의약품 품목허가 보고서

접수일자		2022.05.30.	접수번호	20220099501
신청구분		자료제출의약품(□ 최초, ■ 변경)		
신 청 인 (회사명)		한국애브비(주)		
제 품 명		스카이리치프리필드펜주150mg/mL(리산키주맙, 유전자재조합)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		리산키주맙		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		1 프리필드펜(1 밀리리터) 중 리산키주맙 150 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 150mg를 0주, 4주, 그 이후에는 12주마다 한 번씩 피하투여한다. 이 약은 단독투여 또는 비생물학적 DMARDs와 병용투여할 수 있다.		
최종 허가 사항	허가일자	2022.08.31.		
	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) : 2021.05.21. 최초허가(건선성 관절염 추가 2021.11.16. 변경허가) 미국(FDA) : 2021.04.26. 최초허가(건선성 관절염 추가 2022.01.21. 변경허가)		
허가부서		첨단제품허가담당관	허가담당자	박지혜 심사관, 남주선 연구관, 김남수 과장
심사부서		유전자재조합의약품과 바이오의약품품질관리과	심사담당자	(안유) 최민정 주무관, 도희정 연구관, 정지원 과장 (위해성관리계획) 이진영 주무관, 김영림 연구관, 김은주 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. 판상건선 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 150mg를 0주, 4주, 그 이후에는 12주마다 한 번씩 피하투여한다. 2. 건선성 관절염 이 약은 1회 150mg를 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[c]
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. 최대 52주 동안 노출된 이 약의 안전성 프로파일은 최대 24주 동안 관찰된 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 없

었다.
(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
임부
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/kg을 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 신경행동

학적 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. 환자들은 주사 전 사용 지시사항을 읽어야 한다.

각 프리필드 시린지 및 펜은 한 번만 사용한다.

피부가 압통이 있거나, 멍들었거나, 홍반이 있거나, 경화되었거나, 건선으로 인해 영향을 받은 부위에는 투여하지 않는다. 의료 전문가나 간병인만이 이 약을 외측 상완

에 투여할 수 있다.
펜 제형 주사 전, 환자들은 냉장고에서 이 약을 꺼낸 후 상자에서 꺼내지 않고 직사광선을 피해 실온에 도달하도록 둔다. (30분에서 90분)
프리필드시린지 제형 주사 전, 환자들은 냉장고에서 이 약을 꺼낸 후 상자에서 꺼내지 않고 직사광선을 피해 실온에 도달하도록 둔다. (15분에서 30분)
사용하지 않은 의약품이나 폐기물은 규정에 따라 폐기해야 한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항
냉장고에 넣어 2° C ~ 8° C 에서 보관한다. 얼리지 않도록 한다. 포장 상자에 넣어 차광 보관한다.
이 약 150mg/mL 프리필드펜 또는 프리필드시린지는 차광을 위해 원래 포장 상자 안에서 최대 24시간 동안 냉장고 밖에서(최대 25° C까지) 보관할 수 있다.

○ 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	2022.05.30.	2022.05.31.	-	-	2022.05.31.	-
보완요청 일자	-	-	-	-	-	-
보완접수 일자	-	-	-	-	-	-
최종처리 일자	2022.08.31.	2022.08.11.	-	-	2022.08.16.	-

[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]

- 동 제품은 스카이리치프리필드시린지 75mg에서 환자 투여 편의를 위해 150mg으로 용량 증가시킨 제품으로 '22.04.22.에 기 허가받은 제품임. 스카이리치프리필드시린지 75mg이 건선성관절염에 대해 '22.01.04. 적응증이 추가되어 변경허가 됨에 따라 동 제품도 건선성 관절염을 추가하여 변경허가를 받고자 신청하였고 75 mg PFS 변경 허가시 제출된 동일한 임상자료가 업데이트 되어 제출됨.
- 스카이리치프리필드시린지 75mg에서 이미 건선성관절염에 대해 해당 사항이 적합하여 동 제품도 적용 가능함. 다만 당시 기존 제출된 임상시험은 최종 결과가 아님에 따라 금번 52주 결과보고서까지 업데이트 되어 제출되었음. 검토 결과 업데이트된 내용은 타당하여 사용상의 주의사항 중 전문가용 정보에 반영함. 150mg 제형의 건선성 관절염 적응증 추가에 따라, 75mg 제형에 통합관리하기 위해 기존 3.1에서 5.0으로 변경된 위해성관리계획 버전(5.0)을 검토하였음.
- 기존 표준요법인 DMARD 치료에 실패하거나 1~2개의 생물학적 제제에 실패한 활성 관절염 환자를 대상으로 한 핵심 시험 2건에서 모두에서 리산키주맙의 기 허가된 용법용량인 최초 150mg을 0, 4주, 이후 12주 마다 피하 투여는 위약군에 비해 1차 평가변수(Week 24에 ACR 20 반응)를 충족($p<0.001$)했으며 건선성 관절염을 평가하는 나머지 임상적 영역(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.
- 신청한 용법·용량인 150mg 0, 4주 이후 Q12W 선택은 기존에 제출되었던 집단약동학 결과를 고려 시 타당성 인정됨.
- 안전성관련, 냉장고 밖(25도까지)에서의 24시간 안정성에 대한 성적을 추가하여 정보가 업데이트 되었고, 품질검토 심사자가 해당내용을 검토하여 변경허가사항의 적합이 인정됨.

[약어 및 정의]

- PsA(Psoriatic Arthritis) : 건선성 관절염
- 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 : 스카이리치프리필드펜주150mg/mL(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

(접수번호: 20180268107, 2018.10.24.) 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 Risankizumab을 위약과 비교하는 제 3상, 무작위배정, 이중눈가림 임상시험

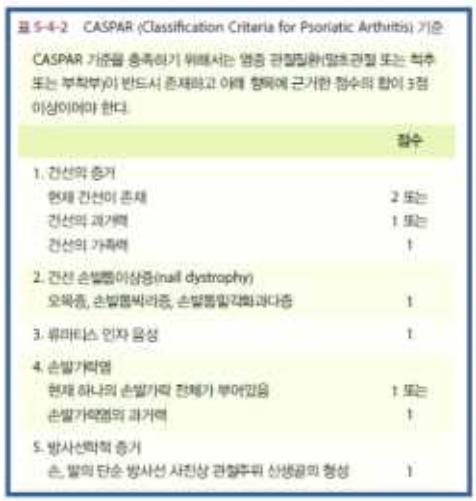
1.3 신청 적응증 개요 및 치료법

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

<table>
<tr>
<td>표 4. CASPAR(Classification of Psoriatic Arthritis)
</td>
<td>⊙ 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.</td>
</tr>
</table>

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

- MACE, 중대한 감염, 악성 종양, 중대한 과민반응

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 국내 임상시험 실시 현황(1.2 항목 참조)

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 및 미국 허가 시 제출자료 증명서

6.2. 임상시험자료집 개요

※ 스카이리치 75mg 프리필드시린지 주에서 기검토되었음. 다만 핵심임상에서 52주 완결된 결과보고서 업데이트 제출

- 임상시험성적자료 :
  - 건선성관절염 : 2상 2건(1건 및 연장시험), 3상 2건
    신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 M16011(KEEPsAKE 1, 1개 이상의 DMARD에 내약성이 있는 환자에서의 3상)및 M15998(KEEPsAKE 2, 생물학적제제 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.

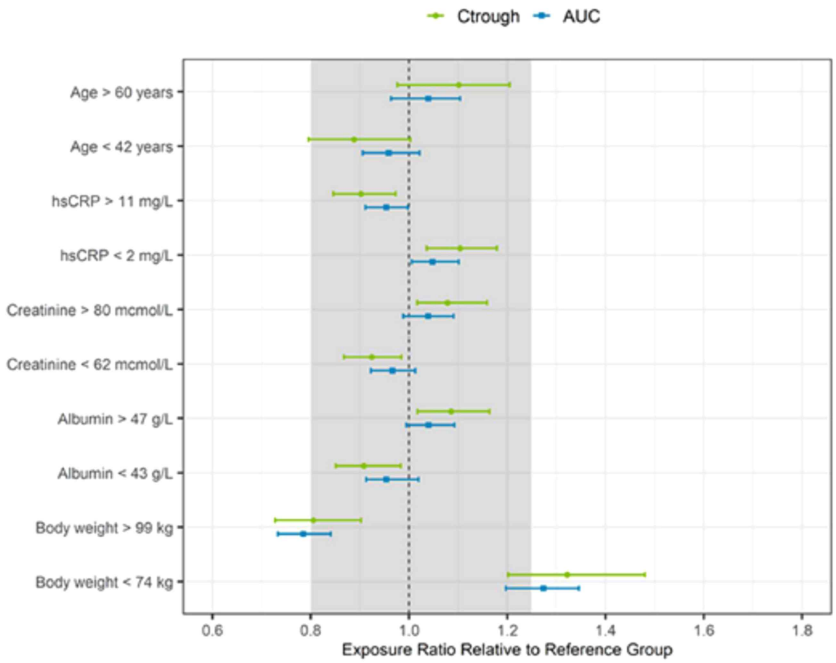
  적절한 모델을 이용한 리산키주맙의 약동학적 결과는 다음과 같음.

  - 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 통계적으로 유의한 공변량이 리산키주맙 노출에 미치는 영향을 입증하기 위한 Forest Plot>



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 장기시험	이전 또는 최근 DMARDs 및/또는 NSAIDs에 부적절한 반응을 보이거나 내약성이 없는 활성 PsA 환자 (n=185), 장기임상시험(244)에서 145명으로 감소	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) 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	(M16-002) W16, (M16-244) W36	1차 평가변수 :16주째 ACR20 2차 평가변수 :16주째 ACR50/70, PASI 100, MDA 반응, 안전성 평가변수, 면역원성(ADA)
3	M16-011 핵심시험	다기관, 무작위배정, 위약 대조, 이중눈가림, 평행군	표준 치료 (예, 비-생물학적 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 ; 52주째 유효성 평가변수 (ACR50/70, PASI 100, MDA 반응 등), 안전성 평가변수
3	M15-998 핵심시험	다기관, 무작위배정, 위약 대조, 이중눈가림, 평행군	표준 치료 (예, 비-생물학적 DMARDs, 또는 1~2개의 생물학적제제) 에	Period 1 : RZB arm : RZB 150 mg SC at BL and Wks 4 and 16 PBO arm : Matching PBO SC at BL and	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 52주째 유효성 평가변수 (ACR50/70, PASI 100, MDA 반응 등), 안전성 평가변수

			부적절한 반응을 보이거나 내약성이 없는 활성 PsA 환자 (n=444)	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		

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.

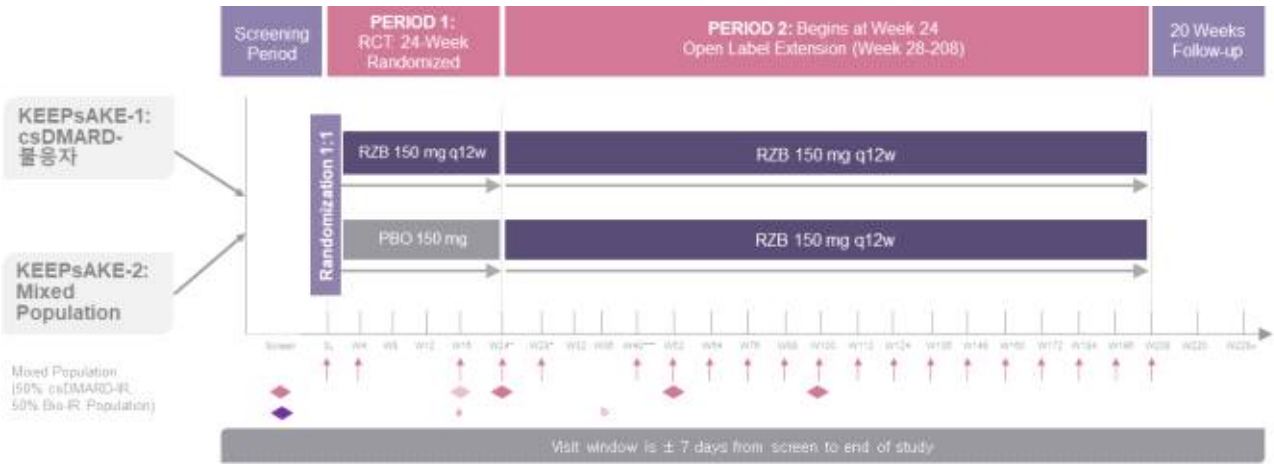
부록 1: CASPAR 기준

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

<용량 근거> PsA 시험대상자에 대한 제 2상 임상시험 (M16-002)의 데이터를 이용한 리산키주맙의 임상적 유효성, 안전성, PK 데이터 및 노출-반응 모델링 분석을 토대로 선정

- 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 수행했다.

- ACR20/50/70 반응. PASI 75/90/100 반응, 및 정적인 의사의 전반적 평가 (sPGA) 0/1 반응을 포함하는 16주차에서의 다양한 유효성 결과변수에 대한 노출-반응 분석은 0주차, 4주차, 및 이후 q12w 투여되는 리산키주맙 150 mg SC가 활성 건선성 관절염 시험대상자에서 최대 유효성에 도달했고 더 높은 용량을 투여하거나 좀 더 잦은 투여 간격으로 (4주마다 150 mg SC) 투여하여 노출을 추가적으로 증가시키는 것이 추가적인 유효성을 제공하지 않을 것임을 나타냈다.

- 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 바람직하지 않았다. 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, 및 이후 q12w 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 일치한다 (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 있었다.

- 병용약물 : NSAID, Acetaminophen/paracetamol, 저강도 아편제(tramadol, codeine, hydrocodone의 단독 투여나 병용), 경구용 코르티코스테로이드 (prednisone ≦ 10mg/day와 동등한 용량)

● 평가변수

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

	M16-011 시험	M15-998 시험
일차 유효성 평가변수	제24주에서 ACR20 반응	제24주에서 ACR20 반응
순위 주요 이차 유효성 평가변수		
1	제24주에서 HAQ-DI의 베이스라인 대비	제24주에서 HAQDI의 베이스라인 대비

	변화	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 85%는 적어도 1가지의 비생물학적 DMARD에 대하여 부적절한 반응 (최소 12주의 치료 기간 후 효과 부족) 또는 불내성을 나타냈고, 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)

- 안전성 및 유효성 관련 상세 검토의견은 ‘스카이리치프리필드시린지주(리산키주맙,유전자재조합)’ 정보공개 참조(접수번호 : 20210192765, 접수일자 : 2021.07.30.)
  다만, 금번 임상에서 제출된 52주 유효성 결과는 다음과 같음.
  - KEEPSAKE1(M16-011) 및 KEEPSAKE2(M15-998) 시험에서 주요 유효성 결과(핵심시험의 52주까지 요약결과)

	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*	-	338/433 (78.1)	-	131/191 (68.6)
ACR50 반응				
24주차	54 (11.3)	162 (33.4)[b]	20 (9.3)	59 (26.3)[b]
52주차*	-	209/435 (48.0)	-	72/192 (37.5)
ACR70 반응				
24주차	23 (4.7)	74 (15.3)[b]	13 (5.9)	27 (12.0)[c]
52주차*	-	125/437 (28.6)	-	37/192 (19.3)
골근 부착부염의 해결 (LEI=0)				
24주차*	156/448 (34.8)[d]	215/444 (48.4)[a, d]	-	-
52주차*	-	244/393 (62.1)[d]	-	-
손발가락염의 해결 (LDI=0)				
24주차*	104/204 (51.0)[e]	128/188 (68.1)[a, e]	-	-
52주차*	-	143/171 (83.6)[e]	-	-
최소 질병 활성도 (MDA) 반응				
24주차	49 (10.2)	121 (25.0)[a]	25 (11.4)	57 (25.6)[a]
52주차*	-	183/444 (41.2)	-	61/197 (31.0)

* 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.

	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	-	-13.64
베이스라인 대비 PGA-F 변화 [a]		
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]
52주차 n (%)	-	105 (58.0)

[a] 베이스라인 손발톱 건선 시험대상자에 대한 요약 (위약 N=338; 이 약 N=309; 52주차에서mNAPSI에 대해 관찰된 이 약 N=290, PGA-F에 대해 관찰된 이 약 N=291.)
[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, 52주차에서 관찰된 이 약 N=181).
[d] 명목 p≤0.001 이 약 vs 위약 비교.

방사선학적 반응

KEEPSAKE1 시험에서 구조적 손상의 진행 억제는 방사선학적으로 평가되었으며, 베이스라인 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 (베이스라인 대비 mTSS 점수 평균 변화는 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). 이러한 반응은 52주까지 유지됨.

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

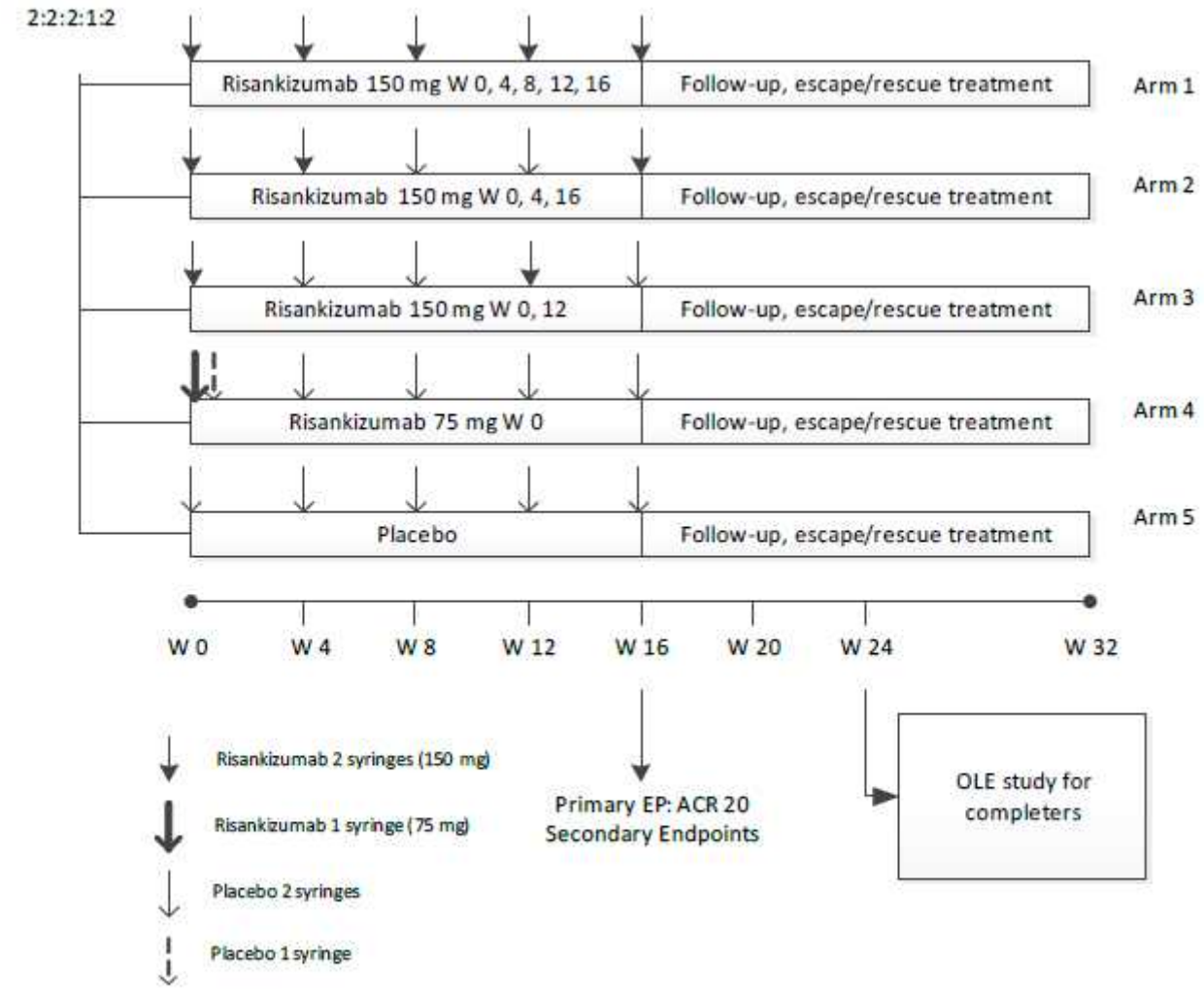
• 대상질환 및 시험대상자 수

- 185명 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

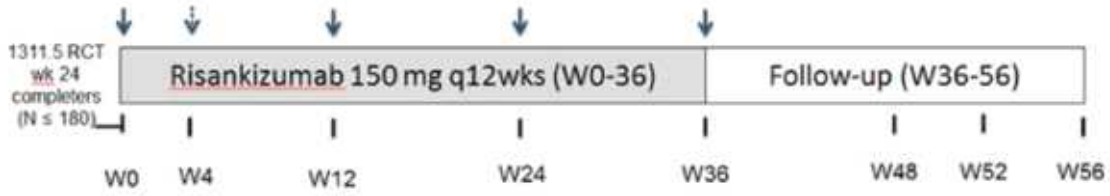
Cross reference: Study M16-002 CSR Figure 1

• 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 (μg/mL) 요약 (M16-002)

Regimen	Geometric Mean (Mean, %CV) [N]						
	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

Treatment Group	Geometric Mean (Arithmetic Mean, %CV) [N]				
	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 사망은 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 위약대조기간시 관절 및 피부 질환, 신체기능, 골부착부염증, 지염 및 삶의 질의 유의한 개선을 입증했음. 모든 1차 평가변수 및 2차 평가변수가 충족되었고 유효성은 Week 24 이후 Week 44 시험기간 종료 및 Week 56 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 csDMARD에 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 W24까지 안전하고 양호한 내약성을 보였음. 유효성 결과는 W52까지 유지되었음.
- (M15-998) 총 206명의 Bio-IR 시험대상자와 237명의 csDMARD-IR 의 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 csDMARD-IR 환자이나, M15-998에서는 Bio-IR와 csDMARD-IR인 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. 제출한 결과보고서는 제24주 시점 기반으로 분석되어, 더 장기간(예 52주)의 리산키주맙의 영향은 분석결과는 추가 제출되었으며, 유사한 효과 유지가 관찰되었음.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 핵심시험 2건에서 리산키주맙 두 투여군 모두 W52까지 안전하고 양호한 내약성을 보였음.
  - PsA PBO-대조 분석 집단에서, 전체 AE, SAE, 중증 치료 후 발생한 이상반응(TEAE), 및 중단으로 이어진 TEAE의 비율은 리산키주맙군과 위약군 시험대상자 간 유사함.
  - 사망 1건(치료군): 81세 남성으로 다양한 동반이환이 있는 시험대상자에서 시험약과 무관한 것으로 고려된 요로성 패혈증으로 인한 치료 후 발생 사망 1건이 리산키주맙 치료군에서 보고됨. 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 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) : 2021.05.21. 최초허가(건선성 관절염 추가 2021.11.16. 변경허가)
- 미국(FDA) : 2021.04.26. 최초허가(건선성 관절염 추가 2022.01.21. 변경허가)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

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

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국애브비(주)	**허가일**	2022.08.31.
제품명	1)스카이리치프리필드시린지주 150mg/mL 2)스카이리치프리필드펜주 150mg/mL (리산키주맙, 유전자재조합)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	Version 5.0
주성분 및 함량	1) 1 프리필드시린지(1 밀리리터) 중 리산키주맙 150 밀리그램 2) 1 프리필드시린지펜(1 밀리리터) 중 리산키주맙 150 밀리그램		
효능·효과	1. 판상건선 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		

□ 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 ·추가적인 의약품 감시 활동 : 국내 사용성적조사	없음

중대한 감염	상동	첨부문서(사용상의 주의사항) 환자 가이드
악성 종양	상동	없음
중대한 과민반응	상동	첨부문서(사용상의 주의사항)
3. 중요한 부족정보		
임신 및 수유 중 사용	· 일반적인 의약품 감시 활동	첨부문서(사용상의 주의사항)
만성 HBV 또는 만성 HCV 감염 환자에서의 사용	· 일반적인 의약품 감시 활동 · 추가적인 의약품 감시 활동 : 국내 사용성적 조사	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	· 일반적인 의약품 감시 활동 · 추가적인 의약품 감시 활동: : 국내 사용성적 조사	없음
장기적 안전성	· 일반적인 의약품 감시 활동 · 추가적인 의약품 감시 활동 : 국내 사용성적 조사	없음