의약품 품목허가 보고서

접수일자		2021.07.30.	접수번호	20210192765
신청구분		신약(□ 최초, ■ 변경)		
신 청 인 (회사명)		한국애브비(주)		
제 품 명		스카이리치프리필드시린지주(리산키주맙,유전자재조합)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		리산키주맙		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		1 프리필드시린지(0.83mL) 중 리산키주맙 75.0 밀리그램		
신청 사항	효능효과	건선성 관절염 이전에 DMARDs(disease-modifying anti-rheumatic drug)에 대한 반응이 적절하지 않거나 내약성이 없는 성인의 활동성 건선성 관절염의 치료		
	용법용량	이 약은 1회 150mg (75mg을 2회 주사)을 0주, 4주, 그 이후에는 12주마다 한 번씩 피하투여한다. 이 약은 단독투여 또는 비생물학적 DMARDs와 병용투여할 수 있다.		
최종 허가 사항	허가일자	2022.01.04.		
	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) : 2019.04.26. 최초허가(건선성 관절염 추가 2021.11.15. 변경허가) 미국(FDA) : 2019.04.23. 최초허가		
허가부서		첨단제품허가담당관	허가담당자	박지혜 심사관, 남주선 연구관, 정현철 과장
심사부서		유전자재조합의약품과	심사담당자	(안유) 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

1. 판상 건선 광선요법 또는 전신치료요법(생물학적 요법 포함)을 필요로 하는 중등도에서 중증의 성인 판상 건선의 치료 2. 건선성 관절염 이전에 DMARDs(disease-modifying anti-rheumatic drug)에 대한 반응이 적절하지 않거나 내약성이 없는 성인의 활동성 건선성 관절염의 치료

○ 용법·용량

1. 판상 건선 이 약은 1회 150mg (75mg을 2회 주사)을 0주, 4주, 그 이후에는 12주마다 한 번씩 피하투여한다. 2. 건선성 관절염 이 약은 1회 150mg (75mg을 2회 주사)을 0주, 4주, 그 이후에는 12주마다 한 번씩 피하투여한다. 이 약은 단독투여 또는 비생물학적 DMARDs와 병용투여할 수 있다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고 1) 감염 이 약은 감염의 위험을 증가시킬 수도 있다. 만성 감염이 있거나 재발성 감염 병력이 있는 환자들에서는 이 약을 처방하기 전 위험성과 유익성을 고려해야 한다. 환자들에게 임상적으로 중요한 감염의 증상이나 징후가 발생하면 의학적 조언을 구하도록 환자들을 교육해야 한다. 환자에서 이러한 감염이 발생하거나 환자가 감염에 대한 표준 치료에 반응하지 않는 경우, 이 환자를 면밀하게 모니터하고 감염이 해결될 때까지 이 약을 투여해서는 안 된다.

결핵

3상 건선 임상시험들에서, 시험 기간 동안 이 약과 적절한 결핵 예방 요법으로 병용 치료 받은 잠복 결핵 시험대상자 72명 중 이 약 투여 후 평균 61주의 추적 기간 동안 활동성 결핵이 발생한 시험대상자는 없었다. 잠복 결핵 환자에서는 이 약을 시작하기 전에 항결핵 치료를 고려한다. 활동성 결핵 환자에게 이 약을 투여해서는 안 된다.

2) 예방 접종

이 약으로 치료를 시작하기 전에, 현행 접종 지침에 따라 모든 적절한 예방 접종이 완료되었는지를 고려해야 한다. 이 약은 생백신과 함께 사용해서는 안 된다. 생백신이나 불활성화 백신에 대한 반응에 관하여 이용 가능한 자료는 없다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약의 주성분 또는 이 약의 첨가제에 중증 과민성이 있는 환자

3. 약물이상반응

1) 임상 시험 경험

(1) 판상 건선

총 2234명의 시험대상자가 판상 건선에 대한 임상 개발 시험들에서 이 약으로 치료를 받았으며, 이는 2167 시험대상자-년 노출을 나타낸다. 이러한 시험대상자들 중, 건선 시험대상자 1208명이 이 약에 적어도 1년 동안 노출되었다.

위약- 및 활성약-대조 임상시험들에서 얻은 자료를 통합하여 최대 16주 동안 이 약의 안전성을 평가했다. 총 1306명의 시험대상자가 이 약 150 mg군에서 평가되었다. 중대한 이상 사례는 이 약 투여군의 경우 2.4%에서 발생한 것에 비해(100 시험대상자-년 당 9.9건) 위약군의 경우 4.0% (100 시험대상자-년 당 17.4건), 우스테키누맙군의 경우 5.0%(100 시험대상자-년 당 18.4건), 아달리무맙군의 경우 3.0%(100 시험대상자-년 당 14.7건)에서 발생했다.

임상 시험들에서 이 약에 대하여 보고된 이상 사례들(표 1)은 MedDRA 기관 장기 분류에 따라 나열되어 있으며, 다음 빈도에 근거하여 제시되어 있다: 매우 흔하게 (≥1/10); 흔하게 (≥1/100 ~ <1/10); 때때로(≥1/1,000 ~ < 1/100); 드물게 (≥1/10,000 ~ < 1/1,000); 매우 드물게 (<1/10,000).

표 1. 임상시험에서 보고된 약물 이상 반응 목록

기관장기 분류	빈도	이상 사례
감염 및 기생충 감염	매우 흔하게	상기도 감염[a]
	흔하게	백선 감염[b]
	때때로	모낭염
신경계 이상	흔하게	두통
전신 이상 및 투여 부위 상태	흔하게	피로[d]

		주사 부위 반응[e]

[a] 호흡기 감염(바이러스성, 세균성 또는 상세 불명), 부비동염(급성 포함), 비염, 비인두염, 인두염(바이러스성), 편도선염 포함
[b] 발 백선, 샅 백선, 체부 백선, 어루러기, 손 백선, 손발톱진균증 포함
[c] 두통, 긴장성 두통, 부비동 두통 포함
[d] 피로, 무력증 포함
[e] 주사 부위 멍, 홍반, 혈종, 출혈, 자극, 통증, 가려움증, 반응, 부종 포함

특정 이상 사례

감염

첫 16주 동안, 감염은 이 약 투여군의 22.1%에서 발생한 것에 비해(100 시험대상자-년 당 90.8건) 위약군의 14.7% (100 시험대상자-년 당 56.5건), 우스테키누맙 군의 20.9%(100 시험대상자-년 당 87.0건), 아달리무맙 군의 24.3%(100 시험대상자-년 당 104.2건)에서 발생했다. 대부분의 사례가 중대하지 않았고 중증도가 경증 ~ 중등증이었으며 이 약 중단을 유발하지 않았다.

이 약에 대한 장기 노출을 포함하는 전체 건선 프로그램에 걸친 감염의 발생률(100 시험대상자-년 당 75.5건)은 치료 첫 16주 동안 관찰된 발생률과 비슷했다.

장기 안전성

52주차까지, 이상 사례의 빈도는 치료 첫 16주 동안 관찰된 안전성 프로필과 비슷했다. 52주차까지, 중대한 이상 사례에 대한 100 시험대상자-년 당 노출-보정 발생률은 이 약으로 치료 받은 시험대상자의 경우 9.4였고, 우스테키누맙으로 치료 받은 시험대상자의 경우 10.9였다. 이 약에 최대 77주 동안 노출된 시험대상자들에 대하여, 치료 첫 16주 동안과 비교했을 때 새로운 이상 사례는 확인되지 않았다.

(2) 건선성 관절염

전반적으로, 이 약을 투여한 건선성 관절염 환자에서 관찰된 안전성 프로파일은 판상 건선 환자에서 관찰된 안전성 프로파일과 일치하였다.

2) 면역원성

모든 치료용 단백질과 마찬가지로, 이 약 투여 시 면역원성이 발생할 잠재성이 있다. 항체 형성 검출은 시험법의 민감성과 특이성에 매우 의존적이다. 또한, 분석에서 관찰된 항체(중화 항체 포함) 양성 발생률은 여러 가지 인자에 의해 영향을 받을 수 있으며, 이러한 인자들에는 분석 방법, 검체 취급, 검체 채취 시점, 병용 약물 및 기저 질환이 포함된다. 이러한 이유 때문에, 이 약에 대한 항체의 발생률을 다른 제품에 대한 항체 발생률과 비교하는 것은 오해의 소지가 있을 수 있다.

(1) 판상 건선

건선 임상시험들에서 최대 52주 동안 이 약을 권장 임상 용량으로 투여 받은 시험대상자의 경우, 치료 중 발생한 항-약제 항체 및 중화 항체는 평가된 시험대상자 중 각각 24% (263/1079) 및 14% (150/1079)에서 검출되었다.
중화 항체를 포함한 이 약에 대한 항체는 임상 반응이나 안전성 변화와 관련이 없었다.

(2) 건선성 관절염
건선성 관절염 임상 시험에서 최대 28주 동안 이 약을 권장 임상 용량으로 투여한 시험대상자의 경우, 치료 중 발생한 항-약제 항체 및 중화 항체는 평가된 시험대상자 중 각각 12.1% (79/652) 및 0% (0/652)에서 검출되었다. 중화 항체를 포함한 이 약에 대한 항체는 임상 반응이나 안전성 변화와 관련이 없었다.

4. 일반적 주의
1) 과민성
중증 과민반응이 발생하면 이 약의 사용을 즉시 중단하고 적절한 치료를 시작해야 한다.

5. 상호작용
이 약은 간 효소에 의한 대사나 신장 배설을 거치는 것으로 예상되지 않는다. 이 약과 약물 대사 효소 억제제/유도제 간의 약물 상호작용은 예상되지 않는다.
판상 건선 시험대상자에서의 약물-약물 상호작용 시험 및 판상 건선 및 건선성 관절염의 집단 약동학 분석의 결과에 근거할 때, 이 약은 약물-약물 상호작용을 유발하지도, 약물-약물 상호작용에 의해 영향을 받지도 않을 것이다.
이 약을 사이토크롬 P450 기질과 병용 투여하는 경우 용량 조절은 필요하지 않다.
이 약으로 치료하는 동안 생백신을 투여해서는 안된다. (1. 경고, 2) 예방접종 항 참조)

6. 임부 및 수유부에 대한 투여
<u>임부</u>
임신 여성에서의 이 약 사용에 관하여 이용 가능한 자료는 제한적이며, 약물-관련 위험에 관한 정보를 제공하기에 충분하지 않다. 이 약은 이익이 위험을 명백히 상회하는 경우에만 임부에게 투여할 수 있다.
1) 동물 및/또는 사람에서의 자료
시노몰구스 원숭이에서 출생 전/후 발달 독성 강화(enhanced) 시험이 수행되었다. 임신한 시노몰구스 원숭이에게 임신 20일째부터 분만 시까지 이 약 5 및 50 mg/kg

을 매주 피하 투여하고, 시노몰구스 원숭이(모체 및 영아)를 분만 후 6개월(180일) 동안 추적 조사했다. 이러한 용량들은 인체에 대한 최대 권장 용량(maximum recommended human dose; MRHD)에서의 임상 노출보다 최대 약 70배 더 높은 노출을 유발했다. 약물-관련 태아/영아 사망 및/또는 기형은 관찰되지 않았다. 영아 성장 및 발달에 대한 영향은 없었으며, 이러한 평가에는 외형, 내장, 골격 및 신경행동학적 변수 및 발달 면역 독성 결과변수에 대한 평가가 포함되었다. 영아에서, 평균 혈청 농도는 용량-의존적 양상으로 증가했고 각 모체 농도의 약 20-90%였다. 분만 후, 리산키주맙-치료군에서 대부분의 성체 암컷 시노몰구스 원숭이와 모든 영아는 분만 후 91일차까지 혈청 리산키주맙 농도가 측정 가능했다. 분만 후 180일째에 혈청 농도는 검출 가능 한계 미만이었다.

2) 가임 여성
가임 여성은 치료 기간 동안 및 치료 후 적어도 20주 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

수유
사람의 모유 중 이 약의 존재로 인한 수유 중인 영아에 대한 영향, 또는 모유 생성에 대한 영향에 관한 자료는 없다. 사람 IgG가 사람의 모유로 분비되기는 하지만, 출판된 자료는 모유 중에 존재하는 항체가 많은 양으로 신생아 및 영아의 순환혈로 들어가지 않음을 제시한다. 영아에 대한 모유 수유의 이점과 수유부에 대한 이 약 치료의 이점을 고려하여 치료의 중단 또는 종료 여부를 결정해야 한다.

7. 소아에 대한 투여
18세 미만 소아 환자에서 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여
65세 이상 환자에 대한 정보는 제한적이다.

9. 간장애 또는 신장애 환자에 대한 투여
이 약의 약동학에 대한 간장애 또는 신장애의 영향을 평가한 특정한 시험은 수행되지 않았다(13. 전문가를 위한 정보, 2) 약동학적 정보 참고).

10. 과량투여시 처치
과량 투여가 발생한 경우, 이상 사례의 모든 징후 및 증상에 대하여 환자를 모니터하고 적절한 대증 치료를 즉시 실시하는 것이 권장된다.

11. 적용상의 주의

환자들은 피하 주사 방법을 훈련 받은 후에 이 약을 스스로 주사할 수 있다.
환자들에게 전체 용량이 150 mg인 경우 2개의 프리필드시린지를 주사해야 하며, 투여 전에 사용 지시사항을 읽도록 지시해야 한다. 각 프리필드시린지는 한 번만 사용한다.
각 투여 시, 서로 다른 해부학적 위치(예, 허벅지 또는 복부)에 주사해야 하며 피부가 압통이 있거나, 멍들었거나, 홍반이 있거나, 경화되었거나, 건선으로 인해 영향을 받은 부위에는 투여하지 않는다. 의료 전문가나 간병인만이 이 약을 외측 상완에 투여할 수 있다.
사용하지 않은 의약품이나 폐기물은 규정에 따라 폐기해야 한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

냉장고에 넣어 2° C ~ 8° C 에서 보관한다. 얼리지 않도록 한다. 프리필드시린지를 포장 상자에 넣어 차광 보관한다.

13. 전문가를 위한 정보

1) 약리학적 정보

작용기전

이 약은 인체 인터루킨 23(interleukin 23; IL-23) 사이토카인의 p19 아단위(subunit)에 높은 친화력을 가지고 선택적으로 결합하여 IL-23과 IL-23 수용체 복합체와의 상호작용을 저해하는 인간화 면역글로불린 G1(immunoglobulin G1; IgG1) 단일클론 항체이다. IL-23은 자연적으로 발생하는 사이토카인으로 염증 및 면역 반응에 관여한다. IL-23은 Th17 세포의 생성, 유지 및 활성화를 지원하며, Th17 세포는 IL-17A, IL-17F, 및 IL-22뿐 아니라 다른 전(pro)-염증 사이토카인들을 생산하여 건선과 같은 염증성 자가 면역 질환을 유발하는 데 중요한 역할을 한다. IL-23은 판상 건선 시험 대상자의 비-병변 피부에 비해 병변 피부 내에서 상향-조절되어 있다. 이 약은 IL-23이 수용체에 결합하는 것을 차단함으로써, IL-23-의존적 세포 신호전달 및 전-염증 사이토카인의 분비를 억제한다.
이 약은 IL-23과 p40 아단위를 공유하는 인체 IL-12에는 결합하지 않는다.

약력학

건선 환자에 대한 시험에서, 이 약을 단회 투여한 후 피부에서 IL-23/IL-17 축(axis)과 관련된 유전자의 발현이 감소되었다. 건선 병변에서 표피 두께, 염증 세포 침윤, 및 건선 질환 표지자의 발현 감소도 관찰되었다.

건선성 관절염 환자에 대한 시험에서, 이 약 150mg을 0주, 4주, 그 이후에는 12주마다 한 번씩 피하 투여한 후, 24주차에 혈청 IL-17A, IL-17F, IL-22를 포함한 IL-23 및 IL-17 관련 바이오마커에서 베이스라인 대비 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있는 감소가 관찰되었다.

2) 약동학적 정보

이 약의 약동학은 판상 건선 시험대상자와 건선성 관절염 시험대상자 간 비슷하였다.

① 흡수

이 약은 피하 투여 시 18 ~ 300 mg 및 0.25 ~ 1 mg/kg 용량 범위에서, 정맥 투여 시 200 ~ 1200 mg 및 0.01 ~ 5 mg/kg 용량 범위에서 노출이 용량에 비례하여 증가하는 선형 약동학을 나타냈다.

이 약을 피하 투여한 후, 투여 후 3-14일 사이에 최고 혈장 농도에 도달했고 추정된 절대 생체이용률은 89%였다. 건선 시험대상자에 대한 투여 용법(0주차, 4주차, 및 이후 12주마다 150 mg)으로 투여한 경우, 추정된 항정상태 최고 및 최저 혈장 농도는 각각 12 및 2 μg/mL이다.

② 분포

체중 90 kg의 전형적인 건선 시험대상자에서, 항정상태 분포 용적(V_{ss})은 11.2 L였고, 이는 이 약의 분포가 주로 혈관 및 간질 영역에 한정됨을 나타낸다.

③ 대사

치료용 IgG 단일클론 항체는 내인성 IgG와 마찬가지로 일반적으로 이화 경로를 통해 소분자 펩티드와 아미노산으로 분해된다. 이 약은 사이토크롬 P450 효소에 의해 대사되는 것으로 예상되지 않는다.

④ 배설

체중 90 kg의 전형적인 건선 시험대상자에 대하여 이 약의 전신 청소율(CL)은 0.31 L/day였고 최종 제거 반감기는 28일이었다.

이 약은 IgG1 단일클론 항체이기 때문에 신장 내 사구체 여과를 통해 여과되거나 온전한 분자로서 소변 중으로 배설되는 것으로 예상되지 않는다.

⑤ 약물 상호 작용

이 약의 반복 투여가 사이토크롬 P450 (CYP)에 민감한 탐침 기질들의 약동학에 미치는 효과를 평가하기 위해 판상 건선 시험대상자들에서 약물 상호작용 임상시험이 수행되었다. 이 약의 투여 후 카페인(CYP1A2 기질), 와파린(CYP2C9 기질), 오메프라졸(CYP2C19 기질), 메토프롤롤(CYP2D6 기질) 및 미다졸람(CYP3A 기질)의 노출은 이 약의 치료 전 노출과 동등했으며, 이는 이러한 효소들을 통해 임상적으로 유의미한 약물 상호작용이 없음을 나타낸다.

집단 약동학 분석은 이 약의 노출이 임상 시험 기간 동안 일부 판상 건선 시험대상자들이 사용한 병용 약물에 의해 영향을 받지 않았음을 나타낸다. 이와 유사한 영향 없음이 건선성 관절염 집단 약동학 분석에서 관찰되었다.

특수 집단에서의 약동학
① 소아
소아 시험대상자에서 이 약의 약동학은 확립되지 않았다.
② 노인
이 약에 노출된 2234명의 판상 건선 시험대상자 중, 243명이 65세 이상이었고 24명은 75세 이상이었다. 이 약을 투여 받은 나이가 더 많은 시험대상자와 더 젊은 시험대상자 간에 이 약의 노출, 안전성 및 유효성 면에서 전체적인 차이는 없었다.
③ 간장애 또는 신장애
이 약의 약동학에 대한 간장애 또는 신장애의 영향을 결정하기 위해 특별히 수행된 시험은 없다. 집단 약동학 분석에 근거할 때, 혈청 크레아티닌 수치, 크레아티닌 청소율, 또는 간기능 지표(ALT/AST/빌리루빈)는 건선 또는 건선성 관절염 시험대상자에서 이 약의 청소율에 유의미한 영향을 미치지 않았다.
IgG1 단일클론 항체이기 때문에, 이 약은 주로 세포 내 이화 작용에 의해 제거되며, 간의 사이토크롬 P450 효소에 의한 대사나 신장 배설을 거칠 것으로 예상되지 않는다.
④ 체중
이 약의 청소율과 분포 용적은 체중이 증가함에 따라 증가한다. 그러나, 이 약의 유효성과 안전성 면에서 체중 증가에 따른 임상적으로 유의미한 변화는 관찰되지 않았으며, 따라서 체중에 따라 용량을 조절할 필요는 없다.
⑤ 성별 또는 인종
이 약의 청소율은 성인 판상 건선 또는 건선성 관절염 시험대상자들에서 성별이나 인종에 의해 유의한 영향을 받지 않았다. 임상 약동학 시험에서 백인 시험대상자와 중국인 또는 일본인 시험대상자를 비교했을 때 이 약의 노출 면에서 임상적으로 유의미한 차이는 관찰되지 않았다.

3) 임상시험 정보
(1) 판상 건선
네 건의 다기관, 무작위 배정, 이중-눈가림 임상시험(ULTIMMA-1, ULTIMMA-2, IMMHANCE, 및 IMMVENT)에서 중등증에서 중증 판상 건선 시험대상자 2109명에 대해 이 약의 안전성과 유효성을 평가했다. 등록된 시험대상자는 체표면적(body surface area; BSA)의 ≥10%에 판상 건선이 있고, 건선의 중증도를 0점에서 4점으로

나타내는 전체적인 평가(건선 두께/경화, 홍반, 낙설)에서 의료진의 전반적 평가(static Physician Global Assessment; sPGA) 점수가 3점 이상이고, 건선 면적 및 중증도 지수 (Psoriasis Area 및 Severity Index; PASI) 점수가 12점 이상인 18세 이상의 환자였다.

전반적으로, 시험대상자들은 베이스라인에서의 PASI 점수 중앙값이 17.8이었고, BSA 중앙값이 20.0%였다. 시험대상자 중 19.3%에서 베이스라인 sPGA 점수가 중증이었다. 시험대상자 중 총 9.8%가 건선성 관절염을 진단 받은 이력이 있었다.

모든 임상시험들에 걸쳐, 시험대상자 중 30.9%는 이전에 비-생물학적 전신 요법 및 생물학적 요법 모두 받은 적이 없고, 38.1%가 건선 치료를 위해 이전에 광선요법을 받았고, 48.3%는 이전에 비-생물학적 전신 요법을, 42.1%는 생물학적 요법을 투여 받았다. 이전에 생물학적 요법을 투여 받았던 시험대상자 중, 23.7%가 적어도 한 가지의 항-TNF 알파 약제를 건선치료를 위해 투여 받았다.

ULTIMMA-1 및 ULTIMMA-2

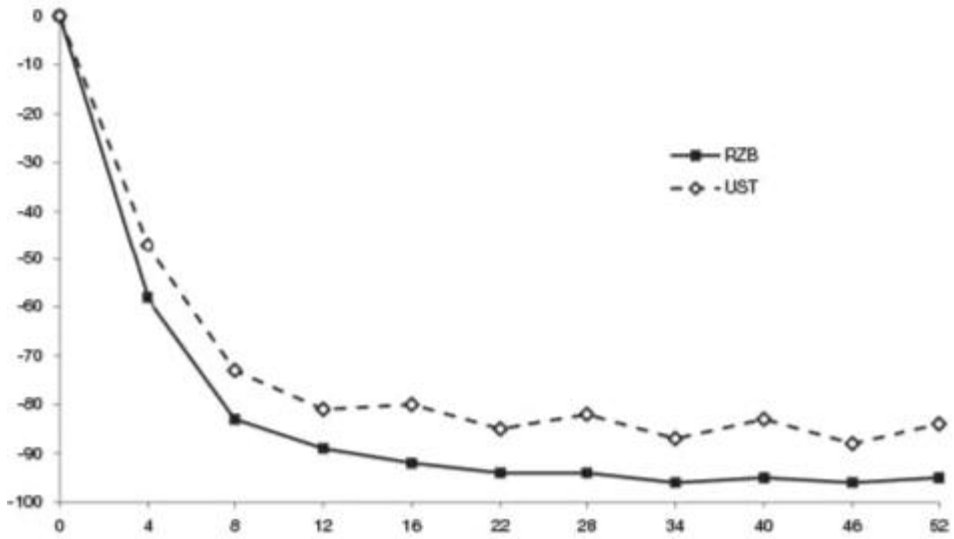
ULTIMMA-1 및 ULTIMMA-2에는 997명의 시험대상자가 등록되었다(598명은 이 약 150 mg에, 199명은 우스테키누맙 45 mg 또는 90 mg에, 200명은 위약에 무작위 배정되었다). 시험대상자들은 0주차, 4주차, 그리고 이후 12주마다 치료를 받았다. 결과가 표 2와 그림 1에 제시되어 있다.

표 2. ULTIMMA-1 및 ULTIMMA-2에서 판상 건선 성인에 대한 유효성 결과

	ULTIMMA-1			ULTIMMA-2		
	이 약 (N=304) n(%)	우스테키누맙 (N=100) n(%)	위약 (N=102) n(%)	이 약 (N=294) n(%)	우스테키누맙 (N=99) n(%)	위약 (N=98) n(%)
병변이 전혀 없거나(clear) 거의 없는(almost clear) sPGA (0또는 1)						
Week 12	250 (82.2)	65 (65.0)	9 (8.8)	242 (82.3)	64 (64.6)	9 (9.2)
Week 16	267 (87.8)[a]	63 (63.0)	8 (7.8)	246 (83.7)[a]	61 (61.6)	5 (5.1)
Week 52	262 (86.2)	54 (54.0)	-	245 (83.3)	54 (54.5)	-
병변이 전혀 없는(clear) sPGA (0)						
Week 16	112 (36.8)	14 (14.0)	2 (2.0)	150 (51.0)	25 (25.3)	3 (3.1)
Week 52	175 (57.6)	21 (21.0)	-	175 (59.5)	30 (30.3)	-
PASI 75						
Week 12	264 (86.8)	70 (70.0)	10 (9.8)	261 (88.8)	69 (69.7)	8 (8.2)
Week 52	279 (91.8)	70 (70.0)		269 (91.5)	76 (76.8)	
PASI 90						
Week 16	229 (75.3)[a]	42 (42.0)	5 (4.9)	220 (74.8)[a]	47 (47.5)	2 (2.0)
Week 52	249 (81.9)	44 (44.0)		237 (80.6)	50 (50.5)	-
PASI 100						
Week 16	109 (35.9)	12 (12.0)	0 (0.0)	149 (50.7)	24 (24.2)	2 (2.0)
Week 52	171 (56.3)	21 (21.0)	-	175 (59.5)	30 (30.3)	
ULTIMMA-2 임상시험의 Week 52주째 PASI 75 (p=0.001)를 제외하고, 이 약과 우스테키누맙, 위약의 비교 모두에서 p<0.001을 획득하였다.						

[a] 위약 대비 공동 일차 평가 변수

그림 1. ULTIMMA-1 및 ULTIMMA-2에서 베이스라인 이후 시간에 따른 PASI의 평균 변화율



RZB = 이 약(리산키주맙)
UST = 우스테키누맙
각 시점에서 p<0.001

연령, 성별, 인종, 체중, 베이스라인 PASI 점수, 병발 건선성 관절염, 이전의 비-생물학적 전신 치료, 이전의 생물학적 치료, 및 이전의 생물학적 치료 실패에 대한 조사에서 이러한 하위군들 간에 이 약에 대한 반응 차이는 확인되지 않았다.
이 약으로 치료 받은 시험대상자들에서 16주차 및 52주차에 두피, 손톱, 손바닥 및 발바닥 부위의 건선이 개선된 것이 관찰되었다.

IMMHANCE
IMMHANCE에는 507명의 시험대상자가 무작위 배정되었다(407명은 이 약 150 mg에, 100명은 위약에 무작위 배정되었다). 시험대상자들은 0주차, 4주차, 그리고 이후 12주마다 치료를 받았다.
16주차에, 이 약은 공동 일차 결과변수인 병변이 없거나 또는 거의 없는 sPGA 반응(이 약 83.5% vs 위약 7.0%)과 PASI 90(이 약 73.2% vs 위약 2.0%)에 대하여 위약보다 우월했다. 이 약을 투여 받은 시험대상자 중 더 많은 사람들이 16주차에 병변이 없는 피부[sPGA 0] (이 약 46.4% vs 위약 1.0%) 또는 PASI 100 (이 약 47.2% vs 위약 1.0%)]를 나타냈다. 이 약을 투여 받은 시험대상자들은 또한 위약에 비해 PASI 75 반응을 나타낼 가능성이 더 높았다(이 약 88.7% vs 위약 8.0%).

IMMHANCE 시험에서 잠복 결핵이 있었으나 시험 기간 동안 예방치료를 받지 않았던 31명의 시험대상자 중, 이 약 투여 후 평균 55주의 추적 기간 동안 활동성 결핵이 발병한 사람은 없었다.

IMMVENT

IMMVENT에는 605명의 시험대상자가 등록되었다(301명은 이 약에, 304명은 아달리무맙에 무작위 배정되었다). 이 약에 무작위 배정된 시험대상자들은 0주차, 4주차, 그리고 이후에는 12주마다 150 mg을 투여 받았다. 아달리무맙에 무작위 배정된 시험대상자들은 0주차 에 80 mg, 1주차에 40 mg, 그리고 이후 15주차까지 2주마다 40 mg을 투여 받았다. 16주차부터, 아달리무맙을 투여 받았던 시험대상자들은 반응에 근거하여 해당 치료를 계속하거나 치료를 전환했다:

- PASI 50 미만인 경우에는 이 약으로 전환했다.
- PASI가 50 이상 ~ 90미만인 경우에는 아달리무맙을 계속하거나 이 약으로 전환하는 군에 재-무작위 배정되었다.
- PASI 90인 경우에는 아달리무맙을 계속 투여 받았다.

다른 임상시험들에서와 마찬가지로 IMMVENT에서 16주차에 이 약에 대하여 비슷한 결과가 관찰되었다(표 3 및 그림 2).

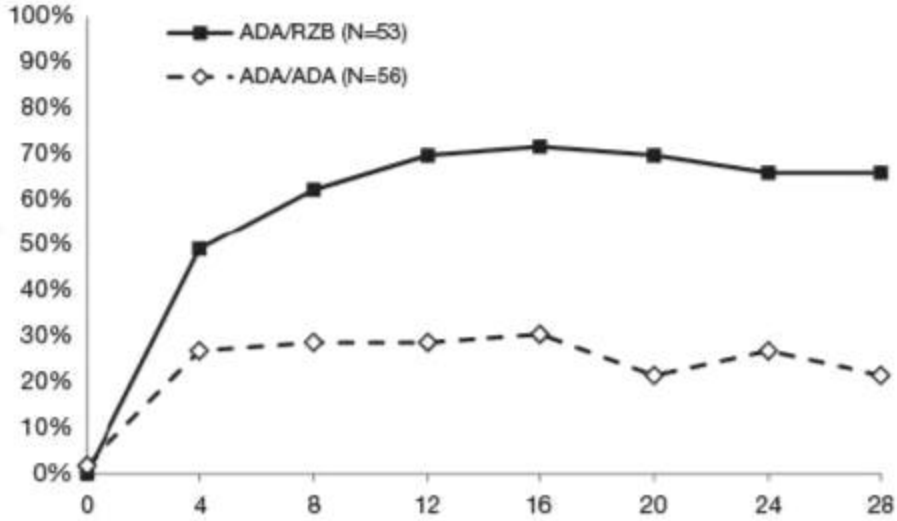
표 3. IMMVENT에서 판상 건선 성인에서의 16주차 유효성 결과

	이 약 (N=301) n(%)	아달리무맙 (N=304) n(%)
병변이 없는 또는 거의 없는 sPGA[a]	252 (83.7)	183 (60.2)
PASI 75	273 (90.7)	218 (71.7)
PASI 90[a]	218 (72.4)	144 (47.4)
PASI 100	120 (39.9)	70 (23.0)
모든 비교에서 p<0.001을 획득하였다. [a]공동 일차 평가변수		

아달리무맙을 투여 받고 16주차에 PASI가 50 이상 ~ 90미만이어서 재-무작위 배정된 시험대상자들의 경우, 이 약으로 전환한 군과 아달리무맙을 계속한 군 간의 PASI 90 반응률 차이는 빠르면 재-무작위 배정 후 4주차에 관찰되었다(각각 49.1% vs 26.8%). 이 약을 28주간 투여 받은 후 PASI 90을 달성한 시험대상자의 비율은 66.0% (35/53)였던 것에 비해, 아달리무맙을 계속 투여 받은 시험대상자들에서는 21.4% (12/56)였다. 다른 반응 수준 역시 이 약 투여 후에 더 높았다: PASI 100, 병변이 없는 sPGA, 병변이 없거나 또는 거의 없는 sPGA 반응 달성 비율은 이 약으로 전환한 후 39.6%, 39.6% 및 73.6%였던 것에 비해, 아달리무맙을 계속 투여 받은 경우에는

각각 7.1%, 7.1% s 및 33.9%였다.

그림 2. IMMVENT에서 재-무작위 배정 후 시간에 따른 PASI 90 달성률



ADA/ADA: 아달리무맙 군으로 무작위 배정된 이후 아달리무맙을 계속 투여한 시험대상자
ADA/RZB: 아달리무맙 군으로 무작위 배정된 이후 이 약으로 변경한 시험대상자
Week 4에서 $p<0.05$ 및 Week 8 이후 $p<0.001$

휴약기 없이 아달리무맙에서 이 약으로 전환한 환자 270명에서, 안전성 프로필은 이전의 전신 요법을 받다가 휴약기를 거친 후 이 약을 시작한 환자들에서의 안전성 프로필과 비슷했다.

<u>반응의 유지 및 지속성</u>
ULTIMMA-1 및 ULTIMMA-2에서 이 약을 투여 받은 시험대상자들을 16주차에서의 PASI 100 반응자에 대하여 통합 분석했을 때, 이 약을 계속 투여 받은 시험대상자 중 79.8% (206/258)가 52주차에 반응이 유지되었다. 16주차에서의 PASI 90 반응자의 경우, 시험대상자 중 88.4% (398/450)가 52주차에 반응이 유지되었다.
IMMHANCE에서 원래 이 약을 투여하여 28주차에 sPGA가 병변이 없음 또는 거의 없음이었던 시험대상자들에서, 이 약의 투여를 88 주차 (n = 111)까지 12 주마다 계속하거나 치료를 중단 (n = 225)하도록 재-무작위 배정되었다. 52주차 및 104주차 (마지막 이 약 투여 후 16 주)에, 이 약 치료를 지속한 시험대상자의 87.4% 및 81.1%가 sPGA가 병변이 없음 또는 거의 없음을 획득하였으며, 이 약을 중단한 시험대상자에서는 61.3% 및 7.1% 이었다. 52 주차 및 104 주차에서 sPGA 병변이 없음인 시험대상자 비율은 이 약 투여를 지속한 군에서는 각각 64.9 % 및 63.1 %이었으며,

이에 비해 이 약의 투여를 중단한 환자의 경우 30.7 % 및 2.2 %였다. 28 주차에 sPGA가 병변이 없음 또는 거의 없음이었다가 이 약 투여 중단 후에 재발 (sPGA≥3)한 시험대상자 중 83.7 % (128/153)는 재투여 16주 후 sPGA가 병변이 없음 또는 거의 없음을 회복하였다.

<u>삶의 질/환자-보고 결과</u>

위약, 아달리무맙 또는 우스테키누맙에 비해 이 약으로 치료 받은 시험대상자 중 유의하게 더 많은 시험대상자가 16주차에 피부과 삶의 질 지수(Dermatology Life Quality Index; DLQI) 0점 또는 1점[건강-관련 삶의 질에 아무런 영향을 미치지 않음]을 달성했다(표 4). 건강-관련 삶의 질 개선은 52주차까지 계속되었다 (ULTIMMA-1 및 ULTIMMA-2).

표 4. ULTIMMA-1, ULTIMMA-2, 및 IMMVENT에서의 건강-관련 삶의 질

	ULTIMMA-1			ULTIMMA-2			IMMVENT	
	이 약 (N=304) n(%)	우스테키누맙 (N=100) n(%)	위약 (N=102) n(%)	이 약 (N=294) n(%)	우스테키누맙 (N=99) n(%)	위약 (N=98) n(%)	이 약 (N=301) n(%)	위약 (N=304) n(%)
DLQI 0또는 1								
Week 16	200 (65.8)	43 (43.0)	8 (7.8)	196 (66.7)	46 (46.5)	4 (4.1)	198 (65.8)	148 (48.7)
Week 52	229 (75.3)	47 (47.0)	-	208 (70.7)	44 (44.4)	-	-	-
우스테키누맙, 아달리무맙 및 위약과 이 약의 대조에서 모두 p<0.001 이었다.								

ULTIMMA-1 및 ULTIMMA-2에서, 위약에 비해 이 약으로 치료한 경우 16주차에 건선 증상(가려움증, 통증, 발적 및 화끈거림, 건선 증상 점수[Psoriasis Symptom Score; PSS]로 측정)이 유의하게 더 크게 개선된 것으로 나타났다. 우스테키누맙 및 위약에 비해 유의하게 더 많은 비율의 시험대상자가 16주차에 PSS 0점(증상이 없음)을 달성했다. 52주차까지, 이 약을 투여 받는 시험대상자 중 55.7% (333/598)가 가려움증, 통증, 발적, 또는 화끈거림을 전혀 보고하지 않았다.

병원 불안 및 우울 척도(Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS)를 이용하여 측정했을 때 ULTIMMA-1 및 ULTIMMA-2에서 16주차에 불안 및 우울은 위약을 투여 받은 시험대상자들에 비해 이 약 투여군에서 개선되었다.

IMMVENT에서 16주차에서의 업무 제약 설문(Work Limitations Questionnaire; WLQ)에서 아달리무맙을 투여 받은 시험대상자들에 비해 이 약을 투여 받은 시험대상자들에서 더 큰 개선이 달성되었다.

(2) 건선성 관절염

이 약은 활동성 건선성 관절염(PsA) 성인에서 징후와 증상, 신체 기능, 건강-관련 삶의 질, 방사선학적 진행이 없는 시험대상자의 비율을 개선하는 것으로 나타났다.
이 약의 안전성과 효능은 활동성 PsA가 있는 만 18세 이상의 시험대상자에서의 두 건의 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조 시험(KEEPSAKE1에서 964명, KEEPSAKE2에서 443명)의 1407명의 시험대상자에서 평가되었다.
이 시험의 시험대상자는 건선성 관절염 분류 기준 (CASPAR)에 따라 최소 6개월 동안의 PsA 진단을 받았고, 베이스라인에서 PsA 기간 중앙값이 4.9년이었고, 베이스라인에서 5개 이상의 압통 관절 및 5개 이상의 종창 관절, 활동성 판상 건선 또는 손발톱 건선이 있었다. 시험대상자의 55.9%는 활동성 판상 건선과 함께 3% 이상의 BSA가 있었다. 각각 63.4%와 27.9%의 시험대상자는 골근 부착부염과 손발가락염이 있었다. 손발톱 건선을 추가로 평가한 KEEPSAKE1에서는 67.3%가 손발톱 건선이 있었다.
KEEPSAKE1에서, 모든 시험대상자는 이전에 비생물학적 DMARD 요법에 부적절한 반응이나 불내성을 보였고 생물학적 요법을 받은 적이 없었다. KEEPSAKE2에서, 시험대상자의 53.5%는 이전에 비생물학적 DMARD 요법에 부적절한 반응이나 불내성을 보였고, 시험대상자의 46.5%는 이전에 생물학적 요법에 부적절한 반응이나 불내성을 보였다.
두 시험 모두에서, 시험대상자는 0, 4, 16주차에 이 약 150mg 또는 위약을 투여 받도록 무작위 배정되었다. 28주차부터 시작하여 모든 시험대상자는 12주마다 이 약을 투여 받았다. 두 시험 모두 추가 204주까지의 장기 연장을 포함한다. 두 시험의 시험대상자의 59.6%는 메토트렉세이트 (MTX)를 병용하고 있었고, 11.6%는 MTX 이외의 비생물학적 DMARD를 병용하고 있었고, 28.9%는 이 약 단독요법을 받고 있었다.
두 시험에서, 일차 결과변수는 24주차에 미국 류마티스 학회 (ACR) 20 반응을 달성한 시험대상자의 비율이었다.

<u>임상 반응</u>
두 시험에서, 이 약 투여는 24주차에 위약에 비해 질병 활성도 지표에서 유의한 개선을 가져왔다. 주요 유효성 결과는 표 5에 나타냈다.
유효성 발현 시점은 위약 대비 더 높은 반응과 함께 지표 전반에서 빨랐으며, 4주차에 이미 KEEPSAKE1 및 KEEPSAKE2의 ACR20에 대해 각각 시험대상자의 25.7% 및 19.6%에서 확인되었다.
이 약 투여 결과 기존에 손발가락염 또는 골근 부착부염이 있는 환자에서 손발가락염과 골근 부착부염이 통계적으로 유의하게 개선되었다 (표 5 참조).
두 시험에서, 비생물학적 DMARD의 병용, 이전의 비생물학적 DMARD의 수, 연령, 성별, 인종 및 BMI와 관계없이 유사한 반응이 나타났다. KEEPSAKE2에서, 이전의

생물학적 요법과 관계없이 반응이 나타났다.

표 5. KEEPSAKE1 및 KEEPSAKE2 시험에서 유효성 결과

	KEEPSAKE1		KEEPSAKE2	
결과변수	위약 N=481 n(%)	이 약 N=483 n(%)	위약 N=219 n(%)	이 약 N=224 n(%)
ACR20 반응				
16주차	161 (33.4)	272 (56.3)[a]	55 (25.3)	108 (48.3)[a]
24주차	161 (33.5)	277 (57.3)[a]	58 (26.5)	115 (51.3)[a]
52주차*	-	63/91 (69.2)	-	68/104 (65.4)
ACR50 반응				
24주차	54 (11.3)	162 (33.4)[b]	20 (9.3)	59 (26.3)[b]
52주차*	-	37/92 (40.2)	-	37/104 (35.6)
ACR70 반응				
24주차	23 (4.7)	74 (15.3)[b]	13 (5.9)	27 (12.0)[c]
52주차*	-	23/92 (25.0)	-	19/104 (18.3)
골근 부착부염의 해결 (LEI=0)				
24주차*	156/448 (34.8)[d]	215/444 (48.4)[a, d]	-	-
52주차*	-	73/127 (57.5)[d]	-	-
손발가락염의 해결 (LDI=0)				
24주차*	104/204 (51.0)[e]	128/188 (68.1)[a, e]	-	-
52주차*	-	41/53 (77.4)[e]	-	-
최소 질병 활성도 (MDA) 반응				
24주차	49 (10.2)	121 (25.0)[a]	25 (11.4)	57 (25.6)[a]
52주차*	-	32/95 (33.7)	-	33/105 (31.4)

* 데이터는 활용 가능한 시험대상자에 대해 관찰된 n/N (%)의 형식으로 표시된다.

[a] 다중성-조정 p≤0.001 이 약 vs 위약 비교.

[b] 명목 p≤0.001 이 약 vs 위약 비교.

[c] 명목 p≤0.05 이 약 vs 위약 비교.

[d] 베이스라인 LEI >0인 시험대상자에 대한 KEEPSAKE1 및 KEEPSAKE2의 통합 데이터를 요약.

[e] 베이스라인 LDI >0인 시험대상자에 대한 KEEPSAKE1 및 KEEPSAKE2의 통합 데이터를 요약.

그림 3에 KEEPSAKE1 시험에서 24주차까지 ACR20 반응을 달성한 시험대상자의 비율을 나타냈다.

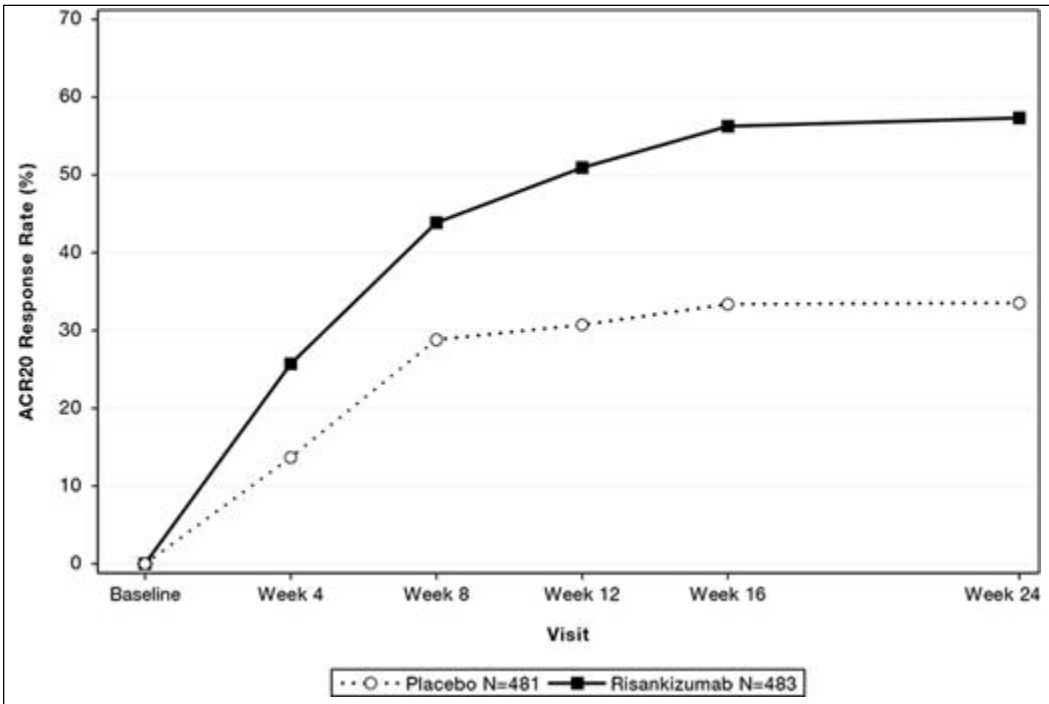


그림 3. KEEPSAKE1 시험에서 24주차까지 ACR20 반응을 달성한 시험대상자의 비율

두 시험에서 24주차에 수정된 PsA 반응 기준 (PsARC)을 달성한 시험대상자의 비율은 위약에 비해 이 약을 투여한 시험대상자에서 더 높았다. 또한, 두 시험에서 이 약을 투여한 시험대상자는 위약에 비해 24주차에 CRP를 사용한 질병 활성도 점수(28개 관절) (DAS28-CRP)에서 더 큰 개선을 달성했다. 두 시험에서 PsARC 및 DAS28-CRP의 개선은 52주차까지 유지되었다.

두 시험에서 시험대상자의 통증 평가를 포함한 ACR 점수의 모든 구성 요소에서 개선이 나타났다 (표 6 참조).

표 6. ACR 구성 요소의 베이스라인 대비 평균 변화

	KEEPSAKE1		KEEPSAKE2	
	위약 N=481	이 약 N=483	위약 N=219	이 약 N=224
종창 관절의 수 (0-66)				
베이스라인	12.2	12.1	13.6	13.0
24주차에서 평균 변화	-6.2	-8.4[a]	-5.5	-8.6[a]
압통 관절의 수 (0-68)				
베이스라인	20.5	20.8	22.3	22.8
24주차에서 평균 변화	-7.1	-11.2[a]	-6.3	-11.6[a]
환자의 통증 평가[c]				
베이스라인	57.1	57.1	57.0	55.0
24주차에서 평균 변화	-10.2	-21.0[a]	-6.5	-14.7[a]
환자의 전반적 평가[c]				
베이스라인	57.4	57.9	56.2	56.2
24주차에서 평균 변화	-10.5	-21.6[a]	-7.7	-16.5[a]
의사의 전반적 평가[c]				

베이스라인	62.4	61.3	60.7	63.0
24주차에서 평균 변화	-21.1	-33.9[a]	-19.3	-32.4[a]
건강 평가 설문 - 장애 지수 (HAQ-DI)[d]				
베이스라인	1.17	1.15	1.13	1.10
24주차에서 평균 변화	-0.11	-0.31[b]	-0.05	-0.22[b]
hs-CRP (mg/L)				
베이스라인	11.33	11.88	8.16	7.45
24주차에서 평균 변화	-0.20	-4.32[a]	0.25	-1.14

[a] 명목 p≤0.001 이 약 vs 위약 비교

[b] 다중성-조정 p≤0.001 이 약 vs 위약 비교

[c] 왼쪽 끝은 "통증 없음"(환자의 통증 평가용), "매우 양호"(환자의 전반적 평가용) 또는 "관절염 활성 없음"(의사의 전반적 평가용)을 나타내고, 오른쪽 끝은 "가능한 최악의 통증"(환자의 통증 평가용), "나쁨"(환자의 전반적 평가용) 또는 "극도로 활동성인 관절염"(의사의 전반적 평가용)을 나타내는 시각적 아날로그 척도 (100mm)를 기준으로 평가.

[d] 건강 평가 설문의 장애 지수; 0 = 어려움 없음 ~ 3 = 수행 불가능, 환자가 다음을 수행할 수 있는 능력을 측정: 옷 입기, 일어나기, 먹기, 걷기, 위생, 손 뻗기, 잡기, 일상 생활 활동

이 약 투여 결과 건선성 관절염 시험대상자에서 건선의 피부 증상이 통계적으로 유의하게 개선되었다.

이 약 투여 결과 KEEPSAKE1에서 베이스라인에 손발톱 건선이 있는 시험대상자(67.3%)에서, 수정된 손발톱 건선 중증도 지수 (mNAPSI) 및 5-점 손톱 건선에 대한 의사의 전반적 평가 (PGA-F)로 측정한 손발톱 건선이 통계적으로 유의하게 개선되었다. 이러한 개선은 52주차까지 유지되었다 (표 7 참조).

표 7. KEEPSAKE1에서 손발톱 건선 유효성 결과

	위약 N=338	이 약 N=309
베이스라인 대비 mNAPSI 변화[a]		
24주차	-5.57	-9.76[b]
52주차	—	-11.65
베이스라인 대비 PGA-F 변화 [c]		
24주차	-0.4	-0.8[b]
52주차	—	-1.2
PGA-F 개선(clear)/최소(minimal) 및 2등급 이상 개선[c]		
24주차 n (%)	30 (15.9)	71 (37.8)[d]

[a] 베이스라인 손발톱 건선 시험대상자에 대한 요약 (위약 N=338; 이 약 N=309; 52주차에서 관찰된 이 약 N = 65).

[b] 다중성-조정 p≤0.001 이 약 vs 위약 비교.

[c] 베이스라인에서 손발톱 건선이 있고 PGA-F 종합 전반적 평가 점수가 '경증', '중등증' 또는 '중증'인 시험대상자에 대한 요약 (위약 N=190; 이 약 N=188).

[d] 명목 p≤0.001 이 약 vs 위약 비교.

방사선학적 반응

KEEPSAKE1 시험에서 구조적 손상의 진행 억제는 방사선학적으로 평가되었으며, 베

이스라인 대비 24주차에서 수정된 전체 샤프 점수(mTSS)의 변화로 표현되었다. mTSS 점수는 손 원위지 (DIP) 관절을 추가하여 건선성 관절염에 대해 수정되었다. 이 약은 위약에 비해 24주차에 구조적 손상의 평균 진행을 수치적으로 감소시켰다 (평균 mTSS 점수는 위약군에서 0.32였던 것에 비해 이 약 투여군에서 0.23이었다 [통계적으로 유의하지 않음]). 방사선학적 진행이 없는 (베이스라인 대비 mTSS ≤ 0 변화로 정의됨) 시험대상자의 비율은 이 약 (92.4%)이 위약 (87.7%)에 비해 24주차에 더 높았다 (명목 p-값 = 0.016).

<u>신체 기능 및 건강 관련 삶의 질</u>

KEEPSAKE1 및 KEEPSAKE2에서 신체 기능 및 장애는 건강 평가 설문-장애 지수 (HAQ-DI), 36- 항목 약식 건강 조사 (SF-36) V2로 평가되었다. 피로는 만성 질환 치료 피로의 기능적 평가 척도 (FACIT-Fatigue)를 사용하여 평가되었다.

KEEPSAKE 1에서 이 약 (-0.31)을 투여한 시험대상자는 위약 (-0.11)에 비해 24주차에 HAQ-DI로 평가한 신체 기능에서 베이스라인 대비 통계적으로 유의한 개선을 보였다 (p-값 ≤ 0.001). KEEPSAKE 2에서 이 약 (-0.22)을 투여한 시험대상자는 위약 (-0.05)에 비해 24주차에 HAQ-DI에서 베이스라인 대비 통계적으로 유의한 개선을 보였다 (p-값 ≤ 0.001). 두 시험의 이 약 투여군에서 위약에 비해 더 많은 비율의 시험대상자가 24주차에 HAQ-DI 점수에서 베이스라인 대비 최소 0.35의 임상적으로 의미 있는 감소를 달성했다. 두 시험에서 신체 기능의 개선은 52주차까지 유지되었다.

두 시험의 24주차에, 이 약을 투여한 시험대상자는 위약을 투여한 시험대상자에 비해 SF-36 V2 물리적 구성 요소 요약 점수와 FACIT-Fatigue 점수에서도 상당한 개선을 보였다. 두 시험에서 SF-36 물리적 구성 요소와 FACIT-Fatigue 점수의 개선은 52주차까지 유지되었다.

베이스라인에서, 건선성 척추염은 KEEPSAKE1과 KEEPSAKE2 시험대상자의 각각 19.6%와 19.6%에서 보고되었다. 이 약을 투여한 건선성 척추염이 있는 시험대상자는 위약에 비해 24주차에 강직성 척추염 질병 활성도 지수(BASDAI) 및 강직성 척추염 질병 활성도 점수(ASDAS)에서 베이스라인 대비 개선을 보였다. 개선은 52주차까지 유지되었다.

4) 비임상 정보

비임상 자료는 안전성 약리학 평가, 시노몰구스 원숭이에 최대 50 mg/kg/week 용량 (최대 인체 권장 용량[maximum recommended human dose; MRHD]에서의 임상 노출의 약 70배에 해당하는 노출을 유발함)을 투여한 생식 및 발달 독성 시험을 포함하는 반복-투여 독성 시험들에 근거할 때 인체에 대하여 특별한 위해가 없음을 입증

했다.

발암성
이 약을 이용한 발암성 시험은 수행되지 않았다. 시노몰구스 원숭이에 최대 50 mg/kg/week 용량(MRHD에서의 임상 노출의 약 70배)을 투여한 26주 만성 독성 시험에서, 전(pre)-신생물성 또는 신생물성 병변은 관찰되지 않았다.

돌연변이원성
이 약을 이용한 돌연변이원성 시험은 수행되지 않았다.

수태능 손상
시노몰구스 원숭이에 이 약을 최대 50 mg/kg/week 용량(MRHD에서의 임상 노출의 약 70배)으로 투여한 시험들에서 수컷이나 암컷의 수태능에 대한 직접적 또는 간접적인 유해 효과는 없었다. 26주 반복 투여 독성 시험에서, 수컷 및 암컷 시노몰구스 원숭이 모두의 생식 기관에 대한 조직 병리학은 어떠한 관련된 유해 소견도 나타내지 않았다. 성적으로 성숙한 수컷 시노몰구스 원숭이를 대상으로 한 26주 반복 투여 독성 시험에서, 수컷의 수태능 변수에 대하여 아무런 영향이 관찰되지 않았다.

동물 약리학 및/또는 독성학
50 mg/kg까지의 용량을 매주 피하 투여한 26주 독성학 시험에서, MRHD에서의 임상 노출보다 약 70배 더 높은 노출에서 수컷 및 암컷 시노몰구스 원숭이에서 유해한 영향은 관찰되지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

사용(유효)기간 : 제조일로부터 24개월 저장방법 : 밀봉용기, 차광하여 냉장(2~8℃) 보관, 얼리지 말 것

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ (재심사) 6년 잔여

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

○ (위해성관리계획)

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

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	2021.07.30.	2021.07.30.	-	-	2021.08.04.	-
보완요청 일자	2021.10.06.	2021.10.05.	-	-	2021.09.10.	-
보완접수 일자	2021.12.06.	2021.12.07.	-	-	2021.12.09.	-
최종처리 일자	2022.01.04.	2022.01.04.	-	-	2021.12.30.	-

[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]

- 리산키주맙은 IL-23A p19에 특이적으로 결합하는 항체로서 IL-23과 IL-23 수용체 복합체와의 상호작용을 억제함. IL-23은 조직 염증, 파괴 및 이상 조직 수복에 관여하는 Th 17 세포, 선천적 림프계 세포(innate lymphoid cells), γδT 세포 및 자연살해 (NK) 세포를 유도하고 유지하는 역할을 하는데, 리산키주맙은 IL-23 p19에 결합해 이러한 IL-23의 작용을 억제.
  IL-23의 과다발현이 보고되는 건선을 대상으로 하여 제품을 개발하였고 기허가된 판상 건선 중에서 대부분을 차지하고 있는 건선성 관절염을 추가 적응증으로 신청하였음.
- 기존 표준요법인 DMARD 치료에 실패하거나 1~2개의 생물의약품에 실패한 활성 관절염 환자를 대상으로한 핵심 임상시험 2건에서 리산키주맙의 기 허가된 용법용량인 최초 150mg을 0, 4주, 이후 12주 마다 피하 투여한 결과1차 평가변수(Week 24에 ACR 20 반응)를 충족($p<0.001$)했으며 나머지 평가변수(피부증상, 건선성 손발톱질환, 신체기능, 삶의 질, 구조적 관절 손상) 분석에서도 이 약의 유효성을 일관되게 입증했음.
  전반적으로 리산키주맙의 안전성 및 내약성은 양호하며, 기 허가된 판상 건선 임상시험에서 관찰된 안전성 프로파일과 유사하다고 판단됨.
  - 집단 약동학에서 선정된 기존 판상건선에서의 유효성이 입증하였으므로 신청한 용법·용량인 150mg 0, 4주 이후 Q12W 선택의 타당성 인정됨.

[약어 및 정의]

- PsA Psoriatic Arthritis : 건선성 관절염
- DMARD Disease-Modifying Anti-rheumatic Drug : 항류마티스 약물
- MDA Minimal Disease Activity : 최소 질환 활성
- HAQ-DI Health assessment questionnaire disability index : 건강평가 설문장애지수(류마티스 관절염 또는 건선성 관절염 등 자가면역질환에서의 환자 삶의질 관련 평가항목)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 스카이리치프리필드시린지주(리산키주맙,유전자재조합)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 면역억제제
- 약리작용 기전 : IL-23A p19 subunit에 특이적으로 결합하는 IgG1 인간화 단클론항체. IL-23과 IL-23 수용체 복합체와의 상호작용을 억제. IL-23은 조직 염증, 파괴 및 이상 조직 수복에 관여하는 Th 17 세포, 선천적 림프계 세포(innate lymphoid cells), γδT 세포 및 자연살해 (NK) 세포를 유도하고 유지하는 역할을 하는데, 리산키주맙은 IL-23 p19에 결합해 이러한 IL-23의 작용을 억제.

1.2. 기원 및 개발경위

- 국내 임상 승인 현황

적어도 1가지 이상의 질병 조절 항류마티스제 (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug, DMARD, 이후 DMARD) 요법에 불충분한 반응이나 약물 불내성을 보인 이력이 있는 활동성 건선 관절염(Psoriatic Arthritis, PsA) 환자를 대상으로 리산키주맙을 위약과 비교하는 제 3상, 무작위배정, 이중눈가림 임상시험 승인

1.3 신청 적응증 개요 및 치료법

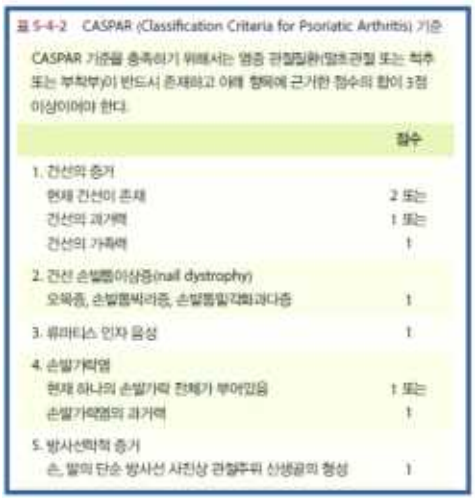
건선 관절염(Psoriatic Arthritis, PsA)의 진단 및 기존 치료

건선 관절염(psoriatic arthritis, PsA)

- 척추관절염(spondyloarthritis, SpA)의 하위유형인 만성 전신 염증 질환. 관절염과 건선이 결합
- 희귀질환: Arthropathic psoriasis(관절병성 건선), 의료비지원대상질환은 Psoriatic spondylitis (V237)
- 30-50세에서 주로 발병하며 남성과 여성의 발생비율은 유사함.
- 치료하지 않고 방치하면 지속적 염증과 진행성 관절 손상, 장애, 기대 여명의 감소
- 축성 질환은 40%-74%, 골부착부염은 25%-51%, 수족지염은 8%-59%, 그리고 전방 포도막염은 2%-25%에서 관찰됨.

1.3.1 진단

표 4. CASPAR(Classification of Psoriatic Arthritis)



⊙ 진단: Classification of Psoriatic Arthritis(CASPAR) criteria에 따라 환자의 병력, 건선의 존재, 특징적인 말초 및 척추 관절염의 증상, 징후, 영상소견 등을 참고로 함.

⊙ 질병의 진행:

1) 류마티스 관절염에서 사용하는 ACR(American College of Rheumatology)를 적용함.

2) 일반적으로 약물의 임상적 효과평가의 1차 평가지표(primary endpoint)로는 ACR20을 기준으로 사용되고 있다.

▪ ACR 20:

- SJC*에서 베이스라인 대비 최소 20% 이상의 개선 그리고
- TJC*에서 베이스라인 대비 최소 20% 이상의 개선 그리고
- 다음 변수 5가지 중 최소 3가지 이상에서 20% 이상의 개선

* SJC와 TJC는 전체 관절 수에 따라 평가한다.

1.3.2 기존 치료 현황

- 건선성 관절염은 치료하지 않고 방치할 경우 침범된 관절이 결국 손상되어 사용하기 어렵게 되고 영구장애를 초래할 수 있어, 적극적인 치료가 필요함. 치료는 주로 약물치료로 우선은 비스테로이드 소염제(소염진통제)와 항류마티스약제들을 사용하다가 치료에 대한 효과가 충분하지 않으면 bDMARD: 항종양괴사인자(tumor necrosis factor, TNF) 요법, 인터루킨[interleukin, IL]-12/23(Ustekinumab) 또는 IL-17 억제제(secukinumab, ixekizumab), tsDMARD(PDE-4 I, apremilast), 야누스 키나아제(Janus kinase, JAK) 억제제등의 치료제등을 사용할 수 있음.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 감염, 악성종양

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

- 해당사항 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 유럽 허가시 제출자료 증명서

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 :
  - 건선성관절염 : 2상 2건(1건 및 연장시험), 3상 2건
    핵심 임상시험은 M16011(KEEPsAKE-1, 1개 이상의 DMARD에 내약성이 있는 환자에서의 3상) 및 M15998(KEEPsAKE 2, 생물의약품 또는 비생물학적 DMARD 제제에 내약성이 있는 환자에서의 3상)
- 시험법 밸리데이션 보고서

시험번호	보고서명
ANA17-020 R&D/17/0345	Determination of ABBV-066 in Human Serum (Healthy and Psoriasis (PsO)) via Electrochemiluminescence (ECL) Immunoassay (Incorporating Versions 01, 02, 03 and 04)
ANA17-044 R&D/17/0677	Determination of Anti-ABBV-066 Antibodies in Human Serum (Ulcerative Colitis and Psoriatic Arthritis Patients) via Electrochemiluminescence Immunoassay
ANA17-081 R&D/17/1135	Determination of ABBV-066 in Human Serum via Electrochemiluminescence (ECL) Immunoassay –Partial Validation to ANA17-020 for Psoriatic Arthritis (PsA), Crohn´s Disease (CD) and Ulcerative Colitis (UC) (Incorporating Versions 01 and 02)
PCDSVP17-006 R&D/20/1477	Validation Report Amendment for Quantifying IL-6 in Human Serum and Plasma using the Quanterix Simoa IL-6 Assay Kit 2.0
PCDSVP17-009 R&D/20/1476	Validation Summary Report Amendment for Quantifying TNF-α in Human Serum and Plasma Using the Quanterix Simoa TNF-α 2.0 Kit
PCDSVP17-017 R&D/20/1475	Validation Report for Quantifying Human IL-17A, IL-17F, and IL-22 in Human Serum Using Erenna® or SMCxPro® Immunoassay Kits from EMD Millipore

	PCDSVP17-017 R&D/20/1475
rd201553-ppdvsdcb a76-1-val-nab	Validation of a Cell-Based Method for the Detection of Neutralizing Antibodies to ABBV-066 in Human Serum Using Acid Dissociation

6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험

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

- 해당사항 없음

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

- 신장애 및 간장애 : 리산키주맙은 간 대사 효소를 통한 대사나 신장 배설을 거칠 것으로 예상되지 않음. 따라서 간장애 또는 신장애 환자에서 리산키주맙의 약동학을 평가하기 위한 전용 시험은 수행되지 않았음. 교차-시험 집단 약동학 분석에 근거할 때, 총 빌리루빈, AST 및 ALT 수치를 포함하는 간 기능 표지자는 리산키주맙 청소율과 상관관계가 없었고, 혈청 크레아티닌 수치는 리산키주맙 노출에 유의미한 영향을 미치지 않았음.
- 건선성 관절염 질환: 교차-시험 집단 약동학 분석에 근거할 때, 리산키주맙의 약동학 매개변수는 축성 척추염의 존재, 베이스라인 DAS28 점수, 베이스라인 HAQ-DI 점수, 베이스라인 PASI 점수, 유병기간 등을 포함하는 질환-관련 특징과 무관하게 건강한 시험대상자와 활성 건선성 관절염 시험대상자에서 비슷함.
- 연령 : 교차-시험 집단 약동학 분석에 근거할 때, 연령 (20-85세 범위)은 리산키주맙 노출에 임상적으로 유의미한 영향을 미치지 않음.
- 인종 및 성별 : 교차-시험 집단 약동학 분석에 근거할 때, 리산키주맙의 약동학 매개변수는 인종이나 성별에 의해 영향을 받지 않음.
- 체중 : 다른 IgG1 mAb와 마찬가지로, 그리고 건선 집단 약동학 모델과 일관되게, 리산키주맙 청소율과 분포 용적은 체중이 증가함에 따라 증가하며, 이에 따라 노출이 약간 변화된다. 그러나, 체중 범위에 따른 이러한 경미한 노출 차이에도 불구하고, 평가된 모든 유효성 결과변수에 대한 노출-반응 분석은 통계학적으로 유의한 노출의 영향이 없음을 나타냈고, 안전성 사례 (모든 AE, SAE, 감염, 중대한 감염)의 발생률은 전체적인 리산키주맙 노출 범위에 걸쳐 위약으로 치료받은 시험대상자와 비슷함.
- 면역원성 : 시험대상자-간 약동학 비교와 교차 시험 집단 약동학 분석에 근거할 때, 리산키주맙의 청소율 또는 노출은 ADA 발생 (양성/음성 또는 역가)에 의해 영향을 받지 않음.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

- 약물-약물 상호작용 (DDI)에 대한 상호작용약물로서의 리산키주맙: 건선 시험대상자 (건선성 관절염이 있거나 없는)에서 사이토크롬 P450 기질 칵테일 접근법을 이용하여 완료된 치료용 단백질-약물에 관한 상호작용 시험 (건선 허가 신청 자료에 포함된 시험 M16-007)은 판상 건선 시험대상자에서 리산키주맙 150 mg SC를 0, 4, 8, 12주차에 반복 투여한 것이 CYP1A2 (카페인 100 mg), CYP2C9 (와파린 10 mg), CYP2C19 (오메프라졸 20 mg), CYP2D6 (메토프롤롤 50 mg), 및 CYP3A (미다졸람 2

mg)에 대한 탐침 기질의 노출에 아무런 영향을 미치지 않았음. 따라서 활성 건선성 관절염 시험대상자에서 이러한 CYP 효소들의 기질인 약물을 리산키주맙과 병용 투여하는 경우 용량 조절은 필요하지 않았음.

DDI에 대한 피상호작용약물로서의 리산키주맙: 교차-시험 집단 약동학 분석은 리산키주맙 3상 임상 시험 기간 동안 건선성 관절염 환자에서 흔하게 병용 투여된 약물이었던 메토트렉세이트가 리산키주맙의 청소율에 유의한 영향을 미치지 않았음.

6.4.4. 집단 약동학시험

- 리산키주맙의 약동학적 특성

  활성 건선성 관절염 시험대상자를 대상으로 한 모든 2상 및 3상 시험에 걸친 리산키주맙의 약동학 자료는 전형적인 IgG1 및 건강한 시험대상자 및 판상 건선 시험대상자에서 알려진 리산키주맙의 약동학 프로파일과 일치하는 선형 및 시간-비의존적 약동학 결과를 보임.

- 리산키주맙의 집단 약동학

  건강한 지원자 시험대상자를 대상으로 한 1건의 1상 시험, 건선성 관절염 시험대상자를 대상으로 한 2건의 2상 시험 및 2건의 3상 시험에서 얻은 자료를 이용하여 건선성 관절염 시험대상자에서의 리산키주맙의 집단 약동학을 분석했을 때,

  150 mg SC를 0주차, 4주차 및 이후 q12w12주마다 투여하는 임상 용법에 대하여 시험 M16-002, M15-998, 및 M16-011에 등록된 건선성 관절염 환자에서 관찰된 리산키주맙 노출을 동일한 투여 용법에 대하여 3상 판상 건선 시험에서 관찰된 노출과 비교했을 때, 두 가지 환자 집단에서의 노출 수준의 유사성이 입증되었고, 이러한 유사성은 동일한 임상 용법에 대한 시뮬레이션-기반 비교에 의해서도 확인됨.

  적절한 모델을 이용한 리산키주맙의 약동학적 결과는 다음과 같음.

  ・리산키주맙 혈장 청소율 (CL), 중앙 분포 용적 (V2), 말초 분포 용적 (V3), 항정 상태에서의 분포 용적 (Vss)은 일반적인 90 kg 시험대상자에 대하여 각각 0.31 L/day, 6.8 L, 4.3 L, 11.1 L로 추정됨.

  ・리산키주맙 최종 단계 제거 반감기에 대한 일반적인 수치는 약 26.3일이었음.

  ・리산키주맙의 피하투여 시 절대 생체이용률 (CMC1과 CMC2 통합)은 83.5%로 추정됨.

  ・리산키주맙 CL, V2, 및 Ka에 대한 개인-간 변동성(%CV)은 각각 31.4%, 43.2%, 및 42.2%였다.

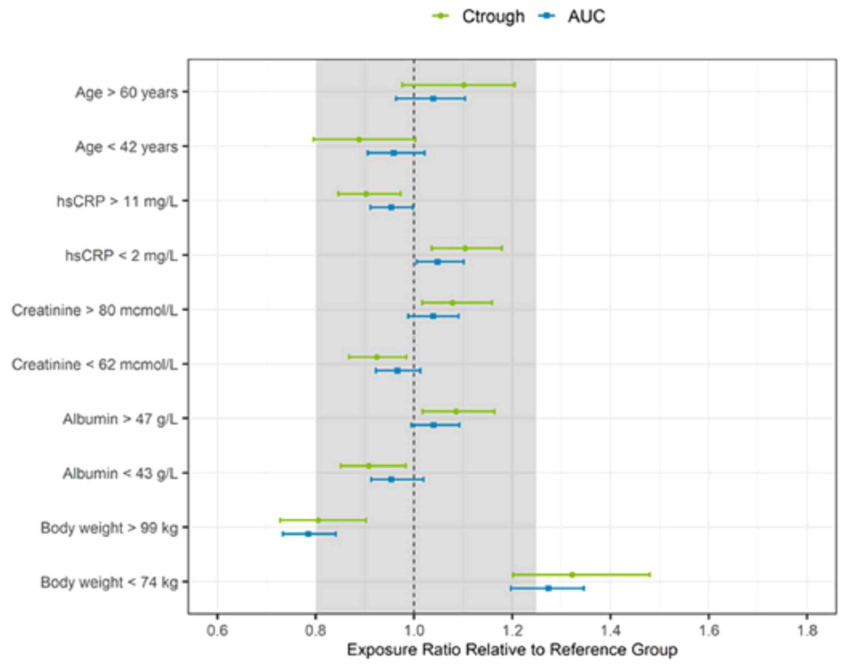
  ・리산키주맙을 임상 용법 (0주차, 4주차, 및 이후 q12w로 150 mg 투여)으로 SC 투여한 후, 16주차까지 리산키주맙의 항정 상태 농도가 달성됨.

  ・150 mg 용량에서, 예측된 평균 항정 상태 최고 농도 (Cmax)와 Ctrough는 각각 약 12 μg/mL 및 2 μg/mL였음.

  ・축성 척추염의 존재, 베이스라인 DAS28 점수, 베이스라인 HAQ-DI 점수, 베이스라인 PASI 점수, 유병 기간, 이전의 생물의약품 요법 사용 여부, 이전의 비생물학적 DMARD 사용 ($\leq$ 1 vs $>$ 1), 및 메토트렉세이트 병용 여부를 포함하는 질환-관련 특성,성별, 인종, 간 기능 표지자 [총 빌리루빈, 알라닌 아미노 전이효소 및 아스파르트산 아미노 전이효소]를 포함하는 환자의 내인적 인자 등은리산키주맙의 노출에 영향을 미치지 않았음.

  ・치료 후 발생한 항약물항체(ADA)는 리산키주맙의 약동학에 통계학적으로 유의한 영향을 미치지 않았음.

  ・체중, 베이스라인 혈청 알부민 수치, 베이스라인 혈청 크레아티닌 수치, 베이스라인 hsCRP 수치 및 연령이 리산키주맙 청소율에 대한 통계학적으로 유의한 공변량이였음. 신청된 임상 용법인 0주차, 4주차, 및 이후 q12w12주 마다 150 mg을 피하 투여하는 경우 리산키주맙 항정-상태 Ctrough 및 AUCtau에 대한 이러한 공변량의 영향은 다음 그림에 제시됨.



<집단 약동학 분석에서 확인된 통계학적으로 유의한 공변량의 건선성 관절염 시험대상자에서의 리산키주맙 노출에 대한 영향>

연령, 베이스라인 혈청 알부민, 베이스라인 hsCRP, 및 베이스라인 혈청 크레아티닌은 리산키주맙에 무시할만한 정도의 영향이었음.
체중이 상대적으로 높은(> 75th 백분위; 99 kg) 건선성 관절염 시험대상자와 체중이 낮은(< 25th 백분위; 74 kg) 시험대상자는 표준 시험대상자 (74 kg ~ 99 kg)에 비해 노출이 각각 약 20% 더 낮고 30% 더 높을 것으로 예측되고 임상 용법과 관련된 노출 범위에 걸친 유효성 및 안전성에 대한 노출-반응 분석에 근거할 때 이러한 경미한 노출 차이는 임상적으로 관련 있는 것으로 판단되지 않았음.

6.4.5. 약력학시험(PD)

- 해당사항 없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

단계	임상시험 No.	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	평가항목
2	M16-002 M16-244	다기관, 무작위배정, 위약 대조, 이중눈가림, 평행군 → 공개 단일군	이전 또는 최근 DMARDs 및/또는 NSAIDs에 부적절한 반응을 보이거나	RZB: Arm 1: 150 mg SC at Wks 0, 4, 8, 12, 16 Arm 2: 150 mg SC at Wks 0, 4, 16 (PBO at Wks 8, 12)	(M16-002) W16, (M16-244) W36	1차 평가변수 :16주째 ACR20 2차 평가변수 :16주째 ACR50/70, PASI 100, MDA 반응, 안전성 평가변수, 면역원성(ADA)

		장기시험	내약성이 없는 활성 PsA 환자 (n=185), 장기임상시험 (244)에서 145명으로 감소	Arm 3: 150 mg SC at Wks 0, 12 (PBO at Wks 4, 8, 16) Arm 4: 75 mg SC at Wk 0 (PBO at Wks 4, 8, 12, 16) PBO: Arm 5: SC at Wks 0, 4, 8, 12, 16		
3	M16-011 핵심시험	다기관, 무작위배정, 위약 대조, 이중눈가림, 평행군	표준 치료 (예, 비생물학적 DMARDs)에 부적절한 반응을 보이거나 내약성이 없는 활성 PsA 환자 (n=964)	Period 1 : RZB arm : RZB 150 mg SC at 0 and Wks 4 and 16 PBO arm : Matching PBO SC at BL and Wks 4 and 16 Period 2 : RZB to RZB arm : PBO at Wk 24, then RZB 150 mg SC at Wk 28 and q12w thereafter PBO to RZB arm : RZB 150 mg SC at Wks 24, 28, and q12w thereafter	Period 1 : 24 weeks; Period 2 : Up to 208 weeks	1차 평가변수 :24주째 ACR20 2차 평가변수 :24주째 유효성 평가변수 (ACR50/70, PASI 100, MDA 반응 등), 안전성 평가변수
3	M15-998 핵심시험	다기관, 무작위배정, 위약 대조, 이중눈가림, 평행군	표준 치료 (예, 비생물학적 DMARDs, 또는 1~2개의 생물의약품)에 부적절한 반응을 보이거나 내약성이 없는 활성 PsA 환자 (n=444)	Period 1 : RZB arm : RZB 150 mg SC at BL and Wks 4 and 16 PBO arm : Matching PBO SC at BL and Wks 4 and 16 Period 2 : RZB to RZB arm : PBO at Wk 24, then RZB 150 mg SC at Wk 28 and q12w thereafter PBO to RZB arm : RZB 150 mg SC at Wks 24, 28, and q12w thereafter	기간 1: 24주 기간 2: 208주까지, F/U W20	1차 평가변수 :24주째 ACR20 2차 평가변수 :24주째 유효성 평가변수 (ACR50/70, PASI 100, MDA 반응 등), 안전성 평가변수

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[M16-011, KEEPsAKE 1]
적어도 1가지 이상의 질병 조절 항류마티스제 (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug, DMARD) 요법에 불충분한 반응이나 약물 불내성을 보인 이력이 있는 활동성 건선 관절염(Psoriatic Arthritis, PsA) 환자를 대상으로 리산키주맙을 위약과 비교하는 제 3상, 무작위배정, 이중눈가림 임상시험

[M15-998, KEEPsAKE 2]
1가지 또는 2가지의 생물의약품에 대하여 부적절한 반응 (최소 12주의 치료 기간 후 효과 부족) 또는 불내성을 나타냈거나 적어도 1가지의 비생물학적 DMARD에 대하여 부적절한 반응 (최소 12주의 치료 기간 후 효과 부족) 또는 불내성을 나타낸 중등증 내지 중증 활성 건선성 관절염 환자를 대상으로 리산키주맙을 위약과 비교하는 제 3상, 무작위배정, 이중눈가림 임상시험

- 목적

(1차) 24주째 ACR 20을 달성한 피험자의 비율

(2차) 건선성 피부 병변의 개선에 대한 유효성, 신체 기능 개선,
일반적 및 질환 특이성 건강 관련 QoL, 환자 보고 건강 결과 개선에 대한 유효성, 안전성
PK, PD, 면역원성

- 대상질환 및 시험대상자 수
  - 표준 요법(예, 비생물학적 DMARDs 또는 1~2가지의 생물의약품)에 불충분한 반응 또는 약물 불내성을 보인 활성 건선성 관절염 환자
  - 주요 선정 기준
  - 표준 요법(KEEPsAKE 1는 비생물학적 DMARDs, KEEPsAKE 2는 1~2가지의 생물의약품 또는 비생물학적 DMARDs)에 부적절한 반응을 보인 활성
  - PsA 남녀 환자. 동의서 서명 시점에 18세 이상. 시험약 첫 투여 최소 6개월 이전에 PsA로 진단받은자로 스크리닝 시 Classification criteria for Psoriatic Arthritis (CASPAR) 기준 만족
  - 활성 PsA는 압통 관절수 ≥5, 부종 관절수≥5 CRP≥3mg/L (KEEPsAKE1만 해당)
  - 건선의 특징과 일치하는 ≥2cm 직경 이상의 건선 또는 손톱 변화가 1개 이상 있거나 활동성 판상 건선의 기록된 이력이 있어야 함.

※ M16-011 시험은 또한 스크리닝 당시 중앙 영상 검토로 측정된 방사선 사진상 미란 ≥ 1 또는 hsCRP ≥ 3.0 mg/L의 존재가 필요함.

부록 1: CASPAR 기준

CASPAR (ClASsification criteria for Psoriatic Arthritis, 건선성 관절염의 분류 기준) 기준에 부합하려면, 환자는 다음 5개 범주에서 ≥3점인 염증성 관절 질환 (관절, 척추 또는 골부착부)이 반드시 있어야 한다:

1. 현재의 건선 증거, 건선의 개인력 또는 건선의 가족력.
   - 현재의 건선은 류마티스 의사 또는 피부과 의사가 판단할 때 현재 건선성 피부 또는 두피 질환이 존재하는 것으로 정의한다.†
   - 건선의 개인력은 환자, 주치의, 피부과 의사, 류마티스 의사 또는 기타 유자격 의료 제공자로부터 입수할 수 있는 건선 과거력으로 정의한다.
   - 건선의 가족력은 환자 보고에 의해 1차 또는 2차 친족에서의 건선 과거력으로 정의한다.
2. 최근 신체 검사에서 관찰된 조갑박리증, 오목 및 과각화증을 포함한 전형적인 건선성 조갑 이영양증.
3. 현지 임상검사실 기준 범위에 따라, 라텍스를 제외한 방법이지만 가급적이면 효소-결합 면역흡착법 또는 비탁법에 의해 류마티스 인자의 존재에 대해 음성 검사 결과.
4. 전체 손발가락의 부종으로 정의한 현재의 손발가락염, 또는 류마티스 의사가 기록한 손발가락염의 과거력.
5. 손이나 발의 단순 방사선 검사상 관절연 주변에 명확하지 않은 골화 (그러나 골증식체 형성은 제외)로 나타나는, 관절결 신생 골 형성의 방사선적 증거.

† 현재의 건선에는 2점을 배정한다; 그 외 모든 특징에는 1점을 배정한다.

- 설계



a. At week 16, subjects classified as nonresponders (defined as not achieving at least a 20% improvement in either or both tender joint count [TJC] and swollen joint count [SJC] at both week 12 and week 16 compared to baseline) had the option to add or modify rescue concomitant medications/therapy.
b. Starting at week 36, subjects classified as nonresponders will be discontinued from study drug.

◆ KEEPsAKE-1 Bilateral radiographs of hand and feet
◆ KEEPsAKE-2 Bilateral radiographs of hand and feet

↑ Dosing

csDMARD-IR=conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs-inadequate response.

※ KEEPsAKE-1 시험

- 3상, 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조
- 스크리닝 + 이중 눈가림기(약 24주; 위약 대조기 W0~W24)+ 활성약 투여기 W24~W208) +안전성 F/U(20주)
- 층화 : 무작위배정은 베이스라인 당시 건선의 정도(≥ 3% BSA vs. < 3% BSA), 현재 사용하고 있는 비생물학적 DMARD의 수(0 vs. ≥ 1), 수족지염(손발가락염)의 존재 여부(존재함 vs, 존재하지 않음), 골부착부염의 존재여부(존재함 vs. 존재하지 않음)로 층화

• 용법・용량

- 기간 1(period 1, 24주간, 이중눈가림): 0, 4주, 그 이후 12주에 150mg 리산키주맙 또는 위약 투여
- 기간 2(period 2, 28주~ 208주차, 공개): 12주마다 150mg 리산키주맙 투여

• 평가변수

중추적 제3상 시험의 일차 및 순위 주요 이차 평가변수(다중성-보정)

	M16-011 시험	M15-998 시험
일차 유효성 평가변수 순위 주요 이차 유효성 평가변수	제24주에서 ACR20 반응	제24주에서 ACR20 반응
1	제24주에서 HAQ-DI의 베이스라인 대비 변화	제24주에서 HAQDI의 베이스라인 대비 변화
2	제24주에서 PASI 90 반응(베이스라인에서 BSA ≥ 3%인 시험대상자에서)	제24주에서 PASI 90 반응(베이스라인에서 BSA ≥ 3%인 시험대상자에서)
3	제16주에서 ACR20 반응	제16주에서 ACR20 반응
4	제24주에서 MDA	제24주에서 MDA
5	제24주에서 mNAPSI의 베이스라인 대비 변화(베이스라인에서 건선 조갑 질환이 있는 시험대상자에서)	제24주에서 SF-36 PCS의 베이스라인 대비 변화
6	제24주에서 PGA-F의 베이스라인 대비 변화(베이스라인에서 건선 조갑 질환이 있는 시험대상자에서)	제24주에서 FACIT-피로의 베이스라인 대비 변화
7	제24주에서 LEI = 0으로 정의된 골부착염의 해소(M15-998 시험과 M16-011 시험에서 통합된 골부착염[LEI > 0]이 베이스라인에서 있는 시험대상자에서)	
8	제24주에서 LDI = 0으로 정의된 지염의 해소(M15-998 시험과 M16-011 시험에서 통합된 지염[LDI > 0]이 베이스라인에서 있는 시험대상자에서)	
9	제24주에서 mTSS의 베이스라인 대비 변화	
10	제24주에서 SF-36 PCS의 베이스라인 대비 변화	
11	제24주에서 FACIT-피로에서 베이스라인 대비 변화	

안전성 평가변수:

• 안전성 평가에는 시험 전체 기간 동안 안전성과 내약성을 측정하기 위해 실시한 이상반응 (adverse event, AE) 모니터링, 신체검사, 활력징후 측정, 임상실험실 검사(혈액학, 화학)

약동학 평가변수:

- 혈청 risankizumab 농도와 항약물 항체(anti-drug antibody, ADA), 그리고 중화항체(neutralizing antibody, nAb)를 평가한다.

- 결과

(인구학적 특성)

활성 건선성 관절염 시험대상자를 대상으로 한 핵심 3상 시험에 대한 베이스라인 인구학이 아래 표에 제시되어 있다. 전체적인 건선성 관절염 집단의 일반적 특징과 마찬가지로, 남성과 여성의 비율은 상대적으로 비슷했고, 대부분의 시험대상자는 백인이었음 시험대상자의 평균 (SD) 연령은 두 시험 모두에서 비슷했다: 시험 M16-011에서 51.3세, 시험 M15-998에서 52.9세였음. 임상 프로그램에는 전세계의 다양한 지역에 걸쳐 시험대상자가 등록됨. 참여 기준에 따라, 뒤 시험군의 시험대상자는 높은 평균 TJC68 및 SJC66이 특징인, 중등증 내지 중증 활성 건선성 관절염을 앓고 있었음.

	M16-011 (csDMARD-IR) (N = 964)	M15-998 (Bio-IR and csDMARD-IR) (N = 443)
Sex, n (%)		
Female	478 (49.6)	244 (55.1)
Male	486 (50.4)	199 (44.9)
Age (years), mean (SD)	51.3 (12.15)	52.9 (12.57)
White, n (%)	905 (93.9)	428 (96.6)
Weight (kg), mean (SD)	87.37 (19.138)	89.03 (21.505)
BMI (kg/m^2) ≥ 30, n (%)	448 (46.5)	231 (52.1)
Geographic region, n (%)		
North America	108 (11.2)	180 (40.6)
South/Central America	163 (16.9)	48 (10.8)
Western Europe	71 (7.4)	56 (12.6)
Eastern Europe	508 (52.7)	80 (18.1)
Asia	28 (2.9)	15 (3.4)
Other[a]	86 (8.9)	64 (14.4)

시험 M16-011 시험대상자는 적어도 1가지의 비생물학적 DMARD에 대하여 부적절한 반응 (최소 12주의 치료 기간 후 효과 부족) 또는 불내성인 환자였고, 시험 M15-998는 적어도 1가지의 비생물학적 DMARD에 대하여 부적절한 반응 (최소 12주의 치료 기간 후 효과 부족) 또는 불내성인 환자 53.5%와 1~2가지의 생물의약품에 반응을 보이지 않은 환자 46.5%가 혼합된 군으로 모집됨. 전체로 보면 1201명 (85%)는 적어도 1가지의 비생물학적 DMARD에 대하여 부적절한 반응 (최소 12주의 치료 기간 후 효과 부족) 또는 불내성을 나타냈고, 206명(15%)는 1가지 또는 2가지의 생물의약품 요법에 부적절한 반응 또는 불내성 군이었음.

Variable, n (%)	M16-011 (csDMARD-IR) (N = 964)	M15-998 Bio-IR and csDMARD-IR) (N = 443)
Prior biologics[a]		
Number of prior biologics, n (%)		
0	--	237 (53.5)[b]
≥ 1	--	206 (46.5)[b]
Prior csDMARDs		
Number of prior csDMARDs, n (%)		
0	4 (0.4)[b]	23 (5.2)[b]
1	649 (67.3)[b]	169 (38.1)[b]
2	241 (25.0)[b]	120 (27.1)[b]
≥ 3	70 (7.3)[b]	131 (29.6)[b]
MTX[c]	867 (89.9)	364 (82.2)

(유효성)

<1. 근골격계증상>

- 1차 평가변수

: 표준치료에서 효과 없던, M16-011(비생물학적 DMARD 단독군) 및 M15-99(비생물학적 DMARD 또는 생물의약품에 불응성인 건선성 관절염 혼합군) 투여군 모두 1차 평가변수인 24주째 ACR20 반응 달성자 비율에 대해 위약 대비 유의한 개선을 입증

Table 8. Key Efficacy Results of Pivotal Phase 3 Studies

	Study M15-998 (Bio-IR and csDMARD-IR)				Study M16-011 (csDMARD-IR)			
			Between Group Difference (RZB – PBO)				Between Group Difference (RZB – PBO)	
	PBO	RZB 150 mg	Difference [95% CI]	*P*-value	PBO	RZB 150 mg	Difference [95% CI]	*P*-value
Primary Endpoint								
ACR20 response at Week 24 - n/N (%)	58/219 (26.5)	115/224 (51.3)	24.5 [15.9, 33.0]	< 0.001***[3]	161/481 (33.5)	277/483 (57.3)	24.0 [18.0, 30.0]	< 0.001***[3]

두 건의 핵심 3상 시험 모두에서, 리산키주맙은 4주차 (베이스라인-후 최초 방문)부터 신속한 작용 발현을 나타냈고, 초반부터 위약군 시험대상자에 비해 리산키주맙군에서 더 많은 비율의 시험대상자가 ACR20 반응을 달성을 보임. 아래의 3상 통합 분석군(시험군 707명, 위약 700명)에서도 24주째 ACR20 값은 33.1%, 55.5%의 결과를 나타냄.

Study Visit Treatment	N	n	Responder % [95% CI][a]	Response Rate Difference (Risankizumab – Placebo) Rate Difference [95% CI][b]	*P*-value[b]
Week 16					
Placebo	700	218	31.1 [27.2, 35.1]		
Risankizumab 150 mg	707	379	53.7 [50.0, 57.4]	22.4 [17.0, 27.8]	< 0.001***
Week 24					
Placebo	700	219	31.3 [27.9, 34.8]		
Risankizumab 150 mg	707	392	55.5 [51.8, 59.1]	24.0 [19.0, 29.0]	< 0.001***

- 주요 2차 평가변수

두 건의 핵심 3상 시험 모두에서, 24주차에서의 ACR50 및 ACR70 반응은 ACR20 반응이라는 일차 결과변수와 매우 밀접한 상관관계가 있기 때문에 비순위 이차 결과변수였음.

두 건의 핵심 3상 시험 모두의 리산키주맙군에서 시험대상자가 건선성 관절염의 증상 및 징후 면에서 강건한 개선을 경험했고, 이는 위약군에 비해 리산키주맙군에서 24주차에 ACR50 및 ACR70 반응을 달성한 시험대상자의 비율이 임상적으로 유의미하게 더 높았던 것에 의해 입증됨. 통합 분석군인 3상 PsA 위약-대조 분석 세트에서, 리산키주맙 치료군 시험대상자는 건선성 관절염의 증상 및 징후 면에서 상당한 임상적 개선을 경험했고, 이는 24주차에 위약 치료군 시험대상자에 비해 리산키주맙 치료군에서 ACR50 및 ACR70 반응을 달성한 시험대상자의 비율이 더 높았던 것에 의해 입증됨.

ACR50

Study Visit Treatment	N	n	Responder % [95% CI][a]	Response Rate Difference (Risankizumab – Placebo) Rate Difference [95% CI]	 *P*-value
Study M16-011 (csDMARD-IR)					
Placebo	481	54	11.3 [8.4, 14.1]		
Risankizumab 150 mg	483	162	33.4 [29.2, 37.7]	22.2 [17.3, 27.2][c]	< 0.001[c,***]
Study M15-998 (Bio-IR and csDMARD-IR)					
Placebo	219	20	9.3 [5.4, 13.2]		
Risankizumab 150 mg	224	59	26.3 [20.3, 32.3]	16.6 [9.7, 23.6][b]	< 0.001[b,***]

ACR70

Study Visit Treatment	N	n	Responder % [95% CI][a]	Response Rate Difference (Risankizumab – Placebo) Rate Difference [95% CI]	 *P*-value
Study M16-011 (csDMARD-IR)					
Placebo	481	23	4.7 [2.8, 6.7]		
Risankizumab 150 mg	483	74	15.3 [12.0, 18.5]	10.5 [6.9, 14.2][c]	< 0.001[c,***]
Study M15-998 (Bio-IR and csDMARD-IR)					
Placebo	219	13	5.9 [2.7, 9.0]		
Risankizumab 150 mg	224	27	12.0 [7.7, 16.3]	6.0 [0.8, 11.3][b]	0.024[b,*]

통합분석군

ACR Response Treatment	N	n	Responder % [95% CI][a]	Response Rate Difference (Risankizumab – Placebo) Rate Difference [95% CI][b]	 *P*-value[b]
ACR50 Response					
Placebo	700	74	10.6 [8.3, 12.8]		
Risankizumab 150 mg	707	221	31.2 [27.8, 34.7]	20.6 [16.5, 24.7]	< 0.001***
ACR70 Response					
Placebo	700	35	5.0 [3.3, 6.6]		
Risankizumab 150 mg	707	100	14.1 [11.5, 16.7]	9.0 [6.0, 12.1]	< 0.001***

ACR20/50/70 반응 요소: TJC68, SJC66, HAQ-DI, PtGA, PGA, 통증에 대한 환자의 평가, 및 hsCRP

두 건의 핵심 3상 시험 모두에서, 리산키주맙군 시험대상자들은 24주차에 위약에 비해 베이스라인으로

부터 통계학적으로 유의한 HAQ-DI 개선을 나타냄. 두 시험 모두에서 리산키주맙군과 위약군간에 24주차에 SJC66(종창관절수), TJC68(압통 관절수), 환자의 통증평가(VAS), PtGA(환자의 전반적 평가), PGA(의사의 전반적 평가), HAQ-DI(건강평가설문 장애지수) 및 hs-CRP에 대한 환자의 평가 면에서 더 크고 임상적으로 유의미한 베이스라인으로부터의 개선이 관찰됨.
시험 M16-011에서, 위약군에 비해 리산키주맙군 시험대상자에서 24주차에 hsCRP 수치가 베이스라인으로부터 더 크게 감소했다 (-4.13). 시험 M15-998에서, 위약군에 비해 리산키주맙군에서 hsCRP 수치가 베이스라인으로부터 수치적으로 더 크게 개선(-1.39)된 것이 관찰되었음.

핵심 3상 시험에서 24주차에 베이스라인으로부터의 ACR20/50/70 반응 기준 요소 변화 (MMRM; FAS)

	(M16-011) KEEPSAKE1		(M15-998) KEEPSAKE2	
	위약 N=481	이 약 N=483	위약 N=219	이 약 N=224
종창 관절의 수 (0-66)				
베이스라인	12.2	12.1	13.6	13.0
24주차에서 평균 변화	-6.2	-8.4[a]	-5.5	-8.6[a]
압통 관절의 수 (0-68)				
베이스라인	20.5	20.8	22.3	22.8
24주차에서 평균 변화	-7.1	-11.2[a]	-6.3	-11.6[a]
환자의 통증 평가[c]				
베이스라인	57.1	57.1	57.0	55.0
24주차에서 평균 변화	-10.2	-21.0[a]	-6.5	-14.7[a]
환자의 전반적 평가[c]				
베이스라인	57.4	57.9	56.2	56.2
24주차에서 평균 변화	-10.5	-21.6[a]	-7.7	-16.5[a]
의사의 전반적 평가[c]				
베이스라인	62.4	61.3	60.7	63.0
24주차에서 평균 변화	-21.1	-33.9[a]	-19.3	-32.4[a]
건강 평가 설문 - 장애 지수 (HAQ-DI)[d]				
베이스라인	1.17	1.15	1.13	1.10
24주차에서 평균 변화	-0.11	-0.31[b]	-0.05	-0.22
hs-CRP (mg/L)				
베이스라인	11.33	11.88	8.16	7.45
24주차에서 평균 변화	-0.20	-4.32[a]	0.25	-1.14

a 명목 p≤0.001 이 약 vs 위약 비교 b 다중성-조정 p≤0.001 이 약 vs 위약 비교

건선성 관절염에 대한 추가적인 종합 척도: MDA, PsARC

MDA는 건선성 관절염에 대한 임상적으로 관련 있는 종합 척도인 24주차에서의 다중성을 통제한 순위이차 결과변수였음. 두 건의 핵심 3상 시험 모두에서, 위약군 시험대상자에 비해 리산키주맙군에서 24주차에 MDA를 달성한 시험대상자의 비율 면에서 통계학적으로 유의하고 임상적으로 유의미한 차이가 관찰

Study Treatment	N	n	Responder % [95% CI][a]	Response Rate Difference (Risankizumab – Placebo) Rate Difference [95% CI]	 *P*-value
Study M16-011 (csDMARD-IR)					
Placebo	481	49	10.2 [7.5, 12.9]		
Risankizumab 150 mg	483	121	25.0 [21.2, 28.9]	14.8 [10.2, 19.4][c]	< 0.001[c,***,§]
Study M15-998 (Bio-IR and csDMARD-IR)					
Placebo	219	25	11.4 [7.2, 15.6]		
Risankizumab 150 mg	224	57	25.6 [19.9, 31.4]	14.0 [7.0, 21.0][b]	< 0.001[b,***,§]

24주차에, 두 건의 핵심 3상 시험 모두에서 리산키주맙군 시험대상자가 위약군 시험대상자에 비해 더 높은 수정된 PsARC 반응자 비율을 확인

	M16-011 시험 (N = 964)		M15-998 시험 (N = 443)	
결과	PBO	RZB 150 mg	PBO	RZB 150 mg
수정된 PsARC 반응(%)	44.6	64.9***	37.2	59.2***

골근 부착염 평가(LEI)

두 건의 핵심 3상 시험 모두에서, 베이스라인에서 골근 부착부염이 있었던(LEI > 0) 시험대상자 하위군에서 (시험 M15-998 및 M16-011에서 각각 시험대상자의(68.8% 및 60.9%), 위약군에 비해 리산키주맙군에서 더 많은 비율의 시험대상자가 24주차에 골근 부착부염 해결 (LEI = 0)을 달성함.

베이스라인에서 골근 부착부염이 있었던 (LEI > 0으로 정의됨) 시험 M15-998 및 M16-011의 통합 시험대상자에서 (전체 집단의 63.4%를 나타냄), 위약군에 비해 리산키주맙군 시험대상자에서 임상적으로 유의미하고 통계학적으로 유의하게 더 높은 비율이 24주차에 골근 부착부염 해결을 달성됨.

<핵심 3상 시험에 대한 24주차에서의 골근 부착부염 해결 (LEI = 0) (NRI-C; FAS)>

Study Treatment	N	n	Responder % [95% CI][a]	Response Rate Difference (Risankizumab – Placebo) Rate Difference [95% CI]	 *P*-value
Study M16-011 (csDMARD-IR) (Unpooled data)					
Placebo	290	108	37.2 [31.7, 42.8]		
Risankizumab 150 mg	297	152	51.2 [45.5, 56.9]	13.9 [6.2, 21.7][d]	< 0.001[d,***]
Study M15-998 (Bio-IR and csDMARD-IR)					
Placebo	158	48	30.4 [23.2, 37.6]		
Risankizumab 150 mg	147	63	42.9 [34.9, 50.9]	13.8 [3.5, 24.2][c]	0.009[c,**]
Study M16-011 (Pooled data from Studies M15-998 and M16-011)					
Placebo	448	156	34.8 [30.4, 39.2]		
Risankizumab 150 mg	444	215	48.4 [43.8, 53.1]	13.9 [7.6, 20.2][b]	< 0.001[b,***,§]

LDI(손발가락염 평가)

베이스라인에서 손발가락염이 있었던 (LDI > 0) 시험대상자 하위군에서 각 시험의 위약군(104/204, 51%)에 비해 리산키주맙군에서 더 많은 비율의 시험대상자가 24주차에 손발가락염 해결 (LDI = 0)을 달성 (128/199, 68.1%)함. 52주차 (41/53, 77.4%)사이에 증가함.

축성증상(BASDAI, ASDAS)

3상 PsA 위약-대조 분석 세트에서 베이스라인에서 임상적으로 평가된 척추염이 있는 시험대상자에서 (276명 [19.6%]), 리산키주맙 치료군 시험대상자는 자신의 증상이 임상적으로 유의미하게 개선되었음을 나타냈고, 이는 위약 치료군에 비해 24주차에 BASDAI 점수, 수정된 BASDAI 점수, 오전 강직 점수 및 ASDAS 면에서 베이스라인으로부터의 변화가 더 큰 것으로 입증함. 위약 치료군에 비해 리산키주맙 치료군에서 더 많은 비율의 시험대상자가 24주차에 BASDAI50 반응, ASDAS 비활성 질환, ASDAS 주요 개선, 및 임상적으로 중요한 ASDAS 개선을 달성됨.
3상 PsA 위약-대조 분석 세트에서 베이스라인에서 방사선 촬영 또는 MRI에 의해 척추염이 확증된 시험대상자에서 (98명 [7.0%]), 리산키주맙 치료군 시험대상자는 24주차에 모든 BASDAI 및 ASDAS 평가에서 위약 치료군 시험대상자에 비해 수치적인 개선이 확인

	M16-011 시험 (N = 964)		M15-998 시험 (N = 443)	
결과	PBO	RZB 150 mg	PBO	RZB 150 mg
BASDAI 내 CFB(LS 평균)	-1.14	-2.02**	-1.28	-1.54
BASDAI50 반응(%)d	14.0	25.0*	10.3	27.4
ASDAS 내 CFB (LS 평균)	-0.49	-1.05***	-0.37	-0.70
ASDAS 비활동성 질환(%)	6.4	14.5	7.8	17.4

<2. 피부증상>
두 건의 핵심 3상 시험 모두에서, 24주차에서의 PASI 90 반응은 다중성을 통제한 순위 이차 결과변수였음. PASI 100 반응(PASI 90 반응에 비해 건선 증상 개선에 대한 좀 더 엄격한 기준임)과 베이스라인으로부터의 BSA-PsO 변화가 추가적인 결과변수였음.
시험 M15-998 및 M16-011에서, 비슷한 비율의 시험대상자가 베이스라인에서 BSA ≥ 3%를 나타남 (각각 54.6% 및 56.5%). 베이스라인에서 BSA ≥ 3%였던 시험대상자 중, 두 시험 모두의 리산키주맙군 시험대상자는 건선 증상 개선을 나타냈고, 이는 리산키주맙군과 위약군 간에 24주차에 PASI 90 반응을 달성한 시험대상자의 비율이 통계학적으로 유의하고 임상적으로 유의미하게 차이나는 것에 의해 입증되었음.
또한, 베이스라인에서 BSA ≥ 3%였던 시험대상자 중, 두 시험 모두의 위약군에 비해 리산키주맙군에서 더 많은 비율의 시험대상자가 24주차에 PASI 100 반응을 달성함.
두 시험 모두의 리산키주맙군 시험대상자는 또한 24주차에서 더 큰 BSA-PsO 개선도 나타냈음.

	M16-011 시험 (N = 964)		M15-998 시험 (N = 443)	
결과	PBO	RZB 150 mg	PBO	RZB 150 mg
PASI 90 반응(%)	9.9	52.3***,$	10.2	55.0***,$
PASI 100 반응(%)	7.4	32.6***	7.6	37.4***
BSA-PsO의 CFB(LS 평균)	-3.6	-13.0***	-1.8	-10.5***

<3. 건선성 손발톱 질환>
베이스라인에서, 시험 M16-011의 전체 시험대상자 중 67.3%가 건선성 손발톱 질환을 앓고 있었으며 건선성 손발톱 질환이 있는 시험대상자 중 약 3분의 1이 베이스라인에서 PGA-F를 이용한 전반적인 전체 평가 점수가 “중등증” 또는 “중증”인 것으로 평가되었음. 베이스라인에서 건선성 손발톱 질환이 있었던 시험 M16-011 시험대상자 중, 리산키주맙군 시험대상자가 위약군에 비해 24주차에 베이스라인으로부터 통계학적으로 유의하고 임상적으로 유의미한 mNAPSI 및 PGA-F 개선을 나타냄. 베이스라인에서 건선성 손발톱 질환이 있었고 베이스라인에서 PGA-F 전반적인 전체 평가 점수가 “경증”, “중등증”, 또는 “중증”이었던 시험대상자(리산키주맙군 및 위약군에서 각각 188명 및 190명) 중, 위약군에 비해 리산키주맙군에서 더 많은 비율의 시험대상자가 24주차에 2등급 이상 개선을 동반한 “완전히 제거됨

(clear)" 또는 "최소한도(minimal)"라는 PGA-F 전반적인 전체 평가 점수를 달성함.

<핵심 3상 시험 M16-011에서 베이스라인에서 건선성 손발톱 질환이 있었던 시험대상자에 대한 24주차에서의 베이스라인으로부터의 mNAPSI 및 PGA-F 변화 (FAS)>

	M16-011 시험 (N = 964)		M15-998 시험 (N = 443)	
결과	PBO	RZB 150 mg	PBO	RZB 150 mg
mNAPSI의 CFB (LS 평균)	-5.57	-9.76***,$	-- -	-
PGA-F의 CFB (LS 평균)	-0.4	-0.8***,$	--	--
최소 2등급 개선과 '완전 개선' 또는 '최소한'의 PGA-F 점수의 달성(%)h	15.9	37.8***	--	--

<4. 신체기능>

HAQ-DI

위약군 시험대상자에 비해 24주차에 통계학적으로 유의하게 더 큰 베이스라인으로부터의 HAQ-DI 감소를 나타낸 것으로 입증된 바와 같이, 두 시험 모두의 리산키주맙군 시험대상자가 신체 기능 개선을 나타냄.

24주차에서의 베이스라인으로부터의 HAQ-DI 변화

			Between-Group Difference in Change from Baseline (Risankizumab – Placebo)	
Study Treatment	N	LS Mean Change from Baseline [95% CI]	LS Mean Difference in Change from Baseline [95% CI]	*P*-value
Study M15-998 (Bio-IR and csDMARD-IR)				
Placebo	219	−0.05 [−0.12, 0.02][a]		
Risankizumab 150 mg	224	−0.22 [−0.28, −0.15][a]	−0.16 [−0.26, −0.07][a]	< 0.001[a,***,$]
Study M16-011 (csDMARD-IR)				
Placebo	479	−0.11 [−0.16, −0.06][b]		
Risankizumab 150 mg	482	−0.31 [−0.36, −0.27][b]	−0.20 [−0.26, −0.14][b]	< 0.001[b,***,$]

베이스라인에서 HAQ-DI 수치가 ≥ 0.35(의미있는 개선 점수)였던 시험대상자 하위군에서, 두 시험 모두에서 24주차에 위약군 시험대상자에 비해 리산키주맙군 시험대상자 중 더 많은 비율이 임상적으로 유의한 HAQ-DI 개선(즉, 베이스라인으로부터의 HAQ-DI 변화 > 0.35)을 달성함.

베이스라인 HAQ-DI 수치가 ≥ 0.35였던 시험대상자에 대한 24주차에서의 임상적으로 유의미한 HAQ-DI 개선

Study Treatment	N	n	Responder % [95% CI][a]	Response Rate Difference (Risankizumab – Placebo) Rate Difference [95% CI]	 *P*-value
Study M15-998 (Bio- IR and csDMARD-IR)					
Placebo	187	44	23.6 [17.5, 29.7]		
Risankizumab 150 mg	196	78	39.9 [33.0, 46.8]	16.8 [7.7, 25.8][b]	< 0.001[b,***]
Study M16-011 (csDMARD-IR)					
Placebo	419	117	27.9 [23.5, 32.2]		
Risankizumab 150 mg	414	208	50.3 [45.5, 55.1]	22.4 [16.1, 28.8][c]	< 0.001[c,***]

<5. QoL 평가>

24 주차에 베이스라인으로부터의 SF-36 PCS 및 FACIT-피로 변화는 두 건의 핵심 3상 시험 모두에서 순위 이차 결과변수였고, 베이스라인으로부터의 SF-36 MCS 변화와 SF-36의 8가지 기저 영역 모두 (신체 기능, 신체적 역할, 신체 통증, 전반적인 건강, 활력, 사회적 기능, 정서적 역할, 및 정신 건강)가 추가적인 결과변수였음.

두 3상 시험 모두에서 24주차에 베이스라인으로부터의 SF-36 PCS 및 FACIT-피로 변화에 대한 리산키주맙군과 위약군 간의 차이가 통계학적으로 유의하고 임상적으로 유의미한 것에 의해 하게 입증된 것과 같이,되었고, 24주차에 SF-36 MCS 및 SF-36의 8가지 기저 영역 모두 면에서 위약군 시험대상자에 비해 리산키주맙군 시험대상자가 더 큰 개선을 나타냄.

<핵심 3상 시험에 대하여 24주차에서의 베이스라인으로부터의 SF-36 PCS 및 FACIT-피로 변화>

Assessment Study Treatment	N	Within Group LS Mean [95% CI]	Between Group Difference (Risankizumab – Placebo) LS Mean Difference [95% CI]	 *P*-value
SF-36 PCS				
Study M15-998 (Bio-IR and csDMARD-IR)				
Placebo	219	2.01 [0.94, 3.08][a]		
Risankizumab 150 mg	224	5.87 [4.86, 6.88][a]	3.86 [2.41, 5.31][a]	< 0.001[a,***,§]
Study M16-011 (csDMARD-IR)				
Placebo	477	3.20 [2.50, 3.89][b]		
Risankizumab 150 mg	482	6.52 [5.83, 7.20][b]	3.32 [2.42, 4.22][b]	< 0.001[b,***]
FACIT-Fatigue				
Study M15-998 (Bio-IR and csDMARD-IR)				
Placebo	219	2.6 [1.4, 3.9][a]		
Risankizumab 150 mg	224	4.9 [3.7, 6.0][a]	2.2 [0.6, 3.9][a]	0.009[a,**,§]
Study M16-011 (csDMARD-IR)				
Placebo	477	3.9 [3.1, 4.7][b]		
Risankizumab 150 mg	482	6.5 [5.6, 7.3][b]	2.6 [1.5, 3.7][b]	< 0.001[b,***]

<6. 구조적 관절손상 평가>

시험 M16-011에서만 일차 분석중 선형 외삽 및 AO자료에 근거한 보조 분석으로서 구조적 관절 손상 평가가 수행됨.

시험 M16-011의 리산키주맙군 시험대상자는 베이스라인으로부터의 mTSS 변화를 이용하여 측정한 24주

차에서의 구조적 관절 손상 진행 면에서 위약군 시험대상자에 비해 수치적으로 더 우수한 유효성을 나타냈음. 그러나, 이러한 치료 차이는 사전에 명시된 위약과 비교한 통계학적 유의 수준 (α = 0.05)에 도달하지 못함.

핵심 3상 시험 M16-011에 대하여 24주차에서의 베이스라인으로부터의 mTSS 변화 (선형 외삽 및 AO; FAS)

		Change from Baseline		
		Within Group	Between Group Comparison (Risankizumab – Placebo)	
Imputation Treatment	N	LS Mean [95% CI][a]	LS Mean Diff [95% CI][a]	*P*-value[a]
mTSS				
Linear Extrapolation				
Placebo	457	0.32 [0.11, 0.53]		
Risankizumab 150 mg	458	0.23 [0.02, 0.44]	–0.09 [–0.36, 0.17]	0.496
As Observed				
Placebo	454	0.32 [0.11, 0.52]		
Risankizumab 150 mg	454	0.23 [0.02, 0.43]	–0.09 [–0.35, 0.17]	0.487

a. Within group LS mean and 95% CI, and between group LS mean difference and 95% CI and nominal p-value are based on ANCOVA model including treatment and the stratification factors of current use of csDMARD (0 vs. ≥ 1), presence of dactylitis (yes vs. no), presence of enthesitis (yes vs. no), and extent of psoriasis (≥ 3% BSA or < 3% BSA) at Baseline as fixed factors and baseline value as covariates.

Cross reference: Study M16-011 CSR Table 14.2__3.9.1

핵심 3상 시험 M16-011에 대하여 24주차에 방사선학적 진행이 없는 (베이스라인으로부터의 mTSS 변화 ≤ 0 또는 mTSS ≤ 0.5) 시험대상자의 비율 (선형 외삽 및 AO; FAS)

Endpoint Definition Imputation Treatment	N	n	Responder % [95% CI][a]	Response Rate Difference (Risankizumab – Placebo) Rate Difference [95% CI][a]	 *P*-value[b]
mTSS ≤ 0					
Linear Extrapolation					
Placebo	457	401	87.7 [84.7, 90.8]		
Risankizumab 150 mg	458	423	92.4 [89.9, 94.8]	4.6 [0.9, 8.4]	0.016*
As Observed					
Placebo	454	398	87.7 [84.6, 90.7]		
Risankizumab 150 mg	454	419	92.3 [89.8, 94.7]	4.6 [0.9, 8.4]	0.016*
mTSS ≤ 0.5					
Linear Extrapolation					
Placebo	457	413	90.4 [87.7, 93.1]		
Risankizumab 150 mg	458	429	93.7 [91.4, 95.9]	3.4 [–0.0, 6.7]	0.052
As Observed					
Placebo	454	411	90.5 [87.8, 93.2]		
Risankizumab 150 mg	454	427	94.1 [91.9, 96.2]	3.6 [0.3, 7.0]	0.035*

a. 95% CI for response rate is calculated based on normal approximation to the binomial distribution.

b. Rate difference, 95% CI and nominal p-value are determined using CMH test adjusting for the stratification factors of current use of csDMARD (0 vs. ≥ 1), presence of dactylitis (yes vs. no), presence of enthesitis (yes vs. no), and extent of psoriasis (≥ 3% BSA or < 3% BSA) at Baseline.

* *P*-value ≤ 0.05.

Cross reference: Study M16-011 CSR Table 14.2__4.4.1, Table 14.2__4.4.2

(안전성)

	KEEPsAKE-1 *(csDMARD-IR 100%)*		KEEPsAKE-2 *(Mixed Population)*	
	PBO (N=481) n (%)	RZB 150 mg (N=483) n (%)	PBO (N=219) n (%)	RZB 150 mg (N=224) n (%)
Any TEAEs	186 (38.7)	195 (40.4)	120 (54.8)	124 (55.4)
COVID-19 related TEAEs	2 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.4)
TEAE related to study drug*	50 (10.4)	53 (11.0)	39 (17.8)	39 (17.4)
Serious TEAE	18 (3.7)	12 (2.5)	12 (5.5)	9 (4.0)
Severe TEAE	9 (1.9)	10 (2.1)	7 (3.2)	6 (2.7)
TEAE leading to discontinuation of study drug	4 (0.8)	4 (0.8)	5 (2.3)	2 (0.9)
TEAE leading to death	0	1† (0.2)	0	0
All deaths	0	1† (0.2)	0	0

- PsA PBO-대조 분석 집단에서, 전체 AE, SAE, 중증 치료 후 발생한 이상반응(TEAE), 및 중단으로 이어진 TEAE의 비율은 리산키주맙군과 위약군 시험대상자 간 유사하였음.
- 치료군에서 사망 1건(이 보고되었으나 치료약과 무관한 것으로 고려됨. 장기(52주 투여까지) 리산키주맙 치료 시 추가적인 사망은 보고되지 않았음.
- 3상 PsA 위약-대조 분석 세트에서, 감염을 경험한 시험대상자의 백분율은 리산키주맙군 (19.0%)과 위약군 (19.3%) 간에 비슷하였음.
- 장기 리산키주맙 노출에서의 감염 비율은(제3상 PsA 장기 분석 집단, 43.0 E/100 PY) 제3상 PsA 위약 대조 분석 집단의 비율(51.1 E/100 PY)에 비해 안정적이었음. 전체 리산키주맙 150 mg군에서 가장 흔한 감염 AE(> 10건)은 비인두염(65건), 상기도 감염(61건), COVID-19 (32건), 요로 감염(17건), 위장관염(15건), 인두염(13건), 기관지염(12건), 및 부비동염(12건)이었음. 대다수의 감염은 심각하지

않았으며 중증도에서 경도 내지는 중등도(1등급 또는 2등급)이었으며 시험약의 중단으로 이어지지 않았음.

- 비인두염, 상기도 감염, 인두염 및 부비동염은 건선 임상 개발 프로그램에서 확인된 이상약물반응(ADR)이며, 요로 감염(방광염 포함)과 기관지염을 나타내는 그룹화된 대표용어(PT)의 비교에서 리산키주맙과 위약군 간 불균형은 나타나지 않았고, 따라서 전체 감염 관련 새로운 우려는 확인되지 않음.
- 중대한 과민 반응 및 판정된 아나필락시스 반응: 3상 건선성 관절염 시험에서 중대한 과민 반응이나 판정된 아나필락시스 반응 사례는 없었음.
- 주사 부위 반응: 3상 위약-대조 분석 세트에서 리산키주맙 치료 시 주사 부위 반응의 발생률 (2.4 E/100 PY)은 위약 (0.3 E/100 PY)보다 높았으나, 건선 개발 프로그램에서 확인되어 현재 열거되어 있는 ADR (PT 주사 부위 멍, 홍반, 혈종, 출혈, 자극, 통증, 소양증, 반응 및 종창 포함)의 발생 빈도 이내임.
- 3상 PsA 장기 분석 세트에서중 항약물 항체(ADA) 검사 결과가 있는 시험대상자에서, 과민반응의 발생률은 리산키주맙 150 mg (위약으로부터 전환되지 않음)군의 ADA 양성 시험대상자(6.3%)에서 ADA 음성 시험대상자(3.8%)에 비해 수치적으로 더 높았음. 또한 주사 부위 반응의 발생률은 리산키주맙 150 mg (위약으로부터 전환되지 않음)군의 ADA 양성 시험대상자(2.5%)에서 ADA 음성 시험대상자(0.7%)에 더 높았으나, 이러한 사례들은 전반적으로 경증(mild to moderate)이었고, 시험약 중단을 유발하지 않았으며, 전체적인 발생률이 낮음. 전체적으로 리산키주맙에 대한 면역원성이 과민반응에 임상적으로 관련 있는 영향을 미쳤음을 시사하지 않음.

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

(M16-002)	중등증 내지 중증의 활성 건선성 관절염 환자에 대한 리산키주맙의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한2상, 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 시험
(M16-244)	M16-002에서 모든 시험약 투여와 24주차 방문을 완료한 건선성 관절염 시험대상자에서 리산키주맙의 안전성, 내약성, 및 유효성을 평가하기 위한 2상, 단일군, 다기관, 라벨-공개 연장 (open-label extension; OLE) 시험

- 목적

(1차) 용량별 PsA의 징후 및 증상 감소 평가를 통해 활성 PsA 환자에 대한 리산키주맙의 유효성 평가, 안전성 및 내약성 평가

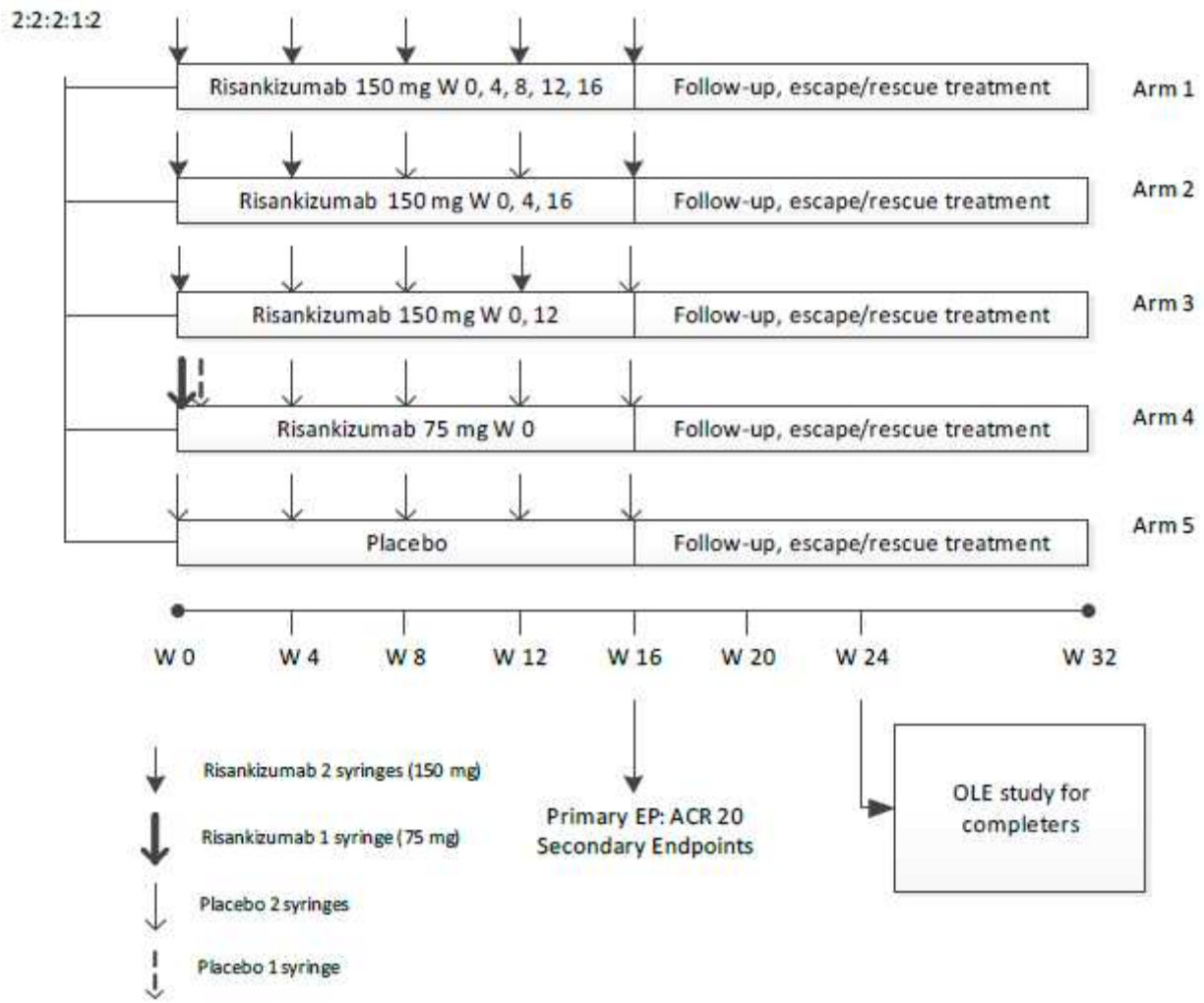
(2차) 신체 기능 개선, 삶의 질에 대한 영향, 건선성 피부 병변에 대한 리산키주맙의 유효성 영향 평가
PK 및 면역원성 평가
1년 노출 후 리산키주맙의 유효성 및 안전성 평가

- 대상질환 및 시험대상자 수
  - 185 명 계획(리산키주맙 145명, 위약 40명)
  - 주요 선정 기준

· 18세 이상의 남녀로 시험약 첫 투여 최소 6개월 이전에 활성 PsA를 진단받은 자 CASPAR(ClASsification criteria for Psoriatic ARthritis) 기준 만족 · 3개 이상의 부종 관절 및 3개 이상의 압통 관절, CRP≥0.3 mg/dL, 판상 건선이 BSA ≥3% · 최근 또는 이전의 PsA 치료(비생물학적 DMARDs, 경구 코르티코스테로이드, 및/또는 NSAIDs)에도 부적절한 반응을 보인 환자

• 설계

(M16-002)



ACR = American College of Rheumatology; EP = endpoint; OLE = open-label extension; W = week

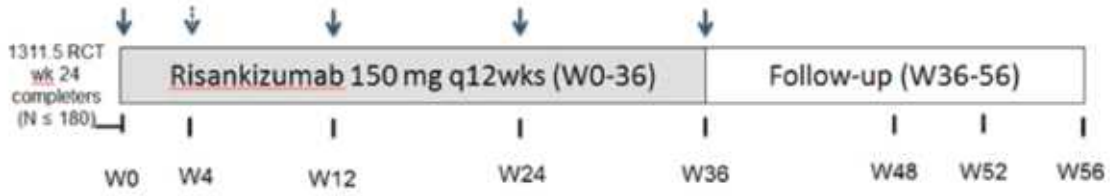
Cross reference: Study M16-002 CSR Figure 1

• 용법・용량

- 피하 투여. MTX, 경구 CS 및/또는 NSAIDs 안정용량 유지

• 1군: 0, 4, 8, 12, 16주차에 리산키주맙 150 mg SC 투여 (42명)
• 2군: 0, 4, 16주차에 리산키주맙 150 mg SC 투여 (42명)
• 3군: 0, 12주차에 리산키주맙 150 mg SC 투여 (39명)
• 4군: 0주차에 리산키주맙 75 mg SC 투여 (20명)
• 5군: 위약 (42명)

(M16-244)



RCT = randomized controlled trial; SC = subcutaneous; SJC = swollen joint count; TJC = tender joint count; W/Wk = week

↓ Risankizumab: 2 × 75 mg SC.

↓ Risankizumab: Additional 2 × 75 mg SC for subjects with < 20% improvement in TJC or SJC.

Cross reference: Study M16-244 CSR Figure 1

002 시험에 참여했던 145명를 12주마다 1회씩 150mg 투여

- 평가변수

(1차 평가변수) W24 ACR20 달성자 비율

(주요 2차 평가변수)

- W24 PASI75 반응 달성자 비율
- 베이스라인 대비 W24 HAQ-DI 점수 변화
- W16 ACR20 달성자 비율
- W24 ACR50 달성자 비율
- 골부착염이 있는 환자에서 베이스라인 대비 W24의 골부착염 점수의 퍼센트 변화
- 수족지염(손발가락염)이 있는 환자에서 베이스라인 대비 W24의 수족지염 점수의 퍼센트 변화

- 결과

(약동학)

- 이 시험에서 얻은 활성 건선성 관절염 시험대상자에서의 리산키주맙 최저 혈장 농도(Ctrough) 요약이 다음표에 제시되어 있음.

  건선성 관절염 시험대상자에 32주의 시험 기간 동안 다회 투여한 후 리산키주맙의 최저 혈장 농도 (㎍/mL) 요약 (M16-002)

	Geometric Mean (Mean, %CV) [N]						
Regimen	**Week 4**	**Week 8**	**Week 12**	**Week 16**	**Week 20**	**Week 24**	**Week 28**
Arm 1	6.14 (6.58, 35) [40]	9.55 (10.4, 40) [40]	10.9 (12.1, 46) [39]	12.1 (13.3, 42) [38]	11.5 (12.8, 45) [38]	--	--
Arm 2	6.88 (7.20, 29) [42]	--	--	2.70 (3.01, 52) [41]	--	--	2.41 (2.97, 79) [8]
Arm 3	--	--	1.51 (1.77, 55) [38]	--	--	1.61 (1.81, 47) [38]	--

SC = subcutaneous

Arm 1: risankizumab 150 mg every 4 weeks.

Arm 2: risankizumab 150 mg Weeks 0, 4, and 16.

Arm 3: risankizumab 150 mg Weeks 0 and 12.

Cross reference: Study M16-002 CSR Table 17

- 여러 가지 용법에 걸쳐 리산키주맙 혈장 농도 면에서 용량- 및 투여-빈도-의존적인 증가가 관찰됨.
- 무작위 배정 대조 시험 M16-002에서 투여 받은 치료에 따라 층화된 본 OLE 시험에서의 리산키주맙 최저 농도 (㎍/mL) 요약 (M16-224)

Table 11. Summary of Risankizumab Trough Plasma Concentrations (µg/mL) in Study M16-244 Stratified by Treatment Received in the Randomized Control Study M16-002

	Geometric Mean (Arithmetic Mean, %CV) [N]				
Treatment Group	**Week 0[a]**	**Week 12**	**Week 24**	**Week 36**	**Week 48**
Risankizumab (RZB) 150 mg q4w/ RZB 150 mg q12w	5.24 (6.43, 62) [33]	3.17 (3.92, 61) [29]	2.49 (3.07, 60) [27]	2.27 (2.80, 63) [33]	1.97 (2.41, 60) [27]
RZB 150 mg at Weeks 0, 4, 16/ RZB 150 mg q12w	3.75 (4.23, 45) [33]	2.95 (3.47, 68) [28]	2.28 (2.46, 40) [23]	2.63 (3.24, 79) [31]	1.96 (2.14, 42) [22]
RZB 150 mg at Weeks 0, 12/ RZB 150 mg q12w	1.71 (1.93, 57) [30]	2.47 (2.75, 50) [29]	2.23 (2.48, 51) [25]	2.25 (2.74, 77) [29]	1.96 (2.33, 48) [22]
RZB 75 mg at Week 0/ RZB 150 mg q12w	0.98 (0.110, 87) [15]	1.82 (2.51, 77) [15]	1.75 (2.23, 55) [15]	2.05 (3.06, 105) [15]	1.61 (2.28, 60) [14]
Placebo/ RZB 150 mg q12w	--	2.33 (3.30, 79) [31]	2.22 (2.67, 64) [25]	2.17 (2.72, 71) [31]	2.16 (2.52, 54) [22]
All Subjects	2.17 (2.86, 116) [144]	2.58 (3.26, 68) [132]	2.23 (2.62, 56) [115]	2.30 (2.90, 77) [139]	1.95 (2.35, 53) [107]

- 리산키주맙 150 mg SC 용량을 12주 마다 투여하였을 때 리산키주맙 최저 농도는 24주차까지 항정상태에 도달함.

(면역원성)
- 이 시험에서 리산키주맙을 적어도 1회 투여 받은 시험대상자에서, 리산키주맙 ADA 발생 면에서 용법 의존적인 경향성은 관찰되지 않았다. 전체 시험 기간 (32주) 동안 리산키주맙에 대한 치료 후 발생한 ADA의 발생률 (Treatment emergent ADA incidence; TEADA)은 다음 표와 같음.

32주의 시험 기간 동안 리산키주맙에 대한 항-약물 항체 및 중화 항체 발생률

		Risankizumab				
Week 0 to Week 32	**Placebo**	**Arm 1**	**Arm 2**	**Arm 3**	**Arm 4**	**Total**
Evaluable subjects; N	42	40	42	39	19	140
Anti-drug Antibody Incidence (Treatment Emergent); N (%)	0 (0%)	3 (7.5%)	9 (21.4%)	2 (5.1%)	3 (15.8%)	17 (12.1%)
NAb Incidence (Treatment Emergent); N (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

NAb = Neutralizing Antibody; Anti-drug antibody evaluable: subjects with at least 1 reportable assessment at any time in the study post Baseline

Arm 1: risankizumab 150 mg every 4 weeks, Arm 2: risankizumab 150 mg Weeks 0, 4, and 16.

Arm 3: risankizumab 150 mg Weeks 0 and 12, and Arm 4: risankizumab 75 mg Week 0.

Cross reference: Study M16-002 CSR Table 18

- TEADA는 평가 가능한 전체 시험대상자 중 약 12% (17/140)에서 발생했고 이 중 NAb 양성인 시험대상자는 없었음. TEADA가 처음으로 나타나기까지의 시간 중앙값 (범위)은 모든 치료군에 걸쳐 최초 용량 투여 후 12 (8 – 24)주였다. 이 시험에서 ADA 발생이 리산키주맙 노출에 영향을 미치지 않음.

(유효성)

(M16-002)

- 건선성 관절염에서의 개념 증거(proof-of-concept)를 입증하고 3상 용량 선정을 돕기 위해 용량 탐색 2상 시험 M16-002에서 얻은 자료를 이용하여 건선성 관절염에서 리산키주맙의 유효성에 대한 노출-반응 분석을 수행시, ACR20/50/70 반응. PASI 75/90/100 반응 및 static physician's global assessment(sPGA) 0/1 반응을 포함하는 16주차에서의 다양한 유효성 결과변수에 대한 노출-반응 분석은 0주차, 4주차, 이후 12주 마다 투여되는 리산키주맙 150 mg 피하투여가 활성 건선성 관절염 시험대상자에서 최대 유효성에 도달했고 더 높은 용량을 투여하거나 좀 더 잦은 투여 간격으로 (4주마다 150 mg) 피하투여하여 노출을 추가적으로 증가시키는 것이 추가적인 유효성을 제공하지 않을 것임을 확인
- 한편 2상 시험에서 시험된 더 낮은 용량들 (75 mg 단회 용량 및 0주차와 12주차에 150 mg 투여 포함)은 일관적이지 않은 노출-반응 관계를 나타냈으며, 이 때문에 이러한 용량들은 강건한 유효성을 달성하기에는 더 높은 용량들에 비해 적절치 않음. 시험 M16-002에서 용량-의존적인 안전성 소견이 관찰되지 않았고 건선성 관절염 시험대상자에서 방사선학적 억제를 나타내기 위해 용량을 최적화할 필요가 있었기 때문에, 주된 투여 용법 (즉, 150 mg SC를 0주차, 4주차, 이후 12주 마다 투여)이 건선성 관절염에 대한 2건의 핵심 3상 시험을 위해 선정되었고, 이는 치료역이 넓은 약물의 경우 (유효성 용량-반응 곡선의 정점에 있거나 이에 가까운) 상대적으로 높은 용량을 권장할 수 있음을 제안하는 ICH E4 가이드라인과 일치 (International Council for Harmonisation 1994).
- 이러한 투여 용법은 판상 건선에서 시험되어 허가된 임상 용법과 일치했으며, 따라서 다수가 건선성 관절염을 함께 앓고 있는 건선 환자에 대한 대규모 데이터베이스에서의 유리한 안전성 프로파일과 비교할 수 있었음.

(M16-002)

- 1차 유효성 평가변수는 설정하지 않았으며, 주요 2차 평가변수는 52주까지의 ACR20 및 건선성관절염 개선에 대한 효과평가이며, 지속적으로 유지됨을 확인할 수 있었음.

Table 8. Summary of Secondary Efficacy Endpoints

Secondary Variable	Risankizumab			
	Week 0 Responder n/N (%)	Week 0 Response Rate 95% CI[a]	Week 52 Responder n/N (%)	Week 52 Response Rate 95% CI[a]
Proportion of subjects who achieved ACR 20	63/145 (43.4)	(35.2, 51.9)	76/101 (75.2)	(65.7, 83.3)
Change from Baseline at Week 52	**Baseline Mean[b]**	**Visit Mean**		**Change from Baseline Within Group Mean (95% CI)[c]**
HAQ-DI (N = 99)	1.034	0.716		–0.318 (–0.405, –0.231)
SF-36 PCS (N = 100)	38.86	43.33		4.47 (3.11, 5.84)
SF-36 MCS (N = 100)	43.97	48.30		4.33 (2.56, 6.10)
Change from Baseline at Week 48	**Baseline Mean[b]**	**Visit Mean**		**Change from Baseline Within Group Mean (95% CI)[c]**
mTSS (M16-244)				
Derivation Method 1[d] (N = 102)	17.98	18.32		0.34 (–0.07, 0.75)
Convention Derivation Method[e] (N = 104)	17.71	18.02		0.31 (–0.03, 0.66)

Table 9. Summary of Other Psoriatic Arthritis Endpoints

	Risankizumab			
Other Variable	Week 0 Responder n/N (%)	Week 0 Response Rate 95% CI[a]	Week 52 Responder n/N (%)	Week 52 Response Rate 95% CI[a]
Proportion of subjects who achieved ACR 50	28/145 (19.3)	(13.2, 26.7)	44/101 (43.6)	(33.7, 53.8)
Proportion of subjects who achieved ACR 70	14/145 (9.7)	(5.4, 15.7)	25/101 (24.8)	(16.7, 34.3)
Proportion of subjects who achieved EULAR Good response	46/145 (31.7)	(24.3, 40.0)	55/101 (54.5)	(44.2, 64.4)
Proportion of subjects who achieved MDA criteria	27/145 (18.6)	(12.6, 25.9)	39/101 (38.6)	(29.1, 48.8)
Proportion of subjects who achieved PsARC response	111/145 (76.6)	(68.8, 83.2)	96/101 (95.0)	(88.8, 98.4)

(안전성)

(M16-244)

- 장기 OLE 연구에서 피험자의 60%가 AE를 경험한 반면, 대부분의 사건은 약물과 관련될 가능성이 없는 것으로 간주되었고 사망 없었고 연구 약물의 중단으로 이어지는 SAE 및 AE의 발생률은 낮았음. 다만 1명의 피험자만이 연구 약물과 연관된 SAE(요독증)를 나타났고 이 피험자는 약물 투여

중단함.

- 사전 지정된 안전 관심 영역에서 AE를 경험한 피험자는 거의 없었으며 연구 동안 실험실, 활력 징후 또는 국소 내약성 평가에서 눈에 띄는 변화가 없음. 즉 리산키주맙 150mg은 안전하고 내약성이 좋은 것으로 평가됨.

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

- (M16-244) 활성 건선성 관절염 환자 185명을 대상으로 위약, 리산키주맙 다양한 투약방법으로 개념증명을 투여하였을 때, 기 허가사항인 150mg의 0, w4 이후 12주마다 1회 투여가 최적화된 리산키주맙의 치료효과를 24주 위약대조 기간동안 관절 및 피부 질환, 신체기능, 골부착부염증, 손발가락염 및 삶의 질의 유의한 개선을 입증했음. 모든 1차 평가변수 및 2차 평가변수가 충족되었고 유효성은 24주 이후 44주 시험기간 종료 및 56주 추적관찰 방문까지 잘 유지되었음. PsA에서 리산키주맙의 유효성은 MTX을 투여받은 또는 투여받지 않은 시험대상자에서 입증되었다. 리산키주맙 150 mg은 PsA 분석대상군에서 노출 약 1년까지 내약성이 우수하였음.
- (M16-011) 적어도 1가지의 비생물학적 DMARD에 효과가 없는 활성 건선성 관절염 환자 964명을 대상으로 위약, 리산키주맙 W0, W4 이후 Q12W 투여하였을 때 리산키주맙 투여군에서 건선성 관절염에 관한 6가지의 다음 임상적 관련 영역의 개선이 확인됨; (1) 근골격계 증상, (2) 피부 증상, (3) 건선성 손발톱 질환, (4) 신체 기능, (5) 삶의 질(QoL) 및 기타 환자 보고 결과 (PRO), 및 (6) 구조적 관절 손상. 또한 리산키주맙 투여군에서 24주까지 안전하고 양호한 내약성을 보였음.
- (M15-998) 총 206명의 1~2개의 생물의약품에 불응성인 시험대상자와 237명의 비생물학적 DMARD 불응성을 보인 활성 건성성 관절염 환자가 등록되어 위약, 리산키주맙 W0, W4 이후 Q12W 투여하였을 때 리산키주맙 투여군 모두 관절 및 피부 건선에 대한 징후 및 증상에 대한 효과, 신체 기능 및 건강 관련 삶의 질에 대한 신체 구성 요소(SF-36)에 대한 개선을 입증하였음. 골부착염, 손발가락염, 건강 관련 삶의 질 중 정신 관련 구성 요소(SF-36)에 대한 수치적 개선 또한 입증하였음.
- 핵심 3상 시험 2건의 시험 설계는 거의 유사하며, M16-011시험은 순수하게 비생물학적 DMARD 불응성 환자이나, M15-998에서는 생물의약품 및 비생물학적 DMARD 불응성인 환자를 포함시켰고, M16-011시험에서 리산키주맙의 방사선학적 파라미터에 대한 영향을 평가하기 위해 구조적 손상 진행 위험에 대한 영향을 평가하기 위한 목적으로 좀더 높은 질환 활성도의 환자가 포함된 것이 차이가 있었음.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 핵심시험 2건에서 리산키주맙 두 투여군 모두 24주까지 안전하고 양호한 내약성을 보였음.
  - 건선성관절염 위약-대조 분석 집단에서, 전체 AE, SAE, 중증 치료 후 발생한 이상반응(TEAE), 및

중단으로 이어진 TEAE의 비율은 리산키주맙군과 위약군 시험대상자 간 유사하였음.

- 3상 건선성관절염 위약-대조 분석 세트에서, 감염을 경험한 시험대상자의 백분율은 리산키주맙군(19.0%)과 위약군 (19.3%) 간에 비슷함.
- 장기 리산키주맙 노출에서의 감염 비율은(제3상 PsA 장기 분석 집단, 43.0 E/100 PY) 제3상 PsA 위약 대조 분석 집단의 비율(51.1 E/100 PY)에 비해 안정적이었음. 전체 리산키주맙 150 mg군에서 가장 흔한 감염 AE(> 10건)은 비인두염(65건), 상기도 감염(61건), COVID-19 (32건), 요로 감염(17건), 위장관염(15건), 인두염(13건), 기관지염(12건), 및 부비동염(12건)이었음. 대다수의 감염은 심각하지 않았으며 중증도에서 경도 내지는 중등도(1등급 또는 2등급)이었으며 시험약의 중단으로 이어지지 않았음.
- 비인두염, 상기도 감염, 인두염 및 부비동염은 건선 임상 개발 프로그램에서 확인된 이상약물반응(ADR)이며. 요로 감염(방광염 포함)과 기관지염을 나타내는 그룹화된 대표용어(PT)의 비교에서 리산키주맙과 위약군 간 불균형은 나타나지 않았고, 따라서 전체 감염 관련 새로운 우려는 확인되지 않음.
- 중대한 과민 반응 및 판정된 아나필락시스 반응: 3상 건선성 관절염 시험에서 중대한 과민 반응이나 판정된 아나필락시스 반응 사례는 없었음.
- 주사 부위 반응: 3상 위약-대조 분석 세트에서, 리산키주맙 치료 시 주사 부위 반응의 발생률 (2.4 E/100 PY)은 위약 (0.3 E/100 PY)보다 높았으나, 건선 개발 프로그램에서 확인되어 현재 열거되어 있는 ADR (PT 주사 부위 멍, 홍반, 혈종, 출혈, 자극, 통증, 소양증, 반응 및 종창 포함)의 발생 빈도 이내임.

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 심사자 종합의견 참조

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 유럽(EMA) : 2019.04.26. 최초허가(건선성 관절염 추가 2021.11.15. 변경허가)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 작용기전, 적응증, 성상, 제형 등이 유사한 트렘피어, 휴미라, 스텔라라, 탈츠, 코센틱스와 비교 자료 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국애브비	허가일	2022.01.04.
제품명	스카이리치프리필드시린지주	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	Version 1.2 → 3.1
주성분 및 함량	이 약 1 프리필드 시린지(0.83mL) 중 리산키주맙 75.0 밀리그램		
효능·효과	판상건선 광선요법 또는 전신치료요법(생물학적 요법 포함)을 필요로 하는 성인에서 중등도에서 중증의 판상 건선 치료 건선성 관절염 이전에 DMARDs(disease-modifying anti-rheumatic drug)에 대한 반응이 적절하지 않거나 내약성이 없는 성인의 활동성 건선성 관절염의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

- 중요한 잠재적 위해성의 경우 심각한 감염을 제외하고는 위해성을 완화하기 위한 별도의 조치 없이 일반적인 의약품 감시 활동 및, DB 자료 검토, 코호트 연구, 국내 사용성적 조사를 통해 의약품 감시 활동 실시

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
없음	-	-
2. 중요한 잠재적 위해성		
MACE	・일반적 의약품 감시 활동 : 모든 출처로부터 접수된 이상사례 검토(정기보고서 포함) : 국내에서의 일반적 의약품 감시 활동은 의약품 감시 계획 중 일부로서,「약사법」제 37조의 3 및 [별표 4 의 3] 의약품등 시판 후 안전관리 기준에 따라 시판 후 안전관리 업무를 시행하는 등 일반적인 의약품 감시 활동(안전성 정보의 보고, 정기적인 최신 안전성 정보 보고)	**위해성 관련 일반적 의사소통** : 리산키주맙을 투여 받는 환자에 대해서는 특이적 조치가 필요하지 않으며 표준 진료가 적합 **위해성에 대처하기 위한 특이적 임상적 조치를 권고하는 일반적인 위해성 완화 활동**: 없음 **다른 일반적인 위해성 완화 조치 방법**: 없음

	・추가적인 의약품 감시 활동 : 실제 진료 환경에서의 장기적인 전향적 코호트 연구(국내 실시 여부 미정) : 임신 중 리산키주맙 약물 활용 연구(대규모 미국 청구 보건의료DB 내 약물 활용 관찰 연구)(국내 해당 없음) ・능동적 감시 계획으로서의 시판후 조사(사용성적조사. 3000명)(국내 실시)	
심각한 감염	・추가적인 의약품 감시 활동: 실제 진료 환경(Real World Setting)에서의 장기적인 전향적 코호트 연구, 국내 사용성적조사	**위해성 관련 일반적 의사소통:** 처방의는 만성 감염이 있거나 재발성 감염의 병력이 있는 환자에서의 위험과 이익을 고려해야 한다(예: 제품 특성 요약[Summary of Product Characteristics, SmPC], 섹션 4.4) (국내 첨부문서: '사용상의 주의사항'의 '1. 경고'). 결핵: 특별한 경고 및 사용상의 주의사항에 처방의를 위한 지시사항이 포함되어 있다. 리산키주맙은 활동성 TB 환자에게는 결코 투여해서는 안 된다. **위해성에 대처하기 위한 특이적 임상적 조치를 권고하는 일반적인 위해성 완화 활동** : 임상적으로 중요한 감염을 시사하는 징후나 증상에 관한 의학적 조언을 구하도록 표시기재 정보에서 지시사항을 기술할 것이다. 잠복성 TB 환자에서는 리산키주맙을 시작하기 전에 항-TB 요법을 고려한다. **다른 일반적인 위해성 완화 조치 방법:** 없음
악성 질환	・추가적인 의약품 감시 활동: 실제 진료 환경(Real World Setting)에서의 장기적인 전향적 코호트 연구, 국내 사용성적조사	**위해성 관련 일반적 의사소통:** 리산키주맙을 투여받는 환자에 대해서는 특이적 조치가 필요하지 않으며 표준 진료가 적합하다.

		<u>위해성에 대처하기 위한 특이적 임상적 조치를 권고하는 일반적인 위해성 완화 활동:</u> 없음 다른 일반적인 위해성 완화 조치 방법: 없음
심각한 과민반응	상동	**<u>위해성 관련 일반적 의사소통:</u>** 국내 첨부문서 '사용상의 주의사항'에 심각한 과민반응에 대한 내용이 추가 될 것이다
3. 중요한 부족정보		
임신 및 수유 중 사용	・이상반응 보고 및 실마리정보 감지를 넘어선 일반적인 의약품 감시 활동: : 모든 출처(문헌 포함)로부터 접수된 중대한 그리고 중대하지 않은 모든 시판 후 보고 및 임상시험에서 보고된 중대한 이상사례에 대한 2주 1회의 행별 목록 검토. : 미국 FDA 이상사례 보고 시스템 데이터베이스에서 생성된 데이터 마이닝 점수에 대한 분기별 검토. : 관심 대상 이상사례에 대한 소견을 개괄하는 섹션을 포함한 규제 당국으로의 주기적 보고(예: 주기적 안전성 갱신 보고, 개발 안전성 갱신 보고, 주기적 약물이상반응보고). 이러한 보고는 법에 규정된 기한에 따라 이뤄진다. ・추가적인 의약품 감시 활동: : 임신 중 리산키주맙 약물 활용 연구 * 한국의약품 안전관리원에 자발적으로 보고된 이상사례 및 약물이상반응정보를 포함하여 이상사례를 분기별 검토	**<u>위해성 관련 일반적 의사소통:</u>** 비임상 자료 및 임신한 여성에서의 리산키주맙의 사용으로부터 도출된 제한된 양의 자료가 제품 표시기재 정보에 포함될 것이다(예: SmPC, 섹션 4.6와 섹션 5.3).(국내 첨부문서: '6. 임부 및 수유부에 대한 투여'). **<u>위해성에 대처하기 위한 특이적 임상적 조치를 권고하는 일반적인 위해성 완화 활동</u>**: 제품 표시기재 정보는 현지 규제 요건을 바탕으로 결정된다. **<u>다른 일반적인 위해성 완화 조치</u>** 방법: 없음
만성 HBV 또는 만성 HCV 감염 환자에서의 사용	・이상반응 보고 및 실마리정보 감지를 넘어선 일반적인 의약품 감시 활동: : 모든 출처(문헌 포함)로부터 접수된 중대한 그리고 중대하지 않은 모든 시판 후 보고 및 임상시험에서 보고된 중대한 이상사례에 대한 2주 1회의 행별 목록 검토. : 미국 FDA 이상사례 보고 시스템 데이터베	**<u>위해성 관련 일반적 의사소통</u>**: 리산키주맙을 투여받는 환자에 대해서는 특이적조치가 필요하지 않으며 표준 진료가 적합하다. **<u>위해성에 대처하기 위한 특이적 임상적 조치를 권고하는 일반적인</u>**

	이스에서 생성된 데이터 마이닝 점수에 대한 분기별 검토. : 관심 대상 이상사례에 대한 소견을 개괄하는 섹션을 포함한 규제 당국으로의 주기적 보고(예: 주기적 안전성 갱신 보고, 개발 안전성 갱신 보고, 주기적 약물이상반응보고). 이러한 보고는 법에 규정된 기한에 따라 이뤄진다. • 추가적인 의약품 감시 활동: : 국내 사용성적 조사	**위해성 완화 활동:** 없음 **다른 일반적인 위해성 완화 조치 방법:** 없음
적합하게 치료된 피부의 기저 또는 편평세포암종이나 자궁경부 제자리암을 제외하고 종류를 불문한 기록으로 입증된 활동성 악성질환이 있거나 악성질환이 의심되거나 스크리닝 전 5년 이내에 악성질환의 병력이 있는 환자에서의 사용	• 이상반응 보고 및 실마리정보 감지를 넘어선 일반적인 의약품 감시 활동: : 모든 출처(문헌 포함)로부터 접수된 중대한 그리고 중대하지 않은 모든 시판 후 보고 및 임상시험에서 보고된 중대한 이상사례에 대한 2주 1회의 행별 목록 검토. : 미국 FDA 이상사례 보고 시스템 데이터베이스에서 생성된 데이터 마이닝 점수에 대한 분기별 검토. : 관심 대상 이상사례에 대한 소견을 개괄하는 섹션을 포함한 규제 당국으로의 주기적 보고(예: 주기적 안전성 갱신 보고, 개발 안전성 갱신 보고, 주기적 약물이상반응보고). 이러한 보고는 법에 규정된 기한에 따라 이뤄진다. • 추가적인 의약품 감시 활동: : 없음.	**위해성 관련 일반적 의사소통:** 리산키주맙을 투여받는 환자에 대해서는 특이적 조치가 필요하지 않으며 표준 진료가 적합하다. **위해성에 대처하기 위한 특이적 임상적 조치를 권고하는 일반적인 위해성 완화 활동:** 없음 **다른 일반적인 위해성 완화 조치 방법:** 없음