



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0166827
(43) 공개일자 2022년12월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/2887 (2013.01)
A61P 25/00 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2022-7038773
(22) 출원일자(국제) 2021년04월09일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년11월04일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2021/059285
(87) 국제공개번호 WO 2021/204994
국제공개일자 2021년10월14일
(30) 우선권주장
20169007.0 2020년04월09일
유럽특허청(EPO)(EP)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
노파르티스 아게
스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라체 35
(72) 발명자
핀기리, 라트나카
미국 07936-1080 뉴저지 이스트 하노버 원 헬스
플라자 노바티스 파마슈티칼스 코포레이션 내
메르슈헴케, 마르틴
스위스 4056 바젤 리히트스트라체 35 노파르티스
아게 내
(74) 대리인
양영준, 이상영

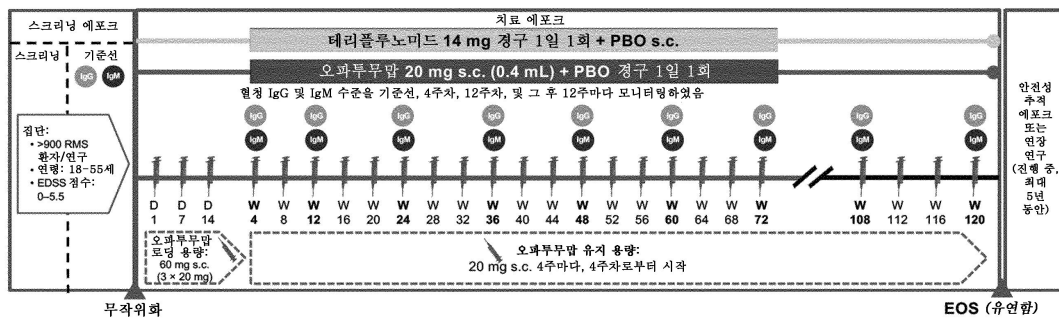
전체 청구항 수 : 총 33 항

(54) 발명의 명칭 혈청 IgG를 유지하면서 MS를 치료하기 위한 오파투무맙

(57) 요약

본 발명은 다발성 경화증(MS)의 치료에서 사용하기 위한 오파투무맙에 관한 것으로서, 여기서 치료가 장기간 치료이고 여기서 혈청 IgG 수준이 치료 동안 유지된다. 본 발명은 추가로 MS의 치료에서 사용하기 위한 B 세포 및/또는 T 세포 억제제에 관한 것으로서, 상기 치료가 혈청 IgG 수준을 모니터링하는 것 및 혈청 IgG 수준이 감소하는 경우에 B 세포 및/또는 T 세포 억제제로서 오파투무맙을 선택하는 것을 포함하고/거나 상기 치료가 증가된 감염 위험에 대한 환자의 소인을 평가하는 것 및 소인이 확인되는 경우에 B 세포 및/또는 T 세포 억제제로서 오파투무맙을 선택하는 것을 포함한다. 본 발명은 추가로 다발성 경화증의 치료에서 사용하기 위한 오파투무맙에 관한 것으로서, 여기서 저하된 혈청 IgG 수준을 갖는 환자가 치료받고/거나 여기서 혈청 Ig 수준, 특히 혈청 IgG 수준과 연관된 위험 인자를 갖는 환자가 치료받는다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 2039/505 (2013.01)

A61K 2039/54 (2013.01)

A61K 2039/545 (2013.01)

(30) 우선권주장

20176057.6 2020년05월22일

유럽특허청(EPO)(EP)

63/076,628 2020년09월10일 미국(US)

63/166,054 2021년03월25일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

다발성 경화증의 치료에서 사용하기 위한 B 세포 및/또는 T 세포 억제제로서, 상기 치료가

- (a) 임의로, 오파투무맙 이외의 B 세포 및/또는 T 세포 억제제를 투여하는 것,
- (b) 혈청 IgG 수준을 모니터링하는 것,
- (c) 혈청 IgG 수준이 감소하는 경우에 B 세포 및/또는 T 세포 억제제로서 오파투무맙을 선택하는 것을 포함하는 것인 B 세포 및/또는 T 세포 억제제.

청구항 2

제1항에 있어서, 단계 (c)에서 오파투무맙이 혈청 IgG 수준이 정상 하한치 미만으로 떨어지는 경우에 B 세포 및/또는 T 세포 억제제로서 선택되는 것인, 사용하기 위한 B 세포 및/또는 T 세포 억제제.

청구항 3

제1항에 있어서, 단계 (c)에서 오파투무맙이 혈청 IgG 수준이 900 mg/dl의 농도 미만으로 떨어지는 경우에 B 세포 및/또는 T 세포 억제제로서 선택되는 것인, 사용하기 위한 B 세포 및/또는 T 세포 억제제.

청구항 4

제1항에 있어서, 단계 (c)에서 오파투무맙이 혈청 IgG 수준이 요법의 시작 시 기준선 수준의 80% 미만으로 떨어지는 경우에 B 세포 및/또는 T 세포 억제제로서 선택되는 것인, 사용하기 위한 B 세포 및/또는 T 세포 억제제.

청구항 5

다발성 경화증의 치료에서 사용하기 위한 B 세포 및/또는 T 세포 억제제로서, 상기 치료가

- (a) 임의로, 오파투무맙 이외의 B 세포 및/또는 T 세포 억제제를 투여하는 것,
- (b) 증가된 감염 위험에 대한 환자의 소인을 평가하는 것,
- (c) 증가된 감염 위험에 대한 소인이 확인되는 경우에 B 세포 및/또는 T 세포 억제제로서 오파투무맙을 선택하는 것을 포함하는 것인 B 세포 및/또는 T 세포 억제제.

청구항 6

제5항에 있어서, 박테리아 감염, 진균 감염, 바이러스 감염에 대한 소인이 평가되는 것인, 사용하기 위한 B 세포 및/또는 T 세포 억제제.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (a)에서의 B 세포 및/또는 T 세포 억제제가 오크렐리주맙 또는 리툭시맙인, 사용하기 위한 B 세포 및/또는 T 세포 억제제.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (b)에서의 모니터링이 1 - 12개월마다 수행되는 것인, 사용하기 위한 B 세포 및/또는 T 세포 억제제.

청구항 9

다발성 경화증의 치료에서 사용하기 위한 오파투무맙으로서, 여기서 치료가 장기간 치료이고 여기서 혈청 IgG

수준이 소정의 범위 이내로 유지되며, 여기서 상기 범위가 비치료된 환자에서 본질적으로 동일한 것인 오파투무맙.

청구항 10

제9항에 있어서, 혈청 IgG 수준이 500 내지 1800 mg/dl의 범위 이내에 있는 것인, 치료에서 사용하기 위한 오파투무맙.

청구항 11

다발성 경화증의 치료에서 사용하기 위한 오파투무맙으로서, 여기서 저하된 혈청 IgG 수준을 갖는 환자가 치료 받는 것인 오파투무맙.

청구항 12

제11항에 있어서, 치료의 시작 시 저하된 혈청 IgG 수준이 900 mg/dl 미만인, 치료에서 사용하기 위한 오파투무맙.

청구항 13

제11항 또는 제12항에 있어서, 치료의 시작 시 저하된 혈청 IgG 수준이 정상 하한치 미만인, 치료에서 사용하기 위한 오파투무맙.

청구항 14

제11항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 기준선으로부터의 혈청 IgM 수준의 변화가 100 mg/dl 미만인, 치료에서 사용하기 위한 오파투무맙.

청구항 15

다발성 경화증의 치료에서 사용하기 위한 오파투무맙으로서, 여기서 혈청 Ig 수준, 특히 혈청 IgG 수준과 연관된 위험 인자를 갖는 환자가 치료받는 것인 오파투무맙.

청구항 16

제15항에 있어서, 위험 인자가 대사 이상, 특히 비만 및 대사 증후군인, 치료에서 사용하기 위한 오파투무맙.

청구항 17

제15항에 있어서, 위험 인자가 습관, 특히 알콜 섭취 및/또는 흡연인, 치료에서 사용하기 위한 오파투무맙.

청구항 18

제15항에 있어서, 위험 인자가 악성종양인, 치료에서 사용하기 위한 오파투무맙.

청구항 19

제18항에 있어서,

악성종양에 대한 공지된 위험 인자를 가진,

악성종양의 재발에 대해 적극적으로 모니터링하고 있고/거나

공지된 활성 악성종양을 가진

환자가 치료받는 것인, 치료에서 사용하기 위한 오파투무맙.

청구항 20

제11항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 치료가 장기간 치료인, 치료에서 사용하기 위한 오파투무맙.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 오파투무맙이 4주마다 10 내지 30 mg, 바람직하게는 4주마다 20 mg

의 용량으로 투여되는 것인, 사용하기 위한 B 세포 및/또는 T 세포 억제제 또는 오파투무맙.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 오파투무맙이 피하 투여되는 것인, 사용하기 위한 B 세포 및/또는 T 세포 억제제 또는 오파투무맙.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 오파투무맙이 로딩 용량으로 투여되는 것인, 사용하기 위한 B 세포 및/또는 T 세포 억제제 또는 오파투무맙.

청구항 24

제23항에 있어서, 0주차, 1주차 및 2주차에 20 mg의 오파투무맙이 로딩 용량으로서 투여되는 것인, 사용하기 위한 B 세포 및/또는 T 세포 억제제 또는 오파투무맙.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 다발성 경화증이 재발성 다발성 경화증, 특히 임상적 단독 증후군 (CIS), 재발 완화형 다발성 경화증 (RRMS) 및 이차 진행성 다발성 경화증 (SPMS)으로부터 선택되는 것인, 사용하기 위한 B 세포 및/또는 T 세포 억제제 또는 오파투무맙.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 다발성 경화증이 일차 진행성 다발성 경화증 (PPMS) 또는 진행성 재발성 다발성 경화증 (PRMS)으로부터 선택되는 것인, 사용하기 위한 B 세포 및/또는 T 세포 억제제 또는 오파투무맙.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 예비의약이 오파투무맙의 제1 용량이 투여되기 전에 환자에게 투여되는 것인, 사용하기 위한 B 세포 및/또는 T 세포 억제제 또는 오파투무맙.

청구항 28

제27항에 있어서, 예비의약이 아세트아미노펜, 항히스타민제 및/또는 스테로이드를 포함하는 것인, 사용하기 위한 B 세포 및/또는 T 세포 억제제 또는 오파투무맙.

청구항 29

제27항 또는 제28항에 있어서, 예비의약이 오파투무맙 주사 전 30 내지 60분에 투여되는 것인, 사용하기 위한 B 세포 및/또는 T 세포 억제제 또는 오파투무맙.

청구항 30

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 어떠한 예비의약도 오파투무맙의 제1 용량 전에 투여되지 않는 것인, 사용하기 위한 B 세포 및/또는 T 세포 억제제 또는 오파투무맙.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, COVID-19에 의해 급성으로 또는 이전에 감염된 환자가 치료받는 것인, 사용하기 위한 B 세포 및/또는 T 세포 억제제 또는 오파투무맙.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 치료가 COVID-19 감염 동안 계속되는 것인, 사용하기 위한 B 세포 및/또는 T 세포 억제제 또는 오파투무맙.

청구항 33

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 치료가 COVID-19 감염 동안 중지되고 감염을 극복한 후 계속되는 것인, 사용하기 위한 B 세포 및/또는 T 세포 억제제 또는 오파투무맙.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 다발성 경화증 (MS)의 치료에서 사용하기 위한 오파투무맙에 관한 것으로서, 여기서 치료가 장기간 치료이고 여기서 혈청 IgG 수준이 비치료된 환자에 가까운 범위 이내로 유지된다. 본 발명은 추가로 MS의 치료에서 사용하기 위한 B 세포 및/또는 T 세포 억제제에 관한 것으로서, 상기 치료가 혈청 IgG 수준을 모니터링하는 것 및 혈청 IgG 수준이 감소하는 경우에 B 세포 및/또는 T 세포 억제제로서 오파투무맙을 선택하는 것을 포함하고/거나 상기 치료가 증가된 감염 위험에 대한 환자의 소인을 평가하는 것 및 소인이 확인되는 경우에 B 세포 및/또는 T 세포 억제제로서 오파투무맙을 선택하는 것을 포함한다. 본 발명은 추가로 다발성 경화증의 치료에서 사용하기 위한 오파투무맙에 관한 것으로서, 여기서 저하된 혈청 IgG 수준을 갖는 환자가 치료받고/거나 여기서 혈청 Ig 수준, 특히 혈청 IgG 수준과 연관된 위험 인자를 갖는 환자가 치료받는다.

배경 기술

[0002] 다발성 경화증 (MS)은 염증, 탈수초화 및 축삭/뉴런 파괴를 특징으로 하는 중추 신경계의 만성 면역-매개 질환이며, 궁극적으로 중증 장애를 야기한다. 상기 질환에 대한 어떠한 치유법도 없긴 하지만, 대개 질환 진행을 둔화시키는 여러 가지의 질환-조절 요법 (DMT)이 이용가능하다.

[0003] MS에 대한 대부분의 질환-조절 요법이 전통적으로 T 세포-기반 메커니즘을 통해 기능하는 것으로 개념화되었긴 하지만, 증가하는 양의 데이터는 이들 DMT가 B 세포에도 입증가능한 효력이 있음을 제시한 바 있다. 통상적인 주제는 기억이나 형질모세포보다는 오히려 나이브 B 세포를 촉진하는 것 (알렘투주맙); B-세포 시토카인을 항염증성 톤으로 이동시키는 것 (베타 인터페론, 글라티라머 아세테이트, 핀골리모드); B-reg를 증가시키는 것 (베타 인터페론, 글라티라머 아세테이트, 핀골리모드 및 디메틸 푸마레이트); 항원 제시에 필요한 B 세포 상의 클래스 II MHC 발현 및 공동자극 분자를 감소시키는 것 (베타 인터페론 및 디메틸 푸마레이트); 림프양 기관에서 B 세포를 격리시키는 것 (핀골리모드); CNS로의 VLA-4 매개 B 세포 트래킹을 차단하는 것 (나탈리주맙); 또는 B 세포의 직접적인 세포용해 (알렘투주맙, 테리플루노미드, 미톡산트론)를 포함하며, 문헌 [Greenfield et al., Ann Neurol. 2018 January; 83(1): 13-26]을 참조한다.

[0004] 그린필드(Greenfield)는 각각의 항-CD20 항체인 모노클로날 항체 (mAb) 리툽시맙, 오크렐리주맙 및 오파투무맙 이 현재 MS에 대해 임상 사용 중인 것으로 추가로 보고한다.

[0005] 키메라 마우스-인간 모노클로날 항체인 리툽시맙은 1997년에 B 세포 림프종에 대해 승인되었으며 실제로 임상 사용을 위해 이제까지 개발된 최초의 mAb 중 하나였다. 리툽시맙은 주로 보체-의존성 세포독성 (CDC)을 통해 B 세포를 고갈시킴으로써 작용하나, 유의한 항체-의존성 세포독성 (ADCC) 활성도 갖는다.

[0006] 현재 재발성 및 일차 진행성 형태의 MS에 대해 승인된 오크렐리주맙은 그것이 인간화 항체 백분을 갖는다는 점에서 리툽시맙과 상이하다. 오크렐리주맙은 리툽시맙보다 CDC와 비교하여 더 큰 ADCC를 나타내고 또한 아포토시스 및 항체-의존성 세포 식세포작용을 포함한, 다수의 메커니즘을 통해 B 세포를 고갈시킨다.

[0007] 난치성 만성 림프구성 백혈병에 대해 승인된 완전 인간 모노클로날 항체인 오파투무맙은 ADCC 활성보다 더 큰 CDC를 발생시키며 정맥 투약 레지멘보다는 오히려 피하 투약 레지멘을 사용하여 현재 시험 중인 유일한 항-CD20 mAb이다.

[0008] 다른 항-CD20 mAb는 리툽시맙과 부분적으로 동일한 CD20 에피토프를 표적화하나, 그의 온/오프 결합 속도로 인해 더 큰 세포 사멸을 유도하도록 설계된 인간화 IgG1인 오비누투주맙, 및 특히 낮은 CD20 발현을 가진 세포에서 리툽시맙 및 오파투무맙보다 더 큰 ADCC를 생성하는, 모든 Fcγ RIIa 수용체에 대한 더 높은 친화도를 위해 글리코엔지니어링된 항-CD20 항체인 유블리툽시맙을 포함한다,

[0009] 그러나, B 세포-고갈 요법을 사용한 치료는 이뮤노글로불린 IgG, IgM 및/또는 IgA의 감소된 혈청 수준을 초래하는 것으로 보고되었으며, 예를 들어 프리젠테이션 [Dr. B. Wildemann at "8. Heidelberger Patiententag", January 25, 2020]을 참조한다. 감소된 IgG 수준은 감염 위험을 3배만큼 증가시키는 것으로 보고되었으며, 감소된 IgM 수준은 감염 위험을 2배로 만드는 것으로 보고되었다. 이와 관련하여 MS 요법은 대개 평생 요법이라

는 점을 염두에 두어야 한다.

[0010] 예를 들어, RTX (리톡시맵) 요법 하에, 환자는 혈청 중 IgG 및 IgM 수준의 유의한 시간-의존적 감소를 경험하였다 (IgG: $p=2.2 \times 10^{-5}$, IgM: $p=4.0 \times 10^{-4}$). 전체 IgG 수준은 연간 5.1%만큼 감소하였고, IgM 수준은 5.0%만큼 감소하였으며, 문헌 [Klein et al., ECTRIMS Online Library, 09/13/19; 278658; P1618]을 참조한다.

[0011] 티. 더퍼스(T. Derfuss) 등 ("Serum immunoglobulin levels and risk of serious infections in the pivotal Phase III trials of ocrelizumab in multiple sclerosis and their open-label extensions", ECTRIMS Online Library. Derfuss T. 09/11/19; 279399; 65)은 5.5년에 걸쳐 혈청 Ig 수준을 평가하였다. 이들은 심각한 감염의 증가된 비율과 명백한 연관성과 함께, 혈청 Ig 수준의 감소를 관찰하였다. 연관성은 IgG에 대해 가장 강력하고 IgM 또는 IgA에 대해서는 덜 그렇다. 혈청 Ig 수준의 감소는 연간 3-4%의 대략적인 평균 비율로 진행되었다 (도 5 참조). 감소된 IgG 수준과 심각한 감염 간에는 명백한 연관성이 있었다.

[0012] 추가로, 오크렐리주맵 처방 정보는 이뮤노글로불린의 감소와 심각한 감염 간의 연관성을 다음과 같이 기재한다: "오크레부스(Ocrevus) 치료는 주로 IgM 감소에 의해 주도된 연구의 제어된 기간에 걸쳐 총 이뮤노글로불린을 감소시켰다. 임상 시험 데이터는 감소된 IgG 수준 (및 IgM 또는 IgA의 경우는 덜 감소)과 심각한 감염 간의 연관성을 나타냈다."

[0013] 종합하면, 임상 시험에서 오크렐리주맵 요법과 같은 B 세포-고갈 요법과 연관된 가장 통상적인 유해 사례 중 하나는 혈청 중 이뮤노글로불린 (예를 들어 IgG)의 감소로 보고되었다. 장기적으로, 혈청 이뮤노글로불린 수준의 감소는 중대하며 바람직하지 않다.

[0014] 따라서, 본 발명의 근본적인 문제는 MS 환자, 특히 장기간 치료를 위한 개선된 치료 전략을 제공하는 것이다. 특히, 이뮤노글로불린의 혈청 수준에 바람직하지 않은 영향을 미치지 않으면서 B 세포-고갈 MS 요법을 제공하는 것이 본 발명의 목적이었다.

[0015] 상기 문제는 오파투무맵의 투여에 의해 예상외로 해결되었다.

[0016] 오파투무맵 요법이 선행 기술로부터 공지된 정도로 이뮤노글로불린 (예를 들어, IgG)의 감소를 야기하지 않기 때문에 다른 B 세포-고갈 요법과 비교하여 유리하다는 것은 완전히 놀라운 일이다. 결과적으로, 면역계에 대한 부정적인 영향의 부재 또는 개선은 장기간 치료를 받는 환자에게 새로운 길을 열어준다. 이것은 이하에 상세히 설명되는 중요한 임상적 이점이다.

발명의 내용

[0017] 따라서, 본 발명의 대상은 다발성 경화증의 치료에서 사용하기 위한 B 세포 및/또는 T 세포 억제제에 관한 것으로서, 상기 치료가

[0018] (a) 임의로, B 세포 및/또는 T 세포 억제제, 바람직하게는 오파투무맵 이외의 것을 투여하는 것,

[0019] (b) 혈청 Ig 수준, 특히 혈청 IgG 수준을 모니터링하는 것,

[0020] (c) 혈청 IgG 수준이 감소하는 경우에 B 세포 및/또는 T 세포 억제제로서 오파투무맵을 선택하는 것

[0021] 을 포함하고/거나;

[0022] 상기 치료가

[0023] (a) 임의로, B 세포 및/또는 T 세포 억제제, 바람직하게는 오파투무맵 이외의 것을 투여하는 것,

[0024] (b) 증가된 감염 위험에 대한 환자의 소인을 평가하는 것,

[0025] (c) 증가된 감염 위험에 대한 소인이 확인되는 경우에 B 세포 및/또는 T 세포 억제제로서 오파투무맵을 선택하는 것

[0026] 을 포함한다.

[0027] 본 발명의 추가 대상은 다발성 경화증의 치료에서 사용하기 위한 오파투무맵으로서, 여기서 치료가 장기간 치료이고 여기서 혈청 IgG 수준이 소정의 범위 이내로 유지되며, 여기서 상기 범위가 비치료된 환자에서 본질적으로 동일하다.

[0028] 본 발명의 맥락에서, "비치료된 환자"는 MS 또는 임상적 단독 증후군 (CIS)으로 진단되고 B 세포 및/또는 T 세

포 억제제를 투여받지 않은 환자를 지칭한다. 바람직한 실시양태에서, 비치료된 환자는 500 내지 1800 mg/dl, 특히 700 내지 1600 mg/dl, 보다 특히 900 내지 1400 mg/dl 범위의 IgG 수준을 나타낸다. 특히, 비치료된 환자는 500 mg/dl, 550 mg/dl, 600 mg/dl, 650 mg/dl, 700 mg/dl, 750 mg/dl, 800 mg/dl, 850 mg/dl, 900 mg/dl 내지 최대 1400 mg/dl, 1500 mg/dl, 1600 mg/dl, 1700 mg/dl, 1800 mg/dl의 IgG 수준을 나타낸다.

- [0029] 본 발명의 또 다른 대상은 다발성 경화증의 치료에서 사용하기 위한 오파투무맵으로서, 여기서 저하된 혈청 IgG 수준을 갖는 환자가 치료받는다.
- [0030] 본 발명의 또 다른 대상은 다발성 경화증의 치료에서 사용하기 위한 오파투무맵으로서, 여기서 혈청 Ig 수준, 특히 혈청 IgG 수준과 연관된 위험 인자를 갖는 환자가 치료받는다.
- [0031] 본 발명의 한 실시양태에서, 오파투무맵은 활성 HBV 감염을 갖는, 특히 B형 간염 표면 항원 [HBsAg] 및 항-HBV 검사에 대한 양성 결과에 의해 확증된 활성 HBV 감염을 갖는 환자에게 투여되지 않는다. 오파투무맵은 HBsAg에 대해 음성이고 B형 간염 코어 항체 [HBcAb+]에 대해 양성이거나 HBV [HBsAg+]의 보균자인 환자에게 투여될 수도 있고 투여되지 않을 수도 있다.
- [0032] 바람직한 실시양태의 설명
- [0033] 일반적으로, 본 발명은 다발성 경화증의 치료에 관한 것이다. 바람직한 실시양태에서 본 발명은 재발성 다발성 경화증 (RMS)의 치료에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 재발 완화형 다발성 경화증 (RRMS)의 치료에 관한 것이다. 대안적으로, 본 발명은 이차 진행성 MS (SPMS)의 치료에 관한 것이다. 추가로 대안적으로, 본 발명은 임상적 단독 증후군 (CIS)의 치료에 관한 것이다. 다시 추가로 대안적으로, 본 발명은 일차 진행성 다발성 경화증 (PPMS) 또는 진행성 재발성 다발성 경화증 (PRMS)의 치료에 관한 것이다.
- [0034] 일반적으로, 본 치료제의 사용 단계 (a)에서, 오파투무맵 이외의 B 세포 및/또는 T 세포 억제제가 투여될 수 있다.
- [0035] 일반적으로, 오파투무맵 이외의 B 세포 및/또는 T 세포 억제제는 B 세포 및/또는 T 세포 활성을 억제하고 다발성 경화증의 질환-조절 치료 (DMT)로서 적합한 임의의 약물일 수 있다. B 세포 및/또는 T 세포 활성을 억제하는 이러한 B 세포 및/또는 T 세포 억제제는 B 세포 및/또는 T 세포의 고갈을 발생시킬 수 있거나 그렇지 않으면 B 세포 및/또는 T 세포 활성을 방해할 수 있다. B 세포의 고갈을 발생시키는 승인된 약물의 예는 예를 들어 오크렐리주맙, 리툽시맙, 오비누투주맙 및 유블리툽시맙이다.
- [0036] 다른 B 세포 및/또는 T 세포 억제제의 예는 예를 들어 클라드리빈, 핀골리모드, 나탈리주맙, 테리플루노미드 등이다.
- [0037] 바람직한 실시양태에서, 단계 (a)에서의 B 세포 및/또는 T 세포 억제제는 오크렐리주맙 또는 리툽시맙이다.
- [0038] 본 발명의 제1 측면에서, 단계 (b)에서, 적어도 하나의 혈청 이뮤노글로불린 (Ig) 수준이 모니터링된다.
- [0039] 바람직한 실시양태에서, IgG 및 IgM이 모니터링된다. 특히, IgG가 모니터링된다.
- [0040] 일반적으로, 모니터링 단계는 바람직하게는 정기적으로 각각의 혈청 Ig 수준을 측정함으로써 수행될 수 있다. 바람직한 실시양태에서 혈청 Ig 수준은 예를 들어 매월, 2개월마다, 3개월마다, 6개월마다 또는 매년 측정할 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 단계 (b)의 모니터링은 1 - 12개월마다, 특히 3 - 9개월마다 수행된다. IgG 수준은 예를 들어 정기 방문 동안, 치료하는 신경과 전문의에 의해 결정될 수 있다.
- [0041] 본 발명의 제1 측면에서, 단계 (c)에서, 혈청 IgG 수준이 감소하는 경우, 오파투무맵이 B 세포 및/또는 T 세포 억제제로서 선택된다. 환원하면, 혈청 IgG 수준이 바람직하지 않게 낮은 경우, MS의 치료를 수행하거나 DMT로서 오파투무맵을 계속 사용한다. 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 오파투무맵은 MS를 치료하기 위한 유일한 활성 성분, 즉 투여되는 유일한 질환-조절 약물로서 단계 (c)에서 투여된다.
- [0042] 본 발명에 따르면, "저하된 혈청 IgG 수준", "바람직하지 않게 낮은 혈청 IgG 수준", "감소된 혈청 IgG 수준" 및 "감소하는 혈청 IgG 수준"은 900 mg/dl, 850 mg/dl, 800 mg/dl, 750 mg/dl, 700 mg/dl, 650 mg/ml, 600 mg/dl, 550 mg/dl 또는 500 mg/dl의 농도 미만으로 떨어지는 혈청 IgG 수준 및/또는 정상 하한치 미만으로 떨어지는 혈청 IgG 수준 및/또는 DMT 요법의 시작 시 기준선 수준의 80% 미만, 70% 미만, 60% 미만 또는 50% 미만으로 떨어지는 혈청 IgG 수준을 지칭한다.
- [0043] 바람직한 실시양태에서 단계 (c)에서, 오파투무맵은 혈청 IgG 수준이 900 mg/dl, 850 mg/dl, 800 mg/dl, 750

mg/dl, 700 mg/dl, 650 mg/ml, 600 mg/dl, 550 mg/dl 또는 500 mg/dl의 농도 미만으로 떨어지는 경우에 선택된다.

- [0044] 바람직한 실시양태에서, 단계 (c)에서, 오파투무맵은 혈청 IgG 수준이 이하에 "LLN"로 지칭되는, 정상 하한치 미만으로 떨어지는 경우에 선택된다.
- [0045] 일반적으로, IgG, IgA 및 IgM에 대한 정상 하한치 (LLN)는 IgG = 700 mg/dl 또는 565 mg/dl, IgM = 40 mg/dl 및 IgA = 70 mg/dl로서 정의될 수 있다.
- [0046] 결과적으로, < 700 mg/dl 또는 < 565 mg/dl의 혈청 IgG 수준은 LLN 미만의 혈청 IgG 수준을 나타내고, < 40 mg/dl의 혈청 IgM 수준은 LLN 미만의 혈청 IgM 수준을 나타내고, < 70 mg/dl의 혈청 IgA 수준은 LLN 미만의 혈청 IgA 수준을 지칭한다. 바람직한 실시양태에서, 단계 (c)에서, 오파투무맵이 혈청 IgG 수준이 DMT 요법의 시작 시 기준선 수준의 80% 미만, 70% 미만, 60% 미만 또는 50% 미만으로 떨어지는 경우에 B 세포 및/또는 T 세포 억제제로서 선택된다. 환언하면, 혈청 Ig 수준은 DMT의 시작 시 측정하여 기준선 값으로서 설정하며, 특히 혈청 IgG 수준은 DMT의 시작 시 측정하여 기준선 값으로서 설정한다. 일단 측정된 수준이 상기 기준선 값 미만, 특히 상기 기준선 수준의 80% 미만, 70% 미만, 60% 미만 또는 50% 미만으로 떨어지면, 오파투무맵이 DMT로서 선택된다.
- [0047] 본 발명의 제2 측면에서, 단계 (b)에서, 감염 위험, 특히 증가된 감염 위험에 대한 환자의 소인이 평가된다. 바람직한 실시양태에서, 박테리아 감염, 진균 감염, 바이러스 감염에 대한 소인이 평가된다.
- [0048] 감염 예컨대 박테리아 감염, 진균 감염 및 바이러스 증가된 감염 위험에 대한 환자의 소인의 평가 방법은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 증가된 감염 위험에 대한 환자의 소인의 평가를 위해 바람직하게는 이유노글로불린 수준이 지표가 된다.
- [0049] 본 발명의 제2 측면에서, 단계 (c)에서, 증가된 감염 위험에 대한 소인이 확인되는 경우, 환언하면 소인이 증가되는 경우, B 세포 및/또는 T 세포 억제제로서 오파투무맵이 선택된다. 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 오파투무맵은 단계 (c)에서 MS를 치료하기 위한 유일한 활성 성분, 즉 투여되는 유일한 질환-조절 약물로서 투여된다.
- [0050] 본 발명의 또 다른 대상은 다발성 경화증의 치료 또는 예방에서 사용하기 위한 오파투무맵으로서, 여기서 오파투무맵은 바람직하게는 오파투무맵 이외의 B 세포 및/또는 T 세포 억제제로 치료받은 환자에서 사용된다. 본 발명의 추가 대상은 다발성 경화증을 치료 또는 예방하는 방법으로서, 여기서 방법은 바람직하게는 오파투무맵 이외의 B 세포 및/또는 T 세포 억제제를 복용한, 다발성 경화증을 앓고 있는 환자에게 오파투무맵을 투여하는 것을 포함한다.
- [0051] 일반적으로, 오파투무맵 이외의 B 세포 및/또는 T 세포 억제제는 초기 질환 조절 요법 (DMT)으로 간주될 수 있다. 이는 본 발명의 바람직한 실시양태에서 환자가 초기 DMT로부터 오파투무맵으로 전환되는 것을 의미한다. 상기 요법은 바람직하게는 오파투무맵 이외의 B 세포 및/또는 T 세포 억제제의 투여를 포함한다. 환언하면, 본 발명은 다발성 경화증의 치료 또는 예방에서 사용하기 위한 오파투무맵에 관한 것으로서, 여기서 오파투무맵이 질환-조절 요법으로부터 전환하는 환자에서 사용되며, 상기 요법은 바람직하게는 오파투무맵 이외의 B 세포 및/또는 T 세포 억제제의 투여를 포함한다.
- [0052] 바람직한 실시양태에서 환자는 초기 DMT가 안정적인 Ig, 예를 들어 IgG 수준을 제공하지 않기 때문에 전환된다. 특히, 환자는 초기 DMT가 특히 장기간 치료 동안, Ig 수준, 예를 들어 IgG 수준의 감소를 야기하기 때문에 전환된다.
- [0053] 상기 언급된 바와 같이, 본 발명의 대상은 다발성 경화증의 치료에서 사용하기 위한 오파투무맵으로서, 여기서 치료가 장기간 치료이고 여기서 혈청 IgG 수준이 소정의 범위 이내로 유지되며, 여기서 상기 범위가 비치료된 환자에서 본질적으로 동일하다.
- [0054] 바람직한 실시양태에서, 혈청 IgG 수준의 범위는 500 내지 1800 mg/dl, 특히 700 내지 1600 mg/dl, 보다 특히 900 내지 1400 mg/dl이다. 상기 언급된 바와 같이, 본 발명의 대상은 다발성 경화증의 치료에서 사용하기 위한 오파투무맵으로서, 여기서 저하된 혈청 IgG 수준을 갖는 환자가 치료받는다.
- [0055] 바람직한 실시양태에서, 치료의 시작 시 저하된 혈청 IgG 수준은 900 mg/dl 미만, 850 mg/dl 미만, 800 mg/dl 미만, 750 mg/dl 미만, 700 mg/dl 미만, 650 mg/dl 미만, 600 mg/dl 미만, 550 mg/dl 미만 또는 500 mg/dl 미

만이다. 또 다른 바람직한 실시양태에서, 치료의 시작 시 저하된 혈청 IgG는 정상 하한치 미만이다.

- [0056] 대안적인 바람직한 실시양태에서, 기준선으로부터의 혈청 IgM 수준의 변화는 100 내지 600 mg/dl, 바람직하게는 500 mg/dl 미만, 400 mg/dl 미만, 300 mg/dl 미만, 200 mg/dl 미만 또는 100 mg/dl 미만이다.
- [0057] 상기 언급된 바와 같이, 본 발명의 대상은 다발성 경화증의 치료에서 사용하기 위한 오파투무맙으로서, 여기서 혈청 Ig 수준, 특히 혈청 IgG 수준과 연관된 위험 인자를 갖는 환자가 치료받는다.
- [0058] 본 발명에 따르면 혈청 Ig 수준, 특히 혈청 IgG 수준과 연관된 위험 인자는 대사 이상, 예컨대 비만 및/또는 대사 증후군; 또는 습관, 예컨대 알콜 섭취 및/또는 흡연일 수 있다.
- [0059] 바람직한 실시양태에서, 위험 인자는 남용 약물, 특히 알콜 및/또는 니코틴과 연관된다.
- [0060] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, MS 치료에서 사용하기 위한 오파투무맙은 장기간 치료에서 사용된다. 용어 장기간 치료는 오파투무맙이 연장된 기간에 걸쳐 사용됨을 나타낸다. 예를 들어, 오파투무맙은 2년, 3년, 4년, 5년, 10년 초과 동안 사용할 수 있다. 오파투무맙은 최대 5년, 10년, 15년, 20년 또는 평생 사용할 수 있다.
- [0061] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 오파투무맙은 4주마다 10 내지 30 mg, 바람직하게는 4주마다 20 mg의 용량으로 투여된다.
- [0062] 바람직하게는, 오파투무맙은 비경구로, 예를 들어 표피, 정맥내, 근육내, 동맥내, 척수강내, 피막내, 안와내, 심장내, 피내, 복강내, 건내, 기관경유, 피하, 표피하, 관절내, 피막하, 지주막지주막하, 척수내, 두개내, 흉강내, 경막의 및 흉골내 주사 또는 주입으로 투여된다. 바람직한 투여 경로는 피하 주사 (sc)이다.
- [0063] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 오파투무맙은 로딩 용량으로 투여된다. 용어 로딩 용량은 하기에 정의되어 있다. 바람직한 실시양태에서 3회의 로딩 용량이, 바람직하게는 오파투무맙 요법을 시작한 후 0주차 및 1주차 및 2주차에 투여된다. 이는, 0주차의 제1 로딩 용량이 요법의 시작을 구성함을 의미한다. 대안적인 바람직한 실시양태에서, 3회의 로딩 용량이, 오파투무맙 요법을 시작한 후, 1일차, 및 5 - 9일차, 바람직하게는 7일차, 및 12 - 16일차, 바람직하게는 14일차에 투여된다. 이는, 1일차의 제1 로딩 용량이 요법의 시작을 구성함을 의미한다.
- [0064] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 로딩 용량은 10 - 30 mg, 바람직하게는 20 mg의 오파투무맙이다.
- [0065] 본 발명의 대안적인 실시양태에서, 오파투무맙은 로딩 용량 없이 투여된다.
- [0066] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 예비의약이 오파투무맙의 제1 용량이 투여되기 전에 환자에게 투여된다. 바람직하게는, 예비의약은 아세트아미노펜, 항히스타민제 및 스테로이드로부터 선택된 화합물을 포함한다. 메틸프레드니솔론이 바람직한 스테로이드일 수 있다. 100 mg iv가 바람직한 용량일 수 있다. 바람직하게는, 예비의약은 오파투무맙 주사 전 30 내지 60분에 투여된다.
- [0067] 특히 바람직한 실시양태에서, 어떠한 예비의약도 오파투무맙의 제1 용량 전에 투여되지 않는다.
- [0068] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 재발성 다발성 경화증은 임상적 단독 증후군 (CIS) 또는 재발 완화형 다발성 경화증 (RRMS) 또는 이차 진행성 다발성 경화증 (SPMS)이다. 이들 용어는 하기에 정의되어 있다.
- [0069] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 오파투무맙은 MS를 치료하기 위한 유일한 활성 성분으로서 투여된다. 환언하면, 오파투무맙이 바람직하게는 투여되는 유일한 질환-조절 약물이다.
- [0070] 바람직한 실시양태에서, 오파투무맙은 체중, 성별, 연령, 인종 또는 기준선 B-세포 수와 무관하게 투여될 수 있다. 예를 들어, 체중 60 kg을 갖는 35세 여성이 체중 90 kg을 갖는 50세 남성과 동일한 용량을 받는 것이 바람직하다. 특히, 체중, 성별, 연령, 인종 또는 기준선 B-세포 수는 오파투무맙의 약물동태학에 임상적으로 의미 있는 영향을 미치지 않는다.
- [0071] 바람직한 실시양태에서, 오파투무맙은 부작용, 예를 들어 악성종양, 중증 주입-관련 반응, 또는 재발성 감염과 같은 부작용 때문에 초기 DMT, 예를 들어 항-CD20 요법이 중단된 또는 중지된, 바람직하게는 중단된 환자에게 투여된다.
- [0072] 예를 들어, 대조군 그룹과 비교하여 오크렐리주맙 (오크레부스[®])으로 치료받은 환자의 임상 시험에서 증가된 수의 악성종양 (유방암 포함)이 관찰되었다. 오크레부스의 SmPC는 악성종양의 재발에 대해 적극적으로 모니터링하고 있는 환자에서 개별 이익/위험을 고려해야 한다고 권장한다. 공지된 활성 악성종양을 가진 환자는 오크레

부스로 치료되어서는 안된다.

- [0073] 상기 언급된 바와 같이, 오크렐리주맙 요법과 같은 B 세포-고갈 요법과 연관된 부작용 및 유해 사례가 이뮤노글로불린 (예를 들어 IgG)의 감소와 연관되는 것으로 보고된다. 본 발명에서는 놀랍게도 오파투무맙 요법이 장기적으로 이뮤노글로불린 (예를 들어, IgG)의 감소를 야기하지 않아 장기간 치료를 받는 환자에게 새로운 길을 열어주기 때문에 다른 B 세포-고갈 요법과 비교하여 유리한 것으로 밝혀졌다.
- [0074] 따라서, 본 발명의 바람직한 실시양태에서 오파투무맙은 MS의 치료에서 사용되며, 여기서 오파투무맙은 악성종양에 대한 위험 인자가 공지된 환자에게 투여된다. 본 발명의 또 다른 바람직한 실시양태에서, 오파투무맙은 MS의 치료에서 사용되며, 여기서 오파투무맙은 악성종양의 재발에 대해 적극적으로 모니터링하고 있는 환자에게 투여된다. 본 발명의 대안적인 실시양태에서, 오파투무맙은 MS의 치료에서 사용되며, 여기서 오파투무맙은 공지된 활성 악성종양을 갖는 환자에게 투여된다.
- [0075] MSIS-29 (하기 정의 참조)는 임상 연구 및 역학 연구에 적합한 환자의 관점에서 MS의 영향에 대한 임상적으로 유용하고 과학적으로 건전한 척도이다. 이는 MS의 영향에 대한 우리의 이해를 향상시키는데 사용되는 질환 증증도의 다른 지표를 보완하는 신뢰할 수 있고, 유효하며 즉각 반응하는 PRO (Patient Reported Outcomes: 환자 보고 결과) 척도로 간주된다.
- [0076] 본 발명에서, 오파투무맙의 투여가 하기에 정의된 바와 같이 MS 영향 척도 MSIS-29의 유리한 감소를 야기한다는 것이 예상외로 밝혀졌다. 하기 실험 섹션을 참조한다.
- [0077] 이와 관련하여, 본 발명의 추가 대상은 재발성 다발성 경화증의 치료 또는 예방에서 사용하기 위한 오파투무맙으로서, 여기서 오파투무맙은 MSIS-29 점수를 감소시킨다. 바람직하게는, 오파투무맙은 24개월 이내에 MSIS-29 점수를 적어도 1.5, 보다 바람직하게는 적어도 2.0, 보다 더 바람직하게는 적어도 2.5만큼 감소시킨다. 감소는 최대 3.0 또는 3.5 또는 4.0일 수 있다.
- [0078] 본 발명의 한 실시양태에서, 오파투무맙 조성물은 인간에 대한 정맥내 투여에 적합한 제약 조성물로서 일상적인 절차에 따라 제제화된다. 전형적으로, 정맥내 투여용 조성물은 멸균 등장성 수성 버퍼 중의 용액이다. 적합한 경우, 조성물은 또한 주사 부위에서 통증을 완화하기 위해, 가용화제 및 국소 마취제, 예컨대 리그노카인을 포함할 수 있다. 일반적으로, 성분은 활성제의 양을 표시하는, 기밀하게 밀봉된 용기, 예컨대 앰플 또는 사체에, 단위 투여 형태로, 예를 들어, 건조 동결건조 분말, 또는 물-무함유 농축물로서, 개별적으로 또는 함께 혼합되어 공급된다.
- [0079] 조성물이 주입에 의해, 특히 피하 주사 (s.c.)에 의해 투여되는 경우, 이는 멸균 제약 등급의 물 또는 염수를 함유하는 주입 병과 함께 분배될 수 있다.
- [0080] 조성물이 주사에 의해 투여되는 경우, 주사용 멸균수 또는 염수의 앰플이 제공될 수 있어 성분이 투여 전에 혼합될 수 있도록 할 수 있다.
- [0081] 한 실시양태에서, 오파투무맙을 위한 제제는 WO 2009/009407에 개시된 제제에 따라 제제화될 수 있다.
- [0082] 한 실시양태에서, 오파투무맙은 항체 제제로 제제화되며, 여기서 오파투무맙은 약 20-300 mg/mL, 50-300 mg/mL, 100-300 mg/mL, 150-300 mg/mL, 200-300 mg/mL, 또는 250-300 mg/mL의 양으로, 바람직하게는 50 mg/ml로 존재한다.
- [0083] 한 실시양태에서, 오파투무맙은 항체 제제로 제제화되며, 여기서 제제는 10 내지 100 mM 아세트산나트륨, 25 내지 100 mM 염화나트륨, 0.5 내지 5% 아르기닌 유리 염기, 0.02 내지 0.2 mM EDTA, 0.01 내지 0.2% 폴리소르베이트 80을 포함하며, pH 5.0 내지 7.0으로 조정된다. 바람직하게는 오파투무맙 제제는 50 mM 아세트산나트륨, 51 mM 염화나트륨, 1% 아르기닌 유리 염기, 0.05 mM EDTA, 0.02% 폴리소르베이트 80을 포함하고, pH 5.5로 조정된다.
- [0084] 오파투무맙의 바람직한 투여량은 다음과 같다:
- [0085] • 0주차, 1주차 및 2주차에 피하 주사에 의해 20 mg의 초기 투약, 이어서
- [0086] • 4주차부터 시작하여 1개월 1회 피하 주사에 의해 20 mg의 후속 투약.
- [0087] 오파투무맙 주사를 누락한 경우는, 다음 스케줄링된 용량까지 기다리지 않고 가능한 한 빨리 투여하는 것이 바람직할 수 있다. 후속 용량은 권장 간격으로 투여하여야 한다.

- [0088] 한 실시양태에서, 오파투무맵 제제는 사전-충전된 시린지 또는 오토-인젝터, 바람직하게는 1회-용량 사전-충전된 시린지 또는 1회-용량 사전-충전된 오토-인젝터에 제공된다. 바람직하게는 s.c. 투여를 위해 설계된 사전-충전된 오토-인젝터가 사용된다.
- [0089] 바람직한 실시양태에서, 오파투무맵 주사는 피하 사용을 위한 멸균, 보존제-무함유 용액이다. 바람직하게는, 각각의 20 mg/0.4 mL 사전충전된 펜 또는 사전충전된 시린지는 0.4 mL의 용액을 전달한다. 바람직하게는, 각각의 0.4 mL는 20 mg의 오파투무맵 및 아르기닌 (4 mg), 에데트산이나트륨 (0.007 mg), 폴리소르베이트 80 (0.08 mg), 아세트산나트륨 삼수화물 (2.722 mg), 염화나트륨 (1.192 mg) 및 pH 5.5를 가진 주사용수, USP를 함유한다. pH를 조정하기 위해 염산을 첨가할 수 있다.
- [0090] 바람직한 실시양태에서, 오파투무맵 제제는, 바람직하게는 피하 주사에 의한 환자 자기-투여를 위해 의도된 것이다.
- [0091] 바람직한 실시양태에서, 상기 제제는 복부, 대퇴부 또는 외측 상완에 피하로 투여된다. 바람직한 실시양태에서, 상기 제제는 피부가 압통이 있거나, 멍들거나, 붉어지거나, 딱딱하거나 또는 무손상이 아닌 것인 점, 흉터 또는 부위에 투여되지 않는다.
- [0092] 한 실시양태에서, 상기 오파투무맵 제제의 첫 번째 주사는 의료 전문가의 지도 하에 수행될 수 있다. 주사-관련 반응이 발생하는 경우, 대증 치료가 권장된다. 투여 전에, 펜 또는 사전충전된 시린지는 바람직하게는 냉장고로부터 꺼내어 예를 들어 약 15 내지 30분 동안 실온에 도달하도록 한다. 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 오파투무맵 제제는 다음과 같이 이용가능한 투명 내지 약간 유백색 및 무색 내지 약간 갈색빛-황색 용액이다:
- [0093] • 주사: 1회-용량 사전충전된 펜, 예를 들어 센소레디(Sensoready)® 펜 중 20 mg/0.4 mL
 - [0094] • 주사: 1회-용량 사전충전된 시린지 중 20 mg/0.4 mL.
- [0095] 바람직한 실시양태에서, 4주마다 20 mg의 피하 오파투무맵 용량은 항정 상태에서 약 400 내지 550, 보다 바람직하게는 450 내지 500, 예를 들어 483 mcg h/mL의 평균 AUC_{tau} 및/또는 1.0 내지 2.5, 보다 바람직하게는 1.2 내지 1.7, 예를 들어 1.43 mcg/mL의 평균 C_{max}를 야기한다. 바람직한 실시양태에서, 항정-상태에서의 분포 부피는 반복된 오파투무맵 20 mg 용량의 피하 투여 후 4.5 내지 6.5, 보다 바람직하게는 5.0 내지 6.0, 예를 들어 5.42 L일 수 있다.
- [0096] 피하 투여 후, 오파투무맵은 림프계를 통해 흡수될 수 있다.
- [0097] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 오파투무맵은 바람직하게는 성인에서 임상적 단독 증후군, 재발-완화형 질환 및 활성 이차 진행성 질환을 포함하는 다발성 경화증 (MS)의 재발 형태의 치료를 위해 투여된다.
- [0098] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 오파투무맵 투여는 활성 감염, 예를 들어 COVID-19를 가진 환자에서 감염이 해결될 때까지 지연된다. 대안적으로, 오파투무맵은 감염 동안, 예를 들어 COVID-19 감염 동안 투여될 수 있다. 따라서, 오파투무맵 투여는 감염 동안, 예를 들어 COVID-19 감염 동안 계속될 수 있다.
- [0099] 본 발명의 또 다른 바람직한 실시양태에서, 오파투무맵을 사용한 치료의 시작 시, 동안 및 중단 후에 이뮤노글로불린의 수준은 B-세포 증만 때까지 임상적으로 지시된 바와 같이 모니터링된다. 이뮤노글로불린 수준이 면역 손상을 나타내는 경우에 재발성 감염 또는 심각한 기회 감염을 환자가 발병하는 경우에 오파투무맵 치료를 중단하는 것이 고려된다.
- [0100] 본 발명의 추가 대상은 다발성 경화증을 치료하는 방법으로서, 상기 치료가
- [0101] (a) 임의로, B 세포 및/또는 T 세포 억제제, 바람직하게는 오파투무맵 이외의 것을 다발성 경화증의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것,
- [0102] (b) 혈청 Ig 수준, 특히 혈청 IgG 수준을 모니터링하는 것,
- [0103] (c) 혈청 IgG 수준이 감소하는 경우에 B 세포 및/또는 T 세포 억제제로서 오파투무맵을 선택하고 투여하는 것을 포함하고/거나;
- [0104] 상기 치료가
- [0105] 상기 치료가
- [0106] (a) 임의로, B 세포 및/또는 T 세포 억제제, 바람직하게는 오파투무맵 이외의 것을 다발성 경화증의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것,

요로 하는 환자에게 투여하는 것,

- [0107] (b) 증가된 감염 위험에 대한 환자의 소인을 평가하는 것
- [0108] (c) 증가된 감염 위험에 대한 소인이 확인되는 경우에 B 세포 및/또는 T 세포 억제제로서 오파투무맵을 선택하고 투여하는 것
- [0109] 을 포함하는 것인
- [0110] 방법이다.
- [0111] 본 발명의 추가 대상은 다발성 경화증을 치료하는 방법으로서, 상기 치료가 오파투무맵을 다발성 경화증의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 치료가 장기간 치료이고 여기서 혈청 IgG 수준이 치료 동안 유지되는 것인 방법이다.
- [0112] 본 발명의 추가 대상은 다발성 경화증을 치료하는 방법으로서, 상기 치료가 오파투무맵을 다발성 경화증의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 저하된 혈청 IgG 수준을 갖는 환자가 치료받는 것인 방법이다.
- [0113] 본 발명의 추가 대상은 다발성 경화증을 치료하는 방법으로서, 상기 치료가 오파투무맵을 다발성 경화증의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 혈청 Ig 수준, 특히 혈청 IgG 수준과 연관된 위험 인자를 갖는 환자가 치료받는 것인 방법이다.
- [0114] 본 발명의 추가 대상은 상기 기재된 치료에서 사용하기 위한 의약의 제조 방법이다.
- [0115] 정의
- [0116] 용어 "치료" 또는 "치료하다"는 환자에게 예를 들어 오파투무맵의 적용 또는 투여로 정의될 수 있으며, 여기서 목적은 다발성 경화증 (MS)과 같은 질환의 증상을 폐지, 감소 또는 완화하는 것이다. 특히, 용어 "치료"는 환자에게 임상적으로 의미 있는 효과의 달성, 예를 들어 RMS를 치료할 때 연간 재발률의 임상적으로 의미 있는 감소의 달성을 포함한다.
- [0117] 본원에 사용된 바와 같이, 환자는 이러한 환자가 이러한 치료로부터 의학적으로 또는 삶의 질의 면에서 이익을 얻을 경우에 치료를 "필요로 하는" 것일 수 있다.
- [0118] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "환자"는 포유동물, 예를 들어 영장류, 바람직하게는 고등 영장류, 특히 바람직하게는 인간 (예를 들어, 본원에 기재된 장애를 가질 위험을 갖거나 가질 위험에 처한 환자)일 수 있다. 바람직하게는, 환자는 성인이다. 일반적으로, 또한 노인 환자가 포함되나, 18세 내지 60세 연령의 환자가 바람직하다. 본원에 사용된 바와 같이, 오파투무맵의 "투여하는 것" 또는 "투여"라는 용어는 오파투무맵을 치료를 필요로 하는 환자에게 제공하는 것을 의미할 수 있다. 하나 이상의 추가 치료제"와 조합된" 투여는 임의의 순서 및 임의의 투여 경로로 동시 (공동) 및 연속 투여를 포함한다.
- [0119] 본원에 사용된 바와 같이, "치료 유효량"은 효과적인, 즉 임상적으로 의미 있는 효과를 달성하는 오파투무맵의 양을 지칭할 수 있다.
- [0120] 용어 "유해 사례" (AE)는 환자 또는 임상 조사에서 대상체가 이러한 치료와 반드시 인과 관계가 있는 것은 아닌 약제를 투여받는 임의의 부적절한 의학적 발생과 관련될 수 있다. 따라서 유해 사례 (AE)는 의약 (조사용) 제품과 관련이 있는지 여부에 관계없이, 의약 (조사용) 제품의 사용과 일시적으로 연관된 모든 바람직하지 않은 의도하지 않은 징후 (비정상적 실험실 소견 포함), 증상 또는 질환일 수 있다.
- [0121] 어구 "치료 레지멘"은 질병을 치료하거나 질환 병태 또는 질환의 발병을 예방하기 위해 사용되는 레지멘, 예를 들어 사용된 투약을 의미할 수 있다. 치료 레지멘은 유도 레지멘, 로딩 레지멘 및 유지 레지멘을 포함할 수 있다.
- [0122] RRMS
- [0123] 재발-완화형 다발성 경화증 (RRMS)은, 바람직하게는 종종 발열 또는 감염의 부재 하에, 신규 신경학상 결손 또는 24시간 초과 지속되는 신경학상 악화 에피소드로 정의되는, 재발을 특징으로 할 수 있다.
- [0124] 관해 기간 동안 질환의 어떠한 명백한 진행도 없을 수 있다. 상이한 시점에서, RRMS는 활성 (재발 및/또는 신규 MRI 활성의 증거를 가짐) 또는 활성이 아님, 뿐만 아니라 악화 (재발 후 특정된 기간에 걸쳐 장애가 확증된

증가) 또는 악화되지 않음을 추가의 특징으로 할 수 있다. 문헌 [Lublin, Neurology. 2014 Jul 15; 83(3): 278-286]을 참조한다.

[0125] RMS

[0126] 용어 RMS (재발성 다발성 경화증)는 RRMS, SPMS 및 임상적 단독 증후군 (CIS)을 포함한다.

[0127] 일차 진행성 MS (PPMS)

[0128] PPMS는 초기 재발 또는 관해 없이, 증상의 발병부터 신경학상 기능 (장애 축적)의 악화를 특징으로 할 수 있다. PPMS는 활성 (가끔 재발 및/또는 신규 MRI 활성의 증거를 가짐) 또는 비-활성, 뿐만 아니라 진행 존재 (시간 경과에 따른 객관적인 변화 척도에서 질환 악화의 증거, 재발 또는 신규 MRI 활성 유무에 관계 없이) 또는 진행 부재를 추가의 특징으로 할 수 있다. 문헌 [Lublin 2014]을 참조한다.

[0129] PPMS를 가진 각각의 개인의 경험은 고유할 것이다. PPMS는 질환이 안정적이고, 재발 또는 신규 MRI 활성의 유무와 관계 없이 짧은 기간, 뿐만 아니라 MRI에서 신규 재발 또는 병변의 유무와 관계 없이 증가하는 장애가 발생하는 기간을 가질 수 있다.

[0130] 이차 진행성 MS (SPMS)

[0131] SPMS는 초기 재발-완화 과정을 따른다. RRMS로 진단받은 대부분의 사람들은 결국 시간 경과에 따라 신경 기능의 점진적인 악화 (장애 축적)가 있는 이차 진행성 과정으로 전환될 것이다. SPMS는 활성 (재발 및/또는 신규 MRI 활성의 증거를 가짐) 또는 비-활성, 뿐만 아니라 진행 존재 (시간 경과에 따른 객관적인 변화 척도에서 질환 악화의 증거, 재발 유무에 관계 없이) 또는 진행 부재를 추가의 특징으로 할 수 있다. 문헌 [Lublin 2014]을 참조한다.

[0132] SPMS를 가진 각각의 개인의 경험은 고유할 것이다. SPMS는 재발-완화형 MS 이후에 따른다. 장애는 질환 활성의 증거 (MRI 상의 재발 또는 변화)의 유무에 관계없이, 시간 경과에 따라 점진적으로 증가한다. SPMS에서, 가끔의 재발, 뿐만 아니라 안정 기간이 발생할 수 있다.

[0133] 재발

[0134] 재발은 신규 신경학상 결손 또는 신경학상 악화의 에피소드로 정의할 수 있으며, 바람직하게는 24시간 초과 지속된다. 환언하면, 재발은 바람직하게는 적어도 24시간 지속되는 신경학상 기능장애의 별개의 에피소드 (관련 기술분야에서 "발작", "플레이어-업" 또는 "악화"라고도 지칭됨)로 간주될 수 있다. 대개, 재발에 이어서 완전한 또는 부분적인 회복 및 어떠한 증상의 진행이나 장애의 축적도 없는 기간 (관해)이 뒤따른다.

[0135] 본원에 사용된 바와 같은 "B 세포 억제제"는 일반적으로 생물학적 B 세포 기능을 폐지, 감소 또는 악화시키는 임의의 물질과 관련될 수 있다. B 세포 억제제는 생물학적 B 세포 기능, 예를 들어 시토카인 분비 또는 시스 및/또는 트랜스 자극에 대한 반응에 필요한 신호 전달 경로를 방해할 수 있다. B 세포 억제제는 또한 줄기/전구 세포로부터 B 세포의 생성을 방해하거나 그의 성숙에 부정적인 영향을 미칠 수 있다. 게다가, B 세포 억제제는 T 세포와 같은 다른 세포 집단과의 혼선을 억제함으로써 작용할 수 있다. 대안적으로, B 세포 억제제는 격리에 의해 (예를 들어 비장과 같은 림프양 조직 내로) 또는 용해에 의해 예를 들어 CDC, ADCC, 식세포작용 또는 기타 과정을 통해 B 세포를 고갈시킬 수 있다. B 세포의 몇몇 하위집합이 CD20을 발현할 수 있다.

[0136] 본원에 사용된 바와 같은 B 세포는 림프구 아형의 백혈구 유형에 관한 것일 수 있다. B 세포는 이뮤노글로불린 (예를 들어 IgG)과 같은 항체를 분비함으로써 적응 면역계의 체액성 면역 성분에서 기능한다. 게다가, B 세포는 항원을 제시하고 시토카인을 분비할 수 있다. B 세포는, T 세포 및 자연 살해 세포와 달리, 그의 세포막 상에 B 세포 수용체 (BCR)를 발현한다. BCR은 B 세포가 항체 반응을 개시할 특이적 항원에 결합하도록 한다.

[0137] 본원에 사용된 바와 같은 T 세포 억제제는 생물학적 T 세포 기능을 폐지, 감소 및/또는 악화시키는 임의의 물질과 관련될 수 있다. T 세포 억제제는 생물학적 T 세포 기능, 예를 들어 시토카인 분비 또는 시스 및/또는 트랜스 자극에 대한 반응에 필요한 신호 전달 경로를 방해할 수 있다. T 세포 억제제는 또한 줄기/전구 세포로부터 T 세포의 생성을 방해하거나 그들의 성숙에 부정적인 영향을 미칠 수 있다. 게다가, T 세포 억제제는 B 세포와 같은 다른 세포 집단과의 혼선을 억제함으로써 작용할 수 있다. 대안적으로, T 세포 억제제는 격리에 의해 (예를 들어 비장과 같은 림프양 조직 내로) 또는 용해에 의해 예를 들어 CDC, ADCC, 식세포작용 또는 기타 과정을 통해 T 세포를 고갈시킬 수 있다.

[0138] 본원에 사용된 T 세포는 흉선에서 발생하는 림프구 유형과 관련될 수 있다. T 세포는 세포 표면 상에 T 세포

수용체의 존재에 의해 다른 림프구와 구별될 수 있다.

- [0139] 임상적 단독 증후군 (CIS):
- [0140] 임상적 단독 증후군 (CIS)은 다발성 경화증 (MS)을 시사하는 중추 신경계 (CNS) 염증성 탈수초 증상의 단일 임상 발작을 지칭할 수 있다. CIS 제시는 단초점 또는 다초점일 수 있으며 전형적으로 시신경, 뇌간, 소뇌, 척수 또는 대뇌 반구를 수반할 수 있다. 문헌 [Miller et al., Clinically isolated syndromes, Lancet Neurol. 2012;11:157-169]을 참조한다.
- [0141] 다발성 경화증 영향 척도 (MSIS-29)
- [0142] MSIS-29 버전 2는 신체적 및 심리적인 2개 도메인을 포함하는 29개 항목의 자기-투여 설문지이다. 반응은 1 (전혀 그렇지 않음)에서 4 (극심)의 범위의 4점 순서 척도로 포획되었으며, 점수가 높을수록 일상 생활에 더 큰 영향을 미친다. MSIS-29는 완료하는데 약 5분이 소요되며 질문은 지난 2주 동안의 그의 일상 생활에 대한 MS의 영향에 대한 환자의 견해를 결정하도록 설계되었다. 문헌 [Hobart J and Cano S (2009), "Improving the evaluation of therapeutic interventions in multiple sclerosis: the role of new psychometric methods", Health Technol Assess; 13(12):iii, ix-x, 1-177. NS R0 to Hobart J, Lamping D, Fitzpatrick R, et al (2001), "The Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29): a new patient-based outcome measure", Brain; 124(Pt 5):962-73]을 참조한다.
- [0143] 오파투무맵:
- [0144] 오파투무맵은 CD20 단백질에 대한 인간 모노클로날 항체이다. 오파투무맵은 CD20 분자의 크고 작은 세포의 루프 둘 다에 특이적으로 결합할 수 있다. 오파투무맵의 Fab 도메인은 CD20 분자에 결합할 수 있고 Fc 도메인은 면역 이펙터 기능을 매개하여 시험관내에서 B-세포 용해를 발생시킨다. 특히, 오파투무맵은 예를 들어 B 세포에서 발현되는 인간 CD20에 결합하는 재조합 인간 모노클로날 이뮤노글로불린 G1 (IgG1) 항체이다. 오파투무맵은 무린 NS0 세포주에서 생산되며 대략 146 kDa의 분자량을 가진 2개의 IgG1 중쇄 및 2개의 카파 경쇄로 이루어진다.
- [0145] 오파투무맵은 EP 1 558 648 B1 및 EP 3 284 753 B1에 기재되어 있다. 추가로, 드러그뱅크(drugbank).ca, 수탁 번호 DB06650에서의 기재 및 WHO 약물 정보(Drug Information), Vol. 20, No. 1, 2006을 참조한다. 한 실시양태에서, 단백질 화학식은 $C_{6480}H_{10022}N_{1742}O_{2020}S_{44}$ 이고 단백질 평균 중량은 약 146100 Da이다. 미국에서 오파투무맵은 케심타(Kesimpta)®라는 상표명으로 판매된다.
- [0146] 오파투무맵의 대사 경로는 유비쿼터스 단백질분해 효소에 의해 소형 펩티드와 아미노산으로 분해될 수 있다. 오파투무맵은 2가지 방식: 다른 IgG 분자와 마찬가지로 표적-독립적인 경로 및 B 세포에 결합하는 것과 관련된 표적-매개 경로로 제거될 수 있다.
- [0147] 항정 상태에서 오파투무맵의 반감기는, 특히 반복된 20 mg 용량의 피하 투여 후 대략 16일일 수 있다.
- [0148] 오파투무맵은 바람직하게는 시토크롬 P450 시스템 또는 기타 약물 대사 효소에 의해 대사되는 화학 약물과 공통 청소 경로를 공유하지 않는다. 바람직하게는, 오파투무맵은 약물 대사 효소의 발현 조절에 수반되지 않는다.
- [0149] 환자
- [0150] 용어 "환자"는 바람직하게는 인간 환자, 바람직하게는 성인을 지칭한다.
- [0151] 로딩 용량
- [0152] 로딩 용량은 약물의 초기 용량, 바람직하게는 초기 더 높은 용량으로, 치료 (예를 들어, DMT)가 시작될 때 바람직하게는 로딩 용량보다 더 낮은 유지 용량으로 전환되기 전에 제공될 수 있다.
- [0153] 이뮤노글로불린 (Ig) 및 아형 IgG, IgA, IgM, IgD 및 IgE는 통상적으로 공지되어 있으며 예를 들어 문헌 [Berg/Tymoczko/Stryer "Biochemie", 5th edition, pp. 1015-1018]에 기재되어 있다. 본 출원은 IgG 및 IgM, 특히 IgG의 혈청 수준에 중점을 둔다.
- [0154] 혈청 이뮤노글로불린 (Ig) 수준은 임상 실습에서 일상적으로 결정할 수 있다. 본 출원에서 혈청 Ig 수준은 바람직하게는 면역비탁법에 의해 결정될 수 있다. 바람직하게는 로슈(Roche) 코바스(cobas)® 분석기, 특히 코바스® 분석기의 모듈 c가 사용되었다. 바람직한 실시양태에서 Ig 수준은 코바스® c 311 분석기를 사용하여 결정

될 수 있다. IgG 측정은 코바스® 전단지 "IGG-2 Tina-quant IgG Gen.2", 바람직하게는 2016-02 일자 버전 11.0에 기재된 바와 같이 수행하고 IgM 측정은 전단지 "IGM-2 Tina-quant IgM Gen.2", 바람직하게는 2018-11 일자 버전 13.0 버전에 기재된 바와 같이 수행하는 것이 추가로 바람직하다.

[0155] 혈청 샘플은 바람직하게는 측정 전에 2 - 8℃에 유지시켰다.

도면의 간단한 설명

[0156] 도 1은 실시예 1에 따른 임상 시험의 설정 및 IgG 및 IgM의 측정을 기재한다.

도 2는 기준선으로부터의 혈청 IgG 수준의 변화를 예시한다.

도 3은 기준선으로부터의 혈청 IgM 수준의 변화를 예시한다.

도 4는 IgG 수준 (기준선 이후 방문 동안 임의의 시점에 적어도 1회) < LLN 및 LLN의 < 50%를 가진 환자의 비율을 제시한다.

도 5는 선행 기술의 항-CD20 항체 (오크렐리주맵)의 투여 후 IgG 수준의 감소를 제시한다. 도 5는 문헌 [T. Derfuss et al.: "Serum immunoglobulin levels and risk of serious infections in the pivotal Phase III trials of ocrelizumab in multiple sclerosis and their open-label extensions",ECTRIMS Online Library. Derfuss T. 09/11/19; 279399; 65]의 일부로서 처음 게시되었다.

도 6은 2년 (96주) 후 오크레부스 치료 (폴링된 OPERA, 도 1 참조)가 대략 5%만큼 IgG 수준의 감소를 야기하였으며, 한편 오파투무맵은 약 3%의 증가를 야기하였음을 제시한다.

도 7은 기준선으로부터의 혈청 IgM 및 IgG 수준의 변화를 예시한다. 평균 IgM 및 IgG 수준은 시간 경과에 따라 참조 범위 이내에 잘 남아 있다. 두 연구 (ASCLEPIOS I 및 II) 모두에서 두 치료 그룹 모두에서 기준선으로부터의 IgM 수준의 감소가 관찰되었다. 기준선으로부터의 IgG 수준의 감소는 36주차까지 관찰되었으며 그 후 두 연구 (ASCLEPIOS I 및 II) 모두에서 두 치료 그룹 모두에서 회복되었다. 오파투무맵-치료 환자에서, IgG 수준은 W72까지 최대 기준선 수준으로 회복되었다.

도 8은 IgM 및 IgG 수준 < LLN, < 10% LLN, 및 < 20% LLN을 가진 환자의 비율을 제시한다. 기준선 이후 임의의 시점에 및 96주차에, 오파투무맵을 복용한 더 높은 비율의 환자는 테리플루노미드에 비해 LLN보다 낮고 LLN보다 10% 낮은 IgM 수준을 가졌다. 기준선 이후 임의의 시점에, 오파투무맵을 복용한 더 낮은 비율의 환자가 테리플루노미드에 비해 LLN보다 낮은 IgG 수준을 가졌다. 96주차에, 어떠한 오파투무맵 환자도 LLN보다 20% 낮은 IgG 수준을 갖지 않았다.

도 9는 IgM 및 IgG 수준 $\geq$ LLN, $\geq$ 10% LLN, 및 $\geq$ 20% LLN을 가진 환자의 비율을 제시한다. 기준선 이후 임의의 시점에, 오파투무맵을 복용한 환자의 약 82-89%가 테리플루노미드에 비해 LLN 또는 그 초과 (> 90%)인 IgM 수준을 가졌고, 오파투무맵을 복용한 환자의 > 85%가 테리플루노미드에 비해 LLN 또는 그 초과 (> 77%)인 IgG 수준을 가졌다.

도 10 및 11은 이뮤노글로불린 수준과 관련하여 심각한 감염의 발생을 예시한다.

도 12는 기준선으로부터의 혈청 IgG 수준의 변화를 예시한다.

도 13은 기준선으로부터의 혈청 IgM 수준의 변화를 예시한다.

도 14는 OMB 장기간 그룹에서 방문-윈도우 및 48주, 96주 및 144주 완료자에 의한 IgG 파라미터의 절대값의 플롯이다.

도 15는 OMB 장기간 그룹에서 방문-윈도우 및 기준선 값의 사분위수에 의한 IgG 파라미터의 절대값의 플롯이다.

도 16은 OMB 장기간 그룹에서 방문-윈도우 및 48주, 96주 및 144주 완료자에 의한 IgM 파라미터의 절대값의 플롯이다.

도 17은 OMB 장기간 그룹에서 방문-윈도우 및 기준선 값의 사분위수에 의한 IgM 파라미터의 절대값의 플롯이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0157] 실시예

- [0158] 실시예 1
- [0159] 배경
- [0160] 제1 완전-인간 항-CD20 모노클로날 항체인 오파투무맙은 3상 ASCLEPIOS I/II 시험에서 테리플루노미드에 비해 우수한 효능을 입증하였으며, 문헌 [ECTRIMS Online Library. Hauser S. et al. 09/13/19; 279581; 336]을 참조한다. 오파투무맙을 복용한 MS 환자는 ASCLEPIOS I 및 II 연구 각각에서 오바지오(Aubagio)® (테리플루노미드)와 비교하여 연간 재발률 (ARR)이 50.5% (0.11 vs. 0.22) 및 58.5% (0.10 vs. 0.25)만큼 감소하였다 (두 연구 모두 $p < 0.001$). 오파투무맙은 오바지오®와 비교할 때 가돌리늄 (Gd) T1 병변의 매우 유의한 억제력을 나타냈으며, 이는 신규 염증 활성의 현저한 억제를 입증하는 것이었다. 오파투무맙은 사전-특정된 폴딩된 분석에서 오바지오®에 비해 3개월 확증된 장애 진행 (CDP)에서 34.4% ($p = 0.002$) 그리고 6개월 CDP에서 32.5% ($p = 0.012$)의 상대적 위험 감소를 나타냈다.
- [0161] 목적
- [0162] 혈청 이뮤노글로불린 (Ig) 수준을 결정하고 IgG 또는 IgM 수준과 새로운 치료 옵션 간의 연관성을 조사하기 위해, 다발성 경화증 환자를 오파투무맙으로 치료하였다.
- [0163] 방법
- [0164] ASCLEPIOS I 및 II는 이중-맹검, 이중-위약, 활성 비교자-제어, 병렬-그룹, 혁신적, 적응형 설계, 다기관 시험이다. 환자들은 무작위화 (1:1)되어 4주마다 오파투무맙 20 mg을 sc 주사 (1일차, 7일차 및 14일차에 20 mg sc 용량의 초기 로딩 레지멘 후) 또는 테리플루노미드 14 mg을 1일 1회 경구로, 최대 30개월 동안 받았다. 연구는 사전-특정된 기준에 따라 맹검 핵심 치료 에포크에서 종결되는 유연한 지속기간을 갖는다. 지난 해에 ≥ 1 의 재발 또는 지난 2년 이내에 ≥ 2 의 재발 또는 무작위화 전 1년 동안 양성 가돌리늄-증강 (Gd+) MRI 스캔을 경험한 스크리닝에서 0-5.5의 확장형 장애 상태 척도 (EDSS) 점수 (문헌 [Kurtzke, Neurology. 1983, Nov; 33(11): 1444-52]에 따름)를 가진 18-55세 환자가 포함되었다.
- [0165] 혈청 IgG/IgM 수준을 기준선, 4주차 (W), W12에서 및 12주마다 모니터링하였으며, 도 1을 참조한다. 정상 하한치 (LLN)는 IgG, 7 g/L 및 IgM, 0.4 g/L로 정의하였다. 결과는 현저하게 낮은 IgG/IgM 수준과 현저하게 낮은 IgG/IgM 수준과 감염 발생률 사이의 연관성을 가진 환자의 비율을 포함하였다.
- [0166] 결과
- [0167] a) B-세포 고갈
- [0168] 오파투무맙 그룹의 환자 대부분 (77.0%)은 일찍이 1주차에 보고된 LLN보다 낮은 CD19+ B-세포를 가졌고, LLN보다 낮은 CD19+ B-세포를 가진 환자의 비율은 2주차에 추가로 증가되었다 (95.0%). 오파투무맙의 초기 로딩 레지멘 (1일차, 7일차 및 14일차에 매주 3회 20 mg 용량)을 사용한 거의 모든 환자에서 고갈이 달성되었다.
- [0169] 12주차까지, 거의 모든 환자 (99.3%)는 LLN보다 낮은 CD19+ B 세포를 가졌고, CD19+ B-세포 고갈이 치료 기간 내내 $>96\%$ 환자로 유지되었다. CD19+ B-세포 수 중앙값은 2주차부터 줄곧 0이었다. 대조적으로, 테리플루노미드 그룹에서 최대 4.5%의 환자는 연구 치료 에포크 내내 LLN보다 낮은 B-세포를 가졌다. CD19+ B-세포 수 중앙값은 최대 120주차의 모든 시점에서 LLN보다 높았다.

방문-원도우	OMB 20 mg N=465 n/M (%)	TER 14 mg N=462 n/M (%)
기준선	5/ 464 (1.1)	8/ 462 (1.7)
1주차	338/ 439 (77.0)	9/ 443 (2.0)
2주차	420/ 442 (95.0)	7/ 437 (1.6)
4주차	440/ 450 (97.8)	14/ 444 (3.2)
12주차	440/ 443 (99.3)	13/ 439 (3.0)
24주차	422/ 429 (98.4)	9/ 419 (2.1)
36주차	415/ 420 (98.8)	5/ 408 (1.2)
48주차	397/ 404 (98.3)	5/ 394 (1.3)
60주차	385/ 398 (96.7)	8/ 382 (2.1)
72주차	379/ 386 (98.2)	3/ 304 (1.0)
84주차	260/ 263 (98.9)	4/ 195 (2.1)
96주차	161/ 162 (99.4)	1/ 121 (0.8)
108주차	93/ 95 (97.9)	3/ 67 (4.5)
120주차	28/ 28 (100)	0/ 16

[0170]

[0171]

b) Ig 수준

		OMB 20mg N=946		
방문-원도우	통계	기준	후	변화
이뮤노글로불린 G (g/L), 혈장/혈청				
기준선	n	945		
	평균	10.178		
	SD	2.1663		
	SE	0.0705		
	최소	5.78		
	중앙값	10.000		
	최대	24.08		
4주차	n	938	938	938
	평균	10.2	9.9	-0.2
12주차	n	925	925	925
	평균	10.190	10.060	-0.130
24주차	n	902	902	902
	평균	10.203	9.858	-0.345
36주차	n	873	873	873
	평균	10.206	9.664	-0.541
48주차	n	846	846	846
	평균	10.211	9.765	-0.446
60주차	n	817	817	817
	평균	10.205	9.992	-0.212
72주차	n	799	799	799
	평균	10.216	10.216	0.000
84주차	n	584	584	584
	평균	10.234	10.312	0.078
96주차	n	370	370	370
	평균	10.197	10.445	0.248
108주차	n	217	217	217
	평균	10.119	10.340	0.221
120주차	n	96	96	96
	평균	10.2	10.5	0.3

[0172]

[0173]

기준선으로부터의 혈청 IgG 수준의 변화는 도 2에 제시되어 있다. 기준선으로부터의 혈청 IgM 수준의 변화는 도 3에 제시되어 있다.

- [0174] LLN보다 낮은 Ig 수준을 가진 환자의 비율은 IgG에 대한 도 4에 예시되어 있다.
- [0175] IgG < LLN의 첫 번째 하락 후 관찰된 감염:
- [0176] 오파투무맵 N=134: 61 (45.5 %)
- [0177] 테리플루노미드 N=214: 78 (36.4 %)
- [0178] 결론
- [0179] 오파투무맵-치료 환자에서, 72주차 및 그 이후에는 IgG 수준의 어떠한 감소도 없다. 게다가, 36주차에 전환점이 있는데, 이 시점에서 감소하는 IgG 수준의 추세가 역전되어, 결국 72주차 경부터 시작되어 IgG의 순증가를 발생시킨다. 따라서, 이뮤노글로불린의 혈청 수준에 바람직하지 않은 영향을 미치지 않는 장기간 MS 요법이 제공되었다. Ig, 특히 IgG 수준, 따라서 면역계에 대한 부정적인 영향의 부재 또는 개선은 특히 장기간 치료에서 환자에게 이점을 제공한다.
- [0180] 실시예 2
- [0181] 방법
- [0182] 메타분석으로, 실시예 1의 결과와 더퍼스 등에 의해 수득한 결과를 비교하였다.
- [0183] 결과
- [0184] 2년 (96주) 후, 오크레부스 치료 (폴링된 OPERA, 도 5 참조)는 대략 5%만큼 IgG 수준의 감소를 야기하였으며, 한편 오파투무맵은 약 3%의 증가를 야기하였다. 도 6을 참조한다.
- [0185] 결론
- [0186] 오파투무맵은 장기간에 걸쳐 IgG 수준을 유지하고 심지어 증가시키며 한편 오크렐리주맵은 IgG 수준의 감소를 야기한다.
- [0187] 실시예 3
- [0188] 정맥내 항-CD20 요법으로부터 전환하는 재발성 MS 환자에서 유지된 오파투무맵 효능
- [0189] 배경: 재발성 다발성 경화증 (RMS)을 가진 환자에서 항-CD20 모노클로날 항체 (mAb)를 사용하는 B 세포의 고갈은 자기 공명 영상화에서 연간 재발률과 염증성 병변 활성을 감소시키고 확장된 장애 악화까지의 시간을 지연시킨다. 항-CD20 mAb 오크렐리주맵 및 리툽시맵은 임상에서 정맥내 주입에 의해 투여되며; 오파투무맵은 사전-충전된 시린지 또는 오토인젝터 (AI) 펜으로 피하 투여되어, 자기-투여를 용이하게 한다.
- [0190] 목적: 정맥내 항-CD20 mAb 요법으로부터 전환하는 RMS를 가진 환자에서 오파투무맵의 유지된 효능을 입증하는 12개월, 전향적, 단일-아암, 다기관 임상 시험.
- [0191] 방법: RMS를 가진 약 100명의 성인이 미국의 10-20개 센터에 등록되어 있다. 적격 환자는 이전에 기준선 4-9개월 전에 마지막 용량으로, 2-5회 연속 과정의 정맥내 오크렐리주맵 또는 리툽시맵 (다른 항-CD20 mAb는 제외됨)으로 치료를 받았다. 다른 포함 기준은 스크리닝에서 확장형 장애 상태 척도 점수 5.5 이하 및 항-CD20 요법 기준선의 1% 미만으로 고갈된 CD19 B 세포이다. 이전 6개월 이내에 항-CD20 요법에 대해 준최적 반응 (재발, ≥ 2 활성 가돌리늄-증강 [Gd+] 병변, 임의의 신규/확대 T2 병변, 임상적 악화)을 가진 환자, 또는 중증 주입-관련 반응 또는 재발성 감염 때문에 항-CD20 요법을 중단한 환자, 또는 진행성 질환을 가진 환자는 제외된다. 모든 참가자는 1일차, 7일차 및 14일차에, 이어서 1-12개월에 AI 펜에 의해 투여된 피하 오파투무맵 20 mg을 받는다. 일차 종료점은 12개월차에 Gd+ 병변 수의 어떠한 변화 또는 감소도 없다. 이차 종료점은 6개월차 및 12개월차에 참가자 유지 및 면역 바이오마커의 변화, 치료 만족도, 안전성 및 내약성이다. 6개월 중간 분석이 있다.
- [0192] 결과: 상기 시험은 이전에 오크렐리주맵 또는 리툽시맵으로 치료받은 환자에서 AI 펜을 사용한 월간 피하 약물 전달을 기반으로 하여 유지된 효능, 유지 및 만족도 데이터를 생성함으로써 RMS에서의 오파투무맵 3상 프로그램을 보완한다.
- [0193] 결론: 상기 시험은 정맥 항-CD20 요법으로부터 전환하는 RMS를 가진 환자에서 오파투무맵의 유지된 효능에 대한 중요한 데이터를 제공한다.

- [0194] 실시예 4
- [0195] 일차 면역결핍증
- [0196] 일차 항체 결핍증을 가진 환자 대부분은 재발성 중이염, 부비동염, 및 폐렴 폐혈증을 포함하여 동폐관의 재발성 박테리아 감염을 나타낸다 (Gupta S 2017). 게다가, 자가면역 징후는 이들 환자의 최대 25%에서 나타나며, 자가면역 용혈성 빈혈과 자가면역 혈소판감소증이 가장 흔히 관찰되는 결핍증이다 (Goldstein MF et al. 2006. Selective IgM immunodeficiency: retrospective analysis of 36 adult patients with review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006 Dec; 97(6):717-30; Yel L et al. 2009. Clinical and immunological features in IgM deficiency. *Int Arch Allergy Immunol.* 2009; 150(3):291-8.). 일차 면역결핍증은 재발성 감염이 중증이거나, 합병증이거나, 여러 위치를 수반하고 있거나, 치료에 내성이 있거나, 비정형 유기체에 의해 유발되거나 또는 가족 구성원에 존재하는 경우에 의심되어야 한다. 일반적인 임상 실습에서, MS 환자를 치료하는 의사는 MS DMT의 면역억제 효과 및 감염과 연관된 MS의 위험을 알고 있으므로 신체 검사를 기반으로 한 관련 병력 또는 소견으로 환자의 면역 상태를 평가하여야 한다.
- [0197] 이차 이뮤노글로불린 결핍증 및 감염 위험
- [0198] 항-CD20 요법으로 치료받은 MS를 가진 환자에서 혈청 이뮤노글로불린 감소 및 감염 위험이 보고되었다. 비율은 사용된 측정 기기, 집단 설정 (예를 들어 외래 또는 입원 환자, 사회-인구학적 특징) 및 연구 설계 (예를 들어 이뮤노글로불린 검정, 정상 값, 모니터링 빈도 등) 또는 연관성을 나타내거나 반박하는데 사용된 방법에 따라 달라질 수 있다.
- [0199] 14,816 PY (환자-년)로 11년에 걸쳐 리툽시맙으로 치료받은 3595명의 환자 중 1246명 초과환자가 > 5년의 추적검사를 가졌고, 863명 (24%)은 적어도 4개월 동안 IgM < LLN을 발생하였으며, 한편 143/3595 (4%)는 적어도 4개월 동안 IgG < LLN을 발생하였다. 이들 Ig 부류 둘 다에 대해, 100 PY당 심각한 감염률은 낮은 Ig의 발생 이전 (IgM 2.80, 95% CI 2.09-3.75; IgG 6.75, 95% CI 4.48-10.15) 및 동안/후 (IgM 3.84, 95% CI 3.20-4.62; IgG 8.16, 95% CI 5.86-11.36) 유사하였다. 낮은 IgG 수준이 발생한 환자의 심각한 감염률은 낮은 IgG 수준의 발생 전후 둘 다에서, 낮은 IgG 수준이 결코 발생하지 않은 환자에서 상응하는 비율보다 높았고 모든-노출 집단의 것들보다는 높았으며, 이는 이들 환자가 심각한 감염 사례를 발생할 더 높은 고유 위험을 가질 수 있음을 시사하는 것이다 (van Vollenhoven RF, Fleischmann RM, Furst DE, Lacey S, Lehane PB. Longterm Safety of Rituximab: Final Report of the Rheumatoid Arthritis Global Clinical Trial Program over 11 Years. *J Rheumatol.* 2015;42(10):1761-1766. doi:10.3899/jrheum.15005).
- [0200] 단일 센터에서 리툽시맙으로 치료받은 700명의 환자의 또 다른 연구는 류마티스 및 근골격 질환에서 요법 동안 중증 감염 및 저감마글로불린혈증의 영향을 검토하였으며 Ig와 감염 위험의 연관성에 대해 유사한 결과를 나타냈다. IgM의 경우, 기준선에서 낮은 IgM을 가진 환자 (10.6/100 PY), 치료 동안 낮은 IgM을 획득하기 전의 환자 (9.8/100 PY), 및 정상 IgM을 가진 환자 (9.2/100 PY)에서 심각한 감염률이 유사하였다 (Md Yusof MY, et al. Predicting Severe Infection and Effects of Hypogammaglobulinemia During Therapy With Rituximab in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(11):1812-1823). 그러나, 기준선에서 낮은 IgG를 가진 환자 (16.4/100 PY) 및 리툽시맙 (RTX) 치료 동안 또는 후에 낮은 IgG를 획득한 환자 (21.3/100 PY)에서 정상 IgG를 가진 환자들 (9.7/100 PY)에 비해 심각한 감염률이 더 높았다. 이는 2002년과 2010년 사이에 리툽시맙을 투여받은 다기관 자가면역 질환을 가진 환자 177명에 대한 단일 센터 후향적 검토에 의해 뒷받침된다. IgM 수준에 따라 감염의 영향을 받는 환자의 비율 (정상 IgM 37% vs 낮은 IgM 43%)에는 어떠한 차이도 없었다 (Marco H, Smith RM, Jones RB, et al. The effect of rituximab therapy on immunoglobulin levels in patients with multisystem autoimmune disease. *BMC Musculoskelet Disord.* 2014;15:178. Published 2014 May 25. doi:10.1186/1471-2474-15-178).
- [0201] 그러나, 류마티스 관절염 환자에서 리툽시맙과 감소된 감마-글로불린 수준과 연관된 것으로 공지된 인자는 배경 만성 코르티코스테로이드 사용 및 고령을 포함한다 (van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO 3rd, et al. Longterm safety of patients receiving rituximab in rheumatoid arthritis clinical trials [published correction appears in *J Rheumatol.* 2010 Oct;37(10):2198]. *J Rheumatol.* 2010;37(3):558-567). 이것은 다른 항-CD20 요법으로 치료받은 다발성 경화증 환자의 기준선 특징과 비교하여 유의하게 다르다.
- [0202] 다발성 경화증에서 오크렐리주맙 치료를 받은 환자에서, 임상 연구에서 5.5년에 걸친 치료 기간은 감염과의 연관성이 IgG의 경우 (6.50/100PY vs 2.11/100PY) 가장 강력하고 IgM의 경우 (3.66/100PY vs 1.88/100PY) 덜 그

러한 것으로 나타났다 (<https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2019/stockholm/279399/tobias.derfuss.serum.immunoglobulin.levels.and.risk.of.serious.infecti>).

- [0203] 따라서, 항-CD20 요법으로 치료받은 환자에서 IgG의 감소가 IgM의 감소와 비교하여 임상적으로 더 의미가 있다고 가정할 수 있다.
- [0204] 케심타, 오크레부스 및 리툽산의 약리학상 차이점
- [0205] 약리학상, 오파투무맙은 리툽시맙 또는 오크렐리주맙과 같은 다른 항-CD20 요법과 비교할 때 구별되는 메커니즘을 갖는다. 이들 모든 항체가 B-세포 상의 CD20 수용체에 결합하긴 하지만, 비임상 데이터는 오파투무맙의 다수의 고유한 특성을 나타낸다. 오크렐리주맙과 비교하여 오파투무맙의 ADCC 활성의 어떠한 관련되는 차이도 관찰되지 않았으며, 한편 리툽시맙은 덜 활성이었다 [임상 약리학의 요약 (SCP)-도 12]. 게다가, B-세포 결합 연구는 기능적으로 중요한 리툽시맙과 비교하여 오파투무맙에 대해 더 낮은 오프율 (즉, CD20 수용체로부터 항체의 해리율)을 나타냈고, 이는 기능적으로 중요하다 [비임상 개요].
- [0206] 오크렐리주맙과 리툽시맙은 둘 다 각각 600 mg과 2000 mg의 고용량으로 정맥내 투여되며, 결과적으로, 혈액 순환계와 간, 비장을 포함한 장기를 통과할 후 마지막으로 림프계에 도달하여야 한다. 대조적으로, 20 mg의 용량으로 피하 투여된 오파투무맙은 림프관을 통한 간접 경로를 통해 전신 순환에 진입하고 (Richter et al. 2012), 이는 고용량 정맥 투여 경로와 비교할 때 동등한 임상 효능, 더 양호한 내약성 및 더 낮은 임상 위험 (즉, 어떠한 저-IgG 없음, 호중구감소증 없음, CD20의 더 빠른 충전)을 달성하는데 더 낮은 용량에 기여한다. 임상적으로, 오파투무맙은 하기 측정된 임상 특징에서 다른 항-CD20 mAb와 상이하다:
- [0207] • CD20 요법에 대해 예상되는 바와 같이, 오파투무맙 치료는 IgM 감소의 일부 수준과 연관이 있었으나, 환자 대부분은 LLN보다 높은 상태로 남아 있었다. 평균 혈청 IgM의 감소는 처음 48주에만 주로 나타났다.
- [0208] • 오크렐리주맙과 대조적으로, 기준선으로부터의 96주차에서의 평균 혈청 IgG 값의 2.2% (+0.249 g/L)의 증가가 ASCLEPIOS 연구에서 오파투무맙 (OMB) 치료 환자에 대해 관찰되었다. 반면 테리플루노미드 그룹에서, 기준선으로부터의 평균 IgG 값의 4.1% (-0.421 g/L)의 감소가 96주차에 관찰되었다.
- [0209] • MS 환자에서 오파투무맙 치료 시 어떠한 호중구 감소증의 위험도 나타나지 않는다. 호중구 수의 평균 및 중앙값은 연구 G2301 및 연구 G2302 둘 다에서 방문-창에 의해 요약 통계를 기반으로 한 연구 과정에 걸쳐 정상 범위 이내에 남아 있고 기준선 호중구 수는 어떠한 감소도 예측하지 않았다.
- [0210] • 풀링된 C2에서, 연구 치료를 중단한 후, 마지막 용량일 후 48주차에 도달한 오파투무맙 그룹에서 40명의 환자 중 28명 (70.0%)이 테리플루노미드 그룹에서 35명의 환자 중 22명 (62.9%)과 비교하여 B-세포 충전 (기준선 또는 LLN 또는 그 초과인 B 세포를 가졌음)을 나타냈다. 연구 OMS115102에서, 연구 후 대략 48주에 한 대상체를 제외하고, 모든 대상체의 경우에 B 세포가 충전되었다 [OMS115102-섹션 8.2.3].
- [0211] o 오크레부스 USPI에 따르면, MS 임상 연구로부터의 51명의 환자에서, B-세포 수가 기준선 또는 LLN으로 되돌아가는 데 걸리는 중앙값 시간은 마지막 오크레부스 주입 후 72주 (범위 27-175주)였으며 마지막 주입 후 2.5년 이내에, B-세포 수는 환자의 90%에서 기준선 또는 LLN으로 상승하였다.
- [0212] o 리툽산 표지에 따르면, 대부분의 류마티스 관절염 환자는 적어도 6개월 동안 말초 B-세포 고갈을 나타냈다. 환자의 작은 비율 (~4%)은 단일 치료 과정 후 3년 초과로 지속되는 장기간 말초 B-세포 고갈을 가졌다.
- [0213] MS 연구에서의 혈청 이뮤노글로불린 및 오파투무맙
- [0214] 풀링된 C2에서, 혈청 이뮤노글로불린 결과는 평균 혈청 IgM 수준이 시간 경과에 따라 참조 범위 (>19세 연령의 환자의 참조 범위: 0.40-2.30 g/L) 이내에 잘 남아 있음을 입증하였다 (도 12 및 13). 평균 IgM 값이 기준선으로부터 48주차까지 30.9% (-0.420 g/L) 감소한 것으로 나타났긴 하지만, 96주차 완료자 사이의 평균 IgM 감소 기울기는 첫 48주 완료자와 비교하여 낮았다 (38.8%, -0.537 g/L). 48주차 및 96주차 완료자 둘 다에서, 평균 혈청 IgM 수준은 참조 범위 이내에 잘 남아 있었다.
- [0215] 중단을 야기하는 이뮤노글로불린
- [0216] 혈청 IgG 및/또는 혈청 IgM < LLN은 연구 G2301 및 G2302의 제외 기준이었긴 하지만, 치료 중지를 위한 현저히 낮은 수준의 IgG/M에 대한 프로토콜 권장사항은 IgG의 경우에 LLN보다 20% 낮은 수준이고 IgM의 경우에 LLN보다

10% 낮은 수준으로 정의되었다. 임상 실습의 관점으로부터, 이들 프로토콜은, 다소 보수적인 것으로 간주될 수 있는 임계값을 규정하였다.

- [0217] 전반적으로, 오파투무맵으로 치료받은 944명의 환자 중 167명 (17.7%)이 기준선 이후 동안 임의의 시점에 LLN보다 낮은 IgM을 보고하였다. 167명의 환자 중, 단지 32명 (3.2%)만이 오파투무맵 치료를 중단하였으며, 한편 나머지 환자 대부분은 계속 진행 중인 임상 연구에서 오파투무맵 치료를 계속 받았다. 오파투무맵 치료를 중단한 32명의 환자 (3.2%) 중
- [0218] • 오파투무맵 그룹의 32명의 환자 중 6명과 테리플루노미드 그룹의 7명의 환자 중 2명이 연구 약물 중단 후 감염을 보고하였다. 이들 감염은 주로 상기도 감염 또는 요로 감염이었다;
- [0219] • MS 임상 연구에서 어떠한 심각한 기회 감염 사례도 보고되지 않았다;
- [0220] • 어떠한 환자도 IgG/M 감소를 위해 이뮤노글로불린 대체 요법을 받지 않았다.
- [0221] MS와 같은 만성 질환과 임상 연구의 이중-맹검 특성으로 인해, 치료 의사는 질환 활성 및 잠재적 재발의 임의의 위험을 피하기 위해 프로토콜에 따라 연구 치료 중지를 계속할 수는 없을 것이다. 따라서, 중단률은 프로토콜에 규정된 임계값에 의해 그리고 MS 질환 활성에 대한 대체 치료를 개시하기 위해 촉발되었을 수 있다.
- [0222] 이뮤노글로불린 및 감염 위험
- [0223] 하기 표 2.1은 정상 하한치 (<LLN [g/L]: IgM, 0.4; IgG, 7.0) 미만의 IgM/IgG 수준을 가진 환자의 비율에 대한 개요를 제공하고, IgM/IgG 수준과 IgM/IgG 수준의 임의의 감소 (<LLN vs ≥LLN) 최대 1개월 전과 1개월 후까지 발생한 감염 발병률의 연관성을 분석하였다.
- [0224] 전반적으로, 오파투무맵으로 치료받은 944명 중 167명 (17.7%)이 기준선 이후 동안 임의의 시점에 LLN 미만의 IgM을 보고하였다. 167명의 환자 중
- [0225] • 프로토콜당 IgM<LLN 환자의 적어도 1회 에피소드를 가진 124명 (74.3%)이 일시적으로 오파투무맵 치료를 중지하였다;
- [0226] • 환자 대부분은 계속 진행 중인 임상 연구에서 오파투무맵 치료를 계속 받았고 연구 치료를 중단하지 않았다;
- [0227] • IgM >LLN을 유지한 환자 (400명의 환자, 51.5%)와 비교하여 IgM <LLN이 감소한 환자 (52명의 환자 31.1%)에서 전체 감염 발병률이 더 낮았다;
- [0228] • 심각한 감염의 패턴은 또한 전체 감염과 일치하였으며, IgM < LLN 감소 1개월 전부터 1개월 후까지 감염 환자 (2명의 환자, 1.2%)와 비교하여 IgM > LLN을 유지한 환자 (18명의 환자, 2.3%)에서 심각한 감염의 더 높은 발병률이 나타났다. IgM < LLN 그룹의 심각한 감염 (상기도 감염, 요로 감염) 둘 다 본질적으로 기회성이지 않았고 전형적으로 MS 환자에서 예상되었다;
- [0229] • 가장 빈번하게 보고된 감염 유해 사례 (AE, ≥2%)는 상기도 감염, 요로 감염 및 구강 헤르페스였으며, 이는 IgM ≥LLN을 가진 전체 환자 및 전체 MS 환자 집단과 일치하였다;
- [0230] • IgM≥LLN을 가진 환자와 일치하여, IgM<LLN 그룹 환자의 감염 대부분은 경증 내지 중등도였으며, 환자는 표준 치료로 회복되었으며 감염은 치료 제한적이지 않았다.
- [0231] 혈청 IgG에 대한 기준선과 비교하여 시간 경과에 따른 평균 값의 어떠한 감소도 없었다. 기준선 이후 방문 동안 임의의 시점에 LLN 미만의 IgG를 가진 환자의 비율은 테리플루노미드 그룹 (22.9%; 214/934)에 비해 오파투무맵 그룹 (14.2%; 134/944)에서 더 적었다. 96주차 완료자 중, 프로토콜-규정된 이뮤노글로불린 G 수준의 감소가 20% LLN 미만으로 보고된 어떠한 환자도 없었다 [SCS 부록 1 표 C2 3.53] [SCS 부록 1-표 C2 3.5-3a].
- [0232] 전반적으로, 오파투무맵을 사용한 임의의 MS 임상 시험에서 확인된, PML 또는 B형 간염 재활성화의 어떠한 사례도 없었고, 파종 대상포진과 같은 임의의 심각한 잠재적 OI도 확인되지 않았다. 데이터의 검토는 오파투무맵 치료로 인한 악성종양의 증가된 발병률을 나타내지 않았다. 임의의 면역조절제의 경우에 악성종양 위험이 잠재된 상태로 남아 있지만, 데이터는 임의의 악성종양에 대한 증가된 위험을 나타내지 않는다.
- [0233] 표 0-1 중지 및 중단 및 치료 응급을 야기하는 IgG 관련 AE의 요약 IgG/M <LLN vs IgG/M ≥ LLN을 가진 환자

의 하위집합에서 IgG 또는 IgM의 임의의 감소 1개월 전 1개월 후 시작된 감염

기준	IgM <LLN N=167 n (%)	IgM ≥LLN N=777 n (%)	IgG <LLN N=134 n (%)	IgG ≥LLN N=810 n (%)
Ig 감소의 적어도 하나의 에피소드를 가진 환자의 수	167 (100%)	NA	134 (100%)	NA
Ig 감소로 치료가 중지된 환자의 수	124 (74.3%)	NA	2 (1.5%)	NA
Ig 감소로 치료가 중단된 환자의 수	30 (1.8%)	NA	4 (3.0%)	NA
Ig 감소로 적어도 하나의 감염 AE를 가진 환자의 수	52 (31.1%)	400 (51.5%)	37 (27.6%)	410 (50.6%)
등급에 의한 적어도 하나의 감염 AE를 가진 환자의 수	22 (13.2%)	202 (26.0%)	18 (13.4%)	204 (25.2%)
등급 1	27 (16.2%)	183 (23.6%)	18 (13.4%)	186 (23.0%)
등급 2	3 (1.8%)	14 (1.8%)	1 (0.7%)	18 (2.2%)
등급 3	0	1 (0.1%)	0	2 (0.2%)
등급 4				
결과에 의한 적어도 하나의 감염 AE를 가진 환자의 수				
회복됨/해결되지 않음	3 (1.8%)	12 (1.5%)	1 (0.7%)	13 (1.6%)
회복됨/해결됨	47 (28.1%)	383 (49.3%)	36 (26.9%)	391 (48.3%)
회복/해결	2 (1.2%)	2 (0.3%)	0	3 (0.4%)
하기로 회복됨/해결됨	0	3 (0.4%)	0	2 (0.2%)
후유증	0	0	0	0
치명적	0	0	0	1 (0.1%)
알려지지 않음				
적어도 하나의 감염 SAE를 가진 환자의 수	2 (1.2) 1 (0.6)	18 (2.3) -	3 (2.2) 1 (0.7%)	21 (2.6) -
상기도 감염	1 (0.6)	-	1 (0.7%)	-
요도 감염				
감염에 대해 치료를 받은 환자의 수	44 (26.3%)	359 (46.2%)	31 (23.1%)	365 (45.1%)

[0234]

기준	IgM <LLN N=167 n (%)	IgM ≥LLN N=777 n (%)	IgG <LLN N=134 n (%)	IgG ≥LLN N=810 n (%)
위험 명칭: 상기도 감염	31 (18.6) 14 (8.4)	310 (39.9) 140 (18.0)	26 (19.4) 12 (9.0)	307 (37.9) 143 (17.7)
비인두염	10 (6.0)	74 (9.5)	8 (6.0)	77 (9.5)
상기도 감염	4 (2.4)	21 (2.7)	2 (1.5)	24 (3.0)
인두염	4 (2.4)	24 (3.1)	2 (1.5)	21 (2.6)
부비동염	3 (1.8)	55 (7.1)	3 (2.2)	53 (6.5)
인플루엔자 비염	2 (1.2)	20 (2.6)	3 (2.2)	20 (2.5)
위험 명칭: 요로감염	12 (7.2)	95 (12.2)	9 (6.7)	95 (12.2)
요로 감염	11 (6.6)	81 (10.4)	9 (6.7)	81 (10.4)
위험 명칭: 헤르페스 바이러스 감염	5 (3.0)	40 (5.1)	4 (3.0)	42 (5.2)
구강 헤르페스	2 (1.2)	22 (2.8)	2 (1.5)	23 (2.8)

출처: T040 표 C2 5-1.2; T040 표 C2 5-2.1

[0235]

[0236]

[0237]

요약

케심타 (오파투무맙)는 B-세포 고갈 항체의 대단히 중요한 부류로 간주될 수 있다. 이뮤노글로불린 및 감염 AE를 포함한 전임상 안전성 및 임상 시험 데이터로부터의 데이터의 종합적인 분석이 다음을 기반으로 한 다른 항-CD20 요법과 비교하여 오파투무맙이 구별되는 메커니즘 및 임상 효과를 나타낸다는 것을 밝혀냈긴 하였지만:

- [0238] • 저용량 피하 투여;
- [0239] • 기준선과 비교하여 96주 치료에 걸쳐 평균 혈청 IgG의 어떠한 감소도 없음;
- [0240] • 평균 혈청 IgM 수준은 시간 경과에 따라 참조 범위 이내에 잘 남아 있음;
- [0241] • IgM 감소로 나타난 감염은 이뮤노글로불린의 어떠한 감소도 없는 그러한 환자, 즉 대부분 비-심각 1등급 또는 2 등급 환자와 유사하였으며, 치료 제한적이지 않음;
- [0242] • 오파투무맙 요법 동안 어떠한 혈구감소증도 나타나지 않았음.
- [0243] 이뮤노글로불린에 대한 섹션에서 알 수 있는 바와 같이, 월간 스케줄에 따라 낮은 피하 용량으로서 제공되는 케심타는 6개월마다 고용량으로 정맥내 레지멘으로서 제공되는 다른 CD20 항체와 상이하다.
- [0244] 이들 주요 차이점은 이를 이뮤노글로불린 수준에 대한 영향의 면에서 양성 이상치가 되도록 한다.
- [0245] 실시예 5: 장기간 연구
- [0246] 환자들은 장기간 치료를 받았다. 환자는 4주마다 오파투무맙 20 mg sc 주사를 받았다 (0주차, 1주차 및 2주차에 20 mg sc 용량의 초기 로딩 레지멘 후).
- [0247] 노출 지속기간은 다음과 같았다:

노출 지속기간	장기간 N=1026	새로이 전환됨 N=677	전체 N=1703
임의의 노출	1026 (100)	677 (100)	1703 (100)
누적 노출 - n (%)			
>= 1주	1026 (100)	677 (100)	1703 (100)
>= 2주	1026 (100)	677 (100)	1703 (100)
>= 3주	1026 (100)	677 (100)	1703 (100)
>= 4주	1026 (100)	677 (100)	1703 (100)
>= 8주	1026 (100)	671 (99.1)	1697 (99.6)
>= 12주	1026 (100)	668 (98.7)	1694 (99.5)
>= 24주	1019 (99.3)	649 (95.9)	1668 (97.9)
>= 36주	1016 (99.0)	635 (93.8)	1651 (96.9)
>= 48주	1013 (98.7)	614 (90.7)	1627 (95.5)
>= 60주	1003 (97.8)	533 (78.7)	1536 (90.2)
>= 72주	989 (96.4)	348 (51.4)	1337 (78.5)
>= 84주	878 (85.6)	10 (1.5)	888 (52.1)
>= 96주	753 (73.4)	0	753 (44.2)
>= 108주	679 (66.2)	0	679 (39.9)
>= 120주	652 (63.5)	0	652 (38.3)
>= 132주	611 (59.6)	0	611 (35.9)
>= 144주	518 (50.5)	0	518 (30.4)
>= 156주	351 (34.2)	0	351 (20.6)
>= 168주	231 (22.5)	0	231 (13.6)
>= 180주	122 (11.9)	0	122 (7.2)
>= 192주	53 (5.2)	0	53 (3.1)
>= 204주	6 (0.6)	0	6 (0.4)

[0248]

노출 지속기간	장기간 N=1026	새로이 전환됨 N=677	전체 N=1703
>= 216주	1 (0.1)	0	1 (0.1)
< 48주 (1년)	13 (1.3)	63 (9.3)	76 (4.5)
48주 내지 96주 (1 내지 2년)	260 (25.3)	614 (90.7)	874 (51.3)
96주 내지 144주 (2 내지 3년)	235 (22.9)	0	235 (13.8)
144주 내지 192주 (3 내지 4년)	466 (45.4)	0	466 (27.4)
> 192주 (4년)	52 (5.1)	0	52 (3.1)
노출 (개월)			
N	1026	677	1703
평균	30.9	15.3	24.7
SD	9.26	3.61	10.72
최소	3.7	1.0	1.0
Q1	21.8	14.1	16.9
중앙값	33.2	16.6	20.4
Q3	38.1	17.6	35.0
최대	50.5	20.2	50.5
환자-년	2637.7	863.0	3500.7

[0249]

[0250]

인구통계는 다음과 같았다:

특징	장기간 N=1026	새로이 전환됨 N=676	전체 N=1702
연령 그룹 - n (%)			
18 내지 30세	245 (23.9)	116 (17.2)	361 (21.2)
31 내지 40세	378 (36.8)	239 (35.4)	617 (36.3)
41 내지 55세	400 (39.0)	287 (42.5)	687 (40.4)
> 55세	3 (0.3)	34 (5.0)	37 (2.2)

[0251]

[0252]

결과:

[0253]

IgG 및 IgM 수준에 대한 결과는 도 14-17에 제시되었다.

[0254]

도 14는 IgG 수준이 > 4년의 장기간 추적검사에 걸쳐 안정적임을 제시한다. 이는 하위 사분위수에서 특히 중요하며, 도 15를 참조한다.

[0255]

IgM 수준의 감소는 더 오랜 지속기간 동안 나타났으나; 수준은 정상 하한치 초과로 남아 있었으며, 도 16 및 도 17을 참조한다.

[0256]

실시에 6: 오파투무맙을 투여받는 재발성 다발성 경화증을 가진 환자에서 COVID-19의 특징 및 결과

[0257]

목적: 4주마다 오파투무맙 20 mg을 피하 투여받는 MS (pwMS)를 가진 환자에서 COVID-19 감염의 임상적 특징을 보고하기 위함

[0258]

방법:

[0259]

개방-표지 연장 연구 ALITHIOS에서 오파투무맙을 투여받은 환자에서 COVID-19 감염이 확진되거나 의심되는 사례

를 검토하였다 (데이터 컷오프: 2020년 12월 21일)

- [0260] COVID-19 사례는 SARS-CoV2 양성 검사 결과가 이용가능하거나, 환자가 COVID-19로 진단된 것으로 보고된 경우에 확증된 것으로서 분류하였다.
- [0261] COVID-19 의심 사례는 SARS-CoV2 검사 양성 또는 확정 진단이 없는 경우에 의심 사례로 분류하였다.
- [0262] 하기 COVID-19 사례 특징이 평가되었다:
- [0263] 환자 인구 통계
- [0264] COVID-19 심각성 카테고리*
- [0265] 오파투무맙 치료 지속기간 및 오파투무맙으로 취한 조치 (치료 중지)
- [0266] 개입 및 COVID-19 결과
- [0267] *심각 기준은 규제 보고 의무를 위해 ICH에 의해 확립된 규제 보고 정의를 기반으로 하며, 치명적, 생명을 위협하는, 입원 및 의학적으로 유의한 기준으로 이루어짐
- [0268] 환자 특징: 전체 집단
- [0269] 환자 인구통계 및 약물 노출은 하기 표에 제시되어 있다:
- [0270] 장기간 그룹 환자의 45% (466/1026)는 3-4년의 약물 노출을 가지고 있음
- [0271] 새로이 전환된 그룹의 환자 중 90% 초과 (614/677)가 1-2년의 오파투무맙 노출을 가지고 있음

특징	오파투무맙 - 장기간 그룹 N=1026	오파투무맙 - 새로이 전환된 N=677*	전체 N=1703*
연령, 평균, 세	38	40	39
연령 그룹, 환자의 %			
18-30	24	17	21
31-40	37	35	36
41-55	39	43	41
>55	0.3	5	2
성별, n (%)			
남성	296 (29)	220 (33)	516 (30)
여성	730 (71)	456 (68)	1186 (70)
노출, 개월			
평균	30.9	15.3	24.7
범위	3.7-50.5	1.0-20.2	1.0-50.5
환자-년	2637.7	863.0	3500.7

- [0272]
- [0273] 결과: COVID-19 사례 개요
- [0274] 2020년 12월 21일 현재, 오파투무맙에 대한 계속 진행 중인 개방-표지, 연장 ALITHIOS 임상 시험에서 1703명의 환자 중 35명이 확증된 COVID-19 감염 및/또는 COVID-19 폐렴을 가졌다 (표).
- [0275] 비-심각 모든 사례는 완전히 회복된 것으로 보고되었다.
- [0276] 21건의 사례의 경우에 오파투무맙 치료의 어떠한 변경도 필요하지 않으며 5건 사례의 경우에 확증된 COVID-19 감염으로 인해 치료가 일시적으로 치료가 중단되었다
- [0277] 6명의 심각 사례 중, 5명은 완전히 회복되었으며 1명의 환자에서는 COVID-19 결과가 치명적이었다 (세부 사항은 하기와 같음).
- [0278] 어떠한 연관 위험 인자* (* 관련 동반질환, 예컨대 만성 폐 병태, 당뇨병, 고혈압 또는 악성종양)도 없는 48세 환자는 오파투무맙 치료 대략 3년 7개월 후 COVID-19의 증상 (폐렴, 발열, 쇠약, 기침 및 호흡곤란)을 보고하였다. 환자는 입원하여 스테로이드, 항바이러스제, 항생제, COVID-19 회복기 혈장을 투여받았다.

COVID-19 결과는 오파투무맙 치료와 관련이 없는 것으로 보고되었다.

확증된 사례 N=35	
비-심각 (n=29)	
연령, 평균 (범위), 세	35.6 (범위 28-50)
성별	
여성	17
남성	12
COVID-19 결과	
회복됨	29
회복 중	0
진행 중	0
심각 (n=6)	
연령, 평균 (범위), 세	46 (범위 38 내지 57)
성별	
여성	3
남성	3
COVID-19 결과	
회복됨	5
치명적	1

결과: COVID-19 심각 사례

오파투무맙을 투여받는 환자의 COVID-19의 6가지 심각 사례의 특징은 하기에 기재되어 있다:

환자 ID	연령 (세)	성별	OMB 치료의 지속기간	COVID-19 감염 동안 OMB 치료	COVID-19 증상	관련 의학적 병태	COVID-19 치료	COVID-19 증상 지속기간 (일)	결과*
5409018	39	F	~3 y 1 m	중지됨	양측성 폐렴	H/O 호흡기 감염	히드록시클로로퀸, 항바이러스제, 항생제	~50 d	완전한 회복
5608014	46	M	~2 y 11 m	중지됨	열, 인후통, 권태감, 폐렴	동맥 고혈압	텍스메타손, 항바이러스제, 항생제	18 d	완전한 회복
5800043	57	M	~1 y 4 m	계속됨	열, 쇠약, 호흡곤란, 폐렴	보고되지 않음	보고되지 않음	11 d	완전한 회복
5806001	38	M	~3 y 6 m	계속됨	열, 기침, 쇠약, 양측성 간질성 폐렴	폐포자궁 폐렴	스테로이드, 항생제	10 d	완전한 회복
5801015	53	F	~3 y 4 m	중지됨	열, 흉통, 오심, 폐렴, 호흡곤란	상기도 감염	렘데시비르	15 d	완전한 회복
5800004	48	F	~3 y 9 m	약물 철회	폐렴, 열, 기침, 쇠약, 호흡곤란	H/O 간염증, 알레르기, 상기도 감염	렘데시비르, COVID-19 회복기 혈장, 스테로이드, 항생제	~30 d	치명적

* 오파투무맙 치료는 COVID 19를 가진 환자 2명에서 계속되며 3명에서 일시적 중지됨

정보가 보고되지 않은 1건을 제외하고, 모든 사례는 일반 집단에서 중증 COVID-19 결과의 위험 인자로서 확인된 기존 동반이환 (예를 들어, 호흡기 질환 및 고혈압)을 가졌음

오파투무맙 치료는 모든 6건 사례에서 COVID-19 경과 또는 결과와 관련이 없는 것으로 보고됨

COVID-19, 코로나바이러스 질환 2019; d, 일; H/O, history of(의 병력); m, 개월; OMB, 오파투무맙; f, 여성; m, 남성; y, 년;

* 최근 이용가능한 정보 가장 최근의 추적검사 시점에서 이용가능한 결과

결론:

계속 진행 중인 ALITHIOS 연구에서 총 1703명의 환자 중, 35명의 확진된 COVID-19 감염 및/또는 COVID-19 폐렴 사례가 보고되었다. 34건의 사례의 완전한 회복; 한 사례는 치명적 결과를 가졌다. 오파투무맙 치료 때문에 사례 중 어느 것도 의심되지 않았다.

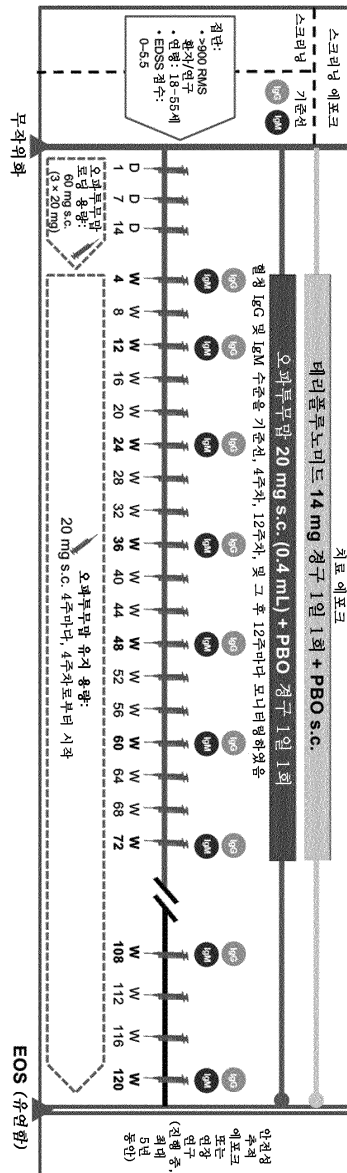
보고된 사례에 대한 검토를 기반으로 하여, 오파투무맙 요법에 대한 pwMS의 COVID-19 사례의 임상 프레젠테이션 및 결과는 MS 집단 (Richadson S, et al. JAMA. 2020;323:2052-2059; Sormani MP, et al. Lancet Neurol.

2020 Jun; 19(6):481-482; Montero-Escribano P, et al. Mult Scler Relat Disord. 2020;42:102185; Safavi F, et al. Mult Scler Relat Disord. 2020;43:102195; Barzegar M, et al. Mult Scler Relat Disord. 2020;45:102276) 및 일반 집단 (Bchetnia M, et al. J Infect Public Health. 2020;13(11):1601-1610)에 대한 다른 보고서와 유사하였다.

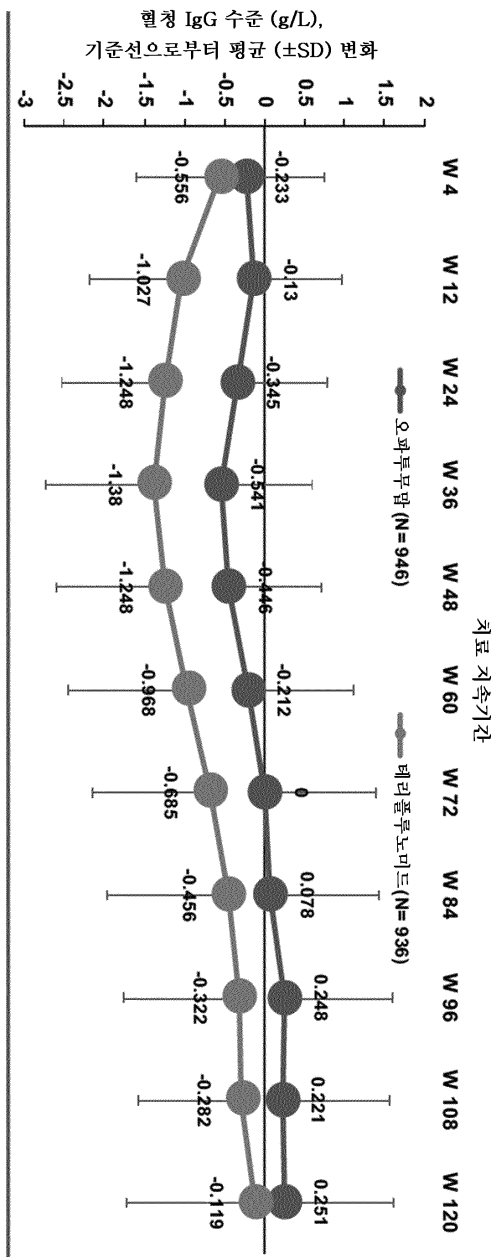
신규 환자는 SARS-CoV2 검사에 대한 현지 지침에 따라 오파투무랍을 사용한 요법을 개시할 수 있다.

도면

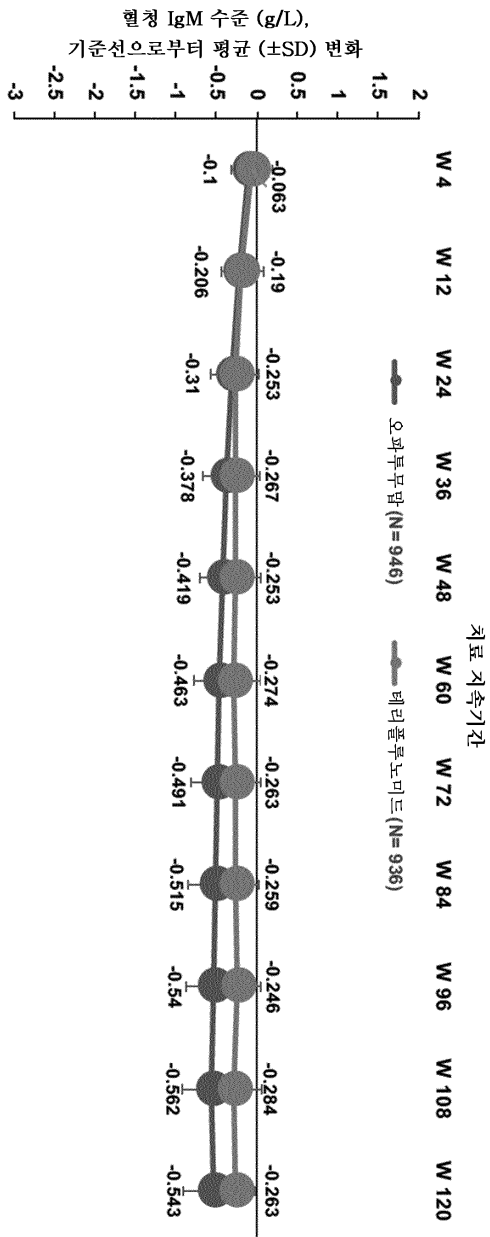
도면1



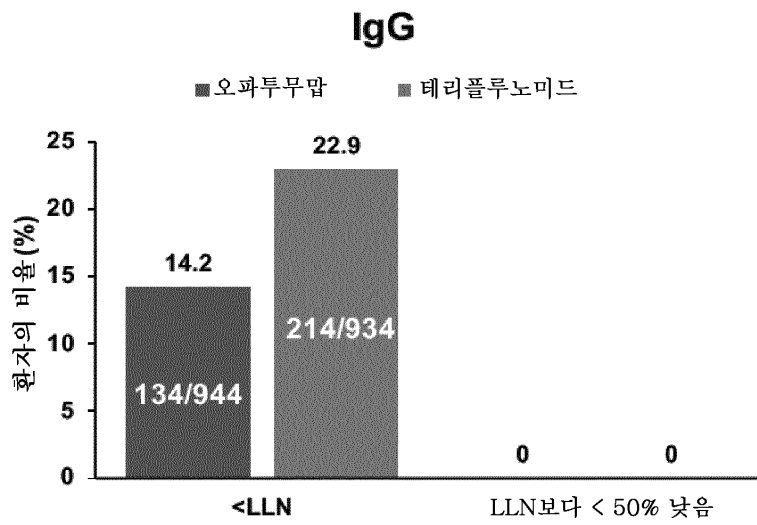
도면2



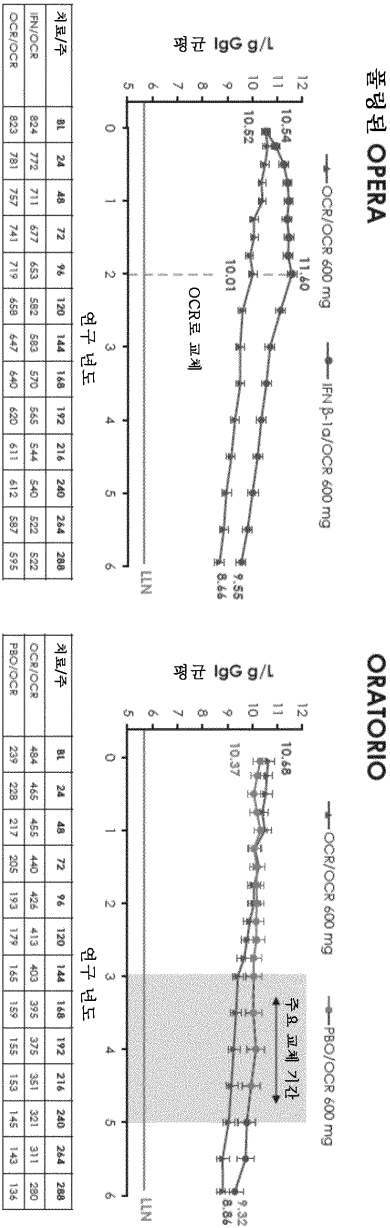
도면3



도면4

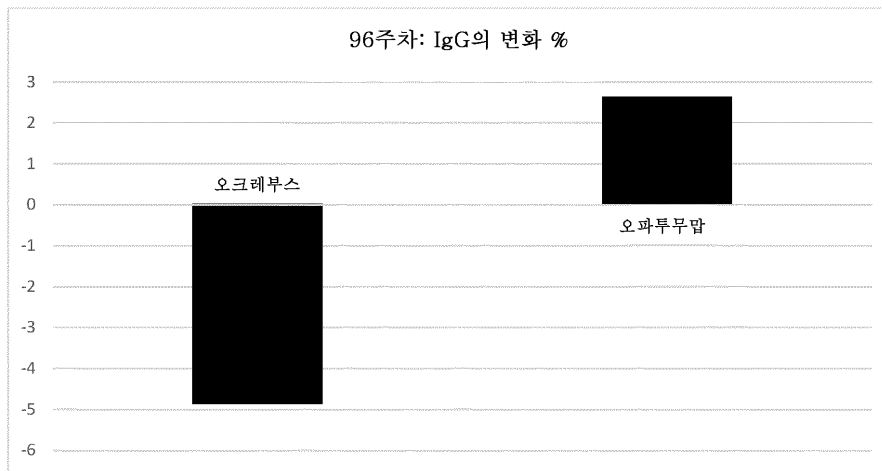


도면5

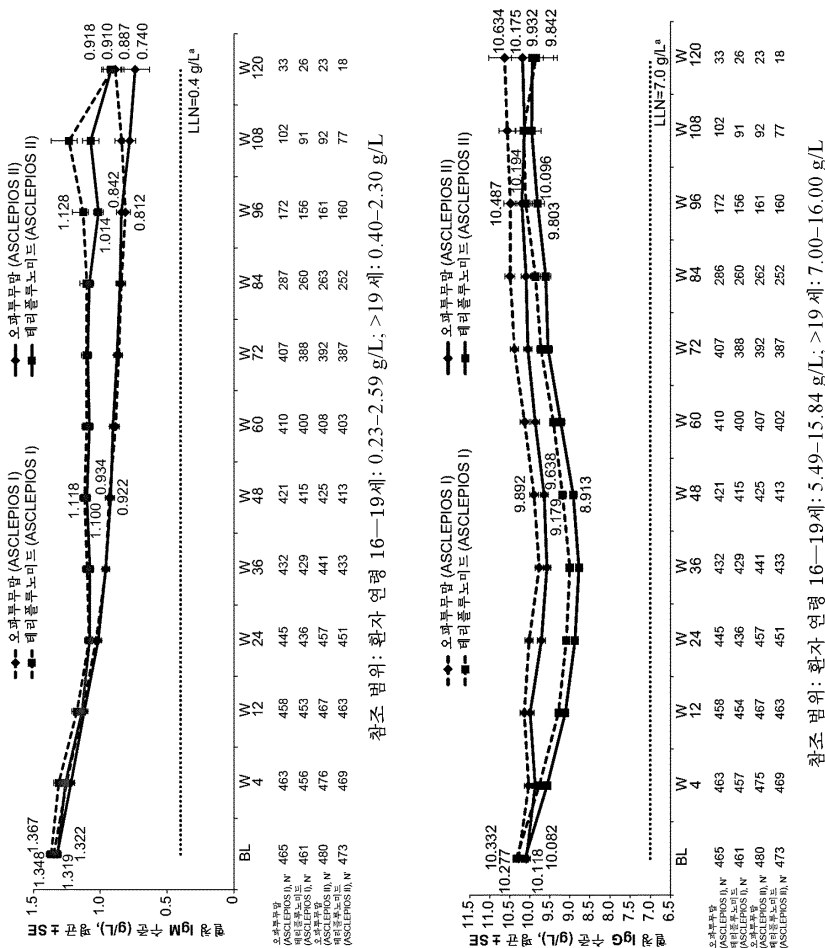


- 처음 6년 (288주) 이내에, OCR로의 치료는 혈청 IgG 농도를 연간 -0.32 g/L의 평균 비율 (연간 -3.0%)로 감소시킴
- 시간 경과에 따른 IgA 수준의 변화에 대한 데이터는 IgG와 유사하였음

도면6

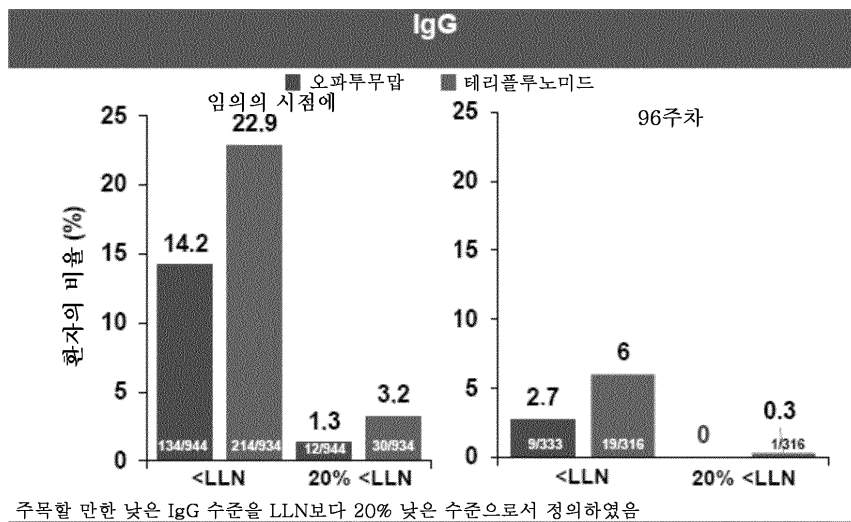
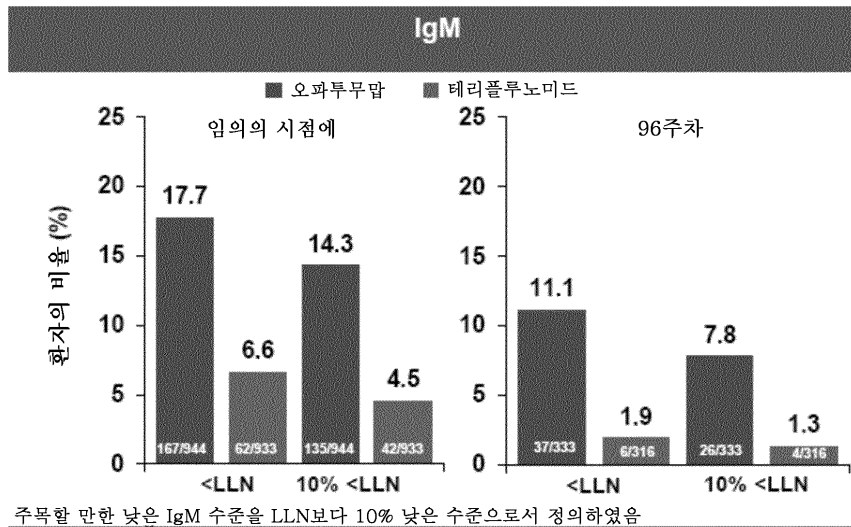


도면7

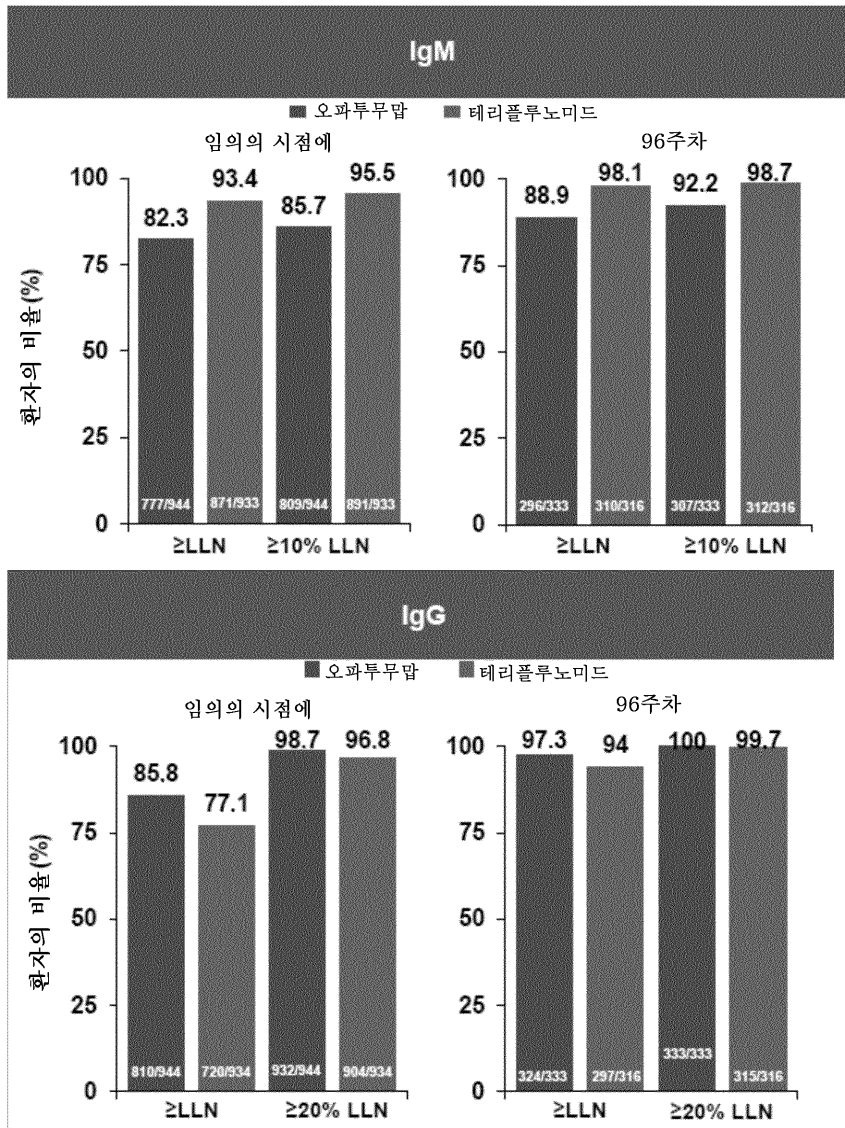


^a 다수의 참조 범위를 가진 파라미터의 경우, 19세 이하 연령의 여성에 대한 참조 범위 (질단 대부분이 성인 여성으로 구성되어 있기 때문에)를 사용하여 정상 한계 범위를 표시하였다. BL, 기준선; Ig, 이뮤노글로불린; LLN, 정상 하한치; N, 각각의 시점에서 각각의 치료 아암에서의 환자의 총 수; SE, 표준 오차; W, 주;

도면8



도면9



도면10

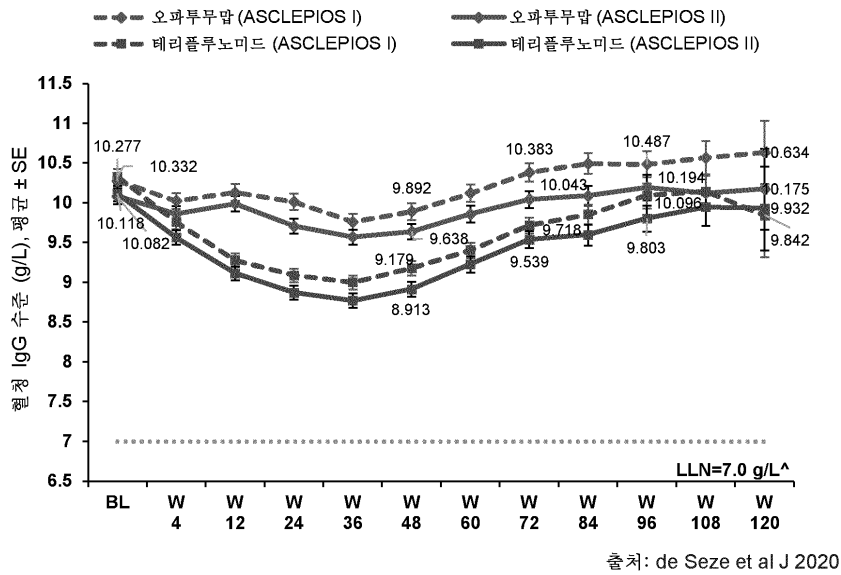
	폴립넨 오프루무판		IgM				IgG			
	N=946		<LLN (N=167 ^a)		2LLN (N=777 ^b)		<LLN (N=134)		2LLN (N=810)	
	n (%)	IR	n (%)	IR ^c	n (%)	IR ^c	n (%)	IR ^c	n (%)	IR ^c
적어도 하나의 감염을 가진 환자	488 (51.6)	51.14	52 (31.1)	69.61	400 (51.5)	50.24	37 (27.6)	80.30	410 (50.6)	49.54
적어도 하나의 심각한 감염을 가진 환자	24 (2.5)	1.44	2 (1.2)	2.02	18 (2.3)	1.39	3 (2.2)	4.77	21 (2.6)	1.58
장기 감염 (PT)	1 (0.1)	0.06	1 (0.6)	1.01	0	0	1 (0.7)	1.56	0	0
요로 감염 (PT)	3 (0.3)	0.18	1 (0.6)	1.01	2 (0.3)	0.15	1 (0.7)	1.58 ^d	0 ^d	0 ^e

	IgM		IgG	
	<LLN (N=167*)	≥LLN (N=77*)	<LLN (N=134)	≥LLN (N=810)
적어도 하나의 감염을 가진 환자	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
적어도 하나의 감염을 가진 환자	52 (31.1)	400 (51.5)	37 (27.6)	410 (50.6)
감염에 대해 공동 치료를 받은 환자	44 (26.3)	359 (45.2)	31 (23.1)	366 (45.1)
등급에 의한 적어도 하나의 감염을 가진 환자 ^a				
등급 1	22 (13.2)	202 (26.0)	18 (13.4)	204 (25.2)
등급 2	27 (16.2)	183 (23.6)	18 (13.4)	186 (23.0)
등급 3	3 (1.8)	14 (1.8)	1 (0.7)	18 (2.2)
등급 4	0	1 (0.1)	0	2 (0.2)
취해진 조치에 의한 적어도 하나의 감염을 가진 환자 ^d				
약물 제외	2 (1.2)	1 (0.1)	1 (0.7)	2 (0.2)
약물 중지	3 (1.8)	16 (2.1)	3 (2.2)	17 (2.1)

*가중치 이후 발음 동안 임의의 시점에 적어도 1회 IgM/IgG <LLN을 가진 환자의 수; 가중치 이후 발음 동안 임의의 시점에 적어도 1회 IgM/IgG <LLN의 어떤 발음도 없는 환자의 수; 다수의 사건을 가진 환자가 하기 계급으로 가장 중증 등급 하에 단지 1회 계수된다; 등급 4, 등급 3, 등급 2, 등급 1; 다수의 사건을 가진 환자가 하기 계급으로 취해진 가장 심한 조치 하에 단지 1회 계수된다; 약물 제외: 약물 중지, Ig, 이무노클로클린, IR, 발생물, LLN, 경구 하판치, PY, 환자-년, RMS, 개발성 다발성 경화증

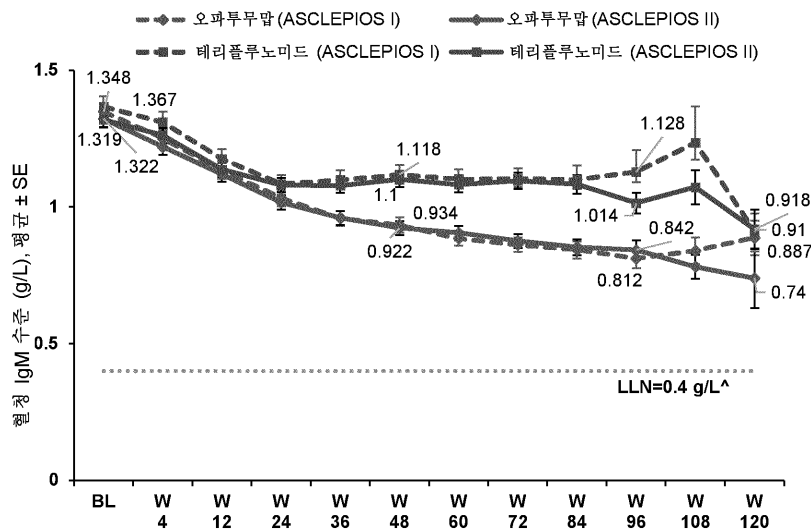
도면12

(i) 시간경과에 따른 기준선으로부터 혈청 IgG 수준



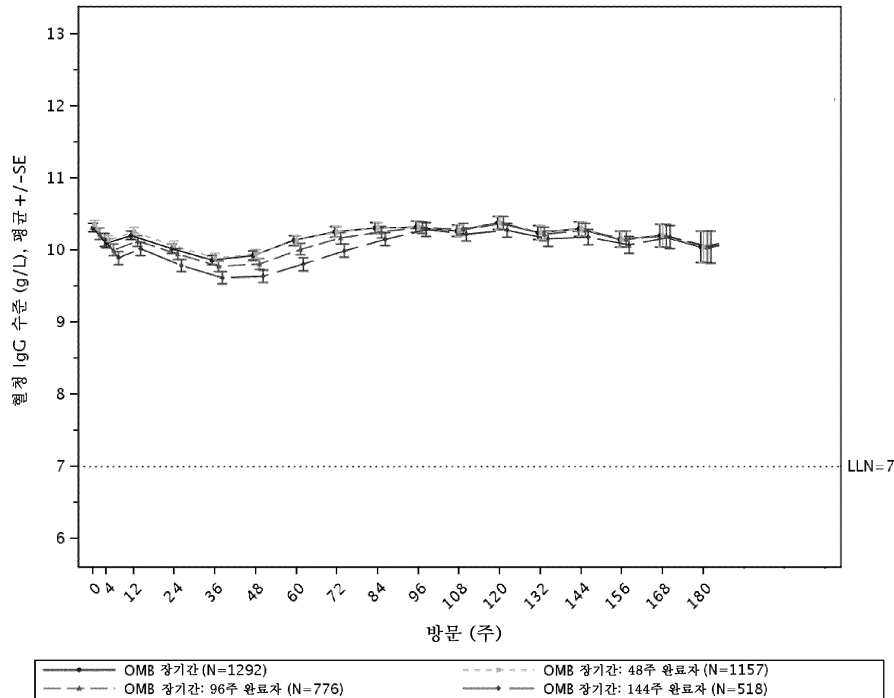
도면13

(ii) 시간경과에 따른 기준선으로부터 혈청 IgM 수준



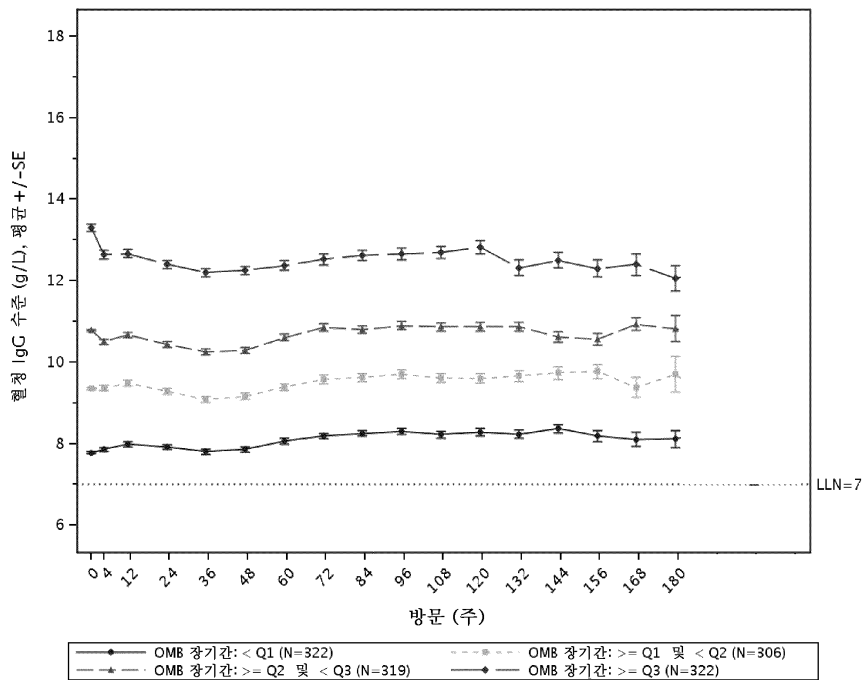
도면14

OMB 장기간 그룹에서 방문-윈도우 및 48주, 96주 및 144주 완료자에 의한 IgG 파라미터의 절대값의 플롯



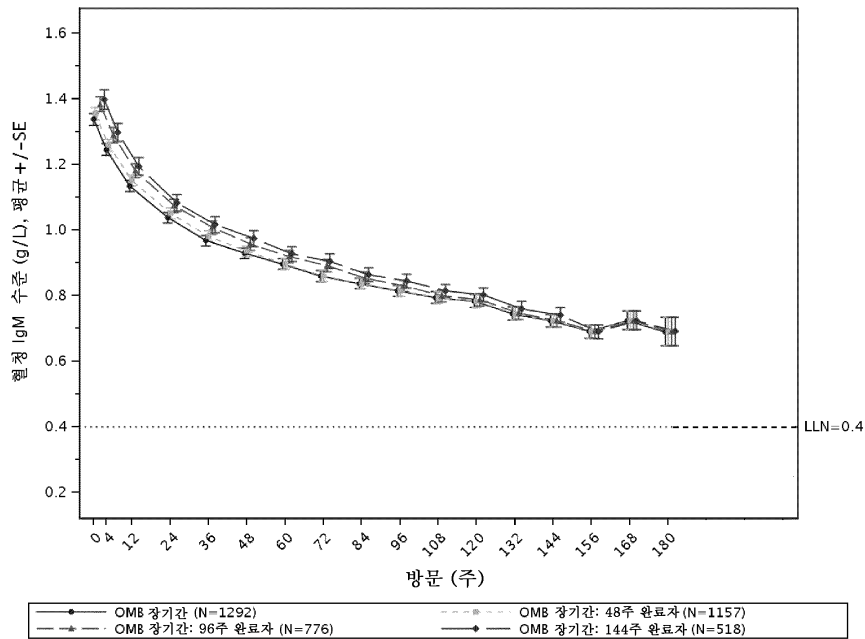
도면15

OMB 장기간 그룹에서 방문-윈도우 및 기준선 값의 사분위수에 의한 IgG 파라미터의 절대값의 플롯



도면16

OMB 장기간 그룹에서 방문-윈도우 및 48주, 96주 및 144주 완료자에 의한 IgM 파라미터의 절대값의 플롯



도면17

OMB 장기간 그룹에서 방문-윈도우 및 기준선 값의 사분위수에 의한 IgM 파라미터의 절대값의 플롯

