 너무 작았다. 이 결과는 크로발리맙의 랫트 C5 및 마우스 C5에 대한 결합이 인간 C5에 대한 결합보다 훨씬 약하다는 것을 보여준다.
1072621	다양한 종의 혈청에서 크로발리맙이 보체 활성에 의해 유발된 적혈구 용해를 억제하는 효과	Antibody-sensitized chicken RBC lytic assay	한 종의 혈청에 다른 종의 적혈구를 주입하는 방법으로 보체 활성화를 유도할 수 있다. 인간 및 사이노몰거스 원숭이 혈청에서 크로발리맙은 용량 의존적으로 항체 감작된 닭 적혈구의 용혈을 억제했으며 IC50 값은 각각 0.834 ± 0.050 및 0.958 ± 0.041 μg/mL였다(평균 ± 표준편차, n=3). 크로발리맙은 인간 및 사이노몰거스 원숭이 혈청에서 유도된 항체 감작된 닭 적혈구 용혈에 대해 거의 동일한 정도의 억제 활성을 나타낸 반면 토끼 또는 쥐 혈청의 경우 크로발리맙의 억제 활성은 인간 혈청에서의 억제 활성보다 IC50 값 기준으로 최소 361배 더 약한 결과를 보였다.
2차 효력시험			
1072620	FC 수용체(FcgRs 또는 FcRn)에 대한 크로발리맙의 결합 활성 평가	SPR	pH 7.4에서 크로발리맙의 hFcγR 및 cyFcγR에 대한 친화도는 고유 인간 IgG1 Fc 영역이 있는 대조군 트라스투주맙의 친화도와 반대로 거의 또는 전혀 없었다 (Figure 8). 이러한 결과는 크로발리맙의 유효성이 FcγR과 독립적이며, 오히려 크로발리맙이 C5와 상호작용하여 C5가 C5a 및 C5b로 절단되는 것을 입체적 장애로 방지한다는 개념을 뒷받침한다. 따라서 크로발리맙은 면역 세포나 보체를 활성화할 가능성이 없다. 크로발리맙의 사람 및 원숭이의 FcRn에 대한 결합력은 높게 나타났다. hFcRn 또는 cyFcRn에 대한 크로발리맙의 친화도는 고유 인간 IgG1 Fc 영역이 있는 트라스투주맙의 친화도보다 약 10배 더 큰 값을 보였다. 이러한 결과는 크로발리맙이 세포내이입(endocytotitic) 흡수 작용 후 FcRn 매개성 재활용을 강화함으로써 약물의 장기간 혈장 노출에 기여할 수 있음을 의미한다.
1085568	보체성분 C1q에 대한 크로발리맙의 결합 활성 평가	ELISA	크로발리맙의 인간 C1q에 대한 결합 활성을 ELISA기법으로 측정하고, 2가지 대조 항체인 리툭시맙(인간 IgG1) 및 나탈리주맙(인간 IgG4)의 결합 활성과 비교했다. 그 결과 리툭시맙이 C1q에 대해 용량 의존적 결합 활성을 보이는 반면, 크로발리맙 및 나탈리주맙은 리툭시맙과 비교하여 현저하게 약한 결합 활성을 보이는 것으로 나타났다. 이러한 결과는 크로발리맙이 보체의존성 세포독성 (CDC)을 유도할 가능성이 적음을 의미한다.

2) 생체 내(in Vivo)

질병 모델을 대상으로 한 시험은 수행되지 않았다. 사이노몰거스 원숭이는 크로발리맙에 대한 C5의 주목할만한 교차 반응성을 보이는 유일한 종이다.

말단 보체 활성 억제 및 표적 결합의 평가는 보체 억제제 치료 경험이 없는 건강한 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 한 단회 투여 PK/PD 시험 및 반복 투여 독성시험에서 얻은 원숭이 혈장과 혈청을 분석한 결과, 모든 시험에서 투여 경로와 관계없이 4~160mg/kg의 용량 범위에서 말단 보체 활성의 완전한 억제가 일관되게 관찰할 수 있었다.

모든 용량군에서 크로발리맙 투여 후 유리 C5 농도의 즉각적인 감소를 확인할 수 있었다. 유리 C5 억제의 정도와 기간은 용량 의존적 경향을 보였다. 모든 용량 수준에서 크로발리맙 투여 후 총 C5의 축적을 관찰할 수 있었다. 총 C5 농도는 회복 기간 동안 점진적으로 감소했으며 이러한 감소는 유리 C5 농도의 증가와 함께 나타났는데, 이와 같은 경향은 상대적으로 저용량 투여군들과 회복 기간 동안에 나타났다. 이러한 결과는 크로발리맙의 예상되는 가역적 약리 효과, 즉 C5 절단의 가역적 억제 및 C5에 대한 가역적 비공유 결합을 통한 말단 보체 활성의 억제를 확인시켜 준다.

시험번호	시험 종류	시험방법	시험 결과
1068293	단회투여 후 보체 억제 분석	ELISA (total C5), ECLIA (free C5), chicken RBC lytic assay (terminal complement activity)	<단회투여> 크로발리맙은 수컷 사이노몰거스 원숭이에게 0.8, 4 또는 20mg/kg의 용량을 단회 급속정맥주사 (IV bolus injection)를 통해, 또는 4mg/kg의 용량을 피하주사를 통해 투여했다. 0.8 mg/kg 용량의 단회 급속 정맥주사의 경우, 투여 종료 후 5분에 유리 C5 수치가 베이스라인 수치의 33.7%로 감소했다. 그런데, 이러한 감소가 해당 용량을 투여한 동물에서 말단 보체 활성의 의미 있는 억제를 가져오지는 않았다. 4mg/kg 용량의 단회 정맥주사의 경우, 투여 종료 후 베이스라인 수치 기준 18.6%의 말단 보체 활성과 함께 베이스라인 수치 기준 0.4%의 평균 유리 C5 농도로 감소를 보였다. 말단 보체 활성의 완전 억제 기간은 4mg/kg과 20mg/kg 용량을 단회 투여한 후 14일에서 35일까지 용량 의존적으로 증가했다. 보체 활성은 각각 4 mg/kg 피하주사 및 20 mg/kg 정맥주사의 단회 투여 후 약 35일 및 84일 후에 크로발리맙이 혈장에서 완전히 제거된 후 완전히 회복되었다 (Figure 5). 표적 결합 및 말단 보체 활성 억제는 정맥 및 피하 투여 후에 일관된 양상을 보이는 것으로 나타났다. 베이스라인 농도 기준 최대 156.6% 범위에 이르는 평균 총 C5 농도값을 통해 입증된 바와 같이 C5의 축적을 최대 20mg/kg 용량의 단회 투여 치료에서 관찰할 수 있었다 (Figure 5). 이 결과는 크로발리맙의 작용 기전에 맞춰 크로발리맙에 결합된 C5의 제거가 감소한 결과와 일관된 경향을 보이고 있으며, 가용성 표적에 대한 항체 치료제의 경우 일반적으로 나타나는 경향이다.
1068295	2주 반복투여 후 보체 억제 분석	ELISA (total C5), ECLIA (free C5), LIA (CH50), chicken RBC lytic assay (terminal complement activity)	2주 비-GLP 용량결정시험에서 크로발리맙을 사이노몰거스 원숭이에게 2주 간격으로 2회(총 2회 투여) 4mg/kg과 100mg/kg 용량을 정맥주사로 투여했고, 4mg/kg과 40mg/kg 용량을 1주 간격으로 3회(총 3회 투여) 피하주사로 투여했다. 이 시험에서 총 C5 농도는 투여 시작 후 용량 의존적으로 축적되는 경향을 보였으며, 유리 C5 농도는 모든 투여군에서 용량 의존적으로 감소했다. 항체 감작된 닭 적혈구 용혈 정량분석법을 사용해서 말단 보체 활성(CH50)을 평가한 결과, 이 활성이 모든 처리군에서 억제되는 것을 확인할 수 있었다. 회복 기간 동안, 100mg/kg(IV) 군에서, LIA기법으로 측정한 바와 같이, 낮은 수준의 말단 보체 활성(CH50)을 확인할 수 있었다. 회복 기간이 끝날 때, 8주 또는 28주 회복 기간의 끝에서, 말단 보체 활성 및 유리 C5 농도는 4mg/kg(IV) 군의 경우 수컷과 암컷 모두 회복 또는 회복 경향을 나타냈고, 100mg/kg(IV)군의 경우 수컷 1마리에서 이와 같은 경향을 보였다.
1068297	4주 반복투여 후 보체 억제 분석	ELISA (total C5), ECLIA (free C5), LIA (CH50)	4주 정맥투여/5개월 피하투여 GLP 반복투여 독성시험에서 크로발리맙은 사이노몰거스 원숭이에게 주 1회(QW) 10, 40, 160 mg/kg의 용량을 4주 동안 정맥주사로 투여했고, 다른 군에게는 21주 동안 40mg/kg 용량을 주 1회 피하주사로 투여했다 [1068297]. 크로발리맙 치료 후, 모든 투여 용량군에서 유리 C5 농도의 즉각적인 용량 의존적 감소(< BLQ[정량한계 미만])를 관찰할 수 있었다. 유리 C5의 억제 기간은 용량 의존적 경향을 나타냈다. 유리 C5 농도는 회복 기간 동안 10-mg/kg(IV) 및 40-mg/kg(IV) 투여군의 일부 동물 개체에서 부분적인 회복을 보였다. 크로발리맙 투여 후 총 C5의 축적이 나타났으며, 변화량은 베이스라인 농도의 약 3배 이내였다. 총 C5 농도는 10mg/kg(IV) 군에서 회복 기간 동안 점차 감소하는 경향을 보였다.

시험번호	시험 종류	시험방법	시험 결과
			LIA 분석법에 의해 측정한 바와 같이, 투여 기간 동안 모든 군에서 낮은 수준의 말단 보체 활성(CH50)을 확인할 수 있었다. 말단 보체 활성은 회복 119일까지 10mg/kg(IV) 군에서 수컷 2마리, 암컷 2마리 이상, 40mg/kg(IV) 군에서 수컷 1 마리에서 회복되거나 회복되는 경향을 보였다. 다른 동물에서는 회복 기간 동안 낮은 보체 활성 값이 유지되었다.
1082669	26주 반복투여 후 보체 억제 분석	ELISA (total C5), LIA (CH50)	26주 GLP 반복투여 독성시험에서, 크로발리맙은 26주 동안 10, 40, 100mg/kg QW의 용량을 주 1회 피하주사로(총 27회 투여)투여했으며, 또 하나의 투여군인 IV군의 경우, 160mg/kg의 용량을 26주 동안 2주 1회 (QOW) (총 14회 투여) 투여했다 [1082669]. 크로발리맙을 피하주사로 투여한 원숭이들은 시험 1일차에 100mg/kg의 단회 정맥주사를 받았다(부하 용량 (초기 용량), 예상되는 임상 투여 요법과 유사하며 ADA 형성을 감소시키기 위함이다). 모든 투여군에서 크로발리맙 투여 후 총 C5의 축적을 관찰할 수 있었다. 투여 기간 동안 모든 용량의 축적 비율은 베이스라인 수치의 약 3~4배였다. 총 C5 농도는 회복 기간 동안 10mg/kg 및 40mg/kg(SC) 투여군에서 점차 감소했다. 그러나 100-mg/kg(SC) 또는 160-mg/kg(IV) 투여군에서는 뚜렷한 감소가 확인되지 않았다. 이 시험에서는 유리 C5 농도는 측정하지 않았다. LIA 분석법으로 평가한 결과와 같이, 투여 기간 동안 모든 군에서 낮은 말단 보체 활성(CH50)을 관찰할 수 있었다. CH50 측정치는 회복 182일까지 10mg/kg(SC) 투여군에서 수컷 1마리와 암컷 2마리, 40mg/kg(SC) 군의 경우 암컷 2마리에서 회복되거나 회복하는 경향을 보였다.

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 안전성 약리학 평가변수는 반복투여 독성시험의 일부로서 평가되었다. [ICH S6(R1)] 및 [ICH S7A] 지침에 명시된 내용과 같이, 생명공학의약품에는 별도의 안전성 약리시험이 필요하지 않다. 일반적인 행동과 신경행동 기능, 호흡 및 심혈관계에 미칠 수 있는 영향에 대한 자세한 평가는 사이노몰거스 원숭이 반복투여 독성시험에서 살펴보았다. 첫 번째 투여 (초기 부하용량 투여) 후 또는 반복투여 후에 이러한 영향이 나타나지 않았다.

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

사이노몰거스 원숭이를 대상으로 한 크로발리맙의 PK 특성은 인간 대상 약동학 특성에서 강화된 신생자 Fc 수용체(FcRn) 친화도를 보이는 IgG 항체의 전형적 특성을 보이게 될 것임을 시사했으며[Dirks and Meibohm 2010], 또한 그 특성은 수컷과 암컷에서 유사한 결과를 보였다.

PK특성 평가의 결과 중 농도-시간 프로파일은 이상성(biphasic)을 나타내었고 항정상태 분포용적(Vss)은 혈장용적보다 커서, 일부 약물이 조직에 분포함을 보여주었다.

크로발리맙은 임신한 원숭이에서 태아로 이행되는 양상을 보였다. 크로발리맙의 소실에 대한 특성은 평균 총 청소율(CL)이 2.66-2.86mL/kg/d, 평균 소실반감기(t1/2)가 12-20일 정도로 나타났다. SC 투여 후 크로발리맙은 평균 약 69%의 생체이용률과 더불어, 최대 혈장 농도(tmax)에 도달하는 시간이 1~3일에 달

하는 느린 흡수를 보였다.

반복투여에 따른 PK 특성 평가 결과, 단회투여 후 얻은 PK 파라미터들의 결과와 일치함을 알 수 있었고, 투여 빈도에 따라 반복투여 동안 약물 축적이 이루어짐을 보여주었다.

크로발리맙은 선형 약동학 (용량과 농도의 관계가 선형의 약물 동태를 나타냄)의 양상을 보여주었고, 0.8~160mg/kg의 용량 범위 내에서 약물노출은 투여용량에 비례하여 증가했다. 약동학 시험에 사용된 최저 용량(0.8mg/kg IV)에서 크로발리맙의 혈장 농도는 표적인 C5의 농도가 크로발리맙 대비 몰 과량이 되는 농도인 21.5㎍/mL보다 크지 않았으며, 이와 같은 결과는 크로발리맙의 배치에 대해 표적매개약물배치(TMDD)가 특별히 주목할 만한 기여를 하지 않음을 시사한다.

항약물항체(ADA)는 약동학 시험의 대부분의 동물들의 경우에서 검출되어 크로발리맙의 CL이 증가하고, 어떤 경우에는 보체 활성 억제 기능이 아예 사라지는 결과를 가져왔다. 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 면역원성을 보인다고 해서 인간의 면역원성을 예측하는 것으로 간주되지 않으며 [ICH S6(R1)] 이와 같은 면역원성은 동물종에 투여된 인간 IgG의 경우 흔히 관찰된다.

1) 단회투여 약동학 평가

- 크로발리맙의 단회 정맥(IV)투여 및 피하(SC)투여 후 약동학 특성 평가 (사이노몰거스 원숭이 대상)

수컷 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 한 약동학-약력학(PK/PD) 시험에서, 크로발리맙은 0.8, 4 또는 20mg/kg의 용량으로 단회 IV 급속(bolus) 주사로 투여하거나 4mg/kg의 용량으로 피하 투여했다 [1068293].

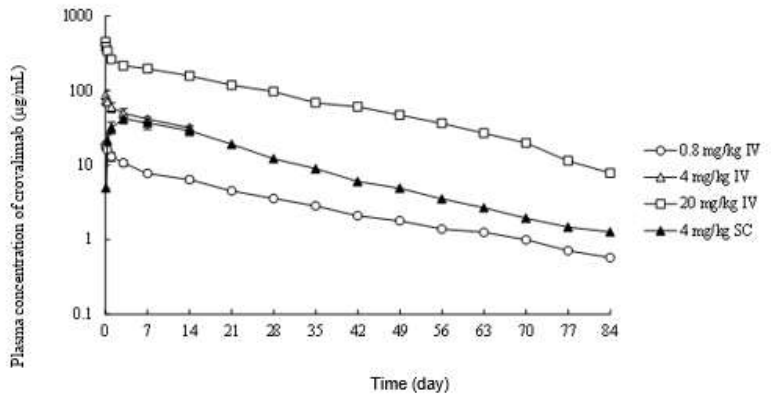
크로발리맙의 급속 IV 주사 후 평균혈장농도(Cmax)는 0.8mg/kg에서 18.7㎍/mL에서 20mg/kg에서 449㎍/mL로 투여용량에 비례하여 증가했다. 마찬가지로, 혈중약물농도-시간 곡선하 면적(AUC)은 용량에 비례하여 0.8mg/kg에서 305㎍·d/mL의 혈중농도를 나타냈고, 20mg/kg로 용량이 증가하자 혈중농도 또한 7040㎍·d/mL로 증가했다 (Table 2).

Table 2 사이노몰거스 원숭이 대상 단회 IV 투여 후 크로발리맙의 평균 PK 파라미터

Dose (mg/kg)	C_0 (μg/mL)	$t_{1/2}$ (d)	AUC_{0-t} (μg•d/mL)	AUC_{inf} (μg•d/mL)	CL (mL/kg/d)	V_{ss} (mL/kg)
0.8	19.1	19.9	288	305	2.66	71.8
4	NC	NC	NC	NC	NC	NC
20	457	12.0	6890	7040	2.86	69.5

단회 IV/SC 투여 후 평균 크로발리맙 혈장 농도-시간 곡선은 Figure 1에서 볼 수 있다.

Figure 1 수컷 사이노몰거스 원숭이 대상 단회 정맥/피하 (IV/SC)투여 후 크로발리맙의 평균 혈장농도-시간 곡선(로그-선형)



총 약물청소율 CL은 IgG에서 전형적으로 나타나는 낮은 값의 범위를 보여주었는데, 0.8mg/kg 용량에서 2.66 mL/kg/d 및 20 mg/kg 용량에서 2.86 mL/kg/d를 얻었고, 결과적으로 평균 소실반감기 t1/2는 12~20 일을 나타냈다.

크로발리맙 4mg/kg의 용량을 피하주사로 투여한 후 약 69%의 평균 생체이용률과 IgG에서 보여지는 일반적인 흡수율값을 나타냈다. 시험에서 모든 원숭이들에 대한 투여 후 1-3일 이내에 최대혈장농도(Cmax)에 도달했다. 겉보기 소실반감기 t1/2는 IV 투여 후 측정값과 유사했다 (Table 3).

Table 3 사이노몰거스 원숭이 대상 단회 SC 투여 후 크로발리맙의 평균 PK 파라미터

Dose (mg/kg)	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (d)	$t_{1/2}$ (d)	AUC_{0-t} (µg•d/mL)	AUC_{inf} (µg•d/mL)	CL/F (mL/kg/d)	V_d/F (mL/kg)	Bioavailability (%)
4	41.9	2.00	15.0	979	1010	4.15	86.7	69.1

크로발리맙의 약동학은 0.8~20mg/kg의 용량 범위에서 용량과 관계없이 일정한 특성을 보였다. 단회투여 후 14일차까지 원숭이 16마리 중 6마리에서 ADA 생성을 확인할 수 있었다. 마지막 시료 채취일인 84일차까지 대부분의 원숭이(15/16)가 ADA에 대해 양성 반응을 보였다. ADA는 대부분의 경우 약물 CL을 증가시키고 그에 따라 보체 활성 억제력의 손실을 초래했다. 평균 PK 파라미터값들은 ADA 음성 원숭이들과 PK에 대한 ADA의 영향이 관찰되지 않은 원숭이들(16마리 중 6마리)을 기준으로 해서 계산했다.

시험에서 사용된 최저 IV투여 용량인 0.8mg/kg에서 크로발리맙 혈장 농도는 표적 C5의 농도가 크로발리맙 대비 몰 과량이 되는 농도인 21.5㎍/mL보다 크지 않았으며, 이와 같은 결과는 크로발리맙의 체내 배치에 대해 표적매개약물배치(TMDD)가 특별히 주목할 만한 기여를 하지 않음을 시사한다. 용량 0.8mg/kg에서 크로발리맙이 보체성분 C5에 완전히 결합했음에도 불구하고, 이 용량에서 얻은 PK 파라미터 값들은 더 높은 용량에서 얻은 값들과 일치한 경향을 보였다. 인간을 대상으로 한 평가에서 PK의 용량 비례 관계에 대해서는 2.7.2 임상약리시험에 대한 요약의 Section 1.1.1와 Section 3.1.2에서 더 자세한 내용을 다루고 있다.

2) 반복투여 약동학 평가 : 정맥(IV)투여

- 사이노몰거스 원숭이 대상 2주 용량결정 독성/독성동태 시험 (무치료(투여)기간: 28주)

2주간의 DRF 독성시험에서, 원숭이들을 대상으로 14일 간격으로 4mg/kg과 100mg/kg의 두 가지 IV 용량으로 크로발리맙 투여를 진행했다 [1068295]. 한 원숭이/성별/용량군은 2차 용량 투여 직후 희생되었으며, 나머지 원숭이/성별/용량군에서는 투여 후 196일까지 혈장시료를 수집하여 약물소실 반감기 t1/2를 추정했다.

최고 혈중농도 Cmax와 곡선하 면적 AUC는 성별에 따른 차이없이 용량에 비례하여 증가했다. 약물소실 반감기 t1/2는 28.7-38.8일이었다 (Table 5).

8마리의 원숭이 모두 1차 투여 후 14일째에 ADA 양성 반응을 보였다 (Table 4). 마지막 투여 후 최종 단계 동안 측정된 크로발리맙의 약물동태 프로파일은 ADA로 인해 증가한 청소율(CL)과 일치한 경향을 보였다.

Table 5 사이노몰거스 원숭이 대상 2주 1회 IV 투여 후 크로발리맙의 2주간 평균 독성동태 파라미터

Day	Dose (mg/kg)	Male				Female			
		n[a]	C_{5min} (μg/mL)	AUC_{0-14d} (μg·d/mL)	$t_{1/2}$ (d)	n[a]	C_{5min} (μg/mL)	AUC_{0-14d} (μg·d/mL)	$t_{1/2}$ (d)
1st	4	2	94.9	636	NC	2	95.3	558[b]	NC
	100	2	2350	14,800	NC	2	2360	14,300	NC
2nd	4	1	115	NC	NC	1	155	NC	NC
	100	1	4550	NC	28.7	1	3440	NC	38.8

- 사이노몰거스 원숭이 대상 4주 IV/5개월 SC 투여 독성/독성동태 시험(무치료 기간: 17주)

수컷 및 암컷 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 한 GLP 독성시험에서 주 1회 10, 40 및 160 mg/kg의 IV 용량을 4주 동안 반복 투여한 후 4개월의 휴약기가 이어졌다 [1068297].

10~160mg/kg의 용량 범위 내에서 크로발리맙 노출량(IV 주사 직후 처음값 또는 역외삽으로 구한 혈장 농도[C0], 1회 투여 간격 동안 혈중약물농도-시간 곡선하 면적[AUCtau] 및 투여로부터 무한대 시간까지 외삽하여 구한 혈중약물농도-시간 곡선하 면적 [AUCinf])은 대략적으로 투여용량에 비례하여 증가했고, 수컷과 암컷에서 유사한 경향을 보였다 (Table 6).4차 투여 후 약물축적비율값 1.7~4.1에서 알 수 있는 바와 같이, 첫 번째 투여 간격에 비해 크로발리맙 노출이 증가했다. 회복 기간 동안 약물소실반감기 t1/2는 22.3~35.2일의 범위를 나타냈다. 시간 경과에 따른 약물 축적은 소실반감기 t1/2및 투여 빈도와 일치하는 경향을 보였다.

ADA는 IV주사로 투여한 원숭이 36마리 중 16마리에서 검출되었으며, 대부분의 ADA 양성 원숭이들의 약물 노출량에 영향을 주지 않았다 (Table 4).

Table 6 사이노몰거스 원숭이 대상 4주간 주 1회 IV 투여 후 크로발리맙의 독성동태 파라미터

Dose	Dose (mg/kg)		Male			Female		
			n[a]	C_0 (μg/mL)	AUC_{0-7d} (μg·d/mL)	n[a]	C_0 (μg/mL)	AUC_{0-7d} (μg·d/mL)
1st	10	Mean	4	235	846	5	196	729
		SD		39	127		23	80
	40	Mean	5	940	3330	5	811	3010
		SD		90	300		60	230
	160	Mean	6	3300	12,200	6	2740	10,300
		SD		290	1300		280	700
4th	10	Mean	4	449	2310	3	380	1940
		SD		51	310		41	90
	40	Mean	5	1630	7740	5	1750	8340
		SD		130	1030		90	500
	160	Mean	6	5800	29,900	5	5690	29,100
		SD		630	4100		640	1000

- 사이노몰거스 원숭이 대상 26주 독성/독성동태 시험 (무치료(투여)기간: 26주)

26주 기간의 GLP 반복투여 독성시험에서, 수컷 및 암컷 원숭이군에 160mg/kg의 크로발리맙 IV용량을 26주 동안 2주 1회 투여했다 [1082669]. 크로발리맙 노출량은 수컷과 암컷 원숭이에서 유사했고 1차부터 9차까지의 투여 간격에서 점차 증가했는데, 이러한 결과는 약물 투여 후 9주차에 항정 상태에 도달했음을 나타내며, 크로발리맙의 투여 빈도 및 소실반감기 t1/2의 경향과도 일치한다(Table 7).

ADA는 투여 기간 동안 원숭이 10마리 중 1마리에서 검출되었으며 약물 노출에 대한 PK 특성에 주목할 만한 영향을 미치지 않았다(Table 4).

Table 7 사이노몰거스 원숭이 대상 26주간 2주 1회 IV 투여 후 크로발리맙의 독성동태 파라미터

Dose (mg/kg)	Dosing Interval		Male				Female			
			n[a]	C_0 (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}14d}$ (μg·d/mL)	$t_{1/2}$ (d)	n[a]	C_0 (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}14d}$ (μg·d/mL)	$t_{1/2}$ (d)
160	1st	Mean	5	3720	23,900	—	4	2910	19,000	—
		SD		490	1900	—		390	1600	—
	5th	Mean	5	5610	55,600	—	4	6060	54,400	—
		SD		1150	17,300	—		1080	13,100	—
	9th	Mean	5	7070	63,600	—	4	6710	66,300	—
		SD		1070	15,200	—		280	7200	—
	13th	Mean	5	8180	68,300	—	4	7570	69,100	—
		SD		2360	17,700	—		510	9200	—
	Recovery	Mean	2	—	—	77.3	2	—	—	37.6
		SD		—	—	NC		—	—	NC

3) 반복투여 약동학 평가 : 피하(sc)투여

- 사이노몰거스 원숭이 대상 2주 용량 결정 독성/독성동태 시험(무치료(투여)기간: 28주)

사이노몰거스 원숭이를 대상으로 한 2주간의 DRF 독성시험에서 4mg/kg과 40mg/kg의 SC 용량으로 투여를 진행했다 [1068295].

Cmax와 AUC는 원숭이의 성별에 따른 차이 없이 용량에 비례하여 증가했다. 최고혈중농도 Cmax에 도달하는 시간은 1~3일이었으며, 이는 IgG의 경우 일반적으로 걸리는 시간이다 (Table 8).

4마리의 원숭이 모두 14일차에 ADA 양성 반응을 보였다 (Table 4).

Table 8 사이노몰거스 원숭이 대상 주 1회 SC 투여 후 크로발리맙의 2주간 평균 독성동태 파라미터

Dose (mg/kg)	Dosing Interval	Male					Female				
		n	t_{max} (d)	C_{max} (μg/mL)	AUC0-7d (μg·d/mL)	Ratio Ctrough D14/D7	n	t_{max} (d)	C_{max} (μg/mL)	AUC0-7d (μg·d/mL)	Ratio Ctrough D14/D7
4	1st	1	3	46.3	277	1.66	1	3	42.8	266	1.52
40		1	3	427	2670	1.88	1	1	343	2170	1.89

- 사이노몰거스 원숭이 대상 4주 IV/5개월 SC 투여 독성/독성동태 시험 (무치료 기간: 17주)

4주 IV/5개월 SC의 GLP 독성시험에서 한 군의 원숭이는 5개월간 주 1회 40mg/kg의 SC 용량으로 투여했다 [1068297]. 약물노출 또는 Cmax에 뚜렷한 성별에 따른 차이는 없었고, 11차 투여 후 노출량은 첫 번째 투여 간격의 노출량에 비해 3.8~4.8배 증가했으며, 이러한 결과는 크로발리맙 소실반감기 t1/2의 경향과도 일치한다. 크로발리맙 노출량은 11번째와 21번째 투여 간격 사이에서 유사했으며, 이러한 결과는

투여 11주차까지 항정상태에 도달했음을 시사한다(Table 9, Table 10).

tmax는 전형적인 IgG의 흡수 프로파일과 일치한 경향을 보이며, 0.7~7일의 값을 가지는 것으로 나타났다.

40mg/kg(SC)투여군의 원숭이 6마리 중 총 3마리가 투여 기간 동안 ADA 양성 반응을 보였다 (Table 4).

Table 9 사이노몰거스 원숭이 대상 100 mg/kg 부하용량의 IV 투여 후 21주간 주 1회 SC 투여에 대한 크로발리맙의 독성동태 파라미터

Dose (mg/kg)	Dosing Interval		Male				Female			
			n[a]	t_{max} (d)	C_{max} (µg/mL)	$AUC_{0\text{-}7d}$ (µg·d/mL)	n[a]	t_{max} (d)	C_{max} (µg/mL)	$AUC_{0\text{-}7d}$ (µg·d/mL)
40	1st	Mean	1	3.0	452	2930	3	3.0	384	2200
		SD		NC	NC	NC		0.0	25	80
	11th	Mean	1	3.0	2070	14,100	3	2.0	1450	9330
		SD		NC	NC	NC		1.7	490	3140
	21st	Mean	1	7.0	2160	14,500	2	0.7	1680	9700
		SD		NC	NC	NC		NC	NC	NC

Table 10 사이노몰거스 원숭이 대상 100 mg/kg 부하용량의 IV 투여 후 21주간 주 1회 SC 투여에 대한 크로발리맙의 C_{trough}

Dose (mg/kg)	Dosing Interval		Male		Female	
			n[a]	C_{trough} (µg/mL)	n[a]	C_{trough} (µg/mL)
40	4th	Mean	1	1000	3	842
		SD		NC		97
	8th	Mean	1	1640	3	1260
		SD		NC		310
	11th	Mean	1	1960	3	1270
		SD		NC		530
	14th	Mean	1	2430	2	1670
		SD		NC		NC
	18th	Mean	1	2090	2	1360
		SD		NC		NC
	21st	Mean	1	1930	2	1380
		SD		NC		NC

- 사이노몰거스 원숭이 대상 26주 독성/독성동태 시험 (무치료기간: 26주)

사이노몰거스 원숭이 대상 장기 GLP 독성시험에서 크로발리맙은 총 26주의 기간 동안 100mg/kg의 IV 부하 용량 투여에 이어 10, 40 또는 100mg/kg의 주 1회 SC 용량으로 투여계획을 진행했다 [1082669]. 각 투여군은 암/수컷 각각 5마리로 구성했다.

약물노출량은 성별에 따른 뚜렷한 차이 없이 대략적으로 용량 의존적 증가 양상을 보였다 (Table 11).

크로발리맙 유효반감기 t1/2 및 주 1회 투여 일정과 일치하는 경향을 보이며, 40mg/kg 및 100mg/kg 투여군에서 9차 투여까지 IV 부하용량을 초과하는 약물노출량을 보이며 모든 IV 투여군에서 항정상태에 도달했다.

일부 ADA 양성 원숭이에서 혈장 크로발리맙 농도는 ADA 음성 원숭이의 혈장농도에 비해 약간 감소했다 (Table 4).

회복 기간 동안 수집된 시료에서 크로발리맙 혈장 농도는 시간에 따라 점차 감소했으며 평균 t1/2는 30.9~53.2일의 범위를 나타냈다.

전반적으로, 반복투여 기간 동안의 PK 데이터는 단회 투여 후 크로발리맙의 PK 특성과 일관된 결과를 보였으며, 개체간 변동성은 IgG에 대해서 일반적으로 보여지는 경향과 일치했다. ADA 음성 원숭이의 경우, 26주 GLP 시험 동안 100mg/kg 피하주사 투여의 무유해작용량 (NOAEL)에서의 평균혈중최고농도 Cmax는 26주에서 수컷과 암컷에서 각각 5430 및 4960 μg/mL였다. 1주간의 투여 간격 동안 관련된 평균 곡선하 면적 AUC는 수컷과 암컷에서 각각 36,100 μg · day/mL및 31,600 μg · day/mL였다 [1082669].

Table 11 사이노몰거스 원숭이 대상 100 mg/kg 부하용량의 IV 투여 후 26주간 주 1회 SC 투여에 대한 크로발리맙의 독성동태 파라미터

Dose (mg/kg)	Dosing Interval		n[a]	C_{max}/C_0 [b] (µg/mL) M	AUC_{0-7d} (µg-d/mL) M	n[a]	C_{max}/C_0 [b] (µg/mL) F	AUC_{0-7d} (µg-d/mL) F
10	1st	Mean	4	2270	10,600	5	1820	8470
		SD		400	1700		130	1150
	2nd	Mean	4	1030	6370	5	967	6070
		SD		200	720		90	620
	9th	Mean	3	877	5390	5	834	4580
		SD		37	510		104	560
	18th	Mean	2	995	6060	3	874	5200
		SD		NC	NC		93	150
	26th	Mean	2	1070	6610	3	786	5180
		SD		NC	NC		84	480
40	1st	Mean	5	2130	9730	5	1570	7880
		SD		310	2040		90	580
	2nd	Mean	5	1230	7900	5	1050	6660
		SD		180	1190		140	960
	9th	Mean	5	1900	11,900	4	1950	11,700
		SD		710	4100		310	2500
	18th	Mean	5	2580	16,000	4	2290	14,400
		SD		820	4200		250	2100
	26th	Mean	5	2500	16,400	4	2370	14,700
		SD		420	2700		100	800
100	1st	Mean	4	2390	10,800	5	1830	8480
		SD		300	900		190	490
	2nd	Mean	4	1600	9780	5	1680	10,500
		SD		80	280		30	200
	9th	Mean	4	4550	29,800	5	4160	25,400
		SD		750	4000		600	3300
	18th	Mean	4	5700	36,800	5	4050	26,200
		SD		700	4400		560	4400
	26th	Mean	4	5430	36,100	5	4960	31,600
		SD		660	4900		1060	5300

- 사이노몰거스 원숭이 대상 강화된 출생전후발생(ePPND) 독성시험

출생 전 및 출생 후 초기 발달기간 동안 크로발리맙 독성을 평가하기 위한 시험에서, 임신한 사이노몰거스 원숭이 두 군에 대해 임신 20일에 IV급속(bolus) 주사로 100mg/kg의 부하 용량을 투여했고, 이후 분만까지 주 1회 반복투여일정으로 10 또는 100mg/kg의 SC 용량을 투여했다 [1084916].

임신 20일과 139일 사이에 거의 용량에 비례하여 증가하는 노출량의 경향을 보였으며, 100mg/kg 초기

부하용량으로 IV 급속투여를 실시함으로 인해, 초기 투여간격 동안의 노출량은 두 군 간에 유사했다. 임신 90일과 139일 사이의 Cmax 값과 투여로부터 7일 간 혈중약물농도 - 시간 곡선하 면적(AUC0-7d) 값이 비슷하다는 점을 고려할 때, 임신 90일까지 항정상태에 도달했음을 알 수 있다 (Table 12).
혈장 내 평균 겉보기 말단 소실반감기 t1/2는 10mg/kg 용량 투여군에서 21.1일, 100mg/kg 용량 투여군에서는 19.8일인데, 이 값들은 수유기 동안 몇몇 ADA 양성 원숭이들의 경우로 인해 약간 과소평가되었을 가능성이 있다.
분만 후, 모든 영아 원숭이들은 크로발리맙 노출량을 나타냈는데, 이 결과는 크로발리맙이 임신한 모체 원숭이로부터 태반을 통과하여 전달되었음을 나타낸다. 크로발리맙 혈장 농도는 대부분의 영아 원숭이에서 전체 시료채취기간(181±1 일) 동안 측정할 수 있었다.
크로발리맙에 대한 ADA 생성은 대부분의 크로발리맙 투여를 받은 원숭이들에서 관찰할 수 있었는데, (Table 4) 이러한 ADA의 생성은, 수유 기간 동안 영아 원숭이들의 혈장 농도를 통해 나타난 바와 같이, 크로발리맙이 태반을 통과하여 태아 원숭이로 이동하는 것에 영향을 미치지는 않았다.

Table 12 임신한 사이노몰거스 원숭이 대상 100 mg/kg 부하용량의 IV 투여 후 임신 27일부터 160일까지 주 1회 SC 투여에 대한 크로발리맙의 독성동태 파라미터

			Female			
Day	Dose (mg/kg)		n	t_{max}[a] (d)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{0-7d} (μg-d/mL)
GD20	10	Mean	16	0.0035-0.333	2400[b]	9950
		SD		NA	577	1700
	100	Mean	16	0.0035-0.333	2550[b]	10,700
		SD		NA	650	2460
GD27	10	Mean	16	0-3	1210	7160
		SD		NA	207	1370
	100	Mean	16	1-7	1910	11,000
		SD		NA	414	3390
GD90	10	Mean	12[c]	0-7	614	3800
		SD		NA	137	753
	100	Mean	14[c]	1-3	3470	21,500
		SD		NA	1650	10,800
GD139	10	Mean	13[c]	0-7	613	3580
		SD		NA	165	666
	100	Mean	13[c]	0-7	4310	26,400
		SD		NA	1550	9620

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- in vitro 효력시험에서 크로발리맙의 작용기전을 확인하였음. in vivo 반복투여 독성시험에서 크로발리맙 투여 결과 작용기전에 따라 보체활성 억제 및 유리 C5가 감소함을 확인하였음.
- 안전성 약리는 반복투여 독성시험에서 평가 시 특이사항 없었음.
- 시노몰구스 원숭이에서 크로발리맙은 선형 약동학의 양상을 보여주었고, 0.8~160mg/kg의 용량 범위 내에서 약물노출은 투여용량에 비례하여 증가했음.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 제출(허가국 : 미국)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상 1/2상 1건, 3상 3건 제출
  - 건강한 지원자 및 치료 미경험 또는 전환 PNH 환자를 대상으로 한 지지적 제1/2상 적응적 시험 (Study BP39144, COMPOSER)
  - 치료 미경험 PNH 환자에서의 크로발리맙 대 에쿨리주맙에 관한 핵심, 임상 제3상, 무작위배정 (2:1), 공개, 활성 대조군, 다기관 시험 (Study BO42162, COMMODORE 2)
  - 치료 미경험 중국 PNH 환자에서의 보조 임상 제3상, 단일군, 다기관 시험 (Study YO42311, COMMODORE 3)
  - 전환 PNH 환자에서의 크로발리맙 대 에쿨리주맙에 관한 핵심, 임상 제3상, 무작위배정 (2:1), 공개, 활성 대조군, 다기관 시험 (Study BO42161, COMMODORE 1)
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 BO42162(COMMODORE 2)임.

6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험

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

크로발리맙 자료는 Study BP39144 (건강한 지원자, 치료 미경험 및 전환 환자), Study BO42161 (전환 환자), Study BO42162 (치료 미경험 PNH 환자) 및 Study YO42311 (중국 치료 미경험 PNH 환자)에서 수집되어, 비선형 혼합 효과 모델을 사용하여 통합 및 분석되었다. 시험을 통해 조사된 연령 범위는 13-85세이며, 조사된 체중 범위는 40.6-140 kg이었다.

- PK 프로파일은 SC 투여를 설명하기 위해 제1차 제거 및 제1차 흡수를 사용하는 2구획 개방 모델을 사용하여 가장 잘 설명되었다.
- 조사된 용량 범위에서 크로발리맙의 PK는 선형이었으며, 표적 매개 약물 성향을 시사하지 않았다.
- 흡수 속도 상수 (Ka)는 0.126 일$^{-1}$ (90% 신뢰 구간 [CI]: 0.1050.176 일$^{-1}$)로 추정되었다. 제 3상 임상시험을 통해 항정상태에서 최대 농도에 도달하는 시간의 중앙값(tmax,ss)은 경피 투여 후 8.27일 (범위: 5.2911.5일)에 나타났다.
- 생체이용률(F)는 83.0%(90% 신뢰 구간 [CI]: 69.6%~92.0%)로 추정되었다.
- 크로발리맙의 분포용적은 중심 구획 (V2)에 대해 3.23 L (90% 신뢰 구간 [CI]: 3.163.29 L), 말초 구획 (V3)에 대해 2.32 L (90% 신뢰 구간 [CI]: 2.022.67 L)로 추정되었다. 작은 분포용적은 크로발리맙이 주로 혈장 및 혈관이 풍부한 조직에 분포될 가능성이 높다는 것을 나타낸다.
- 분포 매개변수는 청소율에 대해 0.75로 고정되고 용적에 대해 0.68로 추정된 상대성장 지수로 체중에 따라 비율이 조정되는 것으로 나타났다.

• 전환 환자에서 관찰된 DTDC 형성으로 인한 일시적인 청소율 증가를 설명하기 위해 시간에 따라 지수적으로 감소하는 추가 시간 변동 청소율이 추가되었다.

• 이전 보체 억제제 치료의 효과가 약화된 경우, 청소율 (CL)은 0.0791 L/day (90% 신뢰 구간 [CI]: 0.06780.0872 L/day)로 추정되었다. 추정된 최종 반감기 (t1/2)는 53.1일 (90% 신뢰 구간 [CI]: 47.758.6일)로 추정되었으며, 이는 다른 인간화된 면역글로불린 G (IgG) 항체와 비교하여 길다. 이러한 긴 반감기는 크로발리맙의 재사용 특성과 일관되며, 약물을 잦지 않게 투여할 수 있게 한다.

• 총 8.1%의 시험대상자에서 중간/높은 역가(≥ 104)의 ADA가 발생했으며, 이는 CL의 24.7% 증가와 관련이 있었다. 낮은 ADA 역가(< 104)는 CL에 영향이 없는 것으로 확인되었다. 이러한 CL 증가는 대부분의 환자가 완전한 최종 보체 활성 억제를 위한 역치보다 높게 유지되었으므로 임상적으로 유의할 것으로 예측되지 않는다. 체중 75 kg의 36세 환자에서 항정상태 최저 농도는 ADA 역가 ≥ 104 존재 시 166 μg/mL로 예측되고, 이에 비해 ADA가 없거나 낮은 역가< 104)의 ADA가 있을 때 219 μg/mL로 예측된다.

• 권장 투여 요법에서, 대표적 치료 미경험 및 전환 PNH 환자 모집단 시뮬레이션(연령, 체중, ADA 포함)에 따르면, 환자의 90% 이상이 크로발리맙 투여의 전체 시간 경과 동안 100 μg/mL 역치를 초과하는 크로발리맙 농도를 보일 것으로 예상되었다.

<u>개별 시험 약동학/약력학 결과 요약</u>

[BP39144]

- 파트1: 건강한 대상자 15명

  코호트1, 75 mg IV

  코호트2 125 mg IV

  코호트3 100 mg SC

- 파트2 : 치료미경험 PNH 환자 10명

  제1일에 375 mg IV, 8일에 500 mg IV, 22일에 1000 mg IV투여 후, 제36일 이후 주당 170 mg, SC로 투여되어 총20주 동안 진행되었다.

- 파트3 : 에쿨리주맙에서 크로발리맙으로 전환하는 PNH 환자 19명

  모든 환자는 에쿨리주맙 마지막 투여 후 2주 뒤에 크로발리맙 IV 1000 mg 부하용량을 받았다. 이후 총 20주 동안 3가지 다른 SC 용량용법을 받았다.

  - A군: 크로발리맙SC 680 mg Q4W
  - B군: 크로발리맙SC 340 mg Q2W
  - C군:크로발리맙SC 170 mg QW

- 파트4 : PNH 환자 15명(치료 미경험자 8명, 에쿨리주맙에서 전환한 환자 7명)

  치료 미경험자 (A군, 8명)와 에쿨리주맙에서 전환한 환자 (B군, 7명) 모두 제1일에 1000 mg 크로발리맙 IV를 받은 후 제2일, 제8일, 제15일 및 22일에 크로발리맙 SC 340 mg의 부하 용량을 투여받았다. 제29일부터 모든 환자가 주당 크로발리맙 SC 680 mg Q4W를 투여받았다.

<약동학 결과>

HV 및 PNH 환자 모두에 대한 크로발리맙 이차 PK 매개변수는 Table 3에 요약되어 있다.

Table 3 Study BP39144의 집단 PK 모델로부터 얻은 이차 PK 매개변수 통계 요약

Cohort / Parameter	N	Mean	SD	Median	Minimum	Maximum
BP39144 Part 1, 75 mg IV						
C_{max} (µg/mL)	3	26.6	3.49	27.6	22.7	29.5
BP39144 Part 1, 125 mg IV						
C_{max} (µg/mL)	3	38.0	12.8	31.3	30.0	52.8
BP39144 Part 1, 100 mg SC						
C_{max} (µg/mL)	3	15.6	3.26	15.0	12.6	19.1
t_{max} (days)	3	9.62	2.31	10.5	7.00	11.4
BP39144 Part 2						
C_{max} (µg/mL)	10	402	115	402	205	580
$C_{max,ss}$ (µg/mL)	10	174	69.5	165	61.9	295
$t_{max,ss}$ (days)	10	5.05	0.919	4.75	3.95	7.00
$AUC_{T,ss}$ (µg/mL • days)	10	1210	483	1140	430	2040
$C_{trough,ss}$ (µg/mL)	10	173	69.3	165	61.5	293
$C_{av,ss}$ (µg/mL)	10	172	69.0	163	61.4	292
BP39144 Part 3, QW						
C_{max} (µg/mL)	6	353	110	311	237	490
$C_{max,ss}$ (µg/mL)	6	254	64.3	228	186	347
$t_{max,ss}$ (days)	6	3.79	0.657	3.70	3.10	4.95
$AUC_{T,ss}$ (µg/mL • days)	6	1760	447	1580	1290	2410
$C_{trough,ss}$ (µg/mL)	6	251	62.9	224	185	342
$C_{av,ss}$ (µg/mL)	6	252	63.8	226	185	344
BP39144 Part 3, Q2W						
C_{max} (µg/mL)	6	321	94.5	343	156	420
$C_{max,ss}$ (µg/mL)	6	169	46.6	164	101	228
$t_{max,ss}$ (days)	6	6.31	0.854	6.23	5.46	7.82
$AUC_{T,ss}$ (µg/mL • days)	6	2310	643	2230	1390	3130
$C_{trough,ss}$ (µg/mL)	6	159	45.4	152	96.8	215
$C_{av,ss}$ (µg/mL)	6	165	45.9	159	99.1	223
BP39144 Part 3, Q4W						
C_{max} (µg/mL)	7	360	93.1	327	270	492
$C_{max,ss}$ (µg/mL)	7	203	76.1	214	80.7	290
$t_{max,ss}$ (days)	7	9.03	1.34	8.51	7.55	11.6
$AUC_{T,ss}$ (µg/mL • days)	7	5200	1880	5620	2180	7240
$C_{trough,ss}$ (µg/mL)	7	160	54.7	180	71.9	214
$C_{av,ss}$ (µg/mL)	7	186	67.0	201	77.7	259
BP39144 Part 4A						
C_{max} (µg/mL)	8	314	88.4	275	236	459
$C_{max,ss}$ (µg/mL)	8	294	78.7	268	207	402
$t_{max,ss}$ (days)	8	9.02	0.496	9.00	8.26	9.79
$AUC_{T,ss}$ (µg/mL • days)	8	7700	1970	7090	5440	10300
$C_{trough,ss}$ (µg/mL)	8	244	56.9	231	175	319
$C_{av,ss}$ (µg/mL)	8	275	70.3	253	194	369
BP39144 Part 4B						
C_{max} (µg/mL)	7	341	48.4	311	293	417
$C_{max,ss}$ (µg/mL)	7	242	66.7	226	197	390
$t_{max,ss}$ (days)	7	8.63	1.10	8.59	7.00	10.6
$AUC_{T,ss}$ (µg/mL • days)	7	6130	1780	5840	4530	10000
$C_{trough,ss}$ (µg/mL)	7	185	60.2	177	116	310
$C_{av,ss}$ (µg/mL)	7	219	63.6	208	162	357

파트 4에서 치료 미경험 및 전환 환자 모두는 매주 IV 1000 mg 이후 SC 340 mg 부하 용량을 투여받았다. 그 이후 환자들은 유지 용량 SC 680 mg SC Q4W를 투여받았다. OLE 단계에서 환자들은SC 680 mg Q4W (BW ≥ 40 kg 에서 < 100 kg) 또는SC 1020 mg Q4W (BW ≥100 kg). 크로발리맙 농도는 치료 미

경험 및 전환 PNH 환자 모두에서 100 μg/mL보다 높은 수준을 달성했다.

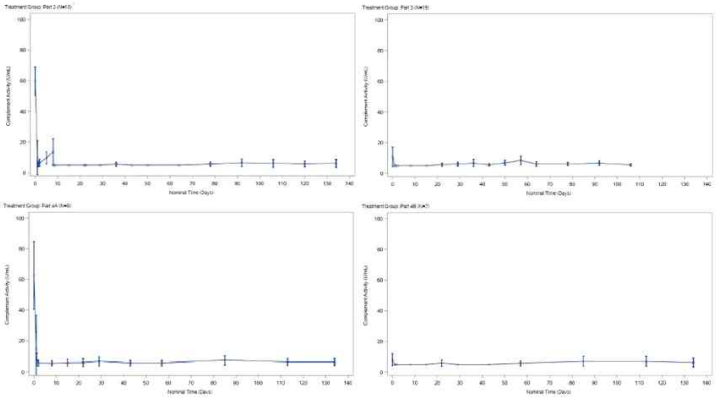
<약력학 결과>

전반적인 PK/PD 관계 분석에 따르면, 약 100 μg/mL이상의 크로발리맙 농도가 최종 보체 활성의 완전한 억제와 관련이 있었다.

- 보체활성(CH50)

전반적으로 파트 1에서 투여된 SC 용량은 지속적인 최종 보체 억제를 달성하기에 충분하지 않았다. 파트 2~4의 베이스라인부터 제20주까지의 평균 CH50 결과는 다음과 같았다.

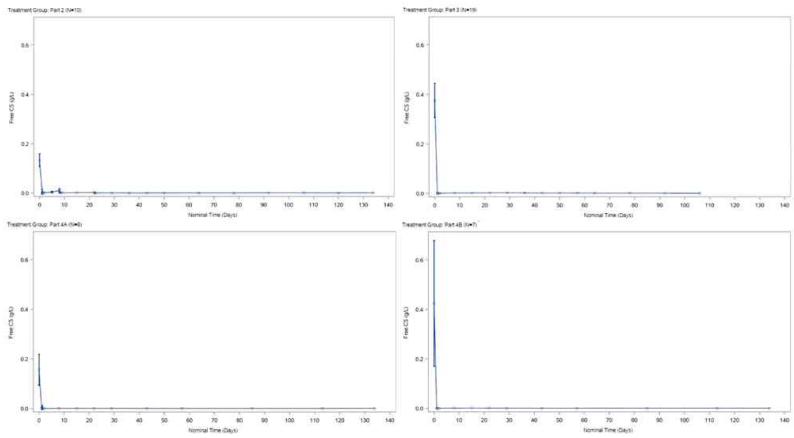
Figure 4 Study BP39144, 파트 2 및 3, 4a, 4b, 베이스라인부터 제20주까지 시간에 따른 평균 CH50 (LIA로 측정) 및 95% CI (선형 척도)



- 유리 C5

전반적으로 CH50 결과는 유리 C5 농도 결과에 의해 뒷받침되었으며, 크로발리맙이 최종 보체 활성의 농도 관련 억제를 달성했음을 확인하였다. 파트 2 및 3, 4a, 4b에서 베이스라인부터 제20주까지의 평균 유리 C5 농도는 Figure 6에 표시되어 있다.

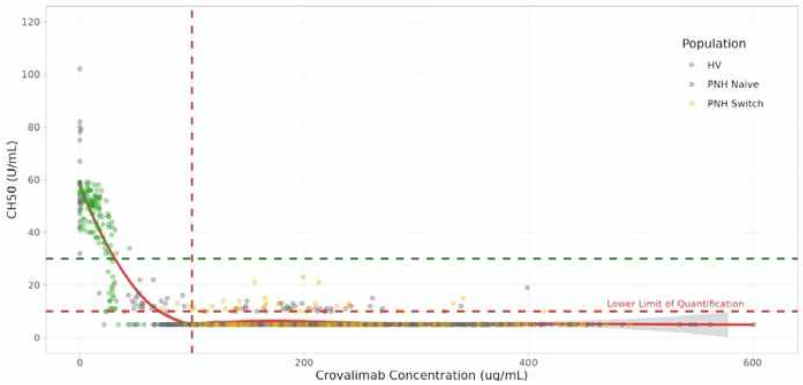
Figure 6 Study BP39144, 파트 2 및 4a, 베이스라인부터 제20주, 시간에 따른 평균 유리 C5 농도 및 95% CI (선형 척도)



노출-약동학 관계

PK 및 PD 자료는 최종 보체 활성(CH50) (Figure 8) 및 유리 C5 (Figure 43의 농도 의존적 억제를 보여주었다. 크로발리맙 농도가 약 100 μg/mL 이상인 경우 최종 보체 활성의 완전한 억제가 나타났다.

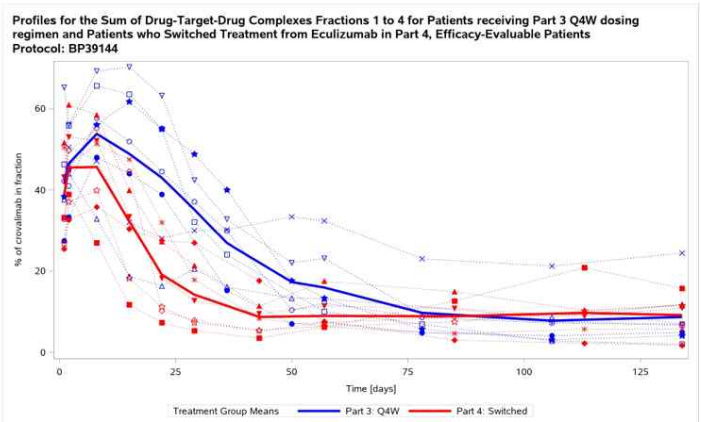
Figure 8 개별 관찰된 **CH50** 대 시간별 관찰된 크로발리맙 농도 산점도



DTDC

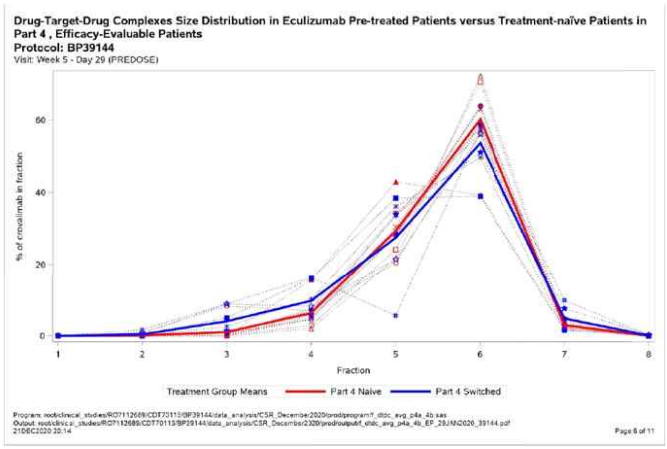
DTDC는 에쿨리주맙에서 전환한 모든 환자들에서 검출되었다 (파트 3 및 4, B군). DTDC 형성의 격자 이론에 기반할 때(Kricka and Park 2015), 복합체 구성요소 간의 균형적인 화학량론적 관계(1:1:1)가 큰 DTDC 조립에 유리하게 작용한다. 따라서 높은 농도의 크로발리맙은 크로발리맙, 에쿨리주맙, C5 간의 균형을 바꾸어 가장 크고 느리게 제거되는 DTDC의 형성을 감소시킬 것으로 예상된다. 가장 큰 DTDC의 비율은 파트 3 환자 (제10주 정도)에 비해 파트 4에서 에쿨리주맙으로부터 전환한 환자(B군, 제4주 정도)에서 시간에 따라 더욱 빠르게 감소했고, 용량 최적화는 큰 DTDC의 형성을 감소시키는 데 적절하다는 것을 암시했다.

Figure 10 파트 **3 Q4W** 투여 요법을 투여받는 **7**명의 환자의 약물**-**표적**-**약물 복합체 분획 **1-4** 종합 및 파트 **4(B**군**)**의 에쿨리주맙 투여에서 전환한 **7**명의 환자 프로파일



파트 4에서, DTDC 프로파일은 치료 미경험 환자 (A군) 및 전환 환자 (B군) 간 제4주에 유사했고, DTDC의 영향이 파트 4b에서 검증된 최적화된 투여 요법을 사용했을 때 가장 미미할 수 있다는 것을 암시했다.

Figure 11 제29일 (파트 **4 A**군 대 **B**군)에 에쿨리주맙에서 전환하는 환자 대 파트 **4**의 치료 미경험 환자의 약물**-**표적**-**약물 복합체 크기 분포



* DTDC 복합체(분획1-4 합계)

[BO42162]_핵심시험

본 시험의 일차 유효성 목표는 크로발리맙과 에쿨리주맙의 수혈 회피 및 용혈 조절이라는 공동 일차 유효성 평가변수를 기반으로 크로발리맙의 유효성을 에쿨리주맙과 비교하는 것이었다.

이 시험의 추가 목표는 크로발리맙의 약동학(PK), 약력학(PD), 및 면역원성을 평가하는 것이었다. 크로발리맙의 혈청 PK 및 ADA 검체, PD 생체표지자를 평가하기 위해 A군 및 C군에서 다음과 같은 시점에 혈청 PK 검체 및 혈장 및 혈청 검체를 수집하였다. 이를 통해 크로발리맙의 혈청 농도, 유리 C5, CH50, ADA 반응을 평가하였다.

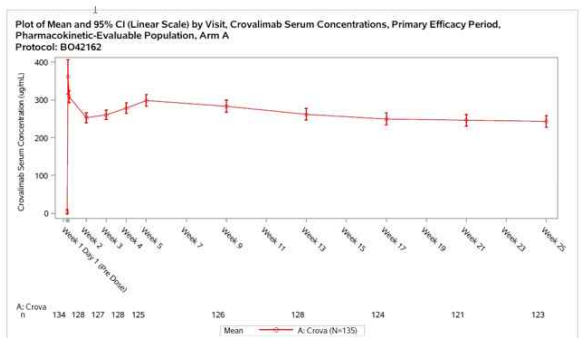
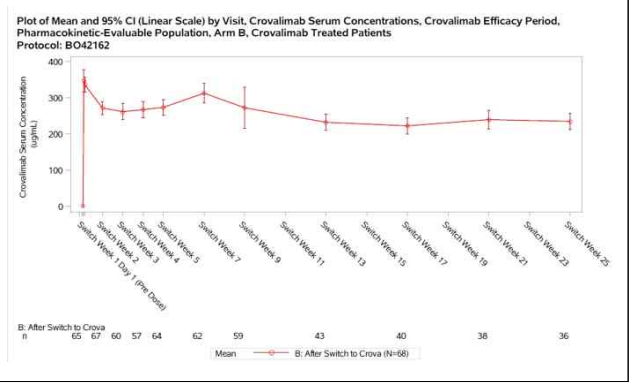
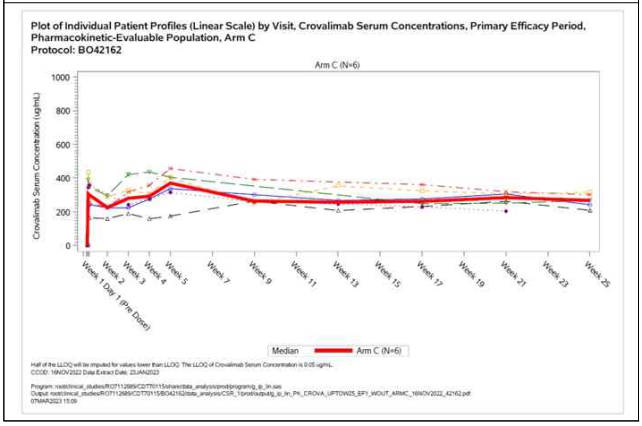
무작위배정된 부분에 참가한 204명의 환자 중 135명은 크로발리맙 그룹(A군)으로 무작위배정되었고, 69명은 에쿨리주맙 그룹(B군)으로 무작위배정되었다. 소아 환자 6명은 비무작위배정 C군에서 크로발리맙을 투여받았다.

<약동학 결과>

모든 군에서 크로발리맙 농도 100 μg/mL 이상은 IV 주입 종료 시 달성되었다. 치료 미경험 PNH환자(A군 및 C군)에서 크로발리맙 노출 수준은 각각 제13주차 및 제9주에 안정기에 도달했다. 전환 환자(B군 전환)는 제13주에 안정기에 도달함으로써 항정상태 달성을 입증했다. 크로발리맙의 혈중 농도는 CCOD까지 안정되게 유지되었다. 평균 크로발리맙 농도는 치료 기간 동안 100 μg/mL 훨씬 웃도는 (터미널 보충활성 완전 억제 역치) 약 200 μg/mL로 유지되었다. CCOD까지의 개별 크로발리맙 농도는 다음을 보였다:

- 무작위배정 크로발리맙군(A군)에서 환자 중 94.8%(128/135)가 투여 기간 동안 100 μg/mL 이상 (연속적인 크로발리맙 농도 ≥ 10 μg/mL 및 < 100 μg/mL으로 정의)의 노출을 경험했고, 5명의 환자가 노출의 부분적 상실을 경험했으며, 2명의 환자가 노출을 완전히 상실(10 μg/mL 미만)했다.

  전환 B군 환자 중 91.2%(총 68명 중 62명)가 투여 기간 동안 100 μg/mL 이상의 노출을 경험했고, 3명의 환자가 노출의 부분적 상실을 경험했으며(연속적인 크로발리맙 농도 ≥ 10 μg/mL 및 < 100 μg/mL으로 정의), 3명의 환자가 완전히 노출을 완전히 상실(< 10 μg/mL)했다.
- C군에서 크로발리맙의 혈청 농도는 6명의 소아 환자 중 6명에서 100 μg/mL 이상이었다.

A군	전환B군
Figure 12 방문별 평균 크로발리맙 혈청 농도 및 **95% CI** (선형 척도) (일차 유효성 기간, **A**군, **PK-**평가 가능한 모집단) 	
C군	
	

집단 PK 모델을 사용하여 추정한 이차 PK 매개변수의 기술적 요약은 다음과 같았다.

Table 4 Study BO42162의 집단 PK로부터 얻은 이차 PK 매개변수 통계 요약

Arm / Parameter	N	Mean	SD	Median	Minimum	Maximum
BO42162 Arm A						
C_{max} (μg/mL)	135	388	110	379	181	1050
$C_{max,ss}$ (μg/mL)	131	303	86.7	303	62.2	545
$t_{max,ss}$ (days)	131	8.14	0.857	8.20	5.29	11.2
$AUC_{T,ss}$ (μg/mL * days)	131	7810	2260	7830	1560	14400
$C_{trough,ss}$ (μg/mL)	131	241	72.7	239	44.0	465
$C_{av,ss}$ (μg/mL)	131	279	80.9	279	55.7	515
BO42162 Arm B post switch						
C_{max} (μg/mL)	68	387	80.7	373	218	608
$C_{max,ss}$ (μg/mL)	46	295	87.2	304	82.5	501
$t_{max,ss}$ (days)	46	8.11	0.780	8.09	7.00	9.66
$AUC_{T,ss}$ (μg/mL * days)	46	7510	2220	7770	2030	12700
$C_{trough,ss}$ (μg/mL)	46	229	68.7	238	56.9	381
$C_{av,ss}$ (μg/mL)	46	268	79.5	278	72.6	455
BO42162 Arm C						
C_{max} (μg/mL)	6	401	61.9	402	310	475
$C_{max,ss}$ (μg/mL)	6	357	55.1	353	293	439
$t_{max,ss}$ (days)	6	7.31	0.949	7.27	5.76	8.36
$AUC_{T,ss}$ (μg/mL * days)	6	8980	1380	8720	7220	11000
$C_{trough,ss}$ (μg/mL)	6	272	47.1	260	210	330
$C_{av,ss}$ (μg/mL)	6	321	49.2	312	258	391

<약력학 결과>

- 보체활성(CH50)

베이스라인에서 CH50 (최종 보체 활성)는 치료 미경험 PNH환자에서 (A군, B군 및 C군) 평균적으로 약 ~50 U/mL이었다. 치료 시작 이후, CH50는 치료 제2주부터(첫 번째 투여 후 PD 검체) 세개의 군 모두에서 낮은 활성 수준(평균적으로 LOQ [10 U/mL]과 근접한 수준 또는 미만)으로 감소하여 최종 보체 활성의 완전한 억제를 입증했다. 최종 보체 활성의 억제는 일반적으로 투여기간 동안 유지되었다. 참고로, 무작위배정 크로발리맙 투여군(A군)의 평균 CH50가 수치상 낮은 것으로 나타났다. 이 차이는 크로발리맙군 대비 에쿨리주맙군에서 CH50 값이 30 U/mL 이상으로 높은 환자 비율이 더 높기 때문이다. 소아 환자(C군)의 CH50 수준은 이 시험에서 관찰된 성인 환자의 CH50 수준과 유사했다.

Figure 15 방문별 평균 **CH50** 및 **95%** (초기 배정된 투여 기간, **A**군 및 **B**군, 생체표지자-평가 가능한 모집단)

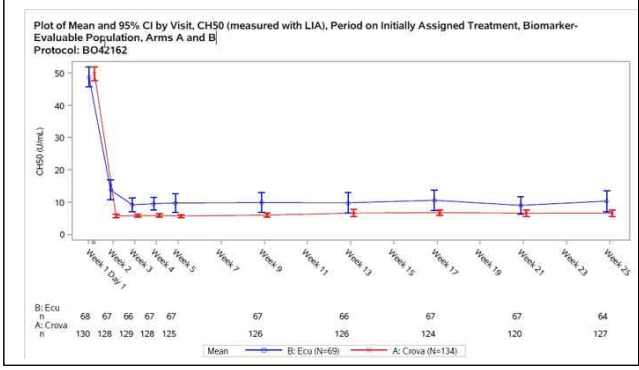
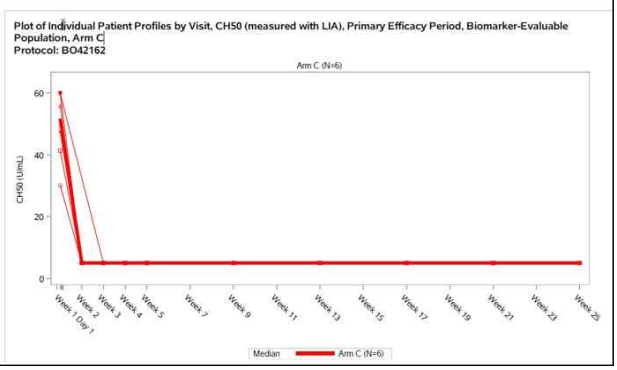


Figure 16 방문별 개별 환자 프로파일, **CH50** (일차 유효성 기간, **C**군, 생체표지자-평가 가능한 모집단)



- 유리 C5

치료 미경험 환자(A군 및 C군) 및 B군 전환 PNH 환자 모두에서 유리 C5 농도는 베이스라인 수준(A군의 경우 0.00에서 1.11 g/L, B군 전환의 경우 0.00에서 0.21 g/L, C군의 경우 0.15에서 0.40 g/L)에서 크로발리맙 투여 제2주 (첫 투여 이후 PD 검체)부터 매우 낮은 수준으로 신속하게 감소하였으며, 투여 과정의 매우 초기에 완전한 최종 보체 활성 억제를 입증했다. 대부분의 환자에서 유리 C5((< 0.0001 g/L)는 CCOD까지 낮은 수준으로 유지되었다(A군, B군 및 C 군에 대해 각각 Figure 18, Figure 19 및 Figure 20 참조). 소아 환자(C군)의 유리 C5 농도는 이 시험에서 관찰된 성인의 유리 C5 농도와 유사했다. 참고로, 베이스라인에서 유리 C5 농도는 치료 미경험 환자와 전환 환자 사이에서 유사했다.

Figure 18 개별 환자 프로파일 (반대수 척도), 방문별 유리 **C5** 농도 (일차 유효성 기간, **A**군, 생체표지자-평가 가능한 모집단)

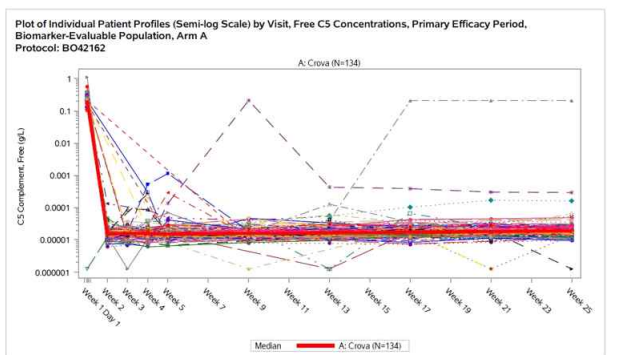


Figure 19) 개별 환자 프로파일 (반대수 척도), 방문별 유리 **C5** 농도 (크로발리맙 유효성 기간, **B**군 전환 환자, 생체표지자-평가 가능한 모집단)

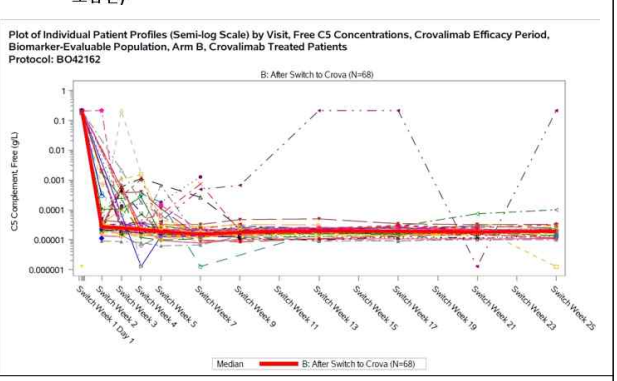
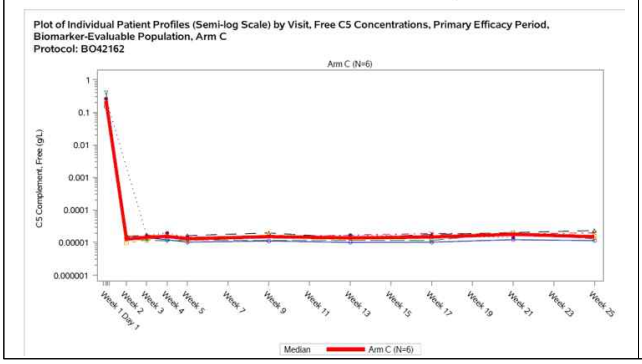


Figure 20 개별 환자 프로파일 (반대수 척도), 방문별 유리 **C5** 농도 (일차 유효성 기간, **C**군, 생체표지자-평가 가능한 모집단)



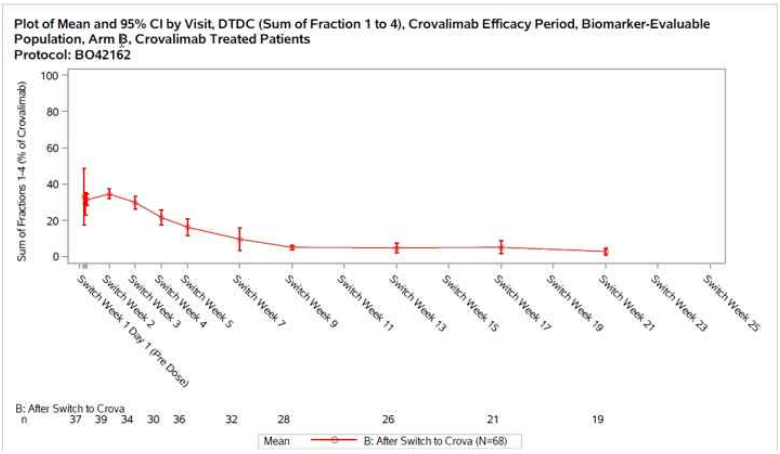
DTDC

중국 시험기관에 등록된 환자의 검체가 CCOD 시점에 분석 시설로 운반되지 않았기 때문에 B군 전환 환자 68명 중 39명의 환자에 대한 DTDC 자료가 이용 가능했다.

B군 전환 환자의 평균 DTDC 프로파일은 가장 큰 DTDC (분획 1~4)가 크로발리맙 투여 후 2주 후에 정점에 도달한 다음 제9주에 이르러 제거되었음을 보여주었다 (Figure 21).

이후 3명의 환자에서 구획 1에서 4의 총합 증가를 보였다 (최대 100%). 이러한 관찰은 ADA 발생이 분획 4에서 측정된 DTDC와 유사한 크기를 가진 면역 복합체를 형성하기 때문일 수 있다.

Figure 21 평균 **DTDC** 복합체 농도 (분획 **1-4** 합계) 및 방문별 **95% CI** (크로발리맙 유효성 기간, **B**군 전환 환자, 생체표지자-평가 가능한 모집단)



[YO42311]

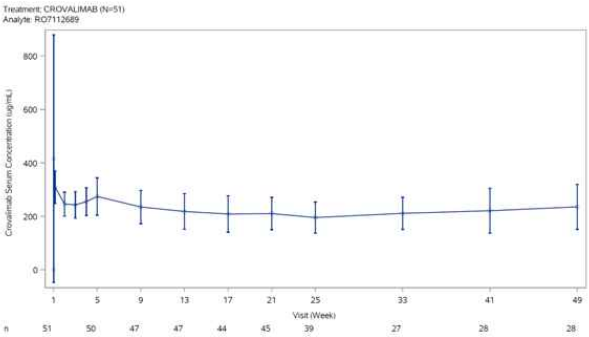
Study YO42311(COMMODORE 3이라고도 함)은 체중 ≥ 40 kg이고, PNH를 진단받았고, 이전에 보체 억제제 요법으로 치료받은 적이 없는 성인 및 청소년 (12세 이하)환자를 등록한, 중국에서만 수행되는, 진행 중인 단일군, 다기관 제3상 임상시험이다.

<약동학 결과>

크로발리맙 농도의 평균값은 IV주입 종료 시점(초기 부하 용량)에서 100 μg/mL 이상의 값을 가지는 최고점에 도달했다. 제4주차부터 평균 크로발리맙 농도는 안정기에 도달하여 평가 기간 동안 (최대 제49주까지) 안정적으로 유지됐다. 베이스라인부터 제49주까지의 크로발리맙 농도 평균 프로파일은 Figure 22에서 선형 척도에 표시되어 있다. 투여 기간에서 CCOD까지 크로발리맙의 혈청 농도는 환자 중

92.2%(47/51)에서 100 μg/mL 이상이었다.

Figure 22 베이스라인부터 제49주까지 평균 크로발리맙 농도 및 95% CI (선형 척도)(PK-평가 가능한 모집단)



집단 PK 모델을 사용하여 추정된 이차 PK 매개변수의 기술적 요약은 Table 6에 표시되어 있다. SC 투여 후 평균 tmax,ss 는 7.76일(범위: 5.71~9.13일)이었다. 항정사태에서 평균 (SD) Cmax,ss, Ctrough,ss 및 AUC$_{\tau}$,ss 는 각각 279(79.5) μg/mL, 214(66.4) μg/mL 및 7070(2070) 일 · μg/mL이었다.

Table 6 Study YO42311의 PK 모델 모집단으로부터 얻은 이차 PK 매개변수의 통계 요약

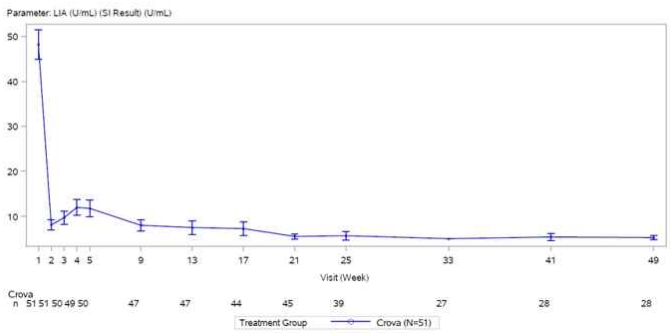
Study / Parameter	N	Mean	SD	Median	Minimum	Maximum
YO42311						
Cmax (μg/mL)	51	355	63.8	353	228	507
Cmax,ss (μg/mL)	51	279	79.5	280	81.5	449
tmax,ss (days)	51	7.78	0.811	7.76	5.71	9.13
AUC$_{\tau}$,ss(μg/mL □ days)	51	7070	2070	7120	2040	11300
Ctrough,ss (μg/mL)	51	214	66.4	213	55.2	340
Cav,ss (μg/mL)	51	253	73.9	254	72.9	405

<약력학 결과>

- 보체활성(CH50)

최종 보체 활성(CH50)은 평균 (SD) 베이스라인 수준인 48.17 U/mL (11.71 U/mL)에서 크로발리맙 치료 제 2주(첫 투약 후 검체)부터 LOQ (즉, < 10 U/mL)와 근접한 수준 또는 미만으로 감소하여 신속하고 완전한 최종 보체 활성 억제에 대한 증거를 제공했다(Figure 23). 최종 보체 활성 억제는 평가 기간 동안 (최대 49주까지) 지속되었다.

Figure 23 베이스라인부터 제49주까지 평균 CH50 (LIA로 측정) 및 95% CI (선형 척도)(안전성-평가 가능한 모집단)

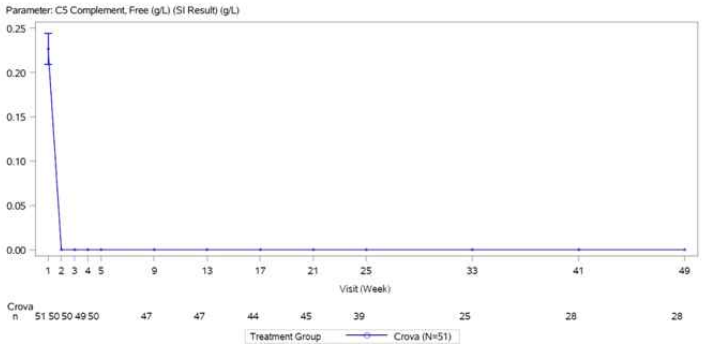


- 유리 C5

유리 C5 농도는 평균(SD) 베이스라인 수준인 0.227 g/L (0.062 g/L)에서 크로발리맙 투여 제 2주부터 (첫

투여 이후 검체) 0.0001 g/L 미만 수준으로 감소하여 유리 C5의 완전한 억제를 입증하였다. 농도는 평가 기간 동안(최대 49 주까지) 0.0001 g/L 미만으로 유지되었다(Figure 24).

Figure 24 베이스라인부터 제49주까지 평균 유리 C5 (선형 척도) 및 95% CI (안전성-평가 가능한 모집단)



[BO42161]

Study BO42161은 현재 진행 중인 제 III상, 무작위 배정, 공개, 유효성 분석 대조 시험으로, 에쿨리주맙에서 크로발리맙으로 전환하는 PNH 환자를 대상으로 안전성, PK, PD 및 유효성을 평가했다. 이 시험은 두 파트로 나뉜다: 크로발리맙(A군)과 에쿨리주맙(B군)을 비교하는 무작위배정 A군 및 B군, 비무작위배정 C군(크로발리맙).

등록된 127명의 환자 중 89명은 1:1의 비율로 크로발리맙군(A군, n=45)과 에쿨리주맙군(B 군, n=44)에 무작위 배정되었다. C군에서는 21명의 환자가 이전 라불리주맙 코호트에, 10명의 환자가 이전 고용량 에쿨리주맙 부분에, 6명의 환자가 C5 다형성 코호트에, 그리고 1명의 환자가 소아 코호트에 등록되었다. 그러나 소아 환자는 일차 분석 CCOD 전 약 2주 정도만 참여하였기 때문에, 이 환자에 대한 자료는 제한적이며 이 보고서에서는 기술되지 않았다.

<약동학 결과>

모든 군에서 크로발리맙 농도는 IV 주입 종료 시100 μg/mL 이상으로 달성되었다. 전환 환자에서 크로발리맙 노출 수준은 제9주까지 안정기에 도달했으며, 항정상태 달성을 입증했다. 크로발리맙의 혈청 농도는 CCOD까지 안정적으로 유지되었다. 모든 군에서 크로발리맙의 평균 농도는 약 200 μg/mL로, 완전한 최종 보체 억제의 역치 100 μg/mL 이상으로 매우 높았다. 이전 라불리주맙 투여 환자, 이전 고용량 에쿨리주맙 환자 및 C5 다형성 환자에 대한 노출 범위는 유사했다.

집단 PK 모델을 사용하여 추정된 이차 PK 매개변수의 기술적 요약은 Table 8에 표시된다.

Table 8 Study BO42161의 집단 PK 모델로부터 얻은 이차 PK 매개변수 통계 요약

Arm / Parameter	N	Mean	SD	Median	Minimum	Maximum
BO42161 Arm A						
C_{max} (µg/mL)	44	359	92.8	346	190	590
$C_{max,ss}$ (µg/mL)	40	269	80.0	275	84.9	418
$t_{max,ss}$ (days)	40	8.63	0.877	8.68	7.00	11.5
$AUC_{T,ss}$ (µg/mL • days)	40	6910	2060	7130	2080	10700
$C_{trough,ss}$ (µg/mL)	40	213	65.5	218	58.2	345
$C_{av,ss}$ (µg/mL)	40	247	73.4	254	74.2	384
BO42161 Arm B post switch						
C_{max} (µg/mL)	35	353	63.8	365	226	501
$C_{max,ss}$ (µg/mL)	28	281	88.9	289	20.7	441
$t_{max,ss}$ (days)	28	8.74	0.842	8.74	7.00	10.7
$AUC_{T,ss}$ (µg/mL • days)	28	7280	2310	6970	498	11500
$C_{trough,ss}$ (µg/mL)	28	227	73.2	222	13.2	360
$C_{av,ss}$ (µg/mL)	28	260	82.6	249	17.8	411
BO42161 Arm C						
C_{max} (µg/mL)	38	377	104	348	242	657
$C_{max,ss}$ (µg/mL)	32	275	109	281	66.5	492
$t_{max,ss}$ (days)	32	8.42	0.790	8.47	6.54	9.87
$AUC_{T,ss}$ (µg/mL • days)	32	7030	2790	7450	1700	12900
$C_{trough,ss}$ (µg/mL)	32	214	87.7	216	50.6	412
$C_{av,ss}$ (µg/mL)	32	251	99.8	266	60.9	462

<약력학 결과>

- 보체활성(CH50)

베이스라인에서 최종 보체 활성 수준(LIA에 의해 측정된 CH50)은 낮았고 (LOQ [< 10 U/mL]와 근접한 수준 또는 미만), 크로발리맙 치료 시작 후(A군) 또는 에쿨리주맙 치료 지속(B군) 이후에도 유지되었다. 최종 보체 억제는 주로 일차 치료 기간 동안 지속되었으며 CCOD까지(Figure 28) 크로발리맙과 에쿨리주맙 모두에서 평균 CH50이 LOQ [< 10 U/mL]와 근접한 수준 또는 미만으로, 최종 보체 활동의 완전한 억제를 입증하였다.

B군 전환 환자에서, 크로발리맙 치료 시작 후, 평균 CH50은 낮은 수준([< 10 U/mL]와 근접한 수준 또는 미만)에서 유지되어, 크로발리맙 투여 기간 동안 CCOD까지 최종 보체 활동의 완전한 억제를 입증하였다(Figure 29).

C군(이전 고용량, 이전 라불리주맙)에서 최종 보체 활성(CH50)은 에쿨리주맙 또는 라불리주맙 에서 전환한 후에도 낮은 수준(LOQ [< 10 U/mL]와 근접한 수준 또는 미만)으로 유지되었다. C5 다형성 환자의 경우, 베이스라인에서 총 CH50 수준 (평균 41.28 U/mL [95% CI: 27.74-54.83 g/L])은 다른 C군 집단과 비교하여 높았다. 이는 에쿨리주맙 또는 라불리주맙과 구조적 변이 C5가 결합되지 않음으로 설명할 수 있다. 또한 임상시험 계획서에 따라 이러한 환자들은 직접 이전의 C5 억제제로 전환할 필요가 없었다. 크로발리맙 투여 시작 후, CH50 수준은 2주 이후 낮은 수준으로 감소했다(LOQ [10 U/mL]와 근접한 수준 또는 미만). 억제는 일반적으로 투여 기간 동안 지속되었으며 (CCOD까지), 이로써 최종 보체 활성의 완전한 억제를 입증했다(Figure 30).

Figure 28 방문별 평균 **CH50** 및 **95% CI** (초기 배정된 투여, **A**군 및 **B**군, 생체표지자-평가 가능한 모집단)

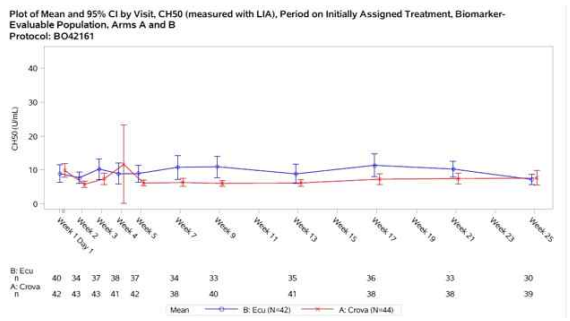


Figure 29 방문별 평균 **CH50** 및 **95% CI** (크로발리맙 유효성 기간, **B**군, 생체표지자-평가 가능한 모집단)

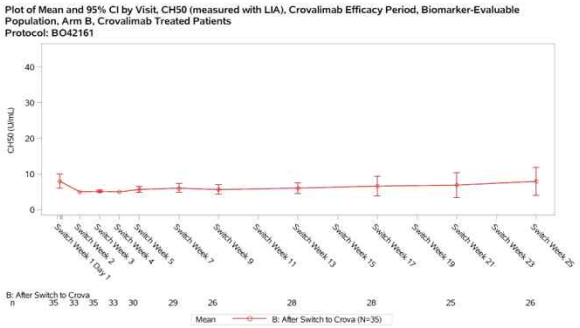
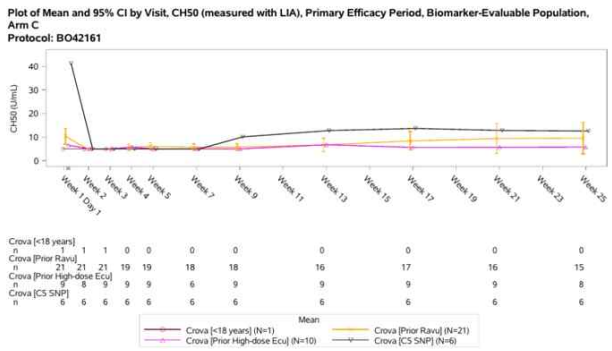


Figure 30 방문별 평균 **CH50** 및 **95% CI** (일차 유효성 기간, **C**군, 생체표지자-평가 가능한 모집단)



- 유리 C5

대부분의 환자에서 평가 기간 (CCOD까지)동안 유리 C5(< 0.0001 g/L)는 낮은 수준으로 유지되었다(A군, B군 및 C 군에 대해 각각 Figure 31, Figure 32, 및 Figure 33참조).

참고로 일부 전환 환자는 크로발리맙 투여 첫 8주 동안 약 0.001 g/L 의 유리 C5 값을 나타냈지만, 이로 인한 노출 손실 및 보체 억제(CH50) 또는 유효성(LDH)에 대한 임상적으로 중요한 영향은 없었다. 8주 이후에는 노출 손실로 이어지는 ADA를 가진 환자를 제외하고 모든 환자의 유리 C5 값이 0.0001 g/L 이하로 감소하였다.

Figure 31 개별 환자 프로파일 (반대수 척도), 유리 **C5** 농도 (일차 유효성 기간, **A**군, 생체표지자-평가 가능한 모집단)

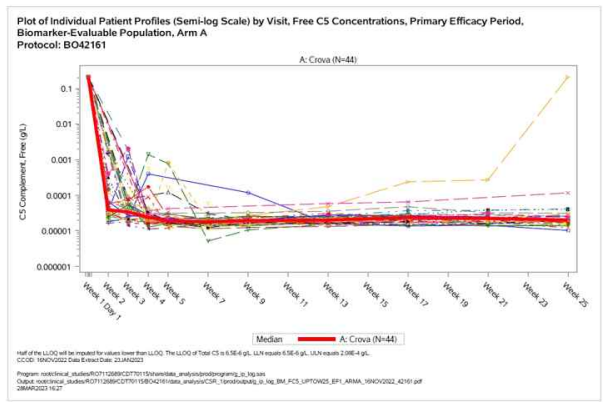


Figure 32 개별 환자 프로파일 (반대수 척도), 유리 **C5** 농도 (크로발리맙 유효성 기간, **B**군, 생체표지자-평가 가능한 모집단)

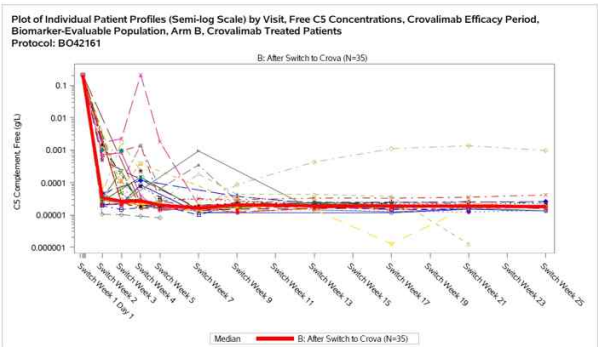
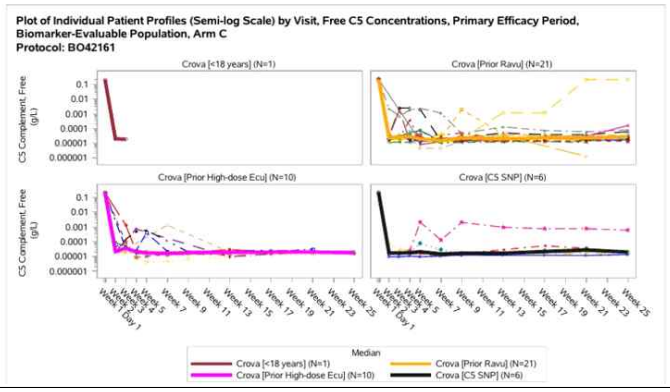


Figure 33 개별 환자 프로파일 (반대수 척도), 유리 **C5** 농도 (일차 유효성 기간, **C**군, 생체표지자-평가 가능한 모집단)



DTDC

에쿨리주맙에서 크로발리맙으로 전환한 모든 환자에서 DTDC가 관찰되었다. 시간에 따른 DTDC 프로파일은 크로발리맙 투여 시작 후 큰 DTDC(분획 1에-4)가 신속하게 증가하며, 전환 2주 후에 최고점에 도달하고 제9주에 제거되는 것을 보여줬다(A, B군 전환 및 C군에 대해 각각 Figure 34, Figure 35, 및 Figure 36 참조).

이전 라불리주맙 투여 환자에서 분획1-4는 더욱 오랜 기간 동안 (이전 에쿨리주맙 또는 이전 고용량 에쿨리주맙 투여 환자와 비교 시) 관찰되었으며 제21주부터 감소하기 시작했다. 이는 에쿨리주맙과 비교 시 라불리주맙이 더 긴 반감기와 재사용 특성을 가지는 것과 일관된다.

DTDC 형성에도 불구하고 크로발리맙 농도 프로파일에 임상적으로 중요한 영향이 관찰되지는 않았다.

Figure 34 평균 **DTDC** (분획 **1-4** 종합) 및 방문별 **95% CI** (일차 유효성 기간, **A**군, 생체표지자-평가 가능한 모집단)

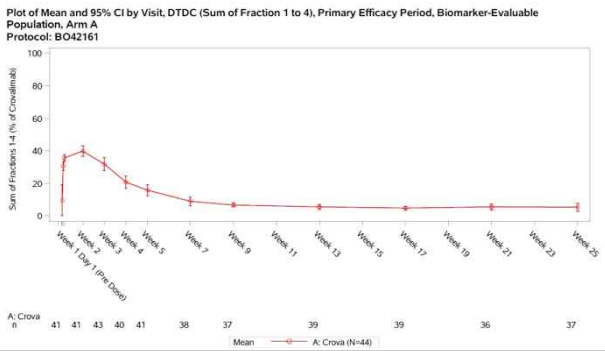


Figure 35 평균 **DTDC** (분획 **1-4** 종합) 및 방문별 **95% CI** (크로발리맙 유효성 기간, **B**군, 생체표지자-평가 가능한 모집단)

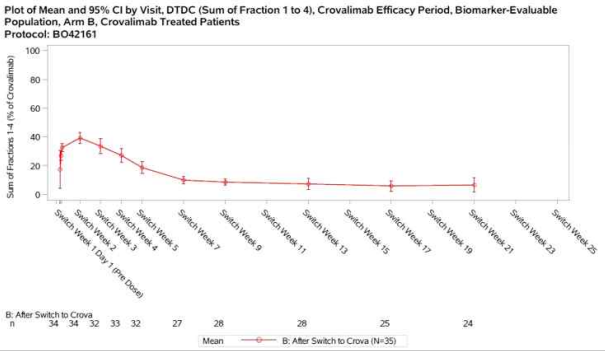
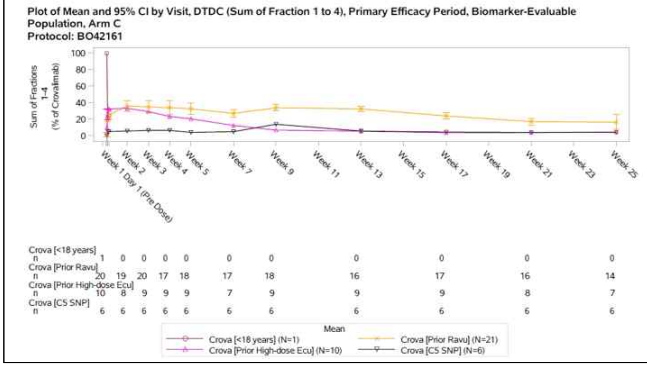


Figure 36 평균 **DTDC** (분획 **1-4** 종합) 및 방문별 **95% CI** (일차 유효성 기간, **C**군, 생체표지자-평가 가능한 모집단)



6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

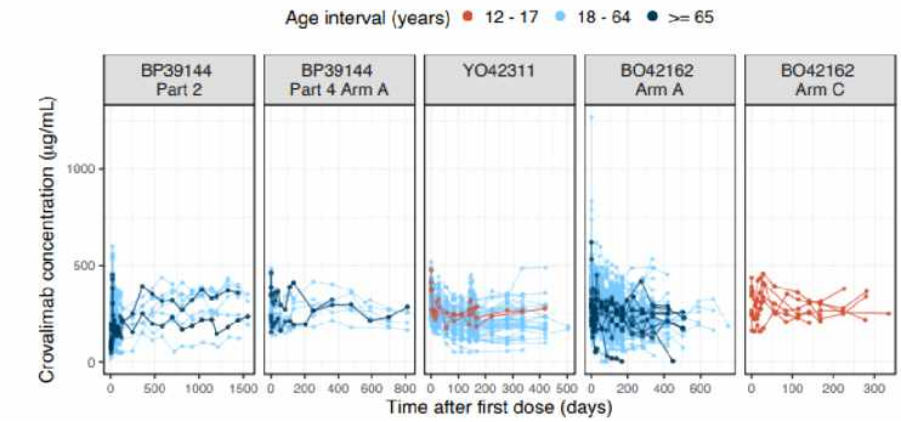
- 체중

체중은 크로발리맙 청소율 및 분포용적에 통계적으로 유의한 영향을 미치는 것으로 밝혀졌다. 따라서 권장 투여량 및 투여 요법에는 체중을 기반으로 한 두 단계 투여 요법을 포함되며, 체중의 영향을 보상하기 위해 체중이 ≥ 100 kg인 환자는 체중이 < 100 kg인 환자와 비교하여 더 높은 IV 및 유지 SC를 투여받아 체중의 영향을 보상한다. 이는 통합 집단 PK 분석에서 이차 PK 매개변수 평가를 통해 적절하다는 것이 확인되었다.

- 연령

연령은 Ka와 음의 상관 관계가 있음이 밝혀졌다. 그러나 18세에서 64세 사이의 환자와 비교 시 청소년 및 고령 환자 간 농도-시간 프로파일 차이는 없었다. 집단 PK 모델을 사용하여 수행된 시뮬레이션에서 소아 환자를 포함한 연령군 간 최저 농도가 유사한 것으로 나타났다. 이를 기반으로 ≥ 12세 및 < 18세 (체중≥ 40 kg) 또는 > 65세 환자(체중≥ 40 kg)에 대한 용량 조절은 필요하지 않다.

Figure 52 코호트별로 계층화 및 연령 범주별 색상 표시한 치료 미경험 환자의 첫 투여 이후 시간에 따른 개별 관찰된 혈청 크로발리맙 농도



- 인종

인종(아시아인 대 비아시아인)은 집단 PK 분석에서 공변량으로 검정되었으나 통계적으로 유의미한 공변량으로 확인되지는 않았다.

- C5 다형성

크로발리맙 농도는 C5 다형성 환자 10명 중 9명의 환자에서 100 μg/mL 이상으로 유지되었다. C5 다형성 환자의 PK 프로파일은 나머지 시험 모집단과 유사했다(Figure 56 및 Figure 57). 이러한 환자들은 ADA와 동시에 노출 손실을 경험한 환자 1명을 제외하고 평가 기간 동안 일반적으로 최종 보체 활성 억제를 달성하여 유지했다.

다형성 환자 10명 중 5명에서 ADA가 발생했다. 이 5명 중 4명의 ADA 양성 환자의 PK 및 PD는 아무런 영향을 받지 않았지만, 환자 1명은 약리학적 활동을 상실했다.

전반적으로, C5 다형성 환자의 PK 및 PD, 면역원성 프로파일은 일반 모집단과 유사하였고, 따라서 이러한 환자들을 위한 별도의 용량 조절이 필요하지 않다

- 간 및 신장애

간 및 신장애는 일반적으로 치료용 단백질 노출에 유의미한 영향을 줄 것으로 예측되지 않기 때문에, 간 및 신장애 환자를 대상으로 한 전문적 시험은 없다. 그러나 간 및 신장애가 크로발리맙 청소율에 미치는 영향은 각각 ALT 및 크레아티닌 청소율 (CLCR)을 사용하여 집단 PK 분석의 일환으로 평가되었다. 관찰된 범위 (최소, 최대)는 ALT의 경우 3.00 IU/L-246 IU/L, CLCR의 경우 25.8 mL/분-340 mL/분이었다. 전반적으로 시험에 걸쳐, 46명의 경증 간 장애 환자(ALT에 기반) 및 1명의 중증 간 장애 환자, 각각 62명 및 38명, 4명의 경증, 중등증, 중증 신장애 환자(CLCR에 기반)가 등록했다.

집단 PK 분석을 기반으로 크로발리맙 청소율에 간 및 신장애는 통계적으로 유의미한 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 따라서 경증 간 장애 또는 경증 및 중등증, 중증 신장애 환자를 위한 용량 조절은 필요하지 않다. 그러나 크로발리맙 노출에 중등증 및 중증 신장애가 미치는 영향은 자료의 부족으로 알려지지 않았다.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 약물-약물 상호작용

약물-약물 상호작용 (DDI) 전용 시험은 수행되지 않았다. 그러나 IgG의 제거 경로는 저분자와 다르기 때문에, 크로발리맙은 다른 약물과의 PK 상호작용을 통해 대사 사이토크롬 P450(CYP450) 효소를 간섭할 것으로 예상되지 않는다. 크로발리맙은 인테페론/사이토카인 수치를 조절하여 CYP450 발현을 초래할 것으로 예상되지 않는다.

- 약물-표적-약물 복합체(DTDC)

크로발리맙 및 다른 C5 억제제(에쿨리주맙 또는 라불리주맙)는 서로 다른 C5 상의 에피토프에 결합한다. 임상 시험에서 DTDC는 에쿨리주맙에서 및 라불리주맙에서 크로발리맙으로 전환하는 환자 모두에서 관찰되었다. 집단 PK 분석에서 전환 환자에서의 DTDC 형성으로 인한 일시적 청소율 증가는 시간에 따라 기하급수적으로 감소하는 추가 시간 변동 청소율로 설명되었다. 전환 및 치료 미경험 환자의 노출 차이는 임상적으로 유의미하지 않았다.

에쿨리주맙으로부터 전환하는 환자에서 시간에 따른 DTDC 프로파일은 큰 DTDC(분획 1~4,)가 8주 이내에 제거되는 것을 보여주었다. 반면, 라불리주맙으로부터 전환하는 환자에서 분획 1~4는 더 오랜 기간 (약 24주) 동안 지속되었는데, 이는 라불리주맙의 반감기가 에쿨리주맙에 비해 긴 것으로 설명될 수 있다.

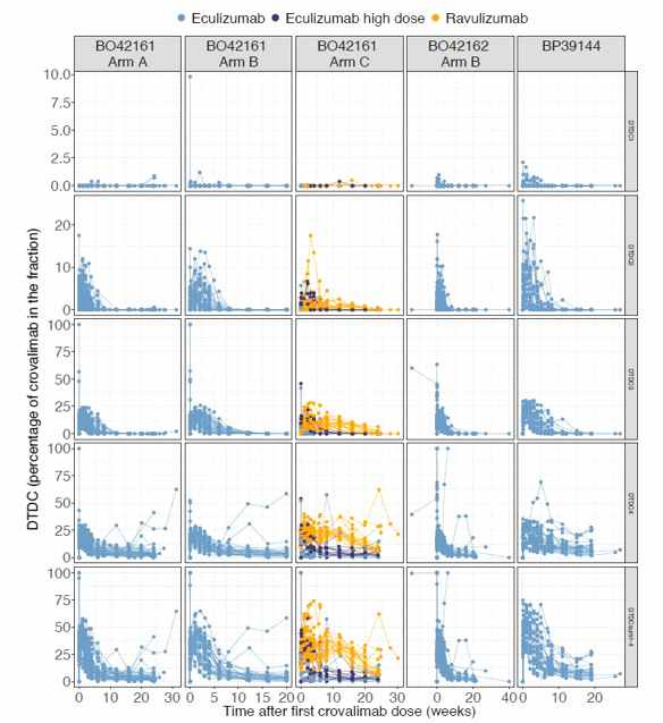
에쿨리주맙 또는 라불리주맙으로부터 전환하는 환자의 크로발리맙 농도 프로파일에 대해 DTDC의 임상적으로 유의미한 영향은 관찰되지 않았다. 집단 PK 분석은 전환 환자에서 DTDC 형성으로 인해 일시적 CL 증가가 있음을 보여주었으며, CL는 12주 투여 후 약 11.4% 감소했다. 청소율에 대한 DTDC의 일시적 영향에도 불구하고, 대표적 PNH 환자 모집단 시뮬레이션(연령, 체중, ADA 포함)에 따르면, 치료 미경험 환자의 92.8% 및 전환 환자의 91.4%가 크로발리맙 투여의 전체 시간 경과 동안 100 μg/mL 역치를 초과하는 크로발리맙 농도를 보일 것으로 예상되었다(즉, 치료 미경험 환자의 92.8% 및 전환 환자의 91.4%). 따라서, 전환 환자에서 용량 조정이 필요하지 않다.

면역원성 프로파일은 라불리주맙 또는 에쿨리주맙 고용량으로부터 전환하는 환자와 에쿨리주맙 승인 용량으로부터 전환하는 환자 간에 일치하는 것으로 보인다. 공변량 분석에서 라불리주맙, 에쿨리주맙 고용량, 에쿨리주맙 승인 용량 전환 환자 간에 CL 차이가 확인되지 않았다.

DTDC는 제3형 과민증(T3H) 반응을 유발할 수 있기 때문에 안전성에 영향을 미칠 수 있다. 첫 달에 관

찰된 분획 4의 최대 DTDC(즉, 분획 대 크로발리맙의 최대 백분율) 및 T3H 반응 발생 간에 통계적으로 유의한 관계(pvalue = 0.00425)가 확인되었다.

Figure 60 Study BO42161 및 BO42162, BP39144의 각 분획에 대한 개별 DTDC



DTDC = drug-target-drug complex.
Note: DTDC1: Fraction 1; DTDC2: Fraction 2; DTDC3: Fraction 3; DTDC4: Fraction 4; DTDCsum1-4: sum of Fractions 1 to 4.

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

임상 제1/2상 시험 BP39144(2021년 11월 1일자의 CCOD까지) 및 임상 제3상 시험 BO42162와 BO42161(두 시험 모두 2022년 11월 16일자의 CCOD까지), 시험 YO42311(2022년 8월 10일자의 CCOD까지)의 HV(n = 9) 및 치료 미경험 환자(n = 210), 전환 환자(n = 211)로부터 수집한 이용 가능한 자료를 통합하여 이 요약에 보고된 최종 집단 PK 모델(Report 1119748)을 얻기 위해 레거시 집단 PK 모델을 업데이트했다.

집단 PK 분석에 사용된 자료에는 9명의 HV 및 210명의 치료 미경험 환자 및 211명의 PNH 전환 환자에서 측정된 6115개의 혈청 농도가 포함되었다.

크로발리맙 PK 프로파일은 1차 제거 및 1차 흡수를 포함하는 2구획 개방 모델로 가장 잘 기술되었다. 크로발리맙 PK는 일차 제거 및 일차 흡수를 가진 이차 모델로 잘 설명되었다. 전환 환자에서 관찰된 DTDC 형성으로 인한 일시적인 청소율 증가를 설명하기 위해 다음과 같은 방정식에 따라, 시간에 따라 지수적으로 감소하는 추가적인 시간 변동 청소율(CLs)이 추가되었다:

$$CL_{TOTAL} = CL + CL_s \times \exp(-K_d \times Time)$$

여기서 CL은 C5 선형 청소율이고(C5 억제제가 없는 경우), CLs 은 시간에 따라 변하는 청소율이며, Kd는 지수 감소 상수이다.

최종 모델에 관한 매개변수 추정은 Table 10에 표시되었다. t1/2 추정치는 53.1일(90% CI:

47.7-58.6일)이었다.

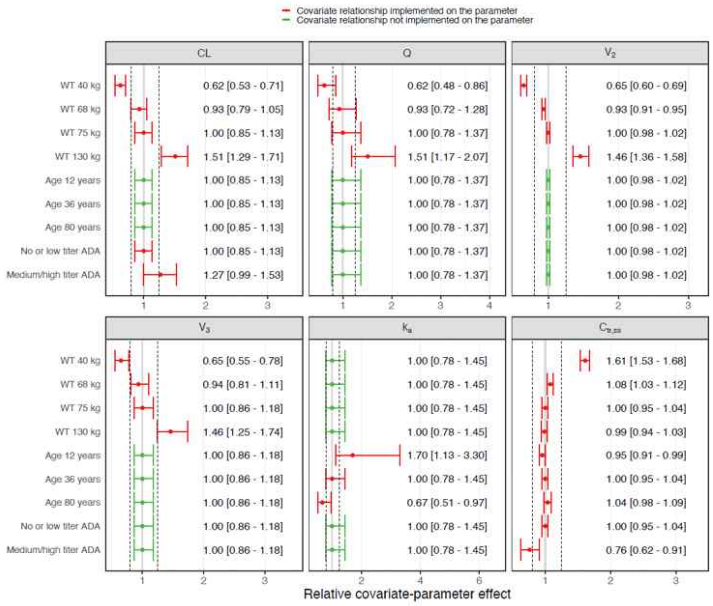
Table 10 최종 크로발리맙 집단 PK 모델의 매개변수 추정치

		Final Model			
Run		59			
OFV		51794.6			
Condition number		370.5			
	Unit	Value	RSE (%)	SHR (%)	CI 90%
Structural parameters					
CL	(L/day)	0.0791	6.70		0.0678□0.0872
CL_s	(L/day)	0.0341	17.6		0.0229□0.0422
K_d	(1/day)	0.0144	20.6		0.00865□0.0195
V_2	(L)	3.23	1.30		3.16□3.29
Q	(L/day)	0.168	12.4		0.138□0.221
V_3	(L)	2.32	7.17		2.02□2.67
k_a	(1/day)	0.126	13.0		0.105□0.176
F	(□)	0.830	7.72		0.696□0.920
Covariate relations					
WT on CL and Q	(□)	0.750	(FIX)		
WT on V_2 and V_3	(□)	0.684	8.07		0.599□0.781
ADA on CL	(□)	0.247	33.5		0.0999□0.443
Age on k_a	(□)	-0.459	26.5		-0.788 □ -0.281
Inter-individual variability					
IIV CL	(CV)	0.206	8.05	29.7	0.183□0.284
IIV V_2	(CV)	0.224	5.07	7.52	0.205□0.243
IIV k_a	(CV)	0.383	28.0	51.0	0.186□0.758
IIV F	(CV)	1.16	26.0	33.4	0.494□1.70
IIV V_3	(CV)	0.706	8.70	19.2	0.596□0.791
IIV Q	(CV)	0.584	16.6	34.7	0.339□0.765
Residual error					
Proportional RUV	(CV)	0.113	3.92	10.1	0.105□0.122
Additive RUV rich sampling	(SD)	1.01	23.4		0.259□1.41
Additive RUV sparse sampling	(SD)	14.4	10.9		11.7□17.0
IIV additive RUV	(CV)	0.787	11.4	43.5	0.640□0.950

참조 대상자 (75 kg, 36세, ADA 가 없거나 ADA역가 ≥ 104)과 비교 시 PK 매개변수(CL 및 V2, V3, Ka, Q) 및 Ctrough,ss에 대한 체중(40 및 130 kg)및 연령(12 및 80세), ADA 역가 <104의 극단값의 영향을 보여주는 숲 도표는 Figure 41에 제시되었다.

체중 및 연령, ADA의 영향을 보조한 이후, PK 매개변수에 통계적으로 유의미한 영향을 미치는 다른 공변량은 발견되지 않았다.

Figure 41 공변량이 크로발리맙 PK 매개변수 **CL** 및 **Q, V_2, V_3, K_a, $C_{trough,ss}$** 에 미치는 영향을 보여주는 숲 도표



ADA = anti-drug antibody; CI = confidence interval; CL = clearance; $C_{trough,ss}$ = trough concentration at steady state; K_a = first-order absorption rate constant; PK = pharmacokinetic; Q = inter-compartmental clearance; V_2 = central volume of distribution; V_3 = peripheral volume of distribution; WT = body weight.

흡수

흡수 속도 상수(Ka)는 0.126 일-1(90% CI: 0.105~0.176 일- 1로 추정되었다. SC 생체이용률(F)은 83.0%(90% CI: 69.6%~92.0%)로 추정되었다.

분포

중심 분포용적 및 말초 분포용적 (V2 및 V3)은 각각 3.23 L(90% CI: 3.163.29 L) 및 2.32 L(90% CI: 2.022.67 L)로 추정되었다. 구획 간 청소율 (Q)은 0.168 L/day(90% CI: 0.138~0.221 L/day)로 추정되었다. 적은 분포용적은 크로발리맙이 주로 혈장 및/또는 혈관이 많은 조직에 분포될 가능성을 시사한다.

배설

크로발리맙의 대사는 직접 조사되지 않았다. 크로발리맙의 경우, IgGs는 주로 리소좀 단백질 가수 분해에 의해 대사되며, 그 이후 아미노산은 체내에서 제거되거나 재사용되는 것으로 가정된다.
청소율(CL)은 0.0791 L/day (90% CI: 0.06780.0872 L/day)로 추정되었으며, t1/2 는 53.1일 (90% CI: 47.758.6 일)로 추정되었다. 긴 반감기는 크로발리맙의 재사용 특성과 일관된다.

용량 비례성

집단 PK 분석 결과는 조사된 용량의 범위 내에서 용량 비례성을 뒷받침한다. 또한 크로발리맙의 선형 PK는 조사된 용량에서의 표적 매개 약물 분포를 시사하지 않았다.

항정사태에서의 약동학 프로파일

항정상태에서, 치료 미경험 환자와 전환 PNH 환자 간 PK 프로필은 유사했다.

용법용량의 타당성

권장 투여 요법에서, 대표적 치료 미경험(Figure 62) 및 전환(Figure 63) PNH 환자 모집단 시뮬레이션(연령, 체중, ADA 포함)에 따르면, 치료 미경험 환자의 92.8% 및 전환 환자의 91.4%가 크로발리맙 투여의 전체 시간 경과 동안 100 μg/mL 역치를 초과하는 크로발리맙 농도를 보일 것으로 예상되었다.

민족, C5 다형성, 라불리주맙 또는 에쿨리주맙 고용량 전환 환자, 간장애 및 신장애 등 다른 내재적 요인을 조사했을 때 용량 조정 필요성이 확인되지 않았다.

결론적으로, 체중 ≥ 40 kg의 치료 미경험 및 전환 PNH 환자 모두에 대해 권장된 체중 기반 2단계 용량 접근법의 적절성이 확인되었다. 다른 내재적 요인과 관련하여 용량 조정은 필요하지 않았다.

Figure 62 권장 투여 용량을 투여받은 대표적 치료 미경험 **PNH** 환자의 시뮬레이션된 농도-시간 프로파일

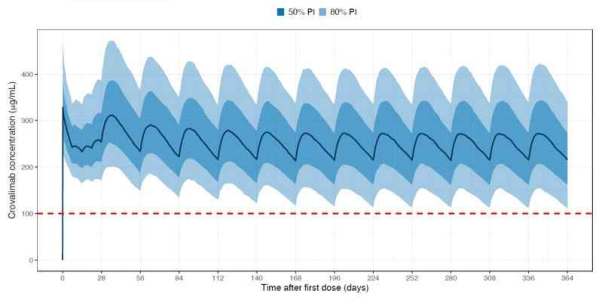
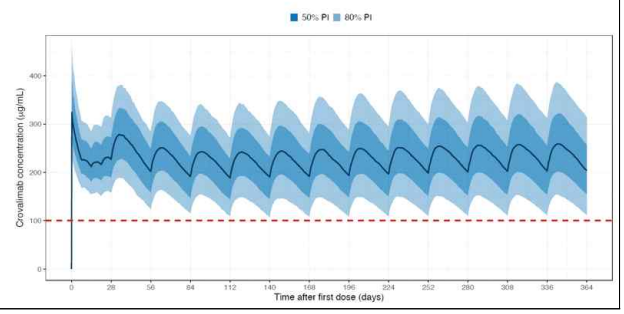


Figure 63 권장 투여 용량을 투여받은 대표적 **PNH** 전환 환자의 시뮬레이션된 농도-시간



6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

초기 IV 투여의 종료 시 낮은 CH50 수준(정량 측정 한계 [LOQ]와 근접한 수준 또는 미만)이 의미하는 최종 보체 활성 억제(생체 외 리포솜 면역측정법 [LIA], 이하 CH50이라고 함)가 즉시 달성되었으며, 의도된 용량 용법을 사용하였을 때 평가 기간 동안 일반적으로 유지되었다. 전환 환자에서는 CH50가 일반적으로 낮은 수준 (LOQ와 근접한 수준 또는 미만)으로 유지되었다. 시험에 걸쳐 치료적 노출 범위에서 치료 미경험 또는 전환 환자는 CH50 변동을 보였다 (최대 30 U/mL까지). 이러한 변동은 유효성 (젖산 탈수 효소[LDH]로 측정)에 영향을 미치지 않아 임상적으로 중요하지 않은 것으로 간주되었다.

- 의도한 투여 요법을 이용했을 때 치료 미경험 및 전환 환자 모두에서 최초 IV 투여 후 유리 C5 농도는 낮은 수치(제3상 시험에서 < 0.0001 g/L)로 감소했으며 전체 평가 기간에 걸쳐 대체로 지속되었으므로, 최종 보체 활성의 완전한 억제를 입증했다.
- 제3상 시험에 걸쳐 최종 보체 활성의 표지자들은 95% 이상의 환자에서 치료 기간 동안 완전한 최종 보체 활성 억제(CH50 < 30 U/mL 또는 유리 C5 < 0.0001 g/L 중 하나로 정의됨)가 유지되었다는 것을 나타냈다.

노출- 약력학 분석

관찰된 크로발리맙 농도와 보체 활성 표지자(CH50 및 유리 C5) 간의 관계를 조사하기 위해 PK/PD 그래프 분석이 수행되었다:

- 크로발리맙에 대한 PK 및 PD 자료는 최종 보체 활성(CH50) (Figure 42) 및 유리 C5(Figure 43)의 농도 의존적 억제를 보여주었다.

• 권장 투여 요법을 이용했을 때, 약 100 μg/mL보다 높은 크로발리맙 농도는 30 U/mL 미만의 수치로 완전한 최종 보체 활성 억제(CH50)를 초래했으며, 유리 C5 농도를 낮은 수치(제3상 시험에서 < 0.0001 g/L)로 감소시켰다. 참고로, ≥ 50 내지 < 100 μg/mL 노출을 보인 일부 환자에서도 최종 보체 활성의 완전한 억제가 달성되었다.

Figure 42 개별 관찰된 CH50 대 시간별 관찰된 크로발리맙 농도의 산점도

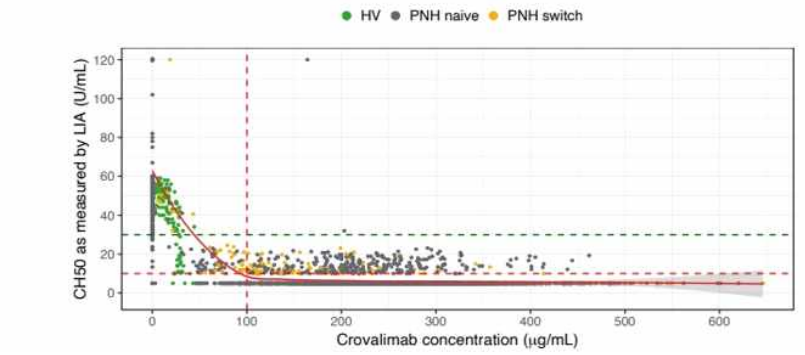
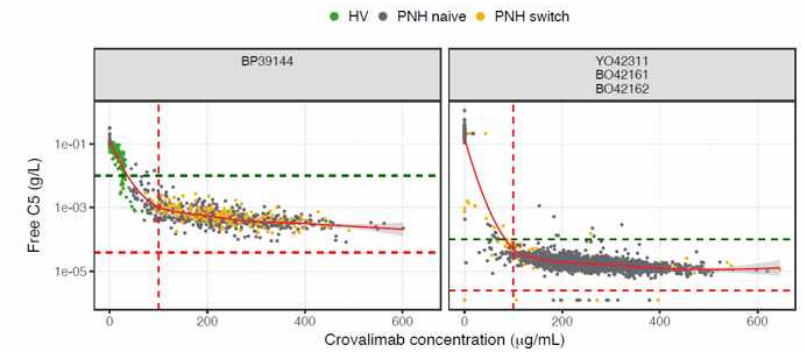


Figure 43 개별 관찰된 C5 대 시간별 관찰된 크로발리맙 농도의 산점도



노출-유효성 관계

• 치료 미경험 환자에서 보정 LDH는 크로발리맙 첫 번째 IV 약물 투여 후 빠르게 감소하여 약 3주 투여 내에 약 1.5 x ULN의 안정한 효과에 도달했다. 전환 환자에서 LDH 수치는 크로발리맙 투여 시작 후 안정하게 유지되었다.

• 그래프 탐색에 기반할 때, 항정상태에서 항정상태 크로발리맙 농도와 LDH 간에 관계가 확인되지 않았으며, 이는 약 100 μg/mL보다 높은 크로발리맙 농도에서 추가적인 LDH 감소가 예상되지 않음을 의미한다. 참고로, ≥ 50 내지 < 100 μg/mL 노출을 보인 일부 환자에서도 적절한 질병 조절(LDH로 측정)이 달성되었다.

노출-안전성 관계

집단 PK (popPK) 모델과 이상사례 (AE)발생으로부터 얻은 크로발리맙 노출 매개변수 간 노출-안전성 관계가 탐색되었다:

• 높은 크로발리맙 노출에서 이상사례 (3등급 이상의 SAE 및 AESI, AE 및 감염) 발생에 대한 증거는 관찰되지 않았다.

• 농도-QT(C-QT) 관계 분석은 보정한 QT 간격(베이스라인 QTcF [ΔQTcF] 및 베이스라인 QTcB부터 변화 [ΔQTcB])의 베이스라인 대비 변화에 있어 농도 의존적 증가에 대한 증거가 관찰되지 않았다.

면역원성

• 제3상 시험 전반에서 모든 크로발리맙 투여 환자에 걸쳐, 투여 후 발생 ADA 발생률은 치료 미경험 및 전환 PNH 환자에서 각각 31.4%(60/191명) 및 23.4%(43/184명)였다. 총 크로발리맙 모집단에서 베이스라인 후 첫 번째 ADA 발생까지 시간 중앙값은 12.4주(범위: 1.1~59.9주)였다. 임상 마감일 (CCOD) 시점에서 ADA-양성 PNH 환자 하위군에서 중화 항체 (nAbs)가 분석되었고, 이 중 nAbs는 2명의 환자에서 검출되었다. 핵심 시험 BO42162에서, 투여 후 발생 ADA의 발생률은 치료 미경험 PNH 환자(A군) 및 전환 PNH 환자(B군 전환)에서 각각 30.0% 및 34.3%였다. 베이스라인 후 첫 번째 ADA 발생까지 시간의 중앙값은 치료 미경험 환자 및 전환 환자에서 각각 12.4주(범위: 1.1~48.1주) 및 13.4주(범위: 2.1~36.3주)였다.

• 시험 전반에서, ADA 양성 환자의 시간에 따른 농도 중앙값은 ADA 음성 환자에 비해 약간 낮았다. 이러한 영향에도 불구하고 80%가 넘는 ADA 양성 환자가 100 μg/mL (완전한 최종 보체 활성 억제를 위한 역치)보다 높은 농도를 유지했다.

• ADA 존재는 대부분의 치료 미경험 및 전환 환자에서 PK, PD, 유효성(LDH 기반)에 대한 임상적으로 유의미한 영향과 관련이 없었다. 그러나 ADA-양성 환자의 11명(11/385, 2.9%)이 약리 활성 소실 (CH50 또는 유리 C5 기반)을 보였고, 이는 임상 반응에 다양한 영향을 미쳤다 (보정 LDH 기반).

• 전반적 안전성 프로파일은 ADA 양성 환자와 ADA 음성 환자 간에 대체로 일치했다. 크로발리맙의 안전성 프로파일에 대한 ADA 상태의 임상적 영향에 대한 증거는 없었다. 진행 중인 PNH 시험과 더불어 다른 적응증에 대한 임상시험에서 면역원성을 계속해서 평가할 것이다.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

PNH에 대한 크로발리맙 임상 개발 프로그램은 대규모 무작위배정 핵심 제3상 시험 BO42162(COMMODORE 2)과 함께 보조 제3상 시험 YO42311(COMMODORE 3) 및 BO42161(COMMODORE 1) 그리고 보조 제1/2상 시험 BP39144(COMPOSER)에 근거한다.

단계	시험 (번호/저널명)	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
3상	BO42162(COMMODORE 2)	무작위배정, 활성대조, 공개 시험	이전에 보체 억제 치료를 받은적이 없는 PNH 환자 A군: 크로발리맙 135명 B군: 에쿨리주맙 69명 C군: 크로발리맙 (18세이하 환자) 6명	- 크로발리맙(신청 용법용량과 동일) - 에쿨리주맙.	24주 (이후 연장치료 가능)	일차평가변수 : 25주까지의 용혈 조절(LDH≤1.5×ULN) 및 수혈회피	- 크로발리맙과 에쿨리주맙 군에서 용혈 조절을 달성한 환자 비율은 각각 79.27%, 78.96%였으며., 수혈회피를 달성한 환자 비율은 65.7%, 68.1%였음. 공동 유효성 평가변수 모두에서 크로발리맙이 에쿨리주맙보다 비열등함을 확인하였음. - 크로발리맙과 에쿨리주맙의 안전성 프로파일은 유사하였음. Type III 과민반응은 C5 억제제 간 전환 환자에서 예상되었으며, Arm B 전환 환자에서만 관찰되었음. 전반적으로 크로발리맙은 치료

단계	시험 (번호/저널명)	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
							경험 없는 PNH 환자 및 에쿨리주맙에서 크로발리맙으로 전환한 PNH 환자 모두에서 내약성이 있었음.
3상	BO42161(COMMODORE 1)	무작위배정, 활성대조, 공개	최근 보체 억제 치료를 받은 PNH 환자 A군: 크로발리맙 45명 B군: 에쿨리주맙 44명 C군: 크로발리맙 (선정기준 참고) 19명	- 크로발리맙(신청 용법용량과 동일)	24주 (이후 연장 치료 가능)	일차평가변수: 안전성	- 크로발리맙과 에쿨리주맙의 안전성 프로파일은 유사하였으며, 에쿨리주맙에서 크로발리맙으로 전환한 환자에서 내약성이 있었음. - 탐색적 유효성 평가 결과, 크로발리맙과 에쿨리주맙은 용혈조절 및 수혈 회피, 돌발 출혈에서 유사하였음.
3상	YO42311(COMMODORE 3)	단일군 * 중국에서만 실시	이전에 보체 억제 치료를 받은적이 없는 12세 이상/40kg 이상 PNH 환자 - 51명	- 크로발리맙(신청 용법용량과 동일)	24주 (이후 연장 치료 가능)	일차평가변수 : 25주까지의 TA (수혈회피) 및 용혈 조절(LDH≤ 1.5× ULN)	- 25주까지 용혈 조절(LDH ≤1.5× ULN)을 달성한 환자 비율은 78.7%였으며, 스크리닝 전 24주동안과 비교시 베이스라인에서 25주까지의 수혈회피 비율의 차이는 51.0% 였음. - 크로발리맙은 PNH 환자에서 내약성이 있었음.
1/2상	BP39144 (COMPOSER)	파트2: 반복투여, 용량증량 파트3, 파트4 : 반복투여	파트2(미치료 환자 10명): 반복투여, 환자내 용량증량 파트3(에쿨리주맙에서 전환하는 환자 19명): 반복투여 파트4: - A군(8명): 미치료 환자 - B군(7명): 에쿨리주맙에서 전환하는 환자	파트2: 375mg, 500mg, 1000mg IV투여 후 매주 160mg SC투여 파트3: 1000mg IV투여 후 QW(170mg), Q2W(340mg) 또는 Q4W(680mg) 파트4: 1000mg IV투여 후 340mg을 2, 8, 15, 22일에 340mg SC투여, 이후 680mg을 Q4W로 SC투여	20주	일차평가변수: 안전성	- 크로발리맙은 내약성이 있었음. - 치료경험 없는 환자에서 크로발리맙은 질병 조절을 개선하였으며, 전환환자에서는 질병조절이 유지되었음

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[BO42162]

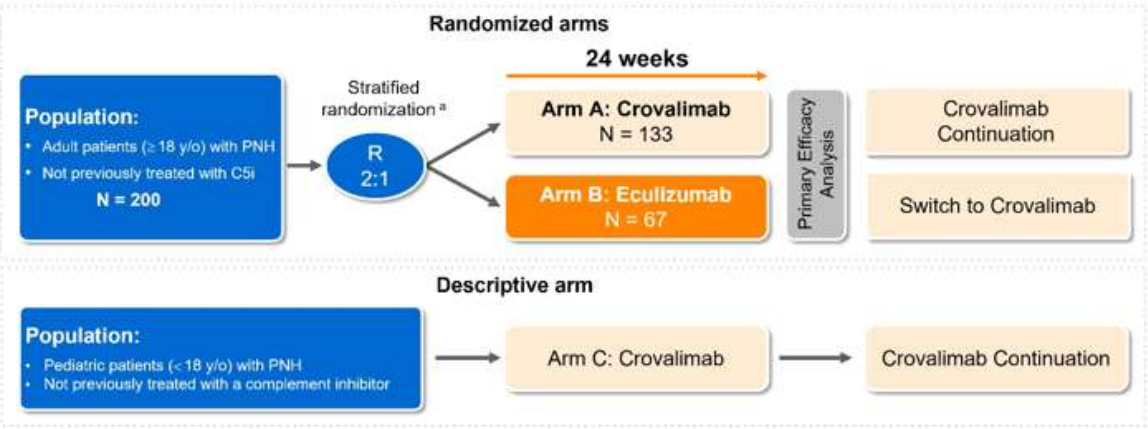
1) 임상시험 설계

(1) 시험명

발작성 야간 혈색소뇨증(PNH)이 있고 이전에 보체 억제제 요법을 받지 않은 시험대상자에서 에쿨리주맙 대비 크로발리맙의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 제3상, 무작위배정, 공개라벨, 활성 대조, 다기관 임상시험

(2) 시험방법

Figure 1 Study BO42162 전체 시험 설계



Study BO42162는 이전에 보체 억제제 요법으로 치료를 받은 적이 없는 PNH 환자를 대상으로 크로발리맙의 유효성 및 안전성을 에쿨리주맙과 비교하여 평가하도록 설계되었다. 시험은 두 파트로 나뉘었다: 무작위배정군(A군 및 B군)은 성인 환자(< 18세)로 이루어졌고 기술적(descriptive) 비무작위배정군(C군)은 소아 환자(< 18세)로 이루어졌다. 총 약 200명의 PNH 환자가 A군과 B군에 무작위배정되어(1:2 비) 각각 크로발리맙 또는 에쿨리주맙을 최소 24주 동안(일차 투여 기간) 투여받도록 계획되었다.

무작위배정은 무작위배정 전 가장 최근 LHD 값 (≥ 2 에서 ≤ 4 x ULN, > 4 x ULN) 및 무작위배정 전 6개월 이내 pRBC 수혈 이력(0, > 0 ~ ≤ 6, > 6 단위)에 기반하여 층화되었다.

최소 24주의 크로발리맙/에쿨리주맙 투여를 완료한 후, A군 및 B군 환자들에게 크로발리맙 연장 기간에서 크로발리맙을 계속할/크로발리맙으로 전환할 기회가 주어졌다.

* 크로발리맙 용법용량

Body Weight	Crovalimab Loading Doses (Weeks 1-4)	Crovalimab Maintenance Doses (Week 5 and Q4W thereafter)
≥ 40 kg to < 100 kg	Week 1 Day 1: 1000 mg IV Day 2: 340 mg SC Weeks 2, 3 and 4 340 mg SC QW	680 mg SC
≥ 100 kg	Week 1 Day 1: 1500 mg IV Day 2: 340 mg SC Weeks 2, 3 and 4 340 mg SC QW	1020 mg SC

2) 등록된 환자군 정보

(1) 대상자 수

- 총 204명이 무작위배정되었다(크로발리맙군 135명, 에쿨리주맙군 69명).

(2) 선정 기준

- 시험대상자 동의서에 서명
- 시험대상자 동의서 서명 시 연령 ≥만 18세
- 스크리닝에서 체중 ≥40kg
- 모든 시험 방문 및 절차를 준수할 의향 및 능력 있음

- 무작위배정 전 6개월 이내에 과립구 또는 단핵구 클론 크기가 10%인 WBC의 고감도 흐름세포측정 평가에 의해 확인된 PNH 진단의 문서화
- 스크리닝에서 LDH 수치가 ≥2 × ULN(현지 평가에 따름)
- 스크리닝 전 3개월 이내에 다음의 PNH 관련 징후 또는 증상이 하나 이상 존재함. 즉 피로, 혈색소뇨증, 복통, 숨참(호흡 곤란), 빈혈(헤모글로빈 ≥10g/dL), 주요 혈관 이상반응(혈전증 포함), 연하곤란 또는 발기장애의 병력, 또는 PNH로 인한 pRBC 수혈의 이력
- 시험 요법 시작 전 < 3년 이내에 수막염균 혈청형 A, C, W 및 Y에 대한 예방접종을 받음. 혈청형 B에 대한 예방접종은 보체 결핍이 있는 시험대상자에 적용 가능한 최신 현지 지침 또는 SOC에 따라 실시해야 한다. 이전에 예방접종을 받지 않았거나 예방접종 상태가 더 이상 최신이 아닌 경우, 첫 시험약 투여 후 1주 이내에 예방접종을 완료해야 한다. 혈청형 A, C, W, Y 및 B에 대한 예방접종을 통한 예방접종의 최신 상태는 보체 결핍이 있는 시험대상자에 적용 가능한 현지 지침 또는 SOC에 따라 시험 전반에 걸쳐 유지되어야 한다. 수막염균에 대한 명확한 현지 지침이 없는 경우, 2020년도 예방접종자문위원회 지침을 사용할 것을 권장한다.

  시험 요법 개시 전 또는 시험 요법 시작 후 < 2주 이내에 예방접종이 완료되는 경우, 첫 시험약 투여부터 예방접종 완료 후 최소 2주 동안 계속 또는 보체 결핍이 있는 시험대상자에 적용 가능한 현지 SOC에 따라(둘 중 더 긴 기간 동안) 적절한 항생제 예방요법을 지속해야 한다. 스크리닝 중에 예방접종을 받았으며 예방적 항생제를 투여하지 말아야 하는 경우에는 시험약의 첫 번째 투여 전 최소 2주 시점에 예방접종을 실시해야 한다. 수막염균에 대한 예방접종을 거부하는 시험대상자는 본 시험에 적합하지 않다.
- 국가별 예방접종 권고사항(예: 예방접종자문위원회 지침)에 따라 헤모필루스 인플루엔자 B형 및 폐렴연쇄구균에 대한 예방접종을 받음. 이전에 예방접종을 받지 않았거나 예방접종 상태가 더 이상 최신이 아닌 경우, 첫 시험약 투여 후 1주 이내에 예방접종을 완료해야 한다. 시험 요법 개시 전 또는 시험 요법 시작 후 < 2주에 예방접종이 완료되는 경우, 첫 시험약 투여부터 예방접종 완료 후 최소 2주 동안 계속 또는 현지 SOC에 따라(둘 중 더 긴 기간 동안) 적절한 항생제 예방요법을 지속해야 한다. 스크리닝 중에 예방접종을 받았으며 예방적 항생제를 투여하지 말아야 하는 경우에는 등록 전 최소 2주 시점에 예방접종을 실시해야 한다. 헤모필루스 인플루엔자 B형 및 폐렴연쇄구균에 대한 예방접종(권장되는 경우)을 거부하는 시험대상자는 본 시험에 적합하지 않다.
- SARS-CoV-2에 대해 현지에서 승인된 백신으로 예방접종을 (부분적으로 또는 전부) 받은 시험대상자는 접종하고 3일 이상 후에 임상시험 무작위배정/등록에 적합하다. SARS-CoV-2에 대해 예방접종을 받지 않은 시험대상자 또한 임상시험 참여에 적합하다.
- 실험실 검사 7일 이내에 수혈 지원 없이 스크리닝에서 혈소판 수 ≥ 30,000/mm3.
- 스크리닝에서 ANC > 500/μl
- 실험실 검사 14일 이내에 단기 작용 과립구 집락자극인자(G-CSFs)를 투여해서는 안 된다.
- 실험실 검사 28일 이내에 장기 작용 G-CSFs를 투여해서는 안 된다.
- 다른 요법(예: 면역억제제, 코르티코스테로이드, 철분 보충제, 항응고제, 적혈구 생성 자극제)을 받는 시험대상자의 경우: 첫 시험약 투여 전 ≥28일 동안 안정적인 용량
- 스크리닝 시점에 ALT ≤3 × ULN을 포함한 적절한 간 기능, 간경변과 일치하는 임상적 징후 또는 알려진 실험실/방사선학적 증거가 없음

- 적절한 신장 기능. 혈청 크레아티닌 ≤2.5 × ULN 및 Cockcroft-Gault 공식에 따른 크레아티닌 청소율
- 가임 여성 시험대상자의 경우, 아래에 정의된 바와 같이 금욕을 유지(이성과의 성관계를 절제)하거나 또는 피임법을 사용하는 데 동의함

(3) 제외기준

- 등록 전 헤모글로빈 수치가 ≤ 7g/dL, 또는 등록 전 헤모글로빈 수치가 > 7 g/dL 및 ≤ 9g/dL이며 협심증, 실신, 어지러움, 착란, 중증 또는 악화된 숨참, 중증 또는 악화된 피로, 뇌졸중, 일과성 허혈 발작 또는 새로 발생하거나 악화된 심부전을 포함한 빈혈의 동시 징후 및 증상이 있음.

- 무작위배정/등록 전, 시험약 투여의 제1주 제1일 전 5일 이내에(즉, 제－4일~제1일) 헤모글로빈을 측정해야 한다. 해당 시점에 시험대상자가 적합성 기준을 충족하지 않을 경우, 헤모글로빈 적합성 역치를 충족할 수 있도록 해당 시험대상자에게 pRBCs로 수혈을 실시할 수 있다. 해당 시험대상자는 무작위배정/등록 전 적합성을 확인하기 위해 수혈 후 헤모글로빈 측정을 통해 재평가를 받아야 한다. 더 편리하고 현지 규정에 부합하는 경우, 스크리닝 헤모글로빈 측정은 시험기관이 아닌 병원이나 실험실에서 수행할 수 있다.

- 현재 또는 이전의 보체 억제제를 사용한 요법을 받음
- 동종 골수 이식 이력
- 스크리닝 전 6개월 이내에 그리고 첫 시험약 투여까지 수막염균 감염의 병력
- 알려진 또는 의심되는 면역 결핍(예: 잦은 재발 감염의 병력)
- 알려진 또는 의심되는 유전성 보체 결핍

(4) 베이스라인 특성

총 210명의 환자가 등록되었다. 총 204명의 환자가 2:1 비율로 크로발리맙 (A군)에 135명, 에쿨리주맙 (B군)에 69명으로 무작위배정되었다. 기술적 C군에는 6명의 소아 환자가 포함되었다. 크로발리맙에 무작위배정된 환자 135명 중 129명 (95.6%)이 24주의 일차 투여 기간을 완료했고 크로발리맙 연장 기간 동안 계속해서 크로발리맙을 투여받았다; 6명의 환자가 24주를 완료하기 전에 투여를 중단했다. 이 환자들 중 127명은 CCOD(임상마감일)까지 계속해서 크로발리맙을 투여받았다; 2명의 환자는 크로발리맙 연장 기간 동안 시험약을 중단했고 안전성 추적관찰에 참여했다. 에쿨리주맙 무작위배정 환자 69명 중 68명 (98.6%)이 24주의 일차 투여 기간을 완료했고 크로발리맙 연장 기간 동안 크로발리맙 투여로 전환했다; 1명의 환자가 24주를 완료하기 전에 투여를 중단했다. 이 68명의 환자 중 65명은 CCOD까지 계속해서 크로발리맙 투여를 받았다.

베이스라인에서 연령 중앙값은 크로발리맙군에서 36세(범위: 18~75세)였고 에쿨리주맙군에서 38세(범위: 17~78세)였다. 대략 절반의 환자가 남성(크로발리맙: 57.0% 및 에쿨리주맙: 50.7%)이었다. 대부분의 환자가 아시아인(63.7% 및 73.9%) 또는 백인(33.3% 및 23.2%)이었다. 지역별로, 대부분의 환자가 일본을 제외한 아시아 태평양에서 등록되었고(61.5% 및 69.6%), 그 다음으로 유럽이 많았다(26.7% 및 17.4%).

무작위배정군에 등록된 치료 미경험 환자는 스크리닝 시 LDH가 ≥ 2 x ULN이어야 했다. 베이스라인에서 평균 LDH 값은 크로발리맙군(7.6 x ULN, SD: 3.38) 및 에쿨리주맙군(7.8 x ULN, SD: 3.54)에서 유사한 것으로 관찰되었다. 스크리닝 전 12개월 내에 최소 1회 수혈을 받은 환자의 비율은 크로발리맙군 및 에쿨리주맙군에서 각각 77.4% 및 73.5%였으며, 수혈받은 pRBC 단위의 중앙값은 크로발리맙군에서 3.75단위(범위: 0.0~43.5단위) 및 에쿨리주맙군에서 3.00단위(0.0~41.0단위)였다. 문서화된 재생불량성 빈혈(크로

발리맙: 39.3% 및 에쿨리주맙: 37.7%) 또는 골수형성이상 증후군(4.4% 및 8.7%)이 있거나 시험 등록 전 언제든 주요 혈관 사례(15.6% 및 14.5%)가 있는 환자의 비율은 유사했다.

Table 11 Demographics And Baseline Characteristics (Randomized Population)

Summary of Demographics and Baseline Characteristics, Randomized Population
Protocol: BO42162

	B: Ecu (N=69)	A: Crova (N=135)
Age (years)		
n	69	135
Mean (SD)	41.9 (16.0)	40.5 (15.2)
Median	38.0	36.0
Min - Max	17 - 78	18 - 76
Age group (years)		
n	69	135
<18	2 (2.9%)	0
18 - 64	58 (84.1%)	122 (90.4%)
>=65	9 (13.0%)	13 (9.6%)
Sex		
n	69	135
Male	35 (50.7%)	77 (57.0%)
Female	34 (49.3%)	58 (43.0%)
Race		
n	69	135
Asian	51 (73.9%)	86 (63.7%)
White	16 (23.2%)	45 (33.3%)
Black or African American	1 (1.4%)	3 (2.2%)
American Indian or Alaska Native	0	0
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0
Unknown	1 (1.4%)	1 (0.7%)
Ethnicity		
n	69	135
Hispanic or Latino	6 (8.7%)	18 (13.3%)
Not Hispanic or Latino	61 (88.4%)	114 (84.4%)
Not Stated	2 (2.9%)	3 (2.2%)
Weight (kg) at Baseline		
n	69	135
Mean (SD)	67.13 (15.26)	68.32 (15.76)
Median	62.20	66.10
Min - Max	47.0 - 122.0	42.0 - 140.3
Weight (kg) category at Baseline		
n	69	135
< 40kg	0	0
>= 40kg - <100kg	66 (95.7%)	131 (97.0%)
>= 100kg	3 (4.3%)	4 (3.0%)

Table 12 Summary of PNH History (Randomized Population)

Summary of PNH History, Randomized Population
Protocol: BO42162

	B: Ecu (N=69)	A: Crova (N=135)
Age at PNH diagnosis (yr)		
n	69	135
Mean (SD)	37.41 (16.39)	35.81 (15.53)
Median	32.11	30.97
Min - Max	11.2 - 76.8	11.5 - 74.7
Time from PNH diagnosis to enrollment (yr)		
n	69	135
Mean (SD)	4.97 (5.91)	5.22 (7.42)
Median	2.93	2.56
Min - Max	0.0 - 31.0	0.0 - 48.5
History of PNH-relevant conditions prior to enrollment (n, %)		
History of aplastic anemia		
n	69	135
Yes	26 (37.7%)	53 (39.3%)
No	43 (62.3%)	82 (60.7%)
History of myelodysplastic syndrome		
n	69	135
Yes	6 (8.7%)	6 (4.4%)
No	63 (91.3%)	129 (95.6%)
History of renal impairment		
n	69	135
Yes	6 (8.7%)	11 (8.1%)
No	63 (91.3%)	124 (91.9%)
History of major vascular events		
n	69	135
Yes	10 (14.5%)	21 (15.6%)
No	59 (85.5%)	114 (84.4%)
History of pRBC transfusion within 12 months prior to screening		
Number of patients with pRBC transfusion		
n	68	133
Yes	50 (73.5%)	103 (77.4%)
No	18 (26.5%)	30 (22.6%)
Number of units of pRBC transfused		
n	67	132
Mean (SD)	6.63 (8.70)	6.47 (8.27)
Median	3.00	3.75
Min - Max	0.0 - 41.0	0.0 - 43.5
Number of units of pRBC transfused		
n	67	132
0	18 (26.9%)	30 (22.7%)
0> to <4	16 (23.9%)	36 (27.3%)
>=4 to <14	22 (32.8%)	47 (35.6%)
>=14	11 (16.4%)	19 (14.4%)
Hemoglobin value at Baseline (g/L)		
n	69	135
Mean (SD)	99.68 (87.86)	87.18 (14.06)
Median	87.00	85.00
Min - Max	58.0 - 810.0	63.0 - 135.0
Haptoglobin value at Baseline (g/L)		
n	42	85
Mean (SD)	0.050 (0.000)	0.050 (0.000)
Median	0.050	0.050
Min - Max	0.05 - 0.05	0.05 - 0.05
LDH Value at Baseline (U/L)*		
n	69	134
Mean (SD)	1817.50 (829.09)	1770.61 (790.02)
Median	1811.00	1638.00
Min - Max	475.5 - 4761.5	458.0 - 3804.0
LDH value at Baseline (xULN)*		
n	69	134
Mean (SD)	7.77 (3.54)	7.57 (3.38)
Median	7.74	7.00
Min - Max	2.0 - 20.3	2.0 - 16.3
LDH Level at Baseline		
n	69	134
<2xULN	0	1 (0.7%)
>=2-<=4xULN	10 (14.5%)	22 (16.4%)
>4xULN	59 (85.5%)	111 (82.8%)

3) 시험목적

일차 목적

본 시험의 일차 유효성 목적은 다음의 공동 일차 평가변수의 비열등성 평가에 기반하여 에쿨리주맙과 비교한 크로발리맙의 유효성을 평가하는 것이다.

• 베이스라인부터 제25주(투여 24주 후)까지 TA를 달성한 시험대상자의 비율

*TA는 농축 RBC(pRBC) 수혈을 받은 적이 없고 임상시험계획서에 명시된 지침에 따라 수혈을 받을 필요가 없는 시험대상자로 정의된다.

• 제5주부터 제25주까지 LDH 1.5이하 × ULN으로 측정한 용혈 조절이 있는 시험대상자의 비율(중앙 실험실에서 측정)

에쿨리주맙 대비 크로발리맙의 우월성은 비열등성이 먼저 입증된 경우에 한하여 평가될 것이다.

4) 평가변수

(1) 유효성 평가변수

공동 일차 유효성 평가변수

- 베이스라인부터 제25주(투여 24주 후)까지 TA를 달성한 시험대상자의 비율
  * TA는 농축 RBC(pRBC) 수혈을 받은 적이 없고 임상시험계획서에 명시된 지침에 따라 수혈을 받을 필요가 없는 시험대상자로 정의된다.
- 제5주부터 제25주까지 LDH ≤1.5 × ULN으로 측정한 용혈 조절이 있는 시험대상자의 비율(중앙 실험실에서 측정)

이차 유효성 평가변수

- 베이스라인부터 제25주까지 BTH가 있는 시험대상자의 비율
  * BTH는 요법 중 LDH가 ≤1.5 × ULN까지 먼저 감소한 후 ≥2 × ULN의 LDH 상승이 있는 상태에서 최소 하나의 새로 발생하거나 악화 중인 혈관 내 용혈의 증상 또는 징후(피로, 혈색소뇨증, 복통, 숨참[호흡 곤란], 빈혈[헤모글로빈 <10g/dL], 주요 혈관 이상반응[MAVE, 혈전증 포함], 연하곤란 또는 발기장애)로 정의된다.
- 베이스라인부터 제25주까지 헤모글로빈 안정화를 보인 시험대상자의 비율
  * 헤모글로빈 안정화는 수혈을 받지 않은 상황에서 베이스라인 대비 헤모글로빈 수치 ≥2g/dL 감소 회피로 정의된다.
- FACIT-피로도로 평가되는 베이스라인부터 제25주까지 피로의 평균 변화

탐색적 유효성 평가변수

- 제25주까지 시험대상자별 수혈받은 pRBC 단위(현지 동등량에 기반)의 총수
- 제5주부터 제25주까지 중앙 LDH ≤1 ULN인 시험대상자의 비율
- 베이스라인부터 첫 번째 중앙 LDH ≤1 × ULN까지의 시간
- 베이스라인부터 첫 번째 중앙 LDH ≤1.5 × ULN까지의 시간
- 베이스라인부터 제25주까지 중앙 LDH 수치의 백분율 변화량
- 수혈을 받지 않은 상황에서 9g/dL 미만의 후속 감소가 없으며 최소 10g/dL의 헤모글로빈 수치에 도달한 시험대상자의 비율
- 베이스라인부터 제25주까지 MAVE를 경험한 시험대상자의 비율
- 유럽 암 연구 및 치료 기구(EORTC) 삶의 질－핵심 30 문항(QLQ-C30)의 신체 기능, 역할 기능 및 전반적 건강 상태/삶의 질(QoL) 척도, 그리고 EORTC 문항 라이브러리의 특정 질병 관련 증상(복통, 두통, 호흡곤란, 연하곤란, 흉통 및 발기장애)에서 베이스라인부터 제25주까지 평균 변화
- 제25주에 FACIT-피로도가 베이스라인 대비 ≥5점 개선된 시험대상자의 비율(ㅁ 만 18세 성인의 경우)

- 제25주에 약물에 대한 요법 만족도 설문지-9(TSQM-9)로 평가한 크로발리맙 또는 에쿨리주맙의 평균 요법 만족도
- 에쿨리주맙에 무작위 배정되고 24주 동안의 에쿨리주맙 투여 후 크로발리맙으로 전환한 시험대상자에 대하여 의뢰자가 개발한 시험대상자 선호도 설문지를 사용하여 평가한 제41주에 크로발리맙 또는 에쿨리주맙에 대해 선호를 나타낸 시험대상자의 비율
- 삶의 질 설문지 – 무형성 빈혈/발작성 야간 혈색소뇨증(QLQ-AA/PNH)으로 평가한 삶의 질 및 중증도에 대한 시험대상자의 전반적 인상 설문지(PGIS)로 평가한 전반적 건강 상태에서 시간 경과에 따른 평균 변화

(2) 안전성 평가변수

이상사례, 중대한 이상사례 등

*특별관심대상 이상사례: 제3형 과민반응, Hy 사례

5) 통계분석방법

(1) 대상자 수 설정

본 시험에 대한 표본크기 추정은 공동 일차 평가변수인 중앙에서 측정한 LDH로 평가한 용혈 조절 및 유효성 기간 중 TA를 달성한 시험대상자의 비율에 대한 비열등성 평가에 기반한다. 표본크기의 최종 목표는 더 많은 수의 시험대상자를 요하는 평가변수(즉, 베이스라인부터 제25주까지의 TA)와 일치한다. 약 200명의 성인 시험대상자가 크로발리맙(n = 133) 또는 에쿨리주맙(n = 67)에 2:1의 비율로 무작위배정될 것이며, 10%의 탈락 비율을 가정할 때 약 180명의 시험대상자가 평가 가능할 것이다. 이 표본크기는 −20%의 비열등성 마진(NIM)과 2.5%의 단측 1종 오류율을 사용할 때 TA와 관련하여 에쿨리주맙에 대한 크로발리맙의 비열등성을 입증하기 위한 80%의 검정력을 제공할 것이다.

(2) 통계적 방법

분석대상군

유효성 분석 대상: 에쿨리주맙과 비교한 크로발리맙의 비열등성을 평가하기 위한 일차 및 주요 이차 유효성 분석의 분석 모집단에는 크로발리맙 또는 에쿨리주맙의 최소 1회 용량을 투여받았으며 첫 번째 IV 주입 후 최소 1회의 중앙 처리 LDH 수치 평가를 받은 모든 무작위배정 시험대상자가 포함될 것이다.

Table 10 Analysis Populations (Randomized Population)

Summary of Analysis Populations, Randomized Population
Protocol: BO42162

	B: Ecu (N=69)	A: Crova (N=135)
All Patients Population	69	135
Randomized Safety Population	69	135
Crovalimab Safety Population *	68	135
Primary Analysis Population	69	134
Per Protocol Population	59	112
Crovalimab efficacy Population, Arm B switch patients *	68	0
24-week Crovalimab Efficacy Population, Arm B switch patients ^	43	0
Biomarker-Evaluable Population	69	134
Crovalimab Pharmacokinetic-Evaluable Population *	68	135
Eculizumab Pharmacokinetic-Evaluable Population	69	0
Immunogenicity Population *	67	134

* For Arm B Eculizumab, the number represents patients who meet the criteria for the populations once they have switched to Crovalimab.
^ Includes all Arm B Eculizumab patients who switched to Crovalimab at least 24 weeks before CCOD.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

분석 방법

- 수혈회피

TA는 pRBC 수혈을 하지 않았으며 베이스라인부터 제25주까지 임상시험계획서에 명시된 지침에 따른 수혈이 필요하지 않은 시험대상자로 정의된다.

95% CI에서 크로발리맙과 에쿨리주맙 간 TA가 있는 시험대상자의 비율 차이는 Mantel-Haenszel 가중치(Agresti 2013) 및 Newcombe 신뢰구간 기법(Yan and Su 2010)을 사용하여 층화 인자에 걸쳐 수혈 이력 및 베이스라인 LDH의 가중 조합으로 계산될 것이다. 크로발리맙과 에쿨리주맙 사이의 비율 차이에 대한 비열등성 가설은 −20%의 비열등성 마진에 대한 비율 차이에 대해 95% CI의 하한치(LL)를 비교하여 검정될 것이다.

H0:LL 95% CI 차이 ≤ −20% vs H1:LL 95% CI 차이 > −20%

요법군 간 TA 비율 차이의 95% CI의 LL이 −20%를 초과하는 경우 열등성의 귀무가설은 기각될 것이다.

- 용혈 조절

각 방문 시 각 시험대상자에 대해 LDH ≤1.5×ULN인 경우 값이 1인 이항변수가 생성되며, 그 외의 경우는 0인 이항변수가 생성될 것이다. GEE 모델을 사용하여 요법으로 인한 LDH ≤1.5×ULN의 조정 로그 오즈비가 추정될 것이다. 에쿨리주맙과 비교한 크로발리맙의 비열등성 가설은 OR에 대한 95% CI의 LL을 0.2의 비열등성 마진과 비교하여 검정될 것이다.

H0: LL 95% CI(OR) ≤0.2 vs H1: LL 95% CI(OR) >0.2

CI의 LL이 0.2를 초과하는 경우 귀무가설은 기각될 것이다.

공동 유효성 평가변수를 통해 비열등성이 입증된 이후, 비열등성 및 우월성에 대한 이차 유효성 평가변

수는 Table 7에 나타난 순서에 따라 평가되었다. 엄격한 검정 순서를 통해 집단별 1종 오류율이 2.5%로 통제됨이 보장되었다.

Table 7 Study BO42162의 일차 및 이차 유효성 평가변수의 비열등성 및 우월성 검정의 순서

Test	Endpoint
Non-inferiority	*Proportion of patients with TA from baseline through Week 25
Non-inferiority	*Hemolysis control from Week 5 through Week 25
Non-inferiority	Proportion of patients with BTH from baseline through Week 25
Non-inferiority	Proportion of patients with stabilization of hemoglobin from baseline through Week 25
Superiority	Proportion of patients with TA from baseline through Week 25
Superiority	Hemolysis control from Week 5 through Week 25
Superiority	Proportion of patients with BTH from baseline through Week 25
Superiority	Proportion of patients with stabilization of hemoglobin from baseline through Week 25
Non-inferiority	Mean change from baseline to Week 25 in fatigue as assessed through use of the FACIT-Fatigue scale (for adults aged ≥ 18 years)
Superiority	Mean change from baseline to Week 25 in fatigue as assessed through use of the FACIT-Fatigue scale (for adults aged ≥ 18 years)

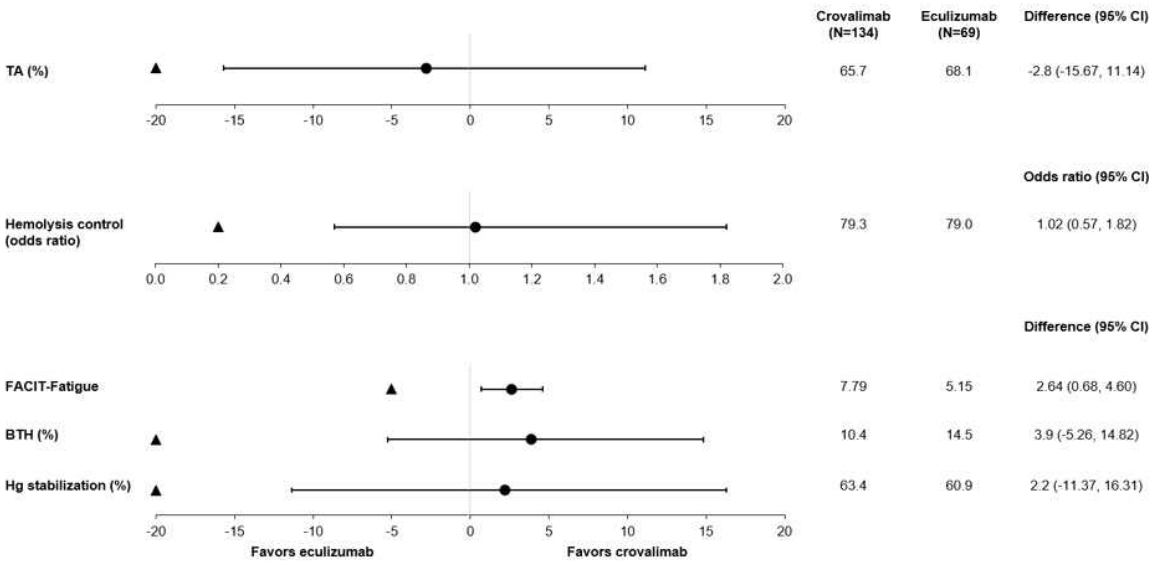
BTH = Breakthrough Hemolysis; TA = transfusion avoidance; FACIT-Fatigue = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy- Fatigue.

* Co-primary endpoints.

6) 유효성 결과

<유효성 결과 요약>

Figure 7 공동 일차 및 이차 유효성 평가변수 결과의 도해적 표현 **(BO42162 일차 분석 모집단)**



BTH = breakthrough hemolysis; CI = confidence interval; FACIT-Fatigue = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue; Hg = hemoglobin; TA = transfusion avoidance.

Table 16 Overview of Co-Primary and Secondary Efficacy Endpoint Results (Primary Analysis Population)

	Eculizumab N = 69	Crovalimab N = 134
Co-Primary Efficacy Endpoints		
Mean Proportion of Patients with Hemolysis Control from Week 5 through Week 25		
Mean Proportion of Patients Achieving Controlled Hemolysis (95% CI)	79.0% (69.66, 85.99)	79.3% (72.86%, 84.48)
Odds Ratio (95% CI)	1.02 (0.57, 1.82)[a]	
	NIM for lower 95% CI limit = 0.2	
Proportion of Patients with TA from Baseline through Week 25[b]		
Patients with TA, n (%)	47 (68.1%)	88 (65.7%)
Weighted Difference in Proportion (95% CI)	− 2.8% (− 15.67, 11.14)	
	NIM for lower 95% CI limit = − 20%	
Secondary Efficacy Endpoints		
Proportion of Patients with Breakthrough Hemolysis from Baseline through Week 25[c]		
Patients with at least one BTH, n (%)	10 (14.5%)	14 (10.4%)
Weighted Difference in Proportion (95% CI)	− 3.9% (− 14.82, 5.26)	
	NIM for upper 95% CI limit = 20%	
Proportion of Patients with Stabilized Hemoglobin from Baseline through Week 25[d]		
Patients with Hemoglobin Stabilization, n (%)	42 (60.9%)	85 (63.4%)
Weighted Difference in Proportion (95% CI)	2.2% (− 11.37, 16.31)	
	NIM for lower 95% CI limit = −20%	
Adjusted Mean Change from Baseline to Week 25 in FACIT-Fatigue[e,f]		
Adjusted Mean Change (SE)	5.2 (0.88)	7.8 (0.66)
Difference in Mean Absolute change (95% CI)	2.6 (0.68, 4.60)	

일차 유효성 평가 변수 결과

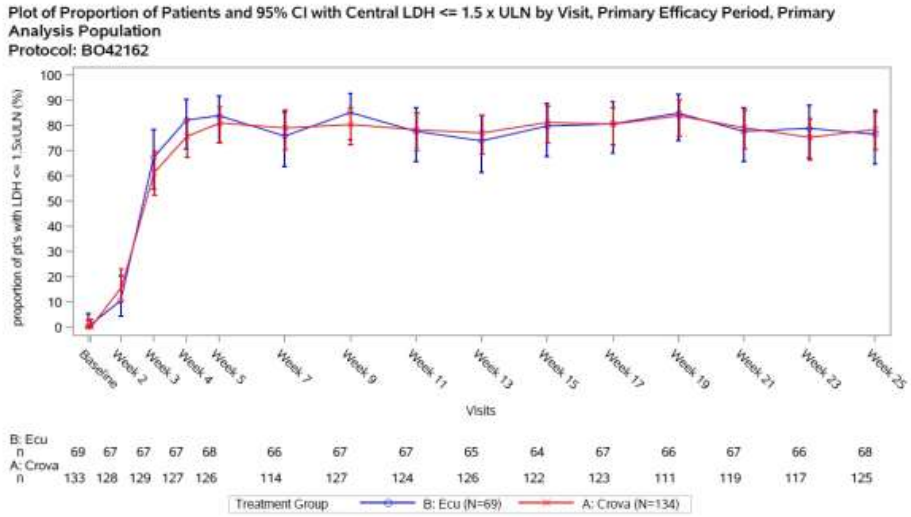
- 수혈회피

크로발리맙군에서 65.7% (95% CI: 56.91, 73.52)의 환자가 베이스라인부터 제25주까지 수혈회피를 달성한 데 비해 에쿨리주맙군에서는 68.1% (95% CI: 55.67, 78.53)의 환자가 수혈회피를 달성했다. TA를 달성한 (크로발리맙-에쿨리주맙) 환자 비율의 가중 차이는 2.8%로, 95% CI의 하한 15.67%는 사전 정의된 NIM보다 높았다. 일차 분석 모집단의 모든 환자에 투여된 평균 pRBCs 단위 수는 베이스라인부터 제25주까지 크로발리맙군 (2.2 [95% CI: 1.04, 3.36] 대비 에쿨리주맙군 2.3 [95% CI: 1.30, 3.36])으로 유사했다.

- 용혈 조절

핵심 시험 BO42162에서 용혈 조절을 달성한 환자의 평균 비율은 크로발리맙군의 경우 79.3% (95% CI: 72.86, 84.48)였고, 에쿨리주맙군의 경우 79.0% (95% CI: 69.66, 85.99)였다. 용혈 조절의 오즈비 (크로발리맙 대비 에쿨리주맙)는 1.02였고, 오즈비의 95% 신뢰 구간 (CI)의 하한 0.57은 사전 정의된 비열등성 기준 (NIM) 0.2보다 높았다.

Figure 4 Proportion of Patients and 95% CI with Central LDH ≤1.5×ULN through Week 25 by Visit (Primary Analysis Population)



Study BO42162에서 TA 공동 일차 유효성 평가변수 결과의 완건성을 평가하기 위해 민감도 분석이 실시되었다. 전반적으로 민감도 분석의 결과는 주요 분석 결과와 일관되었으며, TA 결과의 완건성을 확인했다.

이차 유효성 평가변수

- 돌발용혈(BTH)

Study BO42162에서 베이스라인부터 제25주까지 BTH 사례를 경험한 환자의 비율은 에쿨리주맙군 14.5%(95% CI: 7.45, 25.50) 대비 크로발리맙군에서 14.5%(95% CI: 7.45, 25.50)로 더 낮았다. BTH를 경험한 환자의 비율에 있어 가중 차이(크로발리맙 대 에쿨리주맙)는 -3.9%였고, 비율 차이에 대한 95% CI의 상한은 5.3%로 사전에 정의된 NIM인 20%보다 낮았다.

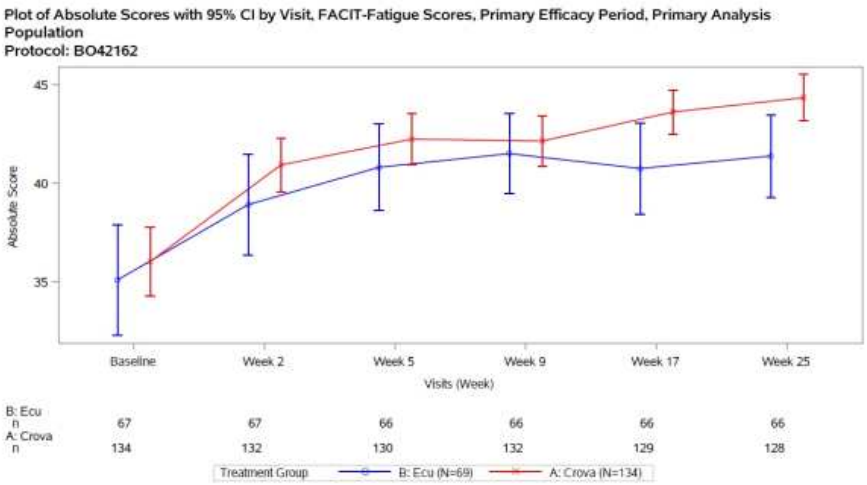
- 헤모글로빈 안정화(수혈 없이 베이스라인 대비 헤모글로빈 수치 ≥ 2 g/dL 감소 회피)

베이스라인부터 제25주까지 BTH 사례를 경험한 환자의 비율은 크로발리맙군에서 14.5%(95% CI: 7.45, 25.50)였고, 이에 비해 에쿨리주맙군에서 14.5%(95% CI: 7.45, 25.50)였다. 헤모글로빈 안정화를 달성한 환자 비율에 있어 차이(크로발리맙 대 에쿨리주맙)는 2.2%였으며, 95% CI 하한이 -11.4%로, 사전 정의된 NIM -20%보다 높았다.

- FACIT-피로

시험 BO42162의 무작위배정군(치료 미경험 환자)에서, 베이스라인에서 평균 FACIT-피로 점수는 표준 값 미만이었고 크로발리맙군(36.0점, 95% CI: 34.29, 37.76)과 에쿨리주맙군(35.1점, 95% CI: 32.28, 37.90)에서 유사했다. 두 투여군 모두에서 피로 개선이 제2주에 관찰되었으며, 임상적으로 유의미한 변화에 대한 역치(> 5점)(Cella et al. 2021)를 초과한 환자는 크로발리맙군에서 41.7%(95% CI: 33.25, 50.57)였고 에쿨리주맙군에서 40.3%(95% CI: 28.72, 53.00)였다. 임상적으로 유의미한 개선을 보인 환자의 비율은 두 투여군 모두에서 제25주부터 추가로 증가했다(제25주 크로발리맙: 58.6%, 95% CI: 49.54, 67.12 및 에쿨리주맙: 54.5%, 95% CI: 41.89, 66.68). FACIT-피로에서 베이스라인부터 제25주까지 보정 평균 변화는 에쿨리주맙군 5.2점 (95% CI: 3.42, 6.89) 대비 크로발리맙군 7.8점 (95% CI: 6.49, 9.09)이었다.

Figure 5 FACIT-Fatigue Scores through to Week 25 by Visit (Primary Analysis Population)



탐색적 유효성 평가변수

제5주에 용혈 조절을 달성한 환자의 비율은 두 개의 투여군 모두 베이스라인 0%에서 크로발리맙군은 81% (95% CI: 73.00, 87.40), 에쿨리주맙군은 83.8% (95% CI: 72.90, 91.64)이었다. 이러한 비율은 제25주까지 크로발리맙군에서 75.2%와 83.8% 사이를 유지했고, 에쿨리주맙군에서는 73.8%와 85.1% 사이를 유지했다. LDH ≤ 1.5 x ULN에 처음 도달한 평균 시간은 크로발리맙군 (2.3주, 95% CI: 2.14, 2.29)과 에쿨리주맙군(2.3주, 95% CI: 2.14, 2.43)이 동일했다. 베이스라인부터 제25주까지 평균 보정 LDH (중앙에서 평가)은 수치적으로 에쿨리주맙군 (- 64.1%, 95% CI: - 71.36, - 56.75)과 비교한 크로발리맙군 (-73.6%, 95% CI: -78.95, -68.22)에서 높았다.

8) 안전성 결과

(1) 노출

총 크로발리맙 모집단(44.4주, 범위: 0.1~108.4주)에서 치료 기간 중앙값은 총 에쿨리주맙 모집단(22.1주, 범위: 0.1~26.1주)에 비해 2배에 달한다. 총 크로발리맙 모집단에서 임상마감일까지 투여된 용량 횟수 중앙값은 16회(범위: 1~32 용량)였으며, 총 에쿨리주맙 모집단에서는 14회(범위: 1~16 용량)였다.

(2) 이상사례

- 이상사례 결과 개요

Table 28 Overview of Adverse Events (Primary Safety Period, Randomized Safety Population)

Overview of Adverse Events, Primary Safety Period, Randomized Safety Population
Protocol: BO42162

	B: Ecu (N=69)	A: Crova (N=135)
Total number of patients with at least one AE	55 (79.7%)	105 (77.8%)
Total number of AEs	223	421
Total number of deaths	1 (1.4%)	2 (1.5%)
Total number of patients withdrawn from study due to an AE	0	0
Total number of patients with at least one		
AE with fatal outcome	1 (1.4%)	2 (1.5%)
Serious AE	9 (13.0%)	14 (10.4%)
Related Serious AE	1 (1.4%)	4 (3.0%)
Related AE	24 (34.8%)	45 (33.3%)
Related AE leading to withdrawal from treatment	0	1 (0.7%)
Related AE leading to dose modification/interruption	0	1 (0.7%)
Grade 3-5 AE	17 (24.6%)	24 (17.8%)
AE leading to withdrawal from treatment	1 (1.4%)	1 (0.7%)
AE leading to dose modification/interruption	3 (4.3%)	5 (3.7%)

무작위 안전성 인구(크로발리맙: 135명, 에쿨리주맙: 69명)에서의 주 안전성 기간 동안의 안전성 결과를 표 28에 제시하였다. 주요 안전성 결과는 다음과 같다:

크로발리맙군(77.8%)과 에쿨리주맙군(79.7%)에서 이상사례 발생률이 유사하였다. 치료와 관련된 이상사례 발생률은 크로발리맙군(33.3%)과 에쿨리주맙군(34.8%)에서 유사하였다.

이상사례의 중증도는 대부분 1~2등급이었으며 크로발리맙군(17.8%)에서 3~5등급 AE 발생률이 에쿨리주맙군(24.6%)보다 낮았다.

크로발리맙군에서 가장 흔한 이상사례는 주입관련반응(15.6%)이었다. 에쿨리주맙군에서 가장 흔한 이상사례는 주입관련반응(13.0%), 요로감염증 및 저칼륨혈증(모두 13.0%)이었다.

크로발리맙군에서 2명, 에쿨리주맙군에서 1명의 사망이 보고되었으나, 모두 치료와 관련이 없었다.

크로발리맙군(10.4%)과 에쿨리주맙군(13.0%)에서 중대한 이상사례 발생률이 유사하였다. 치료와 관련이 있다고 판단된 중대한 이상사례는 크로발리맙군 3.0%, 에쿨리주맙군 1.4%에서 발생하였다.

크로발리맙군(0.7%)과 에쿨리주맙군(1.4%)에서 각각 1명의 환자가 이상사례로 인해 치료를 중단하였다.

크로발리맙군(3.7%)과 에쿨리주맙군(4.3%)에서 이상사례로 인한 용량 조정/중단 비율은 유사하였다.

주사부위 반응은 크로발리맙군(5.2%)에서만 발생하였으며, 에쿨리주맙군에서는 보고되지 않았다(크로발리맙은 피하 주사 특이적 현상).

주입 관련 반응은 크로발리맙군(15.6%)과 에쿨리주맙군(13.0%)에서 발생률이 유사하였다.

감염 발생률은 크로발리맙군(23.7%)에서 에쿨리주맙군(36.2%)보다 낮았다.

수막구군 감염은 양군 모두 보고되지 않았다.

크로발리맙군에서 5.9%의 환자가 Type Ⅲ 과민반응을 제외한 과민반응을 경험하였다. 에쿨리주맙군에서는 Type Ⅲ 과민반응을 제외한 과민반응이 보고되지 않았다.

DTDCs와 관련된 Type Ⅲ 과민반응 AESI는 양군 모두 보고되지 않았다(환자 모두 치료 경험 없음).

(3) 흔하게 발생하는 이상사례/기관계별 이상사례 분석

주입관련반응은 크로발리맙군(15.6%)과 에쿨리주맙군(13.0%) 모두에서 가장 흔히 보고된 선호 용어(PT)별

부작용(AE)이었다. 크로발리맙군과 에쿨리주맙군에서 각각 가장 흔히 보고된 실험실 검사 이상사례는 다음과 같다: 호중구 감소증 (12.6% vs. 10.1%), 백혈구 감소증 (11.9% vs. 10.1%), 저칼륨혈증 (11.1% vs. 13.0%), 저칼슘혈증 (5.9% vs. 10.1%).

크로발리맙군과/또는 에쿨리주맙군에서 흔히 보고된 이상사례는 발열 (8.9% vs. 10.1%) 및 상부 호흡기 감염 (8.1% vs. 13.0%)이었다.

Table 29 Adverse Events with an Incidence Rate≥5% (Primary Safety Period, Randomized Safety Population)

Summary of Adverse Events with an Incidence Rate of at Least 5%, Primary Safety Period, Randomized Safety Population
Protocol: BO42162

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	B: Ecu (N=69)	A: Crova (N=135)
Infections and infestations		
Upper respiratory tract infection	9 (13.0%)	11 (8.1%)
COVID-19	4 (5.8%)	11 (8.1%)
Urinary tract infection	4 (5.8%)	2 (1.5%)
Metabolism and nutrition disorders		
Hypokalaemia	9 (13.0%)	15 (11.1%)
Hyperuricaemia	6 (8.7%)	11 (8.1%)
Hypocalcaemia	7 (10.1%)	8 (5.9%)
Injury, poisoning and procedural complications		
Infusion related reaction	9 (13.0%)	21 (15.6%)
Injection related reaction	0	7 (5.2%)
Gastrointestinal disorders		
Diarrhoea	0	10 (7.4%)
General disorders and administration site conditions		
Pyrexia	7 (10.1%)	12 (8.9%)
Investigations		
Neutrophil count decreased	7 (10.1%)	17 (12.6%)
White blood cell count decreased	7 (10.1%)	16 (11.9%)
Nervous system disorders		
Headache	3 (4.3%)	11 (8.1%)

(4) 이상사례의 중증도

1~2등급 이상사례가 대부분이었으며 크로발리맙군에서 60.0%, 에쿨리주맙군에서 55.0%였다.

3등급 이상 이상사례 발생률은 크로발리맙군(17.8%)이 에쿨리주맙군(24.6%)보다 낮았다. 특히 3등급 이상 사례에서 차이가 두드러졌으며, 크로발리맙군(11.9%) 대비 에쿨리주맙군(18.8%)에서 더 높았다. 반면 4등급 및 5등급 이상사례 발생률은 각각 크로발리맙군(4.4% 및 1.5%)과 에쿨리주맙군(4.3% 및 1.4%)에서 유사했다. 5등급 이상사례는 연구 약물과 관련이 없다고 평가되었다.

대부분의 3~4등급 AE는 실험실 이상치였다. 2명 이상에서 보고된 3~4등급 이상사례(선호 용어별)는 다음과 같았다.

크로발리맙군: 호중구 감소증 (5.2%), 백혈구 감소증 (2.2%), 중성구 감소증, 무과립구증, 폐렴 (각 1.5%)

에쿨리주맙군: 호중구 감소증 (7.2%), 중성구 감소증 (2.9%)

Table 31 Summary of Grade 3-5 Adverse Events (Primary Safety Period, Randomized Safety Population)

Summary of Grade 3-5 Adverse Events by Intensity, Primary Safety Period, Randomized Safety Population
Protocol: BO42162

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Most Extreme Intensity	B: Ecu (N=69)	A: Crova (N=135)
- Any adverse events -	- Any Grade -	17 (24.6%)	24 (17.8%)
	3	13 (18.8%)	16 (11.9%)
	4	3 (4.3%)	6 (4.4%)
	5	1 (1.4%)	2 (1.5%)
Investigations			
- Overall -	- Any Grade -	6 (8.7%)	9 (6.7%)
	3	5 (7.2%)	7 (5.2%)
	4	1 (1.4%)	2 (1.5%)
Neutrophil count decreased	- Any Grade -	5 (7.2%)	7 (5.2%)
	3	4 (5.8%)	5 (3.7%)
	4	1 (1.4%)	2 (1.5%)
White blood cell count decreased	- Any Grade -	1 (1.4%)	3 (2.2%)
	3	1 (1.4%)	3 (2.2%)
Alanine aminotransferase increased	- Any Grade -	1 (1.4%)	0
	3	1 (1.4%)	0
Blood bilirubin increased	- Any Grade -	0	1 (0.7%)
	3	0	1 (0.7%)
Platelet count decreased	- Any Grade -	0	1 (0.7%)
	4	0	1 (0.7%)
Blood and lymphatic system disorders			
- Overall -	- Any Grade -	5 (7.2%)	6 (4.4%)
	3	4 (5.8%)	3 (2.2%)
	4	1 (1.4%)	3 (2.2%)
Neutropenia	- Any Grade -	2 (2.9%)	2 (1.5%)
	3	2 (2.9%)	2 (1.5%)
Aplastic anaemia	- Any Grade -	1 (1.4%)	2 (1.5%)
	3	1 (1.4%)	0
	4	0	2 (1.5%)
Thrombocytopenia	- Any Grade -	1 (1.4%)	1 (0.7%)
	4	1 (1.4%)	1 (0.7%)
Anaemia	- Any Grade -	0	1 (0.7%)
	3	0	1 (0.7%)
Febrile neutropenia	- Any Grade -	1 (1.4%)	0
	3	1 (1.4%)	0
Pancytopenia	- Any Grade -	0	1 (0.7%)
	3	0	1 (0.7%)
Infections and infestations			
- Overall -	- Any Grade -	4 (5.8%)	4 (3.0%)
	3	3 (4.3%)	3 (2.2%)
	4	1 (1.4%)	1 (0.7%)
Pneumonia	- Any Grade -	0	2 (1.5%)
	3	0	2 (1.5%)
COVID-19	- Any Grade -	0	1 (0.7%)
	3	0	1 (0.7%)
Central nervous system infection	- Any Grade -	1 (1.4%)	0
	4	1 (1.4%)	0
Pyelonephritis	- Any Grade -	0	1 (0.7%)
	4	0	1 (0.7%)
Sepsis	- Any Grade -	1 (1.4%)	0
	3	1 (1.4%)	0
Tuberculosis	- Any Grade -	1 (1.4%)	0
	3	1 (1.4%)	0
Urinary tract infection	- Any Grade -	1 (1.4%)	0
	3	1 (1.4%)	0

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Most Extreme Intensity	B: Ecu (N=69)	A: Crova (N=135)
Hepatobiliary disorders			
- Overall -	- Any Grade -	2 (2.9%)	1 (0.7%)
	3	2 (2.9%)	1 (0.7%)
Cholecystitis chronic	- Any Grade -	1 (1.4%)	0
	3	1 (1.4%)	0
Hepatic function abnormal	- Any Grade -	0	1 (0.7%)
	3	0	1 (0.7%)
Hypertransaminasaemia	- Any Grade -	1 (1.4%)	0
	3	1 (1.4%)	0
Cardiac disorders			
- Overall -	- Any Grade -	1 (1.4%)	1 (0.7%)
	4	1 (1.4%)	0
	5	0	1 (0.7%)
Cardiac failure	- Any Grade -	1 (1.4%)	0
	4	1 (1.4%)	0
Myocardial infarction	- Any Grade -	0	1 (0.7%)
	5	0	1 (0.7%)
Metabolism and nutrition disorders			
- Overall -	- Any Grade -	2 (2.9%)	0
	3	2 (2.9%)	0
Haemochromatosis	- Any Grade -	1 (1.4%)	0
	3	1 (1.4%)	0
Hypokalaemia	- Any Grade -	1 (1.4%)	0
	3	1 (1.4%)	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)			
- Overall -	- Any Grade -	1 (1.4%)	1 (0.7%)
	3	0	1 (0.7%)
	4	1 (1.4%)	0
Myelodysplastic syndrome	- Any Grade -	1 (1.4%)	0
	4	1 (1.4%)	0
Thyroid cancer	- Any Grade -	0	1 (0.7%)
	3	0	1 (0.7%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			
- Overall -	- Any Grade -	0	2 (1.5%)
	3	0	1 (0.7%)
	5	0	1 (0.7%)
Epistaxis	- Any Grade -	0	1 (0.7%)
	3	0	1 (0.7%)
Respiratory tract haemorrhage	- Any Grade -	0	1 (0.7%)
	5	0	1 (0.7%)
Vascular disorders			
- Overall -	- Any Grade -	0	2 (1.5%)
	3	0	2 (1.5%)
Hypertension	- Any Grade -	0	1 (0.7%)
	3	0	1 (0.7%)
Hypovolaemic shock	- Any Grade -	0	1 (0.7%)
	3	0	1 (0.7%)
Gastrointestinal disorders			
- Overall -	- Any Grade -	0	1 (0.7%)
	3	0	1 (0.7%)
Small intestinal haemorrhage	- Any Grade -	0	1 (0.7%)
	3	0	1 (0.7%)
General disorders and administration site conditions			
- Overall -	- Any Grade -	0	1 (0.7%)
	3	0	1 (0.7%)
Pyrexia	- Any Grade -	0	1 (0.7%)
	3	0	1 (0.7%)
Nervous system disorders			
- Overall -	- Any Grade -	1 (1.4%)	0
	5	1 (1.4%)	0
Ischaemic stroke	- Any Grade -	1 (1.4%)	0
	5	1 (1.4%)	0
Psychiatric disorders			
- Overall -	- Any Grade -	0	1 (0.7%)
	3	0	1 (0.7%)
Affective disorder	- Any Grade -	0	1 (0.7%)
	3	0	1 (0.7%)
Skin and subcutaneous tissue disorders			
- Overall -	- Any Grade -	0	1 (0.7%)
	3	0	1 (0.7%)
Henoch-Schonlein purpura	- Any Grade -	0	1 (0.7%)
	3	0	1 (0.7%)

(5) 임상시험약과의 연관성

임상시험용의약품과 관련성을 배제할 수 없는 이상사례 발생률은 크로발리맙군(33.3%, 45명)과 에쿨리주맙군(34.8%, 24명)에서 유사했다. 가장 흔히 보고된 관련 이상사례는 실험실 이상치(크로발리맙군 11.9%, 에쿨리주맙군 10.1%)였으며, 이는 대상 질환인 PNH에서 나타나는 것으로 알려진 사항이다. 전반적으로 크로발리맙과 에쿨리주맙에서 관련 이상사례는 유사하였으며 10% 이상에서 발생한 치료 관련 AE(선호용어별)는 다음과 같았다.

주입 관련 반응: 크로발리맙군 14.8%, 에쿨리주맙군 13.0%

백혈구 감소증: 크로발리맙군 11.9%, 에쿨리주맙군 10.1%

호중구 감소증: 크로발리맙군 11.1%, 에쿨리주맙군 10.1%

(6) 사망 및 중대한 이상사례

• 사망

크로발리맙군에서 2명, 에쿨리주맙군에서 1명의 사망이 보고되었다. 연구자는 모든 사망이 크로발리맙과 관련이 없다고 판단했다.

크로발리맙군:

- 1명: 연구 151일차에 호흡기 출혈로 사망(마지막 약물 투여 후 127일 후). 해당 환자는 연구 30일차에 의사 결정으로 치료를 중단하고 안전성 추적 기간 중 AE가 발생했다.
- 1명: 연구 2일차에 심근경색으로 사망(첫 번째 크로발리맙 투여 후). CK, CK-MB, 트로포닌I 수치가 첫 투여 전에서 상승되어, 크로발리맙 노출 전 이미 심장 허혈 및 심장 손상이 발생했음을 시사했다.

에쿨리주맙군:

- 1명: 연구 71일차에 허혈성 뇌졸중으로 사망(마지막 약물 투여 후 28일 후).

• 중대한 이상사례

크로발리맙군(10.4%)과 에쿨리주맙군(13.0%)에서 1회 이상 SAE 발생률이 유사했다(표 32 참조).

이 중 시험자가 임상시험용의약품과 연관성이 있다고 판단한 중대한 이상사례는 크로발리맙 3.0%(4명), 에쿨리주맙 1.4%(1명)었으며 상세 내용은 다음과 같았다. 모두 최종 관찰시에 회복되었다.

크로발리맙군:

- Grade 4 혈소판 감소증(Day 139): 연구 약물 중단 후, 별도의 치료 없이 최종 관찰시 회복.
- Grade 3 발열(Day 25) : 해당 AE에 대한 치료를 받았으며, 최종 관찰시 완치됨.
- Grade 2 비강 출혈(Day 39) : 동반 질환(무과립구증)으로 인한 것으로 판단. 마지막 약물 투여일은 Day 29였으며, AE로 인한 약물 중단/조정 없음. 치료 후 최종 관찰시 완치됨. 해당 환자는 Day 197에 혈액 수치 악화(무관한 것으로 보이는 빈혈 악화)로 인해 연구에서 탈락.
- Grade 2 주입 관련 반응(Day 1) : 연구 약물 중단 후, 치료를 받아 회복.

에쿨리주맙군:

- Grade 4 혈소판 감소증(Day 99) : 용량 조정/중단 없음. AE 치료 후 최종 관찰시 회복 중.

Table 32 Summary of Serious Adverse Events (Primary Safety Period, Randomized Safety Population)

Summary of Serious Adverse Events, Primary Safety Period, Randomized Safety Population
Protocol: BO42162

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	B: Ecu (N=69)	A: Crova (N=135)
Total number of patients with at least one adverse event	9 (13.0%)	14 (10.4%)
Overall total number of events	13	21
Infections and infestations		
Total number of patients with at least one adverse event	5 (7.2%)	4 (3.0%)
Total number of events	5	4
COVID-19	1 (1.4%)	1 (0.7%)
Pneumonia	0	2 (1.5%)
Central nervous system infection	1 (1.4%)	0
Pyelonephritis	0	1 (0.7%)
Sepsis	1 (1.4%)	0
Tuberculosis	1 (1.4%)	0
Urinary tract infection	1 (1.4%)	0
Blood and lymphatic system disorders		
Total number of patients with at least one adverse event	3 (4.3%)	3 (2.2%)
Total number of events	3	5
Aplastic anaemia	1 (1.4%)	2 (1.5%)
Thrombocytopenia	1 (1.4%)	1 (0.7%)
Febrile neutropenia	1 (1.4%)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
Total number of patients with at least one adverse event	0	3 (2.2%)
Total number of events	0	3
Epistaxis	0	2 (1.5%)
Respiratory tract haemorrhage	0	1 (0.7%)
Cardiac disorders		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (1.4%)	1 (0.7%)
Total number of events	1	1
Cardiac failure	1 (1.4%)	0
Myocardial infarction	0	1 (0.7%)
General disorders and administration site conditions		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (1.4%)	1 (0.7%)
Total number of events	1	2
Pyrexia	1 (1.4%)	1 (0.7%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (1.4%)	1 (0.7%)
Total number of events	1	1
Myelodysplastic syndrome	1 (1.4%)	0
Thyroid cancer	0	1 (0.7%)
Gastrointestinal disorders		
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (0.7%)
Total number of events	0	1
Small intestinal haemorrhage	0	1 (0.7%)
Hepatobiliary disorders		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (1.4%)	0
Total number of events	1	0
Cholecystitis chronic	1 (1.4%)	0
Injury, poisoning and procedural complications		
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (0.7%)
Total number of events	0	1
Infusion related reaction	0	1 (0.7%)
Nervous system disorders		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (1.4%)	0
Total number of events	1	0
Ischaemic stroke	1 (1.4%)	0
Psychiatric disorders		
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (0.7%)
Total number of events	0	1
Affective disorder	0	1 (0.7%)
Skin and subcutaneous tissue disorders		
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (0.7%)
Total number of events	0	1
Henoch-Schonlein purpura	0	1 (0.7%)
Vascular disorders		
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (0.7%)
Total number of events	0	1
Hypovolaemic shock	0	1 (0.7%)

(7) 특별 관심 이상사례

- 시험약에 의한 간기능 검사 이상 또는 감염원 전파 의심에 대한 특별 관심 이상사례는 크로발리맙 또는 에쿨리주맙 군에서 보고되지 않았다.

- 주사부위 반응

주사부위 반응은 피하투여에만 해당하므로 에쿨리주맙에서는 보고되지 않았다. 크로발리맙군 7명(5.2%)에서 주사부위 반응이 보고되었으며 6명은 1등급, 1명은 2등급이었다.

- 주입 관련 반응

주입 관련 반응을 경험한 환자 비율은 크로발리맙군(15.6%)과 에쿨리주맙군(13.0%)에서 유사했다.

크로발리맙군에서 가장 흔히 보고된 주입 관련 반응의 증상은 두통(13.3%)과 복통(1.5%)이었다. 나머지 증상은 각각 한 명의 환자에서 발생했으며, 현기증, 감각 이상, 구토, 메스꺼움, 관절통, 사지 통증, 오한, 발열, 건조안, 발진, 혈종 등이었다.

에쿨리주맙군에서 가장 흔히 보고된 주입 관련 반응의 증상은 두통(8.7%)이었다. 나머지 증상은 각각 한 명의 환자에서 발생했으며, 복통, 구토, 메스꺼움, 요통 등이었다.

- 수막구균 감염을 포함한 감염

전반적으로 1회 이상 감염을 경험한 환자 비율은 크로발리맙군(23.7%)이 에쿨리주맙군(36.2%)보다 낮았다. 수막구균 감염음 보고되지 않았다.

Table 36 Infections Including Meningococcal Meningitis (Primary Safety Period, Randomized Safety Population)

Summary of Selected Adverse Events, Primary Safety Period, Randomized Safety Population
Protocol: BO42162

Selected Group MedDRA Preferred Term	B: Ecu (N=69)	A: Crova (N=135)
Infection		
Total number of patients with at least one adverse event	25 (36.2%)	32 (23.7%)
Total number of events	39	44
Upper respiratory tract infection	9 (13.0%)	11 (8.1%)
COVID-19	4 (5.8%)	11 (8.1%)
Urinary tract infection	4 (5.8%)	2 (1.5%)
Influenza	0	4 (3.0%)
Nasopharyngitis	2 (2.9%)	2 (1.5%)
Pneumonia	2 (2.9%)	2 (1.5%)
Pharyngitis	1 (1.4%)	2 (1.5%)
Gastroenteritis	2 (2.9%)	0
Rhinitis	2 (2.9%)	0
Bronchitis	0	1 (0.7%)
Central nervous system infection	1 (1.4%)	0
Diarrhoea infectious	1 (1.4%)	0
Fungal foot infection	1 (1.4%)	0
Helicobacter gastritis	0	1 (0.7%)
Herpes virus infection	1 (1.4%)	0
Lower respiratory tract infection	0	1 (0.7%)
Oral herpes	1 (1.4%)	0
Otitis media acute	0	1 (0.7%)
Pyelonephritis	0	1 (0.7%)
Sepsis	1 (1.4%)	0
Skin infection	1 (1.4%)	0
Soft tissue infection	0	1 (0.7%)
Tonsillitis	1 (1.4%)	0
Tuberculosis	1 (1.4%)	0
Viral infection	0	1 (0.7%)

- 제3형 외의 과민반응

크로발리맙군에서 Type Ⅲ 과민반응이 아닌 과민반응을 경험한 환자 비율은 5.9% (8명)이고,

에쿨리주맙군에서는 보고되지않았다. 크로발리맙군에서 선호 용어(PT)별 발생은 다음과 같습니다: 주사 관련 반응(5.2%, 7명), 과민반응(0.7%, 1명)

- 제3형 과민반응

주요기간에 보고되지 않았다. 에쿨리주맙에서 크로발리맙으로 전환한 환자의 16.2%(11명/68명)에서 제3형 과민반응이 보고되었다.

Type Ⅲ 과민반응(PT 기준) 총 12건은 모두 비중대한 Type Ⅲ 면역 복합체 반응이었다. 8건은 1-2등급으로 중증도가 낮았으며, 대부분은 용량 조정・중단 없이 회복되었다. 4건이 3등급이었으며, 그 중 2건은 용량 조정・중단 없이 회복되었다.

한 환자는 중대하지 않은 3등급 이상사례가 최종 관찰시까지 완전 회복되지 않았다.

다른 한 환자는 중대하지 않은 3등급 이상사례가 발생해 연구 약물 중단으로 이어졌다.

가장 흔하게 보고된 Type Ⅲ 과민반응의 증상은 SOC기준 근골격계 및 결합조직 장애 11.8%, 피부 및 피하조직 장애 8.8%였으며 신장 관련 증상은 없었다. 약을 전환한 대상자에서 관찰된 Type Ⅲ 과민반응의 증상은 관절통 11.8%, 발진 5.9%, 두통 2.9%이었으며 나머지 증상은 단일 환자에서 발생한 것으로, 관절 부종, 근육통, 발적, 헤노흐-쉰라인 자색반 신장염, 맥락성 발진, 감각 이상 부종, 발열, 입술 미란 등이었다.

(8) 시험중단을 초래한 이상사례

크로발리맙군 0.7%과 에쿨리주맙군 1.4%에서 각각 1명의 환자가 AE로 인해 치료를 중단했다.

- 크로발리맙군 1명에서 4등급의 중대한 이상사례인 혈소판 감소증이 발생(Day 139)하여 기저시점에 보고된 골수형성 부전증 악화로 인해 치료 중단함. 연구자는 해당 AE를 크로발리맙과 관련이라고 판단하였으며 추가 치료 없이 최종 관찰시 회복되었음.
- 에쿨리주맙군 1명에서 5등급의 중대한 이상사례인 허혈성 뇌졸중이 발생하여 치료를 중단하였으며 연구자는 해당 AE를 에쿨리주맙과 무관하다고 판단함.

(9) 임상실험실적 평가 등

대부분의 주요 실험실 이상치는 기본 질환과 관련이 있으며, 크로발리맙군과 에쿨리주맙군에서 발생률이 유사하였다. 대부분의 실험실 값 변화는 1~2등급이었다. 크로발리맙 또는 에쿨리주맙 치료 중 생명징후 및 ECG에서 임상적으로 유의한 변화는 없었다.

- Total Neutrophils (Absolute Count) decrease: 52.0% and 58.0%
- Erythrocytes decrease: 41.8% and 49.3%
- Total Leukocyte Count decrease: 33.6% and 33.3%
- Hematocrit decrease: 32.1% and 36.2%
- Hemoglobin decrease: 27.6% and 30.4%
- Lymphocytes (Absolute Count) decrease: 22.5% and 12.2%
- Bilirubin increase: 24.6% and 26.1%
- Direct bilirubin increase: 17.8% and 33.3%

10) 면역원성 결과

베이스라인 ADA는 무작위 배정된 크로발리맙군(Arm A)에서 6명(4.5%)에서, 에쿨리주맙에서 크로발리맙으로 전환된 환자(Arm B) 29명(44.6%)에서 관찰되었다. Arm C의 소아 환자에서는 기저 ADA가 존재하지 않았다. Arm B 환자에서 높은 ADA 기저 유병률은 에쿨리주맙-C5 복합체 존재와 관련된 분석적 간섭에 기인한다.

치료 유발형 ADA는 각각 Arm A, B, C에서 39명(29.1 %), 23명(34.3 %) 및 3명(50 %)의 크로발리맙 치료 환자에서 검출되었다.

중화항체(nAb)는 최종 관찰 시점에서 부분적으로만 분석되었으며, 65명 ADA 양성 환자 중 31명에 대해 결과가 제공되었으며 이 31명 중 2명은 nAb 양성 결과를 나타냈다.

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

[BO42161]

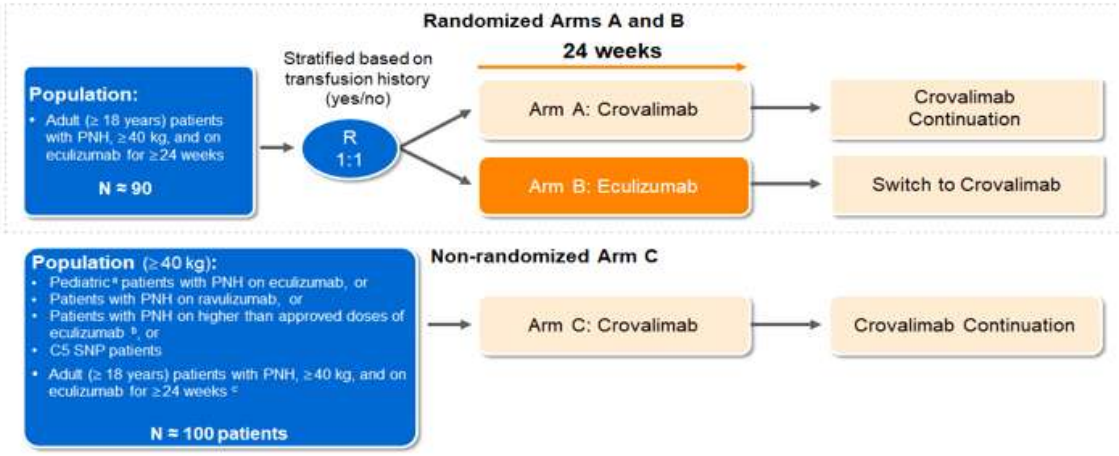
1) 임상시험 설계

(1) 시험명

핵심 시험 BO42162(COMMODORE 1라고도 함)는 체중 ≥ 40 kg이고, PNH를 진단받았고, 현재 보체 억제제 요법으로 치료를 받고있는 환자를 등록한 글로벌, 무작위배정, 공개, 활성 대조군, 다기관 제3상 임상시험이다.

(2) 시험방법

Figure 4 Study BO42161 전체 시험 설계



에쿨리주맙에서 크로발리맙으로 전환하는 PNH 환자에서 크로발리맙의 유효성 및 안전성을 에쿨리주맙과 비교하여 평가하도록 설계되었다. 시험은 두 파트로 나뉘었다:

- 무작위배정군

PNH 환자는 A군 (크로발리맙) 및 B군 (에쿨리주맙)으로 무작위배정되어(1:1) 최소 24주 동안 크로발리맙 또는 에쿨리주맙을 투여받았다. 무작위배정은 이전 12개월 내 수혈 이력(예 또는 아니요)에 기반하여 층화되었다.

- 비무작위배정군(C군)

비무작위배정 C군에 등록된 모든 환자가 크로발리맙을 투여받았다.

24주의 크로발리맙/에쿨리주맙 투여를 완료한 후, A/B군 환자들에게 크로발리맙 연장 기간에서 크로발리맙을 계속할/크로발리맙으로 전환할 기회가 주어졌다.

2) 등록된 환자군 정보

(1) 시험대상군 및 대상자 수

- 대상자 수

총 127명의 환자가 등록되었다. 총 89명의 환자가 1:1 비율로 크로발리맙군 (A군)에 45명, 에쿨리주맙 (B군)에 44명으로 무작위배정되었다. 비무작위배정 C군에는 4개의 임상적 관심대상 코호트에 걸쳐 투여를 받은 총 38명의 환자가 포함되었다.

- 시험대상군

• 무작위배정군 (A군 및 B군)

A군(크로발리맙) 및 B군(에쿨리주맙)은 시험 등록 전 최소 24주 동안 에쿨리주맙을 승인된 용량(900 mg 매 2주[Q2W])으로 투여받았고 스크리닝 시 LDH가 ≤ 1.5 x ULN인 성인 환자(≥ 18세)로 이루어졌다.

• 비무작위배정군(C군 크로발리맙)

다음과 같은 임상적 관심대상 코호트에 궁극적으로 약 100명의 환자를 등록 계획(진행중)

- 현재 최소 12주 동안 에쿨리주맙 투여를 받고 있으며 스크리닝 시 LDH가 ≤ 2 x ULN인 소아 환자 (18세 미만)
- 현재 최소 16주 동안 라불리주맙 투여로 정의되는 라불리주맙 투여를 받고 있으며 스크리닝 시 LDH가 ≤2 x ULN인 환자
- 현재 최소 12주 동안 PNH에 대해 승인된 것보다 높은 용량을 투여 (용량당 > 900 mg 및/또는 Q2W보다 높은 빈도) 받고 있으며, 스크리닝 시 LDH가 ≤ 2 x ULN인 에쿨리주맙 투여 환자 (연령 무관)
- 알려진 C5 다형성이 있고 시험자 평가에 따라 에쿨리주맙 또는 라불리주맙으로 용혈이 잘 조절되지 않은 환자(연령 무관)
- 제1일 투여 전 최소 24주 동안 PNH에 대해 승인된 것보다 높은 용량의 에쿨리주맙을 투여 (900 mg, Q2W)받은 문서화된 기록이 있으며 스크리닝 시 LDH시 ≤ 1.5 x ULN인 성인 환자 (≥ 18세) (참고: 이 코호트는 A군과 B군의 무작위배정이 중단되고 임상시험 변경계획서 버전 6이 시행된 후에 개시되었다. 따라서 이 코호트의 자료는 본 신청서에 보고되지 않는다).

(2) 주요 선정/제외기준

체중이 ≥ 40 kg이고 현재 보체 억제제 요법으로 치료를 받고 있는 PNH 환자를 등록했다. 무작위배정 A군 (크로발리맙) 및 B군 (에쿨리주맙)은 현재 승인된 용량의 에쿨리주맙 치료만을 받고 있으며 ≥ 18세인 PNH 환자를 등록했다. A군 및 B군은 스크리닝 시 LDH가 ≤ 1.5 x ULN여야 했다. 비무작위배정 C군 (크로발리맙)은 현재 에쿨리주맙 투여를 받고 있고 < 18세인 소아 환자 및 승인된 것보다 높은 용량의 에쿨리주맙을 현재 투여받고 있거나 라불리주맙 투여를 받고 있는 PNH 환자, 또는 알려진 C5 단일 뉴클로에티드 다형성 (Single nucleotide polymorphism, SNP)이 있는 환자 (연령 무관)를 등록했다. C군 코호트의 환자들은 스크리닝 시 LDH가 ≤ 2 x ULN이어야 했으며, 시험자 평가에 따라 에쿨리주맙 또는 라불리주맙으로 용혈이 잘 조절되지 않는 C5 SNP 환자에는 예외를 두었다.

2) 시험목적

Study BO42161는 원래 현재 보체 억제제로 치료를 받고 있는 약 250명의 PNH 환자 (무작위배정 A군 및 B군에 200명, 기술적 C군에 50명)에서 크로발리맙의 안전성을 에쿨리주맙과 비교하여 평가하도록 설계

되었다.

* 유효성은 탐색적으로 평가

3) 결과

유효성 결과(탐색적)

Table 10 Study BO42161 (24-주 유효성 모집단)의 탐색적 유효성 결과 개요

	Eculizumab N = 37	Crovalimab N= 39
Mean Proportion of Patients with Hemolysis Control from Baseline through Week 25		
Mean Proportion of Patients Achieving Controlled Hemolysis (95% CI)	93.7% (87.26, 97.04)	92.9% (86.62, 96.39)
Odds Ratio (95% CI)	0.88 (0.28, 2.77)	
Proportion of Patients with Transfusion Avoidance from Baseline through Week 25[a]		
Patients with TA, n (%)	29 (78.4%)	31 (79.5%)
Weighted Difference in Proportion, % (95% CI)	1.8 (-16.67, 19.94)	
Proportion of Patients with Breakthrough Hemolysis from Baseline through Week 25[b]		
Patients with at least one BTH, n (%)	5 (13.5%)	4 (10.3%)
Weighted Difference in Proportion, (95% CI)	-3.5 (-19.20, 11.68)	
Proportion of Patients with Stabilized Hemoglobin from Baseline through Week 25[c]		
Patients with Stabilized Hemoglobin, n (%)	26 (70.3%)	23 (59.0%)
Weighted Difference in Proportion (95% CI)	-10.8 (-30.84, 10.39)	
Adjusted Mean Change from Baseline to Week 25 in FACIT Fatigue scores[d]		
Adjusted Mean Change (SE)	-2.6 (1.37)	1.1 (1.29)
Difference in Adjusted Mean (95% CI)	3.71 (0.05, 7.36)	

안전성 결과

Table 56 Overview of Adverse Events (Crovalimab Safety Period, Arm C Crovalimab Safety Population)

Overview of Adverse Events, Crovalimab Safety Period, Arm C, Crovalimab Safety Population
Protocol: BO42161

	Crova [<18 years] (N=1)	Crova [Prior Ravu] (N=21)	Crova [Prior High-dose Ecu] (N=10)	Crova [C5 SNP] (N=6)	All Arm C (N=38)
Total number of patients with at least one AE	0	18 (85.7%)	10 (100%)	5 (83.3%)	33 (86.8%)
Total number of AEs	0	129	47	34	210
Total number of deaths	0	0	0	0	0
Total number of patients withdrawn from study due to an AE	0	0	0	0	0
Total number of patients with at least one					
AE with fatal outcome	0	0	0	0	0
Serious AE	0	7 (33.3%)	2 (20.0%)	0	9 (23.7%)
Related Serious AE	0	3 (14.3%)	1 (10.0%)	0	4 (10.5%)
Related AE	0	10 (47.6%)	3 (30.0%)	2 (33.3%)	15 (39.5%)
Related AE leading to withdrawal from treatment	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
Related AE leading to dose modification/interruption	0	1 (4.8%)	1 (10.0%)	0	2 (5.3%)
Grade 3-5 AE	0	9 (42.9%)	3 (30.0%)	2 (33.3%)	14 (36.8%)
AE leading to withdrawal from treatment	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
AE leading to dose modification/interruption	0	2 (9.5%)	1 (10.0%)	1 (16.7%)	4 (10.5%)

Arm C의 안전성 결과는 크로발리맙이 다양한 코호트에서 PNH 환자들에서 내약성이 있었다. 그러나 Arm C의 각 코호트에서 환자 수가 적었으므로, 안전성 결과는 신중하게 해석해야 한다. Table 56에 안전성 결과의 개요가 제시되어 있다. 주요 안전성 결과 다음과 같았다.

- 이상사례 (AE) 발생률은 이전 라불리맙 코호트에서 85.7%(18/21명), 이전 고용량 에쿨리맙 코호트에서 100%(10/10명), C5 다형성 코호트에서 83.3%(5/6명)의 환자가 최소한 한 가지 이상의 AE를 경험했다.

소아 코호트에 등록된 1명은 AE를 경험하지 않았다.

- 3~5등급 이상사례 발생률은 이전 라불리맙 코호트에서 42.9%(9/21명), 이전 고용량 에쿨리맙 코호트에서 30.0%(3/10명), C5 다형성 코호트에서 33.3%(2/6명)의 환자가 최소한 한 가지 이상의 Grade 3~5 AE를 보고 했으며 모든 사건은 Grade 3이었다.
- 치료 관련 이상사례 발생률 : 이전 라불리맙 코호트에서 47.6%(10/21명), 이전 고용량 에쿨리맙 코호트에서 30.0%(3/10명), C5 다형성 코호트에서 33.3%(2/6명)의 환자가 최소한 한 가지 이상의 치료 관련 AE를 경험했다.
- 사망 사례는 보고되지 않았다.
- 중대한 이상사례(SAE) 발생률은 이전 라불리맙 코호트에서 33.3%(7/21명), 이전 고용량 에쿨리맙 코호트에서 20.0%(2/10명)의 환자가 최소한 한 가지 이상의 SAE를 경험했다. C5 다형성 코호트에서는 SAE가 보고되지 않았다. 이전 라불리맙 코호트에서는 14.3%(3명) 환자가 치료 관련 SAE를 경험했고, 이전 고용량 에쿨리맙 코호트에서는 10.0%(1명) 환자가 치료 관련 SAE를 경험했다.
- 치료 중단 및 용량 조절/중단 : 이전 라불리맙 코호트에서 한 환자(4.8%)가 Grade 3의 패혈증 AE로 인해 치료가 중단되었다.
- 주사 부위 반응, IRR, 과민 반응 및 감염

주사 부위 반응, IRR, Type Ⅲ 과민 반응을 제외한 기타 과민 반응은 일부 코호트에서 소수 환자에게 보고되었다.

감염은 이전 라불리맙 코호트(42.9%, 9명), 이전 고용량 에쿨리맙 코호트(50.0%, 5명), C5 다형성 코호트(50.0%, 3명)에서 각각 보고되었다.

모든 Arm C 코호트에서 수막구균 감염으로 인한 수막염 사례는 보고되지 않았다.

- Type Ⅲ 과민 반응 및 기타 AESI

이전 라불리맙 코호트에서 23.8%(5/21명), 이전 고용량 에쿨리맙 코호트에서 20.0%(2/10명)의 환자가 최소한 한 가지 이상의 Type Ⅲ 과민 반응 AESI를 경험했다.

이상 간 기능 검사 및 연구 약물로 인한 감염성 요인의 의심 전달과 관련된 AESI는 보고되지 않았다.

- 실험실 검사 이상 및 생체 신호

대부분의 빈번하게 보고된 실험실 검사 이상은 기본 질환과 관련이 있었고, 대부분의 기준선 대비 실험실 값 변화는 Grade 1 또는 Grade 2 수준이었다. 모든 Arm C 코호트에서 기준선 대비 생체 신호 및 ECG의 임상적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았다.

[YO42311]

1) 임상시험 설계

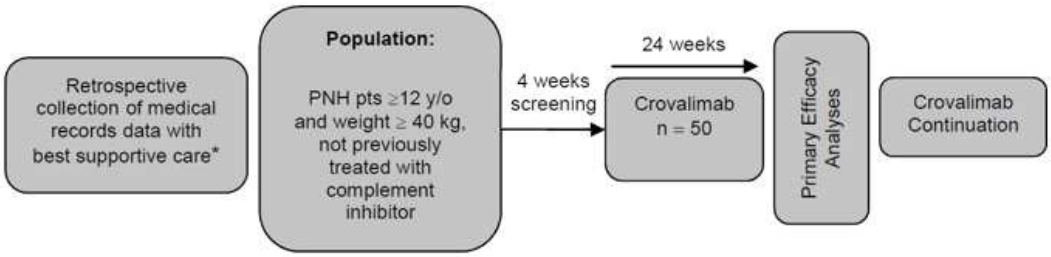
(1) 시험명

Study YO42311(COMMODORE 3이라고도 함)은 체중 ≥ 40 kg이고, PNH를 진단받았고, 이전에 보체 억제제 요법으로 치료받은 적이 없는 환자를 등록한 진행 중인 단일군, 다기관 제3상 임상시험이다.

* 이 시험은 중국에서만 수행되었다.

(2) 시험방법

Figure 3 Study YO42311 전체 시험 설계



PNH = paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; pts = patients; y/o = years old.
* Retrospective collection of medical data with best supportive care for the 24 weeks prior to enrollment.

총 약 50명의 PNH 환자가 등록되어 크로발리맙을 최소 24주 동안 투여받도록 계획되었다.
이전에 보체 억제제 요법으로 치료받은 적이 없는 PNH 환자에서 크로발리맙의 유효성, 안전성, PK, PD, 건강 상태를 평가하도록 설계되었다.

2) 등록된 환자군 정보

(1) 시험대상군 및 대상자 수

- 대상자 수 : 59명이 무작위배정되어 크로발리맙을 투여받았다.
- 시험대상군

이전에 보체 억제제 요법으로 치료를 받은 적이 없고 체중 ≥ 40 kg이고 ≥ 12세이며 문서화된 PNH 진단이 있는 환자를 등록했다. 환자는 스크리닝 전 12개월 내에 최소 4회의 pRBC 수혈을 받고 LDH가 ≥ 2 x ULN여야 했다.

3) 시험목적

보체 억제제 요법으로 치료받은 적이 없는 PNH 환자를 대상으로 안전성 등을 확인하고자 하였다.

4) 결과

유효성 결과

Table 9 공동 일차 및 이차 유효성 평가변수 개요 (YO42311 일차 분석 모집단)

	Crovalimab (N = 51)	
Co-Primary Efficacy Endpoints		
Mean Proportion of Patients with Hemolysis Control from Week 5 through Week 25[a]	78.7% (95% CI: 67.8, 86.6)	
	Patients with TA from Baseline through Week 25	Patients with Historical TA[b]
Transfusion avoidance (TA)	51.0% (95% CI: 36.8, 65.1)	0% (95% CI: 0.0, 8.7)
Difference in proportions	51.0% (95% CI: 34.3, 65.1)	
p-value (paired McNemar test) [c]	p < 0.0001	
Secondary Efficacy Endpoints		
Proportion of Patients with Breakthrough Hemolysis from Baseline through Week 25[d]	3.9% (95% CI: 0.7, 14.6)	
Proportion of Patients with Hemoglobin Stabilization from Baseline through Week 25[e]	51.0% (95% CI: 36.8, 65.1)	
Mean Change from Baseline to Week 17 in FACIT-Fatigue[f]	8.8 (95% CI: 5.97, 11.57)	

안전성 결과

크로발리맙은 PNH 환자군에서 내약성이 있었다.

- 이상사례(AE) 발생률: 총 50명(98.0%)의 환자가 기준선(기저값)부터 CCOD(최종 평가일)까지 적어도 한 번의 AE를 경험했다(표 25 참조).
- AE 중증도: 대부분의 AE는 경미한~중등도의 중증도(Grade 1 및 2)에 해당했다.
- 사망 사례: 연구 기간 중 1건의 사망이 발생했으나, 이는 크로발리맙 치료와 무관한 것으로 보고되었다.
- 치료 중단 유발 AE: 환자 중 치료 중단으로 이어지는 AE는 보고되지 않았다.
- 중대한 이상사례(SAE) 발생률: 총 4명(7.8%)의 환자가 적어도 한 번의 SAE를 경험했다. 이는 박테리아 혈증 1건을 포함하며, 연구자는 이를 연구 치료와 관련이 있다고 판단했다.
- 치료 관련 AE: 39명(76.5%)의 환자가 연구자가 판단한 치료 관련 AE를 경험했다. 대부분의 관련 AE는 Grade 1 또는 Grade 2의 실험실 이상 AE였다.

Table 25 Overview of Adverse Events (SE)

Overview of Adverse Events, Safety-Evaluable Patients
Protocol: YO42311

	Crova (N=51)
Total number of patients with at least one AE	50 (98.0%)
Total number of AEs	337
Total number of deaths	1 (2.0%)
Total number of patients withdrawn from study due to an AE	0
Total number of patients with at least one	
AE with fatal outcome	1 (2.0%)
Serious AE	4 (7.8%)
Related serious AE	1 (2.0%)
Related AE	39 (76.5%)
Related AE leading to withdrawal from treatment	0
Related AE leading to dose modification/interruption	1 (2.0%)
Grade 3-5 AE	13 (25.5%)
AE leading to withdrawal from treatment	0

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

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

- BO42161, BO42162, YO42311에 포함된 393명에 대한 안전성, 면역원성에 대한 통합분석 실시함

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

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 핵심 시험 BO42162에서 상호 보완적 공동 일차 유효성 평가변수는 객관적 임상적 척도이자 혈관내 용혈 조절의 민감한 생체표지자인 LDH와 임상적으로 유의미한 질병 조절 척도인 TA를 함께 포함한다.

  핵심 시험 BO42162는 두 가지 공동 일차 유효성 평가변수 모두 충족했으며 용혈 조절 및 TA에 대해 에쿨리주맙 대비 크로발리맙의 비열등성을 입증했다.

  - 제5주부터 제25주까지 LDH ≥1.5×ULN으로 측정한 용혈 조절을 달성한 환자의 평균 비율은 크로발리맙군에서 79.3%(95% CI: 72.86, 84.48)였고 에쿨리주맙군에서 79.0%(95% CI: 69.66, 85.99)였다. 용혈 조절에 대한 오즈비(크로발리맙 대 에쿨리주맙)는 1.02였고, 95% CI의 하한이 0.57로, 사전에 정의된 NIM 0.2보다 높았다.
  - 베이스라인부터 제25주까지 수혈을 받지 않은 환자는 크로발리맙군에서 65.7%(95% CI: 56.91, 73.52)였고, 이에 비해 에쿨리주맙군에서 68.1%(95% CI: 55.67, 78.53)였다. TA를 달성한 환자 비율에 있어 차이(크로발리맙 - 에쿨리주맙)는 -2.8%였으며, 95% CI 하한이 -15.67%로, 사전 정의된 NIM -20%보다 높았다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 통합 안전성 결과에 의하면 크로발리맙은 치료 미경험 PNH 환자 또는 크로발리맙에서 에쿨리주맙으로 전환하는 PNH 환자 모두에서 내약성이 양호했다. 크로발리맙의 전반적 안전성 프로파일은 C5 억제제의 알려진 안전성 프로파일과 일치했다. 크로발리맙의 안전성 프로파일은 에쿨리주맙과 비슷했으며, 주요 안전성 매개변수가 총 크로발리맙 모집단과 총 에쿨리주맙 모집단 간에 유사했다. 또한, 크로발리맙 전환 모집단에 독특한 DTDC 관련 T3H 반응을 제외하고는 크로발리맙 미경험 모집단과 크로발리맙 전환 모집단 간에 안전성 프로파일이 유사했다.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 평생 치료가 필요한 PNH 질환의 맥락에서, 의학적 감독 없이 자가 투여할 수 있는 SC 치료제는 환자와 보호자의 치료 부담을 최소화한다. 크로발리맙의 자가 투여 또는 보호자 투여의 실행 가능성은 제3상 시험 전반에서 확인되었다. 핵심 제3상 시험 BO42162 및 보조 시험 BO42161, YO42311, BP39144에서 치료 미경험 및 전환 PNH 환자를 대상으로 크로발리맙은 일관된 유효성과 안전성을 나타냈다. 전반적으로, 크로발리맙은 긍정적인 유익성-위해성 프로파일을 보여주었으며, PNH 환자를 위한 새로운 치료 옵션으로써 충족되지 않은 중요한 의학적 요구를 충족시킨다.

6.6. 가교자료

- 희귀의약품으로 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 용량 설정의 타당성
  - 크로발리맙의 체중을 기반으로 두 가지 단계의 용법·용량을 설정하였음. 해당 용법은 자료는 전체 평가 기간 동안 관찰된 최저 농도(Ctrough)가 Study BO42161 및 BO42162, YO42311에서 93.6%(353/377)의 환자에서 100 μg/mL보다 높게 유지되었으며 최종 보체 활성 표지자는 97.1%의 환자에서 완전한 최종 보체 활성 억제가 전체 평가 기간 동안 지속되었음.
  - 환자의 연령 및 인종, ADA 상태, 간/신장 손상 또는 이전 C5 억제제 치료를 반영하기 위한 용량 조절은 필요하지 않음.
- 유효성의 타당성
  - 이전에 보체 치료를 받은적이 없는 PNH 환자를 대상으로 한 핵심 3상 임상시험(BO42162)에서 공통 1차 평가변수인 25주까지의 수혈 회피 및 용혈 조절과 관련하여 크로발리맙은 에쿨리주맙과 비열등함을 입증하였음.
  - 에쿨리주맙 치료를 받고있는 PNH 환자를 대상으로 한 3상 임상시험(BO42161)에서 탐색적으로 유효성을 평가하였으며 크로발리맙 또는 에쿨리주맙을 투여시 25주까지의 용혈 조절 및 수혈회피는 두 군간 유사하였음.
- 안전성의 타당성
  - 통합 안전성 분석 결과 크로발리맙은 치료 미경험 PNH 환자 또는 크로발리맙에서 에쿨리주맙으로 전환하는 PNH 환자 모두에서 내약성이 있었음.

- 이전에 에쿨리주맙 또는 라불리주맙을 투여받던 환자가 크로발리맙으로 전환투여시 면역복합체 형성으로 3형 면역반응이 나타날 수 있으며 임상 결과 크로발리맙 전환 모집단의 환자에서 제3형 면역반응이 보고되었음. 해당 내용은 사용상의 주의사항 및 위해성 관리계획에 반영하였으며 타당함.

- 소아 환자

- PNH는 희귀한 질환이며 소아에서는 발병률이 더 낮아 PNH 소아 집단을 대상으로 통계적 검정을 위한 별도의 시험을 실시하는 것은 가능하지 않으며 소아환자에서 PNH의 병인 및 병태생리는 성인과 동일한 것으로 간주됨. 크로발리맙 개발 프로그램에서 소아환자는 성인과 동일한 용량 용법으로 투여를 받았으며 총 12명의 소아 환자(13~17세, 체중 40kg이상)를 등록되어 분석한 결과 성인 및 소아가 유사한 노출-반응 관계 및 C5억제에 대해 유사한 임상반응을 보였음. 유효성 및 안전성 프로파일도 성인에서 보고된 것과 유사하였음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국: 2024.6.20.
- 일본: 2024.3.26
- 유럽: 2024.8.22

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 솔리리스주, 울토미리스주, 엠파벨리주와의 비교표 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)한국로슈	허가일	2025.12.24.
제품명	피아스카이주(크로발리맙)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	v4.0.4
주성분 및 함량	1 바이알(2 밀리리터) 중 크로발리맙 340 밀리그램		
효능·효과	40kg 이상인, 성인 및 소아(12세 이상)의 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH : Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria)의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
- 중대한 감염	- 일반적인 의약품 감시활동 - 추가적인 의약품 감시활동	- 첨부문서 - HCP 및 환자/보호자 가이드
- 주입 및 주사 관련 반응	- 일반적인 의약품 감시활동	- 첨부문서 - HCP 및 환자/보호자 가이드 - 환자카드
- 면역 복합체 반응(에쿨리주맙 또는 라불리주맙에서 크로발리맙으로 또는 그 반대로 전환하는 환자)	- 일반적인 의약품 감시활동	- 첨부문서 - HCP 및 환자/보호자 가이드
- 수막 구균 감염	- 일반적인 의약품 감시활동 - 추가적인 의약품 감시활동	- 첨부문서 - HCP 및 환자/보호자 가이드 - 환자카드 - 백신접종/재접종 재알림

- 노출 및 유효성 소실을 야기하는 면역원성	- 일반적인 의약품 감시활동	- 첨부문서 - HCP 및 환자/보호자 가이드
2. 중요한 잠재적 위해성		
- 약물 중단 후 중대한 용혈	- 일반적인 의약품 감시활동 - 추가적인 의약품 감시활동	- 첨부문서 - HCP 및 환자/보호자 가이드
- PNH 환자에서 악성종양 및 혈액학적 이상	- 일반적인 의약품 감시활동 - 추가적인 의약품 감시활동	-
3. 중요한 부족정보		
- 임신 및/또는 모유수유 중 사용	- 일반적인 의약품 감시활동 - 추가적인 의약품 감시활동	- 첨부문서

*** 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)**