의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2023.08.01.</td><td>접수번호</td><td>20230136905</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">자료제출의약품(■ 최초, □ 변경)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">한국노바티스㈜</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">코센틱스프리필드시린지75mg/0.5mL(세쿠키누맙,유전자재조합)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">세쿠키누맙</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">제형 : 용액주사제
함량 : 1 프리필드시린지(75mg/0.5mL) 중 세쿠키누맙 75.0 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="2">신청
사항</td><td>효능효과</td><td colspan="3">판상건선, 건선성 관절염, 축성 척추관절염, 화농성 한선염</td></tr>
<tr><td>용법용량</td><td colspan="3">각 75mg 용량은 75mg의 피하주사를 1회 투여한다. 각 150 mg 용량은 150 mg의 피하주사를 1회 투여한다. 각 300 mg 용량은 300 mg의 피하주사를 1회 투여하거나 150 mg의 피하주사를 2회 투여한다.

성인
1) 판상 건선
성인 환자 : 이 약의 권장 용량은 1회 300 mg으로 제 0, 1, 2, 3, 4주에 피하 투여하고, 그 이후에는 매 4주마다 피하투여한다. 임상 반응에 따라 체중 90 kg 이상의 환자에서는 1회 300 mg 유지용량으로 매 2주 마다 투여할 수 있다.
(상세내용 생략)</td></tr>
<tr><td rowspan="5">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2024.08.01.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가조건</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">미국(FDA) : 2021.05.28. 허가
유럽(EMA) : 2021.07.26. 허가</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>바이오의약품정책과 바이오허가TF</td><td>허가담당자</td><td>박지혜 심사원, 도희정 연구관, 박현정 팀장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 김영은 주무관, 오우용</td></tr>
</table>

	바이오의약품품질관리과		(도희정) 연구관, 김호정 과장 (기시) 최예진 주무관, 오우용 (도희정) 연구관, 김호정 과장 (RMP) 김보라 심사원, 김영림 연구관, 안광수 과장
GMP* 평가부서	바이오의약품품질관리과	GMP 담당자	인경실(전솔) 심사원, 문성은(한연해) 사무관, 안광수 과장

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

성인

1) 판상 건선 :

광선요법 또는 전신치료요법(생물학적 요법 포함)을 필요로 하는 성인에서 중등도에서 중증의 판상 건선 치료

2) 건선성 관절염 :

- 기존 DMARD 치료에 대한 반응이 적절하지 않은 활동성 건선성 관절염을 가진 성인 환자의 치료. 이 약은 단독 또는 메토트렉세이트와 함께 투여할 수 있다.

3) 축성 척추관절염

- 강직성 척추염 :

기존 치료에 대한 반응이 적절하지 않은 활동성 강직성 척추염을 가진 성인 환자의 치료

- 비방사선학적 축성 척추관절염 :

비스테로이드성항염증제(NSAIDs) 약물에 대한 반응이 적절하지 않고 상승된 CRP 수치 및/또는 MRI상 객관적인 염증의 징후를 보이는 성인 활동성 비-방사선학적 축성 척추관절염의 치료

4) 화농성 한선염

기존의 전신 요법에 적절한 반응을 나타내지 않는 성인 환자의 중등도에서 중증의 화농성 한선염 치료

소아

1) 소아 판상 건선 :

광선요법 또는 전신치료요법(생물학적 요법 포함)을 필요로 하는 6세 이상 환자의 중등도에서 중증의 판상 건선 치료

2) 소아 특발성 관절염

- 소아 건선성 관절염 :

기존 치료에 반응이 적절하지 않거나 또는 내약성이 없는 6세 이상 환자의 활동성 건선성 관절염 치료. 이 약은 단독 또는 메토트렉세이트와 함께 투여할 수 있다.

- 부착부염 관련 관절염 :

기존 치료에 반응이 적절하지 않거나 또는 내약성이 없는 6세 이상 환자의 활동성 부착부염 관련 관절염 치료. 이 약은 단독 또는 메토트렉세이트와 함께 투여할 수 있다.

○ 용법·용량

각 75mg 용량은 75mg의 피하주사를 1회 투여한다. 각 150 mg 용량은 150 mg의 피하주사를 1회 투여한다. 각 300 mg 용량은 300 mg의 피하주사를 1회 투여하거나 150 mg의 피하주사를 2회 투여한다.

성인

1) 판상 건선

성인 환자 : 이 약의 권장 용량은 1회 300 mg으로 제 0, 1, 2, 3, 4주에 피하투여하고, 그 이후에는 매 4주마다 피하투여한다. 임상 반응에 따라 체중 90 kg 이상의 환자에서는 1회 300 mg 유지용량으로 매 2주 마다 투여할 수 있다.

2) 건선성 관절염

성인 환자 : 이 약의 권장 용량은 1회 150 mg으로 제 0, 1, 2, 3, 4주에 피하투여하고, 그 이후에는 매 4주마다 피하투여한다. 임상 반응에 따라 용량을 1회 300 mg으로 증량할 수 있다.

중등도에서 중증의 판상 건선을 동반하는 환자에 대해서는 판상 건선의 용법·용량에 따라 투여한다.

항-TNFα 치료에 대한 반응이 적절하지 않은 환자에게 이 약은 1회 300 mg으로 제 0, 1, 2, 3, 4주에 피하투여하고, 그 이후에는 매 4주마다 피하투여한다.

3) 축성 척추관절염

- 강직성 척추염

이 약의 권장 용량은 1회 150 mg으로 제 0, 1, 2, 3, 4주에 피하투여하고, 그 이후에는 매 4주마다 피하투여한다. 임상 반응에 따라 용량을 1회 300 mg으로 증량할 수 있다.

- 비방사선학적 축성 척추관절염

이 약의 권장 용량은 1회 150 mg으로 제 0, 1, 2, 3, 4주에 피하투여하고, 그 이후에는 매 4주마다 피하투여한다.

4) 화농성 한선염

이 약의 권장 용량은 1회 300 mg으로 제 0, 1, 2, 3, 4주에 피하투여하고, 그 이후에는 매 4주마다 피하투여한다. 임상 반응에 따라 1회 300 mg 유지용량으로 매 2주마다 투여할 수 있다.

소아

1) 소아 판상 건선

소아 환자 : 이 약의 권장 용량은 아래 표와 같이 체중에 따른 1회 용량을 제 0, 1, 2, 3, 4주에 피하투여하고 그 이후는 매 4주마다 피하투여한다.

표. 소아 판상 건선 환자에 대한 권장 용량

투여 시점의 체중	권장 용량
25kg 미만	75mg
25kg 이상 50kg 미만	75mg
50 kg 이상	150 mg (*임상 반응에 따라 300 mg 유지용량으로 증량할 수 있다.)

2) 소아 특발성 관절염(소아 건선성 관절염 및 부착부염 관련 관절염)

이 약의 권장 용량은 체중을 기반으로 한다. 50kg 미만의 환자는 1회 75mg을 투여한다. 50 kg 이상의 환자는 1회 150 mg을 투여한다. 이 약은 제 0, 1, 2, 3, 4주에 피하투여하고, 그 이후는 매 4주마다 피하투여한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분 또는 이 약의 다른 성분들에 중증 과민성이 있는 환자

2) 임상적으로 중요한 활성 감염이 있는 환자

2. 이상사례

20,000명 이상의 환자들이 다양한 적응증 (판상 건선 및 그 밖의 자가면역 질환)을 대상으로 한 눈가림 및 공개 라벨 임상시험에서 이 약으로 치료 받았는데, 이는 34,908명의 환자-년 (patient-year) 노출에 해당된다. 이들 중, 14,000명의 환자들이 적어도 1년 동안 이 약에 노출되었다.

1) 판상 건선

성인 환자 : 치료 개시 이후 12주까지 위약과 비교하여 이 약의 안전성을 평가하기 위해 판상 건선에 대한 4건의 위약 대조 제3상 임상시험들이 통합 분석되었다. 총 2,076명의 환자들이 평가되었다(150 mg 투여군 환자 692명, 300 mg 투여군 690명, 그리고 위약 투여군 694명). 가장 빈번하게 보고된 약물이상반응 (adverse drug reaction, ADR)은 상기도 감염 (코인두염, 비염이 가장 빈번함)이었다. 반응의 중증도는 대부분 경증이거나 중등증이었다.

판상 건선 대상 제3상 임상시험의 위약 대조 기간에 약물이상반응으로 인해 치료를 중단한 환자의 비율은 대략 이 약에서 1.2%이고 위약군에서 1.2%였다.

아래 표의 임상시험 약물이상반응은 MedDRA 기관계 분류에 따라 목록이 작성된다. 각 기관계 분류 내에서 약물이상반응은 빈도에 따라 기재되며 가장 빈번한 반응이 첫 번째에 제시된다. 각 빈도 그룹 내에서, 약물이상반응 심각한 정도가 감소하는 순서로 제시된다. 그리고 각 약물이상반응에 대해 상응하는 빈도 범주는 다음과 같은 기준에 근거한다 (CIOMS Ⅲ).

- 매우 흔하게 (≥1/10)
- 흔하게 (≥1/100에서 <1/10)
- 흔하지 않게 (≥1/1,000에서 <1/100)
- 드물게 (≥1/10,000에서 <1/1,000)
- 매우 드물게 (<1/10,000)

표 1. 건선 임상시험[1] 중 발생한 약물이상반응

약물이상반응	**세쿠키누맙**		**위약 (N=694) n (%)**	**빈도 범주[2]**
	300 mg (N=690) n (%)	150 mg (N=692) n (%)		
감염				
상기도감염	117(17.0)	129 (18.6)	72 (10.4)	매우 흔하게
구강 헤르페스	9 (1.3)	1 (0.1)	2 (0.3)	흔하게
구강 칸디다증	4 (0.6)	1 (0.1)	1 (0.1)	흔하지 않게
무좀	5 (0.7)	5 (0.7)	0 (0)	흔하지 않게
혈액 및 림프계 질환				
호중구감소증	2 (0.3)	1 (0.1)	0 (0)	흔하지 않게
눈				
결막염 질환	5 (0.7)	2 (0.3)	1 (0.1)	흔하지 않게
호흡기, 흉부 및 종격 질환				
콧물	8 (1.2)	2 (0.3)	1 (0.1)	흔하게
위장관 질환				
설사	28 (4.1)	18 (2.6)	10 (1.4)	흔하게

피부 및 피하조직 질환				
두드러기	4 (0.6)	8 (1.2)	1 (0.1)	흔하게
[1] 12주 치료 기간 동안 이 약 300 mg, 150 mg 또는 위약에 노출된 판상 건선 환자 대상의 위약 대조 임상시험들 (제3상) * 비 건선 임상시험에서 1건의 아나필락시스 반응이 관찰되었음. [2] 약물이상반응의 빈도는 모든 세쿠키누맙 그룹에서 관찰된 최고 백분율에 근거한다.				

소아 환자 : 이 약의 안전성은 소아 판상 건선에 대한 두 건의 3상 임상시험에서 평가되었다. 첫 번째 임상시험은 이중 눈가림, 위약 대조 시험으로 중증 판상 건선을 가진 6세 이상 18세 미만 환자 162명이 참여하였다. 두 번째 임상시험은 공개 라벨 임상시험으로 중등증에서 중증 판상 건선을 가진 6세에서 18세 미만 환자 84명이 참여하였다. 이 임상시험들에서 보고된 안전성 프로파일은 성인 판상 건선에서의 안전성 프로파일과 일관되었다.

또한 부착부염 관련 관절염 및 소아 건선성 관절염을 가진 2세 이상 18세 미만 환자 86명이 참여한 3상 임상시험에서도 이 약의 안전성이 평가 되었다. 이 임상시험에서 보고된 안전성 프로파일은 성인 환자에서의 안전성 프로파일과 일관되었다.

- 자발보고 및 문헌에 따른 약물이상반응 (빈도 미상)

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

- 감염 및 기생충 감염 : 점막 및 피부 칸디다증
- 피부 및 피하조직 장애 : 괴저 화농 피부증
- 위장관질환 : 염증성 장질환 (크론병 및 궤양성 대장염 포함)
- 피부 및 피하조직 질환 : 발한 이상 습진

-선택된 약물이상반응에 대한 설명

성인 환자

● 감염

판상 건선 대상 임상시험의 위약 대조 기간에 (최대 12주 동안 이 약을 투여 받은 총 1,382명의 환자와 위약을 투여 받은 694명의 환자) 감염은 위약을 투여 받은 환자의 18.9%와 비교하여 이 약을 투여 받은 환자의 28.7%에서 보고되었다. 이들 대부분은 경증 또는 중등증이었다. 심각한 감염은 이 약을 투여 받은 환자의 0.14%와 위

약을 투여 받은 환자의 0.3%에서 발생했다.
전체 치료 기간에 걸쳐 (대다수의 환자에서 최대 52주 동안 이 약을 투여 받은 총 3,430명의 환자) 감염은 이 약을 투여 받은 환자의 47.5%에서 보고되었다 (추적조사에서 환자-년 당 0.9). 심각한 감염은 이 약을 투여 받은 환자의 1.2%에서 보고되었다 (추적조사에서 환자-년 당 0.015).
건선성 관절염과 축성 척추관절염(강직성 척추염 및 비방사선학적 축성 척추관절염)의 임상시험에서 관찰된 감염의 발생 비율은 건선 임상에서 관찰된 비율과 유사하였다.
병변의 특성으로 인해, 화농성 한선염 환자는 감염에 더 취약하다. 화농성 한선염에 대한 임상시험 중 위약대조 기간(최대16주 동안 721명의 세쿠키누맙 투여군 및 363명의 위약 투여군)에서 감염은 건선 연구에서 관찰된 수치(세쿠키누맙 투여군 30.7% 및 위약 투여군 31.7%)보다 수치적으로 더 높았다. 대부분의 경우 심각하지 않거나 경증 또는 중등도였으며 치료중지나 중단이 필요하지 않았다.
● 호중구감소증
위약보다 이 약을 투여한 환자에서 호중구감소증이 더 빈번하게 관찰되었으나 대부분의 경우 경증이고 일시적이었으며 회복되었다. 0.5~1.0 x 10^9/L 미만 (CTCAE 3등급)의 호중구 감소증이 이 약을 투여한 3,430명 중 18건 (0.5%)에서 보고되었으며 18건 중 15건에서는 용량 의존성과 시간 관련성이 없었다. 좀 더 중증의 호중구감소증은 보고되지 않았다. 표준 치료에 일반적인 반응을 보이며 이 약의 투여 중단을 필요로 하지 않은 심각하지 않은 감염이 3건이었다.
● 과민반응
임상시험 중 이 약에 대한 두드러기와 드문 아나필락시스 반응이 관찰되었다.
● 면역원성
건선, 건선성 관절염 및 축성 척추관절염(강직성 척추염 및 비방사선학적 축성 척추관절염), 화농성 한선염의 임상시험에서, 세쿠키누맙에 대한 항체는 52주의 치료에서 이 약을 투여 받은 환자의 약 1%미만에서 발생하였다. 약물 투여 후 발생한 항-약물 항체의 약 절반은 중화 항체였으나 이는 임상적 유효성의 소실 또는 비정상적인 약동학과는 관련이 없었다.
2) 건선성 관절염
2,754명의 (이 약 1,871명과 위약 883명) 환자를 대상으로 한 5 개의 위약 대조 건선성 관절염 시험에서 총 4,478명의 환자-년 노출로 약이 연구되었다. 이 약으로 치료한 건선성 관절염 환자들에서 관찰된 안전성 프로파일은 건선에서의 안전성 프로파일과 일관되었다.
3) 축성 척추관절염(강직성 척추염 및 비방사선학적 축성 척추관절염)
이 약은 816명의 (이 약 544명과 위약 272명) 강직성 척추염 환자를 대상으로 한 3

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

4) 화농성 한선염

이 약은 1,084명의 화농성 한선염 환자가 참여한(721명의 세쿠키누맙 투여군 및 363명의 위약 투여군) 두 건의 위약 대조 임상시험에서 총 825환자-년의 노출(세쿠키누맙 투여 환자의 노출기간 중간값 : 307일)로 연구되었다. 화농성 한선염 환자에 대해 보고된 안전성 프로파일은 건선에서 관찰되어 알려진 안전성 프로파일과 일관되었다.

5) 재심사에 따른 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 977명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 17.8%(174/977명, 총 240건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 및 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

표 2. 시판 후 조사에서 수집된 약물이상반응

		중대한 약물이상반응 0.41%(4명/977명, 4건)	예상하지 못한 약물이상반응 3.28%(32명/977명, 41건)
흔하지 않게(0.1～1% 미만)	피부 및 피하 조직 장애		소양증, 발진, 건선악화, 농포성 건선, 수포, 접촉 피부염, 홍반, 지루성 피부염, 피부 통증, 소양성 발진
	각종 위장관 장애	회장 궤양, 궤양성 결장염	회장 궤양, 오심, 소화불량, 복통, 아프타성 구내염, 궤양성 결장염, 크론병, 과민성 장 증후군
	전신 장애 및 투여 부위 병태		발열, 무력증, 열감, 주사 부위 홍반, 통증 악화
	각종 신경계 장애		어지러움
	근골격 및 결합 조직 장애		근육통
	호흡기, 흉곽 및		습성 기침

	종격 장애		
	생식계 및 유방 장애		무월경
	귀 및 미로 장애		현기증
	신장 및 요로 장애	신장염	

6) 국내 시판 후 이상사례 분석평가 결과
국내 시판 후 이상사례(재심사 이상사례 포함) 보고자료(1989-2021.12.31.)를 토대로 실마리정보 분석·평가 결과 추가적으로 확인된 이상사례는 다음과 같다.
다만, 이로써 곧 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.
• 전신 장애 및 투여 부위 병태 - 주사 부위 타박상

3. 일반적 주의
1) 감염
이 약은 감염 위험성을 증가시킬 가능성이 있다. 임상시험에서 이 약을 투여 받은 환자에서 감염이 관찰되었다. 이들 대부분은 경증이나 중등증의 감염이었다. 만성 감염이나 재발성 감염 과거력이 있는 환자를 대상으로 이 약의 사용을 고려할 때에는 주의를 기울여야 한다.
환자들이 감염을 시사하는 징후 또는 증상이 발생하면 진찰을 받도록 하여야 한다. 환자에게 중대한 감염이 발생하는 경우 해당 환자를 면밀하게 모니터링해야 하고 감염이 치료될 때까지 이 약을 투여해서는 안 된다. 임상시험에서 결핵에 대한 감수성 증가는 보고되지 않았다. 그러나 이 약은 활동성 결핵 환자에게 투여해서는 안 된다. 잠복 결핵 환자를 대상으로 이 약 투여를 시작하기 전에는 항결핵 치료가 고려되어야 한다.
2) 염증성 장질환 (IBD)
임상시험에서 염증성 장질환의 악화가 (일부 사례는 중대함) 이 약과 위약 투여군 모두에서 관찰되었기 때문에 염증성 장질환 (예, 크론병 및 궤양성 대장염)이 있는 환자에게 이 약을 처방할 때에는 주의해야 한다. 시판 후 조사에서 새로 발현되는 염증성 장질환이 보고되었다. 이 약을 투여 받는 염증성 장질환 환자들은 면밀하게 추적관찰 되어야 한다.
3) 과민반응
임상시험 중 이 약을 투여 받은 환자에게서 아나필락시스 반응이 드물게 관찰되었다. 아나필락시스 또는 그 밖의 심각한 알레르기 반응이 발생하는 경우 이 약의 투여를 즉시 중단하고 적절한 치료를 시작해야 한다.
4) 라텍스에 민감한 환자

프리필드시린지/펜에서 제거할 수 있는 마개는 천연 고무 라텍스의 유도체를 함유한다. 마개에서 천연 고무 라텍스가 검출되지는 않았다. 그럼에도 불구하고 라텍스에 민감한 환자에서 프리필드시린지/펜의 사용에 대한 안전성은 연구된 바 없으며 과민성 반응에 대한 잠재적인 위험성을 완전히 제외할 수는 없다.

5) 백신 접종

생백신은 이 약과 함께 투여해서는 안 된다. 이 약을 투여 중인 환자는 불활성화 백신 또는 사백신 접종을 함께 받을 수 있다. 한 연구에서 수막구균 (meningococcal) 및 불활성화 인플루엔자 (influenza) 백신 접종 이후 이 약을 투여 받은 환자와 위약을 투여 받은 환자에서 유사한 비율로 적절한 면역 반응을 보였는데 이 때 적절한 면역반응이란 수막구균 및 인플루엔자 백신에 대한 항체 역가가 적어도 4배 증가함을 나타낸다. 이 결과는 이 약이 수막구균 및 인플루엔자 백신에 대해 체액성 면역반응을 억제하지 않음을 보여준다.

소아 환자는 이 약의 치료를 시작하기 전에, 현행의 예방접종 지침에 따라 연령에 적합한 모든 예방 접종을 받는 것이 권고된다.

6) 병용한 면역억제제의 영향

건선 임상시험에서 이 약과 생물의약품을 포함한 면역억제제나 광선요법을 병용하였을 때의 안전성 및 유효성을 평가한 적은 없다.

4. 상호작용

생백신은 이 약과 함께 투여해서는 안 된다. 성인 판상 건선 환자를 대상으로 한 연구에서, 세쿠키누맙과 미다졸람 (CYP 3A4 기질)간 상호작용은 관찰되지 않았다. CYP450 효소의 발현에 대한 IL-17A의 역할에 대해서는 직접적인 증거가 없다. 만성 염증이 발생한 경우 사이토카인의 증가에 의해 일부 CYP450 효소의 형성이 억제되었다. 따라서 IL-17A 저해제인 이 약과 같은 항염증 치료가 CYP450으로 대사되는 병용약물의 노출 수준을 낮게 하면서 CYP450의 정상화를 가져올 수도 있다. 따라서 개별적인 용량 조절이 필요한 약물의 투여 (예, 와파린) 시 좁은 치료역을 가진 CYP450 기질에 대해 임상적으로 유의한 영향을 무시할 수는 없다. 이 약 투여를 시작하기 전에 이러한 종류의 약물을 투여하고 있는 환자는 치료 모니터링을 고려해야 한다. 이 약은 건선성 관절염과 축성 척추관절염을 포함하는 관절염 시험에서 메토트렉세이트 (MTX)와/또는 코르티코스테로이드와 함께 병용 투여된 바 있으며 상호작용은 관찰되지 않았다.

5. 임부, 수유부 및 가임 여성에 대한 투여

1) 임부에 대한 투여

임신한 여성에서 이 약의 사용에 대한 적절한 자료는 존재하지 않는다. 동물시험에

서는 임신, 배자/태자 발생, 분만, 또는 출생 후 발달에 대해 직접 또는 간접적인 유해 영향을 보여 주지 않는다. 동물에서의 생식발생독성시험이 항상 인간 반응을 예측하는 것은 아니기 때문에 예방적인 차원에서 임부에서는 이 약의 사용을 피하는 것이 낫다.
- 동물 연구
사이노몰거스 원숭이에 대한 태아 발달 연구에서, 세쿠키누맙을 기관형성기와 후기 임신기에 투여했을 때 모체독성, 태아독성 또는 최기형성을 보이지 않았다.
마우스에 대한 출생 전/후 발달 연구에서 항뮤린 IL-17A 항체의 바람직하지 않은 영향은 관찰되지 않았다. 이 연구에서 사용된 높은 용량은 IL-17A 억제 및 활동 측면에서 최대 유효 용량을 초과하였다.
2) 수유부에 대한 투여
이 약이 모유로 이행되는지 여부는 알려져 있지 않다. 면역글로불린은 모유로 분비되고 이 약이 모유 섭취 후 전신적으로 흡수되는지 여부는 알려져 있지 않다. 영아에 대한 이 약의 이상사례의 잠재적인 가능성이 있기 때문에 이 약을 투여하는 도중이나 이 약 투여 20주 후까지는 수유를 중단할지 또는 이 약의 투여를 중단할지 여부를 수유의 유익성과 모체에 대한 이 약 투여에 대한 유익성을 고려하여 결정해야 한다.
3) 가임 여성에 대한 투여
가임 여성은 이 약을 투여하는 동안과 투여 후 20주 이상 효과적인 피임 방법을 사용해야 한다.
4) 생식능력
이 약의 인간의 생식능력에 미치는 영향은 평가된 바 없다. 동물 시험은 생식능력 측면에서 직접 또는 간접적인 유해 영향을 보여 주지 않았다.

6. 신장애 환자 및 간장애 환자에 대한 투여
이 약은 신장애 환자 및 간장애 환자를 대상으로 특별히 연구된 바 없다.

7. 소아에 대한 투여
소아 판상 건선에 대하여 6세 미만의 소아 환자에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.
소아 특발성 관절염 범주의 소아 건선성 관절염 및 부착부염 관련 관절염에 대하여 6세 미만의 소아 환자에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.
이 외의 적응증에서 18세 미만의 소아 환자에서 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 노인에 대한 투여

65세 이상 노인에서의 용량조절은 필요하지 않다.

9. 과량투여 시의 처치

임상시험에서 과량 투여 사례는 보고된 바 없다. 임상시험에서 30 mg/kg에 이르는 용량 (약 2,000~ 3,000 mg)이 용량 제한 독성 없이 정맥 내 투여되었다. 과량 투여가 발생한 경우, 이상반응의 모든 징후 또는 증상에 대해 환자를 모니터링하고 즉시 적절한 대증 치료를 시작하는 것이 권장된다.

10. 적용상의 주의

1) 이 약은 피하주사로 투여한다.

2) 이 약은 연한 피부, 멍든 피부, 붉은 피부, 단단한 피부 부위 또는 피부가 떨어져 나간 부위에는 주사하지 않는다. 또한 흉터가 있거나 튼살이 있는 부위는 피해야 한다.

3) 피하 주사 기술에 대한 적절한 훈련 이후, 의사가 적절하다고 판단하는 경우 환자는 이 약을 자가 주사할 수 있다. 그러나 의사는 환자를 적절하게 추적 관찰해야 한다.

11. 저장상의 주의사항

1) 이 약은 2 ~ 8℃에서 냉장보관한다.

2) 이 약은 냉동보관하지 않는다.

3) 이 약은 30℃를 초과하지 않는 실온에서 1 회에 한하여 최대 4 일 동안 보관할 수 있으며, 실온 보관되었던 제품은 다시 냉장 보관해서는 안된다.

4) 이 약은 빛으로부터 보호하기 위해 외부 포장 그대로 보관한다.

5) 어린이의 손에 닿지 않는 곳에 보관한다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보

이 약은 염증성 사이토카인인 interleukin-17A (IL-17A)에 선택적으로 결합하여 중화시키는 인간 IgG1 항체이다. 이 약은 IL-17A를 표적으로 작용하여 IL-17 수용체와의 상호 작용을 억제하는데, 이 수용체는 각질 형성 세포 및 활막 세포를 포함하는 다양한 세포 표면에 발현된다. 결과적으로 이 약은 염증성 사이토카인, 케모카인 및 조직 손상 유발 물질의 발현을 억제하고 IL-17에 의한 자가면역 반응 및 염증성 질환을 감소시킨다. 임상적으로 적절한 양의 이 약이 피부에 도달하고 국소 염증 지표들을 감소시킨다. 이 약 투여의 직접적인 결과로서, 판상 건선 상처 부위에 나타나

는 홍반, 피부 경화 및 표피 탈락을 감소시킨다. IL-17A는 자연적으로 만들어지는 사이토카인으로서 정상적인 염증 및 면역 반응과 관련되어 있다. IL-17A는 판상 건선, 건선성 관절염 및 축성 척추관절염(강직성 척추염 및 비방사선학적 축성 척추관절염), 화농성 한선염 에서 주요 역할을 한다. 판상 건선, 건선 관절염, 축성 척추관절염 환자의 혈액 및 판상 건선 환자의 발병 부위인 피부에서 IL-17A 분비 림프구와 선천성 면역 세포 수 및 IL-17A 수치가 증가하였다. IL-17A는 정상 피부에서보다 판상 건선 환자의 환부에서 매우 높게 발현된다. 또한, 건선성 관절염 환자의 관절 활막액 속에서 IL-17을 분비하는 세포가 더 많이 관찰된다. 건선 환자 및 건강한 대조군과 비교하여 화농성 한선염 병변에서 IL-17A는 상당히 높게 발현되며, 영향을 받은 환자에서 유의하게 증가된 IL-17A 혈청 농도가 관찰되었다. 축성 척추관절염 환자의 경추후관절의 연골 하 골수에서 IL-17 분비 세포의 수가 현저하게 더 높았다. IL-17A의 억제가 강직성 척추염의 치료에 효과가 있는 것으로 확인되어, 축성 척추관절염에서 이 사이토카인의 중요한 역할을 확립하였다 [3)임상시험 정보 참조]. 또한, IL-17A는 조직 염증, 호중구 침습, 골 및 조직 손상, 그리고 혈관 신생 및 섬유화와 같은 조직 재구성을 유발한다.

2) 약동학적 정보

● 흡수

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

화농성 한선염(HS) 환자에게 제 0, 1, 2, 3, 4주에 300 mg를 피하투여 후 2주마다 300 mg를 투여하고 제 16주차의 정상 상태 세쿠키누맙 최저 농도의 평균 ± 표준편차는 HS임상시험1과 HS임상시험 2에서 각각 55.1±26.7 μg/mL 및 58.1±30.1 μg/mL 이었다.

● 분포

판상 건선 환자에 대한 단회 정맥투여 후 말기 동안의 평균 분포 용적은 7.10 ~ 8.60 L 이며, 이러한 결과는 이 약이 말초 구획에 대한 분포는 제한적이라는 것을 의미한다. 이 약 300 mg(150 mg 주사 2회분 투여)을 단회 피하투여하고 1 ~ 2 주 후 판상 건선 환자의 간질액 내 이 약의 농도 범위는 28% ~ 39% 였다.

● 배설

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

집단 약동학 분석에서 화농성 한선염 환자에게 0, 1, 2, 3, 4주에 300 mg을 피하투여한 후 2주마다 300 mg을 투여 했을 때, 평균 전신 CL은 0.26 L/d이었다.

집단 약동학 분석에서 추정된 평균 제거 반감기는 화농성 한선염 환자에 대해 23일이었다.

● 용량 선형성

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

● 고령 환자

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

● 소아 환자

- 판상 건선

중등도에서 중증의 소아 판상 건선 환자(6세 이상 18세 미만) 에 대한 두 건의 임상시험을 통합 분석 시 체중 25kg 이상, 50 kg 미만의 환자에게 이 약 75 mg 투여 후 24주차의 정상 상태 최저 농도(평균 ± SD)는 19.8 ± 6.96 μg/mL(24 명)였으며 체중 50 kg 이상 환자에게 이 약 150 mg 투여 후 정상 상태 최저 농도(평균 ± SD)는 27.3 ± 10.1 μg/mL(36 명)였다. 체중 25kg 미만(8 명)인 환자에게 이 약 75 mg을 투여한 후 24주차에 정상 상태 최저 농도(평균 ± SD)는 32.6 ± 10.8 μg/mL였다.

- 소아 특발성 관절염 : 부착부염 관련 관절염, 소아 건선성 관절염

소아 연구에서, 부착부염 관련 관절염, 소아 건선성 관절염 환자(2세 이상 18세 미만) 에게 이 약의 권장용량을 투여하였다. 24주차에 체중 50 kg 미만인 환자와 50 kg이상인 환자의 정상 상태 최저 농도(평균 ± SD)는 각각 25.2 ± 5.45 μg/mL(10명) 및 27.9 ± 9.57 μg/mL(19 명)였다.

● 신장 및 간 손상이 있는 환자

간 손상 및 신장 손상이 있는 환자에 대한 약동학적 자료는 없다.

3) 임상시험 정보

(1) 판상 건선

(1-1) 성인 환자

이 약의 안전성 및 유효성은 광치료 또는 전신 치료대상자들인, 중등도에서 중증의 판상 건선 환자들을 대상으로 한 4 개의 무작위, 이중 눈가림, 위약 대조 임상 3 상 시험에서 평가하였다 (ERASURE, FIXTURE, FEATURE, JUNCTURE). 이 약 150 mg 및 300 mg의 유효성 및 안전성은 위약 또는 에타너셉트와 비교하여 평가하였다. 이와 함께, 한 임상시험에서는 만성 치료 용법과 '필요 시 재치료' 용법을 비교 평가하였다 (SCULPTURE). 이러한 임상시험에서 300 mg 용량 투여는 150 mg 피하주사를 2회 투여한 것이었다.

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

건선 임상시험 1 (ERASURE)에서는 738 명의 환자들을 평가하였다. 이 약에 무작위 배정된 환자들은 150 mg 또는 300 mg을 0, 1, 2, 3 및 4 주에 투여 받고 그 이후 월 1회 동일 용량을 투여 받았다. 위약을 투여 받도록 무작위 배정되었지만 12 주에 반응이 없었던 환자들은 12, 13, 14 및 15 주에 이 약 (150 mg 또는 300 mg)을 투여 받도록 교차 배정되었고 그 이후 16 주부터는 월 1회 동일 용량을 투약 받았다. 치료약을 첫 투여한 이후 모든 환자들을 52 주까지 추적 조사하였다. 건선 임상시험 2 (FIXTURE)에서는 1,306 명을 평가하였다. 이 약에 무작위 배정된 환자들은 150 mg 또는 300 mg을 0, 1, 2, 3 및 4 주에 투여 받고 그 이후 월 1회 동일 용량을 투여 받았다. 에타너셉트에 무작위 배정된 환자들은 12 주 동안 매주 2 회 50 mg을 투여 받았고, 그 이후 월 1회 동일 용량을 투여 받았다. 위약을 투여 받도록 무작위 배정되었지만 12 주에 반응이 없었던 환자들은 12, 13, 14 및 15 주에 이 약 (150 mg 또는 300 mg)을 투여 받도록 교차 배정되었고 그 이후 16 주부터는 월 1회 동일 용량을 투약 받았다. 치료약을 첫 투여한 이후 모든 환자들을 52 주까지 추적 조사하였다.

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

고 그 이후 월 1회 동일 용량을 투여 받았다. 위약에 무작위 배정된 환자들도 0, 1, 2, 3 및 4 주에 투여 받고 그 이후 월 1회 동일 용량을 투여 받았다.
건선 임상시험 4 (JUNCTURE)에서는 펜과 위약을 이용하여 182 명의 환자들을 평가하였는데, 이 임상시험에서는 12 주 간의 투약 후 펜을 이용한 이 약의 자가 투약의 안전성, 내약성 및 사용 적합성을 평가하고자 하였다. 이 약에 무작위 배정된 환자들은 150 mg 또는 300 mg을 0, 1, 2, 3 및 4 주에 투여 받고 그 이후 월 1회 동일 용량을 투여 받았다. 위약에 무작위 배정된 환자들도 0, 1, 2, 3 및 4주에 투여 받고 그 이후 월 1회 동일 용량을 투여 받았다.
위약 및 기존 치료제 대비 임상시험의 일차 유효성 평가 변수는 12 주 후 위약 대비 PASI 75 반응 및 IGA mod 2011 '완치' 또는 '거의 완치' 반응에 도달한 환자의 비율이었다.
추가적인 건선 임상시험 (CLEAR)에서는 676 명의 환자들을 평가하였다. 이 약 300 mg은 16 주 후 PASI 90 반응률 (일차 유효성 평가 변수), 치료 4 주 후 PASI 75 반응에 도달하는 시간 및 52 주 후 PASI 90 장기간 반응률에 대해서 우스테키누맙 대비 우월성을 보임으로써 일차 및 주요 이차 유효성 평가 변수를 충족하였다. 유효성 평가 변수인 PASI 75/90/100 및 IGA mod 2011 반응 0 또는 1 ('완치' 또는 '거의 완치')에 있어서 우스테키누맙 대비 이 약의 월등한 우월성이 초기에 관찰되었고 이후 52 주 간 지속되었다. 이러한 임상시험에서 300 mg 용량 투여는 150 mg 피하주사를 2회 투여한 것이었다.
● 판상 건선의 특정 위치/형태
추가 위약 대조 임상시험 2 건에서 조갑 건선 (TRANSFIGURE, 198 명) 및 손발바닥 판상 건선 (GESTURE, 205 명)에서 증상 개선이 나타났다. TRANSFIGURE 임상시험에서 손발톱이 관련된 중등도에서 중증의 판상 건선 환자에 대해 손톱 건선 중증도 지수 (NAPSI%)의 베이스라인 대비 개선으로 평가하였을 때, 16 주 후 이 약은 위약보다 우월하였다 (300 mg 46.1%, 150 mg 38.4% 및 위약 11.7%). GESTURE 임상시험에서 중등도에서 중증의 손발바닥 건선 환자에 대해서 ppIGA 0 또는 1 반응률 ('완치' 또는 '거의 완치')의 개선으로 평가하였을 때, 16 주 후 위약 대비 이 약이 우월하였다 (300 mg 33.3%, 150 mg 22.1% 및 위약 1.5%). 이러한 임상시험에서 300 mg 용량 투여는 150 mg 피하주사를 2회 투여한 것이었다.
위약 대조 SCALP 임상시험에서는 Psoriasis Scalp Severity Index (PSSI) 지수 ≥12, IGA mod 2011 두피 지수 3 이상, 두피의 30% 이상이 질환의 영향을 받은 환자로 정의되는 중등도에서 중증의 두피 건선이 있는 환자 102 명을 평가하였다. 이 임상시험에서 62%의 환자들이 최소 50% 이상의 두피 면적에 병변이 있었다. 베이스라인으로부터 12주까지 각각의 PSSI 90 반응률 (52.9% vs 2.0%) 및 IGA mod 2011 두피 반응 0 또는1 (56.9% vs 5.9%)을 개선 정도를 평가하였을 때 이 약 300 mg이 위약

대비 우월하였다. 두 가지 유효성 평가 지표에 대해서 이 약 300 mg이 위약 대비 3주 후에 훨씬 더 큰 효능을 보이는 것으로 관찰되었다. 24 주까지 치료를 지속한 이 약 환자들의 경우 두 가지 유효성 평가 지표의 개선 효과가 유지되었다 (PSSI 90 반응 58.8% 및 IGA mod 2011 두피 반응 0 또는 1 62.7%). 이러한 임상시험에서 300 mg 용량 투여는 150 mg 피하주사를 2회 투여한 것이었다.

● 삶의 질 / 환자 성과 보고

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

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

판상 건선에 대한 용량 조절은 331명의 환자를 대상으로 한 무작위, 이중 눈가림, 다기관 연구를 통해 중등증에서 중증의 판상 건선이 있는 체중 90 kg 이상의 성인 환자에서 두 가지 유지 용법[매 2주마다 이 약 300 mg을 투여(Q2W)하거나 매 4주마다 이 약 300 mg을 투여(Q4W)]에 대해 평가하였다. 전반적으로 Q4W군보다 Q2W군의 반응률이 일관되게 높았다.

16주차에 PASI 90 반응에 도달하지 않아 Q2W군에 재배정된 환자군은 매 4주마다 투여하는 치료를 유지한 군에 비해 32주 후에 더 유의하게 높은 PASI 90 반응을 보였다.

이 약 300 mg을 매 4주마다 투여하는 용법과 이 약 300 mg을 매 2주마다 투여하는 용법에서, 체중 90 kg 이상의 환자들에서 나타나는 두 용법의 안전성 프로파일은 유사했고, 건선 환자들에서 보고된 안전성 프로파일과 일치했다.

(1-2) 소아 환자

● 중증 판상 건선

52주, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 및 에타너셉트 대조 제3상 시험에는 전신 요법의 후보였던 중증 판상 건선(PASI 점수 ≥20, IGA mod 2011 점수 4, 체표면적의 ≥10% 침범으로 정의됨)이 있는 만 6세 이상 18세 미만의 소아 환자 162명이 등록되었다. 약 43%는 이전에 광선요법에 노출되었고, 53%는 기존 전신요법에 노출되었으며, 3%는 생물학적 제제에 노출되었고, 9%는 동반 건선성 관절염이 있었다.

환자들은 다음 4가지 투여 중 하나를 받도록 무작위 배정되었다.

- 제0, 1, 2, 3, 4주에 저용량 세쿠키누맙(체중 <50kg의 경우 75mg 또는 체중 ≥50kg의 경우 150mg) 투여 후 4주마다 동일한 용량 투여,
- 제0, 1, 2, 3, 4주에 고용량 세쿠키누맙(체중 <25kg의 경우 75mg, 체중 ≥25kg ~ <50kg의 경우 150mg, 또는 체중 ≥50kg의 경우 300mg) 투여 후 4주마다 동일한 용량 투여,
- 제0, 1, 2, 3, 4주에 위약 투여 후 4주마다 동일한 용량 투여
- 에타너셉트(0.8mg/kg) 주 1회(최대 50mg)

공동 일차 평가변수는 베이스라인부터 제12주까지 PASI 점수의 최소 75% 감소(PASI 75) 및 최소 2점 개선을 보여 IGA mod 2011 '완치' 또는 '거의 완치'(0 또는 1)를 달성한 환자의 비율이었다. 주요 이차 평가변수는 베이스라인부터 제12주까지 PASI 점수의 최소 90% 감소(PASI 90)를 달성한 환자의 비율이었다. 기타 이차 평가변수에는 제12주에 PASI 50, 100 반응자 비율, 제16주에 및 제52주까지 시간의 경과에 따른 PASI 50, 75, 90, 100 및 IGA 0/1 반응자 비율, 제52주까지 시간의 경과에 따른 PASI 점수 변화 및 제52주까지 시간의 경과에 따른 IGA 점수 변화, 제12주에 및 제52주까지 시간의 경과에 따른 소아 피부과 삶의 질 지수(CDLQI) 점수가 0 또는 1인 환자의 비율, 제12주에 및 제52주까지 시간의 경과에 따른 위약 대비 CDLQI의 베이스라인 대비 변화가 있었다.

12주 위약 대조 기간 동안, 저용량 및 고용량 세쿠키누맙의 유효성은 공동 일차 평가변수에 대해 유사했다. 두 세쿠키누맙 용량 모두에 유리한 오즈비 추정치는 PASI 75 및 IGA mod 2011 '완치' 또는 '거의 완치'(0 또는 1) 반응 모두에 대해 임상적으로 유의하고 통계적으로 유의했다.

모든 환자는 첫 투여 후 52주 동안 유효성 및 안전성에 대한 추적관찰을 받았다. PASI 75 및 IGA mod 2011 '완치' 또는 '거의 완치'(0 또는 1) 반응을 달성한 환자의 비율은 제4주 시 첫 번째 베이스라인 후 방문에서 세쿠키누맙 투여군과 위약 간에 차이를 보였으며, 이러한 차이는 제12주에 더 두드러졌다. 반응은 52주 기간 내내 유지되었다. PASI 50, 90, 100 반응자 비율과 CDLQI 0 또는 1 점수의 개선

도 52주 기간 동안 유지되었다.

또한, 제12주 및 제52주에 PASI 75, IGA 0 또는 1, PASI 90 반응률은 세쿠키누맙 저용량 및 고용량군 모두에서 에타너셉트를 투여받은 환자의 반응률보다 더 높았다. 제12주 이후, 저용량 및 고용량 세쿠키누맙의 유효성은 유사했지만, 고용량의 유효성은 ≥50kg 환자에서 더 높았다. 저용량과 고용량의 안전성 프로파일은 유사했다. 제12주 및 제52주 시 유효성 결과는 표 3에 제시되어 있다.

표 3. 제12주* 및 제52주* 시 중증 소아 건선의 임상 반응 요약

반응 기준	투여 비교 '시험군' 대 '대조군'	'시험군' n/m** (%)	'대조군' n/m** (%)	오즈비 추정치(95% CI)	p-값
제12주***					
PASI 75	세쿠키누맙 저용량 대 위약	32/40 (80.0)	6/41 (14.6)	25.78 (7.08,114.66)	<0.0001
	세쿠키누맙 고용량 대 위약	31/40 (77.5)	6/41 (14.6)	22.65 (6.31,98.93)	<0.0001
	세쿠키누맙 저용량 대 에타너셉트	32/40 (80.0)	26/41 (63.4)	2.25 (0.73,7.38)	
	세쿠키누맙 고용량 대 에타너셉트	31/40 (77.5)	26/41 (63.4)	1.92 (0.64,6.07)	
IGA 0/1	세쿠키누맙 저용량 대 위약	28/40 (70.0)	2/41 (4.9)	51.77 (10.02,538.64)	<0.0001
	세쿠키누맙 고용량 대 위약	24/40 (60.0)	2/41 (4.9)	32.52 (6.48,329.52)	<0.0001
	세쿠키누맙 저용량 대 에타너셉트	28/40 (70.0)	14/41 (34.1)	4.49 (1.60,13.42)	
	세쿠키누맙 고용량 대 에타너셉트	24/40 (60.0)	14/41 (34.1)	2.86 (1.05,8.13)	
PASI 90	세쿠키누맙 저용량 대 위약	29/40 (72.5)	1/41 (2.4)	133.67 (16.83,6395.22)	<0.0001
	세쿠키누맙 고용량 대 위약	27/40 (67.5)	1/41 (2.4)	102.86 (13.22,4850.13)	<0.0001
	세쿠키누맙 저용량 대 에타너셉트	29/40 (72.5)	12/41 (29.3)	7.03 (2.34,23.19)	
	세쿠키누맙 고용량 대 에타너셉트	27/40 (67.5)	12/41 (29.3)	5.32 (1.82,16.75)	
제52주					
PASI 75	세쿠키누맙 저용량 대 에타너셉트	35/40 (87.5)	28/41 (68.3)	3.12 (0.91,12.52)	
	세쿠키누맙 고용량 대 에타너셉트	35/40 (87.5)	28/41 (68.3)	3.09 (0.90,12.39)	
IGA 0/1	세쿠키누맙 저용량 대 에타너셉트	29/40 (72.5)	23/41 (56.1)	2.02 (0.73,5.77)	
	세쿠키누맙 고용량 대 에타너셉트	30/40 (75.0)	23/41 (56.1)	2.26 (0.81,6.62)	
PASI 90	세쿠키누맙 저용량 대 에타너셉트	30/40 (75.0)	21/41 (51.2)	2.85 (1.02,8.38)	

	세쿠키누맙 고용량 대 에타너셉트	32/40 (80.0)	21/41 (51.2)	3.69 (1.27,11.61)	

** 비반응자 대치를 사용하여 결측값을 처리했다.*

*** n은 반응자 수, m = 평가 가능한 환자 수*

**** 제12주에 연장 방문 허용범위*

오즈비, 95% 신뢰구간, p값은 투여군, 베이스라인 체중 범주, 연령 범주를 인자로 하는 정확 로지스틱 회귀 모델로부터 도출하였다.

제 12주에 위약군과 비교하여 세쿠키누맙을 투여받은 소아 환자에서 더 높은 비율로CDLQI 점수 0점 또는 1점으로 측정한 건강 관련 삶의 질 개선을 보고하였다 (저용량 44.7%, 고용량 50%, 위약 15%). 제12주부터 제52주까지 CDLQI 점수가 0 또는 1인 두 세쿠키누맙 용량군의 소아 환자 비율은 에타너셉트군보다 수치적으로 더 높았다(저용량 60.6%, 고용량 66.7%, 에타너셉트 44.4%).

● 중등도에서 중증의 판상 건선

공개, 2개군, 평행군, 다기관 제3상 시험에는 전신 요법의 후보였던 중등도에서 중증의 판상 건선(PASI 점수 ≥12, IGA mod 2011 점수 ≥3점, 체표면적의 ≥10% 침범으로 정의됨)이 있는 만 6세 이상 18세 미만의 소아 환자 84명이 등록되었다.
환자들은 제0, 1, 2, 3, 4주에 세쿠키누맙을 투여받도록 무작위 배정된 후, 다음과 같이 4주마다 동일한 용량을 투여받았다.

- 저용량 세쿠키누맙(체중 <50kg의 경우 75mg 또는 체중 ≥50kg의 경우 150mg),
- 고용량 세쿠키누맙(체중 <25kg의 경우 75mg, 체중 ≥25kg ~ <50kg의 경우 150mg, 또는 체중 ≥50kg의 경우 300mg).

공동 일차 평가변수는 베이스라인부터 제12주까지 PASI 점수의 최소 75% 감소(PASI 75) 및 최소 2점 개선을 보여 IGA mod 2011 ‘완치’ 또는 ‘거의 완치’(0 또는 1)를 달성한 환자의 비율이었다. 이차 및 추가 평가변수에는 제12주에 PASI 90 반응, 투여 종료 시까지 시간의 경과에 따른 PASI 75, 90, 100, IGA mod 2011 ‘완치’ 또는 ‘거의 완치’(0 또는 1), CDLQI 반응이 포함되었다.
세쿠키누맙 저용량과 고용량의 유효성은 유사했으며, 공동 일차 평가변수에서 과거 위약에 비해 통계적이고 임상적으로 의미 있는 개선을 보였다. 두 세쿠키누맙 용량 모두에 유리한 오즈비 추정치는 과거 위약 대비 PASI 75 및 IGA mod 2011 0 또는 1 반응 모두에 대해 임상적으로 유의하고 통계적으로 유의했다. 양성 투여 효과의 추정 사후 확률은 100%였다.
모든 환자는 첫 투여 후 최소 24주 동안 유효성에 대한 추적관찰을 받았다. 유효성

(PASI 75 반응 및 IGA mod 2011 ‘완치’ 또는 ‘거의 완치’[0 또는 1]로 정의됨)은 빠르게는 제2주에 관찰되었으며, PASI 75 반응 및 IGA mod 2011 ‘완치’ 또는 ‘거의 완치’(0 또는 1)를 달성한 환자의 비율은 24주 기간 전체에서 증가했다. PASI 90 및 PASI 100의 개선은 또한 제12주에 관찰되었으며 24주 기간 전체에서 증가했다.
제12주 이후, 저용량 및 고용량 세쿠키누맙의 유효성은 유사했다. 저용량과 고용량의 안전성 프로파일은 유사했다.
제12주 및 제24주의 유효성 결과는 표 4에 제시되어 있다.

표 4. 제12주* 및 제24주* 시 중등도에서 중증의 소아 건선의 임상 반응 요약(소아 건선)

	제12주		제24주	
	세쿠키누맙 저용량	세쿠키누맙 고용량	세쿠키누맙 저용량	세쿠키누맙 고용량
환자 수	42	42	42	42
PASI 75 반응 n(%)	39 (92.9%)	39 (92.9%)	40 (95.2%)	40 (95.2%)
IGA mod 2011 ‘완치’ 또는 ‘거의 완치’ 반응 n(%)	33 (78.6%)	35 (83.3%)	37 (88.1%)	39 (92.9%)
PASI 90 반응 n(%)	29 (69.0%)	32 (76.2%)	37 (88.1%)	37 (88.1%)
PASI 100 반응 n(%)	25 (59.5%)	23 (54.8%)	28 (66.7%)	28 (66.7%)

** 비반응자 대치를 사용하여 결측값을 처리했다.*

저용량군에서 환자 중 50% 및 70.7%가 각각 제12주 및 제24주에 CDLQI 점수 0 또는 1을 달성했다. 고용량군에서 61.9% 및 60.5%가 각각 제12주 및 제24주에 CDLQI 점수 0 또는 1을 달성했다.

(2) 건선성 관절염
이 약의 유효성 및 안전성은 비스테로이드성항염증제(NSAIDs), 코르티코스테로이드 또는 항류마티스제 (DMARD) 치료에도 불구하고 (≥3 압통 관절 및 ≥3 동통 관절이 있는) 활성 건선성 관절염이 있는 1,999명의 환자들에 대한 3 개의 무작위, 이중 눈가림, 위약 대조 임상 3 상 시험을 통해서 평가하였다. 베이스라인에서 골부착부위 염증 및 손발가락 염증을 보이는 PsA 환자 비율은 각각 61% 및 42% 이상이었다.
이 약 75 mg, 150 mg 및/또는 300 mg의 유효성 및 안전성을 정맥투여 또는 피하투여 용법에 대해서 위약과 비교하여 평가하였다. 건선성 관절염 1 임상시험 (PsA1 임상시험), 건선성 관절염 2 임상시험 (PsA2 임상시험) 및 건선성 관절염 3 임상시험 (PsA3 임상시험)에서, 각각 29%, 35% 및 30%의 환자들이 이전에 항-TNF-알파 치료

제를 사용하였지만 약효 부족이나 내약성 부족으로 항-TNF-알파 치료제 사용을 중단하였다 (항-TNF-알파-IR 환자).

PsA1 임상시험 (FUTURE 1) 606 명의 환자들을 평가하였고, 이 중 60.7%의 환자들이 MTX를 병용 투약하였다. 무작위 배정된 환자들은 0, 2 및 4주에 10 mg/kg, 정맥 투여를 받았고 이 후 8 주부터 시작해서 월 1 회 75 mg 또는 150 mg 피하투여를 받았다. 위약에 무작위 배정되었으나 16주에 반응을 보이지 않는 환자들은 16 주에 이 약 (75 mg 또는 150 mg)을 투여 받도록 교차 배정되었고 이 후 월 1 회 동일 용량을 투여 받았다. 위약에 무작위 배정되었는데, 16 주에 반응을 보인 환자들은 24 주에 이 약 (75 mg 또는 150 mg)을 투여 받도록 교차 배정되었고, 이 후 월 1회 동일 용량을 투여 받았다. 일차 유효성 평가 변수는 24 주 후 American College of Rheumatology (ACR) 20 반응률이었다.

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

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

● 임상 반응

이 약을 사용한 치료는 16 주 및 24 주에 위약 대비 질병 활성 측정상 상당한 개선을 나타났다 (표 5참조).

표 5. PsA2 및 PsA3 임상시험에서 16, 24주차에 나타난 임상 반응

	PsA2			PsA3		
	위약	150 mg[1]	300 mg[1]	위약	150 mg[1]	300 mg[1]
무작위 배정 환자 수	98	100	100	332	220	222
ACR 20 반응 비율 (%)						
16 주	18 (18.4%)	60 (60.0%**)	57 (57.0%**)	91◇ (27.4%)	122◇ (55.5%**)	139◇ (62.6%**)
24 주	15◇ (15.3%)	51◇ (51.0%**)	54◇ (54.0%**)	78 (23.5%)	117 (53.2%**)	141 (63.5%**)
ACR 50 반응 비율 n (%)						
16 주	6 (6.1%)	37 (37.0%**)	35 (35.0%**)	27 (8.1%)	79 (35.9%**)	88 (39.6%**)
24 주	7 (7.1%)	35 (35.0%**)	35 (35.0%**)	29 (8.7%)	86 (39.1%**)	97 (43.7%**)
ACR 70 반응 비율 n (%)						
16 주	2 (2.0%)	17 (17.0%*)	15 (15.0%*)	14 (4.2%)	40 (18.2%**)	45 (20.3%**)
24 주	1 (1.0%)	21 (21.0%*)	20 (20.0%*)	13 (3.9%)	53 (24.1%**)	57 (25.7%**)
베이스라인에서 건선 환부가 BSA 3% 이상인 환자 수	43 (43.9%)	58 (58.0%)	41 (41.0%)	162 (48.8%)	125 (56.8%)	110 (49.5%)
PASI 75 반응 비율 n (%)						
16 주	3 (7. 0%)	33 (56.9%**	27 (65.9%*	20 (12.3%)	75 (60.0%**	77 (70.0%**

		)	*)		)	)
24 주	7 (16.3%)	28 (48.3%**)	26 (63.4%** *)	29 (17.9%)	80 (64.0%**)	78 (70.9%**)

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

이 약의 작용은 빠르게는 2 주째에 나타났다. ACR 20 대비 위약에서 통계적으로 유의한 차이는 3 주째에 나타났다. PsA2 임상시험에서 유효성 반응은 최장 104 주까지 유지되었다.

PsA 환자에서는 MTX 치료를 병행하는지 여부와 관계없이 1 차 및 핵심 2 차 유효성 평가 변수에 대한 유사한 반응이 관찰되었다.

항-TNF-알파 치료제 미경험 환자군과 항-TNF-알파-IR 환자군을 16 주와 24 주에 비교했을 때 위약 대비 이 약 치료군에서 ACR 20 반응이 유의하게 더 높았으며, 이때 항-TNF-알파 치료제 미경험 환자군에서 약간 더 높은 반응을 나타냈다. 항-TNF-알파-IR 환자 중 300 mg을 투여 받은 환자들은 위약 투여 환자에 비해 더 높은 ACR20 반응을 보였다 (p<0.05). 이전의 항-TNF-알파 노출과 관계없이 PASI75 반응의 개선이 나타났다.

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

● 방사선 영상 반응

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

이 약 150 mg과 300 mg 치료는 위약 치료에 비해 24 주에 베이스라인 대비 mTSS 변화로 측정한 말초 관절 손상의 진행 속도를 유의하게 억제하였다 (표 6 참조).

무작위 배정 시점에서부터 24주까지 질환이 진행되지 않은 환자의 비율 (베이스라인 대비 mTSS 변화가 0.5이하인 경우로 정의됨)은 이 약 150 mg, 300 mg 투여군 및

위약 투여군에서 각각 79.8%, 88.0% 및 73.6% 이었다. 구조적 손상 억제 효과는 MTX 병용 투여 또는 TNF 상태와 관계없이 관찰되었다.

구조적 손상 역시 PsA1 임상시험에서 평가되었다. 베이스라인, 환자가 이 약 또는 위약을 투여 중이던 이중 눈가림 기간인 24주 및 모든 환자가 공개된 라벨의 이 약을 투여 받고 있었던 52 주에 환자의 손, 손목, 및 발의 방사선 영상을 수집하였다. 베이스라인 대비 24주까지 mTSS 변화를 측정하였을 때, 이 약 150 mg 치료는 위약 치료보다 말초 관절 손상의 진행 비율을 유의하게 억제했다 (표6 참조). 이 약의 투여로 인한 구조적 손상의 억제는 104 주까지 유지되었다.

표 6. PsA3 및 PsA1 임상시험에서 mTSS 점수의 변화

	PsA3			PsA1	
	위약 n=296	150 mg[1] n=213	300 mg[1] n=217	위약 n=179	150 mg[2] n=185
총점 베이스라인 (SD) 24주 차 평균 변화	**15.0 (38.2) 0.5**	**13.6 (25.9) 0.17***	**12.9 (23.7) 0.08***	**28.4 (63.5) 0.57**	**22.3 (48.0) 0.13***

* $p<0.05$ 명목 기반, 그러나 미-조정 p-value 임
[1]이 약 150 mg 또는 300 mg를 0, 1, 2, 3, 및 4주에 피하투여 후 같은 용량을 매달 투여
[2]10 mg/kg 용량으로 0, 2, 4주에 피하투여 후, 75 mg 또는 150 mg을 투여

● 신체 기능 및 건강 관련 삶의 질

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

(3) 축성 척추관절염

(3-1) 강직성 척추염

이 약의 안전성과 유효성 평가는 비스테로이드성항염증제(NSAIDs), 코르티코스테로이드 또는 항류마티스제 (DMARD) 요법에도 불구하고 Bath Ankylosing Spondylitis

Disease Activity Index (BASDAI)가 4 이상인 활동성 강직성 척추염 (AS) 환자를 대상으로 한 세 건의 무작위, 이중 눈가림, 위약 대조 3 상 임상시험에 참여한 816명의 환자에서 이루어졌다. AS1 및 AS2 임상시험에 참여한 환자들은 AS 진단 기간이 평균 2.7 ~ 5.8 년이었다.

이 약 75 mg, 150 mg 및 300 mg의 유효성 및 안전성은 정맥투여 또는 피하투여 용량에서 위약과 비교하여 평가되었다. 강직성 척추염 1 임상시험 (AS1 임상시험), 강직성 척추염 2 임상시험 (AS2 임상시험) 및 강직성 척추염3 임상시험 (AS3 임상시험)에서, 이전에 항-TNF-알파 치료제로 치료 받은 후 유효성 부족 또는 내약성 부족으로 치료를 중단한 경우 (항-TNF-알파-IR 환자)는 각각 27.0%, 38.8%와 23.5%이었다.

AS1 임상시험 (MEASURE 1)에서는 371 명의 환자를 평가 하였으며, 이들 중 14.8%와 33.4%는 각각 MTX 또는 설파살라진을 병용 투여 하였다. 환자들은 10 mg/kg을 0, 2 및 4 주에 정맥투여 받고, 이후 이 약 75 mg 또는 150 mg을 매달 피하투여 받도록 무작위 배정되었다. 위약 투여군에 배정되어 16주에 무반응인 환자들을 16주에 이 약 (75 mg 또는 150 mg) 투여군으로 옮겨 매달 같은 용량을 투여 받도록 하였다. 위약 투여군에 배정되어 16주에 반응을 보인 환자들의 경우 24주 차에 이 약 (75 mg 또는 150 mg) 투여군으로 옮겨져서 매달 같은 용량을 투여 받도록 하였다. 일차 유효성 평가 변수는 16주차에 Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS20)의 최소 20% 개선 여부였다.

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

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

● 임상 반응

AS2 임상시험에서 이 약 150 mg 치료 시 16 주에 확인된 ASAS20, ASAS40, high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), ASAS 5/6 및 BASDAI 점수가 위약에 비

해 더 향상되었다 (표 7 참조).

표 7. AS2 임상시험에서 16주차 임상 반응

결과 변수 (위약 대비 p-value)	위약 (n = 74)	150 mg (n = 72)
ASAS20 반응, %	28.4	61.1*
ASAS40 반응, %	10.8	36.1*

*p< 0.001 대비 위약
사전 정의된 계층 구조에 따라 모든 p 값이 테스트의 다양성을 위해 조정되었음.
누락된 이항 (binary) 평가 변수의 경우 미-반응자로 대체함. ASAS: 강직성 척추염 국제 협회 평가 기준

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

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

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

● 신체 기능 및 건강 관련 삶의 질

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

AS1 임상시험에서 FACIT-Fatigue, SF-36 PCS 및 EQ-5D에 의한 평가와 마찬가지로 이 약 투여 환자에서는 16 주에 위약 투여 환자에 비해 신체 기능의 개선이 보고되었다. 이러한 신체 기능의 향상은 모두 52 주까지 지속되었다.

(3-2) 비방사선학적 축성 척추관절염

이 약의 안전성과 유효성은 무작위, 이중 눈가림, 위약 대조 3 상 임상시험에 참여한 555명의 ASAS 분류 기준을 충족하고, 천장관절 변화에 대한 방사선학적 증거가 없는 강직성 척추염에 대한 변경된 뉴욕 기준을 충족한, 비방사선학적 활성 축성 척추관절염 환자에서 평가되었다. 참여한 환자는 활성 질환을 가지고 있고, BASDAI 지표가 4 이상이고, 현재 또는 이전에 NSAID 약물 치료를 받았음에도 총 등통증에 대한 VAS(Visual Analogue Scale, 1-100mm을 나타내는 등급)가 40이상이고, CRP 증가를 보이고, 또는 MRI로 천장관절염이 확인되었다. nr-axSpA 1 임상시험(PREVENT)에서, 9.7%의 환자가 이전에 항-TNF-알파 치료제로 치료 받은 후 유효성 부족 또는 내약성 부족으로 치료를 중단한 경우(항-TNF-알파-IR 환자)였다.Nr-axSpA 1 임상시험에서 평가된 555명의 환자 중 각각 9.9%, 14.8%의 환자가 MTX 또는 설파살라진과 병용투여했다. 이중 눈가림 기간 동안, 환자들은 위약 또는 이 약을 52주간 투여받았다. 이 약 투여군에 배정된 환자들은 1회 150 mg을 0, 1, 2, 3, 4주에 피하투여하고 이후 매달 투여했거나, 또는150 mg를 1개월에 한번 피하투여했다.

● 임상 반응

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

표 8. Nr-axSpA1 임상시험의 16주차에서의 임상 반응

결과(위약 대비 p-값)	위약	이 약 150 mg [1]
무작위 배정된, 이전에 TNF로 치료받지 않은 환자의 수	171	164
ASAS 40 반응, %	29.2%	41.5%*
총 무작위배정된 환자의 수	186	185
ASAS 20 반응, %	45.7	56.8%*

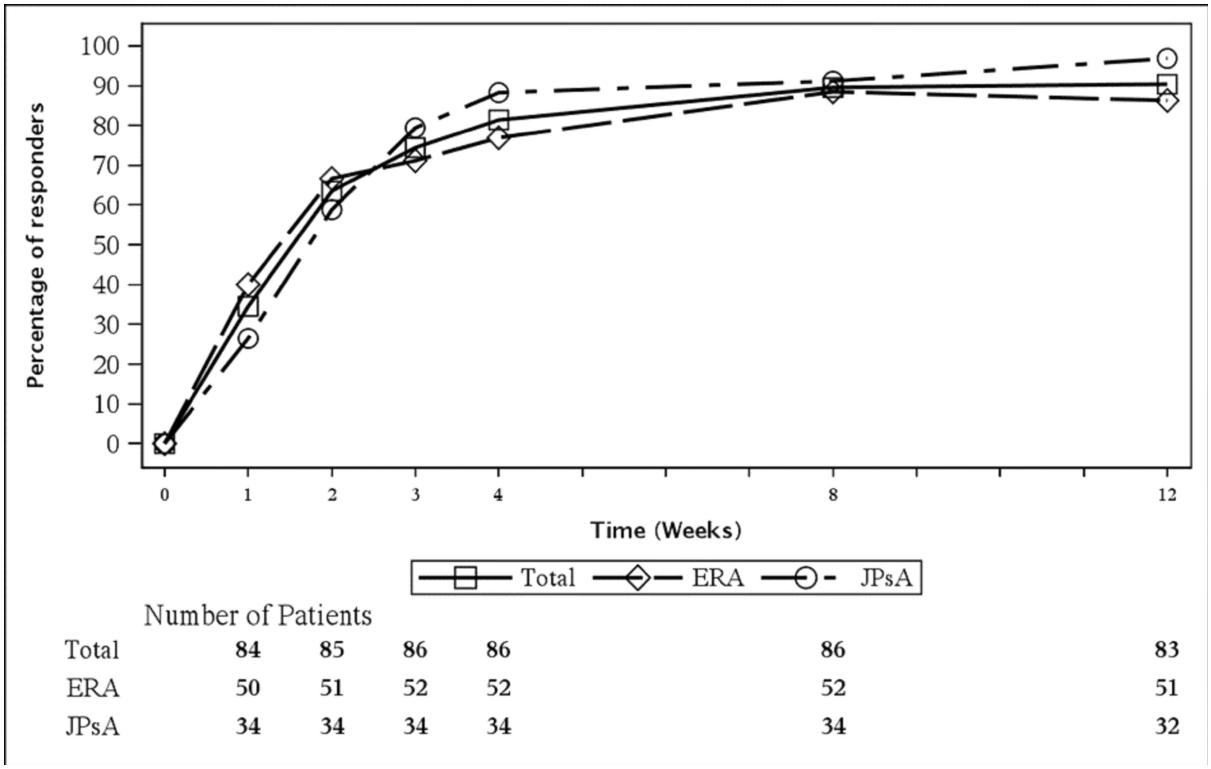
*p< 0.05 대비 위약
사전 정의된 계층 구조에 따라 모든 p-값이 테스트의 다양성을 위해 조정되었음.
누락된 이항 (binary) 평가 변수의 경우 미-반응자로 대체함.
1: 0, 1, 2, 3, 4주에 이 약 150 mg 피하투여하고 이후 매달 동일용량 투여
ASAS: 강직성 척추염 국제 협회 평가 기준

Nr-axSpA 1 임상시험에서 이 약 150 mg의 작용은 이전에 항-TNF-알파로 치료받은

적 없는 환자에서 ASAS40기준으로 빠르게는 3주째에 일어났다 (위약 대비 우수). 이 약으로 치료받은 환자에서 위약과 비교되는 반응은 52주까지 지속되었다.
ASAS40 반응도 16주차에 항-TNF-알파-IR 환자에서 향상되었다 (이 약 150 mg 28.6% 대비 위약 13.3%). 16주차의 증상과 증후에 대한 반응의 magnitude (위약 대비 치료차이)는 이전에 항-TNF-알파로 치료받은 적 없는 환자와 항-TNF-알파-IR 환자에서 비슷했다.
이 약 150 mg 으로 치료받은 환자들은 16주차에 위약으로 치료받은 환자들에 비해 BASFI로 평가한 신체기능에서 통계적으로 유의한 개선을 보였다 (16주차에 1.75 대비 -1.01, p<0.01). 이 약으로 치료받은 환자들은 16주차에 위약으로 치료받은 환자들에 비해 ASQoL로 측정한 건강 관련 삶의 질 (LS 평균 변화 : 16주차 : -3.45 대비 -1.84, p<0.001) 및 Physical Component Summary (SF-36 PCS) (LS 평균 변화 : 16주차 : 5.71 대비 2.93, p<0.001)에서 통계적으로 유의한 개선을 보였다. 이러한 개선은 52주까지 지속되었다.
(4) 소아 특발성 관절염 : 부착부염 관련 관절염(ERA) 및 소아 건선성 관절염 (JPsA)
이 약의 유효성과 안전성은 수정된 국제 류마티스 협회 연맹 (ILAR, International League of Associations for Rheumatology)의 JIA 분류 기준에 따라서 진단된 활동성 부착부염 관련 관절염 및 소아 건선성 관절염을 가진 2세 이상 18세 미만 환자 86명에 대한, 3 파트, 이중 눈가림, 위약대조, 사건 중심, 무작위 배정 3상 임상시험에서 평가되었다. 이 임상시험은 공개라벨 부분(파트1), 이후 무작위 철회 (파트 2), 이후 공개 라벨 투여 (파트3)로 이루어져 있다. 연구 시작 시점의 JIA환자의 하위 유형은 ERA 60.5%, JPsA 39.5% 이었다. 임상연구에서 67.6%의 JPsA 환자 및 63.5%의 ERA 환자가 MTX와 병용 투여하였다. 환자의 몸무게가 50 kg 미만인 경우 75 mg의 용량을 투여하였고, 50 kg 이상의 경우 150 mg의 용량을 투여하였다. 파트2의 일차 평가변수는 flare까지의 시간이다. 질병 flare는 6개의 JIA ACR 반응 기준 중 최소 3개 기준에서 30% 이상 악화되고, 1개 이하 기준 및 최소 2개의 활성 관절에서 30% 이상 개선을 보이는 것으로 정의된다.

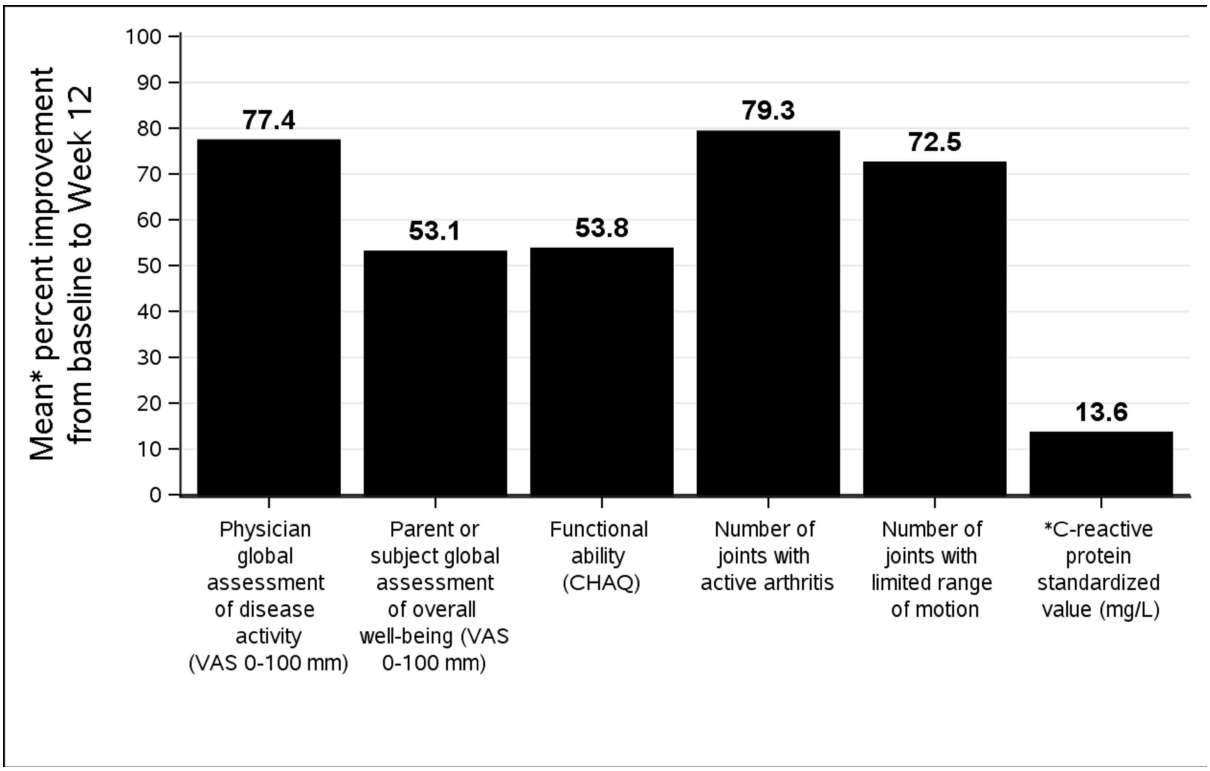
공개 라벨 파트1에서, 모든 환자들은 12주차까지 이 약을 투여받았다. 12주차에 반응자로 분류된 환자들은 파트2 이중 눈가림 단계에 들어갔고, 이 약 투여군 또는 위약군에 1:1로 무작위 배정되었다. 파트 1의 종료 시점에 86명의 환자 중 75명(90.4%)이 JIA ACR 30반응을 보여 파트 2로 들어갔다. 각 JIA 하위 유형 (JPsA 및 ERA)에서 유사한 반응이 나타났다. 12주차에 86.7%, 69.9%, 및 39.8%의 환자들이 JIA ACR 50, 70, 90 반응자였다. 또한 12주차에, 소아 환자의 36.1%가 ACR 기준에 따른 비활동성 질환이었다. 이 약의 작용은 빠르면 1주차에 시작되었다. 청소년 관절염 질환 활동점수 (JADAS, Juvenile Arthritis Disease Activity Score)-27의 베이스라인으로부터의 평균 감소는 -10.487 (표준편차 : 6.20) 이었다.

그림 1. 최대 12주까지 모든 환자 및 JIA 분류별 환자의 JIA ACR30 반응 - 파트1



최대 12주까지, 모든 JIA ACR 요소들은 베이스라인과 대비하여 임상적으로 유의한 개선을 입증하였다.

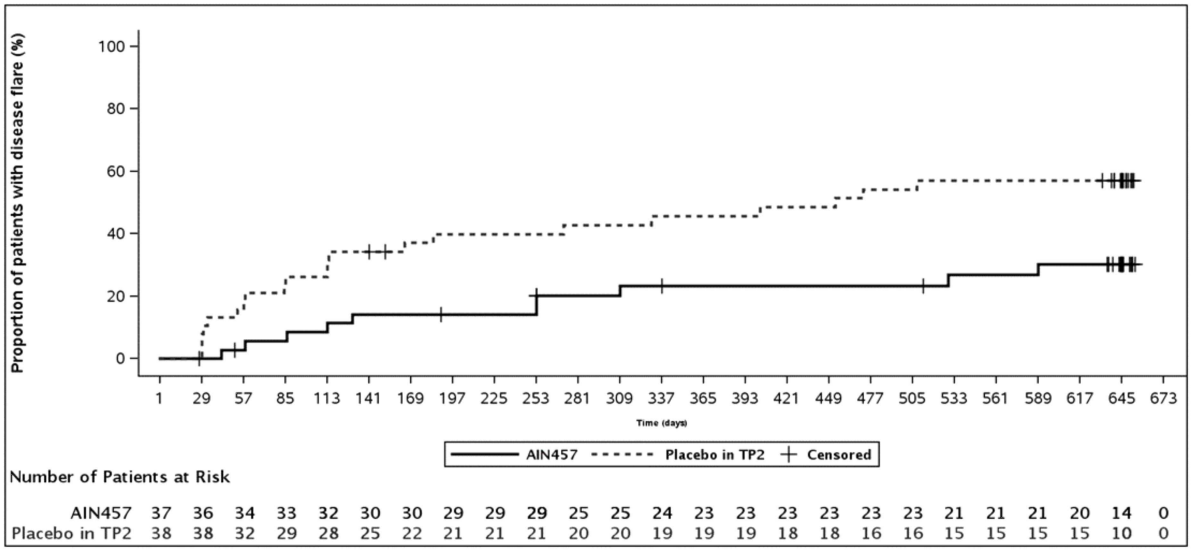
그림 2. 최대 12주까지 JIA요소의 베이스라인 대비 개선 - 파트1



*c-활성단백질은 아웃라이어로 인하여 베이스라인으로부터 개선의 중앙값을 나타내었다.

임상시험에서 위약과 대비하여 이 약으로 치료받은 환자에서 질병 flare까지의 시간이 통계적으로 유의하게 연장됨을 입증함으로써 일차 평가변수를 충족하였다. Flare 위험은 위약 환자에 비해 이 약 환자에서 72% 감소하였다(Flare 사례의 위험 비율 =0.28, 95% CI: 0.13 to 0.63, p<0.001). 파트 2에서는 위약 군에서 총 21명의 환자들이(JPsA 11명, ERA 10명)이 flare 사례를 경험한 반면 이 약 투여군에서는 총 10명의 환자들이(JPsA 4명, ERA 6명) flare사례를 경험하였다. JIA ACR 핵심 요소 중 각 구성요소는 이 약을 계속 투여한 환자에서 안정적으로 유지되거나 개선되었다.

그림 3. 질병 flare까지의 시간에 대한 카플란-마이어 예측 - 파트2



(5) 화농성 한선염

이 약의 안전성과 유효성은 전신 생물학적 요법의 후보인 중등도에서 중증의 화농성 한선염(HS)을 가진 성인 환자를 대상으로 한 2건의 무작위, 이중 눈가림, 위약 대조 3상 연구에서 1,084명의 환자를 대상으로 평가되었다. HS 임상시험 1(SUNSHINE) 및 HS 임상시험 2(SUNRISE)에 등록된 환자는 베이스라인에서 2개의 해부학적 영역에 영향을 미치는 적어도 5개의 염증성 병변을 갖는 Hurley 단계 I(각각 4.6% 및 2.8%), II(각각 61.4% 및 56.7%) 또는 III(각각 34.0% 및 40.5%) 질환을 가졌다. 체중이 90 kg 이상인 환자의 비율은 HS 임상시험 1에서 54.7%, HS 임상시험 2에서 50.8% 였다. 이 연구의 환자는 평균 7.3년 동안 중등도에서 중증의 화농성 한선염 진단을 받았으며 연구 참여자의 56.3%가 여성이었다.

HS 임상시험 1 및 HS 임상시험 2에서 각각 23.8% 및 23.2%의 환자가 이전에 생물학적 제제로 치료를 받았으며 유효성 부족 또는 불내성(생물의약품에 노출된 환자)으로 인해 생물학적 제제를 중단했다.

HS 임상시험 1은 541명의 환자를 평가했고, HS 임상시험 2는 543명의 환자를 평가했으며, 이 중 각각 12.8%와 10.7%가 안정적인 용량의 항생제를 동시 투여받았다. 두 연구 모두에서 이 약 군으로 무작위 배정된 환자는 0, 1, 2, 3 및 4주에 300 mg을 피하투여한 후 2주마다(Q2W) 또는 4주마다(Q4W) 300 mg을 투여 받았다. 16주차에, 위약으로 무작위 배정된 환자는 16, 17, 18, 19 및 20주차에 이 약 300 mg을 투여받은 후 이 약 300 mg Q2W 또는 이 약 300 mg Q4W를 받도록 재배정되었다.

두 연구(HS 임상시험 1 및 HS 임상시험 2)의 일차 평가변수는 16주차에 베이스라인 대비 농양 수 그리고/또는 배액 루의 수가 증가 없이 농양 및 염증성 결절 수의 최소 50% 감소로 정의된 화농성 한선염 임상 반응(HiSCR50)을 달성한 환자의 비율이

었다. HS 임상시험 1 및 HS 임상시험 2의 통합 데이터에서 초기 베이스라인 점수가 3점 이상인 연구 참여 환자에 대해 수치평가척도(NRS, Numerical Rating Scale)를 사용하여 화농 한선염 관련 피부 통증의 감소를 2차 평가변수로 평가했다.

HS 임상시험 1 및 HS 임상시험 2에서, 16주차에 이 약 300 mg Q2W로 치료받은 환자들 중 유의하게 더 높은 비율의 환자가 위약 대비 농양 및 염증성 결절(AN, Abcesses and inflammatory Nodules inflammatory nodules) 수가 유의하게 감소하며 HiSCR50반응을 달성했다. HS 임상시험 1에서, 이 약 300 mg Q2W에서 16주차까지 flare를 경험한 환자의 비율이 유의하게 낮았다. 세쿠키누맙 300 mg Q2W(통합 데이터)로 치료한 환자 중 유의하게 높은 비율의 환자가 16주차에 위약과 비교하여 HS 관련 피부 통증에서 임상적으로 연관된 감소를 경험했다.

표 9. HS 임상시험 1, HS 임상시험 2의 16주차에서의 임상 반응

	HS 임상시험 1			HS연구 2		
	위약	300 mg Q4W	300 mg Q2W	위약	300 mg Q4W	300 mg Q2W
무작위 배정된 환자수	180	180	181	183	180	180
HiSCR50, %	33.7	41.8	45.0*	31.2	46.1*	42.3*
AN 수, 베이스라인으로부터의 LS 평균 변화	-24.3	-42.4	-46.8*	-22.4	-45.5*	-39.3*
Flare, %	29.0	23.2	15.4*	27.0	15.6*	20.1
	통합 데이터 (HS연구 1, HS연구 2)					
	위약		**300 mg Q4W**		**300 mg Q2W**	
베이스라인에서 NRS 3 이상의 환자 수	251		252		266	
NRS30 반응, %	23.0		33.5		36.6*	

[1] 누락된 데이터에 대해 다중 대체가 적용되었다.
* 전체 alpha = 0.05인 사전 정의된 계층 구조를 기반으로 한 위약 대비 통계적으로 유의미함
AN: 농양 및 염증성 결절; HiSCR: 화농성 한선염 임상반응; NRS: 수치평가척도

두 연구 모두에서 이 약의 작용은 빠르게는 2주째에 나타났고, 유효성은 16주차까지 점진적으로 증가했으며 52주차까지 유지되었다.

이전의 또는 병용 항생제 치료에 관계없이 화농성 한선염 환자의 일차 및 주요 이차 평가변수에서 개선이 나타났다.

HiSCR50 반응은 생물학적 제제의 비노출 환자와 생물학적 제제 노출 환자 모두에서 16주차에 개선되었다(통합 데이터; 생물학적 제제 비노출: 300 mg Q2W 및 300 mg Q4W 각각 45.6% 및 45.4%, 위약 34.2%; 생물학적 제제 노출 : 300 mg Q2W 및 300

mg Q4W 각각 37.0% 및 38.8%, 위약 27.3%).

위약 대비 베이스라인에서 16주차에 더 큰 개선이 피부과 삶의 질 지수(DLQI, Dermatology Life Quality Index)에 의해 측정된 건강 관련 삶의 질 (DLQI 반응, HS 임상시험 1: 300 mg Q2W 및 300 mg Q4W 각각 47.8% 및 48.4%, 위약 28.9%, HS 임상시험 2: 300 mg Q2W 및 300 mg Q4W 각각 37.5% 및 47.2%, 위약 31.7%) 및 Euro-QoL 5-Dimension 3-Level 건강 상태 설문지(EQ-5D-3L 베이스라인으로부터의 평균 절대 변화, HS 임상시험 1: 300 mg Q2W 및 300 mg Q4W 각각 4.5 및 2.8, 위약 0.8; HS 임상시험 2: 300 mg Q2W 및 300 mg Q4W 각각 9.9 및 3.3, 위약 0.3) 에서 입증되었다. 위약과 비교하여 베이스라인에서 16주차에 더 큰 개선이 전반적 환자변화 평가 및 전반적 환자 중증도 평가에서도 입증되었다.

4) 비임상 정보
이 약 또는 마우스 항-마우스 IL-17A 항체를 이용한 조직 교차반응 시험, 안전성 약리 시험, 반복투여 및 생식독성 시험에서 인체에 특별한 위험이 없음을 보였다.
이 약은 사이노몰거스 원숭이 및 인간 IL-17A에 결합하므로 안전성은 사이노몰거스 원숭이에서 시험되었다. 사이노몰거스 원숭이에 최대 13 주간의 피하투여 및 최대 26주간의 정맥투여 후에도 이 약의 바람직하지 못한 효과는 관찰되지 않았다 (약동학, 약력학, 면역원성 및 면역 독성 평가 포함). 13 주간 매주 150 mg/kg 피하투여한 원숭이의 평균 혈청 농도는 가장 높은 임상 용량이 투여된 건선 환자의 예상 평균 혈청 농도보다 48 배 더 높았다.
26 주 정맥투여 독성 시험에서의 사이노몰거스 원숭이의 평균 혈청 농도를 고려할 때, 노출 배수는 훨씬 더 높다. 이 약의 항체는 101 마리 중 1마리에서만 검출되었다. 이 약이 정상 인체 조직에 적용되었을 때 비특이적인 조직 교차 반응은 나타나지 않았다. 이 약의 발암성을 평가하기 위한 동물시험은 수행되지 않았다. 마우스의 수태능 및 초기배 발생시험, 배태자발생 독성시험, 출생 전후 발생 및 모체기능시험에서 마우스 항-마우스 IL-17A 항체의 바람직하지 못한 효과는 관찰되지 않았다. 이 시험에 이용된 고농도 투여량은 IL-17A 억제 및 활성의 최대 유효 투여량을 초과한다.

○ 저장방법 및 사용기간

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

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

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	2023.08.01.	2023.08.02.	2023.08.02.	-	2023.08.02.	-
보완요청 일자	2023.11.22.	2023.11.21.	2024.02.16.	-	2023.11.20.	-
보완접수 일자	2024.02.05.	2024.02.06.	2024.06.17.	-	2024.02.06.	-
최종처리 일자	2024.08.01.	2024.03.11.	2024.07.18.	-	2024.02.28.	-

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식품의약품안전처고시) 제6조 [별표1] > 제2부 > Ⅱ. 자료 제출의약품 > 10. 기타 따로 분류되지 않은 품목

| 구분 \ 제출자료 | 자 료 번 호 | | |

[심사자 종합의견]

- 신청 품목인 코센틱스프리필드시린지75mg/0.5mL(세쿠키누맙,유전자재조합)은 소아에서의 투여를 위하여 개발되었음.
- 주성분인 세쿠키누맙은 건선의 염증 반응에 관여하는 IL-17A에 결합하여 IL-17A가 IL-17A 수용체와 상호작용하는 것을 억제하는 IgG1/κ isotype의 인간 단클론항체임.
- 신청 품목은 기허가된 코센틱스프리필드시린지와 용량이 다른 제품으로 기허가된 코센틱스주사, 코센틱스프리필드시린지, 코센틱스센소레디펜과 효능효과가 동일함. 이에 따라 비임상시험자료는 제출되지 않았음. 소아를 대상으로 실시한 임상시험자료 등을 제출하였으며 이는 기허가 품목의 허가(변경) 시 제출된 자료와 동일함.

[약어 및 정의]

- ACR The American College of Rheumatology, 미국류머티즘학회
- AN Abscesses and inflammatory nodules (농양 및 염증성 결절)
- AS Ankylosing spondylitis (강직성 척추염)
- ASAS Assessment in Ankylosing Spondylitis (강직성 척추염의 평가)
- BASDAI Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (배스 강직성 척추염 질환활동도지수)
- BASFI Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (배스 강직성 척추염 기능적 지수)
- BASMI Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (배스 강직성 척추염 계측지표)
- BSA Body Surface Area (체표면적)
- CDLQI Children's Dermatology Quality of Life Index (아이들의 피부과적 삶의 질 지수)
- CHAQ Childhood health assessment questionnaire, 소아 건강 평가 설문지
- DLQI Dermatology Life Quality Index (피부과 삶의 질 지수)
- DMARD Disease-modifying antirheumatic drug, 질병조절 항류마티스제
- ERA Enthesitis-related arthritis (부착부염 관련 관절염)
- HiSCR Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (화농성 한선염의 임상 반응)
- HS Hidradenitis suppurativa (화농성 한선염)
- HS-PGA Hidradenitis Suppurativa Physician's Global Assessment (화농성 한선염에 대한 의사의 종합평가)
- IBD Inflammatory bowel disease (염증성 장 질환)
- IGA Investigator's Global Assessment (시험자의 전반적 평가)
- IRT Interactive Response Technology (대화형 응답 기술)
- JADAS Juvenile arthritis disease activity score (소아 관절염 질병 활동도 점수)
- JIA Juvenile idiopathic arthritis (청소년기 특발성 관절염)
- JPSA Juvenile psoriatic arthritis (청소년기 건선성 관절염)
- mHSS Modified Hidradenitis Suppurativa Score (수정된 화농성 한선염 점수)
- PASI Psoriasis Area Safety Index (건선 면적 안전성 지수)
- PIP Pediatric Investigational Plan (소아 대상 임상 계획)

- PsA Psoriatic arthritis (건선성 관절염)
- PsO Psoriasis (건선)
- SpA Axial ankylosing spondylitis, 축성 강직성 척추염

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 면역억제제
- 약리작용 기전

세쿠키누맙(코드명 : AIN457)은 건선의 염증 반응에 관여하는 IL-17A에 결합하여 IL-17A가 IL-17A 수용체와 상호작용하는 것을 억제하는 IgG1/κ isotype의 완전 사람 단클론항체이다.

IL-17A는 여러 동물 모델의 몇 가지 자가면역 및 염증 과정에서 중추적이고 염증성 T 세포 하위대상군인 T 헬퍼 세포들의 핵심 림포카인이다. IL-17A는 주로 기억 효과기 CD4+ 및 CD8+ T 림프구에서 생성된다. IL-17A는 면역 매개 염증성 질환에서 주요 전염증성 사이토카인의 하나로서 알려져 있다. 이것의 중화는 면역 매개 질병의 근본적인 병태생리를 치료하는 것으로 보였고, 그 결과 증상을 완화시킨다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 75mg의 프리필드시린지 품목 추가
  - 신청 품목인 '코센틱스프리필드시린지75mg/0.5mL(세쿠키누맙,유전자재조합)'은 기허가된 코센틱스프리필드시린지, 코센틱스센소레디펜와 동일농도의 원액을 1/2배로 줄여 충진한 제품임.
  - 신청한 적응증의 용법용량에서 50kg 미만의 소아 환자에 대해 75mg의 용량이 투여권장되며, 75mg 용량 투여를 용이하게 하기 위해 코센틱스프리필드시린지 75mg/0.5mL의 품목허가를 신청함.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- **소아 판상건선 개요 및 치료법**

<u>질환 개요</u>

건선은 다인성 피부질환으로 여러 질환 유전자의 복합 작용에 의해 발생하며, 환경적 요인에 의해 유발되기도 한다(Griffiths and Barker 2007). 건선이 T세포 활동을 억제하는, 칼시뉴린 억제제(예를 들면, cyclosporine, tacrolimus)를 이용한 치료에 반응하기 때문에 T세포는 명백히 관여된다. 성공적인 건선 치료법은 IL-17 신호의 억제와 상관관계가 있으며(Zaba et al 2009), IL-17A는 분명히 질병 과정에 기여하는 것으로 확인된다.

건선은 일반 인구의 2~3%에 영향을 미치는 가장 흔한 인간 피부 질환 중 하나이다. 판상 건선은 모든 나이군의 모든 건선 환자 80%~90%에 해당하며(Griffiths and Barker 2007 and Pariser et al 2007) 또한 소아 환자에게서 가장 흔한 변종이기도 하다. 최근 18세 미만 환자 357명을 대상으로 한 연구에 따르면, 건선의 가장 흔한 아형은 다음과 같았다: 판상 건선(plaque psorasis)(73.7%), 다음으로 방울 건선(guttate psoriasis)(13.7%), 지루 건선(sebopsoriasis), 고름물집 건선(1.1%) 순으로 나타났다(Tollefson et al 2010).

이 만성의 재발성 염증성 피부질환은 소아과에서 흔히 볼 수 있다(유병률은 0.7%에서 1.2%의 범위를 나타냄) (Augustin et al 2010a). 대부분의 아이들은 성인 환자와 유사한 패턴의 판상 건선을 나타내고 유의한 동반 부위와 관련이 있다(Augustin et al 2010b, Kimball et al 2012, Paller et al 2013, and Augustin et al 2015).

현재 치료법

기타 전신 치료법 중 4개의 생물학적 의약품은 이미 FDA 그리고/또는 EMA로부터 소아 모집단의 건선 치료에 대한 허가를 받았다 : 엔브렐(에타너셉트), 휴미라(아달리무맙), 스텔라라 (우스테키누맙), 탈츠(익세키주맙).

미국에서는 에타너셉트(항-TNF), 우스테키누맙(항-IL-12/IL-23) 및 익세키주맙이 각각 4세 및 12세 이상, 6세 이상의 소아 및 청소년 환자 대상 중등도 내지 중증의 건선에 대해 허가되었다. 유럽에서도 미국에서 허가된 3가지 생물의약품 외에 아달리무맙(항-TNF)이 허가되었지만, 4세 이상의 아이들에서 중증 건선에 대해서만이며, 에타너셉트는 중증 건선 환자에서만 허가되었다.

건선 치료를 위해 전신 약물이 아이들 대상으로 허가되는 수가 제한적이다. 소아 환자에서 판상 건선의 치료에는 여전히 충족되지 않은 의학적 수요가 존재한다.

개발 개요

Study CAIN457A2310에서는 중증 판상 건선이 있는 소아 환자에서 세쿠키누맙 대 위약 및 에타너셉트 비교하였으며 Study CAIN457A2311 중증도 내지 중증 판상 건선을 가진 소아 환자의 세쿠키누맙의 유효성, 안전성 및 약동학을 평가하였다.

병리학, 질병의 진행, 전신 치료에 대한 반응은 성인 및 소아 모집단에서 유사하다 (Section 6, Burden 1999, Farber and Nall 1999, Benoit and Hamm 2007 참고). 따라서 두 개의 소아 임상시험인 Study A2310과 Study A2311과 중등도 내지 중증 판산 건선을 가진 성인 임상시험(A2302, A2303, A2308, and A2309)의 유효성과 안전성 데이터를 이용하여 6세 이상 환자에서 중등도 내지 중증 판상 건선 적응증을 뒷받침하고 있다.

6세 미만 아동의 건선 유병률이 매우 낮기 때문에 등록 연령은 6세로 제한되었다.

• 소아 특발성 관절염(JIA) 개요 및 치료법

질환 개요

소아 특발성 관절염(JIA)

JIA는 16세 이전에 시작되는 불명의 원인의 관절염의 임상적으로 이질적인 그룹을 설명하는 광범위한 용어이다. 이 용어는 뚜렷한 임상 징후와 증상, 면역-발병, 발병 연령, 우세 성별 및, 어떤 경우에는, 유전적 배경이 있는 여러 질병의 범주를 포함한다.

JIA는 유럽과 북미의 소아 인구(소아 및 청소년)에서 보고되는 가장 흔한 류마티스 질환이다. JIA의 보고된 유병률과 발생률은 매우 다양하며 주로 연구 설계, 방법론, 지리적인 위치 및 사용된 분류 기준의 이질성으로 인해 발생한다(Palman et al 2018). 33개의 연구에 대한 체계적 고찰은 세계적인 발생률은 100,000명의 백인의 소아 및 청소년 당 1.6~23건이 발생하는 것으로 추정되며 통합된 JIA 발생률은 8.3 (95% CI: 8.1-8.7)로 보고했다(Thierry et al 2014).

소아 관절염의 다양한 분류가 제안되었으며 과거에 사용되었다. 현재 널리 인정되는 ILAR 분류 기준은 관련된 관절의 수, 류마티스 인자(RF) 양성, 건선, 부착부염 및 기타 소견과의 연관성을 포함한 주요 임상 및 실험실적 특징을 기반으로 JIA를 7개의 범주로 분류한다. 7개의 JIA 범주는 ERA, JPsA, 전신 관절염, 희소 관절염, RF 양성 다발성 관절염, RF 음성 다발성 관절염 및 미분화 관절염이다(Petty et al 2004). 희소 관절염이 가장 흔한 상태이며(통합 발생률은 3.7; 95% CI 3.5-3.9), 다른 개별 JIA 범주에 대한 통합 발생 추정치는 RF 양성 및 RF 음성 다발성 관절염, SJIA 및 척추관절병증 ERA 및 JPsA에 대해 각각 어린이 및 청소년 100,000명당 0.4, 1.0, 0.6, 2.0 및 0.5였다.

7개의 JIA 범주 중 ERA와 JPsA는 AS, nr-axSpa 및 PsA의 상태와 유사한 척추관절병증의 징후 및 증상을 나타내며, 이에 대해 세쿠키누맙이 성인에서 승인되었다.

부착부염 관련 관절염(ERA)

ERA는 주로 부착부염, 부착부염 및 관절염, 소아 AS 또는 IBD 관련 관절병증이 있는 소아 및 청소년을 포함하는 임상적으로 이질적인 그룹이며 전체 JIA의 약 3-11%를 차지한다 (Ravelli 및 Martini 2007). ERA는 가족력과 영향을 받은 환자에서 HLA-B27 존재 빈도가 높은 것으로 입증되는 바와 같이 강한 유전적 소인을 가지고 있다. 성인 AS와 유사한 통증, 뻣뻣함 및 궁극적으로 등의 이동성 상실이 이 질병의 특징이다. ERA는 축 및 말초 골격의 만성 관절염, 부착부염(건이 뼈에 삽입되는 지점의 염증), RF 및 ANA 혈청 음성도가 있는 모든 어린이에서 의심되어야 한다. 성인 AS와 유사한 말초 관절염은 일반적으로 하지의 더 적은 수의 관절에 영향을 미치고 축 침범에 선행한다. 대조적으로, 천장관절의 관절염은 발병하는 데 몇 년이 걸릴 수 있다. 성인 질병 에서와 같이 천장관절의 방사선학적 변화에는 관절의 공간 협착, 미란, 경화증, 골반의 골다공증 및 유합(늦은 발견)이 포함된다 (Aggarwal 및 Misra 2015, Horneff 및 Burgos-Vargas 2009, Martini 2003, Martini 2012, Weiss at al 2020).

ERA는 JIA의 약 3~11%를 차지하며 여아보다 남아에게 더 흔하게 발생한다. 발병연령은 일반적으로 아동기 후반이나 청소년기이지만 일부 어린이에서는 훨씬 더 어린 나이에 나타나기도 한다(Ravelli 및 Martini 2007).

소아 건선성 관절염(JPsA)

JPsA는 염증성 관절염의 범주로, 건선 피부 침범의 여부와 관계없이 나타날 수 있으며 전체 JIA 인구의 약 2-11%를 차지한다 (Ravelli 및 Martini 2007). JPsA에 대한 현재 ILAR 분류 기준에는 2세를 포함하여 16세 미만에 발병한 PsA (Horneff 및 Burgos-Vargas 2009, Martini 2003, Martini 2012)의 성인 척추 관절염 상태와 임상적으로 유사한 환자가 포함된다 (Petty 2004). 이 아이들은 일반적으로 하지 관절염, 유착염을 가지고 있으며 일부는 축 침범이 있다(Horneff 및 Burgos-Vargas 2009, Martini 2003, Martini 2012).

JPsA는 JIA의 약 2~11%를 차지하며 남아보다 여아에서 약간 더 일반적이다. 발병 연령은 2상 분포의 특성을 보이는데, 이는 2-4세에서 초기 피크와 9-11세에서 나중에 피크를 보이는 것이다(Ravelli 및 Martini 2007).

현재 치료법

ERA 및 JPsA를 포함한 모든 JIA 범주에 적용 가능한 JIA의 치료 지침은 2011년 ACR에 의해 수립되었으

며(Beukelman et al 2011) 이후 업데이트되었다(Ringold et al 2019). 2011년의 권장 사항과 유사하게 업데이트된 지침은 ILAR 범주가 아닌 임상 표현형에 따라 환자 모집단을 정의했다.
가이드라인은 활동 염증 및 질병의 증상을 신속하게 제어하고 질병 및/또는 치료 관련 이환율(예: 성장 장애, 관절 손상 및 기능 제한)을 예방/최소화하는 것을 목표로 한다. 일반적으로 치료 목표는 기능 제한 위험이 있는 환자에서 NSAID, DMARD, 코르티코스테로이드 관절내 주사, 생물학적 제제(단일 요법 또는 다른 요법과의 조합), 물리치료 및 작업치료로 염증을 조절하는 것이다.
NSAID 치료에도 불구하고 활동성 부착부염(enthesitis) 및/또는 천장 관절염(sacroiliitis)이 있는 ERA 및 JPsA 환자의 경우 치료 옵션이 제한된다. 메토트렉세이트와 같은 기존의 DMARD는 축성(axial) 질환에 효과적이지 않다. 종양 괴사 인자(TNF) 억제제는 NSAID가 내약성이 없거나 효과가 없는 경우 부착부염 및 천장 관절염 환자에게 권장된다. 그러나 ERA 및 JPsA 환자를 포함한 많은 어린이는 TNF 요법에 반응하지 않는다. ERA 또는 JPsA에서 사용하도록 적응증의 허가를 받은 생물학적제제는 거의 없다. 미국에서는 2세 이상의 활동 PsA 환자에게 정맥내 골리무맙이 적응증을 받았다. ERA에 대해 승인된 생물학적제제는 없다. 유럽에서 에타너셉트는 JPsA 및 ERA에 대해 적응증을 가지지만 12세 이상의 환자에게만 사용가능하며 아달리무맙은 6세 이상의 ERA 환자에서 사용가능하지만 JPsA에는 적응증을 가지지 않는다. 현재 이용가능한 치료 옵션으로 질병 통제를 달성하지 못하는 ERA 또는 JPsA 환자에 대한 효과적인 치료 옵션에 대해 충족되지 않은 의학적 요구가 많은 실정이다.

개발 개요

ILAR 분류에 의해 정의된 ERA 및 JPsA는 세쿠키누맙이 승인된 성인의 상태, 즉 AS, nr-axSpA 및 PsA의 소아와 상관관계를 나타낸다. JPsA에는 성인 PsA와 유사한 상태를 가진 환자가 포함되지만 척추 관절염과 유사한 상태를 가진 많은 소아 환자는 ERA(때로는 JPsA도 포함)로 분류된다(Colbert 2010, Weiss 2016).
ERA는 미분화 척추 관절염의 한 형태로 간주된다(Martini 2012). ERA 환자는 진단 당시 축성 질환의 징후가 없을 수 있지만 이러한 어린이 중 많은 수가 나중에 천장 관절염으로 발전하고 성인기에 척추관절병증으로 발전한다(Goir및 et al 2018). Weiss et al (2020) 의 최근 간행물은 ERA와 성인 척추 관절염 사이의 유사점을 강조한다. 주요 공통된 특징은 부착부염, 관절염 및 염증성 요통이며 IL-23/IL-17축의 활성화와 연결된 HLA-B27 위험 대립유전자를 통한 공유 유전적 감수성이다. 또 다른 일반적인 특징은 ERA 및 성인 척추 관절염 환자의 하위 집합에 존재하는 염증성 장 질환이다. 성인은 주로 염증성 요통을 경험하지만, 소아 발병 질환의 일반적인 증상은 고관절과 말초관절에 더 국한된다. 천장 관절염이 있는 경우 ERA가 있는 소아에서도 임상적으로 증상이 나타나지 않을 수 있다.
소아와 성인 상태 사이의 이러한 유사성을 고려할 때 이러한 형태의 JIA(ERA 및 JPsA)가 있는 어린이 및 청소년은 세쿠키누맙 치료의 이점을 얻을 것으로 예상된다.

• 화농성 한선염(HS) 적응증 개요 및 치료법

질환 개요

‘전위 여드름’ 또는 ‘maladie de Verneuil’이라고도 하는 화농성 한선염(HS)는 면역계가 불안정한 기저상태에서 모피지낭에서 발생하여 통증을 일으키고 심신을 쇠약하게 하는 만성, 재발성, 염증성 피부병태로, 유전적 소인이 있는 사람에서 발생한다(Kelly et al 2014). HS는 일반적으로 신체의 아포크린선이

있는 부위에서 피부 깊이 위치하며 통증을 일으키는 염증성 병변(주로 염증성 결절 및 농양)으로 나타나며, 이러한 병변으로 인해 점차 흉터가 생기고 곪으면서 악취가 나는 분비물이 나오게 된다. 염증성 병변은 질병 진행 과정에서 동로 형성 및 누공 형성으로 증상이 심각해지며, 비후성 흉터가 생기면서 기능에 영향을 미칠 가능성이 있다. 가장 흔한 발병 부위는 액와, 서혜부, 항문생식기 부위이다(Fimmel and Zouboulis 2010 , Jemec 2012).

이 질환은 사춘기 이후에 생기며, 여성의 발병 빈도가 남성보다 높다(3:1 비율). 위험 요인에는 비만과 흡연이 포함된다. 역학 유병률 추정치에는 많은 차이가 있으며(0.03%~4.0%) 지리적 차이도 존재하기는 하지만, 과학계에서 인정되는 유병률은 약 0.1%~1%이다(Deckers et al 2014, Garg et al 2017, Phan et al 2020).

현재 치료법

HS는 치료하기 어려운 질환이다. 2015년에 유럽 치료 가이드라인이 유일하게 개발되었고, 이후 2019년에 북미 임상 관리 가이드라인이 개발되었다. 해당 가이드라인들에서는 국소 및 전신 항생제, 호르몬 요법, 레티노이드, 전신 면역조절제 및 생물학적제제 등 질병을 관리하는 데 사용할 수 있는 다양한 의학적 치료를 권장한다(Zouboulis et al 2015, Alikhan et al 2019a, Alikhan et al 2019b). 재발 시 여러 항균제를 사용한 병용요법은 HS 환자의 증상을 조절하기 위한 첫 번째 조치에 해당한다(Zouboulis et al 2015, Bettoli et al 2016, Dessinioti et al 2016). 그러나, 널리 알려진 것처럼 HS는 감염성 질환이 아니라 전신 염증 표지자 수치 상승을 동반한 만성 염증 병태이다(Jemec 2012). 따라서, 항생제보다는 전신 항염증제가 치료 전략으로 더 적합하다. 비가역적 섬유증이 발생하면 약물 치료로는 일부 증상만 조절할 수 있고, 섬유성 병변을 관리하기 위해 사용할 수 있는 유일한 방법은 수술뿐이다(Andersen and Jemec 2017).

현재, 항-종양괴사인자 α(Tumor necrosis factor α, TNF-α) 항체인 아달리무맙(Humira®)은 중등도 내지 중증 HS가 있는 성인의 치료제로 유일하게 승인되어 있는 생물학적 요법이다(미국 및 EU에서 2015년 승인됨).

세쿠키누맙을 HS 치료에 사용하는 이론적 근거

HS 환자에서 IL-17 혈청 수치 증가가 관찰되었으며, 질병이 진행된 환자의 경우 IL-17의 혈청 농도가 더 높은 경향이 있는 것으로 보고되었다(Matusiak et al 2017). 또한 염증성 HS 병변에서는 IL-17A 또는 하류 표지자가 높은 수치로 발현되었으며 병변 피부에서 상향조절된 유전자 발현 및 IL-17 신호전달이 관찰되었다(Kelly et al 2015, Lima et al 2016, Fletcher et al 2020).

HS 치료제로서 세쿠키누맙의 유효성은 증례 보고(Thorlacius et al 2018a , Schuch et al 2018, Pandey et al 2018, Jørgensen et al 2018, Pistone et al 2018), 20명의 시험대상자를 대상으로 한 공개 시험자 주도 시험(Casseres et al 2020) 및 20명의 시험대상자를 대상으로 한 후향적 코호트 시험(Reguiaï et al 2020)을 포함한 소규모 시험에서 보고되었다.

Novartis의 또 다른 항-IL-17A 항체인 CJM112의 유효성 역시 보고되었다. 중등도 내지 중증 HS 시험대상자 66명을 대상으로 한 이 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조 제2상 시험(시험 CCJM112X2202)의 결과는 제16주에 화농성 한선염에 대한 의사의 종합 평가(Hidradenitis Suppurativa Physician's Global Assessment, HS-PGA)의 통계적으로 유의한 증가(32.3% 대 12.5%, p=0.03)를

보였다(Kimball et al 2019).
세쿠키누맙은 IL-17A의 생체활성을 선택적으로 중화하는 완전 인간 항체로, 중등도 내지 중증 HS가 있는 성인 환자에서 치료제로 개발하고자 하였음.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 기허가된 동일 주성분 품목 코센틱스주 시리즈 참조

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당사항 없음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 세쿠키누맙 (Secukinumab)
- 분자식 : $C_{6584}H_{10134}N_{1754}O_{2042}S_{44}$
- CAS No .: Heavy chain (CAS 875356-43-7), Light chain (CAS 875356-44-8)

2.1.2 원료의약품 시험항목

■ pH ■ 단백질 □ 무균 □ 발열성물질 ■ 엔도톡신 ■ 역가 ■ 확인 ■ 기타(성상, 색도, 순도, 미생물한도, 유리 SH기) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 트레할로스이수화물, L-히스티딘/L-히스티딘염산염일수화물, L-메티오닌, 폴리소르베이트 20, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액 □pH □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인 □기타(성상, 순도, 전하이질성시험, 삼투압, 전도도, 미생물한도) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
완제의약품 ■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) ■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성) ■기타(삼투압, 순도, 폴리소르베이트20, 유리 SH기, 메치오닌)

*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 「생물학적제제 등의 품목허가・심사 규정」제7조제1항제2호, 제26조, 제29조에 따라 제출한 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함.

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-60℃	원료의약품 보관 용기와 동일 재질의 용기	품질의 대표성이 인정되는 배치의 60개월 장기보존 시험 결과 기준내 적합하였음
가속시험	5℃		품질의 대표성이 인정되는 배치의 6개월 가속시험 결과를 제출하였음

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5℃	프리필드시린지/ 완제의약품과 동일 재질 용기	상업용 규모를 대표할 수 있는 배치의 24개월 장기보존 시험 결과 기준내 적합하였음
가속시험	25℃/60%RH		상업용 규모를 대표할 수 있는 배치의 최대 12개월 가속시험 자료를 제출하였음
가혹시험	40℃/75%RH		공정을 대표할 수 있는 배치의 최대 6개월 가혹시험 결과를 제출하였음

3.3. 안정성에 대한 심사자 의견

- 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」제7조제1항제3호에 따라 검토 결과 신청한 보관조건 및 사용(유효) 기간 ‘밀봉용기, 차광하여 냉장보관 (2~8℃), 제조일로부터 24개월’은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당사항 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 유럽 허가시 제출한 자료의 공증받은 TOC를 제출함.

6.2. 임상시험자료집 개요

- 소아 판상건선: 3상 임상시험 2건
- 소아 특발성 관절염(소아 건선성관절염, 부착부염 관련 관절염): 3상 임상시험 1건
- 화농성 한선염: 3상 임상시험 2건

6.3. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1)

- 해당사항 없음

1. 소아 판상건선(Plaque psorasis)

6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

- **세쿠키누맙의 판상건선에서의 약동학**

  - 세쿠키누맙은 용량 비례 약동학적(PK) 움직임을 나타내는데, 이는 IL-17A와 같이 수용성 표적과 상호작용하는 IgG 항체에서 전형적으로 나타난다. 분포용적 및 청소율이 낮으며, 제거 반감기는 성인 건선, 건선 관절염, 강직성 척추염 환자에서 비교 동등하다, 즉 25 ~ 27일 범위에 있으며, 정맥 내 (i.v) 투여의 경우 Tmax 중간값은 점적 주사 종료 직후이다. SC 투여 후 Tmax 중간값은 5일에서 8.5 일 사이에 나타난다. 건선, 건선 관절염, 강직성 척추염 등을 지닌 성인 환자의 집단 PK 분석을 바탕으로 s.c. 투여 후 절대 생체이용률은 73 ~ 85% 범위에서 나타난다.
  - CAIN457A2318 Modeling Report : 중국인 성인 판상건선 환자에 대한 Population PK 및 노출-PASI 반응 분석

    모집단 PK 분석[AIN457A2318]은 성인 건선 환자에서 12개의 1상~3상 임상시험으로부터 통합된(pooled) 자료들에 대해 수행되었다. 이 자료 하위대상군(subset)에는 중국인 441명, 비중국인 678명, 백인 2070명이 포함되었다. 모집단 PK 모델은 아시아 환자 (아시아인 vs. 비아시아인 비율에 대한 점 추정치 = 1.17, 90% CI = [1.15, 1.19])에 대해 청소율이 17% 증가할 것으로 추정했으며, 이는 표준 생물학적 동등성 구간 [0.8, 1.25] 내에 포함되어, 차이는 임상적으로 관련된 것으로 간주되지 않았다.
  - CAIN457A Modeling Report : 소아 판상건선 환자에 대한 Population PK 및 노출-반응 분석

    해당 분석을 근거로 소아에서의 용법용량을 선정하였다. 모델링 보고서의 내용은 6.5.5.에 정리하였다.

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

- **소아 판상건선 임상시험성적자료 : 총 2건 (3상 2건)**

소아에서 판상건선 적응증을 추가하기 위해 중증 건선 소아 환자 대상의 3상 임상시험 A2310, 중등도

내지 중증 건선 소아 환자의 임상시험 A2311을 수행하였다.

단계	시험번호	시험목적	디자인	대상환자	투여용량/투여기간	결과
소아 판상 건선						
3상	A2310	중증 판상 건선이 있는 소아 환자에서 세쿠키누맙 대 위약(이중눈가림) 및 에타너셉트(단일 눈가림) 비교	무작위 배정, 이중눈가림, 위약 및 활성대조, 다기관	중증의 만성 판상 건선이 있는 6세에서 18세 미만의 소아 환자 약 160명 (4개의 군에 1:1:1:1로 배정) *6세에서 12세 미만이 최소 30명이어야 함	제형 ・secukinumab 150mg in a 1 mL PFS ・secukinumab 75 mg in 0.5 mL PFS ・placebo in 1 mL and 0.5 mLPFS ・Etanercept 0.8mg/kg 투여기간 유도기간 : 12주 유지기간 : 12~52주 연장기간 : 52~236주 추적관찰 : 16주 ①세쿠키누맙 저용량 (<25kg-75 mg, 25 to <50kg-75mg, ≥50kg-150 mg) ②세쿠키누맙 고용량 (<25kg-75 mg, 25 to <50kg-150mg, ≥50kg-300 mg) ③에타너셉트 ④위약	**유효성** - 위약과의 비교 12 주차 PASI 75 반응, IGA 0/1 반응, PASI 90 반응과 관련하여 세쿠키누맙 두 용량 모두 (저용량 및 고용량)에서 위약보다 우월성을 나타냈다. 전체적으로 PASI 75, IGA 0/1 및 PASI 90 반응에 대한 AIN457 저용량 및 AIN457 고용량의 유효성은 비교 동등했다. - 에타너셉트와의 비교 AIN457 저용량 및 AIN457 고용량 모두에 대해 에타너셉트와 비교해 수치적으로 더 높은 유효성을 나타냈다. 3개 치료군 환자로부터 PASI 75 반응은 각각 80.1% 및 80.2% vs 65.7%였다. IGA 0/1 점수는 각각 환자의 69.8% 및 62.6% vs. 36.3%였다. AIN457 저용량과 AIN457 고용량 모두 에타너셉트에 비교하여 통계적으로 유의하게 높은 PASI 90 반응이 관찰되었다. 유지 기간 동안, 두 세쿠키누맙 용량군 (저용량 및 고용량) 모두에서 PASI 50, PASI 75, PASI 90, PASI 100 그리고 IGA 0 또는 1 반응 비율은 24 주까지 계속 증가했으며 52 주까지 지속되었다. 대조적으로, 에타너셉트군은 12 주부터 52 주까지 반응에서 최소의 추가 개선을 나타냈다. ※ 시험 A2310은 에타너셉트보다 세쿠키누맙이 우월하다는 것을 입증할 만큼 검정력을 갖추지 못했다. **안전성** 유도기간(12주) 동안 이상사례 발생률은 세쿠키누맙군(60%)과 에타너셉트군(61%)간 유사하였다.

						세쿠키누맙 고용량군과 저용량군에서 이상사례 발생률은 각각 62.5%, 57.5%였다. 52주까지의 안전성 결과는 성인 모집단과 유사하였으며 새롭거나 예상치 못한 안전성 실마리 정보는 없었다.
3상	A2311	중증도 내지 중증 판상 건선을 가진 소아 환자의 세쿠키누맙의 유효성, 안전성 및 약동학을 평가	공개, 평행군, 2군, 다기관	만 6 세부터 18 세 미만인, 중등도 내지 중증의 만성 판상 건선을 지닌 소아 환자 약 80명	제형 secukinumab 150mg in a 1 mL PFSsecukinumab 75 mg in 0.5 mL PFS 투여기간 투여 : 208주 추적관찰 : 16주 투여용량 ①세쿠키누맙 저용량 (<25kg-75 mg, 25 to <50kg-75mg, ≥50kg-150 mg) ②세쿠키누맙 고용량 (<25kg-75 mg, 25 to <50kg-150mg, ≥50kg-300 mg)	**유효성** - 과거 위약자료와의 비교 12 주차 공동 1 차 평가변수(PASI 75 및 IGA 0/1)에 대한 베이시안 분석은 secukinumab 고용량 및 저용량군 모두에서 과거 위약보다 우월성을 나타낸다는 것을 입증했다. 세쿠키누맙 저용량 및 고용량에서 유사한 유효성이 관찰되었고, 12 주차 PASI 75 (저용량 및 고용량군에서 92.9%) 및 IGA 0/1 (저용량에서 78.6% 그리고 고용량에서 83.3%)에 대한 반응 비율은 높았다. **안전성** 세쿠키누맙은 두 용량(저용량 및 고용량) 모두에서 내약성이 양호했고 안전성 프로파일은 두 용량군 전반에서 유사하였다.

- **판상건선의 중증도 기준**

건선 중증도는 PASI와 IGA mod 2011 점수를 기반으로 정의된다. 질병 중증도 분류 정의는 표 4-1과 같다. 건선 PIP 논의 과정에서 중증의 건선 기준을 EMA의 학술소아 위원회(PDCO)와 합의하고, 이후 중등도의 건선 기준 또한 정의됐다.

Table 4-1 IGA 및 PASI 점수에 의한 건선 중증도 정의

IGA	PASI score	Psoriasis severity
3	12-< 20	Moderate
3	≥ 20	Moderate
4	12-< 20	Moderate
4	≥ 20	Severe

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

6.5.2.1. A2310 임상시험

• 시험명

[A2310] 중증의 만성 판상건선을 지닌 6세부터 18세 미만까지의 시험대상자에서 12주간의 치료 후 위약 및 에타너셉트에 비교해(단일눈가림군에서) 피하 세쿠키누맙의 유효성을 입증하고, 안전성, 내약성, 장기 유효성을 평가하기 위한 무작위 배정, 이중눈가림, 위약 및 활성대조, 다기관시험

• 시험목적

- 일차 목적

중증의 만성 판상 건선(chronic plaque-type psoriasis)을 지닌 소아환자에서 위약에 비교해 12주차에 건선면적 및 심각도 지수(Psoriasis Area and Severity Index; PASI) 75 그리고 시험자의 전반적 평가(Investigator's Global Assessment; IGA) 2011 수정판(mod) 0 또는 1 반응(공동 주요 평가변수)로 세쿠키누맙(저용량 및 고용량)의 유효성을 입증하는 것이다.

- 이차 목적

・12주차 및 52주차 까지 PASI 50, PASI 75, PASI 90, PASI 100 그리고 IGA mod 2011 0 또는 1 반응 평가를 통해 위약과 비교하여 세쿠키누맙의 유효성을 평가한다.

・위약과 비교해 12 주차에 그리고 52 주차까지 시간이 지남에 따라 세쿠키누맙의 유효성을 PASI 점수 및 IGA mod 2011 점수로 평가한다.

・위약과 비교하여 12주차 그리고 52 주차까지 시간이 지남에 따라 아이들의 피부과적 삶의 질 지수(Children's Dermatology Life Quality Index; CDLQI)의 변화 및 CDLQI 0 또는 1 달성에 관해 세쿠키누맙으로 치료 효과를 조사한다.

・12 주차 그리고 52 주차까지 시간이 지남에 따라 건선 관절염 병력이 있는 환자에서 아동 건강 평가 질문지 (Childhood Health Assessment Questionnaire; CHAQ©)를 사용하여 12주차 및 52주차까지 세쿠키누맙 치료가 장애에 미치는 효과를 평가한다.

・위약과 비교하여 성장, 체중 증가, s.c. 주사의 내약성, 활력 징후, 임상 실험실 검사 변수들, 심전도(ECG), 그리고 이상 반응 모니터링을 통해 평가된 대로 세쿠키누맙의 임상 안전성 및 내약성을 조사한다.

• 대상질환 및 시험대상자 수

- 시험대상자 수

・총 162명이 무작위배정되었다(세쿠키누맙 저용량: 40명, 세쿠키누맙 고용량: 40명, 위약: 41명, 에타너셉트: 41명)

- 대상군

시험 모집단은 전신 치료 대상자였던(국소 치료로 증상 조절이 불충분 또는 이전 전신 치료 그리고/또는 UV 치료에 반응하지 않거나 내약성이 안 좋음) 중증 판상 건선 (무작위 배정 시 PASI 점수 20 이상, 그리고 IGA mod 2011 점수 4, 그리고 체표면적 관여율 10% 이상으로 정의)을 지닌 6~18세 미만 (무작위 배정 시) 남성 및 여성 환자들로 구성되었다.

・최소 30명은 6세이상 12세 미만이어야 했다.

• 시험내용

- 환자들은 1:1:1:1비로 세쿠키누맙 저용량군, 세쿠키누맙 고용량군, 에타너셉트군, 위약군에 무작위 배정되었다.

- 계층화는 다음으로 이루어졌다.
  · 나이 (1~12세, 12~18세)
  · 체중 (25kg미만, 25kg에서 50kg미만, 50kg 이상)
- 투여방법 및 용량

제0, 1, 2, 3, 4주에 피하투여 하고 그 이후에는 매 4주마다 피하투여 한다.
  · 세쿠키누맙 저용량군(<25kg: 75 mg, 25 to <50kg: 75mg, ≥50kg: 150 mg)
  · 세쿠키누맙 고용량군(<25kg: 75 mg, 25 to <50kg: 150mg, ≥50kg: 300 mg)

시험기간
  · 유도 기간(12주): 활성 및 위약 대조 그리고 완료 시 1차 및 핵심 2차 평가변수들이 평가되었다.
  · 유지 기간(40주): 활성 대조 시험이었고 목표들은 12 주차에 관찰된 반응의 유지에 초점을 맞췄다.
  · 연장 기간(184주): 모든 환자가 세쿠키누맙으로 치료받았으며, 그 목적은 장기 안전성 및 유효성 데이터를 수집하는 것이었다.

<결과>

• 인구 통계학적 특성 및 베이스라인 특성

연령, 성별, 체중 등 베이스라인 특성은 군간 유사하였다. 모든 대상자들은 임상시험 이전에 건선 치료를 받고 있었으며 절반정도의(53.1%) 환자가 전신(systemic)건선치료를 받았다. 전신치료를 받은 환자의 군별 비율은 세쿠키누맙 고용량군(52.5%), 위약군(48.8%), 에타너셉트군(46.3%)와 비교하여 저용량군(65%)에서 높았으며, 전신건선치료를 받았던 환자의 대부분(83.7%)이 임상시험에서 실패하였다. 건선성 관절염의 비율도 저용량군에서 높았다.

• 약동학/약력학 결과

동일한 체중 범주에서 세쿠키누맙 용량이 2배 증가한 경우, 즉 25 kg에서 50 kg 사이의 체중은 75 mg 대신 150 mg, 체중이 50 kg인 경우 150 mg 대신 300 mg으로 증가 시, 혈청 노출의 용량 비례 증가가 예상대로 모든 시간대에서 관찰되었다. 4, 12, 24 및 52주차 (24 및 52 주차는 정상 상태 [steady-state])에 최저 세쿠키누맙 혈청 농도는 저용량 그룹과 고용량 그룹 각각 25 이상 50 kg 미만 및 50 kg 이상의 두 체중 범주에서 유사했다. 75 mg을 투여 받았던 체중 25 kg 미만인 환자의 혈청 노출은 더 높은 체중 범주에서 더 낮은 용량으로 관찰되었던 것의 범위 내에 있었다.

• 유효성 결과

- 일차 평가변수

• 12주차에 PASI 75반응 및 IGA mod 2011 0 또는 1 반응

12주에 PASI 75반응은 세쿠키누맙 저용량군 80.1%, 고용량군 80.2%이었으며 위약군 14.9%과 통계적으로 유의한 차이가 있었다.

12주에 IGA mod 2011 0 또는 1 반응은 세쿠키누맙 저용량군 69.8%, 고용량군 62.6%이었으며 위약군 6.3%과 통계적으로 유의한 차이가 있었다.

- 주요 이차 평가변수

결과는 다음과 같았다.

	투여 비교	시험군	대조군	오즈비 추정치(95% CI)	
반응 기준	'시험군' 대 '대조군'	n/m (%)	n/m (%)		p-값

		제12주			
PASI 75	세쿠키누맙 저용량 대 위약	32/40 (80.0)	6/41 (14.6)	25.78 (7.08,114.66)	<0.0001
	세쿠키누맙 고용량 대 위약	31/40 (77.5)	6/41 (14.6)	22.65 (6.31,98.93)	<0.0001
	세쿠키누맙 저용량 대 에타너셉트	32/40 (80.0)	26/41 (63.4)	2.25 (0.73,7.38)	
	세쿠키누맙 고용량 대 에타너셉트	31/40 (77.5)	26/41 (63.4)	1.92 (0.64,6.07)	
IGA 0/1	세쿠키누맙 저용량 대 위약	28/40 (70.0)	2/41 (4.9)	51.77 (10.02,538.64)	<0.0001
	세쿠키누맙 고용량 대 위약	24/40 (60.0)	2/41 (4.9)	32.52 (6.48,329.52)	<0.0001
	세쿠키누맙 저용량 대 에타너셉트	28/40 (70.0)	14/41 (34.1)	4.49 (1.60,13.42)	
	세쿠키누맙 고용량 대 에타너셉트	24/40 (60.0)	14/41 (34.1)	2.86 (1.05,8.13)	
PASI 90	세쿠키누맙 저용량 대 위약	29/40 (72.5)	1/41 (2.4)	133.67 (16.83,6395.22)	<0.0001
	세쿠키누맙 고용량 대 위약	27/40 (67.5)	1/41 (2.4)	102.86 (13.22,4850.13)	<0.0001
	세쿠키누맙 저용량 대 에타너셉트	29/40 (72.5)	12/41 (29.3)	7.03 (2.34,23.19)	
	세쿠키누맙 고용량 대 에타너셉트	27/40 (67.5)	12/41 (29.3)	5.32 (1.82,16.75)	
		제52주			
PASI 75	세쿠키누맙 저용량 대 에타너셉트	35/40 (87.5)	28/41 (68.3)	3.12 (0.91,12.52)	
	세쿠키누맙 고용량 대 에타너셉트	35/40 (87.5)	28/41 (68.3)	3.09 (0.90,12.39)	
IGA 0/1	세쿠키누맙 저용량 대 에타너셉트	29/40 (72.5)	23/41 (56.1)	2.02 (0.73,5.77)	
	세쿠키누맙 고용량 대 에타너셉트	30/40 (75.0)	23/41 (56.1)	2.26 (0.81,6.62)	
PASI 90	세쿠키누맙 저용량 대 에타너셉트	30/40 (75.0)	21/41 (51.2)	2.85 (1.02,8.38)	
	세쿠키누맙 고용량 대 에타너셉트	32/40 (80.0)	21/41 (51.2)	3.69 (1.27,11.61)	

• 12주차 PASI 90 반응

12주에 PASI 90반응은 세쿠키누맙 저용량군 71.1%, 고용량군 69.3%이었으며 위약군 2.5%과 통계적으로 유의한 차이가 있었다.

• PASI 75/90 반응까지의 시간 (12주까지)

PASI 75 반응까지의 시간의 중앙값은 세쿠키누맙 저용량군 57일, 고용량군 30일, 에타너셉트군 85일이었다. PASI 90 반응까지의 시간의 중앙값은 세쿠키누맙 저용량군 63일, 고용량군 64일이었다.

• 시기별 PASI 점수(52주까지)

두 secukinumab 용량 그룹은 유지기간 동안 Etanercept 그룹에 비해 더 높은 유효성을 계속해서 나타냈다.

• 환자보고 결과(CDLQI)

두 세쿠키누맙 용량 그룹 모두 유지 기간 동안 에타너셉트 그룹보다 CDLQI 0 또는 1 반응 (장애가 없거나 거의 없었음을 의미)을 달성한 환자 비율이 더 높았고 36 주차에 유의했다. 또한 CDLQI 총 점수는 모든 치료군의 Maintenance기간 동안 개선되었다. 두 세쿠키누맙 용량 그룹에서 에타너셉트 그룹보다 더 뚜렷하고 유사한 개선이 나타났다.

• 위약 전환자에서 유효성

12주차에 세쿠키누맙에 배정된 위약 무반응자는 전환 이후 모든 반응들이 급격히 증가한 것으로 나타났다. 이러한 환자들 대상 12주 세쿠키누맙 치료에 해당하는 이들의 반응은 24주차에 원래 무작위 배정된 세쿠키누맙 그룹에서 보이는 것과 대략적으로 비교 동등했다. PASI, IGA, CDLQI 점수는 지속적으로 개선되는 모습이 나타났다. 52주차에서, 그들의 평균 PASI 점수는 원래 무작위 배정된 세쿠키누맙 그룹의 점수와 비교 동등했다.

• 고용량으로 체중이 더 무거운 범주에서 더 나은 반응: 52주까지의 기간에 걸쳐 반응률은 유사하거나 세쿠키누맙 고용량 그룹에 우호적이었다. 또한 52주 이후 모든 세쿠키누맙 저용량군(5명/56명, 8.9%)에서 모든 세쿠키누맙 고용량군(2명/58명, 3.4%) 보다 유효성 부족으로 인한 시험 치료 중지가 더 많이 발생

했다. '≥ 50 kg' 체중 범주에서 세쿠키누맙 300 mg을 받는 환자는 세쿠키누맙 150 mg을 받는 환자보다 더 높은 반응률을 보였다.

• 안전성 결과

<유도기간(12주) 결과>

• 이상사례

유도기간(12주) 동안 이상사례 발생률은 세쿠키누맙군(60%)과 에타너셉트군(61%)간 유사하였다. 세쿠키누맙 고용량군과 저용량군에서 이상사례 발생률은 각각 62.5%, 57.5%였다.

• 약물이상반응

유도기간(12주) 동안 약물이상반응 발생률은 낮았으며 저용량군 8명(20%), 고용량군 6명(15%), 위약군 6명(14.6%), 에타너셉트군 5명(12.2%)였다.

• 중증도

대부분의 이상사례는 경중에서 중증도였다.

• 중대한 이상사례

SAE는 24주까지 세쿠키누맙 저용량군 1명(2.5%)(bronchitis), 고용량군 2명(5%) (lymphadenopathy and toxic shock syndrome), 에타너셉트군 2명(4.9%)(abdominal pain, vomiting, autoimmune pancreatitis, gallbladder polyp and pharyngitis), 위약-저용량군 1명(gastrointestinal infection) 및 위약-고용량군 2명(therapy non-responder, pneumonia and thrombophlebitis)에서 보고되었다.

• 약물이상반응

유도기간(12주) 동안 약물이상반응 발생률은 낮았으며 저용량군 8명(20%), 고용량군 6명(15%), 위약군 6명(14.6%), 에타너셉트군 5명(12.2%)였다.

• 흔하게 발생한 이상사례

기관계별로(SOC) 가장 흔한 이상사례는 감염이었으며 세쿠키누맙군(저용량군 32.5%, 고용량군 37.5%)에서 에타너셉트군(26.8%)보다 약간 높았으나 위약군(39%)과 차이는 없었다. 감염과 관련된 이상사례는 주로 비인두염 및 인후염에 의한 것이었다.

소화기계 장애는 에타너셉트군(24.4%)에서 세쿠키누맙군(저용량군 15%, 고용량군 17.5%), 위약군 14.6%보다 높았으며 주로 복통, 설사, 상복부통증, 오심이었다.

피부 및 주사부위 이상은 세쿠키누맙 저용량군 12.5%(5명)에서 고용량군 7.5%, 위약군 7.3%, 에타너셉트군 2.4%보다 높게 나타났으며, 저용량군에서 보고된 것은 dry skin(2명), eczema, diffuse alopecia, psoriasis and urticaria(각 1명) 이었다.

Table 12-4 **Most frequent (≥4% in any treatment group) treatment emergent adverse events, by preferred term – Induction period (Safety set)**

Preferred term	AIN457 Low dose N=40 n (%)	AIN457 High dose N=40 n (%)	Any AIN457 dose N=80 n (%)	Placebo N=41 n (%)	Etanercept N=41 n (%)
Any preferred term	**23 (57.5)**	**25 (62.5)**	**48 (60.0)**	**22 (53.7)**	**25 (61.0)**
Nasopharyngitis	7 (17.5)	6 (15.0)	13 (16.3)	1 (2.4)	4 (9.8)
Headache	2 (5.0)	3 (7.5)	5 (6.3)	4 (9.8)	1 (2.4)
Abdominal pain	2 (5.0)	2 (5.0)	4 (5.0)	0 (0.0)	3 (7.3)
Pharyngitis	2 (5.0)	2 (5.0)	4 (5.0)	4 (9.8)	0 (0.0)
Asthenia	1 (2.5)	2 (5.0)	3 (3.8)	1 (2.4)	0 (0.0)
Conjunctivitis	1 (2.5)	2 (5.0)	3 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cough	1 (2.5)	2 (5.0)	3 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Diarrhoea	2 (5.0)	1 (2.5)	3 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.4)
Abdominal pain upper	0 (0.0)	2 (5.0)	2 (2.5)	1 (2.4)	2 (4.9)
Aspartate aminotransferase increased	1 (2.5)	1 (2.5)	2 (2.5)	0 (0.0)	2 (4.9)
Dry skin	2 (5.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nausea	1 (2.5)	1 (2.5)	2 (2.5)	2 (4.9)	3 (7.3)
Upper respiratory tract infection	2 (5.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	3 (7.3)	1 (2.4)
Oral herpes	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (1.3)	1 (2.4)	2 (4.9)
Rhinitis	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (1.3)	4 (9.8)	1 (2.4)
Arthralgia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	2 (4.9)
Bronchitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.9)	0 (0.0)
Conjunctivitis allergic	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.9)
Influenza	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (7.3)	1 (2.4)

• 52주까지의 결과

52주차 분석에서 세쿠키누맙의 안전성 프로파일은 모든 세쿠키누맙 투여량에 대한 228.10년 환자-년 노출에 기초했으며, 새롭거나 예상치 못한 실마리 정보는 보이지 않았다. 52주차 분석의 안전성 데이터는 성인에서 세쿠키누맙에 대해 알려진 안전성 프로파일 및앞서 보고된 안전성 데이터와 일치한다.

• 면역원성

세쿠키누맙 치료군 환자의 어떤 표본에서도 항-약물 항체는 검출되지 않았다.

6.5.2.2. A2311 임상시험

● 시험명

[A2311] 중등도 내지 중증의 만성 판상 건선을 지닌 6세부터 18세 미만까지의 시험대상자에서 12주간의 치료 후 피하 세쿠키누맙의 유효성을 평가하고, 장기 안전성, 내약성, 유효성을 평가하기 위한 무작위 배정, 공개, 다기관 시험

● 시험목적

- 일차 목적

중등도 내지 중증의 만성 판상 건선을 지닌 6세 내지 18세 미만의 소아 시험대상자에서 위약 (과거 대조군)에 비교해 12 주차에 건선 면적 및 심각도 지수 (Psoriasis Area and Severity Index; PASI) 75 그리고 시험자의 전반적 평가 (Investigator’s Global Assessment; IGA) 2011 수정판 (IGA mod 2011) 0 또는 1 반응 (공동 주요 평가변수)로 세쿠키누맙의 유효성을 평가한다.

- 주요 이차 목적

세쿠키누맙 저용량군, 고용량군의 12주차 PASI 90 반응을 위약(과거 대조군)과 비교하여 평가한다.

• 대상질환 및 시험대상자 수

<주요 선정기준>

・시험 모집단은 전신 치료 대상자였던(국소 치료로 증상 조절이 불충분 또는 이전 전신 치료 그리고/또는 UV 치료에 반응하지 않거나 내약성이 안 좋음) 중등도 내지 중증 판상 건선 (무작위 배정 시 PASI 점수 12 이상, 그리고 IGA mod 2011 점수 3 이상, 그리고 체표면적 관여율 10% 이상으로 정의)을 지닌 6~18세 미만(무작위 배정 시) 남성 및 여성 환자들로 구성되었다.

<시험대상자 수>

・총 84명이 무작위 배정되었다. 세쿠키누맙 저용량군, 세쿠키누맙 고용량군에 1:1로 배정되었다.

・최소 60명의 중등도의 건선을 지닌 시험대상자로 구성되어야 하며, 최소 5명의 시험대상자는 < 25 kg의 체중이어야 했다.

• 시험내용

<투여방법 및 용량>

제0, 1, 2, 3, 4주에 피하투여 하고 그 이후에는 매 4주마다 피하투여 한다.

・세쿠키누맙 저용량군(<25kg: 75 mg, 25 to <50kg: 75mg, ≥50kg: 150 mg)

・세쿠키누맙 고용량군(<25kg: 75 mg, 25 to <50kg: 150mg, ≥50kg: 300 mg)

- 치료 기간: 무작위배정으로부터 208주까지

- 추적관찰 기간: 치료 종료 후 16주의 추적 관찰

<결과>

• 약동학/약력학 결과

동일한 체중 범주에서 세쿠키누맙 용량이 2배 증가하면서, 세쿠키누맙 혈청 농도의 용량 비례 증가가 예상대로 4, 12, 16, 24 주에 관찰되었다. 75 mg을 투여받은 체중 <25 kg인 시험대상자의 혈청 노출은 25-< 50 kg 체중 범주의 고용량 수준에서 관찰된 범위 내에 있었다.

• 유효성 결과

일차 평가변수

・12주차에 PASI 75반응 및 IGA mod 2011 0 또는 1 반응

두 가지 세쿠키누맙 용량(저용량 및 고용량)은 제12주 시점 PASI 75 반응률 및 IGA 0/1 반응률과 관련하여 과거 위약 대비 우월했다. 저용량 및 고용량에서 유사한 유효성이 관찰되었으며 제12주에 PASI 75는 저용량군 및 고용량군에서 92.9%였으며 IGA 0/1 반응률은 저용량군 78.6%, 고용량군 83.3%이었다.

이차 평가변수

・12주차 PASI 90 반응 : 12주에 PASI 90반응은 세쿠키누맙 저용량군 69%, 고용량군 76.2%이었으며 과거 위약군 대비 우월하였다.

・시간에 따른 PASI 75/90/100 및 IGA 0/1 반응 : 두 가지 세쿠키누맙 용량군은 제12주에 유사한 PASI

75/90/100 및 IGA 0/1 반응률에 도달했으며, 이는 제24주까지 계속 증가하여 이후 제52주까지 지속되었다.

・12주까지 PASI 75 and PASI 90 반응에 도달하기 까지의 시간 : 8주까지는 저용량군과 고용량군 간에 유사하였으나 12주에는 고용량군에서 PASI75/90반응에 도달한 비율이 살짝 높았다.

・시간에 따른 PASI 점수 : 고용량과 저용량간 유사하게 PASI점수가 감소하였으며, 그 감소는 52주까지 유지되었다.

・환자보고 결과(CDLQI) : 두 세쿠키누맙 용량 그룹 모두에서 유사하게 개선이 나타났다.

하위군 분석

・연령

- 6세에서 12세 : 해당 연령에서 저용량과 고용량 간 반응률은 유사하였다.
- 12세에서 18세 : PASI 75, 90, 100 반응률에서 고용량군은 저용량군보다 8주시점에서 높은 반응률을 나타냈다. PASI 75, 90은 52주에서는 유사하였으나 PASI 100은 32주, 52주에서 고용량군에서 높았다.

・체중

- < 25 kg : 24주~52주 동안 모든 환자(8명, 100%)가 IGA 0/1 and PASI 75/90 반응자였으며 32주부터 6명/8명(75%)이 PASI 100 반응자였다.
- 25 - < 50 kg : 12주에서 24주까지 IGA 0/1 and PASI 75/90/100 반응률은 저용량군에서 고용량군보다 높게 나타났다. IGA 0/1 and PASI 75 반응률은 32주에서 52주에서도 저용량군에서 고용량군보다 높게 나타났다. PASI 100 반응률은 32주에서부터 고용량에서 높게 나타났다(분석 대상자수 군당 12~13명).
- ≥ 50 kg : IGA 0/1 and PASI 75 반응률은 군간 유사하였으나 PASI 90/100 반응률은 고용량군에서 살짝 높았다.

• 안전성 결과

・이상사례

AE의 전체 발생률은 두 세쿠키누맙 용량군(저용량 및 고용량) 모두에서 유사했으며 저용량군 66.7%, 고용량군 64.3%였다.

흔하게 이환되는 SOC는 감염 및 기생충 감염(40명/84명, 47.6%), 위장관 장애(12명/84명, 14.3%)와 피부 및 피하조직 장애(12명/84명, 14.3%)였다. 감염 및 기생충 감염은 저용량군(45.2%)과 고용량군(50.0%)에 비슷하였으며, 각종 위장관 장애 하의 AE 발생률은 저용량군(9.5%)과 비교하여 고용량군(19.0%)에서 더 높았고, 피부 및 피하조직장애 하의 AE 발생률은 고용량군(9.5%)과 비교하여 저용량군(19.0%)에서 더 높았다. 감염 및 기생충감염의 이상사례는 주로 비인두염(15명/84명, 17.9%)에 기인했다.

제52주까지 시험약과 관련이 있는 것으로 의심되는 AE는 저용량군에서보다 고용량군에서 더 높았다.

・이상사례의 중증도

보고된 이상사례는 대부분 경증 또는 중등도였다.

・중대한 이상사례

전체 투여기간 동안 이 시험에서 사망은 보고되지 않았다. 제52주까지 저용량군 시험대상자 2명(경증의 전염성 단핵구증 및 중증의 의도적 자해 SAE)과 고용량군 시험대상자 1명(중증 충수염 SAE)에서 투여

후 발생 SAE가 보고되었다. 제52주 이후, 고용량군의 추가 시험대상자가 경증의 편도염 SAE를 경험했다.

・시험약 중단을 초래한 이상사례

제52주까지 시험약 중단을 초래한 AE가 고용량군(경증의 ALT 및 AST 상승 및 경증의 출혈성 설사) 시험대상자 2명에서 보고되었다. 제52주 이후 AE로 인한 중단은 보고되지 않았다. 전체 투여 기간 동안 규명된 위해성인 감염 하에서 SAE가 시험대상자 3명(충수염, 전염성 단핵구증 및 편도염, 시험대상자 당 1건)에 대해 보고되었다. 시험약의 일시 중지를 초래한 감염의 규명된 위해성 하 AE가 시험대상자 5명(COVID-19, 인플루엔자, 인두편도염, 귀 감염위해성 하, 바이러스성 상기도 감염, 시험대상자당 1건)에서 보고되었다. 감염 이외의 규명된 위해성 하 나머지 AE 중 중대하거나 시험약 중단/일시 중지를 초래한 사례는 없었다.

・주사부위 반응

3명의 시험대상자가 '주사부위반응' 또는 '적용 및 점적 부위반응'에 해당하는 AE를 보고했다. 3건의 AE는 단기간의 경증의 중증도를 보였고 치료 없이 해소되었다.

・잠재적 위해성

전체 투여기간 동안 2명의 시험대상자에게서 잠재적 위해성 하의 AE가 보고되었다. 시험대상자 1명에게 SAE(의도적 자해)가 발생했고 시험대상자 1명에게는 시험약 중단을 초래한 AE(출혈성 설사)가 있었다.

・실험실적 검사 결과 등

혈액학 및 임상 화학 매개변수에서 모든 실험실검사치 이상은 CTCAE 1등급 또는 2등급이었으며 용량군 간 유의미한 용량 관련 경향은 없었다.

활력징후와 ECG 이상에 대한 용량군 간 임상적으로 유의한 차이는 없었다. 시험약이 시험대상자의 성장 및 발달 또는 성적 성숙에 미치는 유해한 영향은 없었다.

・면역원성

세쿠키누맙 치료군 환자의 어떤 표본에서도 항-약물 항체는 검출되지 않았다.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당사항 없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- CAIN457A Modeling Report :

소아 판상건선 환자에 대한 Population PK 및 노출-반응을 분석한 모델링 보고서이다. 해당 분석을 근거로 소아에서의 용법용량을 선정하였다.

・약동학 결과

CAIN457A2310 시험(52주) 및 CAIN457A2311 시험(24주)의 데이터에 대한 PK 분석 결과, 체중별 용량군의 예상 소아 최저 농도가 일반적으로 성인 농도 범위 안에 있는 것으로 확인되었다). 소아에서 성인 예측에 비해 농도 및 생체이용률이 약간 증가하는 경향이 있었다.

・노출-반응

노출-PASI 반응(%PASI 개선, %PASI75, %PASI90) 관계는 일반적으로 중등도 내지 중증의 건선을 가진 성인 및 중등도 내지 중증의 건선을 가진 소아에서 유사했지만, 소아에서 농도가 약간 높은 것이 특징이었고, PASI 점수 개선은 질병 중증도에 걸쳐 성인보다 소아 환자가 낮은 농도에서 노출-반응의 평형 (plateau)에 도달하는 것으로 나타난다.

저용량(150mg)보다 고용량(300mg) 치료법의 유익성을 나타냈던 성인 대상 시험과 대조적으로, 소아 대상 시험에서의 저용량 치료법의 유효성은 일반적으로 고용량 치료법의 유효성과 유사했다. 따라서 저용량 치료법은 대다수 소아 환자에게 적절한 유효성을 제공한다. 그러나 세쿠키누맙 노출 사분위수에 의한 노출-유효성 PASI90 반응은 세쿠키누맙 노출 범주의 최저 백분위 환자(25번째 미만)가 더 낮은 경향이 있었다.

중등도 소아 환자와 중증 소아 환자간 유사한 노출을 나타냈으며, 성인과 소아에서 질병 중증도별로 중등도 및 중증 노출-반응 관계의 유사성을 나타냈다. 전반적으로 중등도 및 중증 환자에서 성인 유효성을 중등도 내지 중증 환자에서 소아 유효성까지 외삽하는 것을 뒷받침한다.

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 소아 판산건선 대상 시험 A2310은 일차 평가변수인 12주차 PASI 75 반응과 IGA mod 2011 0 1 반응에서 두 세쿠키누맙 용량 모두 위약에 대해 우월성을 나타냈다($p < 0.0001$). 또한 12 주차 PASI 90 반응에 대해 두 용량 모두에서 세쿠키누맙이 위약에 대해 우월성을 나타냈다 ($p < 0.0001$)(핵심 이차 평가변수).
- 중등도의 건선과 중증 건선 모두를 지닌 환자를 포함하는 공개 소아 대상 A2311 시험에서 일차 평가변수(PASI 75 및 IGA 0/1) 및 이차 평가변수(PASI 90)에서 세쿠키누맙 고용량 및 저용량군 모두에 대해 과거 위약군의 결과보다 우월함을 입증했다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- A2310 및 A2311 임상시험에서 52주까지 관찰된 세쿠키누맙의 안전성 프로파일은 새롭거나 예상치 못한 실마리 정보는 보이지 않았다. 세쿠키누맙은 두 용량(저용량 및 고용량) 모두에서 내약성이 양호하였으며 안전성 프로파일은 두 용량군 전반에서 유사하였다.

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 중증의 소아 판상건선 및 중등증에서 중증의 소아 판상건선을 대상으로 2건의 3상 임상시험을 수행하였음. 용법용량은 체중별로 세 군으로 나누었으며 25kg 미만군을 제외하고 저용량과 고용량을 투

여하여 연구하였다.

< 25 kg : 75 mg(단일 용량)

≥25kg, < 50kg : 75 mg(저용량) 또는 150 mg(고용량)

≥ 50 kg : 150 mg(저용량) 또는 300 mg(고용량)

- 두 임상시험에서 일차평가변수는 12주차에 PASI 75반응 및 IGA mod 2011 0 또는 1 반응이었으며, 중증의 소아 판상건선 환자를 대상으로 한 A2310 임상시험은 세쿠키누맙의 고용량 및 저용량군 모두에서 위약 대비 통계적으로 유의한 유효성의 우월성을 나타냈으며 에타너셉트보다 높은 효과를 보였다. 중등증에서 중증의 소아 판상건선 환자를 대상으로 한 A2311 임상시험에서는 과거 자료의 위약군의 결과와 비교하였을때 세쿠키누맙의 고용량 및 저용량군 모두에서 통계적으로 유의하게 높게 나타났다.
- A2310 및 A2311 임상시험에서 세쿠키누맙은 저용량 및 고용량 모두에서 내약성이 양호하였으며 안전성 프로파일은 두 용량군 전반에서 유사하였다.
- 약동학 분석 결과 일반적으로 체중별 용량군의 예상 소아 최저 농도가 성인 농도 범위 안에 있는 것으로 확인되었으나, 성인에서의 결과로 예측한 것에 비해 농도가 약간 증가하는 경향이 있었고 소아 환자의 생체내이용률이 약간 높았다.
- 위의 결과에 따라 소아에서 최종 용법용량은 50kg 미만 소아 환자에서는 75mg, 50kg 이상 소아 환자에서는 150mg이 타당한 것으로 판단된다. 다만 노출 분석 및 하위군 분석, 장기간 결과를 참고 시 50kg 이상군에서 300mg 증량시 일부 임상적 유익이 있을 수 있는 것으로 사료되어, 50kg 이상의 경우 150mg을 투여하되 임상반응에 따라 300mg 유지용량으로 증량할 수 있도록 신청한 용법용량은 타당한 것으로 판단된다.

2. 소아 특발성 관절염(JIA)
부착부염 관련 관절염(ERA), 소아 건선성 관절염(JPsA)

6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

- **세쿠키누맙의 JIA에서의 약동학**

JIA(ERA 및 JPsA)에서 제안된 투여 요법을 지원하기 위해 모집단 PK 분석을 수행했다[PopPK-JIA]. F2304에서의 세쿠키누맙 혈청 최저 농도는 동일한 용법용량을 투여한 동일한 체중의 소아 건선 환자에서 관찰된 농도와 유사했다.

연구 F2304의 PK 데이터에 대한 분석은 용량을 기반으로 한 세쿠키누맙의 용법 용량이 두 체중 군(<50kg와 >50kg)에 걸쳐 유사한 노출을 보였다. 또한 노출은 두 개의 JIA 범주 ERA와 JPsA에서도 유사했다.

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

• **임상시험성적자료 : 총 1건 (3상 1건)**

단계	시험번호	시험목적	디자인	대상환자	투여용량/투여기간	결과
소아 판상 건선						
3상	F2304	활동 JPsA 및 ERA가 있는 2세 이상~18세 미만의 소아 환자에서 세쿠키누맙 치료의 유효성 및 안전성을 입증하기 위함	무작위 배정, 이중눈가림, 위약 대조, 다기관	ERA 또는 JPsA로 진단된 2세에서 18세 미만의 소아 환자 86명 (ERA 52명, JPsA 34명)	50kg 미만의 환자는 75mg, 50kg 초과하는 환자는 150mg를 제0, 1, 2, 3, 4주차 및 이후 4주마다 피하투여한다. - 치료기간1(TP1) : 12주간의 공개 세쿠키누맙 투여 - 치료기간2(TP2) : TP1의 대상자중 ACR30 반응자를 대상으로 위약과 세쿠키누맙군으로 1:1 무작위배정(최대 100주까지 투여) - 치료기간3(TP3) : TP2에서 발적(Flare)를 나타낸 위약군이나, 100주까지 마친 대상자에게 세쿠키누맙 지속 투여	**유효성** 1차 평가변수 - TP2에서 질병 발적까지의 기간은 위약과 비교시 세쿠키누맙군에서 유의하게 연장되었다. - TP2에서 발적 위험은 위약군 대비 세쿠키누맙군에서 72% 감소했다. (HR=0.28, 95% CI: 0.13−0.63, p<0.001) 2차 평가변수 - TP1에서 12주동안 세쿠키누맙을 투여받은 환자의 90.4%에서 ACR30을 달성하였다(ERA 86.3%, JPsA 96.9%). **약동학** 혈청 내 세쿠키누맙의 노출은 50kg미만군과 50kg초과군간 유사하였다. **안전성** 해당 대상군에서 세쿠키누맙의 안전성 프로파일은 새롭거나 예상치 못한 안전성 정보를 나타내지 않았으며 기존의 안전성 정보와 유사하였다.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

6.5.2.1. F2304 임상시험

• 시험명

[F2304] 건선의 소아 특발성 관절염 아형과 부착부염 연관 관절염에서 세쿠키누맙 치료의 유효성과 안전성을 조사하기 위한 3개의 부분으로 구성된 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험

• 시험목적

일차 목적

치료기간 2(TP2)에서 발적 시간까지 시간이 위약군 대비 부착부염 관련 관절염(ERA) 및 JPsA(소아 건선성 관절염)에 대해 세쿠키누맙에서 더 길었음을 입증하기 위함.

이차 목적

1. 모든 대상자에 대한 세쿠키누맙 치료의 효과와 12주까지(TP1의 종료 시점) 각 소아 특발성 관절염

(JIA)에 대해 다음과 관련하여 평가하기 위함.
- JIA ACR 30/50/70/90/100
- 비활성 질환 상태
- JIA ACR 핵심 구성요소
- JADAS 점수
- 전체 부착부염 수
- 전체 가락염의 수 기간

2. 다음과 관련하여 TP2 동안 그리고 종료 시점에 모든 대상자 및 각 JIA 범주에 대한 세쿠키누맙 치료의 금단 효과를 평가하기 위함.
- JIA ACR 30/50/70/90/100
- 비활성 질환 상태 기간

3. 세쿠키누맙의 약동학(PK) 평가

4. 세쿠키누맙의 안전성 및 면역원성 평가

• 대상질환 및 시험대상자 수

<임상시험 대상자>

2세에서 18세 미만의 소아로 JIA 범주(JPsA 및 ERA)로 진단받았으며, 생물학적 치료 경험이 없었고 현재 또는 이전의 NSAID 및 DMARD 요법에도 불구하고 활성 질환이 있는 환자

<주요 선정기준>

• 스크리닝 시점에 ≥ 2세 이상 및 <18세의 남성 및 여성.

• 스크리닝 최소 6개월 전에 발생한 ILAR(국제류마티스학회) 분류 기준에 따른 ERA 또는 수정된 ILAR 분류 기준에 따른 JPsA에서 확인된 진단

• 아래와 같이 정의된 활성 질환(ERA 또는 JPsA)
- 베이스라인에서 ≥ 3개 이상의 활성 관절
- 베이스라인에서 1개 이상의 활성 부착부염이 있거나 병력에 의해 문서화됨

• 1개 이상의 비스테로이드성 소염제에 대한 부적절한 반응 또는 불내성

• 1개 이상의 질병변형 항류마티스 약물에 대한 부적절한 반응 또는 불내성

<시험대상자 수>

TP1에 총 86명이 등록되었다.

TP2에 75명의 반응자(최소 JIA ACR30)가 등록되어 세쿠키누맙군(37명) 또는 위약군(38명)으로 1:1로 무작위 배정되었다.

• 시험내용

<투여방법 및 용량>

제0, 1, 2, 3, 4주에 피하투여하고 그 이후에는 매 4주마다 피하투여 한다.

・<50kg 미만 환자 : 75mg

・≥50kg 이상 환자 : 150 mg

<설계>

시험은 다음 3개의 부분으로 구성된다.
- 치료기간1(TP1) : 12주간의 공개 세쿠키누맙 투여
- 치료기간2(TP2) : 위약과 세쿠키누맙으로 1:1 배정(위약군은 질병악화(발적)시 TP3으로 가서 공개 세쿠키누맙 투여)
- 치료기간3(TP3) : 공개 세쿠키누맙 투여(최대 100주까지)
* TP2에서는 JPsA 및 ERA에 따라 층화배정함

<결과>

• 인구 통계학적 특성 및 베이스라인 특성

대상자의 평균 연령(TP1)은 13.1세였다. 대부분의 대상자는 남성(66.3%), 주로 백인(95.3%)였으며 평균 체중과 키는 각각 56.0kg 및 158.0cm였다. 평균 BMI는 약 21.7 kg/m2였다.

T캐1에서 52명의 대상자가 ERA(60.5%)이었고 34명의 대상자가 JPsA(39.5%) 였다. TP2에서 ERA는 44명, JPsA는 31명이었으며 예상대로 ERA 범주에서 남성의 비율이 더 높았다(ERA 남성 81.8%, JPsA 남성 48.4%)

군 간 질환의 특성은 유사하였다. 65%의 대상자가 메토트렉세이트를 사용하였으며 군간에 유사하게 분포하였다.

• 약동학 결과

75mg을 투여받은 50kg 미만군과 150mg을 투여받은 50kg 이상군은 전반적으로 유사한 노출을 나타냈다. 12주 이후 위약을 투여받은 대상자들은 104주까지 혈청 농도가 감소하여 52주부터는 정량한계 이하였다. 위약군이다가 다시 세쿠키누맙 투여를 시작한 경우 104주에 항정상태 농도는 지속 투여를 받은 대상자와 유사하였다.

• 유효성 결과

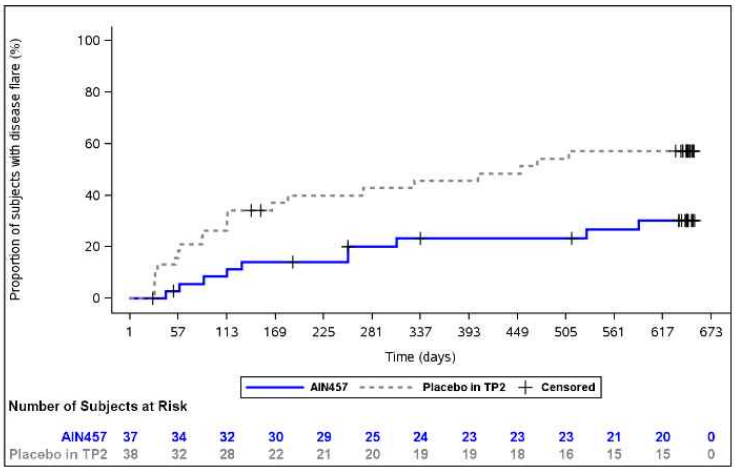
일차 평가변수

TP2에서 총 31명의 대상자가 발적(flare)을 경험하였다(세쿠키누맙군 10명, 위약군 21명). 발적까지의 시간은 세쿠키누맙군에서 위약군보다 유의하게 연장하여 1차 평가변수를 충족하였다(hazard ratio of flare event, HR =0.28, 95% CI: 0.13 to 0.63, p-value <0.001).

- TP2에서 위약으로 무작위 배정된 환자 대비 세쿠키누맙으로 무작위 배정된 환자에서 질병의 발적 위험이 72% 감소했다.

- 12개월 시점에서 발적율은 세쿠키누맙 군에서 76.7% (95% CI: 58.7, 87.6)이었고 위약 군에서 54.3% (95% CI: 37.1, 68.7)이었다.

Figure 11-1 Kaplan-Meier estimates of the time to disease flare – TP2 (FAS2)



민감도 및 하위군 분석

・ERA 및 JPsA :

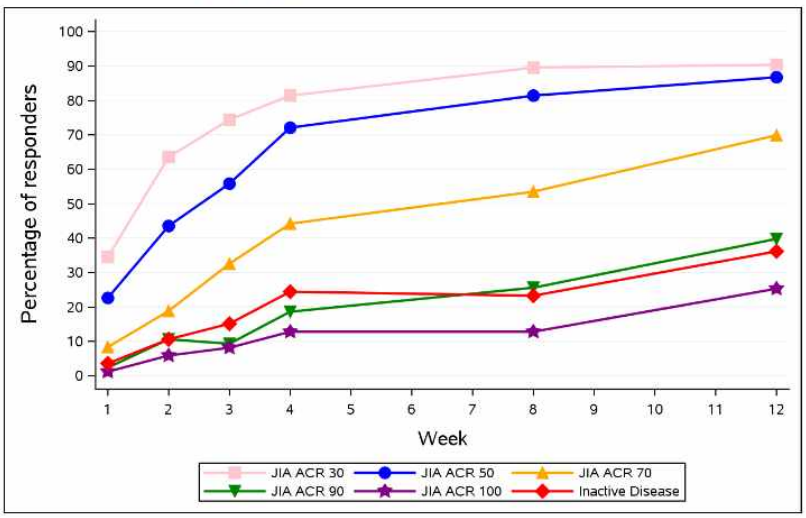
- ERA에서는 발적 위험이 55% 감소하였다.
  (HR of flare event= 0.45, 95% CI: 0.16 to 1.28, p=0.075)
- JPsA에서는 85%의 위험 감소를 나타냈다.
  (HR of flare events 0.15, 95% CI: 0.04 to 0.57, p<0.001)

이차 평가변수

TP1

・TP1(12주까지)에서의 JIA ACR 30/50/70/90/100 반응률은 아래와 같았다.

Figure 11-3 JIA ACR 30/50/70/90/100 response and inactive disease – Treatment period 1 (FAS1)



・ERA 및 JPsA에서 JIA ACR 30/50/70/90/100 반응률 결과: JIA 범주별 ACR 반응률 결과는 유사하였다.

・TP1에서(12주까지) JIA ACR 핵심 구성요소 변화: 12주에 physician global assessment of disease activity은 77.4%(83명 대상), parent/subject global assessment of overall well-being은 53.1%(81명 대상)

의 베이스라인 대비 개선을 확인할 수 있었음.

- JADAS score 변화(TP1, 12주까지): 12주까지 수치가 감소하는 것을 확인하였음.
- 총 부착부염의 수: 12주차에 평균(SD) 총 부착부염 수의 개선은 모든 대상자의 경우 -1.8 (2.31), ERA의 경우 - 2.2 (1.87), JPsA의 경우 -1.2 (2.83) 였다.
- 총 가락염의 수 : 베이스라인에서 평균 (SD) 총 가락염의 수는 모든 대상자에 대해 1.0 (2.15), ERA에 대해 0.4 (1.44), JPsA의 경우 1.8 (2.69)였다. 12주차에 평균(SD) 총 가락염의 수의 개선은 모든 대상자의 경우 -0.8 (1.83), ERA의 경우 -0.2 (0.79), JPsA의 경우 -1.5 (2.53) 였다.

TP2

- TP2에서 JIA ACR 30/50/70/90/100 반응률(위약과 비교): TP2에서 JIA ACR반응률은 위약군보다 세쿠키누맙군에서 일관되게 높게 나타났다.

- 안전성 결과

- 노출

전체 치료기간 동안 연구 치료에 대한 전체 평균(±SD) 노출 기간은 601.0 ± 232.67일이었고, 총 환자 시간은 141.5PY였다.

표 1-3 연구 치료에 노출 기간 – 전체 치료 기간 (안전성 세트)

노출 기간	AIN457* N=48	TP2의 위약 N=38	전체 N=86
노출 (일)			
평균	542.7	674.5	601.0
SD	269.72	148.33	232.67
중앙 값	728.5	729.5	729.0
최소 – 최대	56-803	197-788	56-803
환자 년	71.3	70.2	141.5

*세쿠키누맙 군의 평균 노출 시간이 짧은 것은 TP1+Tp2, TP1+TP2+TP3의 노출 시간 외에 TP1에만 있었던 환자(12주)의 짧은 노출시간을 포함하여 영향을 받음.

- 이상사례

AE는 전체 치료기간 동안 79명(91.9%)의 환자에서 보고되었다. 가장 흔히 발생한 3개의 SOC는 감염 및 기생충 감염(79.1%), 위장관 장애(52.3%) 및 근골격계 및 결합 조직 장애(37.2%)였다. 감염 및 기생충 감염의 AE는 주로 비인두염, 상기도 감염 및 인두염의 사건에 의하였으며, 위장 장애 SOC에서 가장 빈번한 AE는 설사, 메스꺼움 및 구토였다. 근골격계 및 결합조직 장애 SOC에서 가장 빈번하게 보고된 AE는 관절통이었다. 보고된 모든 AE는 심각도가 경증 또는 중등증이었다.

표 2-1 주요 기관계 분류 별 치료로 인한 AEs에 대한 절대적 및 상대적 빈도 – 전체 치료 기간 (안전성 세트)

주요 기관계 분류	AIN457 N=48 n (%)	TP2의 위약 N=38 n (%)	전체 N=86 n (%)
-모든 주요 기관계 분류	44 (91.7)	35 (92.1)	79 (91.9)
감염 및 기생충 감염	38 (79.2)	30 (78.9)	68 (79.1)
위장 장애	24 (50.0)	21 (55.3)	45 (52.3)
근골격 및 결합 조직 장애	17 (35.4)	15 (39.5)	32 (37.2)
호흡기, 흉부 및 종격동 장애	16 (33.3)	9 (23.7)	25 (29.1)
피부 및 피하 조직 장애	14 (29.2)	16 (42.1)	30 (34.9)
조사	11 (22.9)	10 (26.3)	21 (24.4)
일반 장애 및 투여 부위 상태	10 (20.8)	12 (31.6)	22 (25.6)
부상, 중독 및 절차상의 합병증	10 (20.8)	15 (39.5)	25 (29.1)
신경계 장애	6 (12.5)	9 (23.7)	15 (17.4)
양성, 악성 및 상세불명의 신생물(낭종 및 용종 포함)	5 (10.4)	0	5 (5.8)
귀 및 미로 장애	4 (8.3)	3 (7.9)	7 (8.1)
안구 장애	4 (8.3)	2 (5.3)	6 (7.0)
신장 및 비뇨기 장애	4 (8.3)	0	4 (4.7)
혈액 및 림프계 장애	3 (6.3)	7 (18.4)	10 (11.6)
심장 장애	2 (4.2)	0	2 (2.3)
면역 체계 장애	2 (4.2)	0	2 (2.3)
대사 및 영양 장애	2 (4.2)	3 (7.9)	5 (5.8)
정신 장애	2 (4.2)	4 (10.5)	6 (7.0)
생식 기관 및 유방 장애	2 (4.2)	4 (10.5)	6 (7.0)
선천성, 가족성 및 유전적 장애	1 (2.1)	1 (2.6)	2 (2.3)
간담도 장애	1 (2.1)	1 (2.6)	2 (2.3)
사회적 상황	1 (2.1)	0	1 (1.2)
혈관 장애	1 (2.1)	1 (2.6)	2 (2.3)

・약물이상반응

치료와 관련된 것으로 판단된 AE는 32/86명의 환자(37.2%)에서 보고되었다. 이러한 AE는 감염 및 기생충 감염(12.8%, 주로 비인두염으로 인한 것), 위장 장애(8.1%, 주로 설사 및 아프타성 궤양으로 인한 것), 및 일반 장애 및 투여 부위 상태(8.1%, 주로 주사 부위 통증 및 주사 부위 가려움증으로 인함)이었다.

- TP1: 13명/86명(15.1%)에서 적어도 1건의 약물이상반응이 보고되었으며 위장장애 또는 투여부위 관련이었다(세쿠키누맙군 8/37명(21.6%), 위약군 1/38명(2.6%), 주로nasopharyngitis였음).
- TP2: 19명/75명(25.3%)에서 적어도 1건의 약물이상반응이 보고되었으며 세쿠키누맙군 13명/37명(35.1%), 위약군 6명/38명(15.8%)이었다. 가장 많이 보고된 것은 SOC에서 감염 및 기생충 감염 이었다.
- TP3: 32명중 7명(21.9%)에서 약물이상반응이 보고되었으며 장 흔히 발생한 SOC는 감염 및 기생충 감염, 실험실적검사, 근골격계 장애였다.

・이상사례의 중증도

AE의 대부분은 경증(40/86 환자, 46.5%) 또는 중등증(37/86 환자, 43.0%)였다. 심각한 AE는 낮은 빈도(2/86명의 환자, 2.3%)에서 발생했다. 중증 AE는 TP1에서 아프타성 궤양 1명(관련성이 있는 것으로 판단, 치료로 해결) 및 관절 삼출 1명(관련성이 없는 것으로 판단, 임상시험 철회함)이었다. TP2 군의 위약에서는 중증의 이상사례가 없었다.

・JIA와 소아 건선에서의 이상사례 비료(저용량군)

TEAE는 통합 소아 건선 연구(연구 A2310과 연구 A2311)에서 연구 F2304에서 56명의 환자(65.1%)와 세쿠키누맙 군에서 42명의 환자(51.2%)에서 보고되었다.

연구 F2304 및 통합 소아 건선 연구 모두에서 SOC 별 AE는 감염 및 기생충 감염에서 가장 일반적으로 보고되었으며 이 AE 패턴은 모든 체중 범주에서 관찰되었으며, 이후 위장 장애와 피부 및 일반장애(체중 범주 25 - < 50 kg 및 ≥ 50 kg)가 따랐다. JIA 모집단에 대해 예상한 바와 같이 근골격 장애 SOC의 AE는 F2304에서 더 많은 수의 환자에서 보고되었다.

・중대한 이상사례

사망은 없었다. SAE는 전체 치료기간 동안 11명의 환자(12.8%)에서 보고되었다. 감염 및 기생충 감염은 SAE에서 가장 흔하게 보고된 SOC(7명, 8.1%)였다. SAE는 JIA 범주 (ERA: 4명의 환자, JPsA: 7명의 환자) 모두에서 보고되었다.

- TP1 : 맹장염 1명, 편도선염 1명
- TP2 : SAE는 세쿠키누맙군에서 5명(크론병, 지방종, 복부손상, 모낭염, 모소낭)에서 보고되었다. 크론병은 약물과 관련이 있는 것으로 의심되었으며 이후 JIA 발적으로 영구중단되었다. 지방종, 복부손상은 중등증이었고 모낭염, 모소낭은 경증이었으며, 모두 관련이 없는 것으로 간주되었다.
- TP3 : SAE는 5명(폐렴, 식중독, 아데노이드 비대, 소아건선성 관절염 및 급성부비동염, 수술 후 상처 감염)에서 보고되었으며 소아 건선성 관절염의 SAE를 제외한 모든 SAE는 조사자에 의해 연구 치료와 관련이 없는 것으로 간주되었다.

・중단으로 이어진 이상사례

중단으로 이어진 이상사례는 전체 치료기간 동안 8/86명의 환자(9.3%)에서 보고되었다(ERA 3명, JPsA 5명).

- TP1 : 1명/86명
- TP2 : 세쿠키누맙군 2명/37명, 위약군 2명/38명
- TP3 : 3명/32명

・임상실험실 검사 결과

- 혈액학: 대부분 CTCAE 등급 1 또는 등급 2였으며, CTCAE 3등급의 이상사례는 세쿠키누맙 군에서 호중구 수 감소 2건이었다. 전체 치료기간 동안 관찰된 CTCAE 4등급 이상은 없었다.
- 임상화학: 대부분 CTCAE 1등급 또는 2등급이었다. 전체 치료 기간 동안의 CTCAE 3등급 이상은 모두 세쿠키누맙군에서 발생하였으며 다음과 같았다.
  ∨혈청 아스파르테이트 아미노전이효소 (> 5.0-20.0 x ULN)는 1명의 환자(1.2%)
  ∨혈청 알라닌 아미노전이효소 (> 5.0-20.0 x ULN)는 2명의 환자(2.3%)
- 간 효소: ALT > 3xULN의 증가가 8명의 환자(9.3%)에서 감지되었다. 세쿠키누맙의 2명의 환자(4.2%)에서 ALT >3xULN 증가가 확인되었고 세쿠키누맙의 4명(8.3%)의 환자에서 >5x ULN이 확인되었다.

・면역원성: 치료로 인한 ADA(즉, 베이스라인에서는 음성 및 치료 중 양성)가 있는 환자는 없었다. TP2 군 내 위약 군의 1명의 환자 (환자 F2304-4201005)는 베이스라인에서만 ADA가 있는 것으로 보고되었다. 베이스라인에서 ADA가 있는 환자 F2304-4201005는 연구 치료와 관련이 없는 것으로 간주된 326 일차에 두드러기의 면역원성 관련한 경증의 AE가 있는 것으로 보고되었다.
・하위군 안전성 분석: 연령 별(2~<6세, 6~<12세 및 12~<18세)과 체중 별 (<25kg, 25~<50kg, ≥50kg) 하위군 분석은 TP1에서 치료로 인한 AE의 발생률에 대해 수행되었고 이는 안전 문제를 나타내지 않았으며 저연령(2~<6세)와 저체중(<25kg) 군에서 발병률이 증가하지 않았다. 2세~<6세 군에는 3명의 환자가 있었고 <25kg 체중 군에는 6명의 환자가 있었다.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당사항 없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- CAIN457A/F 집단약동학 보고서

- 목적

・소아 특발성관절염(JIA)과 소아 판상건선 환자 간 약물 농도를 비교
・소아 특발성관절염(JIA)에서 세쿠키누맙의 약동학 분석
・소아 특발성관절염(JIA)에서 세쿠키누맙을 투여시 예상 노출 농도를 성인 강직성척추염 및 판상건선 환자와 비교

- 방법

임상시험 F2304의 소아특발성관절염(JIA) 환자를 체중에 따라 4그룹으로 나누어 4주 및 항정상태(24주, 52주, 104주)의 세쿠키누맙 농도를 동일 용법용량을 투여한 소아 판상건선 환자의 결과(임상시험 A2310, 2311)와 비교함.

- 결과

・소아 특발성관절염(JIA) 환자에서의 세쿠키누맙 농도는 ERA, JPsA간 유사하였으며 소아 판상건선 환자에서의 결과와 유사하였다.
・업데이트된 집단 약동학 분석 모델은 기존 F2304 프로토콜 개발시보다 저체중의 소아 환자(<15kg) 높은 노출을 예측하였으나, 높은 노출도 세쿠키누맙 300mg q4w투여받은 저용량군 성인에서의 예상 농도 내였다.
・소아 환자군(소아 판산건선 및 JIA)에서 세쿠키누맙 농도는 성인보다 약간 높은 경향을 나타냈으며, 성인과 비교하여 소아에서 생체이용률이 높았다.
・전반적으로 JIA에서 선택된 용량용법(75 mg s.c.< 50 kg; 150 mg s.c. ≥ 50 kg)은 유효성과 안전성 측면에서 성인에서 알려진 적절한 노출을 나타냈다.

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- F2304임상시험에서 TP1 기간동안 전체 83명 중 75명(90.4%)에서 JIA ACR 30반응을 나타냈고 이 환자들은 TP2로 진행하여 위약군과 세쿠키누맙군으로 무작위배정되었다. 일차 평가변수인 TP2에서의 질병 발적(flare)까지의 기간은 위약군보다 세쿠키누맙군에서 통계적으로 유의하게 연장되었으며, 발적 위험도 위약군 대비 세쿠키누맙군에서 72% 감소하였다.
- TP1 결과 모든 JIA ACR 반응 및 기타 평가변수에서 ERA 및 JPsA를 포함한 전체군에서 12주차까지 개선되었다.

JIA ACR 30: 90.4% (75/83),
JIA ACR 50: 86.7% (72/83)
JIA ACR 70: 69.9% (58/83)
JIA ACR 90: 39.8% (33/83)
JIA ACR 100: 25.3% (21/83)
비 활성 질환 상태 36.1% 대상자 (30/83)

- TP2에서 JIA ACR 반응은 위약군 대비 세쿠키누맙군에서 높게 유지되었다.

- JIA ACR 30: 89.2% vs. 64.9%,
- JIA ACR 50: 78.4% vs. 62.2%,
- JIA ACR 70: 67.6% vs. 43.2%,
- JIA ACR 90: 51.4% vs. 40.5%,
- JIA ACR 100: 43.2% vs. 37.8%
- 비활성 질병 상태의 경우 (세쿠키누맙 47.2% vs. 위약 37.8)

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- F2304임상시험에서 세쿠키누맙의 안전성 프로필은 알려진 세쿠키누맙의 안전성 프로필과 일치했으며 새로운 또는 예상치 못한 신호는 없었다.
- 전반적으로, 86명 중 79명(91.9%)이 전체 치료 기간 치료로 인한 AE의 발생을 보고했고, 이는 감염 및 기생충 감염(68/86명, 79.1%), 위장 장애(45/86명, 52.3%) 및 근 골격 및 결합 조직 장애(32/86명, 37.2%)이 AE에 대해 가장 흔하게 영향을 받은 SOC로 보고되었다. 전체 치료 군에서 PT에 의해 가장 흔히 보고된 AE(15% 이상의 대상자에서)는 비인두염(27/86명, 31.4%), 설사(17/86명, 19.8%), 메스꺼움(19/86명, 22.1%), 상기도 감염(19/86, 22.1%) 및 기침(13/86명, 15.1%) 이었다.
- SAE는 86명 중 11명(12.8%)에서 나타났으며 감염 및 기생충 감염은 SAE에 대해 가장 일반적으로 영향을 받은 SOC로 보고되었다(7/86명의 대상, 8.1%).
- 전체 치료 기간 동안 두 치료 군에서 대부분 경증(40/86명, 46.5%) 및 중등증(37/87명, 43.0%)의 치료로 인한 AE가 보고되었다. 중증의 AE는 2명의 대상자(2/86명, 2.3%)에서 보고되었다. 보고된 중증의 AE는 TP1에서 1명의 대상자에서 관절의 삼출 및 다른 대상자에서 발생한 아프타성 궤양이었다.

- 세쿠키누맙군 대상자 샘플에서 치료로 인한 항약물 항체(ADA)가 검출되지 않았다. 한 대상자는 베이스라인에서만 ADA 양성을 보였고 치료 중에는 음성이었다.

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- JIA 범주(JPsA 및 ERA)로 진단받았으며, 생물학적 치료 경험이 없었고 현재 또는 이전의 NSAID 및 DMARD 요법에도 불구하고 활성 질환이 있는 소아 환자를 대상으로 한 F2304 임상시험에서, 세쿠키누맙의 체중 기반 75mg 또는 150mg의 피하투여는 위약대비 질병 발적(flare)의 위험을 감소시켰으며, JIA ACR 반응의 위약대비 개선을 나타냈다.
- F2304 임상시험에서 세쿠키누맙의 안전성 프로파일은 세쿠키누맙의 알려진 안전성 프로필과 일치했으며 새로운 또는 예상치 못한 신호를 나타내지 않았다. 가장 빈번하게 관찰된 치료로 인한 AE는 위장 장애의 감염 및 감염 SOC 내에서 비인두염, 상기도 감염 및 인두염, 설사, 메스꺼움, 구토였으며 이는 알려진 세쿠키누맙 정보과 일치했다.
- 혈청 내 세쿠키누맙의 노출은 <50과 ≥50 kg인 두 개의 체중 범주에서 유사하였다.
- 2세 이상의 소아를 포함하도록 설계되었으나 2-6세 연령군에 실제로 포함된 환자는 3명(JPsA 명, ERA 1명)으로 해당 연령군에 대한 안전성 유효성 판단에 제한이 있었다.

3. 화농성 한선염(HS)

6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

- **세쿠키누맙의 화농성 한선염에서의 약동학**

세쿠키누맙 전신 노출은 체중에 영향을 받는다. 체중이 2배 증가하면 청소율이 거의 2배 증가하여 혈청 노출이 감소할 수 있음을 뜻한다(Bruin et al 2017). HS 환자는 PsO 환자보다 체중이 더 많이 나갈 것으로 예상되므로, HS에는 시판 용법보다 노출도가 더 높은 투여 용법이 필요할 수 있다.

제16, 24, 52주의 Cmin 농도는 Q2W군의 Cmin 농도가 Q4W군보다 약 2배 더 높은 것으로 나타났다. 그러나 HS 시험대상자에서 관찰된 혈청 노출은 세쿠키누맙에 대해 승인된 다른 피부과 적응증인 PsO보다 낮았으며, 이 적응증을 대상으로 시험된 다른 단클론항체에 대해서도 동일한 관찰사항이 확인되었다(Glatt et al 2021, Nader et al 2017).

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

- **화농성 한선염 임상시험성적자료 : 총 2건 (3상 2건)**

단계	시험번호	시험목적	디자인	대상환자	투여용량/투여기간	결과
화농성 한선염						
3상	M2301	16주 투여 후 화농성 한선염의 임상 반응(Hidradenitis Suppurativa Clinical Response, HiSCR) 측면에서 위약 대비 세쿠키누맙의 유효성을 입증	다기관, 이중 눈가림, 무작위 배정	18세 이상의 중증도 내지 중증의 화농성 한선염 환자 541명	제형 ・secukinumab 300mg ・placebo 투여기간 기간1 : 16주 기간2(모든군에 시험약 투여) : 36주 투여용량 ①AIN457 300 mg Q2W ②AIN457 300 mg Q4W ③위약(후에 시험약으로 전환)	**유효성** 제16주 HiSCR50 반응률은 세쿠키누맙 300mg Q2W, 세쿠키누맙 300mg Q4W, 위약에서 각각 45%, 41.8%, 33.7%였다. Q2W군은 위약군 대비 통계적으로 유의하였다(단측 p=0.0070). (Q4W군은 단측 p=0.0418). **안전성** 세쿠키누맙 Q2W 용법 및 Q4W 용법과 위약군 전반에 걸쳐 비슷한 것으로 확인되었고, 세쿠키누맙에 대해 잘 확립된 안전성 프로파일과 비교하여 새롭거나 예상하지 못한 안전성 실마리정보는 나타나지 않았다.
3상	M2302	16주 투여 후 화농성 한선염의 임상 반응(Hidradenitis Suppurativa Clinical Response, HiSCR) 측면에서 위약 대비 세쿠키누맙의 유효성을 입증	다기관, 이중 눈가림, 무작위 배정	18세 이상의 중증도 내지 중증의 화농성 한선염 환자 543명	제형 ・secukinumab 300mg ・placebo 투여기간 기간1 : 16주 기간2(모든군에 시험약 투여) : 36주 투여용량 ①AIN457 300 mg Q2W ②AIN457 300 mg Q4W ③위약(후에 시험약으로 전환)	**유효성** 제16주 HiSCR50 반응률은 세쿠키누맙 300mg Q2W, 세쿠키누맙 300mg Q4W, 위약에서 각각 42.3%, 46.1%, 31.2%였다. Q2W군 단측 p=0.0149) 및 Q4W군(단측 p=0.0022)은 모두 위약군 대비 통계적으로 유의하였다. **안전성** 세쿠키누맙 Q2W 용법 및 Q4W 용법과 위약군 전반에 걸쳐 비슷한 것으로 확인되었고, 세쿠키누맙에 대해 잘 확립된 안전성 프로파일과 비교하여 새롭거나 예상하지 못한 안전성 실마리정보는 나타나지 않았다.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

6.5.2.1. M2301 임상시험

- 시험명

[M2301] 중등도 내지 중증의 화농성 한선염이 있는 성인 환자를 대상으로 2가지 피하 세쿠키누맙 투

여 용법의 단기(16주) 및 장기(최대 1년) 유효성, 안전성, 내약성을 평가하는 무작위 배정, 이중 눈가림, 다기관 임상시험(SUNSHINE)

• 시험목적

본 시험의 일차 목적은 16주 투여 후 화농성 한선염의 임상 반응(Hidradenitis Suppurativa Clinical Response, HiSCR) 측면에서 위약 대비 세쿠키누맙의 유효성을 입증하는 것이었다.

이차 목적은 16주 투여 후 다음의 측면에서 위약 대비 세쿠키누맙의 유효성을 입증하는 것이었다.

- 농양 및 염증성 결절(Abscesses and inflammatory nodules, AN) 수: AN 수의 베이스라인 대비 백분율 변화
- 화농성 한선염(hidradenitis suppurativa, HS) 급성악화를 경험한 시험대상자 비율
- HS 관련 피부 통증(숫자등급척도 30[Numerical rating scale 30, NRS30])에 대한 임상 반응을 보인 시험대상자 비율

• 대상질환 및 시험대상자 수

중등도 내지 중증 HS가 있으며 베이스라인 시 염증 병변이 ≥5개이고 누공이 <20개인 성인 남성 및 여성 시험대상자(≥ 만 18세)

<주요 선정제외 기준>

・주요 선정 기준:

• 일체의 평가를 실시하기 전 서면 시험대상자 동의서를 제출한 자.
• 만 18세 이상 남성 및 여성으로, 베이스라인 전 HS 진단을 받은 지 1년 이상 경과한 자.
• 다음으로 정의되는 중등도 내지 중증 HS가 있는 자.
  - 염증성 병변(즉, 농양 및/또는 염증성 결절[AN])수의 합이 최소 5개 이상임, 그리고
  - 최소 2곳 이상의 각기 다른 해부학적 부위에 염증성 병변이 있어야 함
• 시험약 투여 기간 동안 HS 병변이 있는 부위에 국소용 일반의약품 소독제를 매일 사용하는 데 동의한 자.

주요 제외 기준:

• 베이스라인 시 누공 수의 합이 20개 이상이거나, HS 평가에 지장을 줄 수 있는 기타 활동성 피부 질환 또는 병태가 있는 자.
• HS 이외의 활동성의 진행 중인 다른 염증성 질환으로 인해 금지되는 약물을 이용한 치료가 필요하거나 금지되는 치료를 사용하거나 사용할 계획이 있는 자.
• 이전에 세쿠키누맙이나 IL-17 A/F 또는 IL-17 수용체를 직접 표적으로 하는 다른 생물학적 제제에 노출된 자.
• 만성 또는 재발성 전신 감염 병력이 있거나 무작위 배정 전 지난 2주 동안 활동성 전신 감염(감기는 제외)이 있는 자.

<시험대상자 수>

・총 541명을 무작위배정함.

• 시험내용

<투여용량>

0, 1, 2, 3, 4주에 피하투여하고, 그 이후에는 매 2주 또는 4주마다 피하투여한다.

- 세쿠키누맙 300 mg Q2W
- 세쿠키누맙 300 mg Q4W

<설계>

- 이 시험은 중등도 내지 중증의 화농성 한선염 환자 541명을 대상으로 위약 대조 및 세쿠키누맙 300 mg의 2가지 투여 용법(2주마다 1회[Q2W] 및 4주마다 1회[Q4W])을 사용하여 실시하는 다기관, 이중 눈가림, 무작위 배정 시험이었다. 이 시험은 스크리닝(최대 4주), 투여 기간 1(16주), 투여 기간 2(36주)로 구성되었다. 시험을 조기에 중단한 시험대상자 또는 시험을 완료한 뒤 선택적 연장 시험을 지속할 수 없거나 지속할 의향이 없는 시험대상자는 투여 후 추적관찰 기간(8주)에 들어갔다
- 세쿠키누맙 300 mg Q2W, 세쿠키누맙 300 mg Q4W, 세쿠키누맙 Q2W 또는 Q4W의 위약에 1:1:0.5:0.5 비로 무작위 배정함.

<결과>

• 인구 통계학적 특성 및 베이스라인 특성

시험대상자의 56.2%가 여성이었고, 79.5%가 백인이었으며, 투여군 전반에서 일관성이 있었다. 등록된 시험대상자의 평균 BMI는 32.46 kg/m2였으며, 시험대상자의 54.7%가 체중이 ≥90 kg이었다. 시험대상자의 평균 연령은 만 36.1세였으며, 모집단의 대다수는 만 30~65세 사이였다. 세쿠키누맙 Q4W군의 경우 < 만 30세 시험대상자 비율이 세쿠키누맙 Q2W군 및 위약군에 비해 더 높아(각각 38.3%, 32.0%, 28.3%) 모집단 연령이 약간 더 낮았다. 시험대상자의 절반 이상(54.0%)이 현재 흡연자였다.

전반적으로, 화농성 한선염의 진단 후 평균 경과 기간은 7.1년으로 보고되었고, 증상 발현 후 평균 경과 기간은 13년으로 보고되었는데, 시험대상자의 61.4%가 베이스라인 시점에 Hurley 2단계였고 34.0%가 Hurley 3단계였다. Hurley 2단계 시험대상자의 비율은 위약군(67.2%)이 세쿠키누맙 Q2W군(57.5%) 및 세쿠키누맙 Q4W군(59.4%)에 비해 더 높았다.

시험대상자의 23.8%는 이전에 생물학적 요법에 노출되었으며(생물학적 제제 노출), 이 중 약 95%가 아달리무맙을 투여받았다. 전신 항생제의 이전 사용을 보고한 시험대상자는 82.3%였고 HS에 대한 외과적 중재를 시행한 시험대상자는 39.9%였다.

• 유효성 결과

- 일차 평가변수

- HiSCR50 반응: 제16주 HiSCR50 반응률은 세쿠키누맙 300 mg Q2W 투여 용법의 경우에만 위약 대비 통계적으로 유의하였고(45.0% 대 33.7%, 단측 p=0.0070), 세쿠키누맙 Q4W 투여 용법의 경우 그렇지 못하였다(41.8% 대 33.7%, 단측 p=0.0418).

민감도 분석:

제16주 HiSCR50 반응률을 제4주의 반응률과 비교하여 살펴보았을 때, Q4W(7.8% 포인트[41.8%-34.0%])에 비해 Q2W(13.6% 포인트[45.0%-31.4%])에서 반응률이 증가한 것으로 관찰되었다.

HiSCR50 측면에서의 유효성은 생물학적제제 미경험 또는 생물학적제제 노출, 항생제 병용, 베이스라

인 CRP/ESR 수치를 포함하여 평가된 대부분의 하위군 전반에 걸쳐 일관적이었다.

• 이차 평가변수

- AN 수: 세쿠키누맙 Q2W 투여 용법의 경우에 제16주 AN 수의 베이스라인 대비 감소가 위약에 비해 유의하게 더 컸으며(Q2W -46.8 대 위약 -24.3, 단측 p<0.0001), 세쿠키누맙 Q4W 투여 용법의 경우에는 그렇지 않았다(Q4W -42.4 대 위약 -24.3, 단측 p=0.0004).
- 급성 악화: 급성악화가 발생한 시험대상자의 비율은 두 세쿠키누맙 용법 모두 위약군에 비해 더 낮았다(Q2W 15.4% 및 Q4W 23.2% 대 위약 29.0%). 추정 오즈비는 세쿠키누맙 Q2W 용법만 임상적 관련성 및 통계적 유의성을 보였다(단측 p=0.0010).
- NRS30(피부 통증): 시험 M2301 및 M2302의 통합 자료에 근거했을 때, 세쿠키누맙 Q2W 투여 용법은 제16주 NRS30 반응 측면에서 위약보다 우월하였다(Q2W 36.6% 대 위약 23.0%, 단측 p=0.0003). 제16주 NRS30 반응률에 있어 세쿠키누맙 Q4W 용법은 위약 대비 수치적으로 더 높았으나(33.5% 대 23.0%), 치료 차이는 통계적 유의성에 도달하지 못하였다(단측 p=0.0044).

• 탐색적 평가변수

- 제52주까지의 HiSCR50 반응률, AN 수의 베이스라인 대비 백분율 변화, 급성악화를 경험한 시험대상자 비율 및 NRS30 반응률 : 모두 제52주까지 점진적으로 계속 증가했으며, 대부분의 시점에서 세쿠키누맙 Q2W 투여 용법의 치료 효과가 세쿠키누맙 Q4W 투여 용법에 비해 수치적으로 더 높았다.
- 제16주 HiSCR75/90/100 반응: 두 세쿠키누맙 용량 모두 위약보다 유리한 결과를 보였으며, 이미 제2주에 효과가 신속하게 발현되었고 제2주~제16주의 모든 시점에 세쿠키누맙 용법의 반응률이 위약 대비 더 높았다
- 제16주 AN25/50/75/90/100 및 AN 0/1/2 반응: 두 세쿠키누맙 용량 모두 위약보다 유리한 결과를 보였으며, 이미 제2주에 효과가 신속하게 발현되었고 제2주~제16주의 모든 시점에 세쿠키누맙 용법의 반응률이 위약 대비 더 높았다
- 시간 경과에 따른 염증성 결절, 농양 및 배액 누공수: 세쿠키누맙군에서 위약보다 감소를 나타냈으며 Q2W 용법은 배액 누공 수의 감소에 있어 더 양호한 유효성을 보였다.
- 제12주까지 mHSS: 제12주까지 mHSS의 베이스라인 대비 감소는 세쿠키누맙 투여 용법 모두에서 더 크게 관찰되었고(Q2W -21.4, Q4W -16.1, 위약 -9.7), 이러한 점수는 제16주까지 유지되었다(세쿠키누맙 Q2W -24.4, Q4W -20.6, 위약군 -9.4).
- 제16주 HS-PGA 반응: 두 세쿠키누맙 투여군의 반응률(Q2W 39.6% 및 Q4W 36.5%)이 위약(29.7%)보다 수치적으로 더 높은 것으로 나타났다. 세쿠키누맙 투여 시 관찰된 HS-PGA 반응은 제2주에 이미 위약(13.6%)에 비해 더 높았으며(Q2W 15.5%, Q4W 18.2%), 이는 제16주까지 점진적으로 증가하였다.
- 삶의 질 척도: 삶의 질 척도(DLQI, EQ-5D, PGI-s, PGI-c)와 관련된 탐색적 변수의 더 큰 개선이 시험약 투여 개시 후 초기에(제2주 또는 제4주) 관찰되었고 제52주까지 안정적으로 유지되었다.
- 염증 표지자 수치(hsCRP) 및 적혈구 침강 속도(Erythrocyte sedimentation rate, ESR): CRP 및 ESR을 포함한 염증 표지자의 치료 개선은 전신 염증 감소에 대한 증거를 제공한다.

6.5.2.2. M2302 임상시험

• 시험명

[M2302] 중등도 내지 중증의 화농성 한선염이 있는 성인 환자를 대상으로 2가지 피하 세쿠키누맙 투여 용법의 단기(16주) 및 장기(최대 1년) 유효성, 안전성, 내약성을 평가하는 무작위 배정, 이중 눈가림, 다기관 임상시험(SUNRISE)

• 시험목적

본 시험의 일차 목적은 16주 투여 후 화농성 한선염의 임상 반응(Hidradenitis Suppurativa Clinical Response, HiSCR) 측면에서 위약 대비 세쿠키누맙의 유효성을 입증하는 것이었다.

이차 목적은 16주 투여 후 다음의 측면에서 위약 대비 세쿠키누맙의 유효성을 입증하는 것이었다.

- 농양 및 염증성 결절(Abscesses and inflammatory nodules, AN) 수: AN 수의 베이스라인 대비 백분율 변화
- 화농성 한선염(hidradenitis suppurativa, HS) 급성악화를 경험한 시험대상자 비율
- HS 관련 피부 통증(숫자등급척도 30[Numerical rating scale 30, NRS30])에 대한 임상 반응을 보인 시험대상자 비율

• 대상질환 및 시험대상자 수

중등도 내지 중증 HS가 있으며 베이스라인 시 염증 병변이 ≥5개이고 누공이 <20개인 성인 남성 및 여성 시험대상자(≥ 만 18세)

<주요 선정제외 기준>

・주요 선정 기준:

• 일체의 평가를 실시하기 전 서면 시험대상자 동의서를 제출한 자.
• 만 18세 이상 남성 및 여성으로, 베이스라인 전 HS 진단을 받은 지 1년 이상 경과한 자.
• 다음으로 정의되는 중등도 내지 중증 HS가 있는 자.
 - 염증성 병변(즉, 농양 및/또는 염증성 결절[AN])수의 합이 최소 5개 이상임, 그리고
 - 최소 2곳 이상의 각기 다른 해부학적 부위에 염증성 병변이 있어야 함
• 시험약 투여 기간 동안 HS 병변이 있는 부위에 국소용 일반의약품 소독제를 매일 사용하는 데 동의한 자.

주요 제외 기준:

• 베이스라인 시 누공 수의 합이 20개 이상이거나, HS 평가에 지장을 줄 수 있는 기타 활동성 피부 질환 또는 병태가 있는 자.
• HS 이외의 활동성의 진행 중인 다른 염증성 질환으로 인해 금지되는 약물을 이용한 치료가 필요하거나 금지되는 치료를 사용하거나 사용할 계획이 있는 자.
• 이전에 세쿠키누맙이나 IL-17 A/F 또는 IL-17 수용체를 직접 표적으로 하는 다른 생물학적 제제에 노출된 자.
• 만성 또는 재발성 전신 감염 병력이 있거나 무작위 배정 전 지난 2주 동안 활동성 전신 감염(감기는 제외)이 있는 자.

<시험대상자 수>

・총 543명을 무작위 배정함.

• 시험내용

<투여용량>

0, 1, 2, 3, 4주에 피하투여하고, 그 이후에는 매 2주 또는 4주마다 피하투여한다.

- 세쿠키누맙 300 mg Q2W
- 세쿠키누맙 300 mg Q4W

<설계>

・이 시험은 중등도 내지 중증의 화농성 한선염 환자 541명을 대상으로 위약 대조 및 세쿠키누맙 300 mg의 2가지 투여 용법(2주마다 1회[Q2W] 및 4주마다 1회[Q4W])을 사용하여 실시하는 다기관, 이중 눈가림, 무작위 배정 시험이었다. 이 시험은 스크리닝(최대 4주), 투여 기간 1(16주), 투여 기간 2(36주)로 구성되었다. 시험을 조기에 중단한 시험대상자 또는 시험을 완료한 뒤 선택적 연장 시험을 지속할 수 없거나 지속할 의향이 없는 시험대상자는 투여 후 추적관찰 기간(8주)에 들어갔다

・세쿠키누맙 300 mg Q2W, 세쿠키누맙 300 mg Q4W, 세쿠키누맙 Q2W 또는 Q4W의 위약에 1:1:0.5:0.5 비로 무작위 배정함.

<결과>

• 인구 통계학적 특성 및 베이스라인 특성

시험대상자의 평균 BMI는 31.76 kg/m2였고 시험대상자의 50.8%가 체중이 ≥90 kg이었으며, ≥90 kg인 시험대상자는 Q2W군(52.2%)이 Q4W군(50.6%) 및 위약군(49.7%)에 비해 더 많았다. 시험대상자의 평균 연령은 만 36.3세였으며, 모집단의 대다수는 만 30~65세 사이였다. 세쿠키누맙 Q2W군(42.8%)의 경우 만 40~< 65세 시험대상자 비율이 세쿠키누맙 Q4W군(31.7%) 및 위약군(32.2%)에 비해 더 높아 모집단 연령이 상당히 더 높았다.

HS의 진단 후 평균 경과 기간은 7.4년으로 보고되었고(Q2W 7.04년, Q4W 8.42년 대 위약군 7년), 증상 발현 후 평균 경과 기간은 13.3년으로 보고되었다(Q2W 10.28년, Q4W 9.86년 대 위약군 9.53년). 종합적으로 시험대상자의 56.7%가 베이스라인 시점에 Hurley 2단계였고 40.5%가 Hurley 3단계였다.

세쿠키누맙 Q2W군은 세쿠키누맙 Q4W군 및 위약군에 비해 더 고령이고 더 중증인 모집단으로 구성되었다(Hurley 3단계 시험대상자 수가 더 많고, 농양 및 누공의 수가 더 많음).

무작위 배정된 시험대상자 중 23.2%가 이전에 전신 생물학적 요법을 받았으며(생물학적 제제 노출) 대분은 아달리무맙 이었다(무작위 배정 시험대상자의 21.4%). 전신 항생제의 이전 사용을 보고한 시험대상자는 83.6%였고 HS에 대한 외과적 중재를 시행한 시험대상자는 41.6%였다.

• 유효성 결과

・일차 평가변수

- HiSCR50 반응: 세쿠키누맙 300 mg Q2W군의 모집단은 CRP와 ESR로 평가한 염증 부담이 더 높고 현재 흡연자 수가 더 많은 보다 중증의 고령 모집단이기는 했으나, 제16주 HiSCR50 반응률은 세쿠키누맙 Q2W 용법이 위약에 비해 유의하게 더 높았다(Q2W 42.3% 대 위약 31.2%, 단측 p=0.0149). 또한 HiSCR50 반응률은 세쿠키누맙 300 mg Q4W 용법이 위약에 비해 유의하게 더 높았다(Q4W 46.1% 대 위약 31.2%, 단측 p=0.0022).
- 민감도 분석: HiSCR50 측면에서의 유효성은 생물학적제제 미경험 또는 생물학적제제 노출, 항생제 병

용, 베이스라인 CRP/ESR 수치를 포함하여 평가된 대부분의 하위군 전반에 걸쳐 일관적이었다.

• 이차 평가변수

- AN 수: 세쿠키누맙 Q2W 투여 용법의 경우에 제16주 AN 수의 베이스라인 대비 감소가 위약에 비해 유의하게 더 컸으며(Q2W -39.3 대 위약 -22.4, 단측 p=0.0051), 세쿠키누맙 Q4W 투여 용법의 경우에도 유의하게 더 컸다(Q4W -45.5 대 위약 -22.4, 단측 p=0.0001).
- 급성 악화: 급성악화가 발생한 시험대상자의 비율은 두 세쿠키누맙 용법 모두 위약군에 비해 더 낮았다(Q2W 20.1% 및 Q4W 15.6% 대 위약 27.0%). 추정 오즈비는 세쿠키누맙 Q4W 용법만 통계적 유의성을 보였다(단측 p=0.0049).
- NRS30(피부 통증): 시험 M2301 및 M2302의 통합 자료에 근거했을 때, 세쿠키누맙 Q2W 투여 용법은 제16주 NRS30 반응 측면에서 위약보다 우월하였다(Q2W 36.6% 대 위약 23.0%, 단측 p=0.0003). 제16주 NRS30 반응률에 있어 세쿠키누맙 Q4W 용법은 위약 대비 수치적으로 더 높았으나(33.5% 대 23.0%), 치료 차이는 통계적 유의성에 도달하지 못하였다(단측 p=0.0044).

• 탐색적 평가변수

- 제52주까지의 HiSCR50 반응률, AN 수의 베이스라인 대비 백분율 변화, 급성악화를 경험한 시험대상자 비율 및 NRS30 반응률 : 마감일(2021년 9월 23일) 시점에 제52주 방문에 도달한 약 60%의 모집단으로부터 입수된 장기 자료에서 대부분의 평가변수(HiSCR50 반응, AN 수, 급성악화 및 NRS30[피부 통증])에 대한 반응률이 제52주까지 계속 점진적으로 증가하였으며 대부분의 평가변수에서 세쿠키누맙 Q2W 투여 용법의 치료 효과가 세쿠키누맙 Q4W 용법에 비해 수치적으로 더 높은 것으로 나타났다.
- 제16주 HiSCR75/90/100 반응: 두 세쿠키누맙 용량 모두 위약보다 유리한 결과를 보였으며, 이미 제2주에 효과가 신속하게 발현되었고 제2주~제16주의 모든 시점에 세쿠키누맙 용법의 반응률이 위약 대비 더 높았다.
- 제16주 AN25/50/75/90/100 및 AN 0/1/2 반응: 두 세쿠키누맙 용량 모두 위약보다 유리한 결과를 보였으며, 이미 제2주에 효과가 신속하게 발현되었고 제2주~제16주의 모든 시점에 세쿠키누맙 용법의 반응률이 위약 대비 더 높았다.
- 시간 경과에 따른 염증성 결절, 농양 및 배액 누공수: 세쿠키누맙군에서 위약보다 감소를 나타냈으며 Q2W 용법은 배액 누공 수의 감소에 있어 더 양호한 유효성을 보였다.
- 제12주까지 mHSS: 제12주까지 mHSS의 베이스라인 대비 감소는 세쿠키누맙 투여 용법 모두에서 더 크게 관찰되었고(Q2W -24.4, Q4W -22.1, 위약 -10.9), 이러한 점수는 제16주까지 유지되었다.
- 제16주 HS-PGA 반응: 두 세쿠키누맙 투여군의 반응률(Q2W 37.3% 및 Q4W 38.1%)이 위약(29.8%)보다 수치적으로 더 높은 것으로 나타났다. 세쿠키누맙 투여 시 관찰된 HS-PGA 반응은 제2주에 이미 위약(12%)에 비해 더 높았으며(Q2W 15.5%, Q4W 19.3%), 이는 제16주까지 점진적으로 증가하였다.
- 삶의 질 척도: 삶의 질 척도(DLQI, EQ-5D, PGI-s, PGI-c)와 관련된 탐색적 변수의 더 큰 개선이 시험약 투여 개시 후 초기에(제2주 또는 제4주) 관찰되었고 제52주까지 안정적으로 유지되었다.
- 염증 표지자 수치(hsCRP) 및 적혈구 침강 속도(Erythrocyte sedimentation rate, ESR): CRP 및 ESR을 포함한 염증 표지자의 치료 개선은 전신 염증 감소에 대한 증거를 제공한다.

• 안전성 결과

<노출>

세쿠키누맙 300 mg Q2W군의 경우 208.4 시험대상자-년, 일체의 세쿠키누맙 300 Q4W군의 경우 208.3 시험대상자-년의 누적 노출에 기반하였다.

<안전성 결과>

- 투여기간 1(16주)

• 이상사례

투여 기간 1 동안, 세쿠키누맙 Q2W군(67.4%)의 AE 발생률은 세쿠키누맙 Q4W군(65.6%) 및 위약군(66.7%)과 유사하였다.

감염 및 기생충 감염은 가장 흔히 보고된 SOC로, AE 빈도는 세쿠키누맙 Q2W군(32.6%)과 세쿠키누맙 Q4W군 및 위약군(각각 28.3% 및 29.4%) 이었고, 비인두염이 가장 흔히 보고되었다. 가장 빈번하게 보고된 투여 후 발생 AE는 세쿠키누맙군과 위약 간에 유사하였으며, 여기에는 두통(Q2W 9.4%, Q4W 11.1% 대 위약 7.8%), 비인두염(Q2W 11.0%, Q4W 8.9% 대 위약 7.2%), 설사(Q2W 2.8%, Q4W 7.2% 대 위약 5.0%)가 포함되었다.

• SAE

투여 기간 1 동안 사망은 보고되지 않았다. 비치명적 SAE의 경우 일체의 세쿠키누맙군 각각에서 3명(1.7%)이 보고되었고 이에 비해 위약군에서는 6명(3.3%)이 보고되었다.

• 투여 중단을 초래한 AE

세쿠키누맙 Q2W군에서 5명(2.8%), 세쿠키누맙 Q4W군에서 1명(0.6%)이 보고되었고, 이에 비해 위약군에서는 1명(0.6%)이 보고되었다.

• 실험실적 검사

투여 기간 1 동안 실험실 검사수치 이상 및 활력징후는 대부분 1등급 및 2등급이었으며, 3등급 사례는 거의 없었다. 세쿠키누맙군에서 투여 기간 1 동안 4등급 사례는 발생하지 않았다.

- 전체 시험기간

• 이상사례

전체 시험 기간 동안 AE 발생률은 일체의 세쿠키누맙 Q2W군과 일체의 세쿠키누맙 Q4W군 간에 유사하였다(각각 78.2% 및 81.6%). 가장 흔히 보고된 AE 및 SOC와 그 발생률 역시 투여 기간 1과 일관되었다.

• SAE

전체 시험 기간 동안, 사망은 보고되지 않았다. 비치명적 SAE(일체의 Q2W 6.4%, 일체의 Q4W 6.7%) 였다.

• 투여 중단을 초래한 AE

시험약 투여 중단을 초래한 AE(일체의 Q2W 4.5%, 일체의 Q4W 3.0%)도 투여 기간 1과 일관되게 낮은 수준으로 유지되었다.

• 실험실적 검사

전체 시험 기간 동안 실험실 검사수치 이상 및 활력징후 변화는 대부분 1등급 및 2등급이었다. 3등급 및 4등급 이상은 드물었으며 세쿠키누맙과 위약 간에 임상적으로 유의미한 차이를 보이지 않았다.

<면역원성>
투여 후 발생 ADA 발생률은 1% 미만이었다.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당사항 없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- **집단 약동학 분석 결과**

집단 PK 분석은 중등도 내지 중증 판상형 PsO를 대상으로 수행된 여러 건의 시험과 2건의 핵심 HS 시험(M2301 및 M2302)으로 이루어진 통합 데이터세트로 실시되었다. 이 분석 결과 HS 시험대상자에서 관찰된 농도가 PsO 시험대상자에 비해 더 낮은 것으로 나타났다.

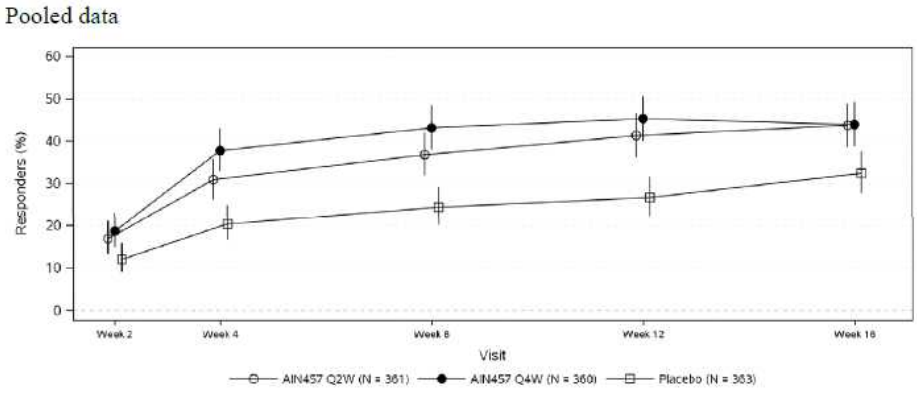
최종 반감기는 전체 HS 모집단에 대한 집단 PK 분석 결과 23일로 추정되었으며, 개인간 변동성은 41%였다.

HS 시험대상자는 PsO 시험대상자에 비해 노출이 더 낮고 청소율이 더 높으며, 질병이 중증인 데다가 높은 베이스라인 hsCRP까지 동반한 HS 시험대상자의 경우 질병이 중등도인 HS 시험대상자보다 이러한 특징이 훨씬 더 두드러졌다.

- **M2301 및 M2302 통합 분석 결과**

시험 M2301 및 M2302의 통합 데이터세트를 사용하여 분석하였다.

두 임상시험에서 세쿠키누맙의 두 가지 투여 용법은 일차 평가변수인 제16주 HiSCR50에서 위약보다 높은 반응률을 나타났다.



6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- M2301, M2302 임상시험에서 세쿠키누맙 300 mg Q2W 용법은 HiSCR50 반응을 달성한 환자 비율을 통해 확인되는 바와 같이, 제16주에 위약 대비 통계적으로 유의한 개선을 입증하였다. 모든 HS 병변 및 질병 재발 역시 위약에 비해 수치적으로 감소한 것으로 관찰되었다. 실제로 세쿠키누맙 300 mg Q2W 용법은 제16주 및 제52주에 QoL PRO 및 염증 표지자로 평가했을 때 AN 수와 가장 성가신 HS 증상인 피부 통증(NRS30 반응을 보인 시험대상자 비율로 나타남)의 유의한 개선 및 유의하게 더 적은 급성악화를 일관적으로 보였으며, 이에 따라 환자의 삶의 질을 개선시키는 결과를 나타냈다.
- 세쿠키누맙 300 mg Q4W 용법은 제16주에 HiSCR50 반응, AN 수, NRS30(피부 통증), 16주 동안 급성악화에 있어 위약과 비교해 M2301임상시험에서는 통계적 유의성을 달성하지는 못했으나, M2301 임상시험에서는 통계적으로 유의하게 임상적 유효성을 입증하였다. 이는 질병 활성도 부담을 감소시키는 데 있어 HS 환자의 치료에서 IL-17A 억제의 유효성을 확인해 준다.
- M2301, M2302 임상시험의 통합분석 결과 두 세쿠키누맙 용법(Q2W 및 Q4W)은 모두 효과적이었으며 효과는 제16주 및 그 이후 제52주까지 지속되었다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 세쿠키누맙 Q2W 용법 및 Q4W 용법과 위약군 전반에 걸쳐 비슷한 것으로 확인되었고, 세쿠키누맙에 대해 잘 확립된 안전성 프로파일과 비교하여 새롭거나 예상하지 못한 안전성 실마리정보는 나타나지 않았다. AE, SAE 또는 시험약 투여 중단을 초래한 AE의 발생률 또한 낮았고, 세쿠키누맙 투여 용법과 위약군 간에 유의미한 차이는 없었다. 실험실 검사수치 이상 및 활력징후 변화는 드물었고 세쿠키누맙과 위약 간에 임상적으로 유의미한 차이를 보이지 않았다.

6.6. 가교자료

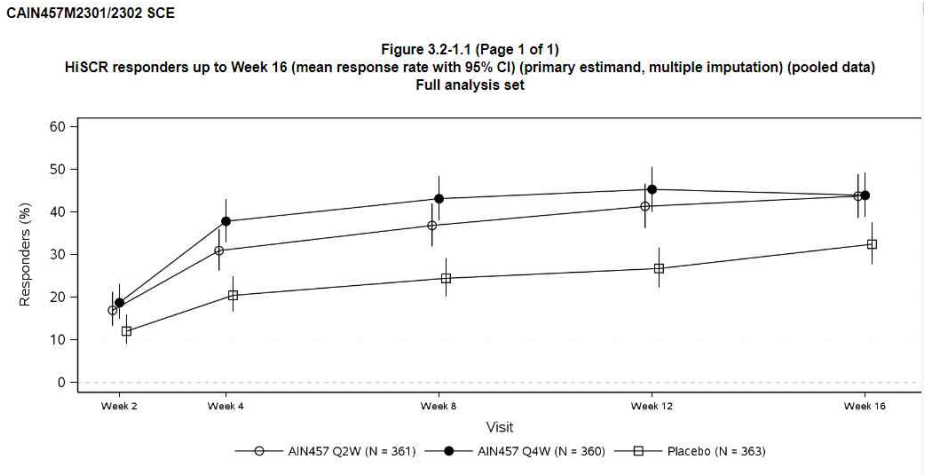
- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 두 임상시험은 설계가 동일한 임상으로 유사한 결과를 나타냈다. 일차 평가변수인 제16주 HiSCR50 반응률은 위약대비 세쿠키누맙의 두 용법(Q2W, Q4W)은 위약보다 높은 효과를 나타냈다. Q4W군은 M2301 임상시험에서는 위약 대비 통계적 유의성은 없었으나 반응률은 유사하였다.

HiSCR50 반응률	Q2W군	Q4W군	위약군
M2301	45%*	41.8%	33.7%
M2302	42.3%*	46.1%*	31.2%

- 두 임상시험의 통합분석 결과 두 용법(Q2W, Q4W)은 모두 위약보다 유의하게 효과가 있었다. 이에 따라 용법용량을 4주 간격 투여로 설정하였음.



- 집단 PK 분석 결과 HS에서의 노출이 PsO에서보다 대체로 더 낮았으며, 베이스라인 시 hsCRP 수치가 더 높고 Hurley 3단계 질병이 있는 HS 시험대상자에서 노출이 감소하는 경향이 있음을 확인하였다.
- 또한 HiSCR50 및 NRS30 반응에 대한 노출-반응 분석 결과, 이는 제16주 이후 시간 경과에 따라 Q2W 투여 용법이 Q4W 투여 용법보다 유익한 경향이 있었으며, 개별 수준에서 노출이 더 높을수록 더 우수한 반응을 보이는 것으로 나타났다. 또한 하위군 분석에서 90kg 이상군에서 일부 Q2W 투여시 Q4W보다 높은 유효성 경향을 나타내는 등 일부 환자군에서 증량의 이익이 있는 것으로 사료되며, 이에 따라 300mg Q4W 요법을 기본으로 설정하되 임상반응에 따라 Q2W 요법으로 투여할 수 있도록 설정하였으며 타당함.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국(FDA) : 2021.05.28. 허가
- 유럽(EMA) : 2021.07.26. 허가

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 신청한 소아 적응증(소아판상건선, 소아건선성관절염, 부착부염관련관절염)과 유사한 적응증을 가진 휴미라프리필드시린지주, 스테랄라프리필드주와 허가사항 비교 자료 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국노바티스(주)	**허가일**	2024.08.01.
제품명	코센틱스프리필드시린지 75mg/0.5mL(세쿠키누맙,유전자재조합)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	v1.4
주성분 및 함량	1 프리필드시린지(75mg/0.5mL) 중 세쿠키누맙 75.0 밀리그램		
효능·효과	**성인** 1) 판상 건선 : 광선요법 또는 전신치료요법(생물학적 요법 포함)을 필요로 하는 성인에서 중등도에서 중증의 판상 건선 치료 2) 건선성 관절염 : - 기존 DMARD 치료에 대한 반응이 적절하지 않은 활동성 건선성 관절염을 가진 성인 환자의 치료. 이 약은 단독 또는 메토트렉세이트와 함께 투여할 수 있다. 3) 축성 척추관절염 - 강직성 척추염 : 기존 치료에 대한 반응이 적절하지 않은 활동성 강직성 척추염을 가진 성인 환자의 치료 - 비방사선학적 축성 척추관절염 : 비스테로이드성항염증제(NSAIDs) 약물에 대한 반응이 적절하지 않고 상승된 CRP 수치 및/또는 MRI상 객관적인 염증의 징후를 보이는 성인 활동성 비-방사선학적 축성 척추관절염의 치료 4) 화농성 한선염 기존의 전신 요법에 적절한 반응을 나타내지 않는 성인 환자의 중등도에서 중증의 화농성 한선염 치료 **소아** 1) 소아 판상 건선 : 광선요법 또는 전신치료요법(생물학적 요법 포함)을 필요로 하는 6세 이상 환자의 중등도에서 중증의 판상 건선 치료 2) 소아 특발성 관절염 - 소아 건선성 관절염 :		

	기존 치료에 반응이 적절하지 않거나 또는 내약성이 없는 6세 이상 환자의 활동성 건선성 관절염 치료. 이 약은 단독 또는 메토트렉세이트와 함께 투여할 수 있다. - 부착부염 관련 관절염 : 기존 치료에 반응이 적절하지 않거나 또는 내약성이 없는 6세 이상 환자의 활동성 부착부염 관련 관절염 치료. 이 약은 단독 또는 메토트렉세이트와 함께 투여할 수 있다.

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
• 감염 및 기생충 감염 • 과민성	• 일반적인 의약품 감시활동 • 추가적인 의약품 감시활동	• 첨부문서 • 환자용 사용설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
• 악성 또는 상세불명의 종양 • 주요 심혈관계 사건 (MACE) • B형 간염 재활성화 • 자살 생각 및 행동	• 일반적인 의약품 감시활동 • 추가적인 의약품 감시활동	-
3. 중요한 부족정보		
• 자궁 내 태아 노출 • 장기 안전성 데이터	• 일반적인 의약품 감시활동 • 추가적인 의약품 감시활동	• 첨부문서

*** 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)**