의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2015.10.30</td><td>접수번호</td><td>20150189329,
20150189278, 20150189318</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">허가변경</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">한국노바티스(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">코센틱스 주사, 코센틱스프리필드시린지, 코센틱스센소레디펜 (세쿠키누맙, 유전자재조합)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">세쿠키누맙</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td colspan="3">수입</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">용액용 동결건조 분말주사
주사 : 세쿠키누맙 150밀리그램/1바이알
프리필드시린지 : 세쿠키누맙 150밀리그램/1프리필드시린지(150mg/ml)
센소레디펜 : 세쿠키누맙 150밀리그램/1프리필드시린지펜(150mg/ml)</td></tr>
<tr><td rowspan="6">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">코센틱스 주사, 코센틱스프리필드시린지, 코센틱스센소레디펜 2015.9.24</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임1. 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임1. 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임1. 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3"></td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>유전자재조합의약품과</td><td>허가담당자</td><td>김신영, 남경탁, 박윤주</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과</td><td>심사담당자</td><td>김신영, 남경탁, 박윤주</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>해당사항없음</td><td>GMP 담당자</td><td></td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

<붙임 1-1> 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 : 붙임 2 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

1) 판상 건선 :
광선요법 또는 전신치료요법(생물학적 요법 포함)을 필요로 하는 성인에서 중등도에서 중증의 판상 건선 치료

2) 건선성 관절염 :
기존 DMARD 치료에 대한 반응이 적절하지 않은 활동성 건선성 관절염을 가진 성인 환자의 치료. 이 약은 단독 또는 메토트렉세이트와 함께 투여할 수 있다.

3) 직성 척추염 :
기존 치료에 대한 반응이 적절하지 않은 활동성 강직성 척추염을 가진 성인 환자의 치료.

○ 용법·용량

1) 판상 건선 :
이 약의 권장용량은 1회 300 mg으로 0, 1, 2, 3 및 4주째에 피하 투여하고 이후 한 달에 한 번 피하 투여한다.

2) 건선성 관절염 :
이 약의 권장용량은 1회 150 mg으로 0, 1, 2, 3 및 4주째에 피하 투여하고 이후 한 달에 한 번 피하 투여한다. 항-TNFα 치료에 대한 반응이 적절하지 않거나 중등도에서 중증의 판상 건선을 동반한 환자에서, 이 약의 권장용량은 1회 300 mg으로 0, 1, 2, 3 및 4주째에 피하 투여하고 이후 한 달에 한 번 피하 투여한다.

3) 강직성 척추염 :
이 약의 권장용량은 1회 150 mg으로 0, 1, 2, 3 및 4주째에 피하 투여하고 이후 한 달에 한 번 피하 투여한다.

○ 사용상의 주의사항

사용상의 주의사항(코센틱스 센소레디펜, 프리필드시린지 해당)

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분 또는 이 약의 다른 성분들에 중증 과민성이 있는 환자

2) 임상적으로 중요한 활성 감염이 있는 환자

2. 유해사례

총 6,200명의 환자들이 다양한 적응증(판상 건선 및 그 밖의 자가면역 질환)을 대상으로 한 눈가림 및 공개 라벨 임상시험에서 이 약으로 치료 받았다. 이들 중, 3,671명의 환자들이 적어도 1년 동안 이 약에 노출되었는데, 이는 6,267명의 환자-년(patient-year) 노출에 해당된다.

(1) 판상 건선

치료 개시 이후 12주까지 위약과 비교하여 이 약의 안전성을 평가하기 위해 판상 건선에 대한 4건의 위약 대조 제3상 임상시험들이 통합 분석되었다. 총 2,076명의 환자들이 평가되었다(150 mg 투여군 환자 692명, 300 mg 투여군 690명, 그리고 위약 투여군 694명). 가장 빈번하게 보고된 약물유해반응(adverse drug reaction, ADR)은 상기도 감염(코인두염, 비염이 가장 빈번함)이었다. 반응 대부분의 중증도는 경증이거나 중등증이었다.

판상 건선 대상 제3상 임상시험의 위약 대조 기간에 약물유해반응으로 인해 치료를 중단한 환자의 비율은 대략 이 약에서 1.2%이고 위약군에서 1.2%였다.

아래 표의 임상시험 약물유해반응은 MedDRA 기관계 분류에 따라 목록이 작성된다. 각 기관계 분류 내에서 약물유해반응은 빈도에 따라 기재되며 가장 빈번한 반응이 첫 번째에 제시된다. 각 빈도 그룹 내에서, 약물유해반응 심각한 정도가 감소하는 순서로 제시된다. 그리고 각 약물유해반응에 대해 상응하는 빈도 범주는 다음과 같은 기준에 근거한다(CIOMS III).

- 매우 흔하게 (≥1/10)
- 흔하게 (≥1/100에서 <1/10)
- 흔하지 않게 (≥1/1,000에서 <1/100)
- 드물게 (≥1/10,000에서 <1/1,000)
- 매우 드물게 (<1/10,000).

표. 건선 임상시험[1] 중 발생한 약물유해반응

약물유해반응	세쿠키누맙		위약 (N=694) n (%)	빈도 범주[2]
	300 mg (N=690) n (%)	150 mg (N=692) n (%)		
감염				
상기도감염	117(17.0)	129 (18.6)	72 (10.4)	매우 흔하게
구강 헤르페스	9 (1.3)	1 (0.1)	2 (0.3)	흔하게
구강 칸디다증	4 (0.6)	1 (0.1)	1 (0.1)	흔하지 않게
무좀	5 (0.7)	5 (0.7)	0 (0)	흔하지 않게
혈액 및 림프계 질환				
중성구감소증	2 (0.3)	1 (0.1)	0 (0)	흔하지 않게

눈 질환				
결막염	5 (0.7)	2 (0.3)	1 (0.1)	흔하지 않게
호흡기, 흉부 및 종격 질환				
콧물	8 (1.2)	2 (0.3)	1 (0.1)	흔하게
위장관 질환				
설사	28 (4.1)	18 (2.6)	10 (1.4)	흔하게
피부 및 피하조직 질환				
두드러기	4 (0.6)	8 (1.2)	1 (0.1)	흔하게

[1]12주 치료 기간 동안 이 약 300 mg,150 mg 및 위약에 노출된 판상 건선 환자 대상의 위약 대조 임상시험들(제3상)

* 비 건선 임상시험에서 1건의 아나필락시스 반응이 관찰되었음

[2] 약물유해반응의 빈도는 모든 세쿠키누맙 그룹에서 관찰된 최고 백분율에 근거한다.

1) 감염

판상 건선 대상 임상시험의 위약 대조 기간에(최대 12주 동안 이 약을 투여 받은 총 1,382명의 환자와 위약을 투여 받은 694명의 환자) 감염은 위약을 투여 받은 환자의 18.9%와 비교하여 이 약을 투여 받은 환자의 28.7%에서 보고되었다. 이들 대부분은 경증 또는 중등증이었다. 심각한 감염은 이 약을 투여 받은 환자의 0.14%와 위약을 투여 받은 환자의 0.3%에서 발생했다.

전체 치료 기간에 걸쳐(대다수의 환자에서 최대 52주 동안 이 약을 투여 받은 총 3,430명의 환자) 감염은 이 약을 투여 받은 환자의 47.5%에서 보고되었다(추적조사에서 환자-년 당 0.9). 심각한 감염은 이 약을 투여 받은 환자의 1.2%에서 보고되었다(추적조사에서 환자-년 당 0.015).

건선성 관절염과 강직성 척추염의 임상시험에서 관찰된 감염의 발생 비율은 건선 임상에서 관찰된 비율과 유사하였다.

2) 호중구감소증

위약보다 이 약을 투여한 환자에서 호중구감소증이 더 빈번하게 관찰되었으나 대부분의 경우 경증의 일시적이었으며 회복되었다. 0.5~1.0 x 109/L 미만(CTCAE 3등급)의 호중구감소증이 이 약을 투여한 3,430명 중 18건(0.5%)에서 보고되었으며 18건 중 15건에서는 용량 의존성과 시간 관련성이 없었다. 좀 더 중증의 호중구감소증은 보고되지 않았다. 표준치료에 일반적인 반응을 보이며 이 약의 투여 중단을 필요로 하지 않은 심각하지 않은 감염이 3건이었다.

3) 과민반응

임상시험 중 이 약에 대한 두드러기와 드문 아나필락시스 반응이 관찰되었다.

4) 면역원성

건선, 건선성 관절염 및 강직성 척추염의 임상시험에서, 세쿠키누맙에 대한 항체는 52주의 치료에서 이 약을 투여 받은 환자의 약 1%미만에서 발생하였다. 약물 투여 후 발생한 항-약물 항체의 약 절반은 중화 항체였으나 이는 임상적 유효성의 소실 또는 비정상적인 약동학과는 관련이 없었다.

(2) 건선성 관절염

1,003 명의 (이 약 703명과 위약 300명) 환자를 대상으로 한 두 개의 위약 대조 건선성 관절

염 시험에서 총 1,061명의 환자-년 노출로 (이 약으로 치료한 환자에 대한 노출 기간 중앙값 : 첫 번째 시험에서 456일, 두 번째 시험에서 245일) 이 약이 연구되었다. 이 약으로 치료한 건선성 관절염 환자들에서 관찰된 안전성 프로파일은 건선에서의 안전성 프로파일과 일치하였다.

(3) 강직성 척추염

590 명의 (이 약 394명과 위약 196명) 환자를 대상으로 한 두 개의 위약 대조 강직성 척추염 시험에서 총 755명의 환자-년 노출로 (이 약으로 치료한 환자에 대한 노출 기간 중앙값 : 첫 번째 시험에서 469일, 두 번째 시험에서 460일) 이 약이 연구되었다. 이 약으로 치료한 강직성 척추염 환자들에서 관찰된 안전성 프로파일은 건선에서의 안전성 프로파일과 일치하였다.

3. 일반적 주의

1) 감염

이 약은 감염 위험성을 증가시킬 가능성이 있다. 임상시험에서 이 약을 투여 받은 환자에서 감염이 관찰되었다. 이들 대부분은 경증이나 중등증의 감염이었다. 만성 감염이나 재발성 감염 과거력이 있는 환자를 대상으로 이 약의 사용을 고려할 때에는 주의를 기울여야 한다.

환자들이 감염을 시사하는 징후 또는 증상이 발생하면 진찰을 받도록 하여야 한다. 환자에게 중대한 감염이 발생하는 경우 해당 환자를 면밀하게 모니터링해야 하고 감염이 치료될 때까지 이 약을 투여해서는 안 된다. 임상시험에서 결핵에 대한 감수성 증가는 보고되지 않았다. 그러나 이 약은 활동성 결핵 환자에게 투여해서는 안 된다. 잠복 결핵 환자를 대상으로 이 약 투여를 시작하기 전에는 항결핵 치료가 고려되어야 한다.

2) 크론병

임상시험에서 크론병의 악화가(일부 사례는 중대함) 이 약과 위약 투여군 모두에서 관찰되었기 때문에 활동성 크론병 환자에게 이 약을 처방할 때에는 주의해야 한다. 이 약을 투여 받는 활동성 크론병 환자들은 면밀하게 추적관찰 되어야 한다.

3) 과민반응

임상시험 중 이 약을 투여 받은 환자에게서 아나필락시스 반응이 드물게 관찰되었다. 아나필락시스 또는 그 밖의 심각한 알레르기 반응이 발생하는 경우 이 약의 투여를 즉시 중단하고 적절한 치료를 시작해야 한다.

4) 백신 접종

생백신은 이 약과 함께 투여해서는 안 된다. 이 약을 투여 중인 환자는 불활성화 백신 또는 사백신 접종을 함께 받을 수 있다. 한 연구에서 수막구균(meningococcal) 및 불활성화 인플루엔자(influenza) 백신 접종 이후 이 약을 투여 받은 환자와 위약을 투여 받은 환자에서 유사한 비율로 적절한 면역 반응을 보였는데 이 때 적절한 면역반응이란 수막구균 및 인플루엔자 백신에 대한 항체 역가가 적어도 4배 증가함을 나타낸다. 이 결과는 이 약이 수막구균 및 인플루엔자 백신에 대해 체액성 면역 반응을 억제하지 않음을 보여준다.

5) 병용한 면역억제제의 영향

건선 임상시험에서 이 약과 생물의약품을 포함한 면역억제제나 광선요법을 병용하였을 때의 안전성 및 유효성을 평가한 적은 없다.

4. 상호작용

생백신은 이 약과 함께 투여해서는 안 된다. 인간을 대상으로 한 상호작용 연구는 수행된 바 없다. CYP450 효소의 발현에 대한 IL-17A의 역할에 대해서는 직접적인 증거가 없다. 만성 염증이 발생한 경우 사이토카인의 증가에 의해 일부 CYP450 효소의 형성이 억제되었다. 따라서 IL-17A 저해제인 이약과 같은 항염증 치료가 CYP450으로 대사되는 병용약물의 노출 수준을 낮게 하면서 CYP450의 정상화를 가져올 수도 있다. 따라서 개별적인 용량 조절이 필요한 약물의 투여(예, 와파린) 시 좁은 치료역을 가진 CYP450 기질에 대해 임상적으로 유의한 영향을 무시할 수는 없다. 이 약 투여를 시작하기 전에 이러한 종류의 약물을 투여하고 있는 환자는 치료 모니터링을 고려해야 한다. 이 약은 (건선성 관절염과 강직성 척추염을 포함하는) 관절염 시험에서 메토트렉세이트(MTX)와/또는 코르티코스테로이드와 함께 병용 투여된 바 있으며 상호작용은 관찰되지 않았다.

5. 임부, 수유부 및 가임여성에 대한 투여

1) 임부에 대한 투여

임신한 여성에서 이 약의 사용에 대한 적절한 자료는 존재하지 않는다. 동물시험에서는 임신, 배자/태자 발생, 분만, 또는 출생 후 발달에 대해 직접 또는 간접적인 유해 영향을 보여 주지 않는다. 동물에서의 생식발생독성시험이 항상 인간 반응을 예측하는 것은 아니기 때문에 예방적인 차원에서 임부에서는 이 약의 사용을 피하는 것이 낫다.

2) 수유부에 대한 투여약물유해반응

이 약이 모유로 이행되는지 여부는 알려져 있지 않다. 면역글로불린은 모유로 분비되고 이 약이 모유 섭취 후 전신적으로 흡수되는지 여부는 알려져 있지 않다. 영아에 대한 이 약의 이상사례의 잠재적인 가능성이 있기 때문에 이 약을 투여하는 도중이나 이 약 투여 20주 후까지는 수유를 중단할지 또는 이 약의 투여를 중단할지 여부를 수유의 유익성과 모체에 대한 이 약 투여에 대한 유익성을 고려하여 결정해야 한다.

3) 가임여성에 대한 투여

가임 여성은 이 약을 투여하는 동안과 투여 후 20주 이상 효과적인 피임 방법을 사용해야 한다.

4) 생식능력

이 약의 인간의 생식능력에 미치는 영향은 평가된 바 없다. 동물 시험은 생식능력 측면에서 직접 또는 간접적인 유해 영향을 보여 주지 않았다.

6. 신장애 환자 및 간장애 환자에 대한 투여

이 약은 신장애 환자 및 간장애 환자를 대상으로 특별히 연구된 바 없다.

7. 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아 환자에서 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 노인에 대한 투여

65세 이상 노인에서의 용량조절은 필요하지 않다.

9. 과량투여 시의 처치

임상시험에서 과량 투여 사례는 보고된 바 없다. 임상시험에서 30 mg/kg에 이르는 용량(약

2,000에서 3,000 mg)이 용량 제한 독성 없이 정맥 내 투여되었다. 과량 투여가 발생한 경우, 유해 반응의 모든 징후 또는 증상에 대해 환자를 모니터링하고 즉시 적절한 대증 치료를 시작하는 것이 권장된다.

10. 적용상의 주의

1) 이 약은 피하주사로 투여한다.
2) 이 약은 연한 피부, 멍든 피부, 붉은 피부, 단단한 피부 부위 또는 피부가 떨어져 나간 부위에는 주사하지 않는다. 또한 흉터가 있거나 임신선이 있는 부위는 피해야 한다.
3) 피하 주사 기술에 대한 적절한 훈련 이후, 의사가 적절하다고 판단하는 경우 환자는 이 약을 자가 주사할 수 있다. 그러나 의사는 환자를 적절하게 추적 관찰해야 한다.

11. 저장상의 주의사항

1) 이 약은 2~8℃에서 냉장보관한다.
2) 이 약은 냉동보관하지 않는다.
3) 이 약은 빛으로부터 보호하기 위해 외부 포장 그대로 보관한다.
4) 어린이의 손에 닿지 않는 곳에 보관한다.

사용상의 주의사항(코센틱스 센소레디펜, 프리필드시린지 해당)

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분 또는 이 약의 다른 성분들에 중증 과민성이 있는 환자
2) 임상적으로 중요한 활성 감염이 있는 환자

2. 유해사례

총 6,200명의 환자들이 다양한 적응증(판상 건선 및 그 밖의 자가면역 질환)을 대상으로 한 눈가림 및 공개 라벨 임상시험에서 이 약으로 치료 받았다. 이들 중, 3,671명의 환자들이 적어도 1년 동안 이 약에 노출되었는데, 이는 6,267명의 환자-년(patient-year) 노출에 해당된다.

(1) 판상 건선

치료 개시 이후 12주까지 위약과 비교하여 이 약의 안전성을 평가하기 위해 판상 건선에 대한 4건의 위약 대조 제3상 임상시험들이 통합 분석되었다. 총 2,076명의 환자들이 평가되었다(150 mg 투여군 환자 692명, 300 mg 투여군 690명, 그리고 위약 투여군 694명). 가장 빈번하게 보고된 약물유해반응(adverse drug reaction, ADR)은 상기도 감염(코인두염, 비염이 가장 빈번함)이었다. 반응 대부분의 중증도는 경증이거나 중등증이었다.

판상 건선 대상 제3상 임상시험의 위약 대조 기간에 약물유해반응으로 인해 치료를 중단한 환자의 비율은 대략 이 약에서 1.2%이고 위약군에서 1.2%였다.

아래 표의 임상시험 약물유해반응은 MedDRA 기관계 분류에 따라 목록이 작성된다. 각 기관계 분류 내에서 약물유해반응은 빈도에 따라 기재되며 가장 빈번한 반응이 첫 번째에 제시된다. 각 빈도 그룹 내에서, 약물유해반응 심각한 정도가 감소하는 순서로 제시된다. 그리고 각 약물유해반응에 대해 상응하는 빈도 범주는 다음과 같은 기준에 근거한다(CIOMS III).

- 매우 흔하게 (≥1/10)
- 흔하게 (≥1/100에서 <1/10)
- 흔하지 않게 (≥1/1,000에서 <1/100)
- 드물게 (≥1/10,000에서 <1/1,000)
- 매우 드물게 (<1/10,000).

표. 건선 임상시험[1] 중 발생한 약물유해반응

약물유해반응	세쿠키누맙		위약 (N=694) n (%)	빈도 범주[2]
	300 mg (N=690) n (%)	150 mg (N=692) n (%)		
감염				
상기도감염	117(17.0)	129 (18.6)	72 (10.4)	매우 흔하게
구강 헤르페스	9 (1.3)	1 (0.1)	2 (0.3)	흔하게
구강 칸디다증	4 (0.6)	1 (0.1)	1 (0.1)	흔하지 않게
무좀	5 (0.7)	5 (0.7)	0 (0)	흔하지 않게
혈액 및 림프계 질환				
중성구감소증	2 (0.3)	1 (0.1)	0 (0)	흔하지 않게
눈 질환				

결막염	5 (0.7)	2 (0.3)	1 (0.1)	흔하지 않게
호흡기, 흉부 및 종격 질환				
콧물	8 (1.2)	2 (0.3)	1 (0.1)	흔하게
위장관 질환				
설사	28 (4.1)	18 (2.6)	10 (1.4)	흔하게
피부 및 피하조직 질환				
두드러기	4 (0.6)	8 (1.2)	1 (0.1)	흔하게
[1)]12주 치료 기간 동안 이 약 300 mg,150 mg 및 위약에 노출된 판상 건선 환자 대상의 위약 대조 임상시험들(제3상) * 비 건선 임상시험에서 1건의 아나필락시스 반응이 관찰되었음 [2)] 약물유해반응의 빈도는 모든 세쿠키누맙 그룹에서 관찰된 최고 백분율에 근거한다.				

1) 감염

판상 건선 대상 임상시험의 위약 대조 기간에(최대 12주 동안 이 약을 투여 받은 총 1,382명의 환자와 위약을 투여 받은 694명의 환자) 감염은 위약을 투여 받은 환자의 18.9%와 비교하여 이 약을 투여 받은 환자의 28.7%에서 보고되었다. 이들 대부분은 경증 또는 중등증이었다. 심각한 감염은 이 약을 투여 받은 환자의 0.14%와 위약을 투여 받은 환자의 0.3%에서 발생했다.

전체 치료 기간에 걸쳐(대다수의 환자에서 최대 52주 동안 이 약을 투여 받은 총 3,430명의 환자) 감염은 이 약을 투여 받은 환자의 47.5%에서 보고되었다(추적조사에서 환자-년 당 0.9). 심각한 감염은 이 약을 투여 받은 환자의 1.2%에서 보고되었다(추적조사에서 환자-년 당 0.015).

건선성 관절염과 강직성 척추염의 임상시험에서 관찰된 감염의 발생 비율은 건선 임상에서 관찰된 비율과 유사하였다.

2) 호중구감소증

위약보다 이 약을 투여한 환자에서 호중구감소증이 더 빈번하게 관찰되었으나 대부분의 경우 경증의 일시적이었으며 회복되었다. 0.5~1.0 x 109/L 미만(CTCAE 3등급)의 호중구감소증이 이 약을 투여한 3,430명 중 18건(0.5%)에서 보고되었으며 18건 중 15건에서는 용량 의존성과 시간 관련성이 없었다. 좀 더 중증의 호중구감소증은 보고되지 않았다. 표준치료에 일반적인 반응을 보이며 이 약의 투여 중단을 필요로 하지 않은 심각하지 않은 감염이 3건이었다.

3) 과민반응

임상시험 중 이 약에 대한 두드러기와 드문 아나필락시스 반응이 관찰되었다.

4) 면역원성

건선, 건선성 관절염 및 강직성 척추염의 임상시험에서, 세쿠키누맙에 대한 항체는 52주의 치료에서 이 약을 투여 받은 환자의 약 1%미만에서 발생하였다. 약물 투여 후 발생한 항-약물 항체의 약 절반은 중화 항체였으나 이는 임상적 유효성의 소실 또는 비정상적인 약동학과는 관련이 없었다.

(2) 건선성 관절염

1,003 명의 (이 약 703명과 위약 300명) 환자를 대상으로 한 두 개의 위약 대조 건선성 관절염 시험에서 총 1,061명의 환자-년 노출로 (이 약으로 치료한 환자에 대한 노출 기간 중앙값 :

첫 번째 시험에서 456일, 두 번째 시험에서 245일) 이 약이 연구되었다. 이 약으로 치료한 건선성 관절염 환자들에서 관찰된 안전성 프로파일은 건선에서의 안전성 프로파일과 일치하였다.

(3) 강직성 척추염

590 명의 (이 약 394명과 위약 196명) 환자를 대상으로 한 두 개의 위약 대조 강직성 척추염 시험에서 총 755명의 환자-년 노출로 (이 약으로 치료한 환자에 대한 노출 기간 중앙값 : 첫 번째 시험에서 469일, 두 번째 시험에서 460일) 이 약이 연구되었다. 이 약으로 치료한 강직성 척추염 환자들에서 관찰된 안전성 프로파일은 건선에서의 안전성 프로파일과 일치하였다.

3. 일반적 주의

1) 감염

이 약은 감염 위험성을 증가시킬 가능성이 있다. 임상시험에서 이 약을 투여 받은 환자에서 감염이 관찰되었다. 이들 대부분은 경증이나 중등증의 감염이었다. 만성 감염이나 재발성 감염 과거력이 있는 환자를 대상으로 이 약의 사용을 고려할 때에는 주의를 기울여야 한다.

환자들이 감염을 시사하는 징후 또는 증상이 발생하면 진찰을 받도록 하여야 한다. 환자에게 중대한 감염이 발생하는 경우 해당 환자를 면밀하게 모니터링해야 하고 감염이 치료될 때까지 이 약을 투여해서는 안 된다. 임상시험에서 결핵에 대한 감수성 증가는 보고되지 않았다. 그러나 이 약은 활동성 결핵 환자에게 투여해서는 안 된다. 잠복 결핵 환자를 대상으로 이 약 투여를 시작하기 전에는 항결핵 치료가 고려되어야 한다.

2) 크론병

임상시험에서 크론병의 악화가(일부 사례는 중대함) 이 약과 위약 투여군 모두에서 관찰되었기 때문에 활동성 크론병 환자에게 이 약을 처방할 때에는 주의해야 한다. 이 약을 투여 받는 활동성 크론병 환자들은 면밀하게 추적관찰 되어야 한다.

3) 과민반응

임상시험 중 이 약을 투여 받은 환자에게서 아나필락시스 반응이 드물게 관찰되었다. 아나필락시스 또는 그 밖의 심각한 알레르기 반응이 발생하는 경우 이 약의 투여를 즉시 중단하고 적절한 치료를 시작해야 한다.

4) 라텍스에 민감한 환자

이 약 프리필드 주사기/펜에서 제거할 수 있는 마개는 천연 고무 라텍스의 유도체를 함유한다. 마개에서 천연 고무 라텍스가 검출되지는 않았다. 그럼에도 불구하고 라텍스에 민감한 환자에서 이 약 프리필드 주사기/펜의 사용에 대한 안전성은 연구된 바 없으며 과민성 반응에 대한 잠재적인 위험성을 완전히 제외할 수는 없다.

5) 백신 접종

생백신은 이 약과 함께 투여해서는 안 된다. 이 약을 투여 중인 환자는 불활성화 백신 또는 사백신 접종을 함께 받을 수 있다. 한 연구에서 수막구균(meningococcal) 및 불활성화 인플루엔자(influenza) 백신 접종 이후 이 약을 투여 받은 환자와 위약을 투여 받은 환자에서 유사한 비율로 적절한 면역 반응을 보였는데 이 때 적절한 면역반응이란 수막구균 및 인플루엔자 백신에 대한 항체 역가가 적어도 4배 증가함을 나타낸다. 이 결과는 이 약이 수막구균 및 인플루엔자 백신에 대해 체액성 면역 반응을 억제하지 않음을 보여준다.

6) 병용한 면역억제제의 영향

건선 임상시험에서 이 약과 생물의약품을 포함한 면역억제제나 광선요법을 병용하였을 때의 안전성 및 유효성을 평가한 적은 없다.

4. 상호작용

생백신은 이 약과 함께 투여해서는 안 된다. 인간을 대상으로 한 상호작용 연구는 수행된 바 없다. CYP450 효소의 발현에 대한 IL-17A의 역할에 대해서는 직접적인 증거가 없다. 만성 염증이 발생한 경우 사이토카인의 증가에 의해 일부 CYP450 효소의 형성이 억제되었다. 따라서 IL-17A 저해제인 이약과 같은 항염증 치료가 CYP450으로 대사되는 병용약물의 노출 수준을 낮게 하면서 CYP450의 정상화를 가져올 수도 있다. 따라서 개별적인 용량 조절이 필요한 약물의 투여(예, 와파린) 시 좁은 치료역을 가진 CYP450 기질에 대해 임상적으로 유의한 영향을 무시할 수는 없다. 이 약 투여를 시작하기 전에 이러한 종류의 약물을 투여하고 있는 환자는 치료 모니터링을 고려해야 한다. 이 약은 (건선성 관절염과 강직성 척추염을 포함하는) 관절염 시험에서 메토트렉세이트(MTX)와/또는 코르티코스테로이드와 함께 병용 투여된 바 있으며 상호작용은 관찰되지 않았다.

5. 임부, 수유부 및 가임여성에 대한 투여

1) 임부에 대한 투여

임신한 여성에서 이 약의 사용에 대한 적절한 자료는 존재하지 않는다. 동물시험에서는 임신, 배자/태자 발생, 분만, 또는 출생 후 발달에 대해 직접 또는 간접적인 유해 영향을 보여 주지 않는다. 동물에서의 생식발생독성시험이 항상 인간 반응을 예측하는 것은 아니기 때문에 예방적인 차원에서 임부에서는 이 약의 사용을 피하는 것이 낫다.

2) 수유부에 대한 투여약물유해반응

이 약이 모유로 이행되는지 여부는 알려져 있지 않다. 면역글로불린은 모유로 분비되고 이 약이 모유 섭취 후 전신적으로 흡수되는지 여부는 알려져 있지 않다. 영아에 대한 이 약의 이상사례의 잠재적인 가능성이 있기 때문에 이 약을 투여하는 도중이나 이 약 투여 20주 후까지는 수유를 중단할지 또는 이 약의 투여를 중단할지 여부를 수유의 유익성과 모체에 대한 이 약 투여에 대한 유익성을 고려하여 결정해야 한다.

3) 가임여성에 대한 투여

가임 여성은 이 약을 투여하는 동안과 투여 후 20주 이상 효과적인 피임 방법을 사용해야 한다.

4) 생식능력

이 약의 인간의 생식능력에 미치는 영향은 평가된 바 없다. 동물 시험은 생식능력 측면에서 직접 또는 간접적인 유해 영향을 보여 주지 않았다.

6. 신장애 환자 및 간장애 환자에 대한 투여

이 약은 신장애 환자 및 간장애 환자를 대상으로 특별히 연구된 바 없다.

7. 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아 환자에서 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 노인에 대한 투여

65세 이상 노인에서의 용량조절은 필요하지 않다.

9. 과량투여 시의 처치

임상시험에서 과량 투여 사례는 보고된 바 없다. 임상시험에서 30 mg/kg에 이르는 용량(약 2,000에서 3,000 mg)이 용량 제한 독성 없이 정맥 내 투여되었다. 과량 투여가 발생한 경우, 유해 반응의 모든 징후 또는 증상에 대해 환자를 모니터링하고 즉시 적절한 대증 치료를 시작하는 것이 권장된다.

10. 적용상의 주의

1) 이 약은 피하주사로 투여한다.
2) 이 약은 연한 피부, 멍든 피부, 붉은 피부, 단단한 피부 부위 또는 피부가 떨어져 나간 부위에는 주사하지 않는다. 또한 흉터가 있거나 임신선이 있는 부위는 피해야 한다.
3) 피하 주사 기술에 대한 적절한 훈련 이후, 의사가 적절하다고 판단하는 경우 환자는 이 약을 자가 주사할 수 있다. 그러나 의사는 환자를 적절하게 추적 관찰해야 한다.

11. 저장상의 주의사항

1) 이 약은 2~8℃에서 냉장보관한다.
2) 이 약은 냉동보관하지 않는다.
3) 이 약은 빛으로부터 보호하기 위해 외부 포장 그대로 보관한다.
4) 어린이의 손에 닿지 않는 곳에 보관한다.

○ 저장방법 및 사용기간

1.3 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(재심사)** 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조에 따른 재심사 사유 및 재심사 기간

1. 약사법 제32조 및 의약품 등의 안전에 관한 규칙 제22조(신약 등의 재심사 대상 등) 제1항 제1호 가목에 의한 재심사대상품목임.
   - 판상 건선, 건선성 관절염, 강직성 척추염
   - 재심사기간: 2015.09.24.~2021.09.23.(6년)
   - 재심사신청기간: 2021.09.24.~2021.12.23.

1.4 개량생물의약품 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항없음

1.6 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항없음

1.7 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	2015.10.30	2015.10.30				
보완요청 일자	2016.01.14	2016.01.14				
보완접수 일자	2016.2.23	2016.2.23				
최종처리 일자	2016.03.16	2016.03.16				

<붙임 1-2> <붙임 2> 안전성·유효성 검토요약
- 코센틱스주사, 프리필드시린지, 센소레디펜, ㈜한국얀센

○ **관련규정** : 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 (식품의약품안전청고시 제2015-41호, 2015.07.01.) 제6조, **[별표 1] II. 자료제출의약품 2)당해품목 허가변경 1. 새로운 효능·효과**

자료번호 / 구 분	1	2															3						4						5				6		7	8
		가								나							가			나			가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
		(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(1)	(2)	(3)	(1)	(2)	(3)														
제출자료	○	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	○	X	△	X	○	X	○	○
제출여부	X																												X				X		○	○
면제사유																																				

1. 변경대비표
2. 기원 및 개발경위
3. 국내 유사 제품과의 비교 검토
4. 라벨근거_IPL-Cosentyx_02.03
5. 건선성 관절염 근거자료_CTD module 2, 4, 5
6. 강직성 척추염 근거자료_CTO module 2, 5

[심사자 종합의견]

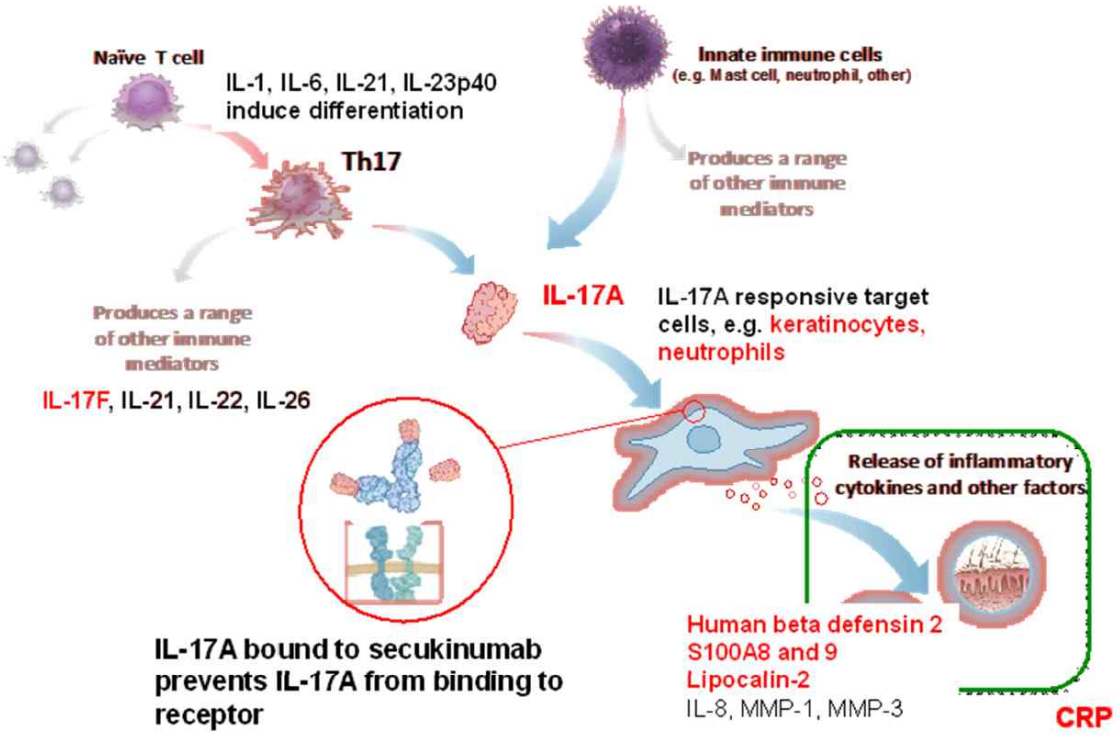
- 기원 및 개발경위부터 임상시험자료까지 전반적으로 검토한 결과, 심사자의 종합적 검토의견을 기재한다. 여기에는 주로 자료의 보완이나 적합/시정적합에 직접적으로 관련된 사항을 위주로 기재하며 의약품의 일반적 유의사항이나 허가조건과 관련된 사항을 포함한다.
- 중앙약사심의위원회 자문, 심사자문단 자문, 기능별 동료자 심층전문검토(Peer-Review)를 개최한 경우 그 결과 등을 기재한다.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- Secukinumab (AIN457; Cosentyx®) is a first in class recombinant high-affinity, fully human monoclonal anti-human antibody of the IgG1/kappa isotype that selectively targets the proinflammatory cytokine interleukin-17A (IL-17A), neutralizing its activity and thereby offering a new mode of action therapy for the treatment of psoriatic arthritis (PsA). IL-17A, a member of the IL-17 family, is produced mainly by inflammatory Th17 cells, a subset of T helper cells, but also by other T cells, neutrophils and mast cells, and is now recognized as a key proinflammatory cytokine involved in many autoimmune diseases, including the pathophysiology of PsA

Figure 3-5 Important cellular and molecular actors in the IL-17A pathway



Molecules and cells assessed in the secukinumab clinical pharmacology biomarker program and described in module 2.7.2 are highlighted in red.
Source: Modified after Brand 2009 and Weaver et al 2007

1.2. 기원 및 개발경위

- 건선성 관절염(Psoriatic arthritis, PsA), 강직성 척추염 추가(ankylosing spondylitis, AS)

- 질환 특성

  [건선성 관절염]

  PsA is a chronic debilitating disease which afflicts peripheral synovial, axial, and entheseal structures and is associated with nail involvement and skin psoriasis in up to 30 % of patients. PsA is associated with significant morbidity and disability, and thus constitutes a major socioeconomic burden. [표준치료법]Current therapies include NSAIDs, which are used for musculoskeletal pain symptoms, and DMARDs, e.g., methotrexate, sulfasalazine, cyclosporine, and leflunomide. As DMARDs only partially control established disease, they do not adequately control PsA in a number of patients. Although TNFα inhibitor therapy has dramatically improved the treatment of patients with PsA, 30% to 40% of patients fail to respond to TNFα inhibitors and the majority of those who do respond initially do not achieve complete remission or lose response over time; these patients have few if any treatment options. Despite the entry of newer agents with alternate mechanisms of action (ustekinumab and apremilast) recently approved in some countries for PsA, there remains a large unmet need for novel mechanism of action agents that provide a high degree of disease control and long-term prevention of structural damage.

  [강직성 척추염]

  AS is an immune-mediated, chronic inflammatory disease characterized by involvement of the axial skeleton and sacroiliac joints, with inflammation of the spine, peripheral joints, and frequently entheses, along with extra-articular manifestations, such as inflammatory bowel disease (IBD), uveitis and psoriasis. The most common symptoms patients complain of include pain and stiffness predominately in the lower back, buttocks, and hips, which becomes chronic and worsens during the night and in the mornings. The prevalence of AS is generally believed to be between 1 and 14 per 1,000 persons globally, although uncertainty still exist given the limited number of available data (Dean et al 2014). AS is associated with significant morbidity and disability, and thus constitutes a major socioeconomic burden.

  Current therapies include NSAIDs as a first line treatment in patients with mild AS. Treatment of NSAID-refractory AS is hampered by the lack of efficacy of almost all standard disease modifying anti-rheumatic (DMARD) drugs, including methotrexate.

  With only one class of biologics currently approved for AS, treatment options for patients are limited, particularly for moderate to severe disease. [표준치료법]Currently, there are no approved treatment options for patients with inadequate response or intolerance to TNFα-blocking agents, which constitute 20% to 40% of the anti-TNF treated patient population. These patients have no options other than increasing the dose of the same agent, which may increase the risk of adverse events (AEs), or cycling to another anti-TNFα agent, which may not provide adequate efficacy (Lie et al 2011). Thus, there remains a significant unmet medical need in AS for the targeting of new mechanisms that can provide therapeutic alternatives. Such new agents should provide the clinical benefits of rapid relief of signs and symptoms (including chronic pain, stiffness, and other patient reported outcomes), improved symptom clearance, and sustained response combined with a

favorable safety profile supportive of chronic use.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점
1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항
2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
3. 안정성에 관한 자료
4. 독성에 관한 자료 (CTD 4.2.3)
5. 약리작용에 관한 자료 (CTD 4.2.1 및 4.2.2)

6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 전체 임상시험 자료

	Study No.	Study Title
Bioavailability (BA) study	[CAIN457A2103]	A randomized, multiple-dose, open-label study to determine the absolute bioavailability of a subcutaneous administration of AIN457 in patients with chronic plaque-type psoriasis
Comparative BA and bioequivalence (BE) study	[CAIN457A2106]	An open-label, randomized, single-dose, parallel-group study in healthy subjects to determine the bioequivalence of a liquid formulation of AIN457 (secukinumab) with respect to the lyophilized form of AIN457 following 300 mg subcutaneous administration
Reports of bioanalytical and analytical methods for human studies	[BMD R0655317]	Method description and validation report. Quantification of Anti-AIN457 Antibodies in Human Serum by a BIAcore Binding Assay
	[BxSD RS604911]	Method cross-validation report. Quantification of anti-AIN457 antibodies in human serum by a BIAcore binding assay
	[BxSD RS604911a]	Method validation report. Determination of anti-AIN457 antibodies in human serum by a BIAcore binding assay
	[BMD R0450380]	Method description and validation report. Quantitative determination of AIN457 in Human serum by a competitive ELISA
	[BMD R0450380-01]	Method description and validation report. Quantitative determination of AIN457 in Human serum by a competitive ELISA (Amendment no. 1).
	[BxSD R1180331-pk]	Method transfer and cross-validation report. Quantitative determination of AIN457 in human serum by a competitive ELISA.
	[BxSD RS686053-pk]	Method transfer and cross-validation report. Quantitative determination of AIN457 in human serum by a competitive ELISA
	[BxSD RS686053-pk-01]	Method transfer and cross-validation report. Quantitative determination of AIN457 in human serum by a competitive ELISA (Amendment no. 1).
	[BxSD R1180399]	Method description and validation report.

		Quantitative determination of AIN457 in human dermal interstitial fluid containing perfusate solution, in perfusate solution and in blister fluid by competitive ELISA
	[BxSD R1280722]	Method validation report. Quantitative determination of AIN457 in skin biopsy by a competitive ELISA. Method description and qualification as fit-for-purpose assay
	[BxSD R1381096]	Method validation report. Quantitative determination of total IL-17A in human dermal interstitial fluid containing perfusate solution (open flow microperfusion solution) by a sandwich MSD Assay. Method description and qualification as fit-for-purpose assay.
	[BMD R0750105b]	Method description and validation report. Quantitative determination of Dkk-1 in human serum by ELISA. Modification of the Method
	[BxSD R1280620]	Method description and validation report. Quantitative determination of Total IL-17A in human serum by a sandwich MSD Assay
	[BMD R0950290a]	Method description and validation report. Quantitative determination of IL17-A in human serum using the Erenna® System from Singulex®
	[BMD R0850258]	Method description and validation report. Quantitative determination of IL17-F in human serum using the Erenna® System from Singulex®
	[BxSD RS687105]	Method validation report. Determination of anti-AIN457 antibodies in human serum by a homogeneous bridging immunogenicity assay on MSD
	[BxSD R1180393-ig]	Method description and validation report. Detection of anti-AIN457 antibodies in human serum by a homogeneous bridging immunogenicity assay on MSD.
	[BxSD R1180393-ig-01]	Method description and validation report. Detection of anti-AIN457 antibodies in human serum by a homogeneous bridging immunogenicity assay on MSD (Amendment No. 1).
	[BxSD R1180094-ig]	Method description and validation report. Detection of neutralizing antibodies against AIN457 in human serum by ELISA.
	[BxSD R1280758-pd]	Method transfer and cross-validation report. Quantitative determination of total IL-17A in human serum by Meso Scale Discovery (MSD) electrochemiluminescence assay.
Healthy subject PK and initial tolerability study	[CAIN457A2228]	A single-dose safety and tolerability study of AIN457 (secukinumab) 10 mg/kg administered in a 30-Minute intravenous infusion to healthy subjects.
Patient PK and initial tolerability study	[CAIN457A2102] - dose finding study	Phase IIa single-dose, randomized, double-blind, multicenter, parallel-group, placebo-controlled proof of concept study to

		assess the efficacy, safety, tolerability, and population pharmacokinetics of AIN457 in patients with stable plaque-type psoriasis
	[CAIN457A2225]	An exploratory study to investigate the distribution of secukinumab (AIN457) into dermal interstitial fluid using open flow microperfusion after a single subcutaneous administration of 300 mg in healthy subjects and psoriatic patients
Intrinsic factor PK study	[CAIN457A1101]	A randomized, double-blind, placebo-controlled, single ascending dose study to demonstrate the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of AIN457 administered as intravenous infusion and subcutaneous injection in Japanese healthy male subjects
Population PK study	[AIN457A Population PK Modeling Report]	Pooled population-pharmacokinetic analysis of secukinumab (AIN457) in psoriasis (Studies CAIN457A2102, CAIN457A2103, CAIN457A2211, CAIN457A2212, CAIN457A2220, CAIN457A2302, CAIN457A2303)
	[AIN457F Population PK Modeling Report]	Population pharmacokinetics of secukinumab (AIN457) in psoriatic arthritis. (Studies CAIN457A2206, CAIN457F2306, CAIN457F2312)
Healthy subject PD and PK/PD study	[CAIN457A2224]	Open-label, single-dose study to evaluate the efficacy of influenza and meningococcal vaccination in healthy subjects exposed to 150 mg AIN457 s.c.
Patient PD and PK/PD study	[CAIN457A2104]	A double-blind, placebo controlled, parallel group study with an open label reference arm to assess the effects of intravenously administered AIN457 on ozone induced neutrophilia compared to placebo and oral corticosteroid in healthy volunteers
Study reports of controlled clinical studies pertinent to the claimed indication	[CAIN457F2306]	A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of secukinumab to demonstrate the efficacy at 24 weeks and to assess the long term safety, tolerability and efficacy up to 2 years in patients with active psoriatic arthritis
	[CAIN457F2312]	A Phase III randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study of subcutaneous secukinumab in prefilled syringes to demonstrate the efficacy at 24 weeks and to assess the long term efficacy, safety and tolerability up to 5 years in patients with Active Psoriatic Arthritis
	[CAIN457A2206]	Randomized, double-blind placebo-controlled multi-center proof-of-concept study to assess the efficacy of AIN457 in patients with psoriatic arthritis
Study reports of uncontrolled clinical	[CAIN457A2206E1]	An open label non-randomized extension study to evaluate the safety and tolerability of

studies		AIN457 (anti interleukin-17 monoclonal antibody) in patients with psoriatic arthritis
Reports of analyses of data from more than one study	[AIN457F Exposure Response Modeling Report]	Graphical exploratory analysis of secukinumab (AIN457) exposure-response of efficacy, adverse events and radiographic assessments in psoriatic arthritis patients
	[AIN457 PK/PASI Modeling Report]	Pooled population-PK/PASI analysis of secukinumab (AIN457) in psoriasis (Studies CAIN457A2102, CAIN457A2103, CAIN457A2211, CAIN457A2212, CAIN457A2220, CAIN457A2302, CAIN457A2303, CAIN457A2304, CAIN457A2307, CAIN457A2308, CAIN457A2309)
	[Neutrophil Analysis Report]	Neutrophil Analysis Report. Pooled Analysis of 18 AIN457 trials to assess any change in absolute neutrophil count in four weeks from first administration of drug/placebo
	[BMD-RCAIN457 IL17A and IL17F]	Biomarker Meta-Analysis Report. Interleukin 17A and Interleukin 17F pooled analysis
	[Total IL-17A Meta-Analysis Report]	Total Interleukin 17A analysis report.
Ankylosing Spondylitis	[CAIN457F2305]	A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of secukinumab to demonstrate the efficacy at 16 weeks and to assess the long term safety, tolerability and efficacy up to 2 years in patients with active Ankylosing Spondylitis
	[CAIN457F2310]	A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III multicenter study of subcutaneous secukinumab in prefilled syringes to demonstrate the efficacy at 16 weeks and to assess the long-term efficacy, safety and tolerability up to 5 years in patients with active Ankylosing Spondylitis
	[CAIN457A2209]	Randomized, placebo controlled double blind, multi-center phase II proof-of-concept study to assess the efficacy of AIN457 in patients with moderate to severe ankylosing spondylitis
	[CAIN457A2209E1]	An open-label non-randomized extension study to evaluate the safety and tolerability of AIN457 (anti interleukin-17 monoclonal antibody) in patients with moderate to severe ankylosing spondylitis
Psoriasis(supportive)	[CAIN457A2302]	A randomized, double-blind, placebo controlled multicenter study of subcutaneous secukinumab to demonstrate efficacy after twelve weeks of treatment, and to assess the safety, tolerability and long-term efficacy up to one year in subjects with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis (ERASURE).
	[CAIN457A2302E1]	A multicenter, double-blind, randomized withdrawal extension study of subcutaneous secukinumab in prefilled syringes to demonstrate long-term efficacy, safety and tolerability up to 2 years in subjects with moderate to

		severe chronic plaque-type psoriasis completing preceding psoriasis phase III studies with secukinumab
	[CAIN457A2303]	A randomized, double-blind, double-dummy, placebo controlled, multicenter study of subcutaneous secukinumab to demonstrate efficacy after twelve weeks of treatment, compared to placebo and etanercept, and to assess the safety, tolerability and long-term efficacy up to one year in subjects with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis (FIXTURE)
	[CAIN457A2304]	A randomized, double-blind, multicenter study of subcutaneous secukinumab, assessing Psoriasis Area and Severity Index (PASI) response and maintenance of response in subjects with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis on either a fixed dose regimen or on a retreatment at start of relapse regimen (SCULPTURE)
	[CAIN457A2304E1]	A multicenter, double-blind and open label, 2 year extension study of subcutaneous secukinumab in prefilled syringes, assessing long-term safety, tolerability and efficacy in subjects with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis treated with either a fixed dose regimen or on a retreatment at start of relapse regimen
	[CAIN457A2307]	A randomized, double-blind, double dummy, multicenter study to assess the safety, tolerability and long-term efficacy of intravenous (10 mg/kg) and subcutaneous (300 mg) secukinumab in subjects with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis who are partial responders to secukinumab (STATURE)
	[CAIN457A2308]	A randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter study of subcutaneous secukinumab in prefilled syringes to demonstrate efficacy after twelve weeks of treatment, and to assess the safety, tolerability, usability and long-term efficacy in subjects with chronic plaque-type psoriasis. First study of secukinumab in pre-filled syringes in subjects with chronic plaque-type psoriasis: Response at 12 weeks (FEATURE)
	[CAIN457A2309]	A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of subcutaneous secukinumab in autoinjectors to demonstrate efficacy after twelve weeks of treatment, and to assess the safety, tolerability, usability and long-term efficacy in subjects with chronic plaque-type psoriasis: Judging the Efficacy of Secukinumab in Patients with Psoriasis using Autoinjector: a Clinical Trial Evaluating Treatment Results (JUNCTURE)
	[CAIN457A2211] - dose finding study	A randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter regimen finding study of

		subcutaneously administered AIN457, assessing Psoriasis Area and Severity Index (PASI) response in patients with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis
	[CAIN457A2211E1]	A multicenter extension trial of subcutaneously administered AIN457 in patients with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis
	[CAIN457A2212] - dose finding study	Phase II randomized, double-blind, multi-center, parallel-group, placebo-controlled multiple-loading dose regimen study to assess the safety, efficacy and duration of response of AIN457 in patients with chronic plaque-type psoriasis with an open-label expansion
	[CAIN457A2220] - dose finding study	A randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter dose ranging study of subcutaneously administered AIN457, assessing Psoriasis Area and Severity Index (PASI) response in patients with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis
	[CAIN457A2204]	Phase II single dose, randomized, double-blind, multicenter, parallel-group, placebocontrolled study to assess the efficacy of three dose levels of AIN457 in patients with chronic plaque-type psoriasis
	[CAIN457A2223]	Phase II Randomized double blinded placebo controlled, multiple-dose regimen study to assess the rate of histological clearance and effect on molecular pathways as well as on biomarkers of 12 months secukinumab 300 mg s.c. treated patients with chronic plaquetype psoriasis
Rheumatoid Arthritis	[CAIN457F2206]	A randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy, safety and tolerability of secukinumab at 12 weeks administered with an i.v. or s.c. loading regimen compared to placebo in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate
	[CAIN457F2208]	A multicenter, 12 week, randomized, double-blind, placebo-controlled biomarker study of secukinumab (AIN457) in rheumatoid arthritis patients followed by an open label extension
	[CAIN457A2101]	A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose escalation study of the safety, tolerability and pharmacokinetics of AIN457 in rheumatoid arthritis patients with pharmacodynamics assessed in an expanded cohort at the maximum tolerated dose
	[CAIN457F2101]	A 16-week multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group, dose-finding study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of subcutaneous secukinumab (AIN457) followed by an extension phase up to a total of 60 weeks in patients with active rheumatoid arthritis despite

		stable treatment with methotrexate
Polymyalgia Rheumatica	[CPJMR0012201]	A 2-week single-blind, randomized, 3-arm proof of concept study of the effects of AIN457 (anti-IL17 antibody), ACZ885 (canakinumab, anti-IL1b antibody), or corticosteroids in patients with polymyalgia rheumatica, followed by an open label phase to assess safety and long term efficacy
Uveitis	[CAIN457A2208 (Cohort 1)	An open-label proof-of-concept study to assess the effects of two AIN457 doses (on Day 1 and Day 22) in patients with noninfectious uveitis (Cohort 1)
	[CAIN457A2208 (Cohorts 1, 2 & 3)]	An open-label proof-of-concept study with a double-masked, dose-ranging component to assess the effects of AIN457 in patients with noninfectious uveitis (Cohorts 1, 2 & 3)
	[CAIN457A2208 (Cohort 4)	An open-label proof-of-concept study with a double-masked, dose-ranging component to assess the effects of AIN457 in patients with noninfectious uveitis (Cohort 4)
	[CAIN457A2208 (Cohorts 5 & 6)]	An open-label proof-of-concept study with a double-masked, dose-ranging component to assess the effects of AIN457 in patients with noninfectious uveitis (Cohorts 5 & 6).
	[CAIN457C2301]	A 24-week multicenter, randomized, double-masked, placebo controlled, dose-ranging phase III study of AIN457 versus placebo for maintaining uveitis suppression when reducing systemic immune-suppression in patients with quiescent, non-infectious intermediate, posterior or panuveitis
	[CAIN457C2301E1]	A 38-week extension to a 24-week multicenter, randomized, double-masked, placebo controlled, dose-ranging phase III study of AIN457 versus placebo for maintaining uveitis suppression when reducing systemic immunosuppression in patients with quiescent, noninfectious intermediate, posterior or panuveitis
	[CAIN457C2302 and CAIN457C2302E1]	A 28-week multicenter, randomized, double-masked, placebo controlled, dose-ranging phase III study to assess AIN457 versus placebo in inducing and maintaining uveitis suppression in adults with active, non-infectious, intermediate, posterior or panuveitis requiring immunosuppression with a 34-week extension (INSURE).
	[CAIN457C2303]	A 24 week multicenter, randomized, double-masked, placebo-controlled study to assess the difference in the rate of recurrent exacerbations in Behçt's patients with posterior or panuveitis treated with AIN457 vs. placebo adjunctive to standard-of-care immunosuppressive therapy (SHIELD)
	[CAIN457C2303E1]	A 38-week extension to a 24 week, multicenter,

		randomized, double masked, placebo controlled study to assess the difference in the rate of recurrent exacerbations in Behçt's patients with posterior or panuveitis treated with AIN457 vs. placebo adjunctive to standard of care immunosuppressive therapy (SHIELD).
Multiple Sclerosis	[CAIN457B2201]	A randomized, multi-center, double-blind, proof-of-concept study to assess the effect of multiple infusions of AIN457 (10 mg/kg) versus placebo on disease activity as measured by MRI scans over a 24 week period in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis.
Crohns Disease	[CAIN457A2202]	A multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel-group proof-ofconcept study to assess the efficacy, safety and tolerability of two single iv infusions of AIN457 10 mg/kg (anti IL-17 monoclonal antibody) in patients with moderate to severe active Crohn's disease
	[CAIN457A2202E1]	A 52-week open label extension study to evaluate the safety and tolerability of AIN457 (anti IL-17 monoclonal antibody) in patients with moderate to severe Crohn's disease
Dry Eye	[CPJMR0092202]	A randomized, placebo controlled, double blind, proof of concept study of intravenous ACZ885 or AIN457 in dry eye syndrome

- 신청 효능효과 관련 임상시험성적자료

  - 건선성 관절염 2상 2건(A2206, F2201(RA)/ 3상 2건(F2306, F2312)/ 연장 및 추가 3상 진행중

Table 1-1 Summary of Phase 2 studies used for dose selection

Study	Description	N	Treatments	Key Efficacy	Key Conclusions
Psoriatic Arthritis					
A2206	PoC (iv) in PsA	42	10 mg/kg secukinumab iv at R, Day 22 PBO iv at R, Day 22	ACR20 (Wk 6)	Secukinumab demonstrated preliminary evidence for therapeutic benefit in patients with PsA
Rheumatoid Arthritis					
F2201	Dose-ranging (sc) in RA	237	25, 75,150 or 300 mg secukinumab sc at R, Wks 4, 8, 12 PBO at R, Wks 4, 8, 12	ACR20 (Wk 16)	Secukinumab 75-300 mg sc showed efficacy in RA

Table 1-2 Summary of Phase 3 controlled, randomized, blinded trials

Study	Description	N	Treatments	Primary endpoint
F2306 *(PE: 24 Wk)*	Efficacy/safety in target population (iv load / sc every 4 weeks)	606	10 mg/kg iv secukinumab, PBO at Wks 0, 2, 4, followed by 75, 150 mg sc q4w from Wk 8 to Wk 104 PBO iv at Wks 0, 2, 4, followed by sc q4w at Wks 8 and 12[a] or Wks 8 to 20[b]	ACR20 at Wk 24
F2312 *(PE: 24 Wk)*	Efficacy/safety in target population (sc load / sc every 4 weeks)	397	75, 150, 300 mg sc secukinumab in pre-filled syringe (PFS) at Wks 0, 1, 2 and 3, then q4w from Wk 4 to Wk 256 PBO sc at Wks 0, 1, 2 and 3 then q4w at Wks 4 to 12[c] or Wks 4 to 20[d]	ACR20 at Wk 24

- 강직성 척추염 2상 2건(A2209, F2201(RA))/ 3상 2건(F2305, F2310)

Table 1-1 Summary of Phase 2 studies used for dose selection

Study	Description	N	Treatments	Key Efficacy	Key Conclusions
Ankylosing spondylitis					
A2209	PoC (iv) in AS	60	Part 1 (n=30): Two doses of 10 mg/kg IV secukinumab or PBO spaced 3 weeks apart Part 2 (n=30): Two doses of 0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg or 10 mg/kg IV secukinumab or PBO spaced 3 weeks apart	Part 1: ASAS 20 (Wk 6) Part 2: BASDAI (Wk 6)	Secukinumab demonstrated preliminary evidence for therapeutic benefit in patients with AS
Rheumatoid arthritis					
F2201	Dose-ranging (sc) in RA	237	25, 75,150 or 300 mg secukinumab sc at R, Wks 4, 8, 12 PBO at R, Wks 4, 8, 12	ACR20 (Wk 16)	Although primary endpoint was not achieved, secukinumab 75-300 mg sc showed some evidence of efficacy in RA

Table 1-2 Summary of Phase 3 controlled, randomized, blinded trials

Study	Description	N	Treatments	Primary endpoint	Available data
F2305	Efficacy/Safety vs placebo (iv load/sc every 4 Wks)	371	Secukinumab iv loading dose 10 mg/kg or PBO Wks 0, 2, 4 followed by 75 mg sc,150 mg sc, or PBO[a,b] every 4 Wks	ASAS 20 at Wk 16	Study ongoing: Wk 52 CSR (2-year total study duration)
F2310	Efficacy/Safety vs placebo (sc load/sc every 4 Wks)	219	Secukinumab sc loading dose of 75 mg, 150 mg, or PBO Wks 0, 1, 2, 3 followed by 75 mg sc, 150 mg sc, or PBO[c] every 4 Wks	ASAS 20 at Wk 16	Study ongoing: Wk 52 CSR (5-year total study duration)

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 건선성 관절염
- 강직성 척추염