의약품 품목 허가보고서

접수일자		2019.09.30	접수번호	20190137852
신청구분		자료제출의약품 (□ 최초, ■ 변경)		
신 청 인 (회사명)		한국릴리(유)		
제 품 명		탈츠오토인젝터주(익세키주맙,유전자재조합)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		익세키주맙		
제조/수입 품목		수입		
제형/함량		제형 : 용액주사제 함량 : 1 오토인젝터(1 밀리리터) 중 익세키주맙 80밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2017.12.05		
	효능·효과	붙임 1. 참조		
	용법·용량	붙임 1. 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 1. 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 1. 참조		
	허가조건	붙임 1. 참조		
국외 허가현황		- 미국 2016.03.22. - 유럽 2016.04.25. - 일본 2016.07.04.		
허가부서		융복합혁신제품지원단 허가총괄팀	허가담당자	유혜선, 남경탁, 오정원
심사부서		유전자재조합의약품과	심사담당자	송현, 도희정, 오호정
GMP* 평가부서		해당사항 없음	GMP 담당자	해당사항 없음

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 심사결과 : 붙임2 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

성인 1) 판상 건선 : 광선 요법 또는 전신치료요법을 필요로 하는 중등도에서 중증의 판상 건선의 치료 2) 건선성 관절염 : 이전에 DMARDs(disease-modifying anti-rheumatic drug)에 대한 반응이 적절하지 않거나, 내약성이 없는 활동성 건선성 관절염의 치료 3) 강직성 척추염 : 기존 치료에 대한 반응이 적절하지 않은 활동성 강직성 척추염의 치료

○ 용법·용량

1) 판상 건선: 이 약은 제0주에 160mg(80mg씩 2회 주사), 제 2, 4, 6, 8, 10, 12주에 80mg, 그 이후에는 4주마다 80mg씩 피하투여한다. 2) 건선성 관절염 : 이 약의 권장 용량은 제0주에 160mg(80mg씩 2회주사), 그 이후에는 4주마다 80mg씩 피하투여한다. 이 약은 단독 또는 다른 DMARDs(예, 메토트렉세이트)와 병용 투여 할 수 있다. 중등증 내지 중증의 판상 건선을 동반한 건선성 관절염 환자의 경우, 판상 건선의 용법용량을 따른다. 치료 16~20주 후에 반응이 나타나지 않는 환자는 투약을 중단하는 것에 대해 고려해야 한다. 초기에 부분 반응을 보이는 환자는 20주 이후의 지속적인 치료로 호전될 수 있다. 3) 강직성 척추염 : 이 약은 80mg을 4주마다 한번 씩 피하투여한다. 다만, TNF 저해제에 반응이 적절하지 않거나 내약성이 없는 환자의 경우, 제0주에 160mg (80mg씩 2회 주사), 그 이후에는 80mg을 4주마다 한번 씩 피하투여할 수 있다. 다른 DMARDs(예, 설파살라진), 코르티코스테로이드, 비스테로이드성 항염증 약물(NSAIDs)), 진통제와 병용 투여할 수 있다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 이 약 또는 이 약의 첨가제에 아나필락시스 등 중증의 과민성을 가진 환자 2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 1) 활동성 결핵 감염이 있는 환자 3. 약물이상반응

1) 약물이상반응 목록

임상시험 및 시판 후 조사에서 발생한 이상반응(표 1)이 MedDRA 기관계 분류에 따라 나열되었다.

빈도평가: 매우 흔하게(≥1/10); 흔하게(≥1/100 내지 <1/10); 흔하지 않게(≥1/1,000 내지 <1/100); 드물게(≥1/10,000 내지 <1/1,000); 매우 드물게(<1/10,000).

표1. 임상 시험[a] 및 시판 후 조사에서 발생한 약물이상반응

기관계 분류	빈도	약물이상반응
감염	매우 흔하게	상기도 감염[b]
	흔하게	백선 감염, 단순 포진(점막피부)[c]
	흔하지 않게	인플루엔자[I], 비염, 구강 칸디다증[d], 결막염[I], 연조직염[e]
혈액 및 림프계 장애	흔하지 않게	호중구 감소증[g], 혈소판 감소증[g]
면역계 장애	흔하지 않게	혈관부종
	드물게	아나필락시스[h]
호흡기, 흉부 및 종격 장애	흔하게	입인두 통증
위장 장애	흔하게	오심
피부 및 피하 장애	흔하지 않게	두드러기, 발진, 습진
전신 장애 및 투여 부위 상태	매우 흔하게	주사 부위 반응[f]

[a] 최대 12주 치료 기간 동안 익세키주맙 80mg Q2W, 익세키주맙 80mg Q4W, 또는 위약에 노출된 중등증 내지 중증 판상 건선 환자, 또는 최대 24주 치료 기간 동안 익세키주맙 80mg Q2W, 익세키주맙 80mg Q4W, 또는 위약에 노출된 활동성 건선성 관절염 환자를 대상으로 한 위약 대조 임상시험(제 3상)

[b] 상기도 감염은 비인두염 및 상기도 감염을 포함한다.

[c] 단순 포진(점막피부)은 우선순위용어가 구강 헤르페스, 단순 포진, 생식기 헤르페스, 헤르페스 피부염, 및 생식기 단순 포진인 사건으로 정의된다.

[d] 구강 칸디다증은 우선순위용어가 구강 칸디다증 및 구강 진균 감염인 사건으로 정의된다.

[e] 연조직염은 포도구균 및 외이 연조직염 및 단독을 포함한다.

[f] 판상 건선 시험에서, 주사 부위 반응은 체중<60kg 시험대상자에서 체중≥60kg 군에 비해 더 흔하였다(Q2W 및 Q4W 군 통합 시 25% vs. 14%). 건선성 관절염 시험에서, 주사 부위 반응은 체중<100kg 시험대상자에서 체중≥100kg 군에 비해 더 흔하였다(Q2W 및 Q4W 군 통합 시 24% vs. 13%). Q2W 및 Q4W 통합 군에서 주사 부위 반응의 빈도 증가는 판상 건선 시험 또는 건선성 관절염 시험 모두에서 중단 증가를 초래하지 않았다.

[g] 보고된 이상반응에 기반한 것이다.

[h] 시판 후 조사에 기반한 것이다.

[I] 익세키주맙으로 치료를 받은 환자에서 발생한 약물이상반응은 건선성 관절염 임상시험의 인플루엔자(흔하게) 및 결막염(흔하게) 빈도를 제외하고 판상 건선 및 건선성 관절염 임상시험에서 유사하였다.

2) 임상시험에서의 경험

① 판상 건선

가) 제 0-12주:

이 약의 안전성을 위약과 비교 평가하기 위하여 최대 12주 동안 판상 건선 환자를 대상으로 한 위약 대조 임상시험 3건을 통합 분석하였다. 판상 건선이 있는 총 1167명의 시험대상자(평균 연령 45세; 남성 66%; 백인 94%)가 이 약을 제 0주에 160 mg, 12주 동안 2주마다 [Q2W] 80 mg을 피하주사로 투여 받았다. 2건의

시험에서는 이 약(최대 12주 사용)의 안전성을 활성대조약(미국에서 승인된 에타너셉트)과도 비교하였다.

12주 위약 대조 기간 동안 이상사례는 이 약 Q2W 투여군의 58%(시험대상자-추적조사년 당 2.5) 및 위약 투여군의 47%(시험대상자-추적조사년 당 2.1)에서 발생하였다. 중대한 이상사례는 이 약 투여군의 2%(시험대상자-추적조사년 당 0.07) 및 위약 투여군의 2%(시험대상자-추적조사년 당 0.07)에서 발생하였다.

임상시험 3건 통합결과, 12주 위약 대조 기간 동안 발생률이 1% 이상이면서 위약 투여군에 비해 이 약 투여군에서 더 높은 발생률로 나타난 이상사례를 표 2에 요약하였다.

표 2. 판상 건선 임상시험에서 제 12주까지 이 약 투여군에서 1% 이상이면서, 위약 투여군에 비해 더 빈번하게 발생한 이상사례

이상사례	이 약 80mg Q2W (N=1167)(%)	에타너셉트[b] (N=287)(%)	위약 (N=791)(%)
주사 부위 반응	196(17)	32(11)	26(3)
상기도 감염[a]	163(14)	23(8)	101(13)
오심	23(2)	1(<1)	5(1)
백선 간염	17(2)	0	1(<1)

[a] 상기도 감염 집단에는 비인두염 및 리노바이러스 감염이 포함

[b] 미국에서 승인된 에타너셉트

12주 유도 기간 동안 이 약 투여군에서 1% 미만의 발생률이면서 위약 투여 군에 비해 더 빈번하게 나타난 이상사례에는 비염, 구강 칸디다증, 두드러기, 인플루엔자, 결막염, 염증성장질환, 및 혈관부종이 있었다.

나) 제 13-60주:

총 332명의 시험대상자가 권장 유지 요법으로 이 약 80 mg을 4주마다 투여 받았다. 유지 기간(제 13-60주) 동안, 이 약을 투여 받은 시험대상자의 80%(시험대상자-추적조사년 당 1.0) 및 위약을 투여 받은 시험대상자의 58%(시험대상자-추적조사년 당 1.1)에서 이상사례가 발생하였다. 중대한 이상사례는 이 약을 투여 받은 시험대상자의 4%(시험대상자-추적조사년 당 0.05)에서 보고되었고, 위약 투여 시험대상자에서는 보고되지 않았다.

다) 제 0-60주:

전체 치료 기간(제 0-60주) 동안, 이 약을 투여 받은 시험대상자의 67%(시험대상자-추적조사년 당 1.4) 및 위약을 투여 받은 시험대상자의 48%(시험대상자-추적조사년 당 2.0)에서 이상사례가 보고되었다. 이 약을 투여 받은 시험대상자의 3%(시험대상자-추적조사년 당 0.06) 및 위약을 투여 받은 시험대상자의 2%(시험대상자-추적조사년 당 0.06)에서 중대한 이상반응이 보고되었다.

② 특정 약물이상반응

가) 주사 부위 반응

가장 빈번한 주사 부위 반응은 홍반 및 통증이었다. 대부분의 주사 부위 반응이 경도 내지 중등도였고, 이는 이 약 중단으로 이어지지 않았다.

나) 감염

판상 건선에 대한 임상시험의 12주 위약 대조 기간 동안, 이 약을 투여 받은 시험대상자의 27%(시험대상자-추적조사년 당 1.2) 및 위약을 투여 받은 시험대상자의 23%(시험대상자-추적조사년 당 1.0)에서 감염이 발생하였다. 이 약을 투여 받은 시험대상자의 0.4%(시험대상자-추적조사년 당 0.02) 및 위약을 투여 받은 시험대상자의 0.4%(시험대상자-추적조사년 당 0.02)에서 중대한 감염이 발생하였다[4. 일반적 주의 1) 감염항 참조].

유지 치료 기간(제 13-60주) 동안, 이 약을 투여 받은 시험대상자의 57%(시험대상자-추적조사년 당 0.70) 및 위약을 투여 받은 시험대상자의 32%(시험대상자-추적조사년 당 0.61)에서 감염이 발생하였다. 중대한 감염은 이 약을 투여 받은 시험대상자의 0.9%(시험대상자-추적조사년 당 0.01)에서 발생하였고, 위약을 투여 받은 시험대상자에서는 발생하지 않았다.

전체 치료 기간(제 0-60주) 동안, 이 약을 투여 받은 시험대상자의 38%(시험대상자-추적조사년 당 0.83) 및 위약을 투여 받은 시험대상자의 23%(시험대상자-추적조사년 당 1.0)에서 감염이 보고되었다. 이 약을 투여 받은 시험대상자의 0.7%(시험대상자-추적조사년 당 0.02) 및 위약을 투여 받은 시험대상자의 0.4%(시험대상자-추적조사년 당 0.02)에서 중대한 감염이 발생하였다.

다) 혈구감소증 실험실 평가

· 호중구 감소증

전체 치료 기간(제 0-60주) 동안, 이 약을 투여 받은 시험대상자의 11%(시험대상자-추적조사년 당 0.24) 및 위약을 투여 받은 시험대상자의 3%(시험대상자-추적조사년 당 0.14)에서 호중구 감소증이 발생하였다. 이 약을 투여 받은 시험대상자에서, 제 13-60주 동안의 호중구 감소증 발생률은 제 0-12주 동안의 발생률보다 낮았다.

12주 위약 대조 기간 동안, 이 약 투여 군의 0.2%(시험대상자-추적조사년 당 0.007) 및 위약 투여 군의 0.1%(시험대상자-추적조사년 당 0.006)에서 Grade 3(<1,000 cells/mm^3) 이상의 호중구 감소증이 발생하였다. 대다수의 호중구 감소증 사례는 Grade 2(이 약 80 mg Q2W에서 2% vs 위약에서 0.3%; ≥1,000 ~ <1,500 cells/mm^3)또는 Grade 1(이 약 80 mg Q2W에서 7% vs 위약에서 3%; ≥1,500 cells/mm^3 ~ ＜2,000 cells/mm^3)이었다. 이 약 투여 군에서 호중구 감소증은 위약 투여 군과 비교하여 감염 발생률 증가와 관련이 없었다.

· 혈소판 감소증

98%의 혈소판 감소증 사례는 Grade 1(이 약 80 mg Q2W에서 3% vs 위약에서 1%; ≥75,000 cells/mm^3 ~ <150,000cells/mm^3)이었다. 이 약을 투여 받은 시험대상자에서 혈소판 감소증은 위약을 투여 받은 시험대상자와 비교하여 출혈 발생률 증가와 관련이 없었다.

라) 활성 대조 시험

활성 대조약을 포함한 2건의 임상시험에서, 제 0-12주 동안 중대한 이상반응

발생률은 미국에서 승인된 에타너셉트의 경우 0.7%였고 이 약 80 mg Q2W의 경우 2%였으며, 이상반응으로 인한 중단율은 미국에서 승인된 에타너셉트의 경우 0.7%였고 이 약 80 mg Q2W의 경우 2%이었다. 감염 발생률은 미국에서 승인된 에타너셉트에서 18%였고 이 약 80 mg Q2W에서 26%이었다. 중대한 감염 발생률은 이 약 80 mg Q2W 및 미국에서 승인된 에타너셉트 모두 0.3%이었다.

③ 건선성 관절염

이 약은 건선성 관절염 환자를 대상으로 한 2건의 위약 대조 시험에서 연구되었다. 총 678명의 환자가 연구되었다(454명이 이 약을 투여 받았고 224명이 위약을 투여 받았다.). 이들 시험에서 총 229명의 환자가 제 0주에 이 약 160mg을 투여 받은 후 4주마다(Q4W) 80mg을 투여 받았다. 전반적으로, 이 약을 Q4W로 치료 받은 건선성 관절염 환자에서 관찰된 안전성 프로파일은 인플루엔자(1.3%) 및 결막염(1.3%)을 제외하고 판상 건선 환자에서 관찰된 안전성 프로파일과 일관되게 나타났다.

④ 강직성 척추염

이 약은 강직성 척추염 환자를 대상으로 한 2건의 위약 대조 시험에서 연구되었다. 총 566명의 환자가 연구되었다(376명이 이 약을 투여 받았고 190명이 위약을 투여 받았다). 이들 시험에서 총 195명의 환자가 제0주에 이 약 80mg 또는 160mg을 투여 받은 후 4주마다(Q4W) 80mg을 투여 받았다. 전반적으로, 이 약을 Q4W로 치료 받은 강직성 척추염 환자에서 관찰된 안전성 프로파일은 판상 건선 환자에서 관찰된 안전성 프로파일과 일관되게 나타났다.

3) 면역원성

모든 치료용 단백질과 마찬가지로, 이 약은 잠재적 면역원성을 갖는다. 중화 항체 분석시험은 익세키주맙 존재 하에서 중화 항체를 검출하는 데 한계가 있다. 따라서, 중화 항체 발생률이 과소평가 되었을 수 있다.

① 판상 건선 집단

제 12주까지, 2주마다 이 약을 투여 받은 시험대상자의 약 9%에서 익세키주맙에 대한 항체가 발생하였다. 60주 치료 기간 동안 권장 투여 용법으로 이 약을 투여 받은 시험대상자의 약 22%에서 익세키주맙에 대한 항체가 발생하였다. 익세키주맙에 대한 항체의 임상적 영향은 항체 역가에 따라 달라진다. 높은 항체 역가는 약물 농도 및 임상 반응 감소와 관련이 있었다.

60주 치료 기간 동안 익세키주맙에 대한 항체가 발생한 시험대상자 중 약 10%(권장 투여 용법으로 이 약 치료를 받은 시험대상자의 2%에 상응)가 중화 항체를 가지고 있었다. 중화 항체는 약물 농도 감소 및 유효성 소실과 관련이 있었다.

② 건선성 관절염 집단

최대 52주 동안 4주마다 이 약 80mg으로 치료를 받은 시험대상자의 경우(PsA1), 11%에서 항약물 항체가 발생하였으며, 8%에서 중화 항체가 확인되었다.

③ 강직성 척추염 집단

최대 16주 동안 4주마다 이 약 80mg으로 치료를 받은 환자의 경우(AS1, AS2),

5.2%에서 항약물 항체가 발생하였으며, 1.5%에서 중화항체를 가지고 있었다.
항체 형성 검출은 분석시험의 민감성 및 특이성에 매우 의존적이다. 추가로, 분석시험에서 관찰된 항체(중화 항체) 양성 발생률은 분석시험 방법론, 샘플 취급, 샘플 수집 시기, 병용 약물, 및 기저 질환을 비롯한 몇몇 요인의 영향을 받을 수 있다. 이러한 이유로, 이 약에 대한 항체 발생률을 적응증간에 또는 다른 제품에 대한 항체 발생률과 비교하는 것은 오도의 여지가 있다.

4) 시판 후 사용 경험

다음의 이상사례는 이 약 승인 후 사용 중 확인되었다. 이러한 이상사례들은 불특정한 크기의 집단으로부터 자발적으로 보고되었기 때문에, 그 빈도를 신뢰성 있게 추정하거나 이 약 노출과의 인과 관계를 확립하는 것이 항상 가능한 것은 아니다.

면역계 장애 : 아나필락시스 [1. 다음 환자에는 투여하지 말 것, 4. 일반적 주의 3) 과민성 항 참조]

4. 일반적 주의

1) 감염

이 약은 감염의 위험을 증가시킬 수 있다. 판상 건선 환자를 대상으로 한 임상시험에서 이 약 투여군은 위약 투여군에 비해 감염 발생률이 더 높았다(27% vs 23%). 위약 투여군에 비해, 이 약 투여군에서 상기도 감염, 구강 칸디다증, 결막염, 및 백선 감염이 더 빈번히 발생하였다. 건선성 관절염 및 강직성 척추염 환자를 대상으로 한 위약 대조 시험에서도 감염 위험 증가가 유사하게 관찰되었다. [3. 약물이상반응 1) 임상시험에서의 경험 항 참조]

이 약을 투여 받는 환자는 임상적으로 중요한 만성 또는 급성 감염의 징후나 증상이 발생하는 경우 의사의 진료를 받도록 한다. 심각한 감염이 발생하거나 표준 요법에 반응하지 않는 경우, 환자를 면밀하게 모니터링하고 감염이 완치될 때까지 이 약의 투여를 중단한다.

2) 결핵

이 약의 치료를 시작하기 전에 환자의 결핵 감염에 대하여 평가해야 한다. 이 약은 활동성 결핵 감염이 있는 환자에게는 투여해서는 안된다. 이 약을 투여하기 전에 잠복 결핵에 대한 치료를 시작해야 한다. 잠복 또는 활동성 결핵 감염의 이력이 있는 환자에서 적절한 치료 여부를 확인할 수 없는 경우 이 약의 투여를 시작하기 전에 항결핵 치료를 고려해야 한다. 이 약을 투여 받고 있는 환자에 대해서는, 치료 도중 및 치료 후에 활동성 결핵의 징후 및 증상에 대해 면밀하게 모니터링 하여야 한다.

3) 과민성

임상시험에서, 혈관부종 및 두드러기(각각 ≤0.1%)를 비롯한 심각한 과민반응이 이 약 투여군에서 발생하였다. 입원으로 이어지는 경우를 포함하여 아나필락시스는 시판 후 사용에서 보고되었다. [3. 약물이상반응 1) 임상시험에서의 경험, 3) 시판 후 사용 경험 항 참조] 심각한 과민반응이 발생하면 이 약의 사용을 즉시 중단하고 적절한 치료를 시작해야 한다.

4) 염증성 장질환

이 약 치료 중에는, 염증성 장질환의 발현 또는 악화를 모니터링 해야 한다. 판상 건선 환자를 대상으로 한 임상 시험에서 12주간의 위약 대조 기간 중 위약 투여군(0%)에 비해 이 약 80mg Q2W 투여군(크론병 0.1%, 궤양성 대장염 0.2%)에서 크론병 및 궤양성 대장염(악화 포함)이 더 높은 빈도로 발생하였다. 강직성 척추염 환자를 대상으로 한 임상시험에서 16주간의 위약 대조 기간 중 크론병 및 궤양성 대장염(악화 포함)이 이 약 80mg Q4W 투여군의 경우는 각각 2명(1.0%)의 환자 및 1명(0.5%)의 환자에서, 그리고 위약군의 경우는 각각 1명(0.5%)의 환자 및 0%의 환자에서 발생하였다. 이들 환자 중 이 약 80mg Q4W 투여군에서 1명의 환자, 위약군에서 1명의 환자에서 중대한 사례가 발생하였다.

5) 예방접종

이 약의 치료를 시작하기 전에 현행 예방접종 가이드라인에 따라서 연령에 맞는 모든 예방접종을 완료하는 것을 고려한다. 이 약을 투여 받는 환자에 대해서는 생백신 사용을 피한다. 생백신에 대한 반응에 대해서는 이용 가능한 자료가 없다.

5. 상호작용

1) 생백신

이 약을 투여 받는 환자에서는 생백신 사용을 피한다 [4. 일반적 주의 5) 예방접종 항 참조].

2) 사이토크롬 P450 기질에 해당하는 약물

CYP450 효소 형성은 만성 염증 상태에서 특정 사이토카인(예, IL-1, IL-6, IL-10, TNFα, IFN) 수치의 증가에 의해 변할 수 있다. 따라서, IL-17A의 길항제인 이 약이 CYP450 효소의 형성을 정상화시킬 수 있다.

따라서, CYP450 기질에 해당하는 병용 약물, 특히, 치료 지수가 좁은 약물을 투여 받는 환자가 이 약을 투여 시작 또는 중단할 때는, 해당 약물의 효과(예, 와파린) 또는 약물 농도(예, 사이클로스포린) 모니터링과 CYP450 기질에 해당하는 병용 약물의 용량 조절을 고려해야 한다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임부에서 이 약 사용에 대하여 약물 관련 위험에 대한 정보를 제공할만한 이용 가능한 자료가 없다. 인간 IgG는 태반 장벽을 통과하는 것으로 알려져 있다. 따라서, 이 약은 모체로부터 발생 중인 태아에게로 전달될 수 있다. 임신 원숭이에서 최고권장인체용량(maximum recommended human dose, MRHD)보다 최대 19배 높은 용량으로 수행된 배태자 발생시험 결과, 발생 중인 태자에 대한 위해의 증거가 발견되지 않았다. 분만까지 투여를 지속했을 때, MRHD보다 1.9배 높은 용량에서 신생자 사망이 관찰되었다. 이들 비임상 결과의 임상적 유의성은 알려져 있지 않다. 적응증 집단에서 주요 출생 결함 및 유산의 배경 위험은 알려져 있지 않다. 미국의 일반 집단에서, 임상적으로 확인된 임신에서 주요 출생 결함 및 유산의 배경 위험은 각각 2-4% 및 15-20%로 추정된다.

2) 수유부

사람의 모유에서 이 약의 존재, 모유수유 영아에 대한 영향, 또는 모유 생산에 대한 영향에 관한 자료는 없다. 이 약은 수유 중인 사이노몰거스 원숭이의 유즙에서 검출되었다. 모유수유 중인 영아의 발생 및 건강상의 이익과 함께 수유부에서 이 약의 임상적 필요성 그리고 이 약 또는 기저의 모체 상태가 모유수유 중인 영아에게 미치는 잠재적 유해 영향을 고려해야한다.

7. 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아 환자에서 이 약의 안전성 및 효과는 평가되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

이 약에 노출된 4204명의 건선 시험대상자 중 총 301명이 65세 이상이었고 36명이 75세 이상이었다. 고령자와 젊은 환자 사이에 안전성 또는 유효성의 차이가 관찰되지 않았지만, 65세 이상의 고령자가 젊은 환자와 다르게 반응하는지 여부를 판단하기에는 65세 이상의 시험대상자 수가 충분하지 않았다.

9. 과량투여시의 처치

과량 투여하는 경우 이상반응의 징후나 증상에 대하여 환자를 모니터링하고 적절한 대증 치료를 즉시 시작해야 한다.

10. 적용상의 주의

1) 이 약은 의사의 지도 및 관리감독 하에 사용해야 한다. 오토인젝터 또는 프리필드시린지를 이용한 피하 주사방법에 대해 교육을 받은 후 자가 주사할 수 있다. 이전에 주사한 부위가 아닌 다른 해부학적 부위(상완, 허벅지, 또는 복부 사분위)에 주사하고, 피부가 약하거나, 멍이 들었거나, 홍반이 있거나, 경결되었거나, 건선이 침범한 부위에는 주사하지 않도록 한다. 간병인 또는 의료인이 상완 외측에 이 약을 투여할 수 있다.
2) 투여를 잊은 경우, 가능한 빨리 투여를 실시하도록 한다. 그리고 예정된 정기적 시점에 투여를 다시 시작하도록 한다.
3) 주사하기 전에 이 약 오토인젝터 또는 이 약 프리필드시린지를 냉장고에서 꺼내, 주사침 뚜껑을 제거하지 않은 채로 실온에 방치한다(30분).
4) 이 약을 투여하기 전에 입자상 물질 및 변색이 있는지 육안으로 확인한다. 이 약은 투명한 무색 내지 약간 노랑색의 용액이다. 액체에 눈에 보이는 입자가 있거나, 액체가 변색되었거나 탁한 경우(투명한 무색 내지 약간 노랑색의 용액이 아닌 경우) 사용해서는 안된다. 이 약은 보존제를 포함하고 있지 않으므로, 오토인젝터 또는 프리필드시린지에 남아있는 사용하지 않은 제품은 모두 폐기해야 한다.
5) 환자가 사용 방법에 따라 오토인젝터 또는 프리필드시린지를 사용하여 이 약 80 mg을 전달 하는 전체 분량(1 mL)을 주사하도록 한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 이 약은 보존제를 포함하지 않는 멸균 주사용액이다. 사용하지 않고 남은 용액은

모두 폐기해야 한다.

2) 이 약은 사용 전까지 반드시 차광 보관해야 한다.

3) 이 약은 2~8° C에 냉장 보관한다.

① 필요한 경우, 이 약을 실온(30° C 이하)에 최대 5일 동안 원래의 상자에 차광하여 보관 할 수 있다. 실온에 보관한 경우 다시 냉장보관해서는 안 되며, 5일 이내에 사용하지 않는 경우 폐기한다.

② 이 약을 냉장고에서 처음 꺼낸 날짜를 상자에 기록한다.

③ 2개 이상 포장되어 있는 오토인젝터 또는 프리필드시린지의 경우, 하나의 오토인젝터 또는 프리필드시린지를 꺼내 사용하고 나머지는 원래의 상자에 넣어 냉장 보관한다. 냉장 보관하지 않을 경우 차광해야 한다.

4) 이 약은 냉동 보관하지 않는다. 냉동된 경우 이 약을 사용해서는 안된다.

5) 이 약은 흔들지 않는다.

6) 단회 투여용 오토인젝터 또는 프리필드시린지는 사용 후 구멍이 뚫리지 않는 용기에 넣어 폐기해야 한다.

7) 천연고무 라텍스로 만들어지지 않았다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 작용기전

익세키주맙은 인터루킨 17A(IL-17A) 사이토카인에 선택적으로 결합하여 IL-17 수용체와의 상호작용을 저해하는 인간화 IgG4 단클론 항체이다. IL-17A는 정상적인 염증 및 면역 반응에 관여하는 자연적으로 발생하는 사이토카인이다. 익세키주맙은 염증유발 사이토카인 및 케모카인의 방출을 저해한다.

2) 약력학

이 약에 대한 공식적인 약력학 시험은 수행되지 않았다.

3) 약동학

이 약의 약동학(pharmacokinetic, PK) 특성은 판상 건선, 건선성 관절염 및 강직성 척추염 적응증 전체에 걸쳐 유사하였다.

① 흡수

판상 건선이 있는 시험대상자에게 160mg 단회 피하 투여 후 익세키주맙은 투여 후 약 4일경 최고 평균(±SD) 혈청 농도(Cmax) 16.2±6.6mcg/mL에 도달하였다.

항정 상태 농도는 160mg 시작 용량 및 2주마다 80mg 투여 용법 실시 후 제 8주경에 도달하였다; 평균±SD 항정 상태 최저 농도는 9.3±5.3mcg/mL였다. 제 12주에 2주마다 80mg 투여 용법을 4주마다 80mg 투여 용법으로 전환한 후, 약 10주에 항정 상태 농도에 도달하였다. 평균±SD 항정 상태 최저 농도는 3.5±2.5 mcg/mL였다.

판상 건선 시험대상자에 대한 임상시험에서, 익세키주맙의 피하 주사 후 생체이용률은 60-81% 범위였다. 허벅지 주사를 통한 익세키주맙 투여는 팔 및 복부를 비롯한 다른 주사 부위를 이용했을 때보다 생체이용률이 더 높았다.

② 분포

판상 건선 시험대상자에서 평균(기하 CV%) 항정 상태 분포 용적은 7.11 L(29%)였다.

③ 소실

익세키주맙의 대사 경로는 규명되지 않았다. 익세키주맙은 인간화 IgG4 단클론 항체로서, 내인성 IgG와 동일한 방식으로 이화 경로를 통하여 작은 펩티드 및 아미노산으로 분해될 것으로 예상된다.

판상 건선 시험대상자에서 평균 전신 청소율은 0.39L/day(37%)였고 평균(기하 CV%) 반감기는 13일(40%)이었다.

④ 체중의 영향

익세키주맙 청소율 및 분포 용적은 체중이 증가함에 따라 증가한다.

⑤ 용량 선형성

익세키주맙은 판상 건선 시험대상자에서 5mg(권장 용량 아님)부터 160mg까지의 용량 범위에 걸쳐 피하 투여 후 용량 비례적인 약동학을 보였다.

⑥ 특수 집단

가) 연령: 고령자 집단

집단 약동학 분석에 의하면, 판상 건선이 있는 성인 시험대상자에서 연령은 익세키주맙의 청소율에 유의하게 영향을 미치지 않았다. 65세 이상의 시험대상자는 65세 미만의 시험대상자와 비교했을 때 익세키주맙 청소율이 유사하였다.

나) 신장애 또는 간장애

간장애 또는 신장애가 익세키주맙의 약동학에 미치는 영향에 관한 공식적인 시험은 수행되지 않았다.

⑦ 약물 상호작용 시험

이 약에 대한 약물 상호작용 시험은 수행되지 않았다.

집단 PK자료를 분석한 결과, 건선성 관절염 환자에서 익세키주맙 청소율은 메토트렉세이트 동시 투여에 의해 영향을 받거나 메토트렉세이트 또는 아달리무맙 선행 노출에 의해 영향을 받지 않았다.

집단 PK자료를 분석한 결과, 강직성 척추염 환자에서 익세키주맙 청소율은 코르티코스테로이드, NSAIDs 또는 다른 DAMRDs(설파살라진 및 메토트렉세이트)의 병용 투여에 영향을 받지 않았다.

4) 비임상 독성학

① 발암성, 돌연변이 유발성, 수태능 장애

이 약의 발암성 또는 돌연변이 유발성을 평가하기 위한 동물 시험은 수행되지 않았다. 나아가, 이 약의 약리학적 작용인 IL-17A 활성 저해로 인한 악성종양 위험에 대한 잠재적 영향에 관해서는 발표된 문헌들의 의견이 엇갈린다. 일부 문헌들은 IL-17A가 암세포 침입을 직접적으로 촉진한다고 제시함으로써 이 약에 의한 잠재적인 유익한 효과를 제시하는 반면, 다른 보고서들은 IL-17A가 T-세포 매개성 종양 제거를 촉진한다고 제시함으로써 이 약에 의한 잠재적인 유해한 영향을 제시한다. 그러나, 이들 모델은 이 약을 이용한 IL-17A 중화를 연구하지 않았다. 중화 항체를 이용한 IL-17A 고갈은 마우스에서 종양 발생을 억제하였는데, 이는 이 약에 의한 잠재적인 유익한 효과를 제시한다. 마우스 모델의 실험적 결과와 인체의 악성종양 위험의 관련성은 알려져 있지 않다.

13주 동안 50mg/kg/week의 피하 용량(mg/kg 기준으로 MRHD보다 19배 높은 용량)으로 익세키주맙을 투여 받은 성적으로 성숙한 사이노몰거스 원숭이에서 생식기관, 월경 주기 길이, 또는 정자 분석과 같은 수태능 파라미터에 대한 영향이 관찰되지 않았다. 원숭이를 대상으로 수태능을 평가하기 위한 교미는 실시하지 않았다.

5) 임상시험

① 판상 건선

3건의 다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험(임상시험 1, 2, 및 3)에 판상 건선이 있는 18세 이상의 시험대상자 총 3866명이 등록되었다. 시험대상자들은 체표면의 최소 10%가 건선이고, 건선 전체 평가(병반 두께/경결, 홍반, 및 인설) 0-5의 중증도 척도상에서 의사의 전반적 정적 평가(static Physician Global Assessment, sPGA) 점수가 ≥3점이고, 건선 부위 면적 및 중증도 지수(Psoriasis Area and Severity Index, PASI) 점수가 ≥12점이고, 광선 요법 또는 전신 요법 대상자였다.

3건의 임상시험 모두에서, 시험대상자들은 160mg 시작 용량 투여 후 12주 동안 위약 또는 이 약(2주마다[Q2W] 80mg)에 무작위 배정되었다. 2건의 활성 대조 임상시험(임상시험 2 및 3)에서, 시험대상자들은 미국에서 승인된 에타너셉트 12주 동안 주 2회 50mg 투여에도 무작위 배정되었다.

3건의 임상시험 모두 2가지 공동 1차 유효성 평가변수에 있어 기저치부터 제 12주까지의 변화를 평가하였다: 1) PASI 75 - 영향을 받은 체표면 비율 그리고 건선 부위 내에서 건선성 변화(경결, 홍반, 및 인설)의 성질 및 중증도 모두를 고려하는 PASI 복합 점수가 75% 이상 감소한 시험대상자 비율, 그리고 2) sPGA "0"(소실) 또는 "1"(최소) - sPGA가 0점 또는 1점이며 2점 이상 개선된 시험대상자 비율.

그 외에 평가 결과에는 sPGA가 0점(소실)인 시험대상자 비율, PASI가 90% 이상 감소한 시험대상자 비율(PASI 90), PASI가 100% 감소한 시험대상자 비율(PASI 100), 및 11점 소양증 수치상 평가 척도의 4점 이상 감소로 측정된 소양증 중증도 개선을 보인 시험대상자 비율이 있었다.

모든 치료 군의 시험대상자에서 베이스라인 PASI 점수 중앙값은 약 17-18점 범위였다. 베이스라인 sPGA 점수가 중증 또는 매우 중증인 시험대상자는 임상시험 1에서 51%, 임상시험 2에서 50%, 및 임상시험 3에서 48%였다.

전체 시험대상자 중에서 건선 치료를 위하여 이전에 44%가 광선 요법을 받았고, 49%가 보편적인 전신 요법을 받았으며, 26%가 생물학적제제 요법을 받았다. 이전에 생물학적제제 요법을 받은 시험대상자 중 15%가 한 가지 이상의 항-TNFα 제제를 투여 받았고, 9%가 항-IL12/IL23을 투여 받았다. 총 23%의 시험대상자가 건선성 관절염의 이력을 가지고 있었다.

가) 제 12주에 임상적 반응

임상시험 1, 2, 및 3의 결과를 표 3에 제시하였다.

표 3. 임상시험 1, 2, 및 3에서 판상 건선이 있는 성인에서 제 12주에 유효성 결과; NRI[a]

	임상시험 1		임상시험 2		임상시험 3	
	이 약 80mg[c] Q2W(N=433) n(%)	위약 (N=431) n(%)	이 약 80mg[c] Q2W(N=351) n(%)	위약 (N=168) n(%)	이 약 80mg[c] Q2W(N=385) n(%)	위약 (N=193) n(%)
sPGA "0"(소실) 또는 "1"(최소)	354(82)	14(3)	292(83)	4(2)	310(81)	13(7)
sPGA "0"(소실)	160(37)	0	147(42)	1(1)	155(40)	0
PASI 75[b]	386(89)	17(4)	315(90)	4(2)	336(87)	14(7)
PASI 90	307(71)	2(1)	248(71)	1(1)	262(68)	6(3)
PASI 100	153(35)	0	142(40)	1(1)	145(38)	0

[a] 약어: N=치료 의향 집단(intent-to-treat population)의 환자 수; NRI(non-responder imputation): 무반응자 대체

[b] 공동 1차 유효성 평가변수

[c] 제 0주에는 이 약 160mg 투여

연령, 성별, 인종, 체중, 및 이전에 생물학적제제 치료를 받았던 환자군을 검토한 결과, 제 12주에 이들 하위군들 사이에서 이 약에 대한 반응에 차이가 확인되지 않았다.

이 약 80mg Q2W 치료를 받은 시험대상자들은 제 12주에 위약과 비교하여 소양증 중증도 개선을 보였다.

미국에서 승인된 에타너셉트를 이용한 2건의 활성 대조 임상시험에서 미국 기관들을 통합 분석한 결과, 이 약은 12주 치료 기간 도중 sPGA 및 PASI 점수에 대하여 미국에서 승인된 에타너셉트(주 2회 50mg) 대비 우월성을 입증하였다. 이 약 80mg Q2W 및 미국에서 승인된 에타너셉트 주 2회 50mg에 대한 각각의 반응률은 다음과 같았다: sPGA 0점 또는 1점(73% 및 27%); PASI 75(87% 및 41%); sPGA 0점(34% 및 5%); PASI 90(64% 및 18%), 및 PASI 100(34% 및 4%).

나) 반응유지 및 지속성

반응유지 및 지속성을 평가하기 위하여, 임상시험 1 및 임상시험 2에서 최초에 이 약에 무작위 배정되었고 제 12주에 반응자(즉, sPGA 0점 또는 1점)였던 시험대상자들이 추가 48주간 유지 용량의 이 약 80mg Q4W(4주마다) 또는 위약에 재무작위배정 되었다. 제 12주 당시의 무반응자(sPGA>1) 및 유지 기간 도중 재발(sPGA≥3) 시험대상자는 이 약 80mg Q4W에 배정되었다.

제 12주 당시 반응자의 경우, 통합 임상시험(임상시험 1 및 임상시험 2)에서 제 60주(재무작위배정 후 48주)에 이러한 반응(sPGA 0점 또는 1점)을 유지한 환자 백분율은 위약 치료 시험대상자(7%)에 비해 이 약 80mg Q4W 치료 시험대상자(75%)에서 더 높았다.

제 12주 당시 반응자였고 치료 중단(즉, 위약)에 재무작위 배정된 시험대상자의 경우, 재발(sPGA≥3)까지 시간의 중앙값이 통합 임상시험에서 164일이었다. 이들 시험대상자 중 66%가 이 약 80mg Q4W 치료를 재시작한지 12주 이내에 sPGA 최소 0점 또는 1점의 반응에 다시 도달하였다.

다) 생식기 부위의 건선

최소 체표면(body surface area, BSA) 침범이 1%이고, sPGA 점수가 ≥3(중등증 건선)이고, sPGA 생식기 점수가 ≥3(생식기 부위 침범 중등증 건선)이고, 생식기 부위 건선을 치료하기 위해 사용한 한 가지 이상의 국소 요법에 반응하지 않았거나 불내성이 있었으며, 광선 요법 및/또는 전신 요법 대상자인 성인 판상 건선 환자 149명을 대상으로 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험(임상시험 4)이 수행되었다.

시험대상자의 베이스라인 PASI 점수 중앙값은 약 12이었다. 베이스라인 BSA 침범 정도는 등록된 시험대상자의 약 60%에서 10% 이상이었다. 베이스라인 sPGA 생식기 점수는 시험대상자의 약 42%에서 중증 또는 매우 중증이었다; 베이스라인 sPGA 점수는 시험대상자의 약 47%에서 중증 또는 매우 중증이었다.

이 약에 무작위 배정된 시험대상자는 160mg 시작 용량을 투여 받은 후 12주 동안 2주마다 80mg을 투여 받았다. 임상시험에서 평가한 일차 평가변수는 제 12주에 생식기 sPGA가 "0"(소실) 또는 "1"(최소) 반응에 도달한 시험대상자의 비율이었다. 제 12주에 평가된 기타 변수에는 sPGA 점수 "0"(소실) 또는 "1"(최소)에 도달한 시험대상자의 비율, 11점 생식기 건선 증상 척도(Genital Psoriasis Symptoms Scale(GPSS)) 점수의 소양증 수치상 평가 척도(numeric rating scale, NRS)에서 4점 이상 감소로 측정된 생식기 소양증 중증도의 개선을 보인 시험대상자의 비율, 그리고 생식기 건선 성적 빈도 설문조사(Genital Psoriasis Sexual Frequency Questionnaire, GenPs-SFQ) 항목 2(지난 주에 생식기 건선으로 인해 성적 활동 빈도가 얼마나 자주 제한되었는가?)에서 생식기 부위 건선이 성적 활동(성관계 또는 기타 활동) 빈도 제한에 미치는 영향에 대한 환자의 인식이 포함되었다. SFQ 항목 2 점수는 0부터 4이며(0=없다, 1=드물다, 2=가끔 있다, 3=빈번하다, 4=항상 그렇다), 점수가 높을수록 지난 주에 성적 활동의 빈도가 더 많이 제한된 것을 의미한다.

임상시험 4의 결과가 표 4에 제시되어 있다.

표 4. 임상시험 4에서 생식기 건선이 있는 성인에서 제 12주에 유효성 결과; NRI[a]

평가변수	이 약 80mg Q2W[b] n(%)	위약 n(%)
무작위배정된 시험대상자 수	N=75	N=74
sPGA 생식기 점수 "0"(소실) 또는 "1"(최소)	55(73%)	6(8%)
sPGA 점수 "0"(소실) 또는 "1"(최소)	55(73%)	2(3%)
베이스라인 GPSS[a] 소양증 NRS 점수 ≥4인 시험대상자 수	N=56	N=51
GPSS 생식기 소양증(≥4점 개선)	31(55%)	3(6%)
베이스라인 GenPs-SFQ[a] 항목 2 점수 ≥2인 시험대상자 수	N=37	N=42
GenPs-SFQ 항목 2 점수 "0"(없다) 또는 "1"(드물다)	29(78%)	9(21%)

[a] 약어: NRI(Non-Responder Imputation) 무반응자 대체; GPSS(Genital Psoriasis Symptoms Scale) 생식기 건선 증상 척도; GenPs-SFQ(Genital Psoriasis Sexual Frequency Questionnaire) 생식기 건선 성적 빈도 설문조사.

[b] 제 0주에 이 약 160mg 투여 후 12주 동안 2주마다 80mg 투여

② 건선성 관절염

비스테로이드성 항염증 약물(non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID),

코르티코스테로이드, 또는 질병 조절 항류마티스 약물(disease modifying anti-rheumatic drug, DMARD) 치료에도 불구하고 활동성 건선 관절염(3개 이상의 종창 관절 및 3개 이상의 압통 관절)이 있는 18세 이상의 성인 환자를 대상으로 한 2건의 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험(PsA1 및 PsA2)에서 이 약의 안전성 및 유효성이 679명의 환자에서 평가되었다. 이들 임상시험에서 환자들은 두 임상시험에 걸쳐 PsA 진단 기간이 6개월 이상이었다. 베이스라인에서, 부착부염 및 손발가락염이 있는 환자는 각각 60% 및 23%이었다. PsA2에서, 모든 환자가 불충분한 반응 또는 불내성으로 인해 항-TNF α 제제를 이용한 선행 치료를 중단하였다. 추가로, 두 임상시험 모두에서 약 47%의 환자가 메토트렉세이트(methotrexate, MTX)를 병용하였다.

PsA1 임상시험(NCT 01695239)은 생물학적 제제를 사용한 경험이 없었으며 제 0주에 이 약 160mg을 투여 받은 후 2주마다(Q2W) 또는 4주마다(Q4W) 이 약 80mg, 2주마다 아달리무맙 40mg, 또는 위약을 투여 받은 417명의 환자를 평가하였다. PsA2 임상시험(NCT 02349295)은 항-TNF α 제제를 사용한 경험이 있었으며 제 0주에 이 약 160mg을 투여 받은 후 2주 또는 4주마다 이 약 80mg 또는 위약을 투여 받은 363명의 환자를 평가하였다. 위약을 투여 받은 환자는 반응자 상태에 기반하여 제 16주 또는 24주에 이 약(2주 또는 4주마다 80mg)을 투여 받도록 재무작위배정 되었다. 일차 평가변수는 제 24주에 ACR20 반응에 도달한 환자의 백분율이다.

가) 임상 반응

두 임상시험 모두에서, 이 약 80mg Q4W로 치료를 받은 환자는 제 24주에 위약에 비해 ACR20, ACR50, 및 ACR70을 포함하여 더 큰 임상 반응을 보였다(표 5). PsA2에서는 항-TNF α 제제에 대한 선행 노출 여부와 무관하게 반응이 관찰되었다.

표 5. 제 12주 및 24주에 반응[a]; NRI[b]

	PsA1 – 항-TNF α 무경험자			PsA2 – 항-TNF α – 유경험자		
	이 약 80mg[c] Q4W (N=107)	위약 (N=106)	위약과의 차이 (95% CI)	이 약 80mg[c] Q4W (N=122)	위약 (N=118)	위약과의 차이 (95% CI)
ACR20 반응						
제 12주(%)	57	31	26(13, 39)	50	22	28(16, 40)
제 24주(%)	58	30	28(15, 41)	53	20	34(22, 45)
ACR50 반응						
제 12주(%)	34	5	29(19, 39)	31	3	28(19, 37)
제 24주(%)	40	15	25(14, 37)	35	5	30(21, 40)
ACR70 반응						
제 12주(%)	15	0	15(8, 22)	15	2	13(6, 20)
제 24주(%)	23	6	18(9, 27)	22	0	22(15, 30)

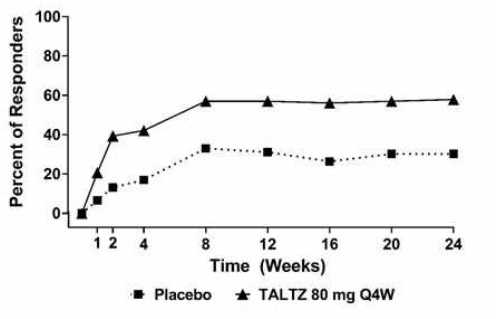
[a] 제 16주에 탈락 기준(압통 및 종창 관절 수가 20% 미만으로 개선)에 부합하였거나 제 24주에 결측 자료가 있는 환자는 제 24주에 무반응자로 간주됨.

[b] 약어: N=치료 의향 집단(intent-to-treat population)의 환자 수; NRI(Non-Responder Imputation)=무반응자 대체.

[c] 제 0주에는 이 약 160mg 투여.

ACR20 반응에 도달한 환자 백분율이 그림 1에 방문 별로 제시되어 있다.

그림 1. PsA1에서 제 24주까지 ACR20 반응[a]에 도달한 환자 백분율



[a] 제 16주에 탈락 기준(압통 및 종창 관절 수가 20% 미만으로 개선)에 부합하였거나 제 24주에 결측 자료가 있는 환자는 제 24주에 무반응자로 간주되었다.

ACR 반응 기준의 구성 요소에서 나타난 개선이 표 6에 제시되었다.

표 6. 제 12주 및 16주에 ACR 구성요소에서 유효성 결과

	PsA1		PsA2	
	이 약 80mg[a] Q4W (N=107)	위약 (N=106)	이 약 80mg[a] Q4W (N=122)	위약 (N=118)
종창 관절 수				
베이스라인	11.4	10.6	13.1	10.3
제 12주에 평균 변화	-6.2	-3.2	-5.8	-2.6
제 16주에 평균 변화	-6.2	-3.0	-7.4	-2.6
압통 관절 수				
베이스라인	20.5	19.2	22.0	23.0
제 12주에 평균 변화	-10.3	-3.5	-9.4	-5.4
제 16주에 평균 변화	-9.7	-4.0	-10.1	-3.0
환자의 통증 평가				
베이스라인	60.1	58.5	63.9	63.9
제 12주에 평균 변화	-26.6	-9.1	-29.8	-11.9
제 16주에 평균 변화	-26.1	-10.6	-30.1	-12.3
환자의 전반적 평가				
베이스라인	62.7	61.1	66.4	64.1
제 12주에 평균 변화	-29.7	-11.1	-34.5	-10.7
제 16주에 평균 변화	-30.4	-13.2	-35.3	-15.7
의사의 전반적 평가				
베이스라인	57.6	55.9	60.3	58.9
제 12주에 평균 변화	-34.0	-16.6	-34.4	-15.9
제 16주에 평균 변화	-35.5	-16.5	-32.9	-9.7
장애 지수(HAQ-DI)[b]				
베이스라인	1.2	1.2	1.2	1.2
제 12주에 평균 변화	-0.4	-0.1	-0.4	-0.1
제 16주에 평균 변화	-0.4	-0.1	-0.5	-0.1
CRP(mg/L)				
베이스라인	12.8	15.1	17.0	12.1
제 12주에 평균 변화	-8.8	-3.2	-11.4	-4.3
제 16주에 평균 변화	-9.3	-3.2	-11.2	-5.9

[a] 제 0주에는 이 약 160mg 투여

[b] 건강 평가 설문조사에서 장애 지수; 0=최고, 3=최악, 환자가 다음의 사항을 수행하는 능력을 측정함: 옷입기/몸단장하기, 일어나기, 먹기, 걷기, 팔 뻗기, 잡기, 위생을 유지하기, 및 일상 활동을 유지하기.

이 약의 치료는 기존에 부착부염 및 손발가락염이 있었던 환자에서 부착부염 및 손발가락염을 개선하였다.

이 약 80mg Q4W 치료는 PsA 환자에서 건선 피부 병변을 개선하였다.

· 방사선학적 반응

PsA1에서 방사선학적 변화가 평가되었다. 구조적 손상의 진행 억제가 방사선학적으로 평가되었고 제 16주에 수정형 총 샤프 점수(modified total Sharp score, mTSS)의 베이스라인 대비 변화로 표시되었다. 건선성 관절염에서는 손의 원위 지간(distal interphalangeal, DIP) 관절을 추가하여 총 샤프 점수가 수정되었다.

이 약 80mg Q4W는 제 16주에 위약과 비교하여 구조적 관절 손상 진행(mTSS)을 억제하였다. mTSS에 있어 베이스라인 대비 보정된 평균 변화는 이 약 80mg Q4W에서 0.13이었고 위약에서 0.36이었다(이 약 - 위약 평균 차이: -0.23, 95% CI: (-0.42, -0.04)).

· 신체 기능

제 12주 및 24주에 건강 평가 설문조사-장애 지수(Health Assessment Questionnaire-Disability Index, HAQ-DI)로 평가했을 때, 이 약 치료를 받은 환자는 위약 치료를 받은 환자와 비교하여 신체 기능 개선을 보였다. 두 임상시험 모두에서, 제 12주 및 24주에 HAQ-DI 반응자(HAQ-DI 점수 ≥0.35 개선) 비율은 이 약 80mg Q4W 군이 위약에 비해 높았다.

· 기타 건강 관련 결과

전반적 건강 상태가 축약형 건강 설문조사(Short Form Health Survey, SF-36)을 통해 평가되었다. PsA1 및 PsA2에서 제 12주에 SF-36 신체 요소 요약(physical component summary, PCS) 점수의 베이스라인 대비 개선이 이 약 치료를 받은 환자에서 위약 치료를 받은 환자에 비해 크게 나타났다. 그러나, 두 임상시험 모두에서 SF-36 정신 요소 요약(mental component summary, MCS) 점수는 일관된 개선을 보이지 않았다. 제 12주에, 신체적 기능, 신체적 역할, 신체 통증, 및 전반적 건강 영역에서 효과가 있다는 일관된 증거가 있었으나, 사회적 기능, 감정적 역할, 활력, 및 정신 건강 영역에서는 이러한 증거가 나타나지 않았다.

③ 강직성 척추염

활동성 강직성 척추염이 있는 18세 이상의 성인 환자를 대상으로 한 2건의 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조 시험(AS1 및 AS2)에서 이 약의 안전성 및 유효성이 567명의 환자에서 평가되었다. 환자들은 비스테로이드성 항염증 약물(NSAID), 코르티코스테로이드 또는 질병 조절 항류마티스 약물(DMARD) 치료에도 불구하고 Bath 강직성 척추염 질병 활성도 지수(Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI)가 4 이상으로 정의된 활동성 질환이 있었다. 베이스라인에서 두 시험 모두에 걸쳐 환자들은 평균 17년 동안 강직성 척추염 증상을 나타냈다. 베이스라인에서 환자들의 약 32%가 다른 DMARD를

병용하고 있었다. AS2에서 모든 환자들은 적절하지 않은 반응 또는 내약성이 없음으로 인해 1가지 또는 2가지의 TNF 저해제를 사용한 이전의 치료를 중단하였다.

AS1 임상시험 (NCT 02696785)은 제0주에 이 약 80mg 또는 160mg 이후 2주마다(Q2W) 또는 4주마다(Q4W) 80mg, 2주마다 아달리무맙 40mg, 또는 위약을 투여하여, 생물의약품을 사용한 경험이 없는 환자 341명을 평가하였다. 위약을 투여 받은 환자는 제16주에 이 약(160mg을 시작용량으로, 이후 2주마다 또는 4주마다 80mg)을 투여 받도록 다시 무작위 배정되었다. 아달리무맙을 투여 받은 환자는 제16주에 이 약(2주마다 또는 4주마다 80mg)을 투여 받도록 다시 무작위 배정되었다. AS2 임상시험(NCT 02696798)은 TNF 저해제를 사용한 경험이 있는 환자 316명을 평가하였다(90%는 반응이 적절하지 않았고 10%는 TNF 저해제에 내약성이 없음). 모든 환자들은 제0주에 이 약 80mg 또는 160mg 이후 2주마다 또는 4주마다 80mg, 또는 위약으로 치료 받았다. 위약을 투여받은 환자는 제16주에 이 약(160mg을 초회 용량으로, 이후 2주마다 또는 4주마다 80mg)을 투여 받도록 다시 무작위 배정되었다. 두 임상시험 모두에서 일차 평가변수는 제 16주에 ASAS40(Assessment of Spondyloarthritis International Society 40) 반응을 달성한 환자의 백분율 이었다.

가) 임상 반응

두 임상 시험 모두에서, 4주마다 이 약 80mg으로 치료 받은 환자는 제16주에 위약으로 치료 받은 환자에 비해 ASAS40 및 ASAS20 반응에서 더 큰 개선을 보였다(표 7). 반응은 병용 치료와 관계없이 나타났다. AS2에서 반응은 이전 TNF 저해제 노출과 관계없이 나타났다.

표 7. 제 16주에서 ASAS20 및 ASAS40 반응, NRI[a,b]

	AS1 – 생물의약품 무경험자			AS2 – TNF 저해제 유경험자		
	이 약 80mg Q4W[c] (N=81)	위약 (N=87)	위약과의 차이(95% CI)	이 약 80mg Q4W[c] (N=114)	위약 (N=104)	위약과의 차이 (95% CI)
ASAS20 반응[d], %	64	40	24(9, 39)	48	30	18(6, 31)
ASAS40 반응[d,e], %	48	18	30(16, 43)	25	13	13(3, 23)

[a] 약어: N = 치료 의향 집단의 환자 수; NRI(Non-Responder Imputation) = 무반응자 대체.

[b] 결측 자료가 있는 환자는 무반응자로 간주됨.

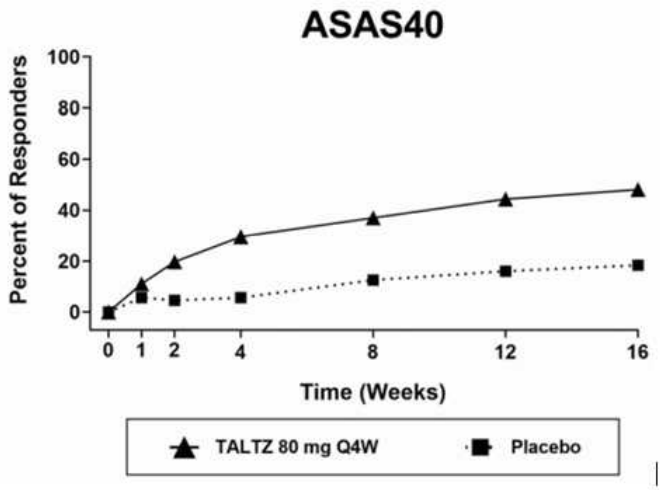
[c] 제0주에 환자는 이 약 80mg 또는 160mg을 투여.

[d] ASAS20 반응은 4가지 영역(환자의 전반적 평가, 척추 통증, 기능 및 염증) 중 3가지 이상에서 20% 이상 개선되고 베이스라인 대비 1단위 이상(범위 0~10) 절대적으로 개선되며, 나머지 영역에서 20% 이상 및 1단위 이상(범위 0~10)의 악화가 없는 것으로 정의한다. ASAS40 반응은 4가지 영역 중 3가지 이상에서 40% 이상 개선되고 베이스라인 대비 2단위 이상 절대적으로 개선되며, 나머지 영역에서 아무런 악화가 없는 것으로 정의한다.

[e] 일차 평가변수

AS1에서 ASAS40 반응을 달성한 환자 백분율이 그림 2에 방문 별로 제시되었다.

그림 2. 제16주까지의 ASAS40 반응, NRI[a]



[a]결측 자료가 있는 환자는 무반응자로 간주되었다.

ASAS40 반응 기준의 주요 구성요소 및 질병 활성도의 기타 척도에서 나타난 개선이 표 8에 제시되었다.

표 8. 제16주에서 ASAS 구성요소 및 질병 활성도의 기타 척도[a,b]

	AS1 - 생물의약품 무경험자		AS2 - TNF 저해제 유경험자	
	이 약 80mg Q4W[c](N=81)	위약 (N=87)	이 약 80mg Q4W[c](N=114)	위약 (N=104)
ASAS 구성요소				
환자의 전반적 평가(0-10)				
베이스라인	6.9	7.1	8.0	7.8
베이스라인 대비 평균 변화	-2.5	-1.4	-2.4	-0.7
총 척추 통증(0-10)				
베이스라인	7.2	7.4	7.9	7.8
베이스라인 대비 평균 변화	-3.2	-1.7	-2.4	-1.0
BASFI(0-10)				
베이스라인	6.1	6.4	7.4	7.0
베이스라인 대비 평균 변화	-2.4	-1.2	-1.7	-0.6
염증(0-10)[d]				
베이스라인	6.5	6.8	7.2	7.2
베이스라인 대비 평균 변화	-3.2	-1.3	-2.4	-0.7
질병 활성도의 기타 척도				
BASDAI 점수				
베이스라인	6.8	6.8	7.5	7.3
베이스라인 대비 평균 변화	-2.9	-1.4	-2.2	-0.9

BASMI				
베이스라인	3.9	4.5	4.7	4.9
베이스라인 대비 평균 변화	-0.5	-0.1	-0.3	-0.0
hsCRP(mg/L)				
베이스라인	12.2	16.0	20.2	16.0
베이스라인 대비 평균 변화	-5.2	1.4	-11.1	9.7

[a] 약어: ASDAS = 강직성 척추염 질병 활성도 점수(Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score), BASDAI = Bath 강직성 척추염 질병 활성도 지수(Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), BASFI = Bath 강직성 척추염 기능적 지수(Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), BASMI = Bath 강직성 척추염 계측 지수(Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index), hsCRP = 고감도 C-반응성 단백질(High sensitivity C-reactive protein).

[b] 평균 변화는 제16주에서 베이스라인 대비 최소 제곱 평균 변화임.

[c] 제0주에 환자는 이 약 80mg 또는 160mg을 투여 받음.

[d] 염증은 BASDAI에서 환자가 보고한 강직 자가 평가(질문 5 및 6)의 평균임.

・건강 관련 결과

전반적인 건강상태 및 삶의 질이 축약형 건강 설문조사(Short Form Health Survey, SF-36)를 통해 평가되었다. AS1 및 AS2에서 제 16주에 이 약으로 치료받은 환자가 위약으로 치료받은 환자에 비해 SF-36 신체 요소 요약(physical component summary, PCS) 점수와 신체적 기능, 신체적 역할, 신체 통증, 활력 및 전반적 건강 영역에서 베이스라인 대비 더 큰 개선을 나타냈으며, 정신 요소 요약(mental component summary, MCS), 사회적 기능, 감정적 역할 및 정신 건강 영역에서는 일관된 개선을 나타내지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

제조일로부터 24개월, 밀봉용기, 차광하여 냉장보관(2~8℃)

1.3 허가조건 (해당하는 경우)

○ (재심사) 6년

* 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조 제1항 제1호 가목

○ (위해성 관리계획) v3.2

* 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가・심사 규정」 제7조의2

1.4 개량생물의약품 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	2019.09.30	2019.09.30	-	-	2019.09.30	-
보완요청일자	2019.12.05	2019.12.05	-	-	-	-
보완접수일자	2020.02.03	2020.02.03	-	-	-	-
최종처리일자	2020.02.27	2020.02.21	-	-	2019.11.26	-

<붙임 2> 안전성·유효성 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가・심사규정(식품의약품안전처고시) 제6조
[별표1] II. 자료제출의약품 2)당해품목 허가변경 1. 새로운 효능효과

구분 \ 제출자료	자료번호																																					
	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	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	○	○
면제사유	5호 가목 및 다목의 자료는 동일 약리기전에 따라 기제출 자료로 갈음																																				

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료
8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 이 약은 IL-17A 에 결합하여 과도한 염증을 억제하는 작용을 하며, 이번 품목변경 허가 신청 시 효능・효과 중 '기존의 치료(cDMARDs 및 TNF 저해제 포함)에 부적절한 반응을 보이는 활성 강직성 척추염 환자의 치료'를 추가하고자 하였음.
- 강직성 척추염 치료에 대한 핵심 3상 시험 2건 평가 결과 위약 대비 익세키주맙의 임상적 유익성이 입증되었음.
  - 생물학적 DMARDs 투여 경험이 없는 환자 집단에 대한 시험(RHBV)와 TNF 저해제 투여 경험이 있는 환자 집단에 대한 시험(RHBW)을 실시한 결과, 일차 평가변수인 16주째 ASAS40 반응자 비율이 위약 대비 우월하였음.
  - 초기 시작용량인 160mg vs. 80mg의 평가 결과, 2개 시험 통합 분석 시에는 모든 시점에서 유사한 결과를 보였으나, 더 치료가 어려울 수 있는 집단이 포함된 RHBW 시험에서 160mg vs. 80mg을 비교한 결과 160mg 개시 용량이 이른 시점에 개선된 이익(초기 시점에 질병 활성도(BASDAI)로 의 더 큰 감소, 척추 통증의 더 큰 감소, 징후 및 증상(ASAS40)의 더 큰 감소 등)을 보였기 때문에 초기 시점에서의 개선을 기대할 수 있는 160 mg이 더 적절할 수 있을 것으로 판단됨.
    유지 용량 평가와 관련하여 위약에 비해 두 가지 용법・용량(80mg Q2W 및 80mg Q4W) 모두 활동성 rad-axSpA 환자에서 제16주째 유효성에 있어 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있는 개선을 입증하였음. 유효성 측면에서 80 mg Q2W vs. Q4W의 유의한 차이는 없으나, 안전성 프로파일에서 주사부위반응 발생 빈도가 80mg Q2W가 더 자주 발생하였기 때문에 전체적 유익성을 고려했을 때 유지용량으로 80mg Q4W가 적절할 것임.
- 이 약의 임상적 유익성을 평가하기 위한 일차 평가변수 평가 시점인 16주 및 전체 시험 기간 52주의 설정은 타당하다고 판단됨. 52주까지의 임상시험 결과 검토 결과, 만성 질환에 대한 장기 투여를 고려했을 때 초기 반응이 없을 때의 지속 투여 고려(중단 고려) 시점은 일차 평가 시점(W16)등 특정 시점을 정하지

아니하더라도 의사가 지속적으로 환자의 상태를 관찰하면서 투여 여부를 결정할 것이라는 신청사 제출 의견의 타당성을 인정하여, 허가사항 중 별도의 기술을 추가하지 않았음.

- 효능·효과 중 강직성 척추염 ; '기존 치료(TNF 저해제 포함)' 을 제안했으나, 기존 치료제가 TNF 저해제만 해당되는 것으로 오해할 수 있다는 신청사의 요청으로 '기존 치료' 로 수정

[약어 및 정의]

- axSpA(axial spondyloarthritis): 축성 척추 관절염
- rad-axSpA(radiographic axial spondyloarthritis, AS로도 불림) : 방사선학적 축성 척추 관절염
- AS(ankylosing spondylitis): 강직성 척추염
- mNY(modified New York Criteria) 기준 : 축성 척추관절염의 수정 뉴욕 기준
- Sacroliac joint(천장 관절) : 골반을 구성하는 척추 뼈인 천골과 골반부의 일부인 장골이 이루고 있는 관절
- ASAS Assessment of Spondyloarthritis International Society
- BASDAI(Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)
- bDMARD(biological disease-modifying antirheumatic drug)
- TNFi(tumor necrosis factor inhibitor) : 종양괴사인자 저해제

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 면역억제제, 인터루킨-17A 저해제
- 약리작용 기전 : 인간화 면역글로불린 G subclass 4 (IgG4) isotype 단일클론 항체로, 강직성 척추염(AS), 건선성 관절염(PsA) 및 판상 건선(Ps)의 병태생리에 주요 염증 유발 사이토카인인 인터류킨 17A(IL-17A, IL-17로도 알려짐)에 높은 친화도(3pM 미만)와 특이성으로 결합.

1.2. 기원 및 개발경위

- 이 약은 IL-17A 저해제로 개발된 항체의약품으로 국내에서 2017.12.05.에 판상 건선 및 2018.12.28.에 건선성 관절염에 대한 품목허가를 득했음. 이번 신청 민원은 활동성 강직성 척추염(AS)에 대한 효능·효과 추가에 따른 변경(용법·용량, 사용상의 주의사항, 위해성 관리계획 변경 포함) 건임.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 축성 척추 관절염

- 축성 척추관절염(axSpA)은 주로 축성 골격(천장관절[SI] 및 척추)에 영향을 주는 만성 염증 질환임. AxSpA 는 현재 단일 질병 개체로 인식됨.
- 이전에 강직성 척추염(AS)으로 불리던 방사선학적 axSpA(rad-axSpA)는 방사선 영상에 질병 특징의 증거가 존재하는 질병을 의미함. 이는 중축 및 SIJ 의 만성 염증과 다양한 말초 관절 침범을 특징으로 하는 만성 염증 질환임. 질병이 진행됨에 따라, 주로 축성 골격에서 인대증식체 형태의 신생 골 형성 및 관절 강직증을 초래할 수 있음. rad-axSpA 환자는 또한 골부착부위염, 전방 포도막염, 건선, 염증성 장질환 같은 관절 외 질병의 발현 및 대동맥염이나 심장 전도 이상 같은 공존이환을 겪을 수 있음. 일반 집단과 비교하여, rad-axSpA 환자는 업무 장애, 실직, 사망의 발생률이 증가함. AxSpA 는 전세계적으로 성인 집단의 최대 1.4%에 영향을 줌. 정확한 원인은 알지 못하지만, 유전적 인자와 몇 가지 유전자좌가 질병의 감수성에 관여할 가능성이 있는 것으로 나타났음. 주조직적합 복합체, 인간 백혈구 항원(HLA)-B27 과 강한 관련성이 있음. 약 90% - 95%의 rad-axSpA

환자는 HLA(인간 백혈구 항원)-B27 에 양성이고, 이러한 질병 발생의 위험은 HLA-B27 양성인 사람에서 약 5% 정도로 높으며 HLA-B27 양성 친족의 환자에서 상당히 더 높음. 알려진 다른 유전적 감수성의 대부분은 사이토카인 생성에 관여하는 유전자, 특히 T 보조(Th)17 경로의 유전자를 포함한 유전자로부터 비롯됨.

- 축성 척추 관절염은 국제척추관절염 학회 평가(ASAS) 기준에 의하면 2개 군으로 분류
  1) 엑스선 상에서 천장관절(SIJ)의 명확한 구조적 손상이 있는 환자(rad-axSpA)
  2) 엑스선 상에서 천장관절(SIJ)의 명확한 구조적 손상이 없는 질병 초기 단계 환자(nonrad-axSpA)
- 강직성 척추염은 최근 방사선학적 축성 척추 관절염(rad-axSpA)로 지칭되고 있음.

• 강직성 척추염과 치료

- 주축골격(axial skeleton, SIJ 및 척추)의 만성 염증은 물론 가변적인 말초 관절 침습도 특징으로 하며, 전 세계 성인 집단의 1.4%에서까지 발생함.

  질병이 진행함에 따라 주로 주축골격에서 인대 증식체 및 관절 강직의 형태로 새로운 뼈가 형성될 수 있음. AS 환자는 대동맥염 또는 심장 전도 이상이라는 동반이환은 물론 골부착부염, 전포도막염, Ps 및 염증성 장 질환(IBD)과 같은 관절 외 발현 증상도 나타낼 수 있음.

  강직성 척추염은 유의한 이환 및 장애와 연관이 있음. 일반 대중에 비해 AS 환자에서 업무 장애, 실업, 사망의 비율이 증가하였음. 따라서 AS 는 주요 사회 경제적 부담이 됨.
- 2017년에 ASAS 및 유럽류마티스학회(EULAR)는 axSpA 관리를 위해 업데이트된 치료 권고안 및 목표를 발표하였음. 현재의 치료 목표는 AS 의 이질적인 발현 증상 각각에서 가능한 최저 수준의 질병 활성도를 달성하도록 노력하고 건강 상태 관련 삶의 질(HRQoL)을 극대화하면서 치료받지 않은 활동성 질병 또는 요법으로 인한 합병증을 최소화하는 것을 지향함.

- AS 에 대해 권장되는 치료 지침

  : 규칙적인 운동, 물리치료, NSAID, TNFi 및 IL-17 저해제를 포함함. 비록 NSAID 가 경증 AS 환자에서 일차 약물 치료제이지만, 모든 환자에서 효과적이거나 내약성이 우수한 것은 아님. NSAID 에 불응성인 AS 의 치료는 메토트렉세이트와 같은 cDMARD 의 유효성 부족으로 인해 방해를 받음. 더불어 질병이 더 진행되어 생물학적 치료를 필요로 하는 환자를 위한 치료 방안은 여전히 제한적임.

  비록 TNFi 가 효과적인 것으로 입증되긴 했지만, 최대 40%의 환자가 충분한 질병 조절을 달성하지 못하거나 TNFi 에 불내성일 수 있음. 종양 괴사 인자 억제제는 탈수초 질환 및 심장 질환의 위험과도 연관이 있을 수 있음. TNFi 요법에 실패한 환자는 이용할 수 있는 치료 방안으로 더욱 제한을 받음. 이러한 환자는 (1) TNFIi 용량을 증가시켜 잠재적으로 이상반응(AE)의 위험이 증가하거나, (2) 충분한 유효성을 제공하지 않을 수 있는 다른 TNFi 로 전환하거나 (3) IL-17 억제와 같이 다른 작용 기전을 가진 요법을 시도할 수 있음
- 현재의 요법을 이용할 수 있음에도 여전히 많은 환자들은 충분하지 않은 반응을 경험하거나 치료에 불응성이 됨. 그러한 이유로 그리고 최근 ASAS-EULAR 치료 권고안 및 목표에 부합하여, 신체적 장애를 감소시키고 삶의 질을 개선하면서 염증 감소를 통해 환자가 질병 조절을 달성하고 AS 의 징후 및 증상에서 임상적으로 의미 있는 개선에 도달하도록 도와주는 치료가 필요
- 현재까지, axSpA 의 발병기전에서 IL-23/IL-17 경로가 중요한 역할을 한다는 것을 시사하는 강력한 과학적 정보가 존재함. rad-axSpA 에서 IL-17 을 생성하는 Th17 림프구 수 및 IL-17 혈청 수치 증가가 나타나는 것은 이 질병에서 Th17 림프구가 직접적인 역할을 한다는 점과 일관됨. IL-17 분비 세포는 rad-axSpA 환자에서 얻은 척추후관절의 골수 조직에서도 확인되었음. 이 약을 이용하여 선택적으로 IL-17A 를 표적화하면 숙주의 방어에 과도하게 영향을 주지 않으면서 치료적 이익을 제공할 것으로 예상됨

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 기허가사항 참고

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당사항 없음

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

- 해당사항 없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당사항 없음

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 기 허가 시 제출된 자료로 갈음 가능

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 자료제출 증명서 제출(US FDA)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 3상 2건

- 축성 척추 관절염 중 강직성 척추염 임상시험 자료 제출
  rad axSpA : 2 건(I1F-MC-RHBV[RHBV] 및 I1F-MC-RHBW[RHBW])

6.3. 유효성 및 안전성

6.3.1. 유효성·안전성시험 개요

단계	임상시험 (번호	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	기본요법	평가항목	결과
3상	I1F-MC -RHBV (핵심)	다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 활성약 및 위약 대조	bDMARD-naive인 방사선학적 축성척추관절염 환자 341명	피하투여 익세키주맙 W0 160mg 또는 80mg 이후 W52까지 80mg Q2W 또는 Q4W 위약 : W16까지 Q2W W16에 익세키주맙 160mg 시작 용량 투여 후, 80mg Q2W 또는 Q4W로 재무작위배정 아달리무맙 : W16까지 40mg Q2W W16에 익세키주맙 80mg	눈가림 투여 16주 (연장 투여 W16~ W52)	무작위배정전부터 안정용량 투여 시 눈가림 기간 동안 NSAIDs 및 진통제, cDMARDs, 경구용 코르티코스테로이드 병용 허용	1차 평가변수 - W16의 ASAS40	익세키주맙 80mg Q2W, 80mg Q4W 모두 위약 대비 임상적으로 유의한 개선을 입증하였음

				시작 용량 투여 후, 80mg Q2W 또는 Q4W로 재무작위배정하고 W20에 투약시작전까지 6주 휴약				
3상	I1F-MC-RHBW (핵심)	다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조	TNFi 투여 경험이 있는 방사선학적 축성 척추관절염 환자 316명	익세키주맙 W0 160mg 또는 80mg 이후 W52까지 80mg Q2W 또는 Q4W 위약 : W16까지 Q2W	눈가림 투여 16주 (연장 투여 W16~W52)	무작위배정전부터 안정용량 투여 시 눈가림 기간 동안 NSAIDs 및 진통제, cDMARDs, 경구용 코르티코스테로이드 병용 허용	1차 평가변수 - W16의 ASAS40	익세키주맙 80mg Q2W, 80mg Q4W 모두 위약 대비 임상적으로 유의한 개선을 입증하였음

6.3.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

(I1F-MC-RHBV) bDMARD 투여 경험이 없는 방사선학적 축성 척추관절염 환자에서 익세키주맙(LY2439821)의 유효성 및 안전성에 대한 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 활성약 및 위약 대조 16 주 임상시험 및 후속 장기 평가

• 목적

(1차) 활동성 rad-axSpA 환자에서 2 가지 익세키주맙 요법(80mg Q2W 또는 80mg Q4W)의 16주째 ASAS40반응을 위약과 비교

(주요 2차) 2가지 익세키주맙 요법(80 mg Q2W 또는 80 mg Q4W)을 위약과 16주째 ASAS20, ASDAS, BASDAI50, BASFI, ASDAS<1.3, SPARCC 점수, SF-36, ASAS HI 등에 대한 반응비교

• 평가변수

(1차) 국제 척추관절염 평가학회 40(ASAS40) 반응을 달성하는 환자의 비율.

• ASAS40 : 4가지 영역(환자 전반, 척추 통증, 기능, 염증) 중 ≥3 가지에서 ≥40%의 개선 및 베이스라인 대비 ≥2 단위(0-10 범위)의 절대 개선이 있고 나머지 영역에서 어떠한 악화도 나타나지 않은 경우로 정의.

(주요 2차)

- ASAS20 반응을 달성하는 환자의 비율
- 강직성 척추염 질병 활성도 점수(ASDAS)의 베이스라인 대비 변화
- 배스 강직성 척추염 질병 활동도 지수 50(BASDAI50) 반응을 달성하는 환자의 비율
- 배스 강직성 척추염 기능 지수(BASFI)의 베이스라인 대비 변화
- ASDAS 비활동성 질병(ASDAS<2.1)에 도달한 환자의 비율
- 척추의 자기 공명 영상(MRI) (캐나다 척추관절염 연구 컨소시엄 [SPARCC] 점수)의 베이스라인 대비 변화
- 단축형 36(SF-36) 신체 요소 점수(PCS)의 베이스라인 대비 변화
- ASAS 건강 지수(ASAS HI)의 베이스라인 대비 변화

• 대상 질환 및 시험대상자 수

- rad-axSpA 환자 341명 무작위배정

(익세키주맙 80mg Q2W : 80mg Q4W : 아달리무맙 40mg : 위약 = 83 : 81 : 90 : 87)

- 활동성 rad-axSpA 환자(중앙 판독에 근거하여 개정 뉴욕[mNY] 기준에 따라 방사선학적으로 정의된 천장관절염이 있고 1 가지 이상의 SpA 특징과 관련이 있는 경우)로 bDMARD-naive인 18세 이상 환자

[3 개월 이상 지속된 만성 요통이 있고 요통의 발병 연령이 <45 세인 환자에게 적용]) 중 1 가지 이상을 가지고 있어야만 한다:

- 염증성 요통(IBP): 전문가에 따르면, 다음의 5 가지 매개변수 중 4 가지가 존재:
  (1) 발병 연령, <40 세, (2) 잠행성 발병, (3) 운동 시에 개선됨, (4) 안정 시에 개선되지 않음,
  (5) 야간 통증(잠자리에서 일어나면 개선됨).
- 관절염: 의사로부터 진단받은 과거 또는 현재의 활동성 활막염.
- 골부착부염(발뒤꿈치): 발뒤꿈치 골부착부염: 과거 또는 현재에, 아킬레스건 또는 족저근막과 종골의 접합부에 대한 자발성 통증 또는 검사 시 압통.
- 포도막염: 안과 전문의에 의해 확진된 과거 또는 현재의 전방 포도막염.
- 지염: 의사로부터 진단받은 과거 또는 현재의 지염.
- 건선: 의사로부터 진단받은 과거 또는 현재의 건선.
- 크론병/대장염: 의사로부터 진단받은 과거 또는 현재의 크론병 또는 궤양성 대장염.
- NSAID 에 대한 양호한 반응: NSAID 의 정상 용량(full dose)을 투여한 후 24- 48 시간에, 요통이 더 이상 존재하지 않거나 훨씬 나아짐.
  주: 시험에 등록되는 환자들은 2가지 NSAID에 실패하였거나 NSAID에 내약성이 없으므로, 의사는 NSAID에 대한 이전 반응이 “양호”하였는지 여부를 평가해야 한다.
- SpA 의 가족력: 1 대(first-degree) 또는 2 대(second-degree) 친족에서 다음 중 어느 것이든 존재함: (a) AS, (b) 건선, (c) 포도막염, (d) 반응성 관절염, (e) 염증성 장질환.
  주: 의사는 1 대 또는 2 대 친족에서 이 중 어떠한 항목에 대해서든 명확한 진단을 받은(자가 진단이 아닌) 경우가 있었는지에 관하여 환자에게 확인해야 한다.
- HLA-B27: 표준적인 실험실 기법에 따른 검사 양성.
- CRP 상승: CRP 농도 상승의 다른 원인을 배제한 후, 요통 존재 시 CRP >5.00 mg/L.

• 설계

- 생물학적 DMARD 투여 경험이 없는 활동성 rad-axSpA 환자에서 16주의 이중 눈가림 치료 기간 동안 익세키주맙 치료 요법(80 mg Q2W 및 80 mg Q4W SC)의 유효성 및 안전성을 위약 SC 와 비교하여 평가하는 제 3상, 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 활성약 및 위약 대조, 평행군, 외래 기반 임상 시험
- 치료기간 52주

• 용법・용량

- SC

① 눈가림 기간(16주)

- 익세키주맙 80mg Q4W :익세키주맙 80mg Q2W :위약 : 아달리무맙 40mg Q2W =1:1:1:1
  층화 : hsCRP상태(비증가 또는 증가, 증가는 >5.00 mg/L 로 정의), 국가
- 익세키주맙 군 : W0에 시작용량으로 익세키주맙 80mg 또는 160mg(1:1) 투여받은 후, 익세키주맙 80mg Q4W(W4부터) 또는 Q2W(W2부터)투여

아달리무맙 군 : W0~W14까지 아달리무바 40mg Q2W 투여.

② 제16주 시점

- 위약 환자는 160mg 시작용량 – 80mg Q2W 또는 Q4W 에 재무작위배정
  아달리무맙군은 80mg Q2W 또는 Q4W 에 재무작위배정(익세키주맙 투여 전 6주 휴약기)
* 모든 환자는 연장 치료기간(제16~제52주)에 익세키주맙 투여

• 결과

○ 유효성

- W16의 일차 평가변수인 ASAS40 달성 환자 비율은 위약 대비 익세키주맙 2가지 투여군에서 모두 높았음
  위약 : 익세키주맙 80 mg Q2W : 80 mg Q4W = 18.4% : 51.8% : 48.1%
  아달리무맙군(W0~W14, 40mg Q2W) 또한 W16에 위약 대비 높은 ASAS40 환자 비율(35.6%) 달성
  * 아달리무맙은 익세키주맙과의 동등성 또는 비열등성을 입증하기 위한 통계적 비교 실시하지 않음
- W16의 위약 대비 주요 2차 평가변수 결과 또한 위약 대비 익세키주맙 2가지 투여군 모두 유의하게 높았음

ASAS20 반응에 도달한 환자의 비율	위약 군 (40.2%)에 비해 두 익세키주맙 군 (Q2W, 68.7%; Q4W, 64.2%)에서 더 높았음 (Q2W vs. 위약, p<0.001; Q4W vs. 위약, p=0.001).
ASDAS의 베이스라인 대비 개선	위약 군 (-0.46)에 비해 두 익세키주맙 군 (Q2W, -1.37; Q4W, -1.43)에서 더 많았음 (2가지 비교 모두 p<0.001).
BASDAI50에 도달한 환자의 비율	위약 군 (17.2%)에 비해 두 익세키주맙 군 (Q2W, 43.4%; Q4W, 42.0%)에서 더 높았음 (2가지 비교 모두 p<0.001).
BASFI의 베이스라인 대비 개선	위약 군 (-1.16)에 비해 두 익세키주맙 군 (Q2W, -2.43; Q4W, -2.39)에서 더 많았음 (2가지 비교 모두 p<0.001).
ASDAS 비활동성 질환에 도달한 환자의 비율	위약 군 (2.3%)에 비해 두 익세키주맙 군 (Q2W, 10.8%; Q4W, 16.0%)에서 더 높았음 (Q2W vs. 위약, p=0.041 Q4W vs. 위약, p=0.007)
MRI 척추 SPARCC 점수의 베이스라인 대비 개선	위약 군 (-1.51)에 비해 두 익세키주맙 군 (Q2W, -9.58; Q4W, -11.02)에서 더 많았음 (2가지 비교 모두 p<0.001).
SF-36 PCS 점수의 베이스라인 대비 개선	위약 군 (3.64)에 비해 두 익세키주맙 군 (Q2W, 7.97; Q4W, 7.70)에서 더 많았음(2가지 비교 모두 p<0.001).
ASAS HI 점수의 베이스라인 대비 개선	위약 군 (-1.25)에 비해 두 익세키주맙 군 (Q2W, -2.74; Q4W, -2.36)에서 더 많았음 (Q2W vs. 위약, p<.001; Q4W vs. 위약, p=0.010).

• 시작용량 160mg vs. 80mg 에 따른 ASAS20/40 반응률 – W16 치료효과에 영향을 보이지 않았음.

○ 안전성

- 사망은 보고되지 않았음. 1건 이상의 TEAE 또는 SAE를 경험한 환자 또는 AE로 인해 시험약을 중단한 환자의 비율을 비교했을 때 두 익세키주맙 치료 군 또는 아달리무맙 활성 대조 군 및 위약 군 사이에 임상적으로 의미 있는 차이가 없었음.

- 가장 빈번히 보고된 AESI 범주는 감염 및 주사 부위 반응
  감염은 치료 군에 걸쳐 유사하게 보고되었고 주사 부위 반응은 익세키주맙 80 mg Q2W 군 및 아달리무맙 활성 대조 군에서 더 빈번히 보고되었음. 기회감염이나 잠재적인 기회 감염은 보고되지 않았음. 익세키주맙과 아달리무맙, 위약군간에 혈구감소증과 관련된 AE 발생에 대해 임상적으로 의미있는 차이는 없었음.
- 위약군에 비해 익세키주맙 군과 아달리무맙군에서 알러지반응/과민반응 발생 비율이 좀더 높은 경향이 있었음. 아나필락시스성의 AE는 없었음.

○ 면역원성

- 발생률 : 베이스라인 후 임의의 시점에 양성 TE-ADA가 관찰된 환자는 익세키주맙 80mg Q2W 군에2명(2.4%), 익세키주맙 80mg Q4W 군에 2명 (2.5%), 아달리무맙 활성 대조군에 5명(5.6%), 및 위약 군에 2명(2.4%). TE-ADA 양성 환자 모두가 낮은 역가로 분류되었고, NAb 양성인 환자는 없었음

- 유효성에 미치는 영향 : 익세키주맙 투여한 TE-ADA 양성 환자 4명 중 3명이 제 16주에 ASAS20 및ASAS40에 도달하였고, 4번째 환자는 TE-ADA가 검출되기 전인 눈가림 치료 투여 기간에도 ASAS20 또는 ASAS40에 도달하지 못했음.
- 안전성에 미치는 영향 : 익세키주맙 치료를 받은 TE-ADA 양성 환자 중 알레르기 반응/과민성 관련 TEAE를 경험한 자는 없었으며, 1명이 주사 부위 반응을 경험

○ 약동학

- W1에는 시작용량으로 160mg 투여한 환자들이 80mg 투여 환자에 비해 약물 농도가 거의 2배였음
  시작용량과 상관없이 W8에는 80mg Q4W 투여군은 약 3~4㎍/mL로 약물 농도가 안정화되어 W16까지 유지되었음. 이와 유사하게 80mg Q2W 투여군에서도 W8~W16 동안 약물 농도 약 10~12㎍/mL로 안정화되었음

(I1F-MC-RHBW) TNFi 투여 경험이 있는 방사선학적 축성 척추관절염 환자에서 익세키주맙(LY2439821)의 유효성 및 안전성에 대한 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 16 주 임상시험 및 후속 장기 평가
- 중간 결과 보고서(2018.1.19. DB lock) ; 모든 환자가 W16 방문 완료

• 목적

(1차) 제16주 시점에 활동성 rad-axSpA 환자에서 2가지 익세키주맙 요법(80 mg Q2W 또는 80 mg Q4W)을 위약과 비교(ASAS40 반응자 비율 측정)

(주요 2차) 제16주 시점에 2가지 익세키주맙 요법(80 mg Q2W 또는 80 mg Q4W)을 위약과 비교

• 평가변수

(1차) 국제 척추관절염 평가학회 40(ASAS40) 반응을 달성하는 환자의 비율.

(주요 2차)

- ASAS20 반응을 달성하는 환자의 비율
- 강직성 척추염 질병 활성도 점수(ASDAS)의 베이스라인 대비 변화
- 배스 강직성 척추염 질병 활동도 (BASDAI50) 반응을 달성하는 환자의 비율
- 배스 강직성 척추염 기능 지수(BASFI)의 베이스라인 대비 변화
- ASDAS 비활동성 질병(ASDAS<2.1)에 도달한 환자의 비율
- 척추의 자기 공명 영상(MRI) (캐나다 척추관절염 연구 컨소시엄 [SPARCC] 점수)의 베이스라인 대비 변화
- 단축형 36(SF-36) 신체 요소 점수(PCS)의 베이스라인 대비 변화
- ASAS 건강 지수(ASAS HI)의 베이스라인 대비 변화

• 대상질환 및 시험대상자 수

- rad-axSpA 환자 316명 무작위배정
(익세키주맙 80mg Q2W : 80mg Q4W : 위약 = 98 : 114 : 104)
- 활동성 rad-axSpA 환자(중앙 판독에 근거하여 개정 뉴욕[mNY] 기준에 따라 방사선학적으로 정의된 천장관절염이 있고 1 가지 이상의 SpA 특징과 관련이 있는 경우)로 TNF에 내약성이 없거나 부적절한 반응으로 인해 1개 이상의 TNF 저해제를 중단한 경험이 있는 18세 이상 환자

• 설계

- 기간: 총 52주

[1] 스크리닝 기간: 최대 42 일; [2] 눈가림 치료 투여 기간: 16 주; [3] 연장 치료 기간: 36 주; [4] 치료 후 추적관찰 기간: 환자의 조기 종료 방문[ETV] 또는 정기적으로 예정된 최종 방문일로부터 최소 12 주 후).

• 용법・용량

- SC

① 눈가림 기간(16주)

- 익세키주맙 80 mg Q4W :익세키주맙 80 mg Q2W :위약 : 아달리무맙 40 mg Q2W =1:1:1:1
층화 : hsCRP상태(비증가 또는 증가, 증가는 >5.00 mg/L 로 정의), 국가
- 익세키주맙군 : W0에 시작용량으로 익세키주맙 80mg 또는 160mg(1:1) 투여받은 후, 익세키주맙 80mg Q4W(W4부터) 또는 Q2W (W2부터)투여

② 제16주 시점

- 위약 환자는 160mg 시작용량 - 80mg Q2W 또는 Q4W에 재무작위배정

• 결과

○ 유효성

- 모든 일차 및 주요 2차 평가변수에 대하여 익세키주맙은 통계적으로 유의하게 높은 개선을 보였음(단, 베이스라인 대비 W16의 ASAS HI의 변화는 익세키주맙 80mg Q2W군 제외)

- W16의 1차 평가변수인 ASAS40 달성 환자 비율은 위약 대비 익세키주맙 2가지 투여군에서 모두 높았음.

ITT 군	위약	익세키주맙 80mg Q2W	익세키주맙 80mg Q4W
W16의 ASAS40 반응자 비율	12.5%	30.6%	25.4%
p value vs. placebo	-	p=0.003	p=0.017

- W16의 위약 대비 주요 2차 평가변수 결과 또한 위약 대비 익세키주맙 2가지 투여군 모두 유의하게 높았음.

ASAS20 반응에 도달한 환자의 비율	위약 군 (29.8%)에 비해 두 익세키주맙 군 (Q2W, 46.9%; Q4W, 48.2%)에서 더 높았음 (Q2W vs. 위약, p=0.013 Q4W vs. 위약, p=0.006).
ASDAS의 베이스라인 대비 개선	위약 군 (-0.11)에 비해 두 익세키주맙 군 (Q2W, -1.13 Q4W, -1.16)에서 더 많았음(2가지 비교 모두 p<0.001).
BASDAI의 베이스라인 대비 변화	위약 군 (-0.92)에 비해 두 익세키주맙 군 (Q2W, -2.09 Q4W, -2.17)에서 더 많았음 (2가지 비교 모두 p<0.001).
BASFI의 베이스라인 대비 개선	위약 군 (-0.64)에 비해 두 익세키주맙 군 (Q2W, -1.92 Q4W, -1.69)에서 더 많았음 (2가지 비교 모두 p<0.001).
ASDAS 비활동성 질환(ASDAS <2.1)에 도달한 환자의 비율	위약 군 (4.8%)에 비해 두 익세키주맙 군 (Q2W, 16.3%; Q4W, 17.5%)에서 더 많았음(2가지 비교 모두 p=0.006)
MRI 척추 SPARCC 점수의 베이스라인 대비 개선	위약 군 (3.29)에 비해 두 익세키주맙 군 (Q2W, -3.97; Q4W, -2.99)에서 더 많았음(Q2W vs. 위약, p<0.001 Q4W vs. 위약, p=0.001).
SF-36 PCS 점수의 베이스라인 대비 개선	위약 군 (1.36)에 비해 두 익세키주맙 군 (Q2W, 6.12 Q4W, 6.58)에서 더 많았음(2가지 비교 모두 p<0.001).
ASAS HI 점수의 베이스라인 대비 개선	위약 군 (-0.89)에 비해 익세키주맙 80 mg Q4W 군 (-1.92)에서 더 많았음(p=0.026). 익세키주맙 80 mg Q2W 군과 위약 군 사이에는 통계적으로 유의한 차이가 없었음(Q2W, -1.58; 위약, -0.89; p=0.149).

• 시작용량 160 mg vs. 80mg 에 따른 ASAS20/40 반응률, CRP 변화
  - W16 치료효과에 영향을 보이지 않았음.

○ 안전성

- TEAE가 전체 환자의 57.9%에서 발생. 보고된 TEAE 대다수가 경도 내지 중등도
  SAE가 발생한 환자는 익세키주맙 80 mg Q2W 군에 3명 (3.1%), 익세키주맙 80 mg Q4W 군에 4명 (3.5%), 및 위약 군에 5명 (4.8%)
- 가장 빈번히 보고된 AESI는 감염 및 주사 부위 반응. 감염은 위약 군에 비해 두 익세키주맙 군에서 더 빈번히 보고되었고, 주사 부위 반응은 위약 군에 비해 익세키주맙 80 mg Q2W 군에서 더 빈번히 보고. 2018년 6월 19일 데이터베이스 잠금 당시 1건의 사망 (총상 자살, 익세키주맙 80 mg Q2W)이 있었으나, 시험약과 무관한 것으로 평가. 알러지반응/과민반응은 익세키주맙 80 mg Q2W가 위약군보다 더 높았으나, 익세키주맙 80 mg Q4W와 위약군 간에는 차이가 없었음. 아나필락시스성 TEAE는 없었음. 뇌-심혈관계 TEAE는 익세키주맙군과 위약군간에 의미있는 차이 없었음. MACE는 없었음.
- 실험실적 평가에서는 별다른 결과가 없었음.
  활력 징후 및 체중에서도 임상적으로 의미있는 결과가 발견되지 않았음.

○ 면역원성

- 발생률 : 베이스라인 후 임의의 시점에 양성 TE-ADA가 관찰된 환자는 익세키주맙 80 mg Q2W 군에 4명 (4.1%), 익세키주맙 80 mg Q4W 군에 8명 (7.1%), 및 위약 군에 3명 (2.9%).
  익세키주맙을 투여 받은 TE-ADA 양성 환자 12명 중 8명이 낮은 역가, 3명이 중간 역가, 및 1명이 높은 역가로 분류. 3명 (모두 익세키주맙 80 mg Q4W 군)이 NAb 양성.

- 유효성에 미치는 영향 : TE-ADA 양성 환자에서 제 16주에 ASAS20, ASAS40, 또는 ASDAS <2.1에 도달한 자의 수가 감소했으나, 환자 수준에서 자세한 검토를 실시한 결과, 이들 환자 대다수는 눈가림 치료 투여 기간 동안 익세키주맙 농도가 ADA 음성 환자에서 관찰된 범위 내로 유지되었으며 TE-ADA 존재와 무관하게 임상적 결과에 도달하지 못했음
- 안전성에 미치는 영향 : TE-ADA 양성 환자 중 알레르기 반응/과민성 관련 TEAE 보고는 없었으며, 주사 부위 반응의 보고 및 TE-ADA의 존재 사이에 일관된 시간적 관계가 관찰되지 않았음.
  TEAE의 유형 및 중증도도 TE-ADA의 존재 또는 역가에 의해 영향을 받지 않았음.

○ 약동학

- W1에는 시작용량으로 160mg 투여한 환자들이 80mg 투여 환자에 비해 약물 농도가 거의 2배였음
  (약 12~13㎍/mL vs 5.5~6.0 ㎍/mL)
  시작용량과 상관없이 W8에는 80mg Q4W 투여군은 약 2~2.6㎍/mL로 약물 농도가 안정화되어 W16까지 유지되었음. 이와 유사하게 80mg Q2W 투여군에서도 W8~W16 동안 약물 농도 약 6~9㎍/mL로 안정화되었음

6.3.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 핵심 제3상 시험 2건(RHBV 및 RHBW) 모두에서 제16주째 ASAS40 반응은 일차 평가변수였고, 제16주째 ASAS20 반응은 주요 이차 평가변수였음. 일차 Rad-axSpA 분석대상군은 물론 시험 RHBV 및 RHBW에서도 두 익세키주맙 치료군(80mg Q2W 및 80mg Q4W) 모두 제16주째 ASAS20 및 ASAS40 반응과 관련하여 위약보다 우월하였음. 일차 Rad-axSpA 분석대상군에서 ASAS20 또는 ASAS40 반응률에 있어 익세키주맙 80mg Q2W 및 80mg Q4W군 간에 유의한 차이는 없었음.

- 하위군 분석(환자 인구 통계(예를 들어 성별, 연령, 체중, 인종), 질병 관련 특성(예를 들어 베이스라인 CRP 범주, 베이스라인 ASDAS 범주, 베이스라인 BASDAI 범주, axSpA 발병 이후 증상 지속기간), 베이스라인 시 병용요법 사용(예를 들어 cDMARD, 경구용 코르티코스테로이드, NSAID, 진통제) 결과 ITT 집단과 대체로 일치하였고, 하위군 전반에 걸쳐 익세키주맙의 치료 효과는 대체적으로 일관되었고, 익세키주맙 두 치료군간 차이는 없었음.
- 전반적으로 익세키주맙 80mg Q2W 및 80mg Q4W군 모두 징후 및 증상, 질병 활성도, 신체적 기능, 가동성, 염증 및 HRQoL을 비롯한 당해 질병의 주요 영역에서 위약 대비 임상적으로 의미 있는 유효성을 입증하였음. 다양한 유효성 평가변수 전반에 걸쳐 제16주째 또는 더 이른 시점에서 익세키주맙 80mg Q2W 및 80mg Q4W군 간에 통계적으로 유의하거나 임상적으로 의미 있는 차이는 없었음.
  두 개시 용량(제0주째 160mg 대 80mg) 모두 통합 분석에서 평가 대상이었던 유효성 결과 전부에 걸쳐 모든 시점에 유사한 치료 효과를 나타냈지만, RHBW(TNF IR 집단) 시험 개별 평가 시에는 제0주째 80mg 개시 용량에 비해 160mg 개시 용량(이어서 그 후에는 80mg Q4W)이 1가지 이상의 TNFi에 충분한 반응을 보이지 않았거나 불내성인 환자에서 이른 시점에 수치상 개선된 유효성을 평가변수 전부에 걸쳐 일관되게 보였음.

6.3.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 일차 Rad-axSpA 분석 대상군에서 수집한 AE(제0~16주) 분석 결과, 익세키주맙으로 치료받은 환자에서 위약으로 치료받은 환자에 비해 1건 이상의 TEAE 발생비율이 더 높았음. 대부분의 TEAE는 경증 또는 중등증이었으며, 각각의 익세키주맙 치료군과 위약군 간에 1건 이상의 중증 TEAE가 발생한 환자의 백분율에 있어 의미 있는 차이는 없었음.
- 사망 1건(0.6%)이 익세키주맙 80mg Q2W군에서 보고되었음. 1건 이상의 SAE 발생 비율은 위약군과 익세키주맙군간에 임상적으로 유의한 차이는 없었음. 시험약 중단을 초대한 AE는 익세키주맙군에서 더 많았음(전신 장애 및 투여 부위 질환(n=4[1.1%]), 위장 장애(n= 4[1.1%]), 감염 및 침습 (n=3[0.8%]). 익세키주맙에 노출된 기간이 더 길어지면서 어느 SOC 내에서도 노출로 보정된 TEAE의 발생률이 증가하는 경향은 없었으며, 이 결과는 Ps 및 PsA 환자에서 얻은 자료와 일관됨.

- 일차 Rad-axSpA 분석대상군에서 보고된 흔한 TEAE 중 상기도 감염, 비인두염, 주사 부위 반응, 주사 부위 통증 및 주사 부위 홍반은 사용상의 주의사항에 익세키주맙에 대한 약물이상반응(ADR)으로 이전에 규명된 것임.
- 강직성 척추염에 대한 익세키주맙의 안전성 프로파일은 익세키주맙 80mg Q2W 및 80mg Q4W군에서 유사하였으나, ISR(주사부위반응)은 80mg Q2W군에서 더 자주 발생했음. 전반적으로 기허가된 판상 건선과 건선성 관절염에서 관찰된 안전성 프로파일과 유사하였음.

6.4. 가교자료

- 해당 사항 없음

6.5. 임상에 대한 심사자의견

- 핵심 3상 시험 2건 평가 결과 위약 대비 이 약의 임상적 유익성이 입증되었음.
  - (부하용량) 160mg vs. 80mg의 평가 결과, 2개 시험 통합 분석 시에는 모든 시점에서 유사한 결과를 보였으나, 더 치료가 어려울 수 있는 집단이 포함된 RHBW 시험에서 160mg vs. 80mg을 비교한 결과 160mg 개시 용량이 이른 시점에 개선된 이익(초기 시점에 질병 활성도(BASDAI)로 의 더 큰 감소, 척추 통증의 더 큰 감소, 징후 및 증상(ASAS40)의 더 큰 감소 등)을 보였기 때문에 초기 시점에서의 개선을 기대할 수 있는 160 mg이 더 적절할 수 있을 것으로 판단됨.
  - (유지 용량) 위약에 비해 두 가지 익세키주맙 용량용법(80mg Q2W 및 80mg Q4W) 모두 활동성 rad-axSpA 환자에서 제16주째 유효성에 있어 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있는 개선을 입증. 유효성 측면에서 80mg Q2W vs. Q4W의 유의한 차이는 없으나, 안전성 프로파일에서 주사부위반응 발생 빈도가 80mg Q2W가 더 자주 발생하였기 때문에 전체적 유익성을 고려했을 때 유지용량으로 80mg Q4W가 적절할 것임.
  - (병용투여 허용) cDMARD, 경구용 코르티코스테로이드, NSAID 또는 진통제와 병용 치료 여부와 상관없이 유효성(ASAS20 및 ASAS40 반응)은 익세키주맙의 치료 효과는 일관되었으며, 안전성 프로파일도 병용치료 여부와 상관없이 유사하였음. 따라서 cDMARD(설파살라진 등), 경구용 코르티코스테로이드, NSAID 또는 진통제와의 병용 치료는 허용가능하다고 판단됨.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 2016.03.22.(강직성 척추염 추가 2019.8.23.)
- 유럽 2016.04.25.
- 일본 2016.07.04.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 코센틱스주사, 코센틱스프리필드시린지, 코센틱스센소레디펜(세쿠키누맙)과의 허가사항 비교 자료 제출

<붙임 3> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국릴리(유)	**허가일**	2017.12.05.
제품명	탈츠오토인젝터주(익세키주맙, 유전자재조합)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	ver 3.2(2020.02.27.)
주성분 및 함량	1 오토인젝터(1 밀리리터) 중 익세키주맙 80 밀리그램		
효능·효과	성인 1) 판상 건선 : 광선 요법 또는 전신치료요법을 필요로 하는 중등도에서 중증의 판상 건선의 치료 2) 건선성 관절염 : 이전에 DMARDs(disease-modifying anti-rheumatic drug)에 대한 반응이 적절하지 않거나, 내약성이 없는 활동성 건선성 관절염의 치료 3) 강직성 척추염 : 기존 치료에 대한 반응이 적절하지 않은 활동성 강직성 척추염의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
-	-	-
2. 중요한 잠재적 위해성		
중대한 감염	• 이상반응 보고 및 실마리정보 확인 이외의 일반적인 의약품 감시 활동 자발적 추적 관찰 양식 - 감염 • 추가적인 의약품 감시 활동 : I1F-MC-RHBT(CORRONA Psoriasis Registry)	사용상의 주의사항 표기 4. 일반적 주의
중대한 과민성	• 이상반응 보고 및 실마리정보 확인 이외의 일반적인 의약품 감시 활동 자발적 추적 관찰 양식 - 알러지 자발적 추적 관찰 양식 - 아나필락시스 자발적 추적 관찰 양식 - 혈관부종 • 추가적인 의약품 감시 활동 : I1F-MC-RHBT(CORRONA Psoriasis Registry)	사용상의 주의사항 표기 1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 4. 일반적 주의
염증성 장 질환(크론병	• 이상반응 보고 및 실마리정보 확인	사용상의 주의사항 표기

및 궤양성 대장염)	이외의 일반적인 의약품 감시 활동 자발적 추적 관찰 양식 - 염증성 장질환 • 추가적인 의약품 감시 활동 : I1F-MC-RHBT(CORRONA Psoriasis Registry)	4. 일반적 주의
3. 중요한 부족정보		
장기 안전성 (빈도가 낮거나 잠복기간 긴 악성종양 및 기타 사건 등)	• 이상반응 보고 및 실마리정보 확인 이외의 일반적인 의약품 감시 활동: 활동 없음 • 추가적인 의약품 감시 활동 : I1F-MC-RHBT(CORRONA Psoriasis Registry)	없음
임신 시 사용	• 이상반응 보고 및 실마리정보 확인 이외의 일반적인 의약품 감시 활동 자발적 추적 관찰 양식 - 임신자료수집-모계 자발적 추적 관찰 양식 - 임신자료수집-부계 자발적 추적 관찰 양식 - 임신 예후 -모계 자발적 추적 관찰 양식 - 임신 예후 -부계 자발적 추적관찰 양식 - 수유 • 추가적인 의약품 감시 활동 : I1F-MC-B005	사용상의 주의사항 표기 6. 임부 및 수유부에 대한 투여
초고령자(75세 이상) 대상 사용	• 이상반응 보고 및 실마리정보 확인 이외의 일반적인 의약품 감시 활동 자발적 추적 관찰 양식 - 염증성 장질환 • 추가적인 의약품 감시 활동 : I1F-MC-RHBT(CORRONA Psoriasis Registry)	사용상의 주의사항 표기 8. 고령자에 대한 투여