의약품 품목허가 보고서

접수일자		2020.10.26.	접수번호	20200223436
신청구분		신약(□ 최초, ■ 변경)		
신 청 인 (회사명)		한국노바티스(주)		
제 품 명		코센틱스프리필드시린지(세쿠키누맙,유전자재조합)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		세쿠키누맙		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		제형 : 용액주사제 함량 : 이 약 1 프리필드시린지(150mg/ml) 중 세쿠키누맙 150mg		
신청 사항	효능효과	비방사선학적 축성 척추관절염		
	용법용량	비방사선학적 축성 척추관절염 이 약은 1 회 150mg 으로 제 0, 1, 2, 3, 4 주에 피하투여하고, 그 이후에는 매 4주마다 피하투여한다.		
최종 허가 사항	허가일자	2015.09.24. 최초허가/ 2021.03.29. 적응증 추가		
	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(FDA) : 2020.06.16.(비방사선학적 축성 척추관절염 추가) 유럽(EMA) : 2020.04.28.(비방사선학적 축성 척추관절염 추가)		
허가부서		첨단제품허가담당관	허가담당자	박지혜 심사관, 남주선 연구관, 정현철 과장
심사부서		유전자재조합의약품과	심사담당자	(안유) 송현 주무관, 도희정 연구관, 정지원 과장
GMP* 평가부서		-	GMP 담당자	-

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 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) 축성 척추관절염 - 강직성 척추염 : 기존 치료에 대한 반응이 적절하지 않은 활동성 강직성 척추염을 가진 성인 환자의 치료 - 비방사선학적 축성 척추관절염 : 비스테로이드성항염증제(NSAIDs) 약물에 대한 반응이 적절하지 않고 상승된 CRP 수치 및/또는 MRI상 객관적인 염증의 징후를 보이는 성인 활성 비-방사선학적 축성 척추관절염의 치료

○ 용법·용량

1) 판상 건선 이 약은 1회 300mg으로 제 0, 1, 2, 3, 4주에 피하투여하고, 그 이후에는 매 4주마다 피하투여한다. 2) 건선성 관절염 이 약은 1회 150mg으로 제 0, 1, 2, 3, 4주에 피하투여하고, 그 이후에는 매 4주마다 피하투여한다. 임상반응에 따라 용량을 1회 300mg으로 증량할 수 있다. 항-TNFα 치료에 대한 반응이 적절하지 않거나 중등도에서 중증의 판상 건선을 동

반하는 환자에게 이 약은 1회 300mg으로 제 0, 1, 2, 3, 4주에 피하투여하고, 그 이후에는 매 4주마다 피하투여한다.

3) 축성 척추관절염
- 강직성 척추염
이 약은 1회 150 mg으로 제 0, 1, 2, 3, 4주에 피하투여하고, 그 이후에는 매 4주마다 피하투여한다. 임상 반응에 따라 용량을 1회 300 mg로 증량할 수 있다.

- 비방사선학적 축성 척추관절염
이 약은 1회 150mg으로 제 0, 1, 2, 3, 4주에 피하투여하고, 그 이후에는 매 4주마다 피하투여한다.

○ 사용상의 주의사항

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. 약물이상반응
18,000명 이상의 환자들이 다양한 적응증 (판상 건선 및 그 밖의 자가면역 질환)을 대상으로 한 눈가림 및 공개 라벨 임상시험에서 이 약으로 치료 받았는데, 이는 30,565명의 환자-년 (patient-year) 노출에 해당된다. 이들 중, 11,500명의 환자들이 적어도 1년 동안 이 약에 노출되었다.
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 약물이상반응 (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 약물이상반응으로 인해 치료를 중단한 환자의 비율은 대략 이 약에서 1.2%이고 위약군에서 1.2%였다.
아래 표의 임상시험 약물이상반응은 MedDRA 기관계 분류에 따라 목록이 작성된다. 각 기관계 분류 내에서 약물이상반응은 빈도에 따라 기재되며 가장 빈번한 반응이 첫 번째에 제시된다. 각 빈도 그룹 내에서, 약물이상반응 심각한 정도가 감소하는 순서로 제시된다. 그리고 각 약물이상반응에 대해 상응하는 빈도 범주는 다음과 같

은 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)

표1. 건선 임상시험[1] 중 발생한 약물이상반응

약물이상반응	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 또는 위약에 노출된 판상 건선 환자 대상의 위약 대조 임상시험들 (제3상)
* 비 건선 임상시험에서 1건의 아나필락시스 반응이 관찰되었음.
[2] 약물이상반응의 빈도는 모든 세쿠키누맙 그룹에서 관찰된 최고 백분율에 근거한다.

자발보고 및 문헌사례를 통한 시판 후 보고를 통해 다음과 같은 약물이상반응이 확인되었다. 이 약물이상반응은 불분명한 크기의 집단에서 자발적으로 수집된 정보이므로 그 발생 빈도를 신뢰성 있게 추측할 수 없어 빈도 미상으로 분류하였다. 약물이상반응은 MedDRA 기관계 분류에 따라 나열되었고, 각 기관계 내에서는 약물이상반응의 중증도가 감소하는 순서로 제시된다.

표2. 자발보고 및 문헌에 따른 약물이상반응 (빈도 미상)

약물이상반응
감염
점막 및 피부 칸디다증

● 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 축성 척추관절염(강직성 척추염 및 비방사선학적 축성 척추관절염)의 임상시험에서 관찰된 감염의 발생 비율은 건선 임상에서 관찰된 비율과 유사하였다.

● 호중구감소증

위약보다 이 약을 투여한 환자에서 호중구감소증이 더 빈번하게 관찰되었으나 대부분의 경우 경증의 일시적이었으며 회복되었다. 0.5~1.0 x 10^9/L 미만 (CTCAE 3등급)의 호중구 감소증이 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. 표준 치료에 일반적인 반응을 보이며 이 약의 투여 중단을 필요로 하지 않은 심각하지 않은 감염이 3건이었다.

● 과민반응

임상시험 중 이 약에 대한 두드러기와 드문 아나필락시스 반응이 관찰되었다.

● 면역원성

건선, 건선성 관절염 및 축성 척추관절염(강직성 척추염 및 비방사선학적 축성 척추관절염)의 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

2,754명의 (이 약 1,871명과 위약 883명) 환자를 대상으로 한 5 개의 위약 대조 건선성 관절염 시험에서 총 4,478명의 환자-년 노출로 약이 연구되었다. 이 약으로 치료한 건선성 관절염 환자들에서 관찰된 안전성 프로파일은 건선에서의 안전성 프로파

일과 일관성이 있었다.
3) 축성 척추관절염(강직성 척추염 및 비방사선학적 축성 척추관절염)
이 약은 816명의 (이 약 544명과 위약 272명) 강직성 척추염 환자를 대상으로 한 세 개의 위약 대조 시험에서 연구되었다. 이 약으로 치료한 환자에 대한 노출 기간 중앙값은 AS 1 임상시험에서 469일, AS 2 임상시험에서 460일, AS 3 임상시험에서 1,142일이였다. 이 약은 555명의 비방사선학적 축성 척추관절염환자를 대상으로 위약 대조 시험에서 연구되었고 (이 약 369명과 위약 186명), 이는 총 588명의 환자-년(patient-year) 노출에 해당한다 (이 약 치료 환자의 노출기간 중앙값: 395일). 이 약으로 치료한 축성 척추관절염(강직성 척추염 및 비방사선학적 축성 척추관절염) 환자들에서 관찰된 안전성 프로파일은 건선에서의 안전성 프로파일과 일관성이 있었다.

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) 염증성 장질환 (IBD)
임상시험에서 염증성 장질환의 악화가 (일부 사례는 중대함) 이 약과 위약 투여군 모두에서 관찰되었기 때문에 활동성 염증성 장질환 (예, 크론병 및 궤양성 대장염)이 있는 환자에게 이 약을 처방할 때에는 주의해야 한다. 이 약을 투여 받는 활동성 염증성 장질환 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
프리필드시린지/펜에서 제거할 수 있는 마개는 천연 고무 라텍스의 유도체를 함유한

다. 마개에서 천연 고무 라텍스가 검출되지는 않았다. 그럼에도 불구하고 라텍스에 민감한 환자에서 프리필드시린지/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 면역반응을 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. 판상 건선 환자를 대상으로 한 연구에서, 세쿠키누맙과 미다졸람 (CYP 3A4 기질)간 상호작용은 관찰되지 않았다. 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 이 약과 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 축성 척추관절염을 포함하는 관절염 시험에서 메토트렉세이트 (MTX)와/또는 코르티코스테로이드와 함께 병용 투여된 바 있으며 상호작용은 관찰되지 않았다.

5. 임부, 수유부 및 가임 여성에 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 투여
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) 가임 여성에 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 2,000~ 3,000 mg)이 용량 제한 독성 없이 정맥 내 투여되었다. 과량 투여가 발생한 경우, 이상반응의 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 30℃를 초과하지 않는 실온에서 1 회에 한하여 최대 4 일 동안 보관할 수 있으며, 실온 보관되었던 제품은 다시 냉장 보관해서는 안된다.
4) 이 약은 빛으로부터 보호하기 위해 외부 포장 그대로 보관한다.
5) 어린이의 손에 닿지 않는 곳에 보관한다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보

이 약은 염증성 사이토카인인 interleukin-17A (IL-17A)에 선택적으로 결합하여 중화시키는 인간 IgG1 항체이다. 이 약은 IL-17A를 표적으로 작용하여 IL-17 수용체와의 상호 작용을 억제하는데, 이 수용체는 각질 형성 세포 및 활막 세포를 포함하는 다양한 세포 표면에 발현된다. 결과적으로 이 약은 염증성 사이토카인, 케모카인 및 조직 손상 유발 물질의 발현을 억제하고 IL-17에 의한 자가면역 반응 및 염증성 질환을 감소시킨다. 임상적으로 적절한 양의 이 약이 피부에 도달하고 국소 염증 지표들을 감소시킨다. 이 약 투여의 직접적인 결과로서, 판상 건선 상처 부위에 나타나는 홍반, 피부 경화 및 표피 탈락을 감소시킨다. IL-17A는 자연적으로 만들어지는 사이토카인으로서 정상적인 염증 및 면역 반응과 관련되어 있다. IL-17A는 판상 건선, 건선성 관절염 및 축성 척추관절염(강직성 척추염 및 비방사선학적 축성 척추관절염)에서 주요 역할을 한다. 판상 건선, 건선 관절염, 축성 척추관절염 환자의 혈액 및 판상 건선 환자의 발병 부위인 피부에서 IL-17A 분비 림프구 및 선천성 면역 세포 수 및 IL-17A 수치가 증가하였다. IL-17A는 정상 피부에서보다 판상 건선 환자의 환부에서 높게 발현된다. 또한, 건선성 관절염 환자의 관절 활막액 속에서 IL-17을 분비하는 세포가 더 많이 관찰된다. 축성 척추관절염 환자의 경추후관절의 연골 하골수에서 IL-17 분비 세포의 수가 현저하게 더 높았다. IL-17A의 억제가 강직성 척추염의 치료에 효과가 있는 것으로 확인되어, 축성 척추관절염에서 이 사이토카인의 중요한 역할을 확립하였다 (3.임상시험 정보 참조).

또한, IL-17A는 조직 염증, 호중구 침습, 골 및 조직 손상, 그리고 혈관 신생 및 섬유화와 같은 조직 재구성을 유발한다.

2) 약동학적 정보

● 흡수

판상 건선 환자에게 이 약 150 mg 또는 300 mg 단회 피하투여 시, 투여 후 5에서 6 일 후에 이 약은 최대 혈중 농도인 13.7 ± 4.8 μg/mL 또는 27.3 ± 9.5 μg/mL에 각각 도달하였다. 첫 한 달은 매주 투여하였고 최대 농도에 도달하기까지 걸린 시간은 31 ~ 34 일 사이였다. 이 약 150 mg 또는 300 mg 피하투여 후 정상 상태에서의 최대 농도 (Cmax, ss)는 각각 27.6 μg/mL 및 55.2 μg/mL이었다. 한 달에 한 번 투여하여 20 주 후에는 정상 상태에 도달하였다. 단회 투여 후 노출과 비교했을 때, 환자들은 유지기간 동안 매월 반복 투여시 혈중 최대 농도 및 AUC가 2 배 증가하는 것으로 나타났다. 이 약의 평균 절대 생체 이용률이 73%이었다.

● 분포

판상 건선 환자에 대한 단회 정맥투여 후 말기 동안의 평균 분포 용적은 7.10 ~ 8.60 L 이며, 이러한 결과는 이 약이 말초 구획에 대한 분포는 제한적이라는 것을 의미한다. 이 약 300 mg을 단회 피하투여하고 1 ~ 2 주 후 판상 건선 환자의 간질액 내 이 약의 농도 범위는 28% ~ 39% 였다.

● 배설

판상 건선 환자의 평균 전신 제거율 (CL)은 0.19L/d였다. IL-17A와 같은 혈중 사이토카인을 표적으로 하는 치료용 IgG1 단클론 항체에 대해서 예상되었던 것과 같이, 제거율은 용량 및 시간 의존적이었다. 평균 반감기는 판상 건선 환자의 경우 27 일로 추정되었다. 개별 판상 건선 환자의 추정 반감기는 17 ~ 41 일 범위였다.

● 용량 선형성

판상 건선 환자에서 이 약 단회 및 다회 투여 후 약동학은 1 x 0.3 mg/kg부터 3 x 10 mg/kg까지의 정맥투여 용량 범위와 1 x 25 mg부터 다회 300 mg 투여까지의 피하투여 용량 범위에 대한 시험을 통해 결정되었다. 건선성 관절염 및 축성 척추관절염(강직성 척추염 및 비방사선학적 축성 척추관절염) 환자에서 관찰된 이 약의 약동학적 양상은 판상 건선 환자에서 나타난 결과와 유사하였다. 모든 용법용량에 걸쳐 노출은 용량 의존적이었다.

● 고령 환자

집단 PK 분석에 의하면, 고령 환자 및 65 세 미만 환자의 제거율은 유사하였다.

● 신장 및 간 손상이 있는 환자

간 손상 및 신장 손상이 있는 환자에 대한 약동학적 자료는 없다.

3) 임상시험 정보

(1) 판상 건선

이 약의 안전성 및 효능은 광치료 또는 전신 치료대상자들인, 중등도에서 중증의 판상 건선 환자들을 대상으로 한 4 개의 무작위, 이중 눈가림, 위약 대조 임상 3 상 시험에서 평가하였다 (ERASURE, FIXTURE, FEATURE, JUNCTURE). 이 약 150 mg

및 300 mg의 유효성 및 안전성은 위약 또는 에타너셉트와 비교하여 평가하였다. 이와 함께, 한 임상시험에서는 만성 치료 용법과 '필요 시 재치료' 용법을 비교 평가하였다 (SCULPTURE).

위약 대조 임상시험에 포함된 2,403 명의 환자들 중, 79%는 생물의약품 투여를 한 적이 없고, 45%는 비-생물의약품 치료에 실패하였으며, 8%는 생물의약품 치료에 실패하였고, 6%는 항-TNF 치료에 실패하였고, 2%는 항-p40 치료에 실패하였다. 베이스라인에서의 질환 특성은 일반적으로 모든 투약 군에 걸쳐서 일정 하였는데, 베이스라인에서의 Psoriatic Area Severity Index (PASI) 중간값은 19 ~ 20점이었고, IGA mod 2011 베이스라인 지수는 '중등도' (62%)에서 '심한' (38%) 정도였으며, 베이스라인 Body Surface Area (BSA) 중간값은 ≥27이었으며, Dermatology Life Quality Index (DLQI) 중간값은 10에서 12 점이었다. 임상 3상 시험에 포함된 환자들의 대략 15 ~ 25%가 베이스라인에서 건선성 관절염 (PsA)이 있었다.

건선 임상시험 1 (ERASURE)에서는 738 명의 환자들을 평가하였다. 이 약에 무작위 배정된 환자들은 150 mg 또는 300 mg을 0, 1, 2, 3 및 4 주에 투여 받고 그 이후 월 1회 동일 용량을 투여 받았다. 위약을 투여 받도록 무작위 배정되었지만 12 주에 반응이 없었던 환자들은 12, 13, 14 및 15 중에 이 약 (150 mg 또는 300 mg)을 투여 받도록 교차 배정되었고 그 이후 16 주부터는 월 1회 동일 용량을 투약 받았다. 치료약을 첫 투여한 이후 모든 환자들을 52 주까지 추적 조사하였다.

건선 임상시험 2 (FIXTURE)에서는 1,306 명을 평가하였다. 이 약에 무작위 배정된 환자들은 150 mg 또는 300 mg을 0, 1, 2, 3 및 4 주에 투여 받고 그 이후 월 1회 동일 용량을 투여 받았다. 에타너셉트에 무작위 배정된 환자들은 12 주 동안 매주 2회 50 mg을 투여 받았고, 그 이후 월 1회 동일 용량을 투여 받았다. 위약을 투여 받도록 무작위 배정되었지만 12 주에 반응이 없었던 환자들은 12, 13, 14 및 15 중에 이 약 (150 mg 또는 300 mg)을 투여 받도록 교차 배정되었고 그 이후 16 주부터는 월 1회 동일 용량을 투약 받았다. 치료약을 첫 투여한 이후 모든 환자들을 52 주까지 추적 조사하였다.

건선 임상시험 3 (FEATURE)에서는 프리필드시린지와 위약을 이용하여 177 명의 환자들을 평가하였는데, 이 임상시험에서는 12 주 간의 투약 후 프리필드시린지를 이용한 이 약의 자가 투약의 안전성, 내약성 및 사용 적합성을 평가하고자 하였다. 이 약에 무작위 배정된 환자들은 150 mg 또는 300 mg을 0, 1, 2, 3 및 4 주에 투여 받고 그 이후 월 1회 동일 용량을 투여 받았다. 위약에 무작위 배정된 환자들도 0, 1, 2, 3 및 4 주에 투여 받고 그 이후 월 1회 동일 용량을 투여 받았다.

건선 임상시험 4 (JUNCTURE)에서는 펜과 위약을 이용하여 182 명의 환자들을 평가하였는데, 이 임상시험에서는 12 주 간의 투약 후 펜을 이용한 이 약의 자가 투약의 안전성, 내약성 및 사용 적합성을 평가하고자 하였다. 이 약에 무작위 배정된 환자

들은 150 mg 또는 300 mg을 0, 1, 2, 3 및 4 주에 투여 받고 그 이후 월 1회 동일 용량을 투여 받았다. 위약에 무작위 배정된 환자들도 0, 1, 2, 3 및 4주에 투여 받고 그 이후 월 1회 동일 용량을 투여 받았다.
위약 및 기존 치료제 대비 임상시험의 1차 유효성 평가 변수는 12 주 후 위약 대비 PASI 75 반응 및 IGA mod 2011 '완치' 또는 '거의 완치' 반응에 도달한 환자의 비율이었다.
추가적인 건선 임상시험 (CLEAR)에서는 676 명의 환자들을 평가하였다. 이 약 300 mg은 16 주 후 PASI 90 반응률 (일차 유효성 평가 변수), 치료 4 주 후 PASI 75 반응에 도달하는 시간 및 52 주 후 PASI 90 장기간 반응률에 대해서 우스테키누맙 대비 우월성을 보임으로써 일차 및 주요 이차 유효성 평가 변수를 충족하였다. 유효성 평가 변수인 PASI 75/90/100 및 IGA mod 2011 반응 0 또는 1 ('완치' 또는 '거의 완치')에 있어서 우스테키누맙 대비 이 약의 월등한 우월성이 초기에 관찰되었고 이후 52 주 간 지속되었다.
● 판상 건선의 특정 위치/형태
추가 위약 대조 임상시험 2 건에서 조갑 건선 (TRANSFIGURE, 198 명) 및 손발바닥 판상 건선 (GESTURE, 205 명)에서 증상 개선이 나타났다. TRANSFIGURE 임상시험에서 손발톱이 관련된 중등도에서 중증의 판상 건선 환자에 대해 손톱 건선 중증도 지수 (NAPSI%)의 베이스라인 대비 개선으로 평가하였을 때, 16 주 후 이 약은 위약보다 우월하였다 (300 mg 46.1%, 150 mg 38.4% 및 위약 11.7%). GESTURE 임상시험에서 중등도에서 중증의 손발바닥 건선 환자에 대해서 ppIGA 0 또는 1 반응률 ('완치' 또는 '거의 완치')의 개선으로 평가하였을 때, 16 주 후 위약 대비 이 약이 우월하였다 (300 mg 33.3%, 150 mg 22.1% 및 위약 1.5%).
위약 대조 SCALP 임상시험에서는 Psoriasis Scalp Severity Index (PSSI) 지수 ≥12, IGA mod 2011 두피 지수 3 이상, 두피의 30% 이상이 질환의 영향을 받은 환자로 정의되는 중등도에서 중증의 두피 건선이 있는 환자 102 명을 평가하였다. 이 임상시험에서 62%의 환자들이 최소 50% 이상의 두피 면적에 병변이 있었다. 베이스라인으로부터 12주까지 각각의 PSSI 90 반응률 (52.9% vs 2.0%) 및 IGA mod 2011 두피 반응 0 또는1 (56.9% vs 5.9%)을 개선 정도를 평가하였을 때 이 약 300 mg이 위약 대비 우월하였다. 두 가지 유효성 평가 지표에 대해서 이 약 300 mg이 위약 대비 3 주 후에 훨씬 더 큰 효능을 보이는 것으로 관찰되었다. 24 주까지 치료를 지속한 이 약 환자들의 경우 두 가지 유효성 평가 지표의 개선 효과가 유지되었다 (PSSI 90 반응 58.8% 및 IGA mod 2011 두피 반응 0 또는 1 62.7%).
● 삶의 질 / 환자 성과 보고
DLQI (Dermatology Life Quality Index)에서는 12주 후 위약에 비해서 베이스라인 대비 통계학적으로 유의한 개선을 보였고 (임상시험 1-4), 이러한 개선은 52 주까지

유지되었다 (임상시험 1 및 2). 베이스라인 대비 12주에 가려움, 통증 및 인설과 같은 환자의 징후 및 증상이 검증된 Psoriasis Symptom Diary©을 통해 보고되었는데, 이는 위약 대비 통계학적으로 유의한 개선을 보였다. 우스테키누맙 투여 환자들에 비해 이 약 투여 환자들은 베이스라인 대비 4주에 통계학적으로 유의한 DLQI개선을 보였고, 이러한 개선은 52 주까지 유지되었다. Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire-Psoriasis outcomes (WPAI-PSO)에서도 우스테키누맙 투여 환자들에 비해 이 약 투여 환자들은 큰 개선을 보였다. Psoriasis Symptom Diary에 따르면 16주 및 52주에서 우스테키누맙 투여 환자들보다 이 약 투여 환자들은 가려움, 통증 및 인설과 같은 징후 및 증상에 대해 통계학적으로 유의한 개선을 보였다. Scalpdex로 평가한 HRQoL (Health Related Quality of Life Index)에서 12 주 후 위약에 비해서 베이스라인 대비 통계적으로 유의한 개선이 나타났다. 이러한 개선은 4 주 후부터 관찰되기 시작하였고24 주까지 유지되었다.

12 주 후 통계적으로 유의한 가려움 (-59.4%), 통증 (-45.9%) 및 인설 (-69.5%)의 환자 보고 신호 및 증상 개선 (감소)가 나타난 반면에, 위약 투여 환자들은 두피 가려움 (7.7%) 및 통증 (38.5%)의 악화 (증가)와 두피 인설의 낮은 개선 (-4.7%) 을 보였다.

(2) 건선성 관절염

이 약의 유효성 및 안전성은 비스테로이드성 소염제 (NSAID), 코르티코스테로이드 또는 항류마티스제 (DMARD) 치료에도 불구하고 (≥3 압통 관절 및 ≥3 동통 관절이 있는) 활성 건선성 관절염이 있는 1,999명의 환자들에 대한 3 개의 무작위, 이중 눈가림, 위약 대조 임상 3 상 시험을 통해서 평가하였다. 베이스라인에서 골부착부위 염증 및 손발가락 염증을 보이는 PsA 환자 비율은 각각 61% 및 42% 이상이었다.

이 약 75 mg, 150 mg 및/또는 300 mg의 유효성 및 안전성을 정맥투여 또는 피하투여 용법에 대해서 위약과 비교하여 평가하였다. 건선성 관절염 1 임상시험 (PsA1 임상시험), 건선성 관절염 2 임상시험 (PsA2 임상시험) 및 건선성 관절염 3 임상시험 (PsA3 임상시험)에서, 각각 29%, 35% 및 30%의 환자들이 이전에 항-TNF-알파 치료제를 사용하였지만 약효 부족이나 내약성 부족으로 항-TNF-알파 치료제 사용을 중단하였다 (항-TNF-알파-IR 환자).

PsA1 임상시험 (FUTURE 1) 606 명의 환자들을 평가하였고, 이 중 60.7%의 환자들이 MTX를 병용 투약하였다. 무작위 배정된 환자들은 0, 2 및 4주에 10 mg/kg, 정맥투여를 받았고 이 후 8 주부터 시작해서 월 1 회 75 mg 또는 150 mg 피하투여를 받았다. 위약에 무작위 배정되었으나 16주에 반응을 보이지 않는 환자들은 16 주에 이 약 (75 mg 또는 150 mg)을 투여 받도록 교차 배정되었고 이 후 월 1 회 동일 용량을 투여 받았다. 위약에 무작위 배정되었는데, 16 주에 반응을 보인 환자들은 24

주에 이 약 (75 mg 또는 150 mg)을 투여 받도록 교차 배정되었고, 이 후 월 1회 동일 용량을 투여 받았다. 일차 유효성 평가 변수는 24 주 후 American College of Rheumatology (ACR) 20 반응률이었다.

PsA2 임상시험 (FUTURE 2)에서는 397 명의 환자들을 평가하였고, 이 중 46.6%의 환자들이 MTX를 병용 투약하였다. 무작위 배정된 환자들은 0, 1, 2, 3 및 4 주에 75 mg, 150 mg 또는 300 mg을 피하투여 받았고 이 후 월 1 회 동일 용량 투여를 받았다. 위약에 무작위 배정되었으나 16 주에 반응을 보이지 않는 환자들은 16 주에 이 약 (150 mg 또는 300 mg, 피하투여)을 투여 받도록 교차 배정되었고 이 후 월 1 회 동일 용량을 투여 받았다. 위약에 무작위 배정되었는데, 16 주에 반응을 보인 환자들은 24 주에 이 약 (150 mg 또는 300 mg)을 투여 받도록 교차 배정되었고, 이 후 월 1 회 동일 용량을 투여 받았다. 일차 유효성 평가 변수는 24 주 후 ACR 20 반응률이었다.

PsA3 임상시험 (FUTURE 5) 에서는 996 명의 환자들을 평가하였고, 이 중 50.1%의 환자들이 MTX를 병용 투약하였다. 0, 1, 2, 3 및 4 주에 이 약 150 mg, 300 mg, 또는 위약을 피하투여 받도록 무작위 배정된 환자들은 이 후 월 1 회 동일 용량 투여를 받았거나, 월 1 회 이 약 150 mg 투여를 받았다. 위약에 무작위 배정되었으나 16 주에 반응을 보이지 않는 환자들은 16 주에 이 약 (150 mg 또는 300 mg, 피하투여)을 투여 받도록 교차 배정되었고 이 후 월 1 회 동일 용량을 투여 받았다. 위약에 무작위 배정되었는데, 16 주에 반응을 보인 환자들은 24 주에 이 약 (150 mg 또는 300 mg)을 투여 받도록 교차 배정되었고, 이 후 월 1 회 동일 용량을 투여 받았다. 일차 유효성 평가 변수는 16 주 후 ACR 20 반응률이었으며, 주요 이차 유효성 평가 변수는 24 주 후 modified Total Sharp Score (mTSS)의 베이스라인 대비 변화였다.

● 임상 반응

이 약을 사용한 치료는 16 주 및 24 주에 위약 대비 질병 활성 측정상 상당한 개선을 나타났다 (표 1 참조).

표 1. PsA2 및 PsA3 임상시험에서 16, 24주차에 나타난 임상 반응

	PsA2			PsA3		
	위약	150 mg[1]	300 mg[1]	위약	150 mg[1]	300 mg[1]
무작위 배정 환자 수	98	100	100	332	220	222
ACR 20 반응 비율 (%) 16 주 24 주	18 (18.4%) 15◇ (15.3%)	60 (60.0%**) 51◇ (51.0%**)	57 (57.0%**) 54◇ (54.0%**)	91◇ (27.4%) 78 (23.5%)	122◇ (55.5%**) 117 (53.2%**)	139◇ (62.6%**) 141 (63.5%**)
ACR 50 반응 비율 n (%)	6	37	35	27	79	88

16 주 24 주	(6.1%) 7 (7.1%)	(37.0%**) 35 (35.0%**)	(35.0%**) 35 (35.0%**)	(8.1%) 29 (8.7%)	(35.9%**) 86 (39.1%**)	(39.6%**) 97 (43.7%**)
ACR 70 반응 비율 n (%) 16 주 24 주	2 (2.0%) 1 (1.0%)	17 (17.0%*) 21 (21.0%*)	15 (15.0%*) 20 (20.0%*)	14 (4.2%) 13 (3.9%)	40 (18.2%**) 53 (24.1%**)	45 (20.3%**) 57 (25.7%**)
베이스라인에서 건선 환부가 BSA 3% 이상인 환자 수	43 (43.9%)	58 (58.0%)	41 (41.0%)	162 (48.8%)	125 (56.8%)	110 (49.5%)
PASI 75 반응 비율 n (%) 16 주 24 주	3 (7. 0%) 7 (16.3%)	33 (56.9%**) 28 (48.3%**)	27 (65.9%**) 26 (63.4%**)	20 (12.3%) 29 (17.9%)	75 (60.0%**) 80 (64.0%**)	77 (70.0%**) 78 (70.9%**)

위약 대비; * p<0.01, ** p<0.001
모든 p-values는 미-조정 값임.
누락 된 이항 (binary) 평가 변수의 경우 미-반응자로 대체함
NA: 자료 없음; ACR: American College of Rheumatology; PASI: 건선 중증도 지수; BSA: 체표면적
◇일차 유효성 평가변수
[1]이 약 150 mg 또는 300 mg을 0, 1, 2, 3, 및 4주에 피하투여 후 같은 용량을 매 달 투여

이 약의 작용은 빠르게는 2 주째에 나타났다. ACR 20 대비 위약에서 통계적으로 유의한 차이는 3 주째에 나타났다.

PsA2 임상시험에서 유효성 반응은 최장 104 주까지 유지되었다.

PsA 환자에서는 MTX 치료를 병행하는지 여부와 관계없이 1 차 및 핵심 2 차 유효성 평가 변수에 대한 유사한 반응이 관찰되었다. 항-TNF-알파 치료제 미경험 환자군과 항-TNF-알파-IR 환자군을 16 주와 24 주에 비교했을 때 위약 대비 이 약 치료군에서 ACR 20 반응이 유의하게 더 높았으며, 이 때 항-TNF-알파 치료제 미경험 환자군에서 약간 더 높은 반응을 나타냈다. 항-TNF-알파-IR 환자 중 300 mg을 투여 받은 환자들은 위약 투여 환자에 비해 더 높은 ACR20 반응을 보였다 ($p<0.05$). 이전의 항-TNF-알파 노출과 관계없이 PASI75 반응의 개선이 나타났다.

PsA1 임상시험에서 이 약 투여 환자들은 24주에 상당히 개선된 PsA 징후 및 증상을 보였으며 이는 PsA2 임상시험에서 나타난 반응과 비슷한 수준의 반응이었다. 유효성은 104 주까지 유지되었다.

● 방사선 영상 반응

PsA3 임상시험에서는 구조적 손상을 방사선 영상학적으로 평가하고 modified Total Sharp Score (mTSS)와 그 구성 요소, Erosion Score (ES) 및 Joint Space Narrowing Score (JSN)로 표현하였다. 베이스라인, 16 주 및 / 또는 24 주에 손, 손목 및 발의 방사선 영상을 수집하고, 치료 그룹 및 방문 회수에 대해 눈가림이 된 최소 두 명의

판독자가 독립적으로 점수를 매겼다.
이 약 150 mg과 300 mg 치료는 위약 치료에 비해 24 주에 베이스라인 대비 mTSS 변화로 측정한 말초 관절 손상의 진행 속도를 유의하게 억제하였다 (표 2 참조).
무작위 배정 시점에서부터 24주까지 질환이 진행되지 않은 환자의 비율 (베이스라인 대비 mTSS 변화가 0.5이하인 경우로 정의됨)은 이 약 150 mg, 300 mg 투여군 및 위약 투여군에서 각각 79.8%, 88.0% 및 73.6% 이었다. 구조적 손상 억제 효과는 MTX 병용 투여 또는 TNF 상태와 관계없이 관찰되었다.
구조적 손상 역시 PsA1 임상시험에서 평가되었다. 베이스라인, 환자가 이 약 또는 위약을 투여 중이던 이중 눈가림 기간인 24주 및 모든 환자가 공개된 라벨의 이 약을 투여 받고 있었던 52 주에 환자의 손, 손목, 및 발의 방사선 영상을 수집하였다.
베이스라인 대비 24주까지 mTSS 변화를 측정하였을 때, 이 약 150 mg 치료는 위약 치료보다 말초 관절 손상의 진행 비율을 유의하게 억제했다 (표2 참조). 이 약의 투여로 인한 구조적 손상의 억제는 104 주까지 유지되었다.

표 2. PsA3 및 PsA1 임상시험에서 mTSS 점수의 변화

	PsA3			PsA1	
	위약 n=296	150 mg[1] n=213	300 mg[1] n=217	위약 n=179	150 mg[2] n=185
총점 베이스라인 (SD) 24주 차 평균 변화	 15.0 (38.2) 0.5	 13.6 (25.9) 0.17*	 12.9 (23.7) 0.08*	 28.4 (63.5) 0.57	 22.3 (48.0) 0.13*
* p<0.05 명목 기반, 그러나 미-조정 p-value 임 [1]이 약 150 mg 또는 300 mg를 0, 1, 2, 3, 및 4주에 피하투여 후 같은 용량을 매 달 투여 [2]10 mg/kg 용량으로 0, 2, 4주에 피하투여 후, 75 mg 또는 150 mg을 투여					

● 신체 기능 및 건강 관련 삶의 질
PsA2와 PsA3 임상시험에서 이 약 150 mg과 300 mg으로 치료한 환자의 경우 위약으로 치료 한 환자와 비교했을 때, Health Assessment Questionnaire – Disability Index (HAQ-DI)로 24주와 16주에 각각 평가 한 신체 기능 상 개선이 나타났다. 베이스라인 대비 HAQ-DI 점수 차이가 0.3이상 개선된 것으로 정의되는 Minimal Clinically Important Difference (MCID)를 달성한 비율은 150 mg 또는 300 mg 투여 환자군에서 위약 투여군에 비해 16 주 (PsA3: 54.8%, 62.3% vs 35.6%, p<0.0001) 및 24주 (PsA2: 46.0%, 49.0% vs 16.3%, p<0.0001) 에 더 높았으며, PsA2 임상시험에서 이 반응은 104 주까지 유지되었다. PsA1 임상시험에서 이 약 투여 환자는 24 주에 HAQ-DI 및 SF-36 PCS로 평가한 결과와 같이 신체 기능이 크게 향상되었다. 유효성은 52 주까지 유지되었다.
(3) 축성 척추관절염

(3-1) 강직성 척추염

이 약의 안전성과 유효성 평가는 비스테로이드성 소염제 (NSAID), 코르티코스테로이드 또는 항류마티스제 (DMARD) 요법에도 불구하고 Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)가 4 이상인 활동성 강직성 척추염 (AS) 환자를 대상으로 한 세 건의 무작위, 이중 눈가림, 위약 대조 3 상 임상시험에 참여한 816명의 환자에서 이루어졌다. AS1 및 AS2 임상시험에 참여한 환자들은 AS 진단 기간이 평균 2.7 ~ 5.8 년이었다.

이 약 75 mg, 150 mg 및 300mg의 유효성 및 안전성은 정맥투여 또는 피하투여 용량에서 위약과 비교하여 평가되었다. 강직성 척추염 1 임상시험 (AS1 임상시험), 강직성 척추염 2 임상시험 (AS2 임상시험) 및 강직성 척추염3 임상시험 (AS3 임상시험)에서, 이전에 항-TNF-알파 치료제로 치료 받은 후 유효성 부족 또는 내약성 부족으로 치료를 중단한 경우 (항-TNF-알파-IR 환자)는 각각 27.0%, 38.8% 와 23.5%이었다.AS1 임상시험 (MEASURE 1)에서는 371 명의 환자를 평가 하였으며, 이들 중 14.8%와 33.4%는 각각 MTX 또는 설파살라진을 병용 투여 하였다. 환자들은 10 mg/kg을 0, 2 및 4 주에 정맥투여 받고, 이후 이 약 75 mg 또는 150 mg을 매달 피하투여 받도록 무작위 배정되었다. 위약 투여군에 배정되어 16주에 무반응인 환자들을 16주에 이 약 (75 mg 또는 150 mg) 투여군으로 옮겨 매달 같은 용량을 투여 받도록 하였다. 위약 투여군에 배정되어 16주에 반응을 보인 환자들의 경우 24주 차에 이 약 (75 mg 또는 150 mg) 투여군으로 옮겨져서 매달 같은 용량을 투여 받도록 하였다. 일차 유효성 평가 변수는 16주차에 Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS20)의 최소 20% 개선 여부였다.

AS2 임상시험 (MEASURE 2)에서는 219 명의 환자를 평가 하였으며, 그 중 11.9%와 14.2%는 각각 MTX 또는 설파살라진을 병용 투여 하였다. 환자는 이 약75 mg 또는 150 mg을 0, 1, 2, 3, 4 주에 피하투여 받고, 이후 매월 같은 용량을 투여 받도록 무작위 배정되었다. 베이스라인에서 위약으로 무작위 배정되었던 환자들을 16주에 다시 무작위 배정하여 이 약 (75 mg 또는 150 mg)를 매달 피하투여 받도록 하였다. 일차 유효성 평가변수는 16주차에 ASAS 20 였다.

AS3 임상시험 (MEASURE 3)에서는 226명의 환자를 평가 하였으며, 그 중 13.3% 및 23.5%는 MTX 또는 설파살라진을 병용 투여 하였다. 환자는 이 약 10 mg/kg을 0, 2 및 4주에 정맥투여 받고, 이후 이 약 150 mg 또는 300 mg를 매달 피하투여 받도록 무작위 배정되었다. 베이스라인에서 위약으로 무작위 배정되었던 환자들을 16주에 다시 무작위 배정하여 이 약 (150 mg 또는 300 mg)를 매달 피하투여 받도록 하였다. 일차 유효성 평가변수는 16주차에 ASAS 20 이였다. 치료 52주차까지 환자들은 눈가림 상태였고, 156주차까지 연구는 지속되었다.

● 임상 반응

AS2 임상시험에서 이 약 150 mg 치료 시 16 주에 확인된 ASAS20, ASAS40, high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), ASAS 5/6 및 BASDAI 점수가 위약에 비해 더 향상되었다 (표 3 참조).

표3. AS2 임상시험에서 16주차 임상 반응

결과 변수 (위약 대비 p-value)	위약 (n = 74)	150 mg (n = 72)
ASAS20 반응, %	28.4	61.1*
ASAS40 반응, %	10.8	36.1*
*p< 0.001 대비 위약 사전 정의된 계층 구조에 따라 모든 p 값이 테스트의 다양성을 위해 조정되었음. 누락된 이항 (binary) 평가 변수의 경우 미-반응자로 대체함. ASAS: 강직성 척추염 국제 협회 평가 기준		

AS2 임상시험에서 이 약 150 mg의 작용은ASAS20 반응 기준으로 빠르게는 1 주째에 일어났다 (위약보다 우수). ASAS20 반응은 16주에 위약 대비 이 약 150 mg 투여군에서 개선되었으며, 항-TNF-알파 치료 미경험 환자 (68.2% vs 31.1%) 및 항-TNF-알파-IR환자 (50.0% vs 24.1%, p<0.05) 모두에서 각각 개선되었다.

16 주에 나타난 징후와 증상의 반응 수준 (위약 대비 치료약의 차이)은 두 임상시험에 참여한 항-TNF-알파 치료 미경험 환자 및 항-TNF-알파-IR환자 모두 유사하였다.

AS3 임상시험에서 이 약 치료 환자 (150mg 및 300mg)는 개선된 징후 및 증상을 보였고, 1 차 평가변수 (ASAS20)는 16 주차에 용량과 상관없이 위약보다 우월한 유사한 유효성을 보였다. 이 약 300 mg 군의 2차 평가변수에 대한 유효성 반응률은 전반적으로 이 약 150 mg 군보다 일관성 있게 높았다. 눈가림 기간 동안 ASAS20 및 ASAS40 반응은 52 주차에 150 mg는 각각 69.7%, 47.6% 이였고, 300 mg는 각각 74.3%, 57.4% 이였다. ASAS20 및 ASAS40 반응은 156 주 동안 유지되었다 (150mg는 각각 69.5%, 47.6% vs 300mg는 각각 74.8%, 55.6%). ASAS 부분 관해 (ASAS PR) 반응은 16 주차에 150mg는 9.5%, 300mg는 21.1%이였고, 위약 대비 1.3% 이였다. ASAS PR 반응은 52 주차에 150 mg는 18.1% 이고, 300 mg는 24.3 % 이였다. 이러한 반응은 156 주차 (150mg는 15.1 %, 300mg는 27.2 %)까지 유지되었다.

● 신체 기능 및 건강 관련 삶의 질

AS2 임상시험에서 이 약 투여 환자들은 위약 투여 환자에 비해 피로감이 개선되었으며, 이는 16주 차에 Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-Fatigue) 지표, ASQoL로 측정된 건강 관련 삶의 질 (LS 평균 변화: -4.00 대 -1.37, p <0.001) 및 SF-36 Physical Component Summary (SF-36 PCS) (LS 평균 변화: 6.06 vs 1.92, p<0.001)에 따라 건강 관련 삶의 질이 측정되고 보고된 바와 같다. 이러한 개선은 52 주까지 지속되었다.

AS1 임상시험에서 FACIT-Fatigue, SF-36 PCS 및 EQ-5D에 의한 평가와 마찬가지로 이 약 투여 환자에서는 16 주에 위약 투여 환자에 비해 신체 기능의 개선이 보고

되었다. 이러한 신체 기능의 향상은 모두 52 주까지 지속되었다.

(3-2) 비방사선학적 축성 척추관절염

이 약의 안전성과 유효성은 무작위, 이중 눈가림, 위약 대조 3 상 임상시험에 참여한 555명의 ASAS 분류 기준을 충족하고, 천장관절 변화에 대한 방사선학적 증거가 없는 강직성 척추염에 대한 변경된 뉴욕 기준을 충족한, 비방사선학적 활성 축성 척추관절염 환자에서 평가되었다. 참여한 환자는 활성 질환을 가지고 있고, BASDAI 지표가 4 이상이고, 현재 또는 이전에 NSAID 약물 치료를 받았음에도 총 등통증에 대한 VAS(Visual Analogue Scale, 1-100mm을 나타내는 등급)가 40이상이고, CRP 증가를 보이고, 또는 MRI로 천장관절염이 확인되었다.

nr-axSpA 1 임상시험(PREVENT)에서, 9.7%의 환자가 이전에 항-TNF-알파 치료제로 치료 받은 후 유효성 부족 또는 내약성 부족으로 치료를 중단한 경우(항-TNF-알파-IR 환자)였다.Nr-axSpA 1 임상시험에서 평가된 555명의 환자 중 각각 9.9%, 14.8%의 환자가 MTX 또는 설파살라진과 병용투여했다. 이중눈가림 기간동안, 환자들은 위약 또는 이 약을 52주간 투여받았다. 이 약 투여군에 배정된 환자들은 1회 150mg을 0, 1, 2, 3, 4주에 피하투여하고 이후 매달 투여했거나, 또는150mg를 1개월에 한 번 피하 투여했다.

● 임상 반응

Nr-axSpA 1 임상시험에서, 이 약 150mg을 투여받은 환자에서 16주차에 질환 활성도 측정에서 위약과 비교하였을 때 유의한 개선을 보였다.

표4. Nr-axSpA1 임상시험의 16주차에서의 임상 반응

결과(위약 대비 p-값)	위약	이 약 150mg [1]
무작위 배정된, 이전에 TNF로 치료받지 않은 환자의 수	171	164
ASAS 40 반응, %	29.2%	41.5%*
총 무작위배정된 환자의 수	186	185
ASAS 20 반응, %	45.7	56.8%*
*p< 0.05 대비 위약 사전 정의된 계층 구조에 따라 모든 p-값이 테스트의 다양성을 위해 조정되었음. 누락된 이항 (binary) 평가 변수의 경우 미-반응자로 대체함. 1: 0, 1, 2, 3, 4주에 이 약 150mg 피하투여하고 이후 매달 동일용량 투여 ASAS: 강직성 척추염 국제 협회 평가 기준		

Nr-axSpA 1 임상시험에서 이 약 150mg의 작용은 이전에 항-TNF-알파로 치료 받은 적 없는 환자에서 ASAS40기준으로 빠르게는 3주째에 일어났다 (위약 대비 우수). 이 약으로 치료받은 환자에서 위약과 비교되는 반응은 52주까지 지속되었다.

ASAS40 반응도 16주차에 항-TNF-알파-IR 환자에서 향상되었다 (이 약 150mg 28.6% 대비 위약 13.3%). 16주차의 증상과 증후에 대한 반응의 magnitude (위약 대비 치료 차이)는 이전에 항-TNF-알파로 치료받은 적 없는 환자와 항-TNF-알파-IR 환자에서

비슷했다.
이 약 150mg 으로 치료받은 환자들은 16주차에 위약으로 치료받은 환자들에 비해 BASFI로 평가한 신체기능에서 통계적으로 유의한 개선을 보였다 (16주차에 1.75 대비 -1.01, p<0.01). 이 약으로 치료받은 환자들은 16주차에 위약으로 치료받은 환자들에 비해 ASQoL로 측정한 건강 관련 삶의 질 (LS 평균 변화 : 16주차 : -3.45 대비 -1.84, p<0.001) 및 신Physical Component Summary (SF-36 PCS) (LS 평균 변화 : 16주차 : 5.71 대비 2.93, p<0.001)에서 통계적으로 유의한 개선을 보였다. 이러한 개선은 52주까지 지속되었다.
4) 비임상 정보
이 약 또는 마우스 항-마우스 IL-17A 항체를 이용한 조직 교차반응 시험, 안전성 약리 시험, 반복투여 및 생식독성 시험에서 인체에 특별한 위험이 없음을 보였다.
이 약은 사이노몰거스 원숭이 및 인간 IL-17A에 결합하므로 안전성은 사이노몰거스 원숭이에서 시험되었다. 사이노몰거스 원숭이에 최대 13 주간의 피하투여 및 최대 26주간의 정맥투여 후에도 이 약의 바람직하지 못한 효과는 관찰되지 않았다 (약동학, 약력학, 면역원성 및 면역 독성 평가 포함). 13 주간 매주 150 mg/kg 피하투여한 원숭이의 평균 혈청 농도는 가장 높은 임상 용량이 투여된 건선 환자의 예상 평균 혈청 농도보다 48 배 더 높았다.
26 주 정맥투여 독성 시험에서의 사이노몰거스 원숭이의 평균 혈청 농도를 고려할 때, 노출 배수는 훨씬 더 높다. 이 약의 항체는 101 마리 중 1마리에서만 검출되었다. 이 약이 정상 인체 조직에 적용되었을 때 비특이적인 조직 교차 반응은 나타나지 않았다. 이 약의 발암성을 평가하기 위한 동물시험은 수행되지 않았다. 마우스의 수태능 및 초기배 발생시험, 배태자발생 독성시험, 출생 전후 발생 및 모체기능시험에서 마우스 항-마우스 IL-17A 항체의 바람직하지 못한 효과는 관찰되지 않았다. 이 시험에 이용된 고농도 투여량은 IL-17A 억제 및 활성의 최대 유효 투여량을 초과한다.

○ 저장방법 및 사용기간

사용(유효)기간 : 제조일로부터 24개월 저장방법 : 밀봉용기, 차광하여 냉장보관 (2~8℃)

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ (재심사) 6년 잔여

*「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제22조제1항제1호가목

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준 및 시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	2020.10.26	2020.10.27.	-	-	-	-
보완요청 일자	-	-	-	-	-	-
보완접수 일자	-	-	-	-	-	-
최종처리 일자	2021.03.29.	2021.03.16.	-	-	-	-

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식품의약품안전처고시) [별표1] Ⅱ. 자료제출의약품

2) 당해품목 허가변경 1. 새로운 효능·효과, 2. 새로운 용법·용량

| 구분 \ 제출자료 | 자 료 번 호 | | |

[심사자 종합의견]

- 본 신청 건은 축성 척추 관절염 중 기허가된 강직성 척추염 이외에 비방사선학적 축성 척추관절염(nr-axSpA)와 관련한 효능·효과, 용법·용량 및 사용상의 주의사항 내용을 추가하고자 했음.
- 효능·효과 추가와 관련한 핵심 3상 시험 1건을 제출했으며, ASAS40 반응 (국제 척추관절염 평가학회 기준)에 도달한 TNFα 저해제 치료 경험이 없는 환자의 비율을 토대로, 제 16주에 부하 투여가 있는 세쿠키누맙코센틱스(세쿠키누맙) 150 mg 피하투여(s.c.)의 위약 대비 우월성을 입증했음.
  임상시험에 참여한 환자 대부분이 TNFα 저해제 치료 경험이 없는 환자로 기존의 보편적인 치료제 부적절한 반응을 환자를 대상으로 16주째 및 52주째 ASAS40 반응률 분석 시 세쿠키누맙은 위약 대비 우월성을 입증했음. 그 외 다양한 유효성 평가변수 측면에서 세쿠키누맙은 위약 대비 우월성을 입증했으며, 두 가지 세쿠키누맙 요법 모두 (부하 용량 있는 경우와 없는 경우) 효과적이었지만, 부하 용량 없는 세쿠키누맙 150 mg군에 비해 부하 용량 있는 군에서 유효성이 조기에 나타나는 일관된 경향이 관찰되었음. 안전성 프로파일은 이미 연구된 적응증에서 관찰된 것과 유사하였고, 새로운 안전성 신호는 확인되지 않았음.
- TNFα 저해제 치료 경험이 있는 환자(TNF-IR)들은 위약군 대비 16주째 및 52주째 모두에 위약 대비 수치적으로는 개선되었으나 적은 수가 참여하였기(9.7%, 전체 54명) 때문에 이 하위분석 집단에 대한 효능·효과에 대한 입증이 충분히 되었다고 결론내리기 어려움. 따라서 제출한 임상시험에서 이 약의 효과를 통계적으로 입증한 집단은 보편적인 치료(NSAIDs 포함)에 반응이 적절하지 않은(불내성 포함) 환자군임.

[약어 및 정의]

- AIN457 = 세쿠키누맙
- nr-axSpA(Non-radiographic axial spondyloarthritis) : 비방선학적 축성 척추관절염
- AS(Ankylosing Spondylitis) : 강직성 척추염
- TNFα 저해제 : Tumor Necrosis Factorα에 대한 단일클론항체 혹은 TNFα 수용체 융합단백질 의약품 등을 지칭
- MRI+ : 스크리닝에서 천장관절염 양성으로 간주되는 MRI 가 있는 환자

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 면역억제제, 인터루킨 저해제
- 약리작용 기전 : 세쿠키누맙은 염증 촉진 사이토카인(pro-inflammatory cytokine) 인 IL-17A에 선택적으로 결합하여 중화시키는 완전 인간 IgG1/κ 단클론항체임. 세쿠키누맙이 IL-17A에 결합함으로써, IL-17A와 IL-17 수용체 간의 상호작용을 저해함. IL-17 수용체는 각질세포를 포함한 다양한 세포주에서 발현됨. 세쿠키누맙은 염증 촉진 사이토카인, 케모카인 및 조직 손상의 매개인자들의 유리를 저해하고, 자가 면역 및 염증성 질환에 대한 IL-17A 매개 영향을 감소시킴.

1.2. 기원 및 개발경위

- 이 약은 2015.9.24. 판상 건선에 대해 최초 허가 이후 2016.2.23. 건선성 관절염 및 강직성 척추염에 대한 효능·효과를 추가하였음. 이번 신청은 기허가된 강직성 척추염 외에, 비방사선학적 축성 척

추관절염(nr-axSpA)와 관련한 효능·효과, 용법·용량 및 사용상의 주의사항 내용을 추가하고자 했음. 또한 기허가된 '사용상의 주의사항' 중 '11. 적용상의 주의사항'내 동결건조분말 제형인 '코센틱스주사(세쿠키누맙, 유전자재조합)'의 오기(냉동보관 금지) 삭제 신청(기허가 시 제출한 안정성 자료 제출)

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 축성 척추 관절염(axSpA) : 척추 염증과 염증성 요통을 공통 분모로 하는 류마티스 질환군. axSpA 는 가장 흔한 만성 염증성 관절 질환으로, 최근 백인 모집단에서의 유병률은 1-2% 범위로 추정됨.
  만성 요통 (45 세 전에 발생)이 있는 환자는 임상군 또는 영상군 기준을 충족할 경우 국제 척추관절염 평가 학회 (ASAS) 분류 기준에 따라 axSpA 로 분류됨.
- axSpA의 분류는 전통적인 X-선 방사선 영상에서 천장관절염 존재 유무로 구분함. 즉 강직성 척추염(AS)은 X-선 상에 1984년 수정 뉴욕 기준(modified New York criteria) 충족하는 천장관절염의 증거가 있는 반면, 비-방사선적 axSpA (nr-axSpA)은 X-선 상에 천장관절염이 보이지 않지만 자기공명영상 (MRI) 상에서 천장관절염의 증거를 보일 수 있음.
- nr-axSpA

- 임상시험 및 레지스트리 데이터에서 nr-axSpA 환자는 질병 활성, 통증 및 건강-관련 삶의 질 손상의 수준이 AS 환자와 유사함. AS 및 nraxSpA 환자는 질병 파라미터와 종양괴사인자 (TNF) 길항제 치료에 대한 반응률이 유사하며, 이는 axSpA 가 뚜렷한 단계가 있는 질환이라는 개념을 지지함. 2년 동안 nr-axSpA 환자의 약 12%에서 nr-axSpA 에서 AS 로의 진행이 관찰되었으나 nr-axSpA 환자의 10-15%에서는 방사선적 천장관절염으로 발전하지 않는 것으로 추정됨.

- 치료제

- 비스테로이드성 소염제 (NSAIDs)는 모든 axSpA 환자에 대한 1 차 요법으로 간주됨.
- Methotrexate 및 sulfasalazine 과 같은 전통적인 질병-조절 항류마티스 약물 (DMARDs)은 axSpA 치료에서 효과적이지 않음.
- TNFα 저해제는 NSAIDs 에도 불구하고 활성 질병이 지속되는 AS 환자에 대해 승인된 요법임.
  현재 국내에 신청한 효능·효과와 유사한 내용으로 허가된 유전자재조합의약품은 TNFα 저해제인 엔브렐(에타너셉트), 휴미라주(아달리무맙), 심퍼니(골리무맙)가 있음.

- 세쿠키누맙 (AIN457)

- human IL-17A 에 결합하여 이 사이토카인의 생체활성을 중화시킴. IL- 17A 는 새로 정의된 염증성 T 세포 아형 (Th17)의 중추적 사이토카인으로, 일부 동물 모델에서 몇몇 자가면역 및 염증 과정에서 중추적인 역할을 하는 것으로 보임. IL-17A 는 주로 memory CD4+ 및 CD8+ T 림프구에 의해 생성되며, 면역 매개 염증성 질환의 주요 염증유발 사이토카인의 하나로 인식되고 있음.
- 척추관절염에서 Th17 세포가 염증 침윤에서 잠재적인 역할을 한다고 가정하면, nr-axSpA, 그리고 axSpA의 특성인 그에 따른 장기간에 걸친 축성 관절의 구조적 변형과 같은 초기 질병 단계에서의 염증 활성은 IL-17 길항작용을 통해 조절하여 치료할 수 있을 것으로 예상할 수 있음.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 면역 관련 IL-17A의 신호전달 억제로 인한 감염, 호중구 감소증, 염증성 장질환의 발생 등이 주요 안전성 정보로 알려져 있음.

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 국내 임상시험 승인

승인일자	제목
2017.08.07.	(CAIN457H2315) 활성 비방사선학적 축형 척추 관절염 (nr-axSpA) 환자들을 대상으로 최대 2년까지의 안전성, 내약성 및 유효성을 평가한 후 추가로 최대 2년 동안 150 mg 또는 300 mg으로 무작위 용량 증가시킨 선택적 기간을 가지는 세쿠키누맙 150 mg에 대한 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 다기관 연구
2020.03.24.	(CAIN457P12301)활동성 강직성 척추염 또는 비방사선적 축성 척추관절염이 있는 시험 대상자에서 정맥 내 세쿠키누맙 의 유효성을 제 16 주에 위약과 비교하고, 제 52 주까지 안전성 및 내약성을 평가하기 위한 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 평행군, 제 Ⅲ 상 다기관 임상시험

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

- 해당사항 없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당사항 없음

4. 독성에 관한 자료

- 해당 사항 없음
- 기 허가된 강직성 척추염과 유사 분류에 포함된 적응증 추가로서 별도의 독성시험자료 요구되지 않음. 기 제출된 자료로 갈음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당 사항 없음
- 기 허가된 강직성 척추염과 유사 분류에 포함된 적응증 추가로서 별도 자료 요구되지 않음.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- EMA에 동일한 자료를 제출했음을 입증하는 자료제출증명서 (ToC) 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 핵심임상시험 3상 1건(CAIN457H2315)

6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험

- 해당사항 없음

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

- 해당사항 없음

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- 핵심시험 1건

단계	임상시험 (번호)	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	기본요법	평가항목	결과
3	CAIN457 H2315	무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 다기관 연구	활성 비방사선학적 축성 척추 관절염 (nr-axSpA) 환자	- 위약 - 세쿠키누맙 150mg SC (부하투여 있는 군)_ 제0주, 제1주, 제2주, 제3주 투여 후 제4주부터 매4주 간격 피하 투여 또는 (부하투여 없는 군) - 제0주, 제1주, 제2주, 제3주 위약 투여 후 제4주부터 매4주 간격 세쿠키누맙 150mg 피하 투여	핵심단계 (최대 제104주) 연장단계 (제104주~ 제204주)	MTX, 엽산, sulfasalazine, NSAIDs 등 안정용량	ASAS40 반응율 등	ASAS40 반응에 도달한 TNFα저해제 치료 경험이 없는 환자의 비율을 토대로, 제 16 주, 제52주 모두 부하 투여가 있는 세쿠키누맙 150 mg s.c.의 위약 대비 우월성을 입증

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

(CAIN457H2315) 활성 비방사선학적 축형 척추 관절염 (nr-axSpA) 환자들을 대상으로 최대 2년까지의 안전성, 내약성 및 유효성을 평가한 후 추가로 최대 2년 동안 150 mg 또는 300 mg으로 무작위 용량 증가시킨 선택적 기간을 가지는 세쿠키누맙 150 mg에 대한 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 다기관 연구 : 52주차 Cutoff data(2019.7.1.) 데이터베이스 잠금 이후 중간보고서

분석안	A	B
	EU 및 기타 비-미국 (USA) 지역	USA
1차 목표	ASAS40 반응 (국제 척추관절염 평가 학회 기준)에 도달한 TNF α 저해제 치료 경험이 없는 환자의 비율을 토대로, 제 16 주에 부하 투여가 있는 세쿠키누맙 150 mg s.c.의 위약 대비 우월성을 입증.	ASAS40 반응 (국제 척추관절염 평가 학회 기준)에 도달한 TNF α 저해제 치료 경험이 없는 환자의 비율을 토대로, 제 52 주에 부하 투여가 없는 세쿠키누맙150 mg s.c.의 위약 대비 우월성을 입증.
2차 목표	1. ASAS40 반응에 도달한 모든 환자의 비율을 토대로, 제 16 주에 부하 투여가 있거나없는 세쿠키누맙 150 mg s.c.의 유효성이 위약보다 우월함을 입증 2. ASAS40 반응에 도달한 TNF α 저해제 치료 경험이 없는 환자의 비율을 토대로, 제 16 주에 부하 투여가 없는 세쿠키누맙 150 mg s.c.의 유효성이 위약보다 우월함을 입증 3. ASAS 5/6 반응 기준을 충족하는 환자의 비율을 토대로, 제 16 주에 부하 투여가 있거나 없는 세쿠키누맙 150 mg s.c.의 유효성이 위약보다 우월함을 입증 4. 총 Bath 강직성 척추염 질병 활성 지수 (BASDAI)의 베이스라인 대비 변화를 토대로, 제16주에 부하 투여가 있거나 없는 세쿠키누맙 150 mg s.c.의 유효성이 위약보다 우월함을 입증 5. BASDAI 50 에 도달한 환자의 비율을 토대로, 제16주에 부하 투여가 있거나 없는세쿠키누맙 150 mg s.c.의 유효성이 위약보다 우월함을 입증 6. 고감도 C-반응성 단백 (hsCRP)의 베이스라인 대비 변화를 토대로, 제 16 주에 부하 투여가 있거나 없는 세쿠키누맙 150 mg s.c.의 유효성이 위약보다 우월함을 입증 7. 총 Bath 강직성 척추염 기능 지수 (BASFI)의 베이스라인 대비 변화를 토대로, 제 16 주에 부하 투여가 있거나 없는 세쿠키누맙 150 mg s.c.의 유효성이 위약보다 우월함을 입증 8. MRI 상의 SI 관절 부종의 스크리닝 대비 변화를 토대로, 제 16 주에 부하 투여가 있거나 없는 세쿠키누맙 150 mg s.c.의 유효성이 위약보다 우월함을 입증 9. ASAS20 반응에 도달한 시험대상자의 비율을	1. ASAS40 반응에 도달한 모든 환자의 비율을 토대로, 제 52 주에 부하 투여가 있거나 없는 세쿠키누맙 150 mg s.c.의 유효성이 위약보다 우월함을 입증 2. ASAS40 반응에 도달한 TNF α 저해제치료 경험이 없는 환자의 비율을 토대로, 제 52 주에 부하 투여가 있는 세쿠키누맙150 mg s.c.의 유효성이 위약보다 우월함을 입증 3. ASAS40 반응에 도달한 시험대상자의 비율을 토대로, 제 16 주에 부하 투여가 있거나 없는 세쿠키누맙 150 mg s.c.의 유효성이 위약보다 우월함을 입증 4. 총 Bath 강직성 척추염 질병 활성 지수 (BASDAI)의 베이스라인 대비 변화를 토대로, 제16주에 부하 투여가 있거나 없는 세쿠키누맙 150 mg s.c.의 유효성이 위약보다 우월함을 입증 5. BASDAI 50 에 도달한 환자의 비율을 토대로, 제 16 주에 부하 투여가 있거나 없는 세쿠키누맙 150 mg s.c.의 유효성이 위약보다 우월함을 입증 6. BASDAI 50 에 도달한 환자의 비율을 토대로, 제 52 주에 부하 투여가 있거나 없는 세쿠키누맙 150 mg s.c.의 유효성이 위약보다 우월함을 입증 7. 고감도 C-반응성 단백 (hsCRP)의 베이스라인 대비 변화를 토대로, 제 16 주에 부하 투여가 있거나 없는 세쿠키누맙 150 mg s.c.의 유효성이 위약보다 우월함을 입증 8. 단축형-36 신체적 구성요소 요약 (SF-36 PCS)의 베이스라인 대비 변화를 토대로, 제 16 주에 부하 투여가 있거나 없는 세쿠키누맙 150 mg s.c.의 유효성이 위약보다 우월함을 입증 9. 강직성 척추염 삶의 질 (ASQoL) 점수의 베이스라인 대비 변화를 토대로, 제 16 주에 부하

	토대로, 제 16 주에 부하 투여가 있거나 없는 세쿠키누맙 150 mg s.c.의 유효성이 위약보다 우월함을 입증 10. 단축형-36 신체적 구성요소 요약 (SF-36 PCS)의 베이스라인 대비 변화를 토대로, 제 16 주에 부하 투여가 있거나 없는 세쿠키누맙 150 mg s.c.의 유효성이 위약보다 우월함을 입증 11. 강직성 척추염 삶의 질 (ASQoL) 점수의 베이스라인 대비 변화를 토대로, 제 16 주에 부하 투여가 있거나 없는 세쿠키누맙 150 mg s.c.의 유효성이 위약보다 우월함을 입증 12. ASAS 부분 관해에 도달한 환자의 비율을 토대로, 제 16 주에 부하 투여가 있거나 없는 세쿠키누맙 150 mg s.c.의 유효성이 위약보다 우월함을 입증 13. 세쿠키누맙 의 전반적인 안전성 및 내약성	투여가 있거나 없는 세쿠키누맙 150 mg s.c.의 유효성이 위약보다 우월함을 입증 10. ASAS 5/6 반응 기준을 충족하는 환자의 비율을 토대로, 제 16 주에 부하 투여가 있거나 없는 세쿠키누맙 150 mg s.c.의 유효성이 위약보다 우월함을 입증 11. ASAS20 반응에 도달한 시험대상자의 비율을 토대로, 제 16 주에 부하 투여가 있거나 없는 세쿠키누맙 150 mg s.c.의 유효성이 위약보다 우월함을 입증 12. 총 Bath 강직성 척추염 기능 지수 (BASFI)의 베이스라인 대비 변화를 토대로, 제 16 주에 부하 투여가 있거나 없는 세쿠키누맙 150 mg s.c.의 유효성이 위약보다 우월함을 입증 13. MRI 상의 SI 관절 부종의 스크리닝 대비 변화를 토대로, 제 16 주에 부하 투여가 있거나 없는 세쿠키누맙 150 mg s.c.의 유효성이 위약보다 우월함을 입증 14. ASDAS < 1.3 으로 정의한 강직성 척추염 질병 활성 점수 (ASDAS)-C-반응성 단백 (CRP) 비활성 질환에 도달한 환자의 비율을 토대로, 제 52 주에 부하 투여가 있거나 없는 세쿠키누맙 150 mg s.c.의 유효성이 위약보다 우월함을 입증 15. MRI 상의 SI 관절 부종의 스크리닝 대비 변화를 토대로, 제 52 주에 부하 투여가 있거나 없는 세쿠키누맙 150 mg s.c.의 유효성이 위약보다 우월함을 입증 16. 강직성 척추염 삶의 질 (ASQoL) 점수의 베이스라인 대비 변화를 토대로, 제 52 주에 부하 투여가 있거나 없는 세쿠키누맙 150 mg s.c.의 유효성이 위약보다 우월함을 입증 17. 세쿠키누맙 의 전반적인 안전성 및 내약성

● 목적

- nr-axSpA 환자에서 제 16 주와 제 52 주에 부하 투여의 여부에 따른 2 가지 상이한 세쿠키누맙 요법의 임상 유효성, 안전성 및 내약성을 위약과 비교하여 입증
- 제52주에 MRI로 확인된 구조적 변형의 1년 진행 평가
- 세쿠키누맙 의 장기 유효성, 안전성 및 내약성을 관찰하고, 제 104 주까지의 MRI 및 X-선 결과를 토대로 방사선적 진행과 염증 및 구조적 진행 간의 상관관계를 조사

(1차) ASAS40 반응을 달성한 환자의 비율에 근거하여 TNFα 저해제를 투여 받은 적이 없는 활성 nr-axSpA 환자들에서 52주차의 세쿠키누맙 150 mg s.c. (부하 용량 없음)가 위약보다 우수함을 입증

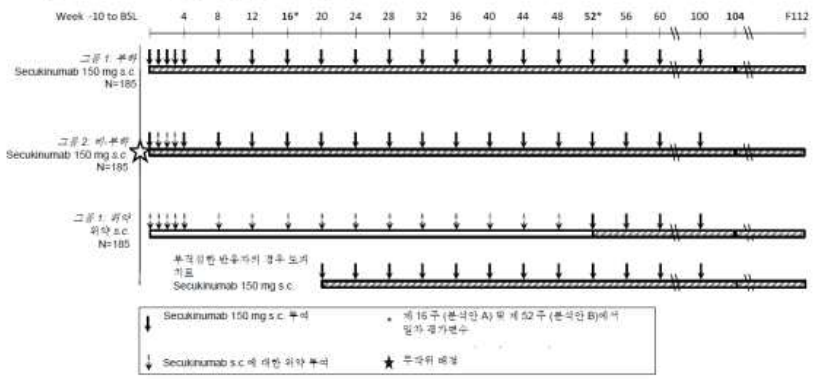
• 적응증 및 시험대상자 수

: 비방사선학적 축성 척추 관절염 환자 555명 등록(TNF-IR 환자를 약20%이하로 등록 계획)

• 설계

- 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 다기관 연구
- 세쿠키누맙 투여군은 부하용량 있는 150mg vs. 부하용량 없이 150mg 기반 집단의 객관정 염증 징후 평가
- 치료기간 : 핵심단계(최대 104주차), 연장단계(104주차부터 208주차)

그림 3-1 임상시험 설계 핵심기



• 용법・용량 : 피하투여 (S.C)

- 그룹1(부하용량 있는 세쿠키누맙 150mg)

: 제0주, 제1주, 제2주, 제3주차에 150mg SC(150mg/ml PFS) 투여 후 제4주차에 시작하여 매4주마다 투여

- 그룹2(부하용량 없는 세쿠키누맙 150mg)

: 제0주, 제1주, 제2주, 제3주차에 위약 투여 후 제4주차에 시작하여 매4주마다 투여

- 그룹3 (위약)

: 제0주, 제1주, 제2주, 제3주차에 위약 투여 후 제4주차에 시작하여 매4주마다 투여

* 허용되는 치료 조절 및 도피 치료(제16주 평가 완료 이후 가능)

◦ 배경약물(MTX, 엽산, sulfasalazine, NSAIDs 등) 조정(제16주부터)

: 질병 활성 수준으로 증량 필요 시 제16주부터 NSAID 및 DMARD같은 기본약물 조절 또는 추가 가능

◦ 부적절한 반응자(반복적으로 (예: 2 회 이상의 연속방문에서) BASDAI ≥ 20% 또는 ≥ 1 단위 (0 - 10 척도)의 임상적으로 의미 있는 개선 (Pavy et al. 2005)에 도달하지 못하는 경우
도피 치료 참여 가능(제20주부터)

: 질병 활성에 대한 시험자 및/또는 환자의 임상적 판단을 토대로 반복적으로 (예: 2 회 이상의 연속방문) 부적절한 반응자로 간주되는 모든 환자는 제 20 주부터 요구되는 휴약기(TNF α 저해제를 도피치료로 선택시 12주)를 준수한 후에 세쿠키누맙 150 mg s.c.를 투여 받거나 표준 치료로 전환할 수 있음, 제28주부터 표준치료로 생물의약품 투여 가능

• 평가변수

- (1차) TNF α 저해제를 투여 받은 적이 없는 환자들에서 제16주차 및 제52주차에 알아본 ASAS40 기준에 따른 치료 반응(상세 내용은 위의 지역에 따른 A, B 분석안 표 참조)
24주차 DBL에 FAS2에 (24주차 데이터 컷오프 일자에서 최소 379일 전에 등록되었던 환자들로 구성된 그룹)근거하여, 그리고 52주차 DBL에 FAS에 근거하여 일차 변수를 분석

• 결과

(인구학적 특성)

- 베이스라인 인구 통계학 및 질환 특징능 투여군간 균형을 이루었음.
- 환자의 대다수가 TNF α 저해제 투여 경험이 없었음(90.3%).
  환자 중 9.7%(54명)가 부적절한 반응이나 불내성을 보이며 이전에 한 가지의 TNF α 저해제를 투여 받은 적이 있었음. 대부분의 환자(세쿠키누맙 부하군 98.8%, 비-부하군 99.5%, 위약군 100%)가 이전에 NSAID 치료를 받았고, 이 중 대부분은 이전에 한가지 이상의 NSAID 치료에 대해 1차 및 2차 효과 부족, 내약성 부족을 보였음.

(유효성)

▲ FAS2에 기반한 중간 분석(W24 DBL)의 1차 목적을 만족. 최종 결과(W52 DBL)에서도 치료 효과는 유지되었음. 세쿠키누맙 150mg 비-부하군은 W52에 TNF α 저해제naive 환자들에서 ASAS40 반응율에 대해 위약 대비 여전히 우월한 효과를 보였음(19.9% vs. 39.8%, p<0.001).

▲ 2차 평가변수들은 순차 검증을 통해 평가되었으며, H29 가설까지 만족하였음. W52 ASDAS-CRP 불활성에 대한 위약 vs. 세쿠키누맙 150mg 부하군 비교시, 통계적으로 유의한 차이를 입증하지 못했음(adjusted p-value 0.0577).

▲ 모든 유효성 평가변수에 대해 무작위배정 시의 층화인자 전부에서 위약 대비 세쿠키누맙은 더 효과적이었고, 스크리닝 시 CRP+MRI+인 하위집단에서 가장 효과 차이가 크게 보였음. 이전 TNF α 저해제 사용 여부와 상관없이 세쿠키누맙은 W52까지 위약 대비 더 나은 경향의 효과를 보였음.

- (1차 평가변수)

① (Plan A) 제16주째 TNF α 저해제 투여 경험이 없는 환자들에서 ASAS40 반응율

- 세쿠키누맙 150mg 부하용량 투여군은 위약군에 비해 우월한 ASAS40 반응 달성률을 보였으며, 비-부하군과의 통계적 차이는 없었음. 세쿠키누맙 비-부하군이 제16주째 ASAS40 반응율 달성은 부하 투여군보다 약간 높으나, 52주째는 약간 낮고, 두 요법간 통계적으로 유의한 차이는 확인되지 않았음.

	위약 (n=171)	**세쿠키누맙 150mg -부하 (n=164)**	세쿠키누맙 150mg 비-부하 (n=166)
week 16	29.2%	**41.5%**	42.2%
	위약과의 차이(p-value)	**0.0197**	0.0146
	비-부하군과의 차이(p-value)	**0.9165**	

② (Plan B) 제52주째 TNF α 저해제 투여 경험이 없는 환자들에서 ASAS40 반응율

- 세쿠키누맙 150mg 비-부하 투여군은 위약군에 비해 우월한 ASAS40 반응 달성률을 보였으며, 부하군과의 통계적 차이는 없었음.

* 전체 환자 대상으로 한 52주째 ASAS40 반응률도 1차 평가변수와 마찬가지로 위약 대비 통계적으로 우월함.

- (2차 평가변수) 순차적 계층 테스트 통해, 1차 가설(1차 목적; 가설 H1)~ 2차 가설(31가지 항목 : H32) 평가한 결과, H29까지의 (그리고 이를 포함하는) 이차 계층적 평가변수는 충족.
  계층에서 통계적 유의성에 도달하지 못한 첫 번째 가설은 52주차에 ASDAS- CRP 불활성 질환을 부하 용량 있는 세쿠키누맙 150 mg과 위약 (H30) 간에 비교한 것으로서 이 때 조정된 p값은 0.0577이였음.

- 모든 유효성 평가변수에 대한 무작위 배정 계층 전반에서 세쿠키누맙의 유효성이 더 컸지만, 스크리닝 시점에 CRP+ 및 MRI+였던 환자들에서 최저 위약 비율과 함께 최고 효능이 관찰
- 이전의 TNF α 저해제 사용과 상관 없이 52주차까지 유효성 평가 변수에 대해 위약보다 세쿠키누맙에서 더 나은 경향이 보고되었음.
- 두 가지 세쿠키누맙 요법 모두 (부하 용량 있는 경우와 없는 경우) 효과적이었지만, 부하 용량 없는 세쿠키누맙 150 mg군에 비해 부하 용량 있는 군에서 유효성이 조기에 나타나는 일관된 경향이 관찰
- 하위군 분석(무작위배정 시의 층화(CRP 및 MRI 결과 관련 염증의 객관적 증거 여부, 이전 TNF α 저해제 사용 여부)

: 스크리닝 시 CRP+/MRI+인 환자들이 위약 대비 세쿠키누맙 효과가 가장 컸음.

: 이전 TNF α 저해제 사용여부와 상관없이, 위약군보다 세쿠키누맙 투여군의 반응율이 높았음. 단, TNF α 저해제 사용한 적 있는 환자군에서는 수치적으로는 높으나 환자수가 적어 통계적 유의성을 보이지는 못했음.

• TNF α 저해제- naive vs. TNF α 저해제-IR 유효성 비교 (W16, 위약 vs. AIN457 150 mg 부하군)
16주째 ASAS40 반응률을 포함하여 다수의 평가변수에서 TNF α 저해제 투여 경험 여부와 상관없이 세쿠키누맙의 유효성은 유사하게 위약 대비 좋았으나, 통계적 유의성은 대상자 수가 적어 만족하지 못했음.

❍ 분석 계획 A(16주차 계층 분석)에 따른 분석 결과도 1차 및 2차 평가 변수 모두 충족했음.
- 1차 유효성 평가: ASAS40 반응 (국제 척추관절염 평가 학회 기준)에 도달한 TNF α 저해제 치료 경험이 없는 환자의 비율을 토대로, 제 16 주에 부하 투여가 있는 세쿠키누맙 150 mg s.c.의 위약 대비 우월성을 입증.
세쿠키누맙 150 mg 부하용량 투여군은 16 주차 TNF α 저해제-알파 치료 경험이 없는 환자의 위약군보다 유의하게 높은 ASAS40 반응률 (41.5% vs. 29.2%, p=0.0197)을 달성함.

◦ 위약 : 150mg 부하 : 150mg 비-부하 = 29.2% : 41.5% (p=0.0197) : 42.2%(p=0.0146)
ASAS40 반응률은 세쿠키누맙 150 mg 부하용량 투여와 부하용량 투여없음군 간에 유사했음(41.5% vs. 42.2%, p=0.9165).

- 모든 계층적 1차 및 2차 평가변수들은 16주차에 충족함.

: 16 주차 세쿠키누맙 두 군 모두 (부하용량 투여 및 투여없음)는 모든 환자에서 2 차 변수인 ASAS40 반응, ASAS 5/6 반응, BASDAI50 반응, ASAS20 반응, 그리고 ASAS 부분 관해에 대해 더 높은 반응률을 나타냈음.

: 또한 BASDAI, hsCRP, BASFI, MRI 상 SI-관절 부종, SF-36 PCS, 그리고 ASQoL의 베이스라인에서부터 개선이 위약군에 비교해 유의하게 크게 나타났음.

: 모든 변수에 대해 반응 발현은 1 주 정도로 빠른 시간에 위약과 비교해 더 큰 차이를 나타내고 16주까지 지속되어, 세쿠키누맙의 약물 반응은 위약에 비해 신속했고 16주까지 지속적인 것을 알 수 있었음.

: 세쿠키누맙 150 mg 부하용량군에 대한 활성 발현이 더 빠른 경향이 관찰됨.

(약동학)

▲ W16에 두 가지 세쿠키누맙 투여군의 trough 혈청 농도는 유사하였고, W52에는 항정상태에서 더 유사하였음. 처음 위약군에 배정되었다가 나중에 세쿠키누맙으로 스위치한 환자들도 W52에는 유사한 혈청 농도를 보였음.

- 세쿠키누맙 투여군 혈청 농도는 초기에는 부하용량 영향으로 부하군에서 비-부하군에 비해 5배 정

도 높았으나 W52에는 두 투여군이 유사하였음.
위약→세쿠키누맙으로 스위치한 군은 W52에는 다른 세쿠키누맙 투여군들과 유사한 수준이 되었음.

(안전성)

▲ 세쿠키누맙 투여군에서의 안전성 프로파일은 새롭거나 예상하지 못한 안전성 신호는 없었으며, 건선, 건선성 관절염, 강직성 척추염에서 관찰되었던 안전성 자료와 비교하여 전반적으로 유사하였음.

- 위약군과 세쿠키누맙군의 안전성 자료 비교는 도피 치료(escape medication) 시작 시점인 W20까지의 기간 동안에 이루어졌음. 이후에는 위약군 환자들이 공개라벨 세쿠키누맙 또는 SoC 투여로 스위치하여 위약 투여 환자수가 감소.
- W20까지 보고된 AE 대부분 경증 또는 중등도였음. 중증의 AE는 투여군에서 유사한 빈도로 보고됨.
  세쿠키누맙 150mg 부하 : 세쿠키누맙 150mg 비-부하 : 위약 = 2.2%(4명) : 3.3%(6명) : 1.6%(3명)
  세쿠키누맙에서 보고된 중증의 AE(빈도는 0.3%(1명)~0.5%(2명)로 낮음)는 고중성지질혈증, 등 통증, 설사, 약물 불내성, 고콜테스테롤혈증, 고혈당, 저나트륨혈증, 추간판 장애, 두통, 골수병증, 좌골수증, 코막힘, 수면 무호흡증후군이었음. 위약군에서는 심근경색, 설사, 발열, 치주염, 치아 감염이 각 0.5%(1명) 이였음.
  약물과의 관련성이 있을 가능성이 있는 AE는 위약군 보다 세쿠키누맙 투여군들이 더 높았음(23.8%: 14.0%, 주로 비인두염에서 차이)
- 전체 시험기간 보고된 TEAE도 대부분 경증 또는 중등도였음. 중증의 사례는 위약군보다 세쿠키누맙군 통합군이 높았고(6.3% vs. 1.6%), 세쿠키누맙 부하군 vs. 비-부하군끼리는 유사함(8.1% vs 8.2%).
  세쿠키누맙 부하군이 비-부하군에 비해 약물과의 관련성이 있을 가능성 있는 AE의 발생률이 더 컸음(26.5% vs. 21.2%, 비인두염, 상기도감염, 뇨로 감염 등에서 차이)
- 전체 기간 동안 사망은 없었음. 위약군 대비 세쿠키누맙군에서 더 많이 발생한 치명적인 SAE도 없었음. MACE event는 세쿠키누맙 투여군에서는 관찰되지 않았음. 7건의 IBD 사례 보고되었으며(CD 5건, UC 2건), 3건이 SAE였고, 투여중단으로 이어졌음. IBD 사례 중 2건은 IBD 이력이 있었던 환자에서 발생함.
- W20까지 및 전체 기간 중 발생한 새롭거나 악화 상태의 실험실 결과는 대부분 1등급 또는 2등급이였음.
- 최소 52 주 까지 치료를 받았던 총 555 명의 환자들에 대한 전체 치료기간에서의 안전성 프로파일 분석 시, 다른 적응증에서 확립된 안전성 프로파일을 재확인했고, 새로운 안전성 실마리 정보는 확인되지 않았음.

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

- 해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

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

- 해당사항 없음

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

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- nr-axSpA 환자를 대상으로 한 3상 시험(CAIN457H2315)에서 세쿠키누맙을 제0, 1, 2, 3. 4주째 투여 후 이후 매4주 간격으로 피하투여하였을 때 1차 평가변수들 Plan A와 Plan B 모두 세쿠키누맙의 우월성을 입증하였음. [TNFα 저해제 치료경험이 없는 환자 중 (Plan A에 따르는) 부하투여가 있는 세쿠키누맙 투여군의 제16주째 ASAS40 반응율뿐만 아니라, (Plan B를 따르는) 부하 투여가 없는 세쿠키누맙 투여군의 제52주째 ASAS40 반응율은 모두 위약군 대비 우월하였고, 추가 유효성 평가변수 분석 시에도 세쿠키누맙 투여군은 52주째까지 치료 효과를 유지하였음.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 최소 52 주 까지 치료를 받았던 총 555 명의 환자들에 대한 전체 치료기간에서의 안전성 프로파일 분석 시, 다른 적응증에서 확립된 안전성 프로파일을 재확인했고, 새로운 안전성 실마리 정보는 확인되지 않았음.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- nr-axSpA 환자에 대하여 평가한 임상시험 결과 위약 대비 이 약의 임상적 유익성을 적절하게 입증하였음. (종합의견 참고)

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 (신청 효능·효과 : 2020.6.16. 허가)
- 유럽 (신청 효능·효과 : 2020.4.28. 허가)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 방사선학적으로 확인되지 않은 축성 관절염을 적응증으로 허가를 득한 엔브렐주, 휴미라주, 심퍼니주와의 국내 허가 현황 비교자료 제출