의약품 품목허가 보고서

접수일자		2021.08.31.	접수번호	20210209885
신청구분		신약(□ 최초, ■ 변경)		
신 청 인 (회사명)		한국릴리(유)		
제 품 명		탈츠오토인젝터주(익세키주맙,유전자재조합)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		익세키주맙		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		1 오토인젝터(1 밀리리터) 중 익세키주맙 80 밀리그램		
신청 사항	효능효과	비-방사선성 축방향 척추관절염		
	용법용량	비-방사선성 축방향 척추관절염 : 이 약은 80mg씩 4주마다 한 번씩 피하투여한다.		
최종 허가 사항	허가일자	2021.11.29.		
	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		유럽(EMA) : 2016.04.25. 최초허가(nr-axSpA 추가 2020.06.02. 변경허가) 미국(FDA) : 2016.03.22. 최초허가(nr-axSpA 추가 2020.05.29. 변경허가)		
허가부서		첨단제품허가담당관	허가담당자	박지혜 심사관, 남주선 연구관, 정현철 과장
심사부서		유전자재조합의약품과	심사담당자	(안유) 김지원(최민정) 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

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 4) 비-방사선성 축방향 척추관절염 : 비스테로이드성 항염증 약물(NSAIDs)에 대한 반응이 적절하지 않고 상승된 CRP 수치 및/또는 MRI상 객관적인 염증의 징후를 보이는 활동성 비-방사선성 축방향 척추관절염 환자의 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 한 번씩 피하투여한다. 다만, TNF 저해제에 반응이 적절하지 않거나 내약성이 없는 환자의 경우, 제0주에 160mg (80mg씩 2회 주사), 그 이후에는 80mg을 4주마다 한 번씩 피하투여할 수 있다.

4) 비-방사선성 축방향 척추관절염 : 이 약은 80mg씩 4주마다 한 번씩 피하투여한다.

○ 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).

표 1. 임상 시험 및 시판 후 조사에서 발생한 약물이상반응

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

[a] 특정 약물이상반응 내용 참조

2) 임상시험에서의 경험

① 성인 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%(시험대상

자-추적조사년 당 0.06) 및 위약을 투여 받은 시험대상자의 2%(시험대상자-추적조사년 당 0.06)에서 중대한 이상반응이 보고되었다.

② 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 성인 건선성 관절염 환자에서 관찰된 안전성 프로파일은 인플루엔자(1.3%) 및 결막염(1.3%)을 제외하고 판상 건선 환자에서 관찰된 안전성 프로파일과 일관되게 나타났다.

③ 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 성인 판상 건선 환자에서 관찰된 안전성 프로파일과 일관되게 나타났다.
강직성 척추염이 있는 성인환자를 대상으로 한 임상시험에서 16주간의 위약 대조 기간 중 악화를 포함한 크론병 및 궤양성 대장염은 이 약 80mg Q4W 군에서 각각 2명(1.0%) 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 이상사례가 발생하였다.

④ 비-방사선성 축방향 척추관절염
이 약은 비-방사선성 축방향 척추관절염 환자를 대상으로 위약 대조 시험에서 연구되었다. 총 303명의 환자가 연구되었다(198명이 이 약을 투여 받았고 105명이 위약을 투여 받았다.) 이 시험에서 총 96명의 환자가 제 0 주에 이 약 80mg 또는 160mg을 투여 받은 후 4주마다(Q4W) 80mg을 투여 받았다. 전반적으로, 이 약 80mg을 제 16주까지 Q4W로 치료받은 비-방사선성 축방향 척추관절염 환자에서 관찰된 안전성 프로파일은 이 약에 대한 다른 적응증에서의 이전 경험과 일관되게 나타났다.

⑤ 특정 약물이상반응
가) 주사 부위 반응
가장 빈번한 주사 부위 반응은 홍반 및 통증이었다. 대부분의 주사 부위 반응이 경

도 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) 염증성 장질환

판상 건선이 있는 성인을 시험대상자로 한 임상 시험에서 12주간의 위약 대조 기간 중, 악화를 포함하여 크론병 및 궤양성 대장염이 이 약 80mg Q2W 군(크론병 0.1%, 궤양성 대장염 0.2%)에서 위약군(0%)에 비해 더 높은 빈도로 발생하였다.

라) 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.
마) 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) 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 성인 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 성인 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.
④ 비-방사선성 축방향 척추관절염 집단
최대 52주 동안 4주마다 이 약 80mg으로 치료를 받은 환자의 경우(nr-axSpA1), 8.9%에서 항-약물 항체가 발생하였으며, 이들은 모두 낮은 역가를 나타내었다. 중화

항체를 가진 환자는 없었다.
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. 성인 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, 강직성 척추염 환자 및 비-방사선성 축방향 척추관절염 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(Inflammatory Bowel Disease, IBD)

이 약을 투여 받은 환자들은 염증성 장질환의 위험이 증가할 수 있다. 임상시험들에서, 악화를 포함하여 크론병 및 궤양성 대장염은 이 약 투여군에서 위약군에 비해 더 높은 빈도로 발생하였다. 이 약 투여 기간 중 염증성 장질환의 발현 또는 악화에 대해 모니터링하고, IBD가 발생하는 경우, 이 약을 중단하고 적절한 의학적 관리를 시작해야 한다.

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].

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 검출

되었다. 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 성인 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 염증 유발 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, 강직성 척추염 및 비-방사선성 축방향 척추관절염 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(C_{max}) 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
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 및 비-방사선성 축방향 척추관절염 환자에서 익세키주맙 청소율은 코르티코스테로이드, NSAIDs 또는 다른 DMARDs(설파살라진 및 메토트렉세이트)의 병용 투여에 영향을 받지 않았다.

가) 사이토크롬 P450 기질들
건선 환자에서 익세키주맙 단회 용량 160mg, 또는 2주마다 80mg의 다회 용량으로 병용 투여할 때, 카페인(CYP1A2 기질), 와파린(CYP2C9 기질), 오메프라졸(CYP2C19 기질) 또는 미다졸람(CYP3A 기질)의 노출에 임상적으로 유의미한 변화는 관찰되지 않았다. 건선 환자에서 덱스트로메토르판과 그 CYP2D6 대사물 덱스트로판의 노출의 높은 변동(약 ±2배) 때문에 CYP2D6의 활성에 대한 익세키주맙의 잠재적인 효과를 배제할 수 없다.

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 성인 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 위

약 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- TNF α 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[b]Q2W(N=433) n(%)	위약 (N=431) n(%)	이 약 80mg[b]Q2W(N=351) n(%)	위약 (N=168) n(%)	이 약 80mg[b]Q2W(N=385) n(%)	위약 (N=193) n(%)
sPGA "0"(소실) 또는 "1"(최소)[c]	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[c]	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

Itch NRS (≥ 4점 개선)[d]	336 (86)	58 (16)	258 (85)	19 (14)	264 (83)	33 (21)

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

[b] 제 0주에는 이 약 160mg 투여

[c] 공동 1차 유효성 평가변수

[d] 베이스라인 Itch NRS ≥4인 시험대상자들에서 Itch NRS (≥4 개선). 베이스라인 Itch NRS 점수 ≥4인 ITT 시험대상자 수는 다음과 같다: 임상시험 1, 이 약 n=391, 위약 n=374; 임상시험 2, 이 약 n=303, 위약 n=135; 임상시험 3, 이 약 n=320, 위약 n=158.

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

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-TNFα 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-TNFα 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-TNFα 제제에 대한 선행 노출 여부와 무관하게 반응이 관찰되었다.

표 5. 제 12주 및 24주에 반응[a]; NRI[b]

	PsA1 – 항-TNFα 무경험자			PsA2 – 항-TNFα – 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)

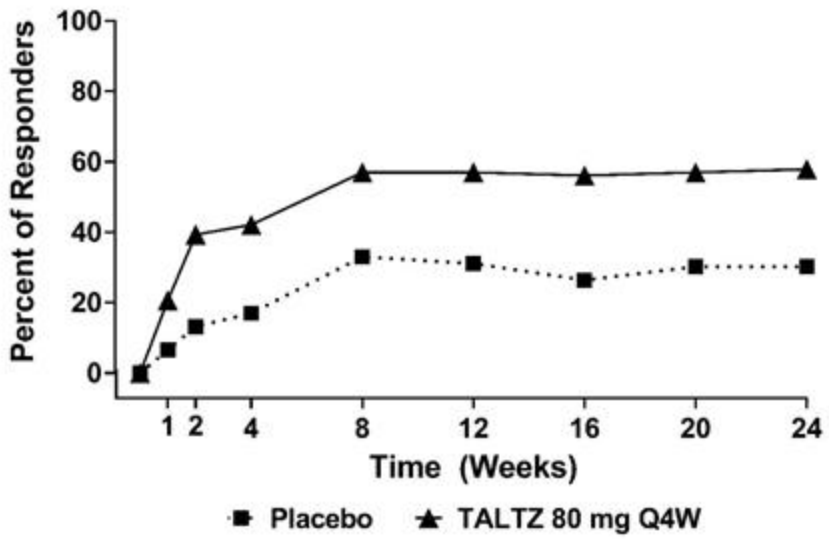
[a] 제 16주에 탈락 기준(압통 및 종창 관절 수가 20% 미만으로 개선)에 부합하였거나 제 24주에 결측 자료가 있는 환자는 제 24주에 무반응자로 간주됨.

[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-D1)[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 무작위 배정, 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 배스 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 제 16주에 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.

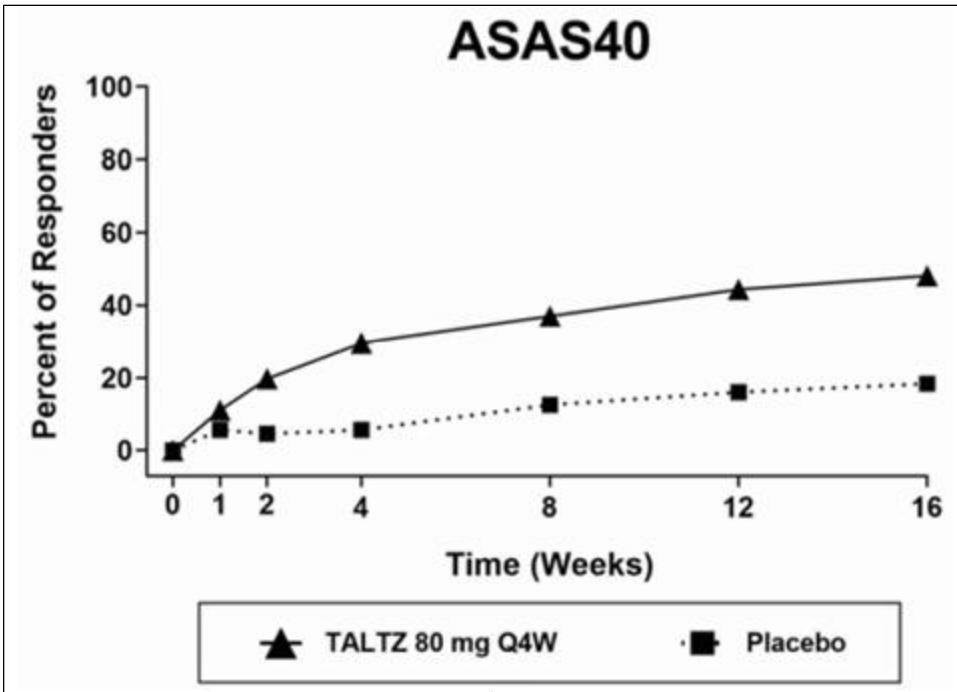
[c] 제0주에 환자는 이 약 80mg 또는 160mg을 투여.

[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 = 배스 강직성 척추염 질병 활성도 지수(Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), BASFI = 배스 강직성 척추염 기능적 지수(Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), BASMI = 배스 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.

④ 비-방사선성 축방향 척추관절염

이 약의 유효성 및 안전성은 최소 3개월 이상 활동성 축성 척추관절염이 있는 만 18세 이상 환자에 대한 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조 시험(nr-axSpA1) (NCT 02757352)에서 평가되었다. 환자들은 C-반응성 단백질(CRP) 상승 (5 mg/L 초과로 정의됨), 및/또는 자기공명영상(MRI)에서 천장골염으로 확인되는 염증의 객관적 징후를 나타내고, 천장 관절에 구조적 손상의 명백한 방사선학적 증거가 없어야 했다. 환자들은 BASDAI가 4이상이고, 0에서 10까지의 수치 평가 척도(NRS)에서 척추 통증이 4 이상으로 정의되는 활동성 질병을 나타내었다. 환자들은 최소 2개 이상의 NSAIDs에 대하여 내약성이 없음 또는 적절하지 않은 반응을 나타내어야 했다. 환자들은 제 0주에 위약 또는 이 약 80mg 또는 160mg을 투여한 후, 2주마다(Q2W) 80mg 또는 4주마다(Q4W) 80mg을 투여받았다. 병용 약물(NSAIDs, cDMARDs, 코르티코스테로이드, 진통제)의 시작 및/또는 용량 조절은 제 16주부터 허용되었다. 환자들은 시험자의 판단에 따라 제 16주부터 44주까지 이 약 80mg Q2W를 공개 사용하도록 전환하는 것이 허용되었다.

베이스라인에서, 환자들은 평균 11년간 nr-axSpA 증상을 나타내었다. 환자의 약 39%는 cDMARD를 병용 투여하였다.

1차 평가변수는 제 52 주에 Assessment of Spondyloarthritis International Society 40 (ASAS40) 반응을 달성한 환자의 비율이었다. ASAS40 반응은 제 16주에도 주요 2차 평가변수로서 평가되었다.

가) 임상 반응

제 16주와 52주에, 이 약 80mg Q4W를 투여받은 환자는 위약을 투여받은 환자들에 비해 ASAS40 반응을 나타낸 비율이 더 높았다(표 9). ASAS 반응 기준 구성요소와 CRP는 표10에 나와 있다.

표 9. 제 16주 및 52주에 ASAS40 반응, NRI[a,b]

	제 16주			제 52주		
	이 약 80 mg Q4W[c,d] (N=96)	위약 (N=105)	위약과의 차이 (95% CI)	이 약 80 mg Q4W[c,d] (N=96)	위약 (N=105)	위약과의 차이 (95% CI)
ASAS40 반응[e], %	35.4	19.0	16.4 (4.2, 28.5)	30.2	13.3	16.9 (5.6, 28.1)

[a] 약어: N = intent-to-treat 집단에 속하는 환자 수; NRI = Non-responder Imputation(무반응자 대체).

[b] 이 약 80 mg Q2W 공개 투여를 시작하거나, 최초 무작위 배정된 투여를 중단하고 시험에 남아 있거나, 또는 제 16주 또는 52주 자료가 누락된 환자들은 무-반응자로 간주됨.

[c] 제 16주부터 제 44주까지, 시험자에 의해 적절하지 않은 반응자로 확인된 환자들은 배경 요법으로 변경 및/또는 공개 이 약 80mg Q2W로 전환할 수 있는 옵션이 주어짐.

[d] 제 0주에, 환자들은 이 약 80 mg 또는 160 mg을 투여.

[e] ASAS40 반응은 4가지 영역 중 3가지 이상에서 40% 이상 개선되고 베이스라인 대비 2 단위 이상 절대적으로 개선되며, 나머지 영역에서 아무런 악화가 없는 것으로 정의한다.

제 16주에 ASAS0 반응 기준의 주요 구성요소 및 질병 활성도의 기타 척도의 개선은 표 10에 제시되었다.

표 10. 제 16주에 ASAS 요소 및 질병 활성도의 기타 평가[a]

	이 약 80 mg Q4W[b] (N=96)	위약 (N=105)
ASAS 요소		
환자의 전반적 평가 (0-10)		
베이스라인	7.1	7.4
베이스라인 대비 평균 변화[c]	-2.3	-1.3

총 척추 통증 (0-10)		
베이스라인	7.3	7.4
베이스라인 대비 평균 변화[c]	-2.4	-1.5
BASFI (0-10)		
베이스라인	6.4	6.7
베이스라인 대비 평균 변화[c]	-2.0	-1.3
염증 (0-10)[d]		
베이스라인	6.8	7.0
베이스라인 대비 평균 변화[c]	-2.5	-1.5
질병 활성도의 기타 척도		
BASDAI 점수 (0-10)		
베이스라인	7.0	7.2
베이스라인 대비 평균 변화[c]	-2.2	-1.5
BASMI (0-10)		
베이스라인	3.2	3.2
베이스라인 대비 평균 변화[c]	-0.4	-0.2
hsCRP (mg/L)		
베이스라인	12.4	14.3
베이스라인 대비 평균 변화[c]	-8.0	-3.0

[a] 약어: BASDAI = 배스 강직성척추염 질병 활성도 지수(Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), BASFI = 배스 강직성척추염 기능적 지수(Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), BASMI = 배스 강직성척추염 계측 지수(Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index), hsCRP = 고감도 C-반응성 단백질 (High sensitivity C-reactive protein); NRI= Non-responder Imputation(무반응자 대체).

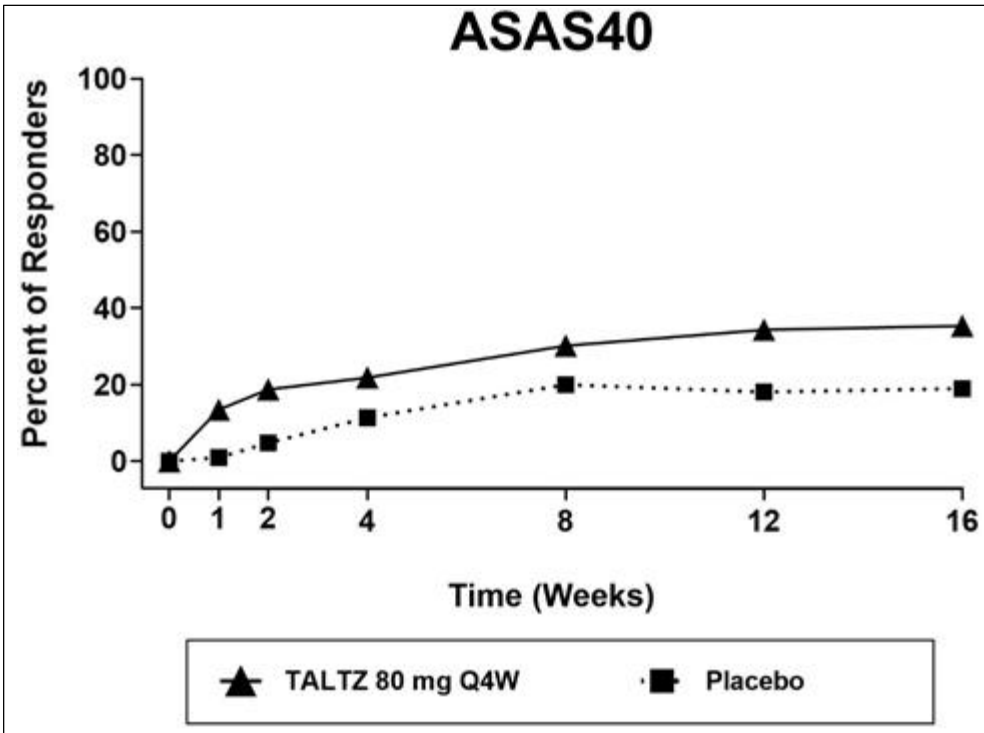
[b] 제0주에 환자는 이 약 80mg 또는 160mg을 투여 받음

[c] 평균 변화는 투여군, 스크리닝 MRI/CRP 분류, 방문, 연속 베이스라인, 방문-투여군 상호작용, 연속 베이스라인-방문 상호작용에 대하여 조정한 반복 평가에 대한 혼합 모델을 사용하여 제16주에 베이스라인 대비 최소 제곱 평균 변화임.

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

ASAS40 반응을 달성한 환자 백분율이 그림 3에 방문별로 제시되었다.

그림 3. 제 16주까지 ASAS40 반응, NRI[a]



[a] 결측 자료가 있는 환자는 무반응자로 간주됨.

· 건강 관련 결과
전반적인 건강 상태 및 삶의 질이 축약형 건강 설문조사(Short Form health survey, SF-36)를 통해 평가되었다. 제 16주에, 이 약 80 mg Q4W를 투여한 nr-axSpA 환자들은 위약에 비해 SF-36 신체 요소 요약 (PCS) 점수와 신체적 기능, 신체 통증, 활력 및 사회적 기능 영역에서 베이스라인 대비 더 큰 개선을 나타내었으며, 정신 요소 요약(mental component summary, MCS), 신체적 역할, 전반적 건강, 감정적 역할 및 정신 건강 영역에서는 일관된 개선을 나타내지 않았다.

○ 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

*「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호가목

○ (위해성 관리계획) v5.1

*「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조의2(위해성관리계획의 작성)

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당

- 관련 : 유전자재조합의약품과-4027호(2021.07.19.)

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	2021.08.31.	2021.09.01.	-	-	2021.09.10.	-
보완요청 일자	-	-	-	-	-	-
보완접수 일자	-	-	-	-	-	-
최종처리 일자	2021.11.29.	2021.10.29.	-	-	2021.10.28.	-

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식품의약품안전처고시) [별표1] > 제2부 > Ⅲ. 당해품목 허가변경 > 1. 새로운 효능・효과, 2. 새로운 용법・용량

| 구분 \ 제출자료 | 자 료 번 호 | | |

[심사자 종합의견]

- 본 건은 축방향 척추 관절염 중 기 허가된 강직성 척추염(혹은 방사선적 축방향 척추관절염(rad-axSpA) 이외에 비방사선학적 축방향 척추관절염(nr-axSpA)을 효능·효과, 용법·용량에 추가하기 위함이며, 더불어 현재까지 축적된 임상결과를 토대로 사용상의 주의사항 내용을 업데이트 하고자 신청했음.
- 효능·효과 추가와 관련한 핵심 시험 3상 1건을 제출했으며, 그 결과 제 52주(1차평가변수) 및 16주(2차 평가변수) ASAS40 반응(국제 척추관절염 평가 학회 기준)에 도달한 환자의 비율을 측정시 80mg s.c. 2주 및 4주 1회 투여가 위약 대비 우월함을 입증했으며, 나머지 평가변수에서도 통계적 우월성을 입증하였음. 안전성관련 기존 방사선축방향 척추 관절염에서 발생된 프로파일과 거의 유사하였으며 면역원성 특이점은 없었음.
- 비-방사선성 축방향 척추관절염 환자에 대한 임상자료 등을 근거로 효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항에 대해 사전 검토 민원을 검토한 바 그결과에 따라 변경허가를 신청하였음.
- 중등증 및 중증의 판상 건선 환자에게 익세키주맙과 사이토크롬P450 기질들과의 PK를 평가하는 연구(I1F-MC-RHBU) 결과, 익세키주맙 단회 또는 반복 투여가 카페인(CYP1A2 기질), 와파린(CYP2C9 기질), 오메프라졸(CYP2C19 기질) 또는 미다졸람(CYP3A 기질)의 노출에 영향을 주지 않음이 확인되었음.
- 덱스트로메토르판과 그 CYP2D6 대사물 덱스트로판의 노출의 높은 변동성에서, 어떠한 노출의 변화에도 덱스트로메토르판의 CYP2D6 매개된 대사에 대한 익세키주맙의 임상적인 영향을 주지 않는다는 내용은 익세키주맙의 약동학에 대한 결과로 의미가 있다고 확인되는 바 동 내용을 약물상호작용 항에 추가하는 것은 타당함.
- 위해성관리계획에서 중요한 잠재적 위해성으로 분류된 중대한 과민성 및 염증성 장 질환(크론병 및 궤양성 대장염)이 시판 후 결과 각 사례의 발생률이 낮고, 기허가 사용상의 주의사항에 정보가 있으므로 중요한 잠재적 위해성 분류에서 삭제됨이 타당함.
- 사용성적조사 계획서에서 비-방사선성 축방향 척추관절염 적응증 추가에 따른 변경은 타당함. 추가 적응증으로 기허가시 계획된 환자수를 600명에서 640명(40명의 활동성 강직성 척추염, 활동성 비-방사선성 축방향 척추관절염 환자 포함)으로 변경하였음.

[약어 및 정의]

- SpA (spondyloarthritis) : 척추 관절염
- axSpA (axial spondyloarthritis) : 축방향 척추 관절염 (축성 척추관절염이라고도 하나 meddra 용어상 축방향임)
- rad-axSpA (radiographic axial spondyloarthritis) : 방사선학적 축방향 척추 관절염 (X-ray로 확인 시 천장관절염 (sacroiliitis) 확인)
  = AS(ankylosing spondylitis) : 강직성 척추염과 같은 용어
- SIJ (Sacroliac joint) : 천장 관절, 골반을 구성하는 척추 뼈인 천골과 골반부의 일부인 장골을 연결하는 관절
- nr-axSpA (Non-radiographic axial spondyloarthritis) : 비방선학적 축방향 척추관절염
- peripheral spondyloarthritis : 말초 척추관절염
- mNY (modified New York Criteria) 기준 : 축방향 척추관절염의 수정 뉴욕 기준 (1984년 제정, AS로 통합적 판정)
- ASAS (Assessment of Spondyloarthritis International Society : 국제척추관절염평가학회 (2009년 제정, rad-axSpA와 nr-axSpA을 X-ray에 따라 구분)
- BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) : 배스 강직성 척수염 기능 지수로 신체

기능 개선확인가능

- 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 인터루킨 17A(IL-17A, IL-17로도 알려짐)에 높은 친화도(3pM 미만)와 특이성 결합하며 반감기 13일임.

1.2. 기원 및 개발경위

1) 신청내용

- 탈츠는 IL-17A 저해제로 개발된 항체의약품으로 국내에서 2017.12.05.에 판상 건선 및 건선성 관절염에 대한 품목허가를 득했고, 활동성 강직성 척추염(AS)에 대해 효능·효과 추가(2020.02.27.)했으며 비-방사선성 축방향 척추관절염(nr-axSpA)와 관련한 효능·효과 및 용법·용량에 추가는 사전 검토를 통해 심사되었음. 비-방사선성 축방향 척추관절염(nr-axSpA) 적응증은 미국에서는 2020.05.29. 유럽에서는 2020.06.02.에 반영됨.
- 중등증 및 중증의 판상 건선 환자에게 익세키주맙과 사이토크롬P450 기질들과의 PK를 평가하는 연구(I1F-MC-RHBU) 결과를 추가하였음.

2) 제출자료:

- 사전검토 시행처리문
- Clinical Study Report: Study I1F-MC-RHBU

1.3 신청 적응증 개요 및 치료법

- 척추관절염 주요증상: 근골격증상(천장관절염-sacroiliitis/척추염으로 인한 등통증, 말초관절염, 부착부염, 손발가락염증) 근골격근외 증상(피부나 점막, 눈 또는 장점막을 침범하여 포도막염, 건선, 염증성 장질환등이 알려짐)
- 축방향 척추 관절염(axSpA) : 척추 염증과 염증성 요통을 공통 분모로 하는 류마티스 질환군. axSpA는 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 분류
- axSpA의 분류(전통적인 X-선 방사선 영상에서 천장관절염 존재 유무, 2 stage로 보기도 함)
  ① 강직성 척추염(AS)/방사선적 축방향척추관절염(rad-axSpA) : X-선 상에 1984년 수정 뉴욕 기준 (modified New York criteria) 충족하는 천장관절염의 증거가 있음.
  ② 비-방사선성 axSpA (nr-axSpA) : 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 유사. AS 및 nr-axSpA 환자는 질병 파라미터와 종양괴사인자 (TNF) 길항제 치료에 대한 반응률이 유사하며, 이는 axSpA 가 뚜렷한 단계가 있는 질환이라는 개념을 지지.

- 2년 동안 nr-axSpA 환자의 약 12%에서 nr-axSpA 에서 AS 로의 진행이 관찰.
  그러나 nr-axSpA 환자의 10-15%에서는 방사선적 천장관절염으로 발전하지 않는 것으로 추정

- 치료제
- 비스테로이드성 소염제 (NSAIDs)는 모든 axSpA 환자에 대한 1 차 요법으로 간주.
- Methotrexate 및 sulfasalazine 과 같은 전통적인 질병-조절 항류마티스 약물 (DMARDs)은 axSpA 치료에서 효과적이지 않음.
- 항-TNF 제제는 NSAIDs 에도 불구하고 활성 질병이 지속되는 AS 환자에 대해 승인된 요법임.
  유럽에서는 몇몇 항-TNF 제제가 nr-axSpA 에 대해서도 승인을 받았음. 그러나 무작위 배정 임상시험에서 adalimumab 또는 etanercept 를 투여 받은 nr-axSpA 환자의 60% 이상이 ASAS40 반응에 도달하지 못하였음(Sieper et al 2013, Dougados et al 2014). 또한, TNF 저해제는 AS 의 장기 관해를 유도하지 못하며, 반응자들은 대개 치료를 중지한 후 수주 이내에 재발한다는 보고가 있음.
  TNF 저해제는 염증 증상의 치료에는 효과적이지만 AS 에서 관절의 구조적 손상은 예방하지 못함.
- 현재, nr-axSpA 환자에서 승인된 치료 선택을 이용한 조기 치료가 일반적으로 최대 10 년에 걸쳐 발생하는 축방향 골격의 구조적 변형의 발생을 예방하거나 지연시킬 수 있다는 실험적 증거는 없음 (Robinson et al 2013).
- 현재 국내에 신청한 효능·효과와 유사한 내용으로 허가된 유전자재조합의약품은 TNF 저해제인 엔브렐(에타너셉트), 휴미라주(아달리무맙), 심퍼니(골리무맙) 및 유사작용기전인 IL-17A 단클론항체인 코센티스(세쿠키누맙)가 있음.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 감염, 과민반응, 호중구 감소증, 염증성 장질환의 악화 등

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 국내 임상시험 (축방향 척추관절염- 강직성척추염 2건-기검토 생략, 비방사선학적 축방향척추관절염 1건)

민원이력	해당사항
2016.04.25. (최초승인)	**bDMARD 투여경험이 없는 비방사선학적** 축방향 척추 관절염 환자에서 익세키주맙(LY2439821)의 유효성 및 안전성을 평가하는 52주 다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험(I1F-MC-RHBX) 임상승인

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

- 해당사항 없음(기허가 시 제출된 자료로 갈음 가능)

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 미국(FDA) ToC 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 핵심 임상 시험 3상 1건
  - 비방사선 축방향 척추관절염(nr-axSpA) 관절염 임상시험 자료 제출
    시험번호: I1F-MC-RHBX
  - 다만 안전성은 통합분석 자료를 제출하여 기존 수행된 방사선학적 axSpA 환자에서 수행된 2건(I1F-MC-RHBV, I1F-MC-RHBW)자료 및 장기임상(I1F-MC-RHBY)도 통합자료 일부제출

6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험

- 해당사항 없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

단계	임상시험 (번호	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	기본요법	평가항목	결과
3상	I1F-MC-RHBX (핵심) 한국 포함	다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조	bDMARD 투여경험이 없는 **비방사선학적** 축방향 척추 관절염 환자 303명 등록	익세키주맙 W0 160mg 또는 80mg 이후 80mg Q2W 또는 Q4W W16~W44에 부적절한 반응 보이는 환자는 구제요법 적용(배경요법 변경 및/또는 익세키주맙 증량(80 mg Q2W) 위약 W16~W44에 부적절한 반응 보이는 환자는 구제요법 적용(배경요법 변경 및/또는 익세키주맙 증량(80 mg 개시 용량 후 80 mg	52주	상동	1차 평가변수 - W16의 ASAS40	익세키주맙 두군(80mg Q2W, 80mg Q4W) 모두 위약 대비 16주 및 52주에서 임상적으로 유의한 개선을 입증하였음

				Q2W)				
3상	I1F-MC-RHBV	다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 활성약 및 위약 대조	bDMARD-naive인 방사선학적 축방향척추관절염 환자 341명	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 시작 용량 투여 후, 80mg Q2W 또는 Q4W로 재무작위배정하고 W20에 투약시작전까지 6주 휴약	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 두군(80mg Q2W, 80mg Q4W) 모두 위약 대비 16주 및 52주에서 임상적으로 유의한 개선을 입증하였음
3상	I1F-MC-RHBW	다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조	TNFi 투여 경험이 있는 방사선학적 축방향 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 두군(80mg Q2W, 80mg Q4W) 모두 위약 대비 16주 및 52주에서 임상적으로 유의한 개선을 입증하였음
3상	I1F-MC-RHBY (supportive saftey study)	이중 눈가림, 위약 대조, 무작위 배정	축방향 척추관절염 환자 등록 진행 중 535명 등록	도입기 : 익세키주맙 80mg Q2W 또는 80mg Q4W 연장투여기 중단-재투여에 적합하지 않는 환자는 80 mg Q2W 또는 Q4W 중단-재투여에 적합한 환자 (도입기에 80mg Q2W 받은 환자) 80mg Q2W 또는 위약군으로 재배정 (도입기에 80mg Q4W 받은 환자) 80mg Q4W 또는 위약군으로 재배정	104주 (도입기 24주 + 연장투여기 40주 + 장기 연장투여기 40주)	NSAIDS/Cox-2 억제제, cDMARDs, 경구용 CS는 안정용량 투여시 허용됨	1차 평가변수 : 무작위 배정 중단 모집단에서 급성 악화를 경험하지 않은 환자 비율 (급성 악화: 제 2 기간 동안 연속 2회의 방문에서 ASDAS ≥2.1 또는 임의의 방문에서 ASDAS>3.5 로 정의	

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

(I1F-MC-RHBX) bDMARD 투여 경험이 없는 비방사선학적 축방향 척추관절염 환자에서 익세키주맙(LY2439821)의 유효성 및 안전성을 평가하는 52주, 다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험

계획서의 이원화

<참고> 국문 계획서 내용 참조(계획 A, B) - **분석 계획 A : 16주차, 분석 계획 B: 52주차**

	A (RHBX B 버전)	B (RHBX A 버전)
	USA, 한국	**EU** 및 기타 비-미국 지역
1차 목적	1차 목적은 활성 비-방사선학적 축방향 척추 관절염(nr-axSpA) 환자들에서 다음 시점에 척추 관절염 국제 학회 40(ASAS40) 평가에서 반응에 도달한 환자의 비율로 평가하였을 때 익세키주맙 요법(2주마다[Q2W] 80mg 또는 4주마다[Q4W] 80mg)을 위약과 비교하는 것이다.	
	ASAS40 반응 (국제 척추관절염 평가 학회 기준)에 도달한 bDMARD 투여 경험이 없는 환자의 비율을 토대로, 제 52 주에 투여가 있는 익세키주맙 80mg Q2W 또는 80mg Q4W s.c.의 위약 대비 우월성을 입증.	**ASAS40 반응** (국제 척추관절염 평가 학회 기준)에 도달한 bDMARD 투여 경험이 없는 환자의 비율을 토대로, 제 16 주에 투여가 있는 익세키주맙 80mg Q2W 또는 80mg Q4W s.c.의 위약 대비 우월성을 입증.
2차 목적	주요 2차 목적은 다음에 의해 평가시 제 16주 및 제 52주에 활성 nr-axSpA 환자들에서 익세키주맙 요법(80mg Q2W 또는 80mg Q4W)을 위약과 비교하는 것이었다.	
	ASAS40 반응 (국제 척추관절염 평가 학회 기준)에 도달한 bDMARD 투여 경험이 없는 환자의 비율을 토대로, 제 16 주에 투여가 있는 익세키주맙 80mg Q2W 또는 80mg Q4W s.c.의 위약 대비 변화	**ASAS40 반응** (국제 척추관절염 평가 학회 기준)에 도달한 bDMARD 투여 경험이 없는 환자의 비율을 토대로, 제 52 주에 투여가 있는 익세키주맙 80mg Q2W 또는 80mg Q4W s.c.의 위약 대비 위약 대비 변화
	· 강직성 척추염 질병 활성도 점수(ASDAS)의 베이스라인으로부터의 변화 (제 16주와 52주) · 배쓰 강직성 척추염 질병 활성도 지수(BASDAI)의 베이스라인으로부터의 변화 (제 16주와 52주) · 의학적 결과 변수 시험 36-항목 약식 건강 조사(SF-36 PCS)의 베이스라인으로부터의 변화 (제 16주와 52주) · ASDAS <2.1 반응 (제 16주와 52주) · SPARCC의 베이스라인으로부터의 변화 (제 16주와 52주)	
기타 목적	이 시험의 기타 2차 목적은 다음의 평가에 의해 52주 기간 동안 익세키주맙 요법(80mg Q2W 또는 80mg Q4W)을 위약과 비교하는 것이었다. · ASAS 반응 및 개별 요소(ASAS20, ASAS40, ASAS 부분 관해) · BASMI · ASDAS 등 평가 또한, 이 시험은: · 시작 용량(제 0주에 160mg vs 80mg)의 영향을 탐색하였다.	

	· 익세키주맙 항체의 발생률 및 이것의 유효성 및 안전성과의 관련성을 평가하고 익세키주맙 노출을 평가하고, 유효성 및 면역원성과의 관련성을 평가함.

○ 핵심 3상 시험의 용법·용량(80mg Q2W 및 80mg Q4W) 설정 근거

- 판상 건선(Ps) 및 류마티스 관절염(RA)에 대한 용량 범위 시험의 임상 및 PK/PD 자료 및 제안된 임상 개발 계획에 대한 규제 당국의 의견을 근거로 선택

○ 핵심 3상 시험 설계

- 다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조

○ 핵심 3상 시험 환자 집단

대상군
- MRI 상에 천장관절염의 증거가 있거나 5 mg/L 의 C-반응성 단백 (CRP) 상승이 있고, 1984 수정 뉴욕 기준을 충족하는 방사선학적 천장관절염이 없는 axSpA 대상자로 정의한, 활성 nr-(axSpA 가 있는 대상자(ASAS 기준도 충족)
-항 TNF-a 제제 포함한 생물학적 DMARDs 치료 경험 없는 성인 환자

• 목적

(1차) 활동성 rad-axSpA 환자에서 2 가지 익세키주맙 요법(80 mg Q2W 또는 80 mg Q4W)의 16주째 또는 52주째 ASAS40반응을 위약과 비교

※ 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) 활동성 rad-axSpA 환자에서 2 가지 익세키주맙 요법(80 mg Q2W 또는 80 mg Q4W)의 52주째 또는 16주째 ASAS40반응을 위약과 비교
- 강직성 척추염 질병 활성도 점수(ASDAS)의 베이스라인으로부터의 변화 (제 16주와 52주)
- 배쓰 강직성 척추염 질병 활성도 지수(BASDAI)의 베이스라인으로부터의 변화 (제 16주와 52주)
- 의학적 결과 변수 시험 36-항목 약식 건강 조사(SF-36 PCS)의 베이스라인으로부터의 변화 (제 16주와 52주)
- ASDAS <2.1 반응 (제 16주와 52주)
- SPARCC의 베이스라인으로부터의 변화 (제16주)

(기타 2차)

이 시험의 기타 2차 목적은 다음의 평가에 의해 52주 기간 동안 익세키주맙 요법(80mg Q2W 또는 80mg Q4W)을 위약과 비교하는 것이었다.

• ASAS 반응 및 개별 요소(ASAS20, ASAS40, ASAS 부분 관해)

• BASDAI

• ASDAS

• 이동

・부착부위염

・말초 관절염

・전방 포도막염

・ASAS-NSAID(비스테로이드성 소염제) 및 건강 결과 변수

또한, 이 시험은:

・시작 용량(제 0주에 160mg vs 80mg)의 영향을 탐색하였다.

・익세키주맙 항체의 발생률 및 이것의 유효성 및 안전성과의 관련성을 평가하고

・익세키주맙 노출을 평가하고, 유효성 및 면역원성과의 관련성을 평가하였다.

• 대상 질환 및 시험대상자 수

- nr-axSpA 환자 300명 무작위배정
(익세키주맙 80mg Q2W : 80mg Q4W : 위약 = 1:1:1)
- 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

• 설계

- 생물학적 DMARD 투여 경험이 없는 활동성 nr-axSpA 환자에서 16 주 및 52주의 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 3 상, 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 활성약 및 위약 대조, 평행군, 외래 기반 임상 시험
- 치료기간 52주
- 일차 결과인 제 16 주 시점의 ASAS40 은 양측 α=0.05 에서 위약과 익세키주맙 80 mg Q2W을 비교하기 위해 검정된다.
일차 결과인 제 52 주 시점의 ASAS40 또한 양측 α=0.05에서 위약과 익세키주맙 80 mg Q2W 을 비교하기 위해 검정된다. 본 시험이 서로 다른 규제 기관을 위해 서로 다른 일차 평가변수를 갖기 때문에, 시험이 성공적인 것으로 간주되기 위해 2 가지 일차 평가변수 모두가 유의할 것이 요구되지는 않는다. 2 가지 일차 평가변수에 대해 다중성 보정이 이루어지지 않을 것이다. 제 16 주 및 제 52 주 시점에 위약 대비 익세키주맙 80 mg Q4W에 대한 ASAS40 비교 및 주요 이차 목적(3 항)은 양측 α=0.05 에서 (일차 및 주요 이차 검정에 대한) 집단별(family-wise) 오류율의 강력한 통제를 제공하는 적절한 다중 검정 접근법을 이용해 검정.

• 용법・용량

- SC

① 용량군(1:1:1 배정, 각 100명)
- 80mg 2qw SC (초회 160mg, 80mg군 각 50명)
- 80mg 4qw SC (초회 160mg, 80mg군 각 50명)
- 위약 2qw SC

② 치료기간
- 52주 + 최종 투여 12주간 안전성 추적관찰(호중구감소증 등)

• 결과

○ 인구학적 특성

- 총 303명 무작위배정. 위약 (N = 105), 익세키주맙 80mg Q4W (N = 96) 또는 익세키주맙 80mg Q2W (N = 102)
- 남성과 여성은 비슷했고, 백인(79.1%), HLA(인간 백혈구 항원)-27 양성(73.7%). 베이스라인의 질병 활성은 높음 내지 매우 높음(평균 BASDAI 7~7.3, ASDAS (3.78~3.88).
- 총 265 명 (87.5 %)의 무작위 배정된 환자가 52 주차까지 눈가림 치료 투약 기간을 완료: 원래 처방된 치료를 받은 138 명의 환자와 공개 라벨 익세키주맙 80mg Q2W 구제 치료를 받은 127 명의 환자.

○ 유효성

- 두 익세키주맙 그룹에서 ASAS40은 16 주 및 52 주에 위약에 비해 통계적으로 유의하게 더 효과를 나타냄.
  - (W16) 위약 : 익세키주맙 80 mg Q4W : 80 mg Q2W = 19.0% : 35.4% : 40.2%:

  cf 방사선 축방향 척추염 w16 결과- 위약 : 80 mg Q4W :익세키주맙 80 mg Q2W : = 18.4% : 48.1% : 51.8%
  - (W52) 위약 : 익세키주맙 80 mg Q2W : 80 mg Q4W = 13.3% : 30.2% : 31.4%
- 두 익세키주맙 그룹에서 모든 주요 2 차 평가변수도 16 주 및 52 주에 위약에 비해 통계적으로 유의하게 더 큰 효과를 보임.
- 기타 유효성 측정결과

  ASAS 컴포넌트(Component), BASMI, CRP의 경우 1차 유효성 및 주요 2차 평가변수와 일치하였고 일부 2 차 평가 변수는 익세키주맙과 위약 사이에 통계적으로 유의한 차이가 없음에도 불구하고, 모든 2 차 평가 변수는 52 주까지 지속적 또는 지속적인 수치 개선과 함께 일관된 개선 경향을 보여주었음.

  2차 건강결과 분석의 경우 각각의 익세키주맙 치료 그룹의 환자는 일반적으로 위약 그룹에 비해 16 주와 52 주차에 2 차 건강 결과 평가 변수에서 더 큰 개선을 보임.

○ 안전성

- 사망은 없었음. rad-axSpA 시험에서 총 익세키주맙 그룹에 대해 보고된 빈도보다 상대적으로 높지만 (0 ~ 16 주에는 10.4 %, 모든 axSpA 분석 세트에서는 13.3 %), nr-axSpA 시험에서 전체 익세키주맙 그룹에 대한 주사 부위 반응의 빈도 (0 ~ 16 주에는 18.7 %, 구제 전 52 주까지 21.7 %)는 총 익세키주맙 임상 프로그램 (즉, Ps, PsA 및 axSpA)에서 보고된 주사 부위 반응의 범위 내에 있었음.
- nr-axSpA 시험에서 0 ~ 16 주에 익세키주맙 80-mg Q4W 그룹 (15.6 %)과 Q2W 그룹 (21.6 %)에서 이러한 TEAE가 보고되었으며 위약 해당군(각각 6.1%, 14.9%)에 베해 많이 발생함 , nr-axSpA에서 익세키주맙의 안전성 프로파일은 일반적으로 ra-axSpA에서 익세키주맙의 확립된 된 안전성 프로파일과 일치했음.
- 생물학적 구제요법 이전 52 주까지의 nr-axSpA 시험에 대한 AE 프로파일은 TEAE, 사망을 포함한 SAE 및 AE로 인한 중단의 중증도 차이 없이 0 ~ 16 주 프로파일과 일치한다. 52 주까지 주사 부위 반응은 위약 치료 환자에서 보다 익세키주맙 치료 환자에서 더 많이 보고됨; 혈구 감소증 (cytopenia), MACE를 포함한 뇌혈관 사례, 악성 종양 또는 간질성 폐질환과 관련하여 치료군간에 임상적으로 의미있는 소견이 없었음.
- 관찰된 가장 흔한 주사부위 반응은 주사부위 홍반 및 주사부위 통증이었다. 주사부위 반응은 주로 경도 내지 중등도였고, 익세키주맙 중단으로 이어진 경우는 드뭄.
- 결론적으로, nr-axSpA 시험의 결과는 익세키주맙 임상 프로그램 (즉, Ps, PsA 및 axSpA)의 알려진 안전성 프로파일과 일치함.

○ 면역원성

- 평가방식: TE-ADA에 대한 역가(Titer) 그룹은 다음과 같이 정의되었다.:

낮은 역가(Low titer): <1:160
중등도 역가(Moderate titer): ≥1:160 및 <1:1280
높은 역가(High titer): ≥1:1280.

- 유효성에 미치는 영향 : 관찰된 역가 범위 (1:10 ~ 1:1280)에서 TE-ADA의 존재는 80mg Q4W 및 Q2W 투여 요법 모두에서 익세키주맙 PK에 유의한 영향을 미치지 않았음. 52 주까지 익세키주맙 80mg Q4W로 치료받은 nr-axSpA 환자에서, TE-ADA- 양성 상태는 ASAS40 또는 ASDAS <2.1에 의해 평가된 바와 같이, 유효성에 의미있는 영향을 미치지 않음.
이것은 기존 임상에서도 관찰된 익세키주맙 혈청 농도에 대한 TE-ADA의 영향이 부족한 것과 일치한다. 그러나, 이러한 결과의 해석 범위는 TE-ADA 양성 환자 수가 적기 때문에 해석은 제한적일 수 있음.
- 안전성에 미치는 영향 : TE-ADA의 존재와 알레르기 반응/과민성 관련 TEAE 또는 ISR의 발생간에 일관된 시간적 관계가 없었다. 또한, TE-ADA 역가와 TEAE의 발생, 유형 또는 중증도 사이에는 아무런 관련이 없었다. 따라서, 사용 가능한 데이터는 알레르기 반응/과민성 AE 또는 ISR이 TE-ADA 매개체가 아님.

○ 약동학

- 허가신청된 용량인 80mg Q4W 투여군은 시작용량과 상관없이 W8에 약 3~4㎍/mL로 약물 농도가 안정화되어 W52까지 유지되었음.
- 전반적으로, 익세키주맙 PK는 4 개 집단 간의 모델 추정 주요 PK 매개변수 비교에서 보여진 바와 같이 rad-axSpA, nr-axSpA, 중등도에서 중증 Ps 및 활성 PsA 환자간에 유사하였음.

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

- 기존 방사성 축방향 척추 관절염 허가시 제출된 RHBV, RHBW 결과보고서 제출

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

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

- 기존 강직성 척추염(방사성 축방향 척추 관절염) 허가시 제출된 ***RHBV, RHBW을 포함 RHBX***(비방사선 축방향 척추 관절염), ***RHBY***(장기 유효성평가) ***통합 안전성 및 면역원성 분석 결과 제출***

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

- (2018.9.23.~2019.3.22.) Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (PSUR-PBRER) 제출
  - 이 약은 2016.3.22.에 최초로 품목허가를 득한 후 61개국에서 품목허가를 득하였음.
  - 약 9848명의 시험대상자가 임상시험 프로그램 중 이 약을 투여받았음. 현재 전세계적으로 약 74200명의 환자가 이 약을 투여 받았을 것으로 예측됨.
  - 익세키주맙은 현재 중등도 내지 중증 판상 건선 및 건선성 관절염, 강직성 척추염, 비-방사선성 축방향척추관절염을 효능·효과로 가지고 있으며 해당 보고서 작성을 위한 평가기간 동안 기존에 확립된 안전성 프로파일과 일관되었음. 새로운 안전성 정보는 없었음. 중대한 감염, 중대한 과민반응, 염증성 장질환(크론병 및 궤양성 대장염)은 익세키주맙의 중요한 잠재적인 위해성으로 남아 있음. 해당 기간 동안 안전상의 이유로 취해지거나 제안된 조치는 없었음.

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 핵심 제3상 시험 1건(RHBX) 에서 제52주째 ASAS40 반응은 일차 평가변수였고, 제16주째 ASAS40 반응은 주요 이차 평가변수였음. 일차 nr-axSpA 분석대상군에서 두 익세키주맙 치료군(80mg Q2W 및 80mg Q4W) 모두 제16주 및 52주째 ASAS20 및 ASAS40 반응과 관련하여 위약보다 우월하였음. 일차 nr-axSpA 분석대상군에서 1차 평가변수인 52주에 반응률에 있어 익세키주맙 80mg Q2W 및 80mg Q4W군 간에 유의한 차이는 없었음(아래 데이터). 또한 상기 유효성 결과분석에서 시작용량에(80mg vs 160mg) 따른 차이가 없어 신청된 80mg 4주 1회 투여가 타당한 것으로 사료됨.
- 기타 하위군 분석(환자 인구 통계(예를 들어 성별, 연령, 체중, 인종), 질병 관련 특성(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 SF-36을 비롯한 당해 질병의 주요 영역에서 위약 대비 임상적으로 의미 있는 유효성을 입증하였음. 다양한 유효성 평가변수 전반에 걸쳐 제16주째 또는 52주 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 나타냄.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 일차 nr-axSpA 분석 대상군 Q4W, Q2W(15.6 %, 21.6 %)에서 수집한 AE(제0~16주) 분석 TEAE 결과, 익세키주맙으로 치료받은 환자에서 위약(각각 6.1%, 14.9%)으로 치료받은 환자에 비해 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.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 핵심 3상 시험 1건 평가 결과, 비방사선성 축방향 척추관절염 환자에서 위약 대비 익세키주맙의 임상적 유익성이 입증되었음.
  - (부하용량) 160mg vs. 80mg의 평가 결과, 2개 시험 통합 분석 시 초기용량에 대한 영향 없이 W16 및 W52에서 모든 시점에서 유사한 결과를 보여 80mg을 투여하는 것이 적절하다고 판단됨.
  - (유지용량) 위약에 비해 두 가지 익세키주맙 용량용법(80mg Q2W 및 80mg Q4W) 모두 nr-axSpA 환자에서 제16주째 및 52주째 유효성에 있어 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있는 개선을 입증함. 유효성 측면에서 80 mg Q2W vs. Q4W의 유의한 차이는 없으나, 안전성 프로파일에서 주사부위반응 발생 빈도가 80mg Q2W에서 더 자주 발생했고 전체적 유익성을 고려했을 때 유지용량으로 80mg Q4W가 적절함.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 2016.03.22.(nr-axSpA 추가:2020.5.29.)
- 유럽 2016.04.25.(nr-axSpA 추가:2020.6.2.)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 해당사항 없음(기허가시 제출자료로 갈음)