의약품 품목변경허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2025.06.30.</td><td>접수번호</td><td>20250115789</td></tr>
<tr><td colspan="2">변경신청사항</td><td colspan="3">효능·효과 추가(건선성 관절염, 축성 척추관절염, 화농성 한선염) 등</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">한국유씨비제약(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">빔젤릭스오토인젝터주(비메키주맙)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">비메키주맙</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">용액주사제
1 오토인젝터(1 밀리리터) 중 비메키주맙 160 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="3">기
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2024.08.29.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">광선 요법 또는 전신치료요법을 필요로 하는 성인 환자의 중등도에서 중증의 판상 건선의 치료</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">이 약은 건선에 대한 진단 및 치료 경험이 있는 의사의 지도 및 감독 하에 투여한다.
이 약은 1회 320mg(160mg씩 2회)으로 제 0, 4, 8, 12, 16주에 피하투여하고, 그 이후에는 매 8주마다 피하투여가 권장된다. (이하생략)</td></tr>
<tr><td rowspan="5">변경
허가
사항</td><td>변경허가일자</td><td colspan="3">2025.12.24.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">- 미국 : 2023.10.17. 최초허가 / 건선성 관절염, 축성 척추관절염 변경허가 : 2024.09.20. / 화농성 한선염 변경허가 : 2024.11.19.
- 유럽 : 2021.08.20. 최초허가 / 건선성 관절염, 축성 척추관절염 변경허가 : 2023.06.05. / 화농성 한선염 변경허가 : 2024.04.19.</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
바이오의약품품질관리과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 민아름 주무관, 배창준 연구관, 김호정 과장
(RMP) 김보라 심사원, 성윤선 사무관, 안광수 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>-</td><td>GMP
담당자</td><td>-</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 변경허가사항 (변경 항목만 작성)

○ 효능·효과

1) 판상 건선: 광선 요법 또는 전신치료요법을 필요로 하는 성인 환자의 중등도에서 중증의 판상 건선의 치료 2) 건선성 관절염: 이전에 DMARD 치료에 대한 반응이 적절하지 않거나 내약성이 없는 성인 환자의 활동성 건선성 관절염의 치료. 이 약은 단독 또는 메토트렉세이트와 함께 투여할 수 있다. 3) 축성 척추관절염 - 강직성 척추염: 기존치료에 대한 반응이 적절하지 않거나 내약성이 없는 성인 환자의 활동성 강직성 척추염의 치료 - 비-방사선학적 축성 척추관절염: 비스테로이드성항염증제(NSAIDs) 약물에 대한 반응이 적절하지 않거나 내약성이 없고, 상승된 CRP 수치 및/또는 MRI상 객관적인 염증의 징후를 보이는 성인 환자의 활동성 비-방사선학적 축성 척추관절염의 치료 4) 화농성 한선염: 기존의 전신요법에 적절한 반응을 나타내지 않는 성인 환자의 중등도에서 중증의 화농성 한선염의 치료

○ 용법·용량

이 약은 해당 적응증에 대한 진단 및 치료 경험이 있는 의사의 지도 및 감독 하에 투여한다. 1) 판상 건선 이 약은 1회 320mg(160mg씩 2회)으로 제 0, 4, 8, 12, 16주에 피하투여하고, 그 이후에는 매 8주마다 피하투여가 권장된다. 2) 건선성 관절염 이 약은 활동성 건선성 관절염 성인 환자에게 1회 160mg으로 4주마다 피하투여가 권장된다. 중등도에서 중증의 판상 건선을 동반하는 경우 판상 건선 용법 용량인 1회 320mg(160mg씩 2회)으로 제 0, 4, 8, 12, 16주에 피하투여하고, 그 이후에는 8

주마다 피하투여가 권장된다. 16주 이후에는 정기적으로 효과를 평가하는 것이 좋으며 관절에서 충분한 임상적 반응을 유지할 수 없는 경우 4주마다 160mg으로 전환하는 것을 고려할 수 있다.

3) 축성 척추관절염 (강직성 척추염, 비-방사선학적 축성 척추관절염)

이 약은 활동성 축성 척추관절염 성인 환자에게 1회 160mg으로 4주마다 피하투여가 권장된다.

4) 화농성 한선염

이 약은 화농성 한선염 성인 환자에게 1회 320mg(160mg 씩 2회)으로 16주까지 2주마다 피하투여하고, 그 이후에는 매 4주마다 피하투여가 권장된다.

상기 적응증에 대해 16주까지 개선되지 않은 환자의 경우 투여중단을 고려해야 한다.

과체중 환자

체중이 120kg 이상인 판상건선 환자 또는 중등도에서 중증의 판상건선을 동반한 건선성 관절염 환자 포함에서 16주에 완전히 깨끗한 피부에 도달하지 못한 경우, 16주 이후 4주마다 320mg 투여 시 개선된 치료 효과가 나타날 수 있다.

투여 방법

이 약은 피하주사로 투여한다.

주사는 허벅지, 복부 및 윗팔에 투여하는 것이 적합하다. 주사 부위는 교대로 사용해야 하며, 주사는 판상건선 부위 또는, 피부가 연하거나, 멍든 부위, 홍반이 있거나, 굳어진 부위에 투여해서는 안된다.

오토인젝터는 흔들어서는 안된다.

피하 주사 기법에 대해서 적절히 교육을 받은 후, 환자는 의사가 적절하다고 판단하고 필요 시 의학적 추적관찰을 받는 경우 자가주사를 할 수 있다. 환자는 의약품설명서에 따라 처방된 용량을 투여하도록 안내 받아야 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자는 투여하지 말 것.

1) 이 약의 주성분이나 다른 구성성분에 과민반응이 있는 환자

2. 이상사례

임상시험

1) 개요

판상 건선, 건선성 관절염, 축성 척추관절염(강직성 척추염, 비-방사선학적 축성 척추관절염), 화농성 한선염에 대한 눈가림 및 공개 임상시험에서 총 5862명의 환자가 이 약으로 치료받았으며, 이는 11468.6 환자-년(patient-year)의 노출에 해당한다. 이 중에서, 4460명이 넘는 환자가 최소 1년 동안 이 약에 노출되었다.

전반적으로 이 약의 안전성 프로파일은 모든 적응증에서 일관되게 나타났다. 가장 빈번하게 보고된 약물이상반응(ADR)은 상기도 감염(비인두염이 가장 빈번함) 및 구강 칸디다증이었다.

2) 약물이상반응 일람표

아래 표의 임상시험의 약물이상반응은 MedDRA 기관계 분류 및 빈도에 따라 분류되며, 매우 흔함(≥ 1/10), 흔함(≥ 1/100 ~

표 1. 임상시험의 약물이상반응 목록

기관	빈도	약물이상반응
감염	매우 흔함	상기도 감염
	흔함	구강 칸디다증, 백선 감염, 귀 감염, 단순 포진 감염, 구강 인두 칸디다증, 위장염, 모낭염, 외음질 칸디다증
	흔하지 않음	결막염, 피부 및 기타 점막 칸디다증(식도 포함)
혈액 및 림프계 장애	흔하지 않음	중성구 감소증
신경계 질환	흔함	두통
피부 및 피하 조직 장애	흔함	피부염 및 습진, 여드름
전신장애 및 투여 부위 이상	흔함	주사 부위 반응[가], 피로
[가]포함: 주사 부위 홍반, 반응, 부종, 통증, 종창 포함.		

3) 특정 약물이상반응에 대한 기술

감염

판상 건선에 대한 제3상 임상시험의 위약 대조 기간 동안, 감염은 최대 16주 동안 이 약으로 치료받은 환자의 36.0%에서 보고되었으나, 위약 치료 환자에서는 22.5%에서 보고되었다. 감염의 대부분은 비인두염 등 중대하지 않은 경증 내지 중등도 상기도 감염으로 구성되었다. 이 약 치료 환자에서는 구강 및 구강 인두 칸디다증의 비율이 더 높았으며, 이는 작용 기전과 일치한다(각각 7.3% 및 1.2% 대 위약 치료 환자의 0%). 대부분의 증례는 중대하지 않은 경증 또는 중등도의 중증도였으며, 치료 중단이 필요하지 않았다.

중대한 감염은 이 약 치료 환자의 0.3%와 위약 치료 환자의 0%에서 발생했다.

판상 건선에 대한 제3상 시험의 전체 치료 기간 동안, 감염은 이 약 치료 환자의 63.2%에서 보고되었다(100 환자-년당 120.4). 중대한 감염은 이 약 치료 환자의 1.5%에서 보고되었다(100 환자-년당 1.6)

건선성 관절염, 축성 척추관절염(강직성 척추염, 비-방사선학적 축성 척추관절염),

화농성 한선염에 대한 3상 임상시험에서 관찰된 감염률은 판상 건선에서 관찰된 감염률과 유사했다. 위약 대조 임상시험 동안 이 약으로 치료한 환자의 경구 및 구인두 칸디다증 발생률은 건선성 관절염에서 각각 2.3%와 0%였고, 축성 척추관절염에서 각각 3.7%와 0.3%, 화농성 한선염에서 각각 7.1%와 0%였고, 위약에서 0%였다.

중성구 감소증

판상 건선에 대한 제3상 임상시험의 비메키주맙에서 중성구 감소증이 관찰되었다. 16주 위약 대조 기간에, 3/4등급 중성구 감소증은 비메키주맙 또는 위약을 투여받은 환자에서 0.6%의 동일한 빈도로 관찰되었다. 제3상 시험의 전체 치료 기간 동안, 3/4등급 중성구 감소증은 비메키주맙 치료 환자의 1%에서 관찰되었다.

건선성 관절염, 축성 척추관절염(강직성 척추염, 비-방사선학적 축성 척추관절염), 화농성 한선염에 대한 임상시험에서 중성구 감소증의 빈도는 판상 건선 연구에서 관찰된 빈도와 유사했다. 대부분 증례는 일과성이었고 치료 중단이 필요하지 않았다. 중성구 감소증과 관련된 중대한 감염은 없었다.

3. 일반적 주의

1) 감염

이 약은 상기도 감염 및 구강 칸디다증 등의 감염 위험성을 높일 수 있다. 만성 감염 또는 재발성 감염 과거력이 있는 환자에서 이 약 사용을 고려할 때는 주의를 기울여야 한다. 임상적으로 중요한 활성 감염이 있는 환자에서는 감염이 해소되거나 적절히 치료될 때까지 이 약의 치료를 개시해서는 안 된다.

이 약으로 치료받은 환자는 임상적으로 중요한 만성 또는 급성 감염의 징후나 증상이 발생하는 경우 의학적 조언을 구하도록 안내 받아야 한다. 임상적으로 중요한 감염이 발생하거나 환자가 표준 요법에 반응하지 않는 경우, 환자를 면밀히 모니터링하고 감염 해소 시까지 이 약을 투여해서는 안 된다.

2) 결핵에 대한 치료 전 평가

임상시험에서 보고된 활성 결핵의 증례는 없었다. 이 약의 치료를 개시하기 전에, 환자의 결핵 감염을 평가해야 한다. 활성 결핵이 있는 환자에게는 이 약을 투여해서는 안 된다. 이 약을 투여받는 환자에서 활성 결핵의 징후 및 증상을 모니터링해야 한다. 잠복 또는 활성 결핵의 과거력이 있고 적절한 치료 과정을 확인할 수 없는 환자에서는 이 약을 개시하기 전에 항결핵 요법을 고려해야 한다.

3) 염증성 장 질환

이 약 치료 환자에서 염증성 장 질환이 신규 발생되거나 악화된 증례가 보고되었다. 염증성 장 질환 환자에게 이 약을 처방할 때 주의를 기울여야 한다. 환자를 면밀하게 모니터링해야 한다.

4) 과민반응

중대한 과민반응이 발생할 때, 즉시 이 약의 투여를 중단하고 적절한 요법을 개시해야 한다.

5) 예방접종

이 약의 요법을 개시하기 전에, 현행 면역접종 가이드라인에 따라 모든 적절한 면역접종을 완료하는 것을 고려한다.

생백신은 이 약으로 치료받는 환자에서 피해야 한다.

이 약으로 치료받는 환자는 불활성화 백신 또는 비생백신을 투여받을 수 있다. 비활성화 계절성 인플루엔자 백신의 예방접종 2주 전에 이 약의 단일 320 mg 용량을 투여 받은 건강한 개인은 예방접종 전에 이 약을 투여 받지 않은 개인과 비교했을 때 유사한 항체 반응을 보였다.

4. 상호작용

사람을 대상으로 수행된 CYP450 상호작용 시험은 없다. CYP450 효소의 발현에서 IL-17A 또는 IL-17F의 역할에 대한 직접적인 증거는 없다. 만성 염증에서 일부 CYP450 효소의 형성은 사이토카인의 수치 증가에 의해 억제된다. 따라서, IL-17A 및 IL-17F 억제제인 이 약과 같은 항염증 치료는 CYP450 수치의 정상화를 유도할 수 있고, 이에 따라 CYP450에 의해 대사되는 병용 약물의 노출이 감소할 수 있다. 그러므로, 용량을 개별적으로 조정하는 좁은 치료역의 CYP450 기질(예: 와파린)에 대한 임상적으로 관련된 영향을 배제할 수 없다. 이러한 유형의 의약품으로 치료를 받는 환자에서 이 약의 요법을 개시할 때, 치료 모니터링을 고려해야 한다.

집단 약동학적 데이터 분석에 따르면 메토트렉세이트(methotrexate)를 포함한 기존 항류마티스제제(cDMARDs) 병용 투여 또는 생물의약품의 이전 투여 경험은 비메키주맙의 청소율에 임상적으로 의미 있는 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.

5. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여

1) 임부에 대한 투여

임신한 여성에 대한 비메키주맙 사용의 데이터는 제한적이다. 동물 시험에서 임신, 배자/태자 발달, 분만 또는 출생 후 발달과 관련하여 직접적 또는 간접적으로 해로운 영향은 나타나지 않는다. 예방 조치로서, 임신 시 이 약의 사용을 피하는 것이 바람직하다.

2) 수유부에 대한 투여

비메키주맙이 모유로 분비되는지 또는 소화 후 전신적으로 흡수되는지는 파악되어 있지 않다. 이 약에 대한 산모의 임상적 필요성과 함께, 수유 시 발달 및 건강상의 유익성과 모유수유 영아에 대한 이 약 또는 산모의 기저 상태의 잠재적 부작용을 고려해야 한다.

3) 가임여성
사람 수태능에 대한 비메키주맙의 영향은 평가되지 않았다. 동물 시험에서 수태능과 관련하여 직접적 또는 간접적으로 해로운 영향은 나타나지 않는다.

6. 소아에 대한 투여
18세미만의 소아에서 안전성과 유효성은 아직 확립되지 않았다. 이용할 수 있는 데이터가 없다.

7. 고령자에 대한 투여
고령 환자에게 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

8. 신장애 및 간장애 환자
이 약은 신장애 및 간장애 환자를 대상으로 연구되지 않았다. 약동학에 기반했을 때 용량조정은 필요하지 않은 것으로 간주된다.

9. 운전 또는 기계조작 능력에 대한 영향
이 약은 운전 및 기계 사용 능력에 영향을 미칠 것으로 예상되지 않는다.

10. 과량투여시의 증상과 처치
임상 연구에서 640mg을 정맥주사로 또는 640mg을 피하 주사로 단회 투여한 후, 2주마다 320mg을 5회 피하 투여하였을 때 용량 제한 독성은 나타나지 않았다. 과량투여가 발생하는 경우, 이상사례의 징후 및 증상에 대해서 환자를 모니터링하고 적절한 증상 치료를 즉시 개시할 것이 권장된다.
11. 적용상의 주의사항
1) 피부가 연하거나, 멍들거나, 붉어지거나, 벗겨지거나, 단단하거나 상처 또는 튼 자국이 있는 부위에 주사하지 않는다.
2) 배꼽 주변에서 5 cm / 2인치 내에 주사하지 않는다.
3) 처방 용량(320 mg)으로 인해 두 번째 주사가 필요한 경우, 두 번째 주사는 다른 부위에 주사해야 하고 같은 부위를 사용하여 2회 연속 주사하지 않는다.
4) 알코올 솜으로 주사 부위를 깨끗하게 닦고 부위가 완전히 마를 때까지 기다린다.
5) 확인창을 통해 약물을 점검하고 약물이 뿌옇거나, 변색되었거나, 입자가 있는 경우 사용하지 않는다.
6) 사용한 제품은 사용 후 즉시 폐기하고, 의사의 처방에 따라 두 번째 주사가 필요하다면 새로운 이 약을 사용하며 새로운 주사 부위를 선택한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손에 닿지 않는 곳에 보관하여야 한다.

2) 냉장고에 보관한다(2° C - 8° C).

3) 냉동하지 않는다.

4) 차광을 위해 제품을 외부 상자에 넣어 보관한다.

5) 차광 상태로 한 번에 최대 25일 동안 실온(최대 25° C)에 보관할 수 있다. 냉장고에서 꺼내어 이 상태로 보관한 경우, 25일 후 또는 용기에 인쇄된 유효기한까지 중에서 어느 것이든 이른 시점에 폐기한다. 냉장고에서 꺼낸 날짜를 기록할 수 있는 날짜 칸이 상자에 표시되어 있다.

13. 전문가를 위한 정보

1) 작용기전

비메키주맙은 인간화 IgG1/κ 단일클론 항체이며, 높은 친화력으로 선택적으로 결합하고 IL-17A, IL-17F 및 IL-17AF 사이토카인을 중화하여 IL-17RA/IL-17RC 수용체 복합체와의 상호작용을 차단하는 2개의 동일한 항원 결합 영역을 가진다. IL-17A 및 IL-17F의 수치는 몇몇 면역 매개 염증 질환에서 상승하고 여러 조직 전반에서 만성 염증과 손상을 유도한다. IL-17A 및 IL-17F는 염증을 유도하는 기타 염증성 사이토카인과 협응하고/협응하거나 상승작용을 일으킨다. IL17-F는 선천 면역 세포에 의해서 유의한 양으로 생성된다. 이 생성은 IL-23과 독립적일 수 있다. 화농성 한선염 병변 조직에서 주로 IL-1b로 인해 IL-17F가 특히 높게 발현된다. 사람 시험관 내 모델에서, 비메키주맙에 대한 IL-17A 및 IL-17F의 이중 중화는 염증 관련 유전자와 단백질의 발현을 억제하고, 염증성 세포의 이동과 병리학적 골형성을 IL-17A 단독에 비해 더 넓은 범위까지 억제한다. 비메키주맙에 의한 IL-17A 및 IL-17F의 선택적 및 잠재적 억제는 염증 반응의 정상화와 병리학적 골형성의 억제를 초래한다.

2) 약동학적 정보

비메키주맙의 약동학적 특성은 판상 건선, 건선성 관절염, 축성 척추관절염(강직성 척추염, 비-방사선학적 축성 척추관절염) 환자에서 유사하였다. 집단 약동학 분석에 근거하고 90kg의 기준 체중을 사용할 때, 화농성 한선염 환자에서 비메키주맙의 겉보기 청소율과 분포 용적은 다른 적응증보다 각각 약 31%와 18% 더 높았고, 화농성 한선염에서 추정 반감기는 20일이었다. 결과적으로 4주마다 320mg을 투여했을 때 중앙값 정상 상태 농도는 다른 적응증에 비해 화농성 한선염에서 약 40% 더 낮았다.

흡수

집단 약동학 분석에 기반했을 때, 판상 건선 환자에 대한 320 mg 단회 피하 용량 이후, 비메키주맙은 투여 후 3일 및 4일 사이에 25(12-50) μg/ml의 피크 혈장 농도

중앙값(2.5 및 97.5 백분위수)에 도달했다.
집단 약동학 분석에서 비메키주맙은 건강한 자원자에서 70.1%의 평균적인 절대 생체이용률로 흡수되었다.
분포
집단 약동학 분석에 기반했을 때, 판상 건선 환자에서 항정상태 분포 용적(V/F) 중앙값(변동 계수 %)은 11.2(30.5%) L였다.
생체 내 변환
비메키주맙은 단클론 항체이며, 내인성 면역글로불린과 동일한 방식으로 이화 경로를 통해 작은 펩티드와 아미노산으로 분해될 것으로 예상된다.
배설
집단 약동학 분석에 기반하여, 판상 건선 환자에 대한 임상시험에서 비메키주맙의 겉보기 청소율(CL/F) 중앙값(변동 계수 %)은 0.337 L/day(32.7%)였고 비메키주맙의 평균 종말 배설 반감기는 23일이었다.
시뮬레이션 데이터에 기반했을 때, 4주 1회 320 mg의 피하 투여 후 항정상태 피크 및 최저 농도 중앙값(2.5 및 97.5 백분위수)은 각각 43 (20-91) μg/ml 및 20 (7-50) μg/ml이며, 항정상태는 4주 1회 투여 요법의 약 16주 후에 도달한다. 단회 투여 후 노출과 비교하여, 집단 약동학 분석에서 4주 1회 반복 투여 후 환자의 피크 혈장 농도 및 곡선하면적(AUC)은 1.74배 증가한 것으로 나타났다.
제16주에 320 mg 4주 1회 투여 요법에서 320 mg 8주 1회 투여 요법으로 전환한 후, 항정상태는 전환 후 약 16주에 달성된다. 피크 중앙값(2.5 및 97.5 백분위수) 및 최저 혈장 농도는 각각 30(14 -60) μg/ml 및 5(1-16) μg/ml이었다.
선형성/비선형성
판상 건선 환자에서 비메키주맙은 다회 피하 투여 후 64 mg ~ 480 mg의 용량 범위에서 용량 비례적인 약동학을 나타냈으며, 겉보기 청소율은 용량 독립적이었다.
약동학적(PK)/약력학적(PD) 관련성
중등도 내지 중증 판상 건선 환자에서 이용할 수 있는 모든 데이터를 사용하여 집단 PK/PD 모델이 개발되었다. 분석에서 더 높은 비메키주맙 농도는 PASI(Psoriasis Area and Severity Index, 건선 영역 및 중증도 지수) 및 IGA(Investigators Global Assessment, 시험자의 전반적 평가) 반응의 개선과 관련되어 있으며, 제0, 4, 8, 12, 16주 및 이후 8주 1회 320 mg 용량은 대부분의 중등도 내지 중증 판상 건선 환자에게 최대 유익성을 제공하는 것으로 나타났다(특수 모집단, 체중 참조).
특수 모집단
- 고령

제한적인 수의 고령 환자(≥ 65세 n = 355 및 ≥ 75세 n = 47)에 대한 집단 약동학 분석에 기반했을 때, 고령 환자와 65세 미만 환자의 겉보기 청소율(CL/F)은 유사했

다. 용량 조정은 필요하지 않다.

• 신장애 또는 간장애

신장애 또는 간장애가 비메키주맙의 약동학에 미치는 영향을 판단하기 위한 구체적인 시험은 수행되지 않았다. 무손상 비메키주맙, 즉 IgG 단클론 항체의 신장 배설은 낮으며 중요성이 미미할 것으로 예상된다. 이와 유사하게, IgG는 주로 세포 내 이화를 통해 배설되며, 간장애는 비메키주맙의 청소율에 영향을 줄 것으로 예상되지 않는다. 집단 약동학 분석에 기반했을 때, 간 기능 표지자(ALT/빌리루빈)는 판상 건선 환자에서 비메키주맙 청소율에 영향을 주지 않았다.

• 체중

집단 약동학 모델링에서 노출은 체중이 증가함에 따라 감소한 것으로 나타났다. 320 mg 피하 주사 후 ≥120 kg 체중 성인 환자의 평균 혈장 농도는 90 kg 성인 환자보다 최소 30% 더 낮을 것으로 예상되었다. 일부 환자에서는 용량 조정이 적절할 수 있다.

• 인종/성별

임상 약동학 시험에서 백인 시험대상자와 비교했을 때 일본인 또는 중국인 시험대상자의 비메키주맙 노출은 임상적으로 유의미한 차이가 관찰되지 않았다. 용량 조정은 필요하지 않다.

집단 약동학 모델링에서 여성은 남성보다 겉보기 청소율(CL/F)이 10% 더 신속할 수 있는 것으로 나타났으며, 이는 임상적으로 유의미하지 않다. 용량 조정은 필요하지 않다.

면역원성

모든 치료 단백질과 마찬가지로, 비메키주맙은 잠재적 면역원성이 있다. 항 약물 항체 형성의 감지는 분석의 민감도와 특이성에 매우 의존적이다. 또한, 분석에서 관찰된 항 약물 항체(중화 항체 포함) 양성의 발생률은 분석 방법, 검체 취급, 검체 채취 시점, 병용 약물 및 기저 질환 등 몇 가지 요인에 영향을 받을 수 있다. 이러한 이유로, 비메키주맙 항체의 발생률을 다른 제품 항체의 발생률과 비교하는 것은 오인의 소지가 있다.

• 판상 건선최대 56주 동안 권장 투여 요법(제16주까지 4주 1회 320 mg, 이후 8주 1회 320 mg)에 따라 비메키주맙으로 치료받은 판상 건선 환자의 약 45%에서 항 약물 항체가 발생했다. 항 약물 항체가 발생한 환자 중 약 34%(비메키주맙으로 치료받은 모든 환자의 16%)에서 중화 항체로 분류된 항체가 있었다.

• 건선성 관절염

최대 16주 동안 권장 투여 요법(4주마다 160mg)에 따라 비메키주맙으로 치료받은 건선성 관절염 환자의 약 31%에서 항 약물 항체가 발생했다. 항 약물 항체가 발생한 환자 중 약 33%(비메키주맙으로 치료받은 모든 환자의 10%)에서 중화 항체로 분

류된 항체가 있었다. 52주 동안 권장 투여 요법(4주마다 160mg)에 따라 비메키주맙으로 치료받은 건선성 관절염 환자의 약 47%에서 항 약물 항체가 발생했고 항 약물 항체가 있는 환자 중 약 38%(비메키주맙으로 치료받은 모든 환자의 18%)에서 중화 항체로 분류된 항체가 있었다.

• 축성 척추관절염

강직성 척추염

최대 52주 동안 권장 투여 요법(4주마다 160mg)에 따라 비메키주맙으로 치료받은 강직성 척추염 환자의 약 44%에서 항 약물 항체가 발생했다. 항 약물 항체가 있는 환자 중 약 44%(비메키주맙으로 치료받은 모든 환자의 20%)에서 중화 항체로 분류된 항체가 있었다.

비-방사선학적 축성 척추관절염

최대 52주 동안 권장 투여 요법(4주마다 160mg)에 따라 비메키주맙으로 치료받은 비-방사선학적 축성 척추관절염 환자의 약 57%에서 항 약물 항체가 발생했다. 항 약물 항체가 있는 환자 중 약 44%(비메키주맙으로 치료받은 모든 환자의 25%)에서 중화 항체로 분류된 항체가 있었다.

• 화농성 한선염

최대 48주 동안 권장 투여 요법(제16주까지 2주마다 320mg, 그 이후 4주마다 320mg)에 따라 비메키주맙으로 치료받은 화농성 한선염 환자의 약 59%에서 항 약물 항체가 발생했다. 항 약물 항체가 있는 환자 중 약 63%(비메키주맙으로 치료받은 모든 환자의 37%)에서 중화 항체로 분류된 항체가 있었다.

모든 적응증에 걸쳐, 항 약물 항체 발생은 임상 반응이나 안전성 프로파일에 임상적으로 의미 있는 영향을 미치지 않았으며, 면역원성과 치료로 인한 이상사례 간의 연관성은 명확하게 확인되지 않았다.

3) 임상시험 정보

(1) 판상 건선

3건의 다기관, 무작위 배정, 이중맹검시험(BE VIVID - PS0009, BE READY - PS0013, BE SURE - PS0008)에는 18세 이상의 중등도 내지 중증의 판상 건선 환자가 총 1,480명 등록되었다. 시험대상자는 BSA(Body Surface Area, 체표면적)가 10% 이상, IGA(Investigator's Global Assessment)점수가 3 이상(중등도) PASI(Psoriasis Area and Severity Index) 점수가 12 이상이었다.

BE VIVID 시험에서 567명의 시험대상자들은 무작위로 배정되어 비메키주맙 320 mg 4주 1회 피하주사하거나, 우스테키누맙(체중이 100 kg 이하인 시험대상자의 경우 처음에 45 mg, 이후 4주 후에는 12주마다 투여, 체중이 100 kg 이상인 시험대상자인 경우 처음에는 90 mg, 이후 4주 후에는 12주 마다 투여), 또는 위약을 52주차까지 투여받았다. 위약군에 무작위 배정된 시험대상자들은 16주차부터 비메키주맙 320

mg을 4주마다 투여받았다.
BE READY 시험에서 435명의 시험대상자들은 무작위 배정되어 비메키주맙 320 mg 4주 1회 또는 위약을 투여받았다. 16주에 PASI 90 반응을 달성한 환자는 40주 무작위 배정 철회 기간에 계속 참여하였다. 처음 비메키주맙 320 mg 4주 1회에 무작위 배정되었던 시험대상자는 비메키주맙 320 mg 4주 1회나 비메키주맙 320 mg 8주 1회 또는 위약에 재무작위 배정되었다. 처음에 위약에 무작위 배정된 환자는 PASI 90 반응자인 경우 계속해서 위약을 투여받았다. 16주에 PASI 90 반응을 달성하지 못한 환자는 공개 이탈군에 들어갔고 12주 동안 4주 1회 비메키주맙 320 mg을 투여받았다. 무작위 배정된 철회 기간 동안 재발한 환자(베이스라인과 비교하여 PASI 75 반응을 달성하지 못한 환자)도 12주 이탈군에 들어갔다.
BE SURE 시험에서는 478명의 시험대상자들이 무작위 배정되었으며 56주까지 비메키주맙 320 mg 4주 1회 피하주사하거나, 16주까지 비메키주맙 320 mg 4주 1회 이후 56주까지 비메키주맙 320 mg 8주 1회, 또는 24주까지 아달리무맙(초회용량 80mg, 초회 투여 1주 이후부터 24주차까지 격주로 40 mg 투여) 이후 56주까지 비메키주맙 320 mg 4주 1회를 투여받았다.
BE VIVID, BE READY, BE SURE 시험에서 75%의 시험대상자는 남성이었고, 84%의 시험대상자는 백인이었으며, 평균 나이 45세, 평균 체중 89 kg이었다. 베이스라인에서 시험대상자의 베이스라인 PASI 점수 중앙값은 18, 베이스라인 BSA 중앙값은 20%, 베이스라인 IGA 점수는 33%의 시험대상자에서 4점(중증)이었다. 시험대상자의 93%는 두피 건선 (두피 IGA 점수 1점 이상) 이 있었고, 시험대상자의 26%는 건선관절염 이력이 있었다. 추가로 38%의 시험대상자는 이전 생물학적 요법을 투여받았었다.
제 16주차 임상 반응 (BE VIVID, BE READY)
BE VIVID와 BE READY 시험에서 16주차 반응은 두개의 공동 일차 평가변수로 위약과 비교되었다.
• IGA 점수가 0점(“깨끗함”) 또는 1점(“거의 깨끗함”)을 달성하고 베이스라인보다 최소 2등급 개선된 시험대상자 비율
• 베이스라인 PASI에서 최소 90% 감소를 달성한 시험대상자의 비율 (PASI 90)
이차 평가변수는 16주차의 PASI 100, IGA 0, 두피 IGA 반응 (두피 IGA 점수 0[깨끗함] 또는 1[거의 깨끗함]을 달성하고 베이스라인보다 최소 2등급 개선된 시험대상자 비율)과 4주차의 PASI 75였다. 또한 이차평가변수에 16주차에 PSD(Patient Symptom Diary)로 측정한 건선 증상(가려움, 통증, 벗겨짐) 평가도 포함되었다.
16주차에 IGA 0 또는 1, PASI 90, IGA 0, PASI 100을 달성한 시험대상자 비율은 표2에 나와 있다.
표 2. BE VIVID와 BE READY 시험에서 16주차에 비메키주맙 또는 위약 투여받은

판상 건선 성인 환자의 유효성 결과

	BE VIVID		BE READY	
	비메키주맙 320 mg 4주 1회 (N=321) n (%)	위약 (N=83) n (%)	비메키주맙 320 mg 4주 1회 (N=349) n (%)	위약 (N=86) n (%)
IGA 0 또는 1 (“깨끗함” 또는 “거의 깨끗함”)*	270 (84%)	4 (5%)	323 (93%)	1 (1%)
차이 (95% CI)	79% (73%, 85%)		91% (88%, 95%)	
PASI 90*	273 (85%)	4 (5%)	317 (91%)	1 (1%)
차이 (95% CI)	80% (74%, 86%)		90% (86%, 93%)	
IGA 0	188 (59%)	0 (0%)	243 (70%)	1 (1%)
차이 (95% CI)	59% (53%, 64%)		69% (64%, 74%)	
PASI 100	188 (59%)	0 (0%)	238 (68%)	1 (1%)
차이 (95% CI)	59% (53%, 64%)		67% (62%, 73%)	

* 공동 일차 평가변수

연령, 성별, 인종, 베이스라인 IGA 점수 및 전신 치료 또는 생물의약품을 사용한 이전 치료는 16주차에서 하위군 사이의 비메키주맙에 대한 반응 차이를 보이지 않았다.

비메키주맙에 무작위 배정된 시험대상자의 비율은 위약에 비해 두 시험 모두에서 4주차에 PASI 75를 달성하였다. BE VIVID 시험에서 비메키주맙으로 치료받은 시험대상자의 77%가 PASI 75를 달성한 것에 비해 위약으로 치료받은 시험대상자는 2%가 PASI 75를 달성하였다. BE READY 시험에서는 비메키주맙으로 치료받은 시험대상자의 76%가 PASI 75를 달성한데 비해 위약으로 치료받은 시험대상자는 1%가 PASI 75를 달성하였다.

베이스라인에서 두피 IGA 점수가 2점 이상인 시험대상자 중 비메키주맙에 무작위 배정된 시험대상자의 비율은 위약에 비해 두 임상시험 모두에서 16주차에 두피 IGA 반응을 달성한 비율이 더 높았다. BE VIVID 시험에서 비메키주맙으로 치료받은 시험대상자의 84%(240/285)가 두피 IGA 반응을 보인 반면, 위약으로 치료받은 시험대상자의 15%(11/72)만이 두피 IGA 반응을 보였다. BE READY시험에서는 비메키주맙으로 치료받은 시험대상자의 92%(286/310)가 두피 IGA 반응을 보인 것에 비해, 위약으로 치료받은 시험대상자의 7%(5/74)만이 두피 IGA 반응을 보였다.

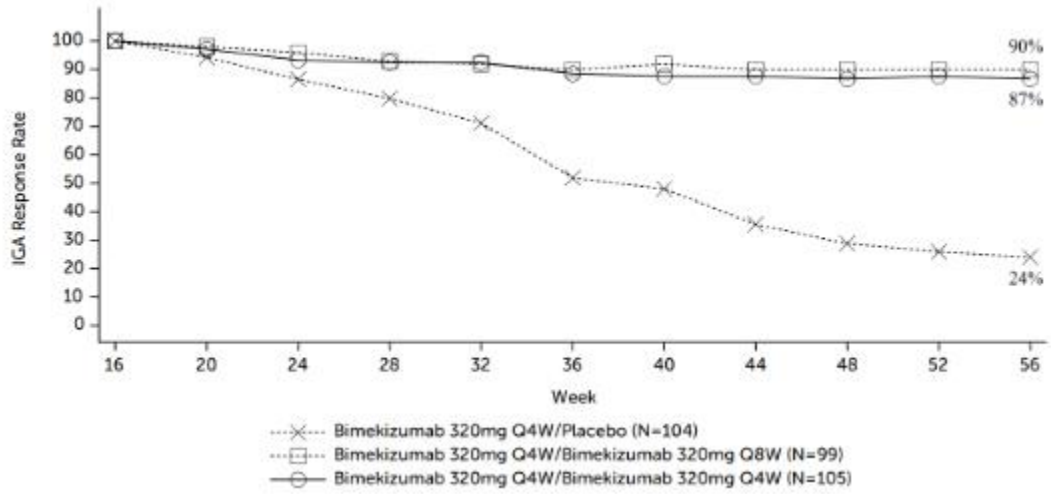
반응의 유지 및 지속성

BE READY 시험에서, 0주차에 4주마다 비메키주맙으로 무작위 배정되고 16주차에 PASI 90 반응자였던 시험대상자는 4주마다 비메키주맙 치료를 계속하거나 8주마다 비메키주맙치료로 전환하거나 철회(즉 위약 투여받음)하도록 다시 무작위 배정되었다.

16주차에 다시 무작위 배정한 후 56주차까지 각각 IGA 점수 0(“깨끗함”) 또는 1(“거의 깨끗함”)과 PASI 90을 유지하는 시험대상자의 비율은 그림 1과 그림 2에

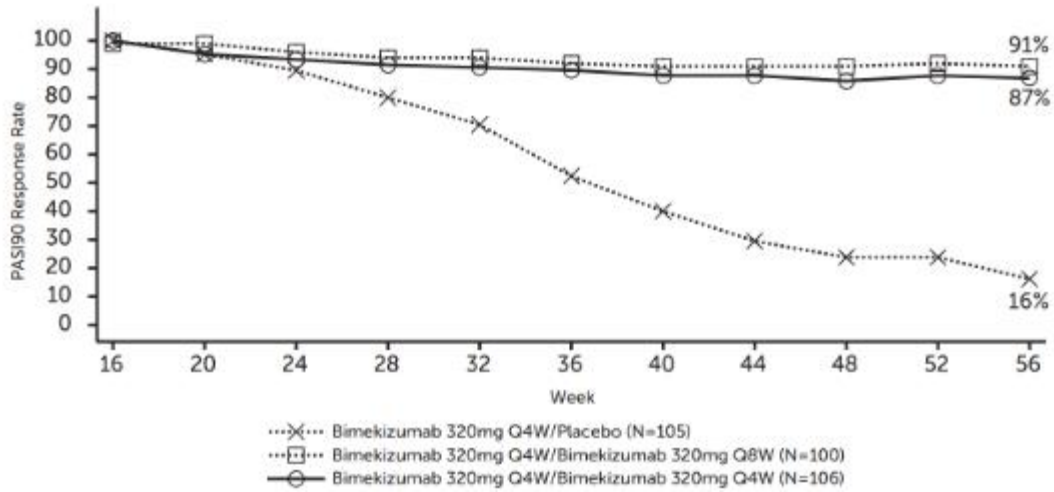
나와있다.

그림 1. 16주차에 재무작위 배정 후 56주차까지 IGA0 또는 1로 유지되는 시험대상자 비율



치료 철회(즉, 위약)로 재무작위 배정된 16주차의 IGA 0 또는 1 반응자의 경우 IGA 0 또는 1 반응 상실까지 걸리는 시간의 중앙값은 약 24주였다. 재치료 시 IGA 점수가 2였던 시험대상자중 58%(14/24)가 4주마다 비메키주맙 320 mg 치료를 재개한 후 12주 이내에 IGA 0을 달성하였다. 재치료 시 IGA 점수가 3점 이상인 시험대상자 중 87%(34/39)는 4주마다 비메키주맙 320 mg 치료를 재개한 후 12주 이내에 재치료로 인해 최소 2등급 개선과 함께 IGA 0 또는 1 반응을 회복하였다.

그림 2. 16주차에 재무작위 배정한 후 56주차까지 PASI 90을 유지하는 시험대상자의 비율



치료 철회(즉, 위약)로 재무작위 배정된 16주차 PASI 90 반응자의 경우 PASI 90 반응 상실까지 걸리는 시간의 중앙값은 약 24주였다.

환자 보고 결과

PSD(Patient Symptom Diary)로 측정한 결과 두 시험 모두에서 위약에 비해 비메키주

맙을 사용한 16주차 가려움증, 통증, 벗겨짐이 더 크게 개선된 것으로 관찰되었다.

(2) 건선성 관절염

비메키주맙의 안전성과 유효성은 2건의 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 시험(BE OPTIMAL - PA0010 및 BE COMPLETE - PA0011)에서 활동성 건선성 관절염 18세 이상 성인 시험대상자 1,112명을 대상으로 평가되었다.

이들 연구에 등록된 시험대상자들은 건선성 관절염 진단 후 최소 6개월이 경과하였으며, 건선성 관절염 분류 기준(CASPAR)에 따라 진단되었고, 베이스라인 시점에서의 병력 중앙값은 4.6년이었으며, 압통 관절 수 ≥3개 및 종창 관절 수 ≥3개를 포함한 활동성 질환을 가지고 있었다. 연구에는 건선성 관절염의 모든 아형이 포함되었으며, 다관절 대칭형 관절염(63.5%), 소수 관절 비대칭형 관절염(25.9%), 원위지 관절 우세형(4.4%), 강직성 척추염 우세형(4.2%), 파괴성 관절염(1.5%)이 포함되었다. 베이스라인 시점에서 전체 시험대상자의 55.9%는 활동성 판상 건선으로 인한 체표면적(BSA)이 ≥3%였다. 두 연구 모두에서 베이스라인 시점 기준으로, 31.9%는 부착부염, 12.3%는 수지염을 가지고 있었으며, 57.7%는 건선성 손발톱 질환을, 52.5%는 메토트렉세이트 병용 치료를 받고 있었다.

BE OPTIMAL 연구에는 생물의약품 치료 경험이 없는 852명의 시험대상자를 대상으로 비메키주맙 160mg을 4주마다 52주까지 투여하는 군, 아달리무맙 40mg을 2주마다 52주까지 투여하는 활성 비교군, 또는 위약군으로 무작위 배정하였다. 위약군은 16주차부터 52주차까지 비메키주맙 4주마다 투여로 전환되었다. 본 연구에서 전체 시험대상자의 78.3%는 기존에 하나 이상의 기존 항류마티스제제(cDMARD) 치료를 받은 경험이 있었으며, 21.7%는 cDMARD 치료 경험이 없었다. 베이스라인 시점에서 58.2%는 메토트렉세이트(MTX)를 병용하고 있었고, 11%는 MTX 이외의 cDMARD를 병용하고 있었으며, 31%는 cDMARD를 병용하지 않았다.

BE COMPLETE 연구에는 항-TNFa에 경험이 있는 (치료에 불충분한 반응 또는 내약성이 있었던) 400명의 시험대상자를 대상으로 비메키주맙 160mg을 4주마다 또는 위약을 16주까지 투여하였다. 이 연구에서 42.5%는 MTX를 병용하고 있었고, 8.0%는 MTX 이외의 cDMARD를 병용하고 있었으며, 49.5%는 cDMARD를 병용하지 않았다.

두 연구 모두에서 주요 평가 지표는 16주에 미국 류마티스학회(ACR, America College of Rheumatology) 50 반응을 달성한 시험대상자의 비율이었다.

임상 반응

두 연구 모두에서 비메키주맙 치료는 ACR로 측정된 질병 활성도에서 16주에 위약 대비 유의한 개선을 나타냈다(표 3). BE COMPLETE(항-TNF α 치료 경험이 있는 대상자)에서의 반응은 BE OPTIMAL과 유사했다.

표 3. BE OPTIMAL과 BE COMPLETE에서 임상반응

	BE OPTIMAL (이전에 bDMARD에 노출	BE COMPLETE (항-TNF α 에 경험이

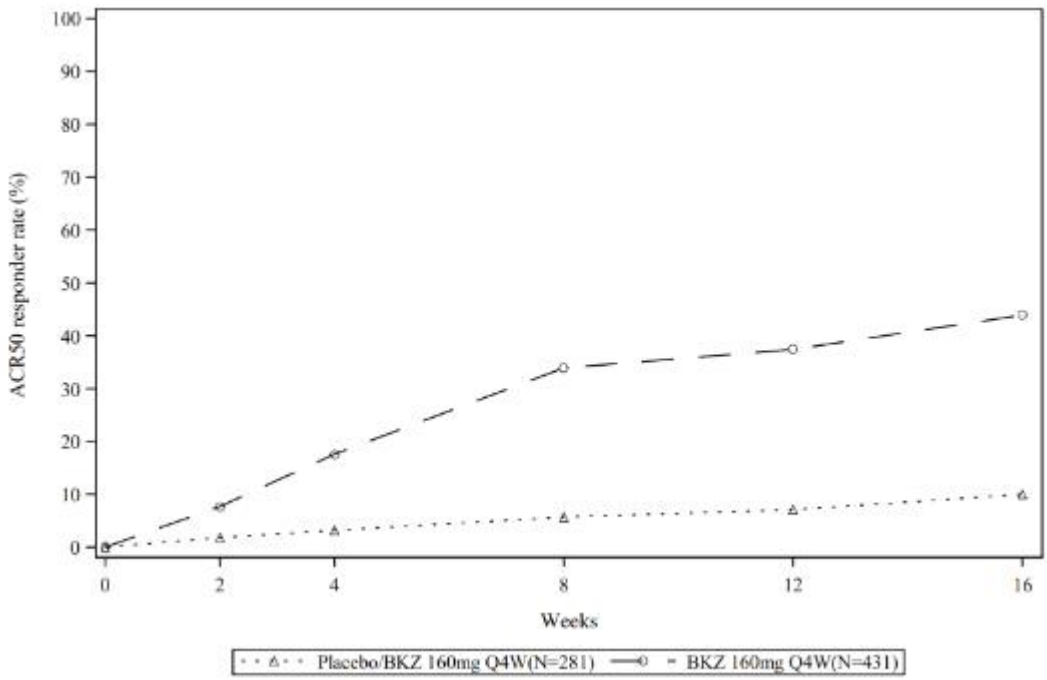
	된 적이 없음)			있음)		
평가 지표	비메키주맙 160 mg 4주 1회 (N=431) n (%)	위약 (N=281) n (%)	위약과의 차이 (95% CI)**	비메키주맙 160 mg 4주 1회 (N=267) n (%)	위약 (N=133) n (%)	위약과의 차이 (95% CI)**
ACR 20 반응 16주차	268 (62.2)	67 (23.8)	38.3 (31.6, 45.1)	179 (67.0)	21 (15.8)	51.2 (42.1, 60.4)
ACR 50 반응 16주차	189 (43.9)*	28 (10.0)	33.9 (27.4, 40.4)	116 (43.4)*	9 (6.8)	36.7 (27.7, 45.7)
ACR 70 반응 16주차	105 (24.4)	12 (4.3)	20.1 (14.7, 25.5)	71 (26.6)	1 (0.8)	25.8 (18.2, 33.5)

CI=confidence interval

* 위약대비 p<0.001, 다중성에 의해 보정됨. ** 보정되지 않은 차이임.

BE OPTIMAL에서 16주까지 방문 시점별로 ACR50 반응을 달성한 시험대상자의 비율은 그림 3에 제시되어 있다. BE COMPLETE에서도 16주까지 유사한 반응이 관찰되었다.

그림 3. BE OPTIMAL에서 16주까지 ACR50 반응을 달성한 시험대상자의 비율



ACR 반응 기준의 구성 요소 결과는 표4에 제시되어 있다.

표 4. BE OPTIMAL 및 BE COMPLETE에서 16주 기준 ACR 구성 요소 점수의 베이스라인 대비 평균 변화

	BE OPTIMAL (이전에 bDMARD에 노출된 적이 없음)		BE COMPLETE (항-TNF α 경험이 있음)	
	위약 (N=281)	비메키주맙 160 mg 4주 1회 (N=431)	위약 (N=133)	비메키주맙 160 mg 4주 1회 (N=267)
종창 관절의 수				
베이스라인	9.5	9.0	10.3	9.7
16주차에 평균 변화	-3.0	-6.6	-2.0	-7.0
압통 관절의 수				
베이스라인	17.1	16.8	19.3	18.4
16주차에 평균 변화	-3.2	-10.0	-2.4	-10.9
시험대상자의 통증 평가				
베이스라인	56.8	53.7	61.7	58.3
16주차에 평균 변화	-6.2	-23.6	-4.5	-27.7
시험대상자의 전반적 평가				
베이스라인	58.6	54.4	63.0	60.5
16주차에 평균 변화	-7.7	-26.3	-5.5	-31.8
의사의 전반적 평가				
베이스라인	57.3	57.2	57.7	59.3
16주차에 평균 변화	-12.5	-37.4	-6.8	-39.4
장애 지수 (HAQ-DI)				
베이스라인	0.9	0.8	1.0	1.0
16주차에 평균 변화	-0.1	-0.3*	-0.1	-0.4*
hs-CRP(mg/L)				
베이스라인 (기하평균)	4.4	3.7	4.8	4.8
16주차에 베이스라인 대비 비율	0.9	0.6	1.1	0.5

표 4에 제시된 모든 평가 지표에 대해 다중 대체(Multiple Imputation, MI)가 사용됨.
*p<0.001: 기준 기반 대체(reference-based imputation) 방식으로 위약 대비 유의하며, 다중 비교 보정이 적용됨.

비메키주맙 치료는 기존에 수지염 또는 부착부염이 있는 시험대상자에서 위약 대비 수지염과 부착부염의 개선을 가져왔다.

판상 건선(plaque psoriasis)을 동반하는 시험대상자에 비메키주맙을 투여한 경우, 16주차에 PASI 90으로 측정한 결과, 치료에 따라 건선의 피부 병변이 위약 대비 개선

되었다.

방사선학적 반응

BE OPTIMAL 연구에서 구조적 손상의 진행 억제는 방사선학적으로 평가되었으며, Van der Heijde 수정 총 Sharp 점수(Van der Heijde modified total Sharp Score , vdHmTSS)와 그 구성 요소인 침식 점수(Erosion Score, ES) 및 관절 간격 협소 점수(Joint Space Narrowing score, JSN)의 베이스라인 대비 변화로 나타냈다 (16주차, 표 5 참조).

비메키주맙은 전체 대상군에서 16주차에 관절 손상 진행 속도를 위약 대비 유의하게 억제했다. 침식 하위 점수의 베이스라인 대비 변화는 vdHmTSS 총점 변화에 관절 협소 하위 점수 변화보다 더 크게 기여했다. 비-방사선학적 관절 손상 진행(베이스라인 대비 mTSS 변화 ≤ 0.5로 정의됨)이 없는 시험 대상자의 비율은 전체 대상군에서 비메키주맙 83.9%, 위약 77.5%였다. hsCRP 상승 및/또는 최소 1개의 골 침식이 있는 대상군에서도 유사한 반응이 나타났다.

표 5. BE OPTIMAL에서 16주차에 vdHmTSS 변화

	위약	비메키주맙 160mg 4주 1회	위약과의 차이 (95% CI)[a]
전체 대상군	(N=269)	(N=420)	
베이스라인 평균 (SE)	12.34(1.37)	12.47(1.46)	
16주차 평균 변화(SE)	0.32(0.09)	0.04(0.04)*	-0.26 (-0.29, -0.23)

*위약대비 p≤0.001. p-값은 치료, 베이스라인 골 침식 여부 및 지역을 고정 효과로 하고, 베이스라인 점수를 공변량으로 포함한 ANCOVA 모델을 사용하여 LS 평균 차이에 기반한 참조 기반 대치(reference-based imputation)로 산출됨.

a) 조정되지 않은 차이가 표시됨.

신체 기능

두 연구 모두에서, 비메키주맙으로 치료받은 시험대상자는 16주차에 HAQ-DI로 평가한 결과, 위약 대비 베이스라인에서 신체 기능이 통계적으로 유의하게 개선되다(표 4 참조).

또한 두 연구 모두에서, 비메키주맙군은 위약군에 비해 16주차에 HAQ-DI 점수가 베이스라인 대비 최소 0.35 이상 감소한 시험대상자의 비율이 더 높았다.

기타 건강 관련 결과

피로는 Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale (FACIT-Fatigue)로 평가되었다.

추가로, 두 연구 모두에서 16주차에 비메키주맙으로 치료받은 대상자는 FACIT-Fatigue 점수에서 개선을 보였다.

(3) 축성 척추관절염

(3-1) 강직성 척추염

유효성과 안전성은 활동성 강직성 척추염을 가진 18세 이상 성인 시험대상자 332명을 대상으로 한 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 시험 [BE MOBILE 2 - AS0011]

에서 평가되었다.

시험대상자는 강직성 척추염에 대한 수정된 뉴욕 기준을 충족하는 방사선학적 증거(X-ray)를 가지고 있어야 했다. 시험대상자는 BASDAI ≥4 및 BASDAI 문항 2에서 측정한 척추 통증 ≥4(0~10 숫자 평가 척도(NRS))로 정의된 활동성 질환을 가지고 있었다. 또한 시험대상자는 2가지 이상의 서로 다른 비스테로이드성 소염제(NSAIDs)에 대한 불충분한 반응, 또는 내약성 문제나 금기 병력이 있었다. 약 20%는 cDMARD를 병용하고 있었고, 전체의 16%는 이전에 항-TNFα 제제로 치료를 받았으나 실패했거나 내약성이 떨어졌다.

시험대상자는 2:1 비율로 비메키주맙 160mg 또는 위약을 4주마다 투여받도록 무작위 배정되었고, 16주 평가 완료 시점까지 투여되었다. 16주차부터 모든 시험대상자는 4주마다 비메키주맙을 투여받아 52주까지 진행되었다. 주요 평가 변수는 16주차에 척추관절염 국제학회 평가에서 최소 40% 개선(ASAS 40)을 달성한 비율이었다.

임상 반응 (Clinical Response)

BE MOBILE 2에서 비메키주맙 치료는 16주차에 위약 대비 질병 활성도 측정에서 유의한 개선을 보였다(표 6).

표 6. BE MOBILE 2에서 16주차 임상 반응

	비메키주맙 160mg 4주 1회 (N=221) n(%)	위약 (N=111) n(%)	위약과의 차이 (95% CI)**
ASAS 40 반응	99 (44.8%)*	25 (22.5%)	22.3 (11.5, 33.0)
ASAS 20 반응	146 (66.1%)*	48 (43.2%)	22.8 (11.8, 33.8)

NRI가 사용됨.

CI=신뢰구간

* 다중성 조정된 p<0.001

** 95% 신뢰구간은 정규 근사에 기반함.

이전 항-TNFα 치료 여부와 관계없이 유사한 반응이 나타났다. 비메키주맙 치료는 기존에 부착부염이 있는 대상자에서 부착부염의 개선을 가져왔다. ASAS 40 반응 기준의 주요 구성 요소와 기타 질병 활성도 측정 결과는 표 7에 제시되었다.

표 7. MOBILE 2에서 강직성 척추염 대상자의 베이스라인 및 16주차 ASAS 40 반응 기준 구성 요소와 기타 질병 활성도 측정 결과

	비메키주맙 160mg 4주 1회 (N=221)	위약 (N=111)
ASAS 구성요소		
- 시험대상자의 전반 평가(0-10)		
베이스라인	6.6	6.7
베이스라인 대비 평균 변화	-2.7	-1.6

- 총 척추 통증 (0-10)		
베이스라인	7.1	7.2
베이스라인 대비 평균 변화	-3.3	-1.9
- BASFI (0-10)		
베이스라인	5.3	5.2
베이스라인 대비 평균 변화	-2.2*	-1.1
- 염증 (0-10)[a]		
베이스라인	6.7	6.8
베이스라인 대비 평균 변화	-3.2	-2.1
기타 질병 활성도 측정		
BASDAI 점수		
베이스라인	6.4	6.5
베이스라인 대비 평균 변화	-2.9*	-1.9
BASMI		
베이스라인	3.9	3.8
베이스라인 대비 평균 변화	-0.5**	-0.2
hsCRP (mg/L)		
베이스라인(기하평균)	6.5	6.7
베이스라인 대비 비율	0.4	0.9

a 염증은 BASDAI의 문항 5와 6에서 환자가 보고한 강직 자가 평가의 평균을 의미함.

BASFI = Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index

BASMI = Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index

BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

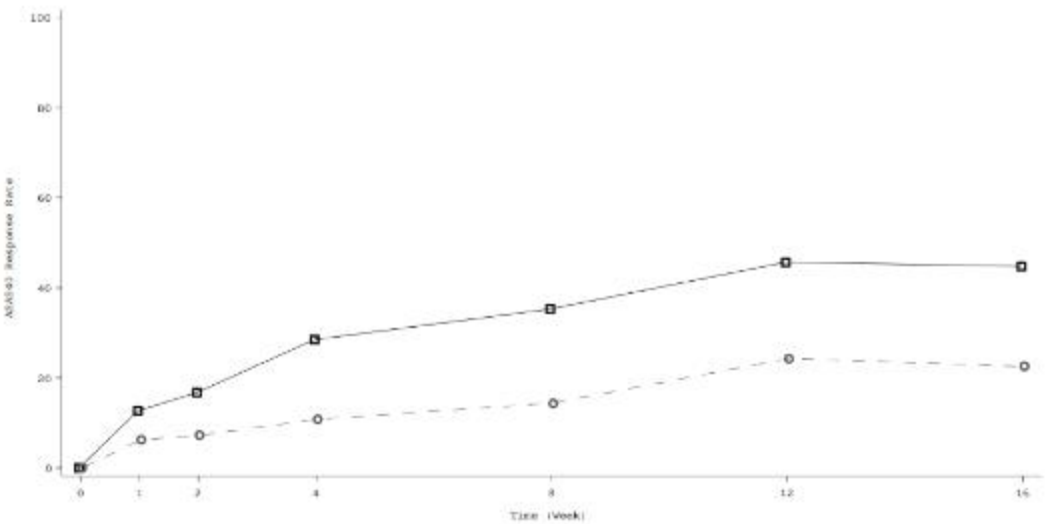
MI는 표9에 제시된 모든 평가 변수에 사용됨.

* 다중 조정된 p<0.001

** 다중 조정된 p<0.006

MOBILE 2에서 16주차까지 방문별 ASAS 40 반응을 달성한 시험대상자의 비율은 그림 4에 제시되었다.

그림 4. MOBILE 2에서 16주차까지 ASAS 40 반응을 달성한 시험대상자의 비율



건강 관련 삶의 질

비메키주맙으로 치료받은 시험대상자는 ASQoL(강직성 척추염 삶의 질 설문지) 점수로 측정한 건강 관련 삶의 질에서 16주차에 위약을 투여받은 시험대상자보다 유의하게 더 큰 개선을 보였다

(3-2) 비-방사선학적 축성 척추관절염

유효성과 안전성은 활동성 비-방사선학적 축성 척추관절염을 가진 18세 이상 성인 시험대상자 254명을 대상으로 한 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 시험 [BE MOBILE 1 - AS0010]에서 평가되었다.

시험대상자는 상승된 C-반응성 단백(CRP) 수치 및/또는 자기공명영상(MRI)에서 천장관절염 소견을 포함한 염증의 객관적 징후를 가지고 있었다. 시험대상자는 ASAS 축성 척추관절염 분류 기준을 충족했고, BASDAI ≥4, 척추 통증 ≥4(0-10 숫자 평가 척도(NRS))로 정의된 활동성 질환을 가지고 있었으며, 천장관절에서 구조적 손상의 명확한 방사선학적 증거는 없었다.

베이스라인 시점에서 시험대상자의 73%는 부착부염을 가지고 있었다. 또한 시험대상자는 2가지 이상의 서로 다른 비스테로이드성 소염제(NSAIDs)에 대한 불충분한 반응, 또는 내약성 문제나 금기 병력이 있었다. 약 24%는 cDMARD를 병용하고 있었고, 전체의 11%는 이전에 항-TNFα 제제로 치료를 받았으나 실패했거나 내약성이 떨어졌다.

시험대상자는 비메키주맙 160mg 또는 위약을 4주마다 투여받도록 무작위 배정되었고, 16주 평가 완료 시점까지 투여되었다. 16주차부터 모든 시험대상자는 4주마다 비메키주맙을 투여받아 52주까지 진행되었다. 주요 평가 변수는 16주차에 척추관절염 국제학회 평가에서 최소 40% 개선(ASAS 40)을 달성한 비율이었다.

임상 반응 (Clinical Response)

BE MOBILE 1에서 비메키주맙 치료는 16주차에 위약 대비 질병 활성도 측정에서 유의한 개선을 보였다(표 8).

표 8. BE MOBILE 1에서 16주차 임상 반응

	비메키주맙 160mg 4주 1회 (N=128) n(%)	위약 (N=126) n(%)	위약과의 차이 (95% CI)**
ASAS 40 반응	61 (47.7%)*	27 (21.4%)	26.2 (14.9, 37.5)
ASAS 20 반응	88 (68.8%)*	48 (38.1%)	30.7 (19.0, 42.3)

NRI가 사용됨.

CI=신뢰구간

*다중성 조정된 p<0.001

**정규 근사에 기반한 95% 신뢰구간

이전 항-TNFα 치료 여부와 관계없이 유사한 반응이 나타났다. 비메키주맙 치료는

기존에 부착부염이 있는 시험대상자에서 부착부염의 개선을 가져왔다.

ASAS 40 반응 기준의 주요 구성 요소와 기타 질병 활성도 측정 결과는 표 9에 제시되었다.

표 9. BE MOBILE 1에서 비-방사선학적 축성 척추관절염 시험대상자의 베이스라인 및 16주차 ASAS 40 반응 기준 구성 요소와 기타 질병 활성도 측정 결과

	비메키주맙 160mg 4주 1회 (N=128)	위약 (N=126)
ASAS 구성요소		
- 시험대상자의 전반 평가(0-10)		
베이스라인	7.1	6.9
베이스라인 대비 평균 변화	-3.2	-1.4
- 총 척추 통증 (0-10)		
베이스라인	7.3	7.1
베이스라인 대비 평균 변화	-3.4	-1.7
- BASFI (0-10)		
베이스라인	5.5	5.3
베이스라인 대비 평균 변화	-2.5*	-1.0
- 염증 (0-10)[a]		
베이스라인	7.0	6.9
베이스라인 대비 평균 변화	-3.6	-1.9
기타 질병 활성도 측정		
BASDAI 점수		
베이스라인	6.9	6.7
베이스라인 대비 평균 변화	-3.1*	-1.5
BASMI		
베이스라인	2.9	3.0
베이스라인 대비 평균 변화	-0.4	-0.1
hsCRP (mg/L)		
베이스라인(기하평균)	4.6	5.0
베이스라인 대비 비율	0.4	0.8

a 염증은 BASDAI의 문항 5와 6에서 환자가 보고한 강직 자가 평가의 평균을 의미함.

BASFI = Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index

BASMI = Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index

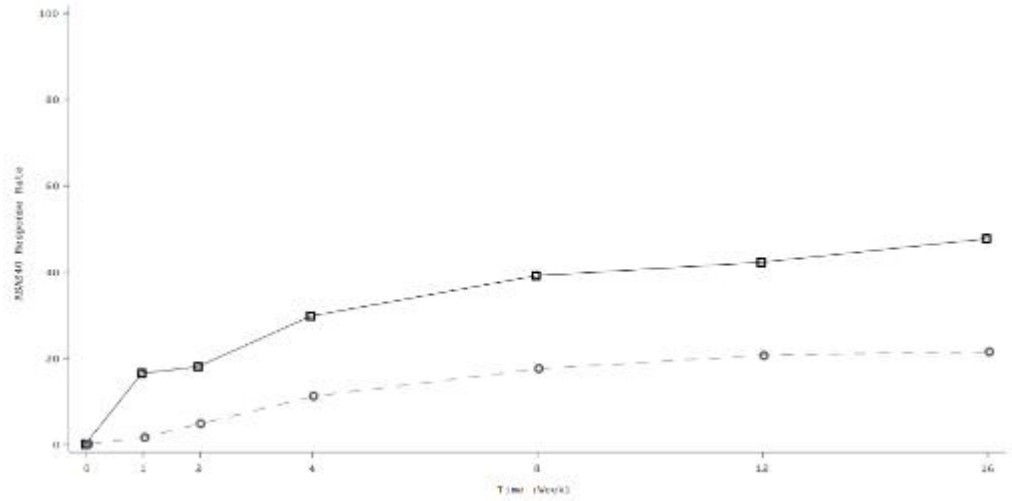
BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

MI는 표7에 제시된 모든 평가 변수에 사용됨.

*다중 조정된 $p<0.001$

BE MOBILE 1에서 16주차까지 방문별 ASAS 40 반응을 달성한 시험대상자의 비율은 그림 5에 제시되었다.

그림 5. BE MOBILE1에서 16주차 ASAS 40 반응을 달성한 시험대상자 비율



건강 관련 삶의 질

비메키주맙으로 치료받은 시험대상자는 ASQoL(강직성 척추염 삶의 질 설문지) 점수로 측정한 건강 관련 삶의 질에서 16주차에 위약을 투여받은 시험대상자보다 유의하게 더 큰 개선을 보였다.

(4) 화농성 한선염

비메키주맙의 안전성과 유효성은 중등도에서 중증 화농성 한선염을 가진 성인 시험대상자 1,014명을 대상으로 한 두 건의 3상 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약대조 시험 [BE HEARD I - HS0003 및 BE HEARD II - HS0004]에서 평가되었다.

시험대상자는 최소 6개월 이상 화농성 한선염(HS) 병력이 있었고 Hurley 단계 II 또는 III에 해당했으며, 5개 이상의 염증성 병변(즉, 농양 수와 염증성 결절 수(AN 수)의 합)을 가지고 있었으며, HS 치료를 위한 전신 항생제 치료에 불충분한 반응을 보인 병력이 있었다.

시험대상자는 비메키주맙 320mg을 2주마다(Q2W) 48주까지 투여하거나, 4주마다(Q4W) 48주까지 투여하거나, 16주까지 Q2W 투여 후 48주까지 Q4W로 전환하거나, 위약을 투여받았다. 16주차에 위약을 투여받은 시험대상자는 비메키주맙 320mg Q2W로 전환되어 48주까지 투여되었다. HS에 대한 경구 독시사이클린, 미노사이클린 또는 동등한 전신 테트라사이클린 병용은 베이스라인 28일 전부터 안정된 용량으로 복용 중인 경우 허용되었다.

이들 시험에서 베이스라인 시점의 전체 시험대상자 평균 연령은 36.6세였고, 56.8%는 여성, 79.7%는 백인, 10.8%는 흑인 또는 아프리카계 미국인, 4.1%는 아시아인이었으며, 민족 기준으로는 6.6%가 히스패닉 또는 라틴계로 확인되었다. 평균 BMI는 33.06이었고, 45.6%는 현재 흡연자였다. 시험대상자의 질병 지속시간 중앙값은 5.3년이었다. 전체적으로 8.5%는 HS에 대한 항생제 병용 치료를 받고 있었다. Hurley 단계 II와 III 대상자의 비율은 각각 55.7%와 44.3%였다. 추가로, 평균 배액 통로 수는 3.6개였고 평균 AN 수는 16.3개였다.

두 시험에서 일차 유효성 평가 변수는 16주차에 HiSCR50(Hidradenitis Suppurativa Clinical Response 50)으로, 이는 베이스라인 대비 농양 또는 배액 통로 수가 증가하지 않은 상태에서, 총 농양과 염증성 결절 수가 최소 50% 감소한 것으로 정의되었다.

이차 평가 변수에는 HiSCR75를 달성한 대상자의 비율과 HS-특이적 피부 통증 반응(0~10 숫자 평가 척도(NRS)로 평가)이 포함되었다.

16주차에서 임상 반응 (BE HEARD I 및 BE HEARD II)

두 시험 모두에서 비메키주맙으로 치료받은 대상자는 HiSCR50 및 HiSCR75를 달성한 비율이 위약 대비 더 높았다(표 10 참조).

표 10. BE HEARD I 및 BE HEARD II에서 HS 성인 대상자의 16주차 유효성 결과a

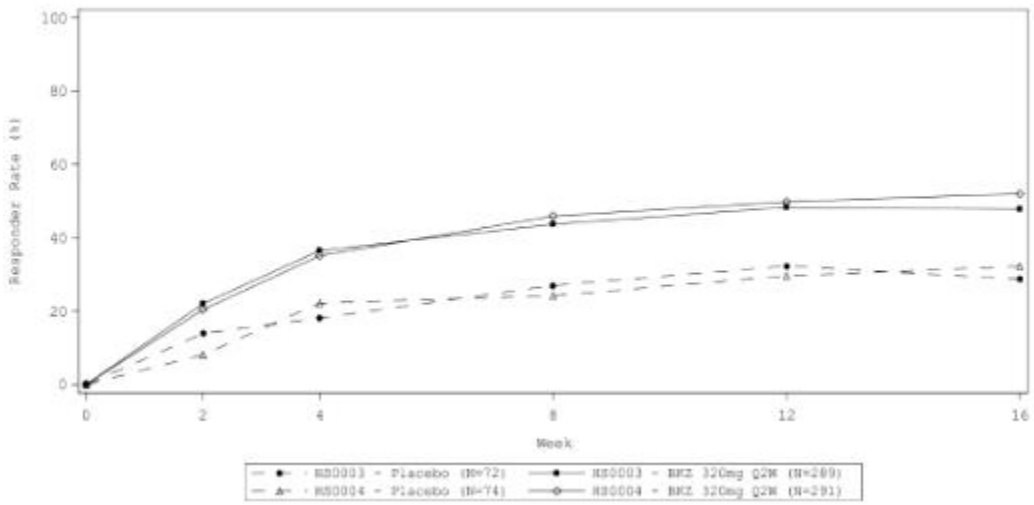
	BE HEARD I		BE HEARD II	
	비메키주맙 3320mg 2주 1회 (N=289)	위약 (N=72)	비메키주맙 3320mg 2주 1회 (N=291)	위약 (N=74)
HiSCR50	47.8%*	28.7%	52.0%*	32.2%
HiSCR75	33.4%*	18.4%	35.7%*	15.6%

* 위약 대비 $p<0.025$, 다중성에 대해 보정됨.

연령, 성별, 인종, 질병 지속 기간, 체중, 이전 생물학적 제제 치료, 베이스라인 시점의 전신 항생제 사용, Hurley 단계 및 흡연 상태를 검토한 결과, 16주차에 이러한 하위 그룹 간 비메키주맙에 대한 반응에서 의미 있는 차이는 확인되지 않았다.

그림 6에는 BE HEARD I 및 BE HEARD II에서 16주차까지 방문별 HiSCR50 반응을 달성한 시험대상자의 비율이 제시되었다.

그림 6. BE HEARD I 및 BE HEARD II에서 HS 성인 대상자의 16주차까지 HiSCR50 반응



16주차까지 어떠한 이유로든 새로운 전신 항생제를 시작하거나 현재 항생제의 용량/종류를 변경한 시험대상자, 또는 이상반응이나 유효성 부족으로 중도 중단한 시험대

상자는 이후 모든 방문에서 비반응자로 처리되었다. 기타 누락된 데이터는 다중 대치법(multiple imputation)을 통해 보정되었다.
비메키주맙은 16주차에 위약 대비 최소 3점 이상의 감소(0-10 숫자 평가 척도(NRS)로 측정)를 달성한 환자가 보고한 가장 심한 피부 통증(병변 통증) 개선과 관련이 있었다.
4) 비임상 정보
조직 교차 반응성 검사, 반복 투여 독성 시험(안전성 약리학 평가변수 및 수태능 관련 평가변수의 평가 등) 및 출생 전후 발달 평가에 기반했을 때 비임상 데이터에서 사람에 대한 특수한 위험은 드러나지 않았다.
시노몰구스 원숭이에서, 최대 26주 동안 최대 200mg/kg 비메키주맙의 피하 1주 1회 용량(AUC에 기반하여 4주 1회 320 mg에서 사람 노출의 109배를 초래하는 용량)에서 장기 독성이 도출되지 않았고, 혈액 면역표현형검사 또는 T-세포 의존적 항체 반응에 대한 영향, 그리고 생식 기관, 월경 주기 또는 정자에 대한 영향은 없었다. 비메키주맙 관련 영향은 점막피부 변화로 제한되었으며, 공생 미생물총의 약리학적 조절과 일치했다.
비메키주맙의 돌연변이유발성 또는 발암성 시험은 수행되지 않았다. 그러나, 단클론 항체는 DNA 또는 염색체를 손상시킬 것으로 예상되지 않는다. 시노몰구스 원숭이에 대한 26주 만성 독성 시험에서 최대 200 mg/kg/week 용량까지 전신생물성 또는 신생물성 병변은 관찰되지 않았다.
시노몰구스 원숭이에 대한 강화형 출생 전후 발달 시험에서, AUC에 기반했을 때 320 mg 4주 1회로 사람 노출의 27배를 초래하는 용량으로 기관형성 전반 및 분만 시까지 투여했을 때, 비메키주맙은 임신, 분만, 새끼 생존, 태자 및 출생 후 발달에 대한 영향을 보이지 않았다. 출생 시, 새끼 원숭이의 혈청 비메키주맙 농도는 모체와 유사했다.

1.3 허가조건 (변경 항목만 작성)

○ **(위해성 관리계획)** 「생물학적 제제 등의 품목허가·심사 규정」제7조의2 <붙임 2 참조>

1.4 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 검토이력

구 분	품목변경허가	안전성·유효성 관련 자료
신청일자	2025.06.30.	2025.06.30.
보완요청일자	2025.08.27.	2025.08.18.
보완접수일자	2025.11.21.	2025.11.24.
최종처리일자	2025.12.24.	2025.12.19.

[붙임 1] 안전성·유효성 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

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

| 구분 \ 제출자료 | 자 료 번 호 | | |

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설 시험자료

라. 기타 약리작용에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 품목은 2024년 8월 29일 ‘광선 요법 또는 전신 치료요법을 필요로 하는 성인 환자의 중등도에서 중증 판상 건선의 치료’에 대해 국내 허가되었으며 2021년 8월 20일 유럽과 2023년 10월 17일 미국에서 허가되었다. 잘 대조된 각 2건의 핵심 3상 임상시험을 근거로 활동성 건선성 관절염, 축성 척추 관절염 및 중등도에서 중증의 한선염 환자 치료에 대한 효능효과 추가를 신청하였으며, 신청 효능효과에 대해 미국 및 유럽에서 허가되었다.
- 신청 효능효과를 위해 새로 수행된 비임상 독성시험은 없으며 최초 허가 시 제출한 적절한 동물 중인 사이노몰거스 원숭이에서 IV 및 SC 투여에 대한 반복투여독성시험 및 생식발생독성시험(ePPND)은 신청한 적응증의 투여 용량의 임상 노출의 10배 이상 용량으로 인정가능하며, 임상투여 경로로 모두 수행한 것으로 인정가능하며, 신청 최대 용량인 320mg Q2W에 대해서도 20배 이상의 충분한 안전역이 확인되었다 판단되어 기허가 자료로 갈음 가능하다. 또한 비메키주맙에서의 종양원성 및 발암성의 위험은 IL-17A, IL-17RA, IL-23 억제제와 유사할 것으로 판단되며 ‘악성종양’은 중요한 잠재적 위해성으로 위해성관리계획으로 추적 평가할 계획임에 따라 발암성시험은 면제가능하다.
- 신청 효능효과를 위해 in vitro 약리 작용 및 문헌자료를 제출하였다. 비메키주맙의 작용기전은 기허가 적응증인 판상건선과 신청 적응증인 건선성 관절염, 축성 척추관절염 및 화농성 한선염에서 IL-17A와 IL-17F를 억제하여 염증 사이토카인의 발현을 억제하는 것으로 동일하다고 판단되며, 제출한 자료를 기반으로 신청 적응증에서 IL-17A와 IL-17F가 과발현되었으며 비메키주맙 투여로 해당 사이토카인과 관련 염증 사이토카인의 발현이 억제됨을 확인하여, IL-17A/IL-17F 신호 억제를 통한 항염증효과의 MoA가 입증되었다. 비록 질환모델에서의 효력 시험이 수행되지 않았으나, 신청 적응증에서의 약리기전 및 효과를 확인한 비임상 효력시험으로 약리효과 자료는 갈음가능하다고 판단된다.
- 신청 적응증을 위한 임상시험에서 사용된 생체시료분석법에 대한 밸리데이션 보고서 및 각 임상시험에서의 분석 결과가 제출되었다. 밸리데이션 결과 해당 분석법은 잘 밸리데이션되었으며, 각 임상시험에서 검출된 혈중 농도, ADAb, 중화항체 모두 신뢰성 있게 검출가능한 정확성, 정밀성, 약물내성한계, 정량한계를 보였다. 건선성 관절염 환자 대상으로 수행된 임상시험(DV0004)를 통해 투여 기기에 따른 비메키주맙의 PK 및 안전성에는 차이가 없음이 확인되었으며, 자가투여의 높은 성공률은 비메키주맙의 비메키주맙-SS-1mL/비메키주맙-AI-1mL 장치를 이용한 성공적인 자가투여가 가능함을 시사한다.
- 신청 효능효과는 3상 임상시험의 선정/제외 기준에 근거하여 비메키주맙의 유효성 및 안전성이 평가된 집단에 대해 설정되었다. 신청 효능효과의 근거인 핵심 임상시험에서 평가변수는 환자의 질병에 대한 종합적 평가가 가능한 검증된 지표가 설정되었으며, 이차 평가변수에서 활성도, 임상적 개선, 염증 지표, 삶의 질에 대해 충분히 평가 가능하도록 설정되었다. 평가변수의 유효성인 보수적인 통계검정 절차에 따라 평가되었다.
- 건선성 관절염 환자 대상 집단 PK 결과 과체중(120kg 이상) 대상에서 낮은 노출과 PASI 반응률이 확인되었으며 핵심 3상 임상시험에서도 체중에 따른 PASI 반응률의 감소가 확인되었다. 다만, 건선성 관절염 치료에 있어서 핵심 개선 지표는 관절 반응(ACR)로 노출-ACR 반응 결과에서 건선성 관절염 환자에서 160mg Q4W 투여요법은 체중과 상관없이 충분한 반응을 보여 별도의 용량 조절이 요구되지 않음은 타당하며, 피부 반응(PASI)이 임상적으로 중요한 판상건선을 동반한 건선성 관절염 환자의 경우 판상건선의 과체중 환자 대상의 용법용량에 따라 320mg Q4W로 투여하도록 용법용량에 명시하였다.
- [redacted] 집단 PK/PD 시험을 근거로 중등도에서 중증의 판상건선을 동반한 건선성 관절염 환자군에서는 320mg Q4W 16주 투여 후 Q8W로 투여하는 것이 제안되었으며 타당하다고 판단된다. 또한 노출-반응 분석에 근거하여 320mg Q8W 요법이 160mg Q4W 요법에 비해 조금 낮은 관절 반응을 보이므로 관절 반응(ACR 반응)이 충분하지 않는 환자군에서는 160mg Q4W 투여가 더 나은 개선을 유도할 수 있을 것으로 판단된다. 따라서 관절에서 충분한 임상 반응을 유지할 수 없는 경우 4주마다 160mg으로 전환할 수 있도록 용법용량에 기재하는 것은 타당하다.
- 활동성 건선성 관절염 임상시험(PA0010, PA0011)에서 비메키주맙 160mg Q4W 투여는 위약 대비 ACR50 반응률

을 유의미하게 개선했으며, 이러한 효과는 52주까지 유지되었다. 축성 척추관절염 임상시험(AS0010, AS0011)에서도 160mg Q4W 투여는 위약 대비 ASAS40 반응률을 유의미하게 향상시켰고, 효과는 52주까지 지속되었다. 활동성 건선성 관절염 및 축성 척추관절염 환자 대상 핵심 임상시험에서 모든 일차 평가변수 및 통계적 검정 절차에 따른 이차 평가변수는 모두 위약 대비 통계적으로 유의한 유효성을 입증하였다.

- 중등도에서 중증 화농성 한선염 임상시험(HS0003, HS0004)에서는 비메키주맙 320mg Q2W 투여는 위약 대비 HiSCR50 반응률을 유의미하게 개선했으며, 주요 이차 평가변수에서 전반적으로 통계적 유의성을 확보하였으며 임상적 유익성이이 확인되었다.
- 건선성 관절염, 활성 축성 척추관절염과 중등도에서 중증 화농성 한선염 환자 대상의 핵심 임상시험에서 ADAb 양성 또는 중화항체 양성 여부는 비메키주맙의 PK, 유효성 및 안전성에 임상적으로 의미 있는 영향을 미치지 않았다.
- 활동성 건선성 관절염, 축성 척추관절염 및 중등도에서 중증의 화농성 한선염 환자에서 비메키주맙의 안전성 프로파일은 기허가 적응증과 일치하며 높은 내약성을 보였다. 중대한 이상사례, 시험 중단으로 이어진 이상사례 발생률은 낮았으며 대부분 경증 또는 중등증이었다. 비메키주맙에 대한 노출기간이 증가함에 따른 이상사례 발생률의 증가는 확인되지 않았다.
- 종합적으로 제안된 용량에 따른 비메키주맙 치료는 활동성 건선성 관절염, 축성 척추관절염 및 중등도에서 중증의 화농성 한선염 환자에서 긍정적인 유익성-위해성 프로파일을 통해 유익성을 제공한다.

※ ■■■■■■■ 민원인의 요청에 따라 해당 내용은 비공개 처리하였습니다.

[약어 및 정의]

- Psoriatic arthritis 건선성 관절염

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- **제품명**: 비메키주맙(UCB4940, CDP4940)
- **약리작용에 따른 분류(Pharmacological class)**: 면역억제제, 인터루킨 저해제
- **신청 효능효과**
  - **(기존)** 1) 판상건선: 광선 요법 또는 전신치료요법을 필요로 하는 중등도에서 중증의 성인 판상 건선의 치료
  - **(신규 신청)** 2) 건선성 관절염: 이전에 DMARD 치료에 대한 반응이 적절하지 않거나 내약성이 없는 성인 환자의 활동성 건선성 관절염의 치료. 이 약은 단독 또는 메토트렉세이트와 함께 투여할 수 있다.

    3) 축성 척추관절염
    - 강직성 척추염: 기존치료에 대한 반응이 적절하지 않거나 내약성이 없는 성인 환자의 활동성 강직성 척추염의 치료
    - 비-방사선학적 축성 척추관절염: 비스테로이드성항염증제(NSAIDs) 약물에 대한 반응이 적절하지 않거나 내약성이 없고, 상승된 CRP 수치 및/또는 MRI상 객관적인 염증의 징후를 보이는 성인 환자의 활동성 비-방사선학적 축성 척추관절염의 치료

    4) 화농성 한선염: 기존의 전신요법에 적절한 반응을 나타내지 않는 성인 환자의 중등도에서 중증의 화농성 한선염의 치료
- **신청 용법용량**

- 이 약은 해당 적응증에 대한 진단 및 치료 경험이 있는 의사의 지도 및 감독 하에 투여한다.

1) 판상 건선

이 약은 1회 320mg(160mg씩 2회)으로 제0, 4, 8, 12, 16주에 피하투여하고, 그 이후에는 8주마다 피하투여가 권장된다.

2) 건선성 관절염

이 약은 활동성 건선성 관절염 성인 환자에게 1회 160mg으로 4주마다 피하투여가 권장된다.

중등도에서 중증의 판상 건선을 동반하는 경우 판상 건선 용법 용량인 1회 320mg(160mg씩 2회)으로 제0, 4, 8, 12, 16주에 피하투여하고, 그 이후에는 8주마다 피하투여가 권장된다. 16주 이후에는 정기적으로 효과를 평가하는 것이 좋으며 관절에서 충분한 임상적 반응을 유지할 수 없는 경우 4주마다 160mg으로 전환하는 것을 고려할 수 있다.

3) 축성 척추관절염(강직성 척추염, 비-방사선학적 축성 척추관절염)

이 약은 활동성 축성 척추관절염 성인 환자에게 1회 160mg으로 4주마다 피하투여가 권장된다.

4) 화농성 한선염

이 약은 화농성 한선염 성인 환자에게 1회 320mg(160mg 씩 2회)으로 16주까지 2주마다 피하투여하고, 그 이후에는 4주마다 피하투여가 권장된다.

상기 적응증에 대해 16주까지 개선되지 않은 환자의 경우 투여중단을 고려해야 한다.

과체중 환자

체중이 120kg 이상인 판상건선 환자 또는 중등도에서 중증의 판상건선을 동반한 건선성 관절염 환자 포함에서 16주에 완전히 깨끗한 피부에 도달하지 못한 경우, 16주 이후 4주마다 320mg 투여 시 개선된 치료 효과가 나타날 수 있다.

투여 방법

이 약은 피하주사로 투여한다.

주사는 허벅지, 복부 및 윗팔에 투여하는 것이 적합하다. 주사 부위는 교대로 사용해야 하며, 주사는 판상건선 부위 또는, 피부가 연하거나, 멍든 부위, 홍반이 있거나, 굳어진 부위에 투여해서는 안된다.

오토인젝터는 흔들어서는 안된다.

피하 주사 기법에 대해서 적절히 교육을 받은 후, 환자는 의사가 적절하다고 판단하고 필요 시 의학적 추적관찰을 받는 경우 자가주사를 할 수 있다. 환자는 의약품설명서에 따라 처방된 용량을 투여하도록 안내 받아야 한다.

- **작용기전**: 비메키주맙은 IL-17A 또는 IL-17F 호모다이머 및 IL-17AF 헤테로다이머와 결합하여 IL-17RA/IL-17RC 수용체 복합체와의 상호작용을 차단함으로써, IL-17A와 IL-17F에 의해 유도되는 염증성 사이토카인 억제를 통해 염증반응의 정상화와 병리학적 골형성 억제를 초래한다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 비메키주맙은 광선 요법 또는 전신치료요법을 필요로 하는 성인 환자의 중등도에서 중증의 판상 건선의 치료에 대해 제0, 4, 8, 12, 16주에 320mg 씩 피하투여 후 그 이후에는 320mg Q8W로 투여하는 요법으로 2024년 8월 29일에 국내 허가되었다.
- 활동성 건선성 관절염 환자 대상 1건의 위약대조 3상 임상시험(PA0011)과 활성대조약(아달리무맙) 대조 3상 임상시험(PA0010)을 근거로 '건선성 관절염 성인 환자 치료'의 적응증 추가와 활성 강직성 척추염 환자 대상 위약대조 3상 임상시험(AS0011)과 활성 비-방사선학적 축성 척추관절염 환

자 대상 위약대조 3상 임상시험(AS0010)을 근거로 ‘축성 척추관절염 성인 환자 치료’ 적응증을 추가하고자 한다. 건선성 관절염과 축성 척추관절염은 동일 임상시험을 근거로 2023년 6월 5일 EMA, 2024년 9월 20일 FDA 허가를 받았다. 중등도에서 중증의 화농성 한선염 환자를 대상으로 한 위약대조 3상 임상시험 HS0003과 HS0004를 근거로 ‘중등도에서 중증의 성인 화농성 한선염 치료’ 적응증 추가를 신청하였으며 해당 적응증은 2024년 4월 19일 EMA, 2024년 11월 19일 FDA로부터 허가되어 해당 환자들에서 사용되고 있다.

- 비메키주맙의 표적인 IL-17A에 대한 국내 기허가된 항-IL-17A 항체는 세쿠키누맙과 익세키주맙이 있으며 두 품목 모두 비메키주맙의 기허가 효능효과인 성인 판상건선과 신청 효능효과인 성인 건선성 관절염, 성인 축성 척추관절염 치료에 대해 허가되었다. 또한 세쿠키누맙은 성인 화농성 한선염 치료 및 소아에서 판상건선, 특발성 관절염 치료에 대해 승인되었다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

① 건선성 관절염

- **질환 개요**

- 면역 체계의 이상으로 관절, 힘줄, 인대 등 근골격계에 염증이 생기는 질환으로, TNF-α, IL-12/23, IL-17과 같은 염증성 사이토카인이 중요한 역할을 하는 것으로 알려져있다. 손가락, 발가락, 척추 등에 비대칭적으로 또는 류마티스 관절염처럼 대칭적으로 관절염이 나타날 수 있으며, 건선 피부병변, 손발톱 건선, 부착부염(힘줄이나 인대가 뼈에 붙는 부위의 염증), 척추염 등이 동반될 수 있다.
- **(발병 원인)** 정확한 발병원인은 밝혀지지 않았으나, 유전적 소인, 면역 체계의 이상, 환경적 요인(외상, 감염, 스트레스 등)이 복합적으로 작용하는 것으로 알려져 있다. 건선환자의 약 15%에서 발생하며 대부분 피부 건선 증상 이후에 관절염이 발생하지만, 동시에 발생하거나 관절염이 먼저 발생하는 경우도 있다.
- **(발병률)** 전 세계적으로 건선 유병률은 0.5~4.6%로 다양하게 보고되며, 한국에서는 약 3%로 추정된다. 건선 환자 중 약 5~15%에서 건선성 관절염이 발생하며, 주로 30~40대에 발생하며 남녀의 발생 빈도는 유사하다.
- **(진단)** 임상증상, 건선 피부병변 유무, 가족력, 영상검사(X-ray, MRI, 초음파) 소견을 종합하여 진단하며 CASPAR 분류 기준 항목 중 3가지 이상을 충족할 때 건선성 관절염으로 분류한다.
  · 현재 건선이 있거나, 건선 과거력이 있거나, 건선 가족력이 있는 경우
  · 특징적인 손발톱 병변(pitting, onycholysis)
  · 손발가락염 (dactylitis): 소시지 모양의 손가락/발가락 부종
  · 방사선학적 소견: 손발가락 관절의 신생골 형성 (juxta-articular new bone formation)
- **(예후)** 약 25% 이상에서는 심각한 관절 손상과 장애를 초래할 수 있다.

- **현재 치료법**

- 주로 유럽 류마티스 학회(EULAR), 미국 류마티스 학회(ACR) 등에서 발표한 진료 지침에 근거하여 관절 염증 조절, 통증 완화, 관절 손상 예방, 기능 유지 및 삶의 질 개선을 목표로 치료가 이루어진다.
- **일차 치료: 통증 및 염증 완화 목적**
  · 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs): 통증 및 염증 완화에는 효과적이지만, 질병의 근본적인 진행을 막거나 관절 손상을 예방하지 못하며 장기간 사용 시 위장 출혈, 신장 기능 저하, 심혈관계 부작용이 있다.
  · 질병조절 항류마티스 약제(DMARDs): 효과가 나타나기까지 시간이 오래 걸릴수 있으며, 척추나

부착부위의 염증에는 효과가 제한적이다. 감염 위험 증가 등 다양한 부작용이 발생할 수 있다.

- 생물학적제제 : DMARDs에 반응이 없거나 중증인 경우 사용

· TNF-α 억제제: 아달리무맙, 인플릭시맙, 에타너셉트, 골리무맙이 허가되었으로 관절염 및 피부건선에 효과적이다.

· IL-12/23 억제제: 우스테키누맙이 허가되었다.

· IL-17 억제제: 세쿠키누맙과 익세키주맙이 허가되었으며 척추 관절 침범이 있는 경우와 피부병변에 우수한 효과를 보임에 따라 최근 가이드라인에서 1차 치료제로 권고된다.

- 표적치료제

· JAK 억제제: 토파시티닙이 허가되었으며 생물학적제제에 반응이 없거나 사용할 수 없는 경우 고려되나 혈전증(심부정맥 혈전증, 폐색전증), 심혈관 질환 위험, 감염 위험, 대상포진 위험 증가 등의 부작용이 보고되고 있어 사용에 주의가 필요하다.

· PDE4 억제제: 아프레밀라스트가 허가되었으나 중증 환자에서는 효과가 제한적일 수 있으며 위장장애, 두통, 체중 감소 등의 부작용이 있다.

② 축성 척추관절염

• 질환 개요

- 축성 척추관절염은 방사선학적 변화가 있는 강직성 척추염과 방사선학적 변화가 없거나 기준치 이하이면서 염증성 요통 증상을 보이는 비방사선성 축성 척추관절염으로 나뉜다.
- 척추와 천장관절(천골과 장골이 만나는 관절)을 포함한 부착부위(힘줄이나 인대가 뼈에 붙는 부위)에 만성 염증이 발생하는 질환으로 염증이 지속되면 새로운 뼈가 형성되어 척추가 굳어지는 강직(bamboo spine)이 발생할 수 있으며 초기 병변은 주로 천장관절의 활막염, 골수부종, 골미란, 부착부염 등이다.
- **(발병 원인)** 정확한 발병원인은 밝혀지지 않았으나, 유전적 소인(특히 HLA-B27 유전자), 면역학적 이상, 장내 미생물 환경의 영향 등 복합적인 요인이 관여하는 것으로 추정된다. HLA-B27 유전자를 가진 사람에서 더 높은 발병 위험이 확인되었다.
- **(발병률)** 전 세계적으로 축성 척추관절염 유병률은 약 1%로 발생하며 주로 40세 미만의 청장년기에 발병한다.
- **(진단)** 염증성 요통을 주 증상으로 하며, 영상검사와 유전적 지표(HLA-B27)를 통해 진단되며, ASAS 분류기준에 따라 분류된다.
  · 영상학적 기준: X-ray 상 천장관절염(강직성 척추염) 또는 MRI 상 천장관절 또는 척추의 활성 염증(비-방사선성 축성 척추관절염)
  · 임상기준: HLA-B27 양성 여부와 함께 다음과 같은 척추관절염 관련 특성 중 1개 이상 (예: 염증성 요통, 관절염, 부착부염, 손발가락염, 건선, 크론병/궤양성 대장염, 포도막염, 강직성 척추염 가족력, CRP 증가, NSAIDs에 대한 좋은 반응).
- **(예후)** 경미한 경우부터 심각한 척추 강직 및 기능 장애를 유발할 수 있으며 조기 진단 및 치료는 통증과 뻣뻣함을 조절하고 심각한 변형을 줄이거나 예방하는 데 중요하다. 척추 강직 외에도 포도막염(눈의 염증), 염증성 장염, 건선 등이 동반될 수 있으며 드물게 심장 판막질환, 신장 질환 등이 발생할 수도 있다.

• 현재 치료법

- 주로 유럽 류마티스 학회(EULAR), ASAS 등에서 발표한 진료 지침에 근거하여 통증 및 뻣뻣함 감소, 기능 개선, 질병 진행 억제, 합병증 예방을 목표로 치료가 이루어진다.

- 일차 치료: 통증 및 기능 개선 목적

· 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs): 통증 및 염증 완화사용되며 척추 변형을 방지하는데 도움이

되나 질병의 진행을 억제하지 못하며 장기간 사용 시 위장 출혈, 신장 기능 저하, 심혈관계 부작용이 있다.

· 질병조절 항류마티스 약제(DMARDs): 말초 관절염이 동반된 경우 설파살라진 등이 사용될 수 있으나, 척추 증상 자체에는 효과가 제한적이다.

- 생물학적제제 : 기존치료에 반응이 없거나 중증의 활동성 질환을 가진 경우 사용된다. 약 30~40%의 환자는 생물학적 제제에 반응이 없거나 시간이 지나면서 반응을 소실할 수 있으며, 이미 시작된 척추의 신생골 형성 및 강직 진행을 완전히 멈추지는 못하는 경우가 많다.

· TNF-α 억제제: 아달리무맙, 인플릭시맙, 에타너셉트, 골리무맙이 허가되었으로 척추관절염 치료에 가장 먼저 사용되어 왔다.

· IL-17 억제제: 세쿠키누맙과 익세키주맙이 허가되었으며 TNF 억제제에 반응이 없거나 부작용이 있는 경우의 대안으로 사용되며 척추 강진 진행 억제에도 효과를 보인다.

- 표적치료제

· JAK 억제제: 토파시티닙과 우파다시티닙이 최근 허가되었으며 생물학적제제에 반응이 없는 활동성 축성 척추관절염 환자에게 고려된다.

③ 화농성 한선염

- **질환 개요**

- 만성 염증성 피부 질환으로, 주로 겨드랑이, 서혜부, 엉덩이, 유방 아래 등 살이 접히는 부위에 발생합니다. 통증이 있는 결절, 농양, 누공(피부 밑에 형성되는 터널), 그리고 흉터 형성이 특징입니다. 모낭이 막히고 파열되면서 염증이 깊이 확산되고, 이로 인해 여러 병변이 연결되는 동굴(tunnel)이 형성된다.

- **(발병 원인)** 정확한 발병원인은 밝혀지지 않았으나, 유전적 소인, 면역 체계의 이상, 생활 습관(흡연, 비만), 기계적 마찰 등이 복합적으로 작용하는 것으로 알려져 있다. 건아포크린 땀샘 주변의 모낭 폐쇄가 주된 병태생리학적 과정으로 여겨지며, 이후 염증, 감염, 농양 형성이 뒤따른다.

- **(발병률)** 전 세계적으로 약 1%의 유병률을 보이는 비교적 흔한 질환으로 사춘기 이후 흔하게 발병하며 여성에게서 남성보다 약 3배 더 많이 발생한다.

- **(진단)** 임상증상이 중요하며 특징적인 병변의 분초와 재발성 경과를 통해 진단하며 화농성 한선염의 중증도를 분류하여 치료방향 결정 시은 Hurley 분류 기준에 따른다.

· Hurley Stage I: 단일 또는 다발성 농양/결절 형성, 누공 및 흉터 없음

· Hurley Stage II: 재발성 농양/결절 형성, 누공 및 흉터 형성, 병변 간의 연결은 미약함

· Hurley Stage III: 광범위한 병변, 다발성 누공 및 흉터 형선, 병변 간의 연결이 심하며 통로가 형성됨.

- **(예후)** 만성적이고 재발하는 경과를 보이며, 완치가 어렵다. 질병 초기의 진단 및 치료 지연, 흡연 및 비만과 같은 동반 질환은 예후를 악화시킬 수 있으며 중증 환자의 경우 심한 통증, 불쾌한 냄새를 동반한 분비물, 광범위한 흉터 등으로 삶의 질에 심각한 영향을 미치며, 우울증, 사회적 고립, 작업 생산성 감소 등을 초래할 수 있다. 구강 및 간세포암의 위험 증가도 시사된다.

- **현재 치료법**

- 주로 유럽 피부과 학회(EADV)와 미국 피부과 학회(AAD) 등에서 발표한 진료 지침에 근거하여 장기적인 관리와 환자의 삶의 질 향상을 목표로 치료가 이루어진다.

- **일차 치료: 경증의 경우에 염증 조절 및 감염 관리를 위해 사용**

· 국소 치료: 경증의 경우 항생제 연고, 소독액 등이 사용될 수 있으나, 깊은 염증이나 누공에는 도달하기 어렵다.

· 경구 항생제: 염증 조절 및 세균 감염 예방을 위해 테트라사이클린 계열, 클린다마이신+리팜피신

병용 요법이 활용되나 장기간 사용 시 내성 발생 위험이 있으며, 위장 장애 등 부작용이 흔하다.
  · 소염진통제: 통증 조절을 위해 사용된다.
  · 병변 내 주사: 스테로이드 주사를 통해 염증을 직접적으로 줄일수 있다.
  · 외과적 치료: 농양 배농, 병변 절제, 누공 제거, 광범위 절제술 등이 시행될 수 있으나 병변을 완전히 제거하지 못하면 재발률이 높으며 상처회복기간이 길고 통증, 흉터, 감염 등의 합병증이 발생할 수 있다.
- 생물학적제제: 중등도-중증 화농성 한선염 환자 및 기존 전신 치료에 반응이 불충분한 환자에서 중요한 치료 옵션이다.
  · TNF-α 억제제: 아달리무맙은 화농성 한선염 치료에 승인된 대표적인 생물학적 제제이다.
  · IL-17 억제제: 세쿠키누맙은 최근 유럽 화농성 한선염 재단(EHSF) 가이드라인에서 중등도-중증 화농성 한선염 환자의 1차 생물학적 제제 치료 옵션으로 권고되었다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 주요 이상사례 : 감염, 과민반응, 염증성 장 질환

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당사항 없음

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

- 해당사항 없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당사항 없음

4. 독성에 관한 자료

- 신청 적응증 및 용법용량에 대한 새로운 독성시험은 수행되지 않았으며, 최초 허가 시 수행된 독성시험 자료로 새로 제안되는 투여 경로 및 용량을 뒷받침한다고 간주한다.

- **(전신 독성)** 최초 허가 시 제출된 사이노몰거스 원숭이 대상으로 한 반복투여 독성시험에서 비메키주맙은 최대 26주 동안 매주 SC 또는 IV로 최대 200mg/kg/week 용량에서 우수한 내약성을 보였으나 8주 반복투여 독성시험에서 장염, 26주 반복투여 독성시험에서 표재성 피부염 및 저용량군에서 장염에 의한 안락사(2마리)로 인하여 NOAEL은 결정되지 않았음. 해당 이상사례는 비메키주맙의 약리학적 작용으로 인한 점막-표피의 면역 감소와 관련된 것으로 제시되었다.
- **(생식발생독성)** 최초 허가 시 제출된 ePPND 시험에서 암컷 사이노몰거스 원숭이에 대한 최대 50mg/kg까지의 비메키주맙 매주 SC 투여는 모체 및 신생 동물의 NOAEL은 50mg/kg/week로 간주되었다.
  - 최초 허가 시 수태능 시험은 수행되지 않았으나 26주 독성시험 동안 성적으로 성숙한 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 한 수태능 평가변수는 비메키주맙 투여 시 암컷의 월경주기 변동이 없고, 수컷을 고환 무게나 정자 질에 미치는 영향이 없으며 생식기관의 조직병리학적 변화가 없음을 보여주었다.

- 사이노몰거스 원숭이에서 비메키주맙 매주 50mg/kg SC 투여는 모체 동물에서 임신, 임신기간 또는 분만에 영향을 미치지 않았으며 최기형성을 나타내지 않았으며, 모체 동물과 신생 동물 간에 노출은 유사하였으며 생존한 신생 동물의 수, 생존 및 발달에 영향을 미치지 않았다.

- **(발암성시험)** 발암 및 종양진행에서 IL-17A 및 IL-17F의 역할, 비메키주맙의 작용기전, 시험관 내 및 생체 내 종양 모델에서 얻은 정보, 종양 환자에서 얻은 발표된 자료를 근거로 발암성 자료를 업데이트하여 제출하였으며, 지금까지 IL-17A 또는 IL-17RA를 표적으로 하는 치료제에서 판상건선, 건선성 관절염, 또는 강직성 척추염에 대하여 종양 위험이 증가하지 않음을 확인하였다.
  - 비메키주맙은 IL-17A와 IL-17F를 모두 차단하는 항-사이토카인 항체로 주로 점막 표피 면역에 작용하는 것으로, 종양 면역 감시에 기여하는 Th cell, NK 및 NK-T 세포의 주요 기능을 크게 감소시킬 것으로 예상되지 않는다.
  - IL-17은 혈관 신생 증가, MDSC를 종양으로 유인하여 발달을 촉진, 세포자멸사 감소, 호중구를 종양으로 유인하여 염증 유지에 기여하는 사이토카인으로 종양을 촉진할 수 있다. 따라서 비메키주맙은 IL-17A와 IL-17F를 중화시킴으로써 종양 촉진을 기전상 억제할 수 있다. 종양에서 IL-17의 과발현, IL-17 형질 감염된 종양세포의 과증식, IL-17/IL-23 KO 마우스 모델 및 IL-17 mAb 치료 동물 모델에서 종양 억제효과가 확인되었다.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 비메키주맙은 IL-17A 또는 IL-17F 호모다이머 및 IL-17AF 헤테로다이머와 결합하여 IL-17RA/IL-17RC 수용체 복합체와의 상호작용을 차단함으로써, IL-17A와 IL-17F에 의해 유도되는 염증성 사이토카인 억제하는 인간 단클론 IgG1λ 항체로 동일 작용기전으로 판상건선의 치료로 허가를 받았다.
- 신청 적응증에서 IL-17A와 IL-17F가 과발현되었으며 비메키주맙 투여로 해당 사이토카인과 관련 염증 사이토카인의 발현이 억제되는 in vitro 약리 작용 및 문헌자료를 제출하였으며, 신청 적응증인 건선성 관절염, 척추 관절염 및 화농성 한선염에서도 기허가 적응증과 동일한 타겟 및 작용기전을 통한 효과로 기허가 자료로 갈음 받았다.

5.2. 효력시험

- 건선성 관절염 및 척추관절염

시험번호	시험 종류	시험 결과
1차 약력학		
① in vitro		
RRUK1940	유세포분석법을 사용한 MAIT 세포, CD4+ 세포, γδT 세포의 IL-17A 및, IL-17F 생성능	• IL-17F는 선천면역세포에 의해 IL-17A보다 더 많은 양으로 생성되고 IL-23과는 독립적으로 생성된다. - MAIT(점막 연관 불변사슬 T 세포)는 IL-12/IL-18 존재하에 IL-17A, IL-17F 및 IL-17AF 생성에 중요한 기여인자이며, TCR 자극 하에서는 CD4+ 세포가 IL-17A, IL-17F 및 IL-17AF 생성에 주요한 인자였다. - γδT 세포는 IL-23과 독립적으로 IL-12 및 IL-18 첨가 시 주로 IL-17F를 생성하였다.
문헌	만성 염증에서 IL-17F 역할	• IL-17F는 건선성 관절염에서 중요한 역할을 한다 - 건선성 관절염 환자 활막 조직에서 IL-17A와 IL-17F mRNA가 발현됨을 확인하였다 - IL-17A 및 IL-17F 억제는 IL-8 및 MMP3 생성을 억제하며, 염증 관련 유전자의 억제를 야기하였다
(최초 허가시	면역세포 이동의 억제	• IL-17F는 중성구 및 단핵구 이동을 억제하였다

시험번호	시험 종류	시험 결과
1차 약력학		
① in vitro		
제출) 40001876		- IL-17A 억제는 사람 호중구 및 단핵구의 이동능을 저해하였으나 IL-17F는 큰 영향을 주지 않았다. - 비메키주맙을 이용한 IL-17A와 IL-17F 이중억제는 호중구 및 단핵구 이동을 현저히 억제하였다.
문헌	골형성 억제능	• IL-17A와 IL-17F 이중 억제는 골형성 분화를 억제하였다. - IL-17A와 IL-17F는 골막줄기세포 표지자 SOSTDC1의 발현을 유도하며, 골형성 분화 및 골형성 유도 인자의 발현을 증가시킨다. - IL-17A 및 IL-17F 이중 억제는 인간 골막 유래 세포에서 골형성 유전자 발현의 억제와 기질 무기질화의 억제를 유도한다.
② In vivo study		
• 미제출		
2차 약력학		
(최초 허가시 제출) 40001929	ADCC, CDC 분석	• 비메키주맙은 IL-17 effector 세포나 IL-17을 생성하는 세포에서 ADCC나 CDC에 의한 Fc 수용체 매개 세포독성을 유발하지 않는다.

• 화농성 한선염

시험번호	시험 종류	시험 결과
1차 약력학		
① in vitro		
40001864	화농성 한선염에서 IL-17A와 IL-17F의 역할 평가	•화농성 한선염 환자에서 IL-17A와 IL-17F는 과발현 되어있다. - 화농성 한선염 환자 혈청에서 IL-17A와 IL-17F가 발현하며, IL-17F는 IL-17A에 비해 약 10배 증가되어있다. - 화농성 한선염 환자 피부 병변에서 IL-17A와 IL-17F가 과발현되었으며, 병변 조직의 깊은 침윤 부위에서 중성구의 현저한 유입이 관찰되었다. - 화농성 한선염 환자 피부 생검에서 유전자 발현을 평가한 결과, 중성구 이동을 유도하는 유전자의 발현이 증가되었다.
	염증 유전자 발현 및 중성구와 단핵구의 활성 억제	•비메키주맙 치료 후 화농성 한선염 환자에서 중성구 관련 케모카인의 발현이 억제되었다. - 비메키주맙 투여 후 중성구 관련 유전자 세트의 발현이 저해되었으며, 높은 임상반응을 보인 환자군(HiSCR75)에서 더 큰 변화가 확인되었다.
② In vivo study		
• 미제출		
2차 약력학		
• 미제출		

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

• 최초 허가 시 사이노몰거스 원숭이에서의 반복투여독성시험의 일부로 안전성 약리 평가변수가 평가되었다. 반복투여독성시험에서 심혈관 변수(전신동맥 혈압[수축기, 확장기 및 평균 혈압]) 또는 심박수의 변화가 없었고, ECG 리드 II 파라미터(PR, RR, QT, QTc 간격 및 QRS 지속기간)에 미치는 유의한 영향이 발생하지 않았다. 반복투여독성시험에서 임상적 관찰 결과 비메키주맙이 호흡을 변화시키지 않았으며, 중추신경계 영향을 유도하지 않음을 시사한다.

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

• 최초 허가 시 단회 투여 SC 및 IV 시험을 사이노몰거스 원숭이에서 시행하여 PK를 평가하였다. 시노몰구스 원숭이에서 비메키주맙의 PK는 인간화 IgG1에 대해 전형적으로 알려진 것과 유사하였다.

- 시노몰구스 원숭이에서 단회 및 반복 iv 또는 sc 주사 후, 노출은 용량에 비례하게 증가하였다. 단회 투여 후, 노출은 10mg/kg ~ 200mg/kg 사이에서 비례 수준보다 약간 덜 비례하게 증가하였다. sc 투여 후 [redacted]성별 간에 뚜렷한 차이는 없었다.
- 혈장농도는 다중지수 방식으로 감소하였고, [redacted]
- 분포시험은 별도로 수행되지 않았으나 생식발생독성시험에서 태반 통과 노출이 확인되었으나 태아 독성은 확인되지 않았다. 임부 및 수유부에 대한 비메키주맙의 안전성은 RMP의 부족정보로 관리하며 허가사항(사용상의 주의사항-5. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여)에서 해당 부족정보에 대해 명시하였다.
- 치료 mAbs 대사 경로가 밝혀져 있지 않으나, 생물공학 유래 mAbs의 예상되는 대사 결과는 내인성 IgG와 같은 방식으로 작은 펩티드 및 개별 아미노산으로 이화되는 것이다. 따라서, 소분자 약제학에서 시행한 전통적인 생물 전환 시험은 치료적 mAbs에서 필요하지 않다.

※ [redacted] 민원인의 요청에 따라 해당 내용은 비공개 처리하였습니다.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 유럽 허가 당시 제출자료 증명서 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 신청 적응증에 대한 임상시험성적자료

- 건선성 관절염

<핵심임상시험>

・ 제3상 시험([redacted]): 활동성 건선성 관절염 시험대상자의 치료에서 비메키주맙의 유효성 및 안전성을 평가하는 다기관, 제3상, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 활성약 대조(아달리무맙) 임상시험

・ 제3상 시험([redacted]): 활동성 건선성 관절염 시험대상자의 치료에서 비메키주맙의 유효성 및 안전성을 평가하는 다기관, 제3상, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 임상시험

<기타 임상시험>

・ 제1b상 시험([redacted]): 건선성 관절염 시험대상자에서 UCB4940 다회 투여의 안전성, 약동학 및 약력학을 평가하기 위한 이중눈가림, 무작위배정, 위약대조 임상시험

・ 제2b상 시험([redacted]): 활동성 건선성 관절염에서 비메키주맙의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 다기관, 제1b상, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 평행군, 용량 범위 임상시험

・ 제2b상 시험([redacted]): 건선성 관절염 시험대상자에서 비메키주맙의 장기 안전성 및 유효성을 평가하는 다기관, 공개형, 추적관찰 임상시험

<기기제형 하위 임상시험>

・ 제3상 시험([redacted]): 활동성 건선성 관절염 시험대상자에 의한 비메키주맙 용액의 피하 자가주사를 위한 프리필드 안전 주사기 또는 오토인젝터의 안전하고 효과적인 사용을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 고개 임상시험[redacted]

- 축성 척추관절염

<핵심임상시험>

・ 제3상 시험([redacted]): 활성 강직성 척추염 시험대상자에서 비메키주맙의 유효성 및 안전성을 평가

하기 위한 제3상, 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 임상시험

- 제3상 시험([redacted]): 활성 비-방사선학적 축성 척추관절염 시험대상자에서 비메키주맙의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 제3상, 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 임상시험

<기타 임상시험-강직성 척추염>

- 제2a상 시험([redacted]): 활성 강직성 척추염 시험대상자에서 비메키주맙 및 서톨리주맙 페골의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 다기관, 제2a상, 무작위배정, 이중 눈가림, 평행군 임상시험
- 제2b상 시험([redacted]): 활성 강직성 척추염 시험대상자에서 비메키주맙의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 다기관, 제2b상, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 평행군, 용량범위 결정 임상시험
- 제2b상 시험([redacted]): 강직성 척추염 시험대상자에서 비메키주맙의 장기 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 다기관, 공개 연장 임상시험

<약동학-건강한 중국인 시험대상자>

- 제1상 시험([redacted]): 건강한 중국인 시험대상자에서 비메키주맙의 약동학, 안전성, 내약성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 단회투여 임상시험

- 화농성 한선염

<핵심임상시험>

- 제3상 시험([redacted]): 중등도에서 중증의 화농성 한선염 환자를 대상으로 한 비메키주맙의 유효성 및 안전성을 평가하는 제3상, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 다기관 시험
- 제3상 시험([redacted]): 중등도에서 중증의 화농성 한선염 환자를 대상으로 한 비메키주맙의 유효성 및 안전성을 평가하는 제3상, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 다기관 시험

<기타 임상시험-화농성 한선염>

- 제2상 시험([redacted]): 중등도에서 중증의 화농성 한선염 환자를 대상으로 한 비메키주맙의 유효성, 안전성 및 약동학에 대한 제2상 다기관, 이중눈가림, 위약대조 시험

※ ■■■■■■■ 민원인의 요청에 따라 해당 내용은 비공개 처리하였습니다.

6.3. 생물약제학시험

- 혈장 내 비메키주맙 농도 측정을 위한 생체 시료 분석법
  - 신청 적응증에 대한 모든 임상시험에서 혈장 비메키주맙 농도는 기허가 적응증의 임상연구에서 사용한 동일한 밸리데이션된 ECLIA 방법이 사용되었으며 밸리데이션 보고서를 포함하는 생체시료 분석법의 성능 보고서가 제출되었다.
  - 혈장 내 비메키주맙 농도 분석법은 총 4가지로 PK 방법 변경 및 교차 검증 분석을 통해 변경된 분석법이 밸리데이션되었다.

- 혈장 내 비메키주맙에 대한 항체 검출을 위한 생체 시료 분석법
  - 신청 적응증에 대한 모든 임상시험에서 혈장 비메키주맙에 대한 결합 항체 검출은 밸리데이션된 MSD 플랫폼을 사용한 용액-리간드 결합 분석법이 사용되었으며 개발 과정에 따라 5개의 분석법이 도출되었으며 각 분석법의 밸리데이션 보고서가 제출되었다.
  - 신청 적응증의 환자 대상 핵심 임상시험은 [redacted]을 사용하였으며, 약물 및 표적 내성이 개선되었고 분석법의 민감도가 개선되었으며 분석기관이 변경되었다.

- 혈장 내 비메키주맙에 대한 중화항체 검출을 위한 생체 시료 분석법
  - 3상 임상시험에서 비메키주맙에 대한 중화항체를 검출하는데 밸리데이션된 경쟁적 리간드 결합 분석법(CLBA)가 사용되었으며 기허가 적응증에서 사용된 분석법이 동일하게 신청 적응증의 제3상 임상시험에서도 사용되었으며 분석법의 밸리데이션 보고서가 제출되었다.

- 생체 내 생체이용률 및 생물학적 동등성 시험
  - 신청 적응증을 뒷받침하는 추가적인 생체이용률 또는 생물학적 동등성시험은 수행되지 않았다.
  - 최초 허가 시 건강한 성인 대상으로 비메키주맙 단회 투여한 임상시험 RA0124, UP0031, UP0033 결과를 제출하였으며, 해당 결과는 제조공정, 제제, 장치 제제는 비메키주맙의 PK에 영향을 미치지 않았으며, 이는 비메키주맙이 PK에 영향을 미치지 않으면서 환자가 자가 투여 가능하다는 사실을 제시하였다.
  - PA0010 또는 PA0011중 하나를 완료한 건선성 관절염 환자 대상으로 진행중인 다기관, 공개, 장기 안전성 시험인 PA0012의 하북미 및 유럽 하위 시험인 DV0004는 1mL 비메키주맙 안전주사기(비메키주맙-SS-1mL) 또는 1mL 비메키주맙 오토인젝터(비메키주맙-AI-1mL)을 사용하여 자가투여 및 투여부위를 평가하였으며, 기기 제형, 자가투여, 투여부위는 비메키주맙의 PK에 영향을 미치지 않음을 확인하였다.

※ ■■■■■■■ 민원인의 요청에 따라 해당 내용은 비공개 처리하였습니다.

6.4. 임상약리시험

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

① 건선성 관절염

- 건선성 관절염 환자를 대상으로 한 제2상 및 제3상 임상시험 자료를 사용하여 혈장 비메키주맙 농도와 ACR 또는 PASI 반응 사이의 E-R 관계를 확립하기 위해 집단 PK/PD 분석을 수행하였다.
  - 건선성 관절염 환자에서 다회 피하 투여 후 비메키주맙의 혈장 농도는 시험 용량 범위(16~320mg)에 걸쳐 용량 비례적으로 증가했다.
  - 체중 84kg(집단 PK 분석군에서의 체중 중앙값) 건선성 관절염 대상자 추정 집단 CL/F 및 V/F는 0.343L/day 및 11.2L였고, $t_{1/2}$은 22.5일이었다. 건선성 관절염, 축성 척추관절염 대상자와 판상건선 대상자 사이에 CL/F 또는 V/F의 통계적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다.
  - 집단 PK 모델은 체중, 연령, 성별, 인종/지역, 질병징후, 유병기간, 베이스라인에서 병용치료(예를 들어 전통적 질병조절 항류마티스약물[cDMARD], 코르티코스테로이드), 생물학적제제의 이전 사용, ADAb 및 NAb 상태, ADAb 역가, 베이스라인에서 hs-CRP 및 베이스라인에서 간기능의 공변량을 검사했다. CL/F 및 V/F에 대한 체중 효과 및 CL/F에 대한 잠재적 인종 효과를 제외하고, PK 파라미터와 항정상태 노출(곡선하면적[AUC], 최대농도[C_{max}], 최저농도[C_{trough}] 및 $t_{1/2}$)에 대한 나머지 공변량의 영향은 임상적으로 유의하지 않았으며 따라서 최종 PK 모델에서 유지되지 않았다.
  - 건선성 관절염 대상자에서 혈장 비메키주맙 농도와 ACR 및 PASI 반응 사이의 용량-노출-반응 관계가 확립되어 160mg Q4W 투여를 뒷받침한다. 용량-노출-반응 시뮬레이션은 집단 PK 모형에서 CF/F에 대해 인종과 체중이 통계적으로 유의한 공변량이었을지라도 서로 다른 인종 집단 또는 체중 범위 사이에 용량 조정이 필요하지 않음을 보여주었다.
  - 혈장 비메키주맙 최저 농도는 TEAE 또는 감염 TEAE의 발생률에서 임상적으로 유의한 증가와 관련이 없다.

② 축성 척추관절염

- 활성 축성 척추관절염 환자를 대상으로 한 제2상 및 제3상 임상시험 자료를 사용하여 혈장 비메키주맙 농도와 ASAS 반응 사이의 E-R 관계를 확립하기 위해 집단 PK/PD 분석을 수행하였다.
  - 활성 축성 척추관절염 환자에서 다회 피하 투여 후 비메키주맙의 혈장 농도는 시험 용량 범위 ■■■■에 걸쳐 용량 비례적으로 증가했다.

- [redacted]

- 제16주 ASAS 반응으로 평가 시, ADA 양성은 유효성에 유의미한 영향을 미치지 않았으나, 중화항체 양성 시험대상자는 ADA 음성 대상자와 비교 시 반응이 감소하였다. ADA 양성 및 중화항체 양성은 활성 축성 척추관절염에서 비메키주맙의 안전성 프로파일에는 유의미한 영향을 미치지 않았다.
- [redacted]

- 활성 축성 척추관절염에서 혈장 비메키주맙 농도와 ASAS 반응 사이의 용량-노출-반응 관계가 확립되어 160mg Q4W 투여를 뒷받침한다. 용량-노출-반응 시뮬레이션은 집단 PK 모형에서 CF/F에 대해 인종과 체중이 통계적으로 유의한 공변량이었을지라도 서로 다른 인종 집단 또는 체중 범위 사이에 용량조정이 필요하지 않음을 보여주었다.
- 혈장 비메키주맙 최저 농도는 TEAE 또는 감염 TEAE 또는 칸디다 감염 TEAE의 발생률에서 임상적으로 유의한 증가와 관련이 없다.

③ 화농성 한선염

- 중등도에서 중증의 화농성 한선염 환자를 대상으로 한 제2상 및 제3상 임상시험 자료를 사용하여 혈장 비메키주맙 농도와 HiSCR 반응 사이의 E-R 관계를 확립하기 위해 집단 PK/PD 분석을 수행하였다.

- [redacted]

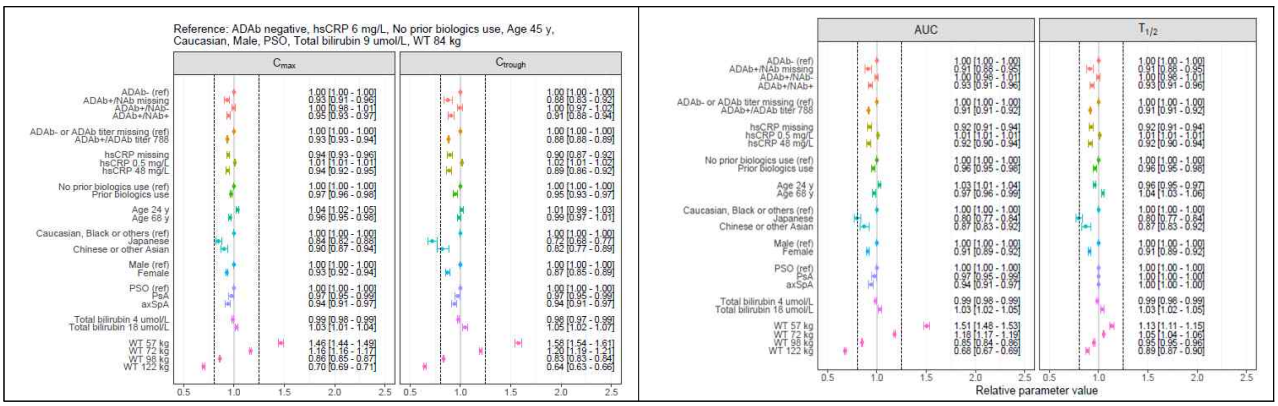
- 집단 PK 모델은 체중, 연령, 성별, 인종, ADAb 및 NAb 상태, ADAb 역가, 베이스라인에서 질병 중증도, 과거 생물학적제제 사용 및 지리적 지역 등 공변량을 평가 시, CL/F 및 V/F에 대한 [redacted]가 유의한 공변량으로 확인되었으나, HiSCR 결과에 있어 어떠한 공변량도 임상적으로 유의한 영향을 주지 않았다.
- 비례오즈모형(proportional odds model)을 사용한 혈장 비메키주맙농도와 HiSCR 간 E-R 관계는 화농성 한선염 환자를 대상으로 16주동안 2주마다(Q2W) 투여 후 이후 4주마다(Q4W) 투여한 비메키주맙 320mg 용량을 뒷받침했다. E-R 모델기반 시뮬레이션은 체중, 과거 생물학적제제사용, 베이스라인 질병 중증도 또는 지리적 지역에 대해 용량조절이 필요 없음을 나타냈다.

- 제16주 시점에 ADAb 및 NAb 상태와 관계없이 위약 대비 임상적으로 의미있는 HiSCR50 및 HiSCR75 반응률이 확인되었으나, 320mg Q2W 투여군에서 ADAb와 NAb 음성 시험대상자들이 양성 시험대상자들에 비해 더 높은 반응률을 보였다. 반면, 비메키주맙 Q4W 투여군에서는 ADAb와 NAb 여부에 따른 반응률 차이가 관찰되지 않았다. 제16주 또는 제48주시점에 관찰된 ADAb 역가 증가는 HiSCR50/75 반응률에 영향을 주지 못했다.
- 혈장 비메키주맙 최저 농도는 TEAE, 감염 TEAE, 칸디다 감염 TEAE로는 피부염 및 습진 TEAE 발생률과 연관성이 없다.

※ ■■■■■■■ 민원인의 요청에 따라 해당 내용은 비공개 처리하였습니다.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 신청 적응증(건선성 관절염, 축성 척추관절염, 화농성 한선염)에서 비메키주맙 PK/PD에 대한 내인성 인자의 영향은 기허가 적응증인 판상건선에서 도출된 결과와 전반적으로 일치하였으며 유효성 및 안전성에 유의미한 영향을 주는 내인성 인자는 확인되지 않았다.



- 연령
  - 건선성 관절염(1274명), 축성 척추관절염(927명), 판상건선(1809명), 화농성한선염(1035명) 대상자를 포함한 통합 집단 PK 분석군에서 연령(18.0세~85.0세)에 의한 비메키주맙 노출의 변동은 ACR, ASAS, PASI, HiSCR 반응에 임상적으로 관련된 영향을 주지 않았고, ■■■■■■■

간의 노출은 유사했다.

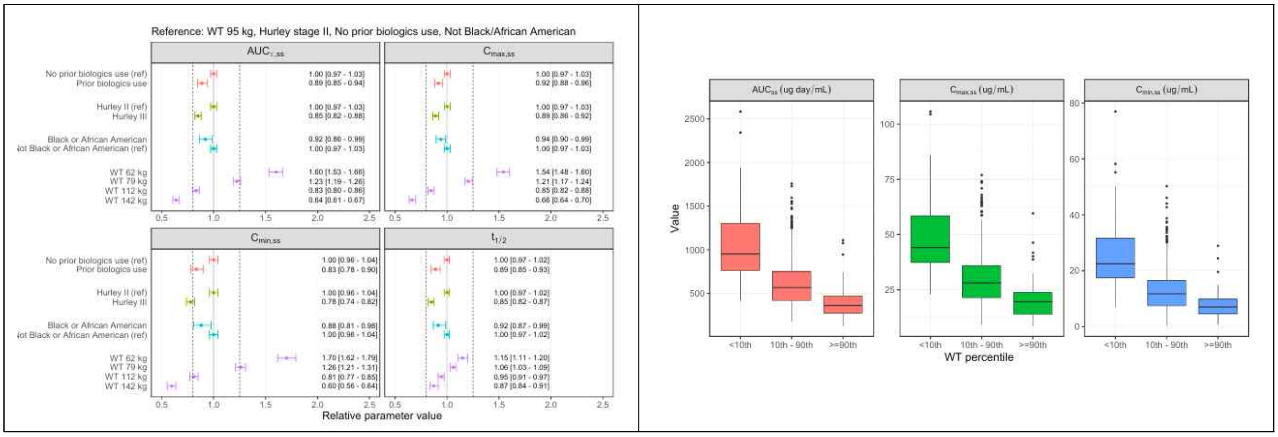
- 신기능 장애
  - 비메키주맙의 PK에 대한 신장애의 영향을 측정하는 구체적인 시험은 수행되지 않았다. IgG mAb인 무손상 비메키주맙의 신장 소실은 낮을 것으로 예상되고, 중요성이 미미하며, 따라서 이 환자 모집단에 대한 용량 조정은 제안되지 않는다.
- 간기능 장애
  - 비메키주맙의 PK에 대한 간장애의 영향을 측정하는 구체적인 시험은 수행되지 않았다. mAb로서, 비메키주맙은 간에서 대사되지 않을 것으로 예상된다.
- **체중**
  - 비메키주맙 CL/F 및 V/F는 체중이 증가함에 따라 증가했다. 건선성 관절염 및 축성 척추관절염 대상자에서 84.0kg 체중의 일반적인 대상자와 비교했을 때, 비메키주맙 160mg Q4W 투여 후 [redacted]
  - [redacted]
  - [redacted]
- 항-약물항체 및 중화항체
  - ADAb 및 중화항체 양성은 비메키주맙의 안전성에 유의미한 영향을 미치지 않았다.
  - 축성 척추관절염 대상자에서 제16주 ASAS 반응으로 평가 시 ADAb 양성은 유효성에 유의미한 영향을 미치지 않았으나 중화항체 양성 대상자에서는 ADAb 음성 대상자 대비 [redacted]
  - 화농성 한선염 대상자에서 ADAb 양성 및 중화항체 양성 대상자 대비 음성 대상자에서 비메키주맙 320mg Q2W 투여 시 반응률이 높았으나 320mg Q4W 투여군에서는 차이가 관찰되지 않았다. 또한 16주 및 48주 시점에 ADAb 역가에 따른 반응률차이가 관찰되지 않았다.
- [redacted]
- 유병기간
  - 유병기간(건선성 관절염 4.52년, 축성 척추관절염 2.69년, 화농성 한선염 5.30년)이 반응률에 유의한 영향을 미친다는 거는 없었다.
- 질병 징후

- 질병 징후에 따른 비메키주맙 CL/F, V/F, F_{rel}의 유의미한 차이는 확인되지 않았다.

※ ■■■■■■■ 민원인의 요청에 따라 해당 내용은 비공개 처리하였습니다.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

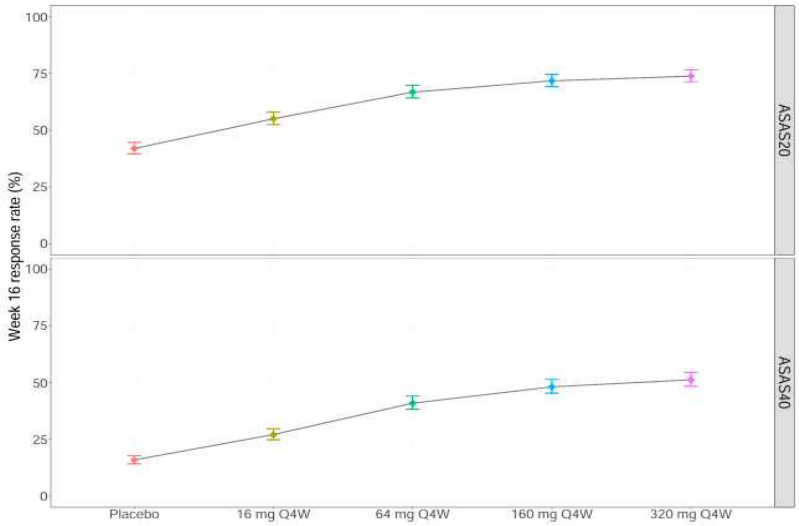
- 약물-약물 상호작용
  - 비메키주맙에 대한 DDI 시험은 수행되지 않았다. 비메키주맙의 작용기전, 그리고 다른 IL-17 및 IL-23 항체로 수행된 시험을 고려했을 때, 시토크롬 P450(CYP450)계에서 대사되는 약물의 노출에 대한 영향은 최소로 예상된다.
- 병용약물과의 상호작용
  - 류마티스성 적응증에서 비메키주맙과 병용투여한 약물(MTX, 코르티코스테로이드, cDMARD) 사용이 비메키주맙 CL/F에 유의한 영향을 미치는 증거는 없었다.
- 과거 생물학적 제제 사용
  - 건선성 관절염, 축성 척추관절염, 판상 건선의 대상자에서는 과거 생물학적 제제 사용에 따른 비메키주맙 CL/F의 변화는 확인되지 않았으나, 화농성 한선염 대상자의 경우 ■■■■■■■



2) 노출-유효성 반응

① CL0539

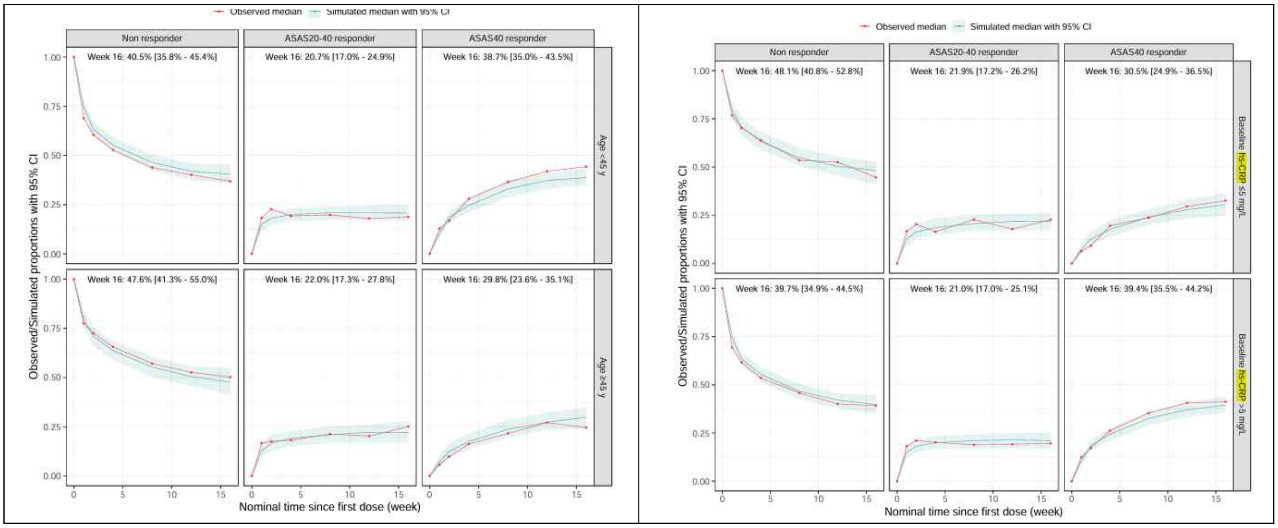
- 축성 척추관절염 환자에서 비메키주맙 농도와 ASAS 반응간의 노출-반응 관계를 확인하였다. 최종 모델에서 ASAS20 또는 ASAS40 반응자가 될 확률은 치료효과 및 개인 간 변동성의 함수이고 치료효과에는 위약 반응모델과 활성 약물 반응 모델이 포함되었다. 노출-반응 관계는 가파르게 나타나 ASAS 반응은 160 mg Q4W에서 정점에 도달했다.

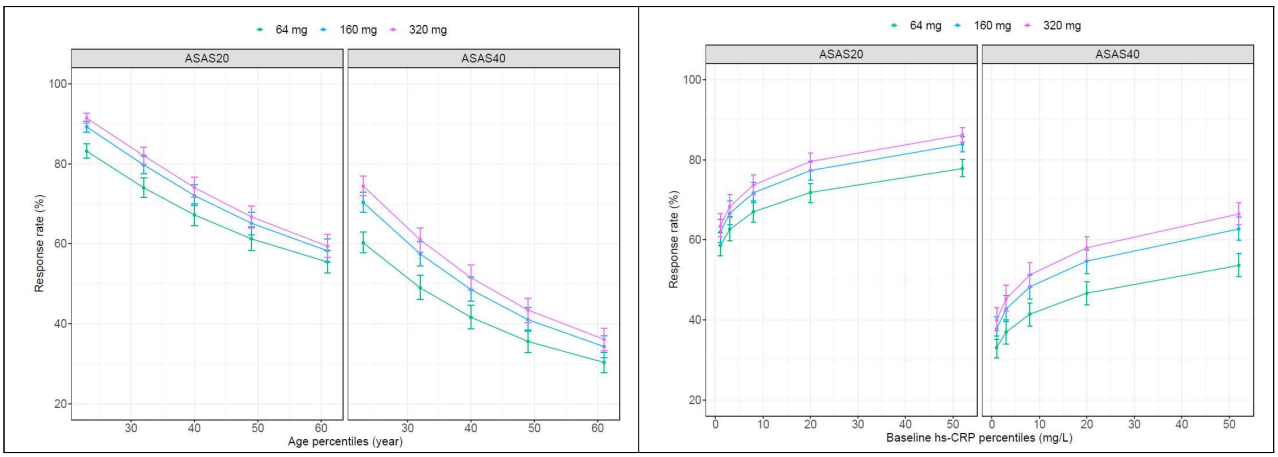


-

- PK 공변량 중 ASAS 반응에 유의한 영향을 미친 공변량은 없었으며, PK-공변량의 관계는 PK 변동성 내에 모두 포함되었다.

- ASAS 반응 확률은 기초 hs-CRP가 증가하고 나이가 감소함에 따라 증가했다.

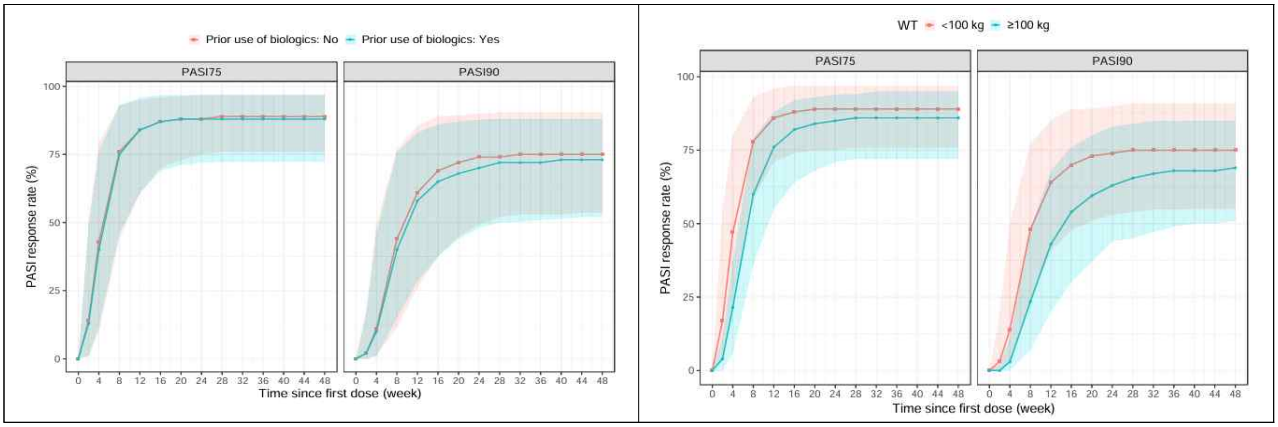




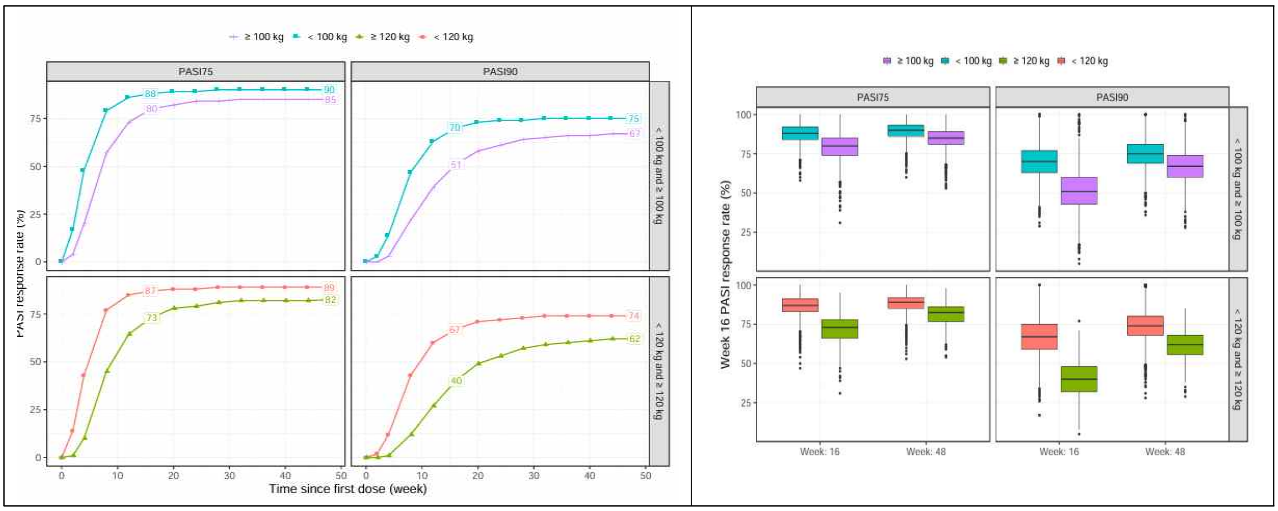
- 질병 징후(r-axSpA 대 nr-axSpA) 또는 ADAb/NAb 상태가 ASAS 반응에 미치는 영향은 확인되지 않았다.

② CL0540

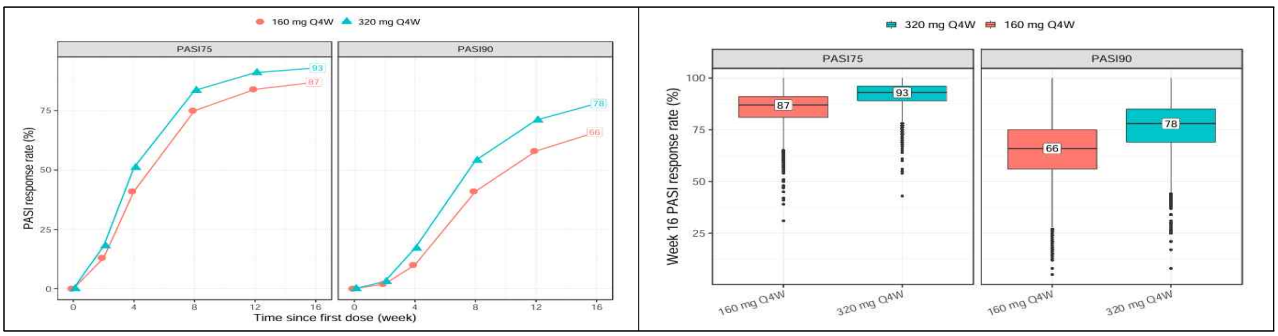
- PA0008, PA0010, PA0011 임상시험을 통해 건선성 관절염 환자에서 비메키주맙 농도와 ACR 및 PASI 반응 간의 노출-반응 관계를 확인하였다.
  - 최종 PASI 모델은 간접 반응 모델로 Week 16 PASI75 및 PASI90 반응률은 증가하는 용량에 따라 증가했다. PASI 모델에서 생물학적 약물을 이전에 사용한 환자는 기준 PASI가 약간 더 높았으나 PASI75 또는 PASI90 반응률에는 관련된 차이가 없었다. PASI $t_{1/2}$는 체중의 증가와 비례적으로 증가하여,



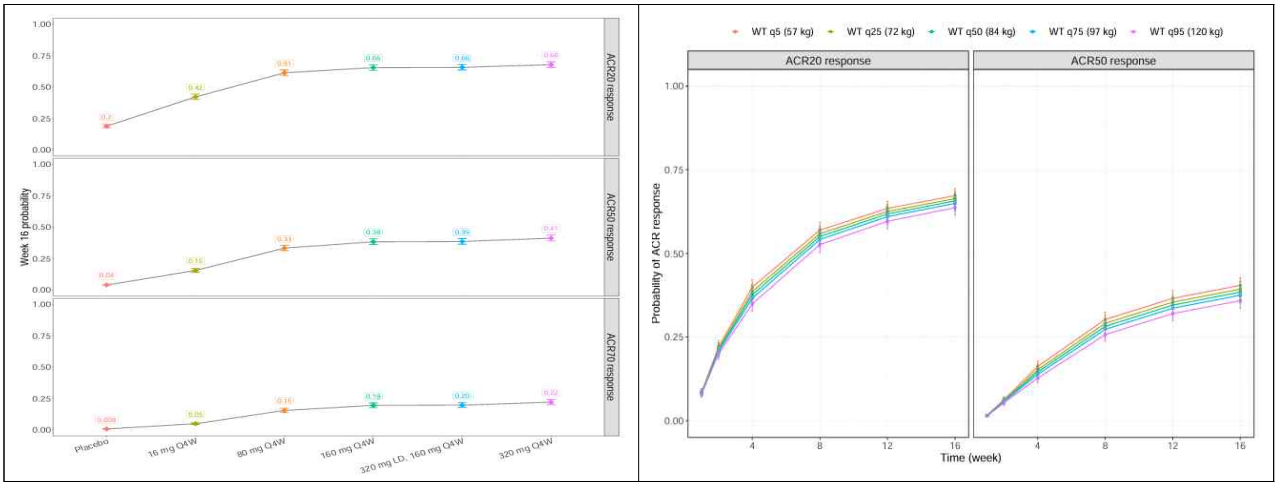
- 체중은 비메키주맙 노출에도 영향을 미쳐[redacted]



- WEEK 16 PASI90 대한 320mg Q4W는 160mg Q4W와 비교 시 더 큰 효과와 빠른 반응의 시작을 보였다.



- 최종 ACR 반응 모델은 치료효과가 있는 비례 오즈 모델이었으며, 용량-반응 관계는 급격하며, ACR 반응은 160mg Q4W에서 정체기에 도달했다. 160mg Q4W 요법 시, PK 공변량 관계 중 ACR50 반응에 유의한 영향을 주는 공변량은 확인되지 않았다.

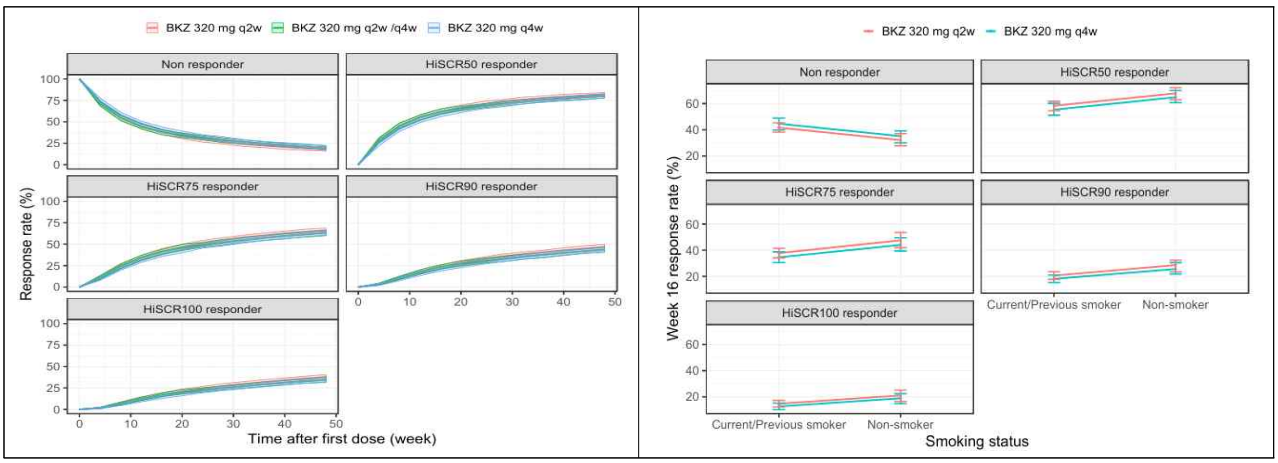


- E_{max}에 대한 나이와 기초 hs-CRP의 영향, 반응 확률에 대한 성별의 영향이 ACR 반응 모델에서 확인되었으나 ADAb/NAb 상태, 기초에서의 동반 약물 사용 또는 질병 기간이 ACR 반응 확률이나 E_{max}에 대해 통계적으로 유의미한 영향을 미친 증거는 없었다.

※ ■■■■■■ 민원인의 요청에 따라 해당 내용은 비공개 처리하였습니다.

③ CL0561

- HS0003과 HS0004시험 대상자 997명의 총 11,942건의 HiSCR 반응 결과를 사용하여, 비례 오즈 모형의 최종 노출-반응 모델을 사용하여 비메키주맙 농도에 따른 반응을 평가하였다.
  - HiSCR 시뮬레이션은 비메키주맙 320 mg Q4W 및 Q2W 투여의 초기(16주까지) 및 유지 치료 기간 동안 유사한 HiSCR을 예측하였으며 현재/이전 흡연자, AN 수, 체중, Hurley stage를 포함한 어떤 공변량도 임상적으로 유의한 차이를 유도하지 못했다.



3) 노출-안전성 평가

① 건선성 관절염

- PA0010, PA0011, PA0012에서 비메키주맙 160mg Q4W 연속투여를 받은 대상자에서 비메키주맙 혈장 농도에 따른 이상반응인 감염의 발생률 간의 노출-안전성을 평가하였다.
  - 건선성 관절염 환자에서 비메키주맙 160mg Q4W 투여에 따른 비메키주맙 노출과 전체 TEAE, 감염 TEAE, 진균 감염성 질환 TEAE 또는 칸디다 감염 TEAE의 발생률 간에 상관관계는 확인되지 않았다.
  - PT에서 가장 자주 보고된 TEAE 중 어느 것도 비메키주맙 혈장 농도 사분위 증가에 따라 발생률이

의미있게 증가되지 않았다.

Table 2-~~17~~: 제 24 주 비메키주맙 최저 혈장 농도 사분위별 결합 초기, 유지관리 및 OLE 치료기간 동안 PT 수준에서 시험대상자의 ≥5%이 보고한 100 인년별 TEAE 및 감염 TEAE 발생률(처음에 비메키주맙에 무작위배정된 시험대상자; Pool SP2)

	제 3 상 BKZ 160mg Q4W 최저 혈장 농도 사분위			
MedDRA v19.0 PT	≤7.51μg/mL N=157 100 인-년=2.31 n (%)[#] 발생률 (95% CI)	>7.51 ~ ≤10.7μg/mL N=155 100 참가자-연도=2.42 n (%)[#] 발생률 (95% CI)	>10.7 ~ ≤14.7μg/mL N=158 100 참가자-연도=2.32 n (%)[#] 발생률 (95% CI)	>14.7ug/mL N=153 100 인-년=2.60 n (%)[#] 발생률 (95% CI)
모든 TEAE	121 (77.1) [494] 146.2 (121.3, 174.7)	112 (72.3) [485] 116.2 (95.7, 139.8)	126 (79.7) [581] 163.5 (136.2, 194.7)	124 (81.0) [623] 160.3 (133.4, 191.2)
모든 감염 TEAE [a]	79 (50.3) [163] 56.4 (44.7, 70.3)	66 (42.6) [152] 41.2 (31.9, 52.4)	86 (54.4) [196] 65.3 (52.2, 80.6)	87 (56.9) [204] 60.4 (48.4, 74.5)
구강 칸디다증	3 (1.9) [4] 1.3 (0.3, 3.8)	8 (5.2) [11] 3.4 (1.5, 6.7)	16 (10.1) [29] 7.4 (4.2, 12.0)	10 (6.5) [21] 4.0 (1.9, 7.4)
비인두염	11 (7.0) [15] 5.1 (2.5, 9.1)	10 (6.5) [12] 4.3 (2.1, 7.9)	23 (14.6) [29] 11.7 (7.4, 17.5)	28 (18.3) [37] 12.8 (8.5, 18.4)
상기도 감염	9 (5.7) [11] 4.1 (1.9, 7.8)	17 (11.0) [21] 7.8 (4.5, 12.4)	15 (9.5) [19] 6.8 (3.8, 11.2)	9 (5.9) [12] 3.6 (1.7, 6.9)
부비동염	6 (3.8) [7] 2.7 (1.0, 5.8)	8 (5.2) [8] 3.4 (1.5, 6.7)	3 (1.9) [6] 1.3 (0.3, 3.8)	1 (0.7) [1] 0.4 (0.0, 2.1)
요로감염	15 (9.6) [23] 7.0 (3.9, 11.5)	9 (5.8) [10] 3.9 (1.8, 7.3)	9 (5.7) [12] 4.1 (1.9, 7.7)	12 (7.8) [17] 4.8 (2.5, 8.5)
코로나 바이러스 감염	13 (8.3) [14] 5.8 (3.1, 10.0)	9 (5.8) [11] 3.9 (1.8, 7.3)	12 (7.6) [12] 5.4 (2.8, 9.4)	13 (8.5) [13] 5.2 (2.8, 8.9)

- 건선성 관절염 임상시험에서 비메키주맙 투여에 후 이상 ECG 발생률은 매우 낮았고 위약군과 유사하였다. 또한 주요 심장 이상사례(MACE) 발생률은 0.6% 로 매우 낮았다.

② 축성 척추관절염

- AS0010 및 AS0011 임상시험에서 비메키주맙 160mg Q4W 투여 대상자에서 비메키주맙 혈장 농도에 따른 이상반응인 감염의 발생률 간의 노출-안전성 평가 결과 혈장 비메키주맙 최저 농도는 TEAE 또는 감염 TEAE의 발생률의 증가와 연관되어 있지 않았다.
  - 축성 척추관절염 환자에서 비메키주맙 160mg Q4W 투여에 따른 비메키주맙 노출과 전체 TEAE, 감염 TEAE, 진균 감염성 질환 TEAE 또는 칸디다 감염 TEAE의 발생률 간에 상관관계는 확인되지 않았다.
  - PT에서 가장 자주 보고된 TEAE 중 어느 것도 비메키주맙 혈장 농도 사분위 증가에 따라 발생률이 의미있게 증가되지 않았다.

Table 2-6: 제 24 주 비메키주맙 최저 혈장 농도 사분위수별 통합적 초기 및 유지 치료 기간 동안 PT 수준에서 시험 참가자의 ≥5%에서 보고된 100 참가자-년당 TEAE 및 감염 TEAE 의 발생률(초기에 비메키주맙에 무작위배정된 시험 참가자; 풀 SA2)

	제 3 상 BKZ 160mg Q4W 최저 혈장 농도 사분위수			
MedDRA v19.0 PT	≤9.03μg/mL N=79 100 참가자-년=0.74 n (%) [#] 발생률 (95% CI)	>9.03 ~ ≤12.3μg/mL N=80 100 참가자-년=0.73 n (%) [#] 발생률 (95% CI)	>12.3 ~ ≤15.7μg/mL N=80 100 참가자-년=0.75 n (%) [#] 발생률 (95% CI)	>15.7ug/mL N=76 100 참가자-년=0.70 n (%) [#] 발생률 (95% CI)
TEAE	64 (81.0) [243] 211.5 (162.8, 270.0)	67 (83.8) [327] 275.0 (213.1, 349.3)	59 (73.8) [200] 166.9 (127.0, 215.2)	57 (75.0) [217] 170.8 (129.4, 221.3)
감염 TEAE [a]	44 (55.7) [80] 97.6 (70.9, 131.1)	49 (61.3) [113] 115.7 (85.6, 153.0)	32 (40.0) [66] 58.8 (40.2, 83.0)	37 (48.7) [65] 76.7 (54.0, 105.7)
구강 칸디다증	5 (6.3) [9] 7.2 (2.3, 16.7)	7 (8.8) [7] 10.3 (4.1, 21.1)	5 (6.3) [5] 6.9 (2.2, 16.1)	3 (3.9) [3] 4.4 (0.9, 12.8)
위장염	4 (5.1) [6] 5.6 (1.5, 14.3)	3 (3.8) [3] 4.2 (0.9, 12.3)	1 (1.3) [1] 1.3 (0.0, 7.5)	1 (1.3) [1] 1.5 (0.0, 8.1)
비인두염	10 (12.7) [12] 15.4 (7.4, 28.3)	12 (15.0) [15] 18.3 (9.5, 32.0)	9 (11.3) [10] 13.2 (6.1, 25.1)	6 (7.9) [7] 9.1 (3.3, 19.8)
각종 상기도 감염	9 (11.4) [10] 13.3 (6.1, 25.2)	4 (5.0) [4] 5.7 (1.6, 14.6)	5 (6.3) [5] 7.1 (2.3, 16.5)	5 (6.6) [6] 7.6 (2.5, 17.6)
부비동염	0	4 (5.0) [4] 5.6 (1.5, 14.3)	1 (1.3) [1] 1.4 (0.0, 7.5)	4 (5.3) [6] 6.0 (1.6, 15.3)
코로나바이러스 감염	3 (3.8) [3] 4.1 (0.9, 12.0)	4 (5.0) [4] 5.5 (1.5, 14.1)	1 (1.3) [1] 1.4 (0.0, 7.6)	2 (2.6) [2] 2.9 (0.4, 10.5)

- 축성 척추관절염 임상시험에서 비메키주맙 투여에 후 이상 ECG 발생률은 매우 낮았고 위약군과 유사하였다. 또한 주요 심장 이상사례 발생률은 0.4% 로 매우 낮았다.

③ 화농성 한선염

- HS0003과 HS0004 임상시험에서 비메키주맙 320mg Q4W 또는 Q2W 연속투여를 받았거나 16주 시점에 비메키주맙 320mg Q2W에서 320mg Q4W로 전환한 대상자에서 비메키주맙의 최저 혈장 농도와 감염 및 피부염 및 습진 이상반응 간의 노출-안전성 분석을 수행하였다.
  - 화농성 한선염 환자에서 비메키주맙 혈장 최저 농도는 모든 치료군에서 TEAE, 감염 TEAE 또는 피부염과 습진 TEAE의 발생률 간에 연관성이 없었다.

- PT에서 가장 자주 보고된 TEAE 중 어느 것도 비메키주맙 혈장 농도 사분위 증가에 따라 발생률이 의미있게 증가되지 않았다.

Table 2–6: 제 36 주 비메키주맙 최저 혈장 농도 사분위수별로 통합 초기 및 유지 치료기간 동안 모든 혈장 사분위수에서 시험대상자의 2% 이상으로 보고된 시험대상자 100 명 당 TEAE 및 감염 TEAE 의 발생률 (비메키주맙 320mg Q2W/Q4W 를 투여 받은 시험대상자; Pool S2)

	제 3 상 BKZ 320mg Q2W/Q4W 최저 혈장 농도 사분위수			
MedDRA v19.0 PT	≤8.3μg/mL N=55 100 시험대상자-연=0.53 n (%) [#] 발생률(95% CI)	>8.3 to ≤12.7μg/mL N=55 100 시험대상자-연 =0.53 n (%) [#] 발생률(95% CI)	>12.7 to ≤19.7μg/mL N=54 100 시험대상자-연 =0.51 n (%) [#] 발생률(95% CI)	>19.7ug/mL N=53 100 시험대상자-연 =0.50 n (%) [#] 발생률(95% CI)
모든 TEAE	47 (85.5) [248] 588.3 (432.3, 782.3)	50 (90.9) [322] 1121.1 (832.1, 1478.0)	49 (90.7) [240] 1061.5 (785.3, 1403.4)	44 (83.0) [261] 509.5 (370.2, 684.0)
모든 감염 TEAE [a]	36 (65.5) [81] 195.4 (136.9, 270.6)	37 (67.3) [112] 216.0 (152.1, 297.8)	33 (61.1) [81] 168.2 (115.8, 236.2)	36 (67.9) [95] 224.8 (157.4, 311.2)
세균성 질염	3 (5.5) [4] 6.0 (1.2, 17.6)	0	0	0
구강 칸디다증	8 (14.5) [11] 17.8 (7.7, 35.0)	9 (16.4) [13] 20.2 (9.3, 38.4)	6 (11.1) [7] 13.2 (4.9, 28.8)	11 (20.8) [16] 28.0 (14.0, 50.2)
외음질 칸디다증	0	1 (1.8) [1] 1.9 (0.0, 10.7)	1 (1.9) [2] 2.0 (0.1, 11.1)	3 (5.7) [3] 6.4 (1.3, 18.7)
진균성 피부 감염	1 (1.8) [1] 1.9 (0.0, 10.7)	0	4 (7.4) [4] 8.5 (2.3, 21.8)	2 (3.8) [2] 4.2 (0.5, 15.1)
외음질 진균감염	2 (3.6) [2] 3.9 (0.5, 14.2)	2 (3.6) [5] 3.9 (0.5, 14.1)	4 (7.4) [6] 8.4 (2.3, 21.6)	0
위장염	3 (5.5) [4] 6.0 (1.2, 17.6)	0	2 (3.7) [2] 4.1 (0.5, 14.7)	0
외이도염	0	2 (3.6) [3] 3.9 (0.5, 14.1)	2 (3.7) [2] 4.1 (0.5, 14.8)	3 (5.7) [4] 6.4 (1.3, 18.7)
귀 감염	2 (3.6) [2] 3.9 (0.5, 14.2)	1 (1.8) [1] 1.9 (0.0, 10.7)	3 (5.6) [3] 6.2 (1.3, 18.2)	1 (1.9) [1] 2.0 (0.1, 11.4)
맥립종	3 (5.5) [3] 6.0 (1.2, 17.5)	1 (1.8) [1] 1.9 (0.0, 10.7)	0	0
모낭염	4 (7.3) [4] 8.2 (2.2, 21.0)	7 (12.7) [9] 15.1 (6.1, 31.1)	2 (3.7) [2] 4.1 (0.5, 14.7)	3 (5.7) [3] 6.4 (1.3, 18.7)
상기도 감염	5 (9.1) [5] 10.4 (3.4, 24.3)	5 (9.1) [6] 10.3 (3.4, 24.1)	2 (3.7) [3] 4.1 (0.5, 14.7)	4 (7.5) [5] 8.7 (2.4, 22.3)
부비동염	2 (3.6) [2] 3.9 (0.5, 14.2)	2 (3.6) [2] 3.9 (0.5, 14.2)	4 (7.4) [4] 8.5 (2.3, 21.7)	1 (1.9) [3] 2.0 (0.1, 11.4)
비인두염	4 (7.3) [5] 8.1 (2.2, 20.9)	10 (18.2) [15] 23.5 (11.3, 43.3)	1 (1.9) [1] 2.0 (0.1, 11.1)	2 (3.8) [2] 4.2 (0.5, 15.1)
인두염	1 (1.8) [1] 1.9 (0.0, 10.7)	3 (5.5) [3] 6.0 (1.2, 17.4)	2 (3.7) [2] 4.1 (0.5, 14.7)	1 (1.9) [1] 2.0 (0.1, 11.4)
요로 감염	4 (7.3) [6] 8.2 (2.2, 20.9)	6 (10.9) [7] 12.7 (4.7, 27.7)	1 (1.9) [1] 2.0 (0.1, 11.1)	3 (5.7) [6] 6.4 (1.3, 18.7)
구강 헤르페스	0	3 (5.5) [5] 6.0 (1.2, 17.4)	0	0
코로나바이러스 감염	5 (9.1) [5] 10.4 (3.4, 24.4)	9 (16.4) [9] 20.7 (9.5, 39.4)	5 (9.3) [5] 10.9 (3.5, 25.4)	17 (32.1) [18] 50.1 (29.2, 80.3)

- 화농성 한선염 임상시험에서 비메키주맙 투여에 후 이상 ECG 발생률은 매우 낮았고 위약군과 유사하였다. 또한 주요 심상 이상사례 발생률은 0.4% 로 매우 낮았다.

4) 용량 설정 근거

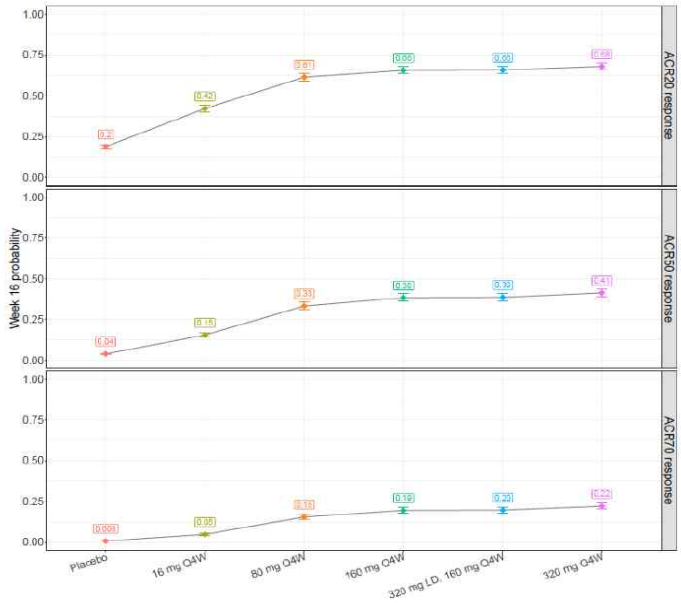
① 건선성 관절염

- 건선성 관절염 성인 환자에서 비메키주맙 권장 용량은 160mg Q4W이다.

- PA0010 및 PA0011에서 얻은 통합 유효성 자료 결과 비메키주맙 160mg Q4W 투여는 1차 유효성 평가변수 ACR50에 대해 16주에 43.7% 반응으로 8.9%인 위약 대비 통계적·임상적으로 유의한 개선을 보였으며, 2차 유효성 평가변수인 16주의 PASI90 반응자 비율도 비메키주맙 160mg Q4W 투여군에서 64.6%, 위약군에서 4.4%로 유의미한 개선을 보였다.
- 모든 하위군에 걸쳐 제16주에 위약군에 비해 비메키주맙 160mg Q4W군에 대하여 ACR50 및 PASI90 반응의 일관되고 임상적으로 의미 있는 개선이 관찰되었다.
- PA0008, PA0010, PA0011 시험에서 얻은 대상자에서의 비메키주맙 농도 대비 제 16주의 ACR20,

ACR50, ACR70 반응률을 분석 시 160mg Q4W 투여는 최대 ACR 반응을 유도함을 확인하였다.

Figure 2-10: 비메키주맙 용량 대비 제 16 주 ACR 반응의 예측 확률(CL0540)



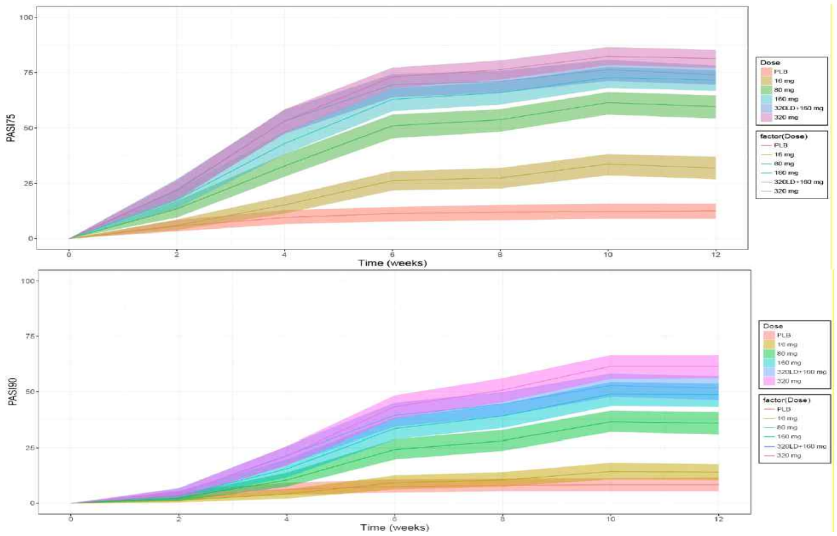
- 노출-안전성 분석 결과에서 비메키주맙 160mg Q4W 투여 후 혈장 최저 농도는 TEAE 또는 감염 TEAE 발생률 증가와 관련이 없었다.

※ 중등도에서 중증 판상건선을 동반한 건선성 관절염 성인 환자에서의 용량

- 신청 용법용량: 중등도에서 중증의 판상 건선을 동반하는 경우 판상 건선 용법 용량인 1회 320mg(160mg씩 2회)으로 제0, 4, 8, 12, 16주에 피하투여하고, 그 이후에는 매 8주마다 피하투여가 권장된다. 16주 이후에는 정기적으로 효과를 평가하는 것이 좋으며 관절에서 충분한 임상적 반응을 유지할 수 없는 경우 4주마다 160mg으로 전환하는 것을 고려할 수 있다.
- 근거: PA0008 및 PK/PD 모델링 임상자료*에서 비메키주맙 160mg Q4W이 관절에서 유효성에 최적의 용량이었지만 판상건선을 동반한 건선성 관절염 환자에서 비메키주맙 320mg Q4W가 특히 PASI90 및 PASI100 반응에 비메키주맙 160mg Q4W보다 높은 유효성을 제공할 수 있음이 관찰되었다.

*PA0008 제2상 임상시험을 기초하여 159명의 시험대상자에서 총 771개의 혈장 비메키주맙의 농도 결과와 199명의 대상자에서 986개의 ACR 결과를 바탕으로한 PK/PD 모델을 수립하여 집단 PK 분석을 하였다. 체중은 CL/F와 V/F 모두에 대한 공변량인 것으로 나타난 반면 노출-반응 분석은 체중이 ACR 반응률에 영향을 미치지 않음을 보여주었다. 베이스라인 압통 관절 수(TJC)는 ACR50 반응 획득 개연성에 대한 유의한 공변량인 것으로 나타났으며 베이스라인 TJC가 높은 시험대상자는 ACR 반응이 낮았다. 비메키주맙 320mg Q4W 투여군에 대한 보다 높은 베이스라인 TJC(TJC 중앙값 19.00)는 비메키주맙 160mg 투여군에 비해 이 용량 수준에서 제12주 ACR50 반응 감소를 일부 설명했다(TJC 중앙값 16.00 및 14.00). 제12주 12 ACR20, ACR50 및 ACR70 반응률의 용량 반응을 예상하기 위해 PK/PD 모델을 사용한 시뮬레이션이 수행되었다. 이 시뮬레이션을 토대로, 최대 ACR 반응률은 160mg Q4W 용량에서 달성될 것으로 예상되었다.

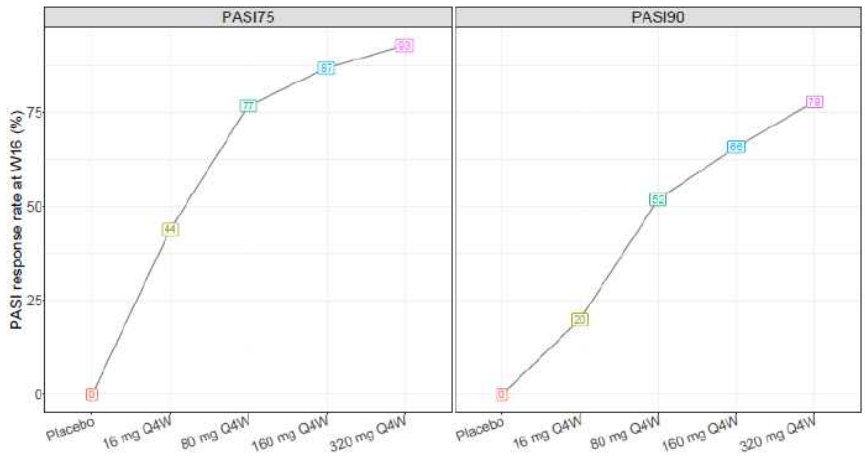
Figure 5-25 Phase 3 trial simulations of PASI75 and PASI90 model predictions with time



[redacted]

이는 중등도에서 중증 판상건선을 동반한 일부 건선성 관절염 환자가 판상건선 요법 사용에 유익성을 얻을 수 있음을 시사한다. CL0540 집단 PK/PD 분석 시험에서 비메키주맙 농도 별 PASI90 반응률은 [redacted] 3 이는 중등도에서 중증 판상건선을 동반한 환자의 초기 치료로 320mg Q4W가 적절함을 의미한다.

Figure 2-11: 용량 대비 제 16 주 PASI75 및 PASI90 반응률의 예측 중앙값(CL0540)



8주 투여 간격 동안 항정상태 최고 농도(C_{max}) 및 곡선하면적(AUC)이 160mg Q4W 대비 높거나 유사할 것으로 예상됩니다. 320mg Q8W 투여 시 시뮬레이션된 항정상태 최저 농도 중앙값은 160mg Q4W 대비 약간 낮았으나, 집단에서 시뮬레이션된 최저 농도 분포는 대체로 중첩되었습니다. 비메키주맙 320mg Q8W 투여 시 시뮬레이션된 항정상태 최저 농도의 25백분위수는 비메키주맙 160mg Q4W 투여 시 시뮬레이션된 최저 농도의 2.5백분위수와 유사했습니다.

[redacted]

Table 18: Median and 2.5th-97.5th percentiles of AUC_{ss}, $C_{max,ss}$ and $C_{trough,ss}$ over 8 weeks and T_{max}, $t_{1/2}$ and AR stratified by dosing regimen.

Dosing regimen	AUC_{ss}[a,b] (µg · day/mL)	$C_{max,ss}$[a] (µg/mL)	$C_{trough,ss}$[a] (µg/mL)	T_{max}[a] (days)	$t_{1/2}$[a] (days)	AR[a]
160 mg Q4W	922 [424 - 2010]	22.0 [10.8 - 45.3]	10.7 [4.09 - 26.2]	3.87 [3.62 - 4.03]	22.5 [13.2 - 38.1]	1.73 [1.30 - 2.51]
320 mg Q8W	922 [424 - 2010]	30.6 [15.4 - 60.8]	6.34 [1.68 - 18.5]	4.40 [3.94 - 4.73]	22.5 [13.2 - 38.1]	1.22 [1.06 - 1.56]
320 mg Q4W	1840 [848 - 4010]	44.0 [21.5 - 90.6]	21.5 [8.19 - 52.5]	3.87 [3.62 - 4.03]	22.5 [13.2 - 38.1]	1.73 [1.30 - 2.51]

[a]: Median [2.5th-97.5th percentiles]
[b]: For Q4W dosing regimens, the AUC_{ss} was multiplied by 2 to obtain AUC_{ss} over 8 weeks.
See Glossary for clarification of other abbreviations.

표 4: 투여요법에 따른 시뮬레이션된 항정상태 최저 농도 요약 및 다양한 농도 수준에 대한 16 주차 ACR50 예측 확률 (CL0540)

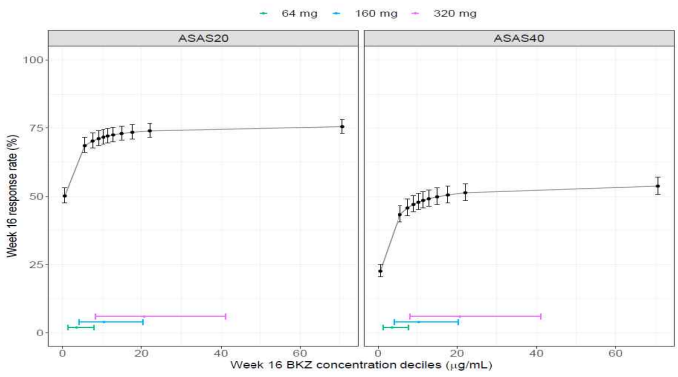
투여요법 [a]	$C_{trough,ss}$ 백분위수 [b]	$C_{trough,ss}$ (µg/mL) [b]	ACR50 반응 [c]
160mg Q4W	2.5th	4.09	0.31
	25th	7.80	0.36
	50th	10.7	0.38
	75th	14.7	0.40
	97.5th	26.2	0.42
320mg Q8W	2.5th	1.68	0.20
	25th	4.18	0.31
	50th	6.34	0.35
	75th	9.34	0.38
	97.5th	18.5	0.41

이러한 결과는 중등도에서 중증의 판상 PSO를 동반한 소수의 PsA 환자 집단에서 비메키주맙 320mg Q8W 요법이 160mg Q4W 요법에 비해 ACR50 반응률 감소를 경험할 제한된 가능성이 있음을 나타냅니다. 이러한 잠재적 위해성을 추가로 완화하기 위해, 제안된 용량은 유지 치료 단계에서 관절 증상에 대해 320mg Q8W에 최적 반응을 보이지 않는 환자를 160mg Q4W로 치료할 수 있는 유연성을 임상의에게 제공합니다.

② 축성 척추관절염

- 축성 척추관절염 성인 환자에서 비메키주맙 권장 용량은 160mg Q4W이다.
  - AS0010 및 AS0011 임상시험에서 비메키주맙 160mg Q4W 투여는 16주에 일차 유효성 평가변수인 ASAS40 반응에서 45.8%로 위약(21.9%) 대비 통계적 및 임상적으로 유의한 개선을 보였으며, 지역 및 ASDAS 상태, 체질량 지수를 제외한 하위군 전반에서 16주에 위약군 대비 비메키주맙 160mg Q4W 군의 ASAS40 반응에서 일관된 개선이 관찰되었다.
  - 비메키주맙 용량 및 농도에 따른 16주 ASAS20, ASAS40 반응률 분석 시 다수의 활성 척추관절염 환자가 160mg Q4W 용량에서 항정 상태를 유지하므로 적절한 용량으로 확인된다.

Figure 2-10: 제 16 주 ASAS 반응의 예측 확률 vs 관찰된 제 16 주 비메키주맙 농도 십분위수(CL0539)



- 비메키주맙 160mg Q4W 투여 후 비메키주맙 혈장 최저 농도는 TEAE 또는 감염 TEAE 발생률 간의 연관성은 확인되지 않았으며, AS0008 임상시험에서 최대 320mg Q4W까지 내약성이 우수하고 예상되지 않은 안전성 정보는 없었다.

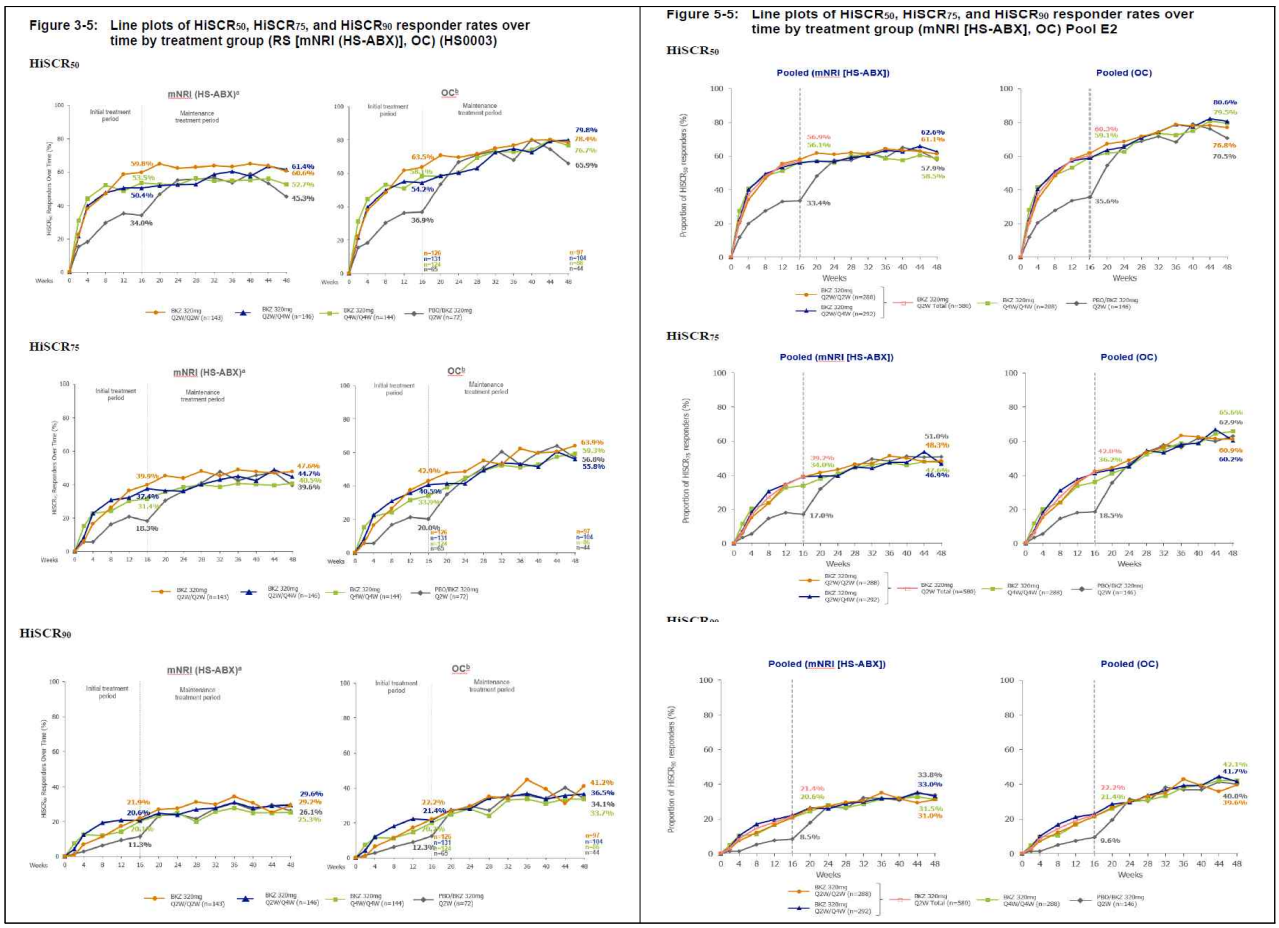
③ 화농성 한선염

- 화농성 한선염 성인 환자에서 비메키주맙 권장 용량은 최대 16주까지 320mg Q2W 투여 후 320mg Q4W 유지용량이다.
  - HS0003 및 HS0004 임상시험에서 비메키주맙 320mg Q2W 용량은 16주 시점에 일차 평가변수인 $HiSCR_{50}$ 반응률에서 각각 47.8% 및 52.0%로 위약군(각각 28.7% 및 32.2%) 대비 통계적 및 임상적으로 유의하게 높았다(교차비 2.234(p=0.006) 및 2.287(p=0.003)). HS0003 시험에서 320mg Q4W 용량은 45.3%로 위약군 대비 교차비가 2.000(p=0.030)으로 통계적으로 유의하지 않았으며, HS0004 시험에서는 320mg Q4W에서 $HiSCR_{50}$ 반응률은 53.8%로 위약 대비 교차비가 2.422(p=0.004)였다.
  - HS0004에서 두 용량 모두에 대해 그리고 HS0003에서 비메키주맙 320mg Q2W 용량에 대해 제16주 시점에 더 엄격한 $HiSCR_{75}$ 반응을 포함하는 순차적 이차 유효성 평가변수에 대한 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있는 변화를 달성했다.
  - 제16주 시점의 2차 평가변수인 베이스라인 대비 더 높은 수준의 염증성 결절 수, 가장 심한 피부통증의 베이스라인 대비 변화, HSSDD 피부통증 점수 등에서 320mg Q4W 군 대비 320mg Q2W 군에서 더 일관되게 높은 반응을 보였다.

	HA0003			HS0004		
	위약	비메키주맙 320mg **Q4W**	비메키주맙 320mg **Q2W**	위약	비메키주맙 320mg Q4W	비메키주맙 320mg Q2W
· HiSCR75 반응률 (%[95% CI])	18.4 (9.3, 27.5)	24.7 (17.3, 32.1)	33.4 (27.8, 39.1)	15.6 (7.2, 24.0)	33.7 (25.7, 41.7)	35.7 (30.1, 41.3)
- 위약대비 교차비 (p-value)	-	1.416(0.350)	2.175(0.021)	-	2.722(0.007)	3.007(0.002)
· 16주 시점 악화 비율(%)	47.8	36.4	28.5	28.0	23.6	28.8
· 16주 시점 베이스라인 대비 DLQI 점수(SE)	-2.532 (0.783)	-5.106 (0.603)	-5.214 (0.472)	-2.382 (0.640)	-4.776 (0.529)	-4.692 (0.405)
- 위약대비 교차비 (p-value)	-	-2.574(0.002)	-2.682 (<0.001)	-	-2.393 (<0.001)	-2.309 (<0.001)
· 16주 시점 베이스라인 대비 HSSDD 피부통증 점수(SE)	-0.971 (0.392)	-1.523 (0.297)	-2.157 (0.225)	-0.299 (0.334)	-1.197 (0.272)	-1.564 (0.228)
- 위약대비 교차비 (p-value)	-	-0.551(0.201)	-1.186(0.002)	-	-0.898(0.010)	-1.265 (<0.001)
· 16주 시점 베이스라인 대비 HSSDD 피부통증 반응률 (%(95% CI))	15.0 (3.6, 26.5)	22.1 (12.7, 31.4)	32.3 (25.1, 39.5)	10.9 (1.7, 20.1)	28.6 (19.5, 37.8)	31.8 (25.1, 38.4)
- 위약대비 교차비 (p-value)	-	1.618(0.367)	2.757(0.041)	-	3.273(0.028)	3.756(0.010)

  - 유지 치료기간 동안 비메키주맙 320mg Q4W/Q4W, 비메키주맙 320mg Q2W/Q4W 및 비메키주맙 320mg Q2W/Q2W 모든 투여군에서 16주부터 48주까지 $HiSCR_{50}$ 및 $HiSCR_{75}$ 반응의 유지과 확인되었

으며, IN의 감소는 제16주부터 제48주까지 비메키주맙 320mg Q2W/Q2W와 비메키주맙 320mg Q2W/Q4W 군 간에 비슷했다.



- 비메키주맙 320mg Q4W 및 320mg Q2W 투여 후 비메키주맙의 최저 혈장 농도는 TEAE 또는 감염 TEAE의 발생률에 대한 임상적으로 관련된 증가와 연관성이 없었다.

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

- 비메키주맙의 약력학적 평가는 임상 평가변수(ACR, PASI, ASAS, HiSCR)를 포함하였으며, 노출-반응 분석에서 평가된 추가적인 생체표지자(PD 평가변수)는 없다.

6.4.6. 면역원성

① 건선성 관절염

- 활성 건선성 관절염 대상자에서 ADAb 및 중화항체 양성이 비메키주맙의 제24주까지 ACR 반응으로 측정한 유효성 및 안전성에 미치는 영향은 임상적으로 유의미하지 않았다.

[redacted]

- 통합 3상 임상시험에서 비메키주맙 혈장 농도는 ADAb-양성 및 NAb-양성 시험대상자에서 더 낮았다. PA0010에서 제24주 이후 비메키주맙 혈장 농도에 대한 ADAb 및 NAb 양성의 영향은 제16주까지 통합된 자료에서 관찰된 영향과 일치했으나 집단 PK 분석 결과 ADAb 상태, ADAb 역가 및 NAb

상태는 임상적으로 유의한 공변량으로 확인되지 않았다.

- 핵심 유효성 평가변수(ACR20 및 ACR50)는 제16주에 통합 3상 임상시험의 ADAb-음성 시험대상자에 비해 ADAb-양성 및 중화항체-음성 시험대상자에서 수치상 더 낮은 반응률을 나타냈으나 24주에 ADAb 및 중화항체 여부가 유효성에 미치는 영향은 확인되지 않았다.
- ADAb 또는 중화항체 양성은 과민증 TEAE의 증가를 포함하여 비메키주맙의 안전성 프로파일에 임상적으로 의미 있는 영향을 미치지 않았다.

※ ■■■■■■■ 민원인의 요청에 따라 해당 내용은 비공개 처리하였습니다.

② 축성 척추관절염

- 축성 척추관절염 대상자에서 ADAb 및 중화항체 양성이 비메키주맙의 제16주까지 ASAS 반응으로 측정한 유효성 및 안전성에 미치는 영향은 임상적으로 유의미하지 않았다.

- 통합 제3상 축성 척추관절염 시험에서 선행 ADAb 유병률은 4.8%로 낮았으며 비메키주맙 160mg Q4W 16주 치료 후 31.3%, 52주 치료 후 43.8%였으며, 중화항체 양성은 16주에 11.8% 52주에 21.4%였다.
- [redacted]
- 제16주 ADAb 및 중화항체 상태에 따른 유효성 평가변수(ASAS40 및 ASAS20)는 ADAb-음성 대상자와 비교했을 때 ADAb-양성 대상자에서 약간 더 낮은 반응률을 보였고, 중화항체-양성 대상자 또는 ADAb 역가가 높은 대상자에서 약간 더 낮은 반응률을 나타냈다. 제16주까지 중화항체-양성이었던 시험대상자 37/313명(11.8%) 중에서, 13/37명(35.1%)이 통합 유효성 분석(풀 EA1)의 위약군에서 보고된 ASAS40 반응률(21.9%)보다 더 높은 ASAS40 반응을 보였다.
- [redacted]전체적인 발생률이 낮았으며 중대한 과민반응 및 아니필락시스 반응은 보고되지 않았다. 또한 ADAb 또는 중화항체 양성이 비메키주맙의 안전성 프로파일에 임상적으로 의미 있는 영향을 미치지 않았다.

③ 화농성 한선염

- 화농성 한선염 대상자에서 ADAb 및 중화항체 양성이 비메키주맙의 제16주까지 $HiSCR_{50}$ 및 $HiSCR_{75}$ 반응으로 측정한 유효성 및 안전성에 미치는 영향은 임상적으로 유의미하지 않았다.

- [redacted]
- 화농성 한선염 환자 대상 제3상 통합 면역원성 분석에서 ADAb 및 중화항체 양성은 비메키주맙 혈장 농도의 감소와 연관성이 있었고 집단 PK 분석에서 ADAb 양성 대상자에서 비메키주맙 청소율의 8.3%의 증가가 예측되었다.
- 제16주 시점에 전체적으로 그리고 위약 대비 임상적으로 의미 있는 반응률은 ADAb 및 NAb 상태와 관계없이 $HiSCR_{50}$ 및 $HiSCR_{75}$ 둘 모두에 대해 관찰되었으나 [redacted]

Antibody positivity: Positive

Visit	Placebo/ BKZ 320mg Q2W N=9 Response Rate (95% CI)	BKZ 320mg Q4W/Q4W N=48 Response Rate (95% CI)	BKZ 320mg Q2W/Q4W N=44 Response Rate (95% CI)	BKZ 320mg Q2W/Q2W N=46 Response Rate (95% CI)	BKZ 320mg Q2W Total N=90 Response Rate (95% CI)
Week 16	33.3 (NC, NC)	54.5 (40.1, 68.9)	40.9 (NC, NC)	49.0 (34.4, 63.6)	45.1 (34.8, 55.5)
Week 20	31.1 (0.0, 62.5)	52.6 (38.2, 67.1)	45.9 (31.1, 60.7)	41.3 (NC, NC)	

- 평가변수인 HSSDD 피부통증 반응률 등에서는 ADAb 양성에 따른 차이가 나지 않았으며 16주 및 48주 시점에 ADAb 역가에 따른 반응률 차이가 관찰되지 않았다.

Antibody positivity: Positive

Visit	Placebo N=9 Nresp=5 Response Rate (95% CI)	BKZ 320mg Q4W N=48 Nresp=35 Response Rate (95% CI)	BKZ 320mg Q2W N=90 Nresp=65 Response Rate (95% CI)
Week 14	40.0 (NC, NC)	20.4 (5.9, 34.9)	40.3 (27.6, 53.0)
Week 16	20.0 (NC, NC)	23.5 (7.5, 39.6)	34.5 (22.2, 46.7)

Antibody positivity: Negative

Visit	Placebo N=46 Nresp=34 Response Rate (95% CI)	BKZ 320mg Q4W N=69 Nresp=52 Response Rate (95% CI)	BKZ 320mg Q2W N=152 Nresp=95 Response Rate (95% CI)
Week 14	17.1 (3.1, 31.1)	24.5 (12.5, 36.6)	31.7 (21.8, 41.6)
Week 16	16.4 (2.7, 30.1)	17.9 (6.8, 29.0)	33.0 (23.1, 42.9)

- 화농성 한선염 대상자에서 ADAb 및 중화항체 상태는 비메키주맙의 안전성 프로파일에 임상적으로 의미있는 영향을 주지 않았으며 중대하거나 중증 과민성 반응과 연관성이 없었다.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

- 활동성 건선성 관절염 추가를 위한 시험 결과 총 4건 제출: 2상 2건, 3상 2건
  - 핵심임상시험: PA0010, PA0011
- 활성 강직성 척추염 추가를 위한 시험 결과 총 5건 제출: 2상 3건, 3상 2건
  - 핵심 임상시험: AS0010, AS0011
- 중등도에서 중증의 화농성 한선염 추가를 위한 시험 결과 총 3건 제출: 2상 1건, 3상 2건
  - 핵심 임상시험: HS0003, HS0004

단계	시험번호	디자인	대상환자	투여용량	주요 평가변수	결과
활동성 건선성 관절염 성인 환자의 치료 관련						
2b	[redacted]	다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약-대조, 평행군, 용량범위	활동성 건선성 관절염	• 12주 이중눈가림 기간 ① 16mg Q4W SC ② 160mg Q4W SC ③ 320mg LD 후 160mg Q4W SC ④ 320mg Q4W SC ⑤ 위약 • 36주 이중눈가림 기간 ① 위약, 16mg → 160mg Q4W	① 일차 평가변수 - 제12주의 ACR50 ② 이차 평가변수 - 12주의 ACR20 - 12주의 ACR70 - 12주의 PASI90 - 12주의 PASI75	12주 차 ACR50 반응률에서 16mg부터 320mg까지의 용량 범위에서 통계적으로

				SC ② 위약, 16mg → 320mg Q4W SC ③ 320mg LD 후 160mg Q4W → 160mg Q4W SC ④ 320mg → 320mg Q4W SC		유의미한 용량 반응이 관찰되었음(p=0.031)
2b	[redacted]	다기관, 공개, 안전성, 내약성 및 유효성 평가시험	활동성 건선성 관절염 (PA0008 완료 대상자)	비메키주맙 160mg Q4W	장기 안전성 및 내약성 평가	최대 100주까지 비메키주맙 투여는 우수한 내약성을 보였음.
3	[redacted]	다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약-대조, 활성대조	활동성 건선성 관절염	① 비메키주맙 160mg Q4W ② 위약 → 비메키주맙 160mg Q4W ③ 아달리무맙 40mg Q2W	① 일차 평가변수 - 제16주의 ACR50 ② 이차 평가변수 -16주 HAQ-DI 변화량 -베이스라인에서 BSA 3% 이상 판상건선을 동반한 대상자에서 PASI90 반응률 -16주 SF-36 PCS 변화량 -16주 최소 질병 활성도(MDA) 반응률 -베이스라인에서 hs-CRP 상승 및/또는 1개 이상의 골 미란을 동반한 대상자에서 16주 vdHmTSS 변화량 -16주 골부염이 없는 대상자 비율 -16주 손발가락염이 없는 대상자 비율 -16주 vdHmTSS 변화량(모든 연구대상자)	비메키주맙 160mg Q4W 투여는 일차 평가변수인 16주 시점에 ACR50 반응률 및 통계적 계층구조에 따라 순위가 매겨진 이차 평가변수에서 위약과 비교하여 통계적이고 임상적으로 유의한 개선을 보였음
3	[redacted]	다기관, 무작위배정,	활동성 건선성	① 비메키주맙 160mg Q4W ② 위약	① 일차 평가변수 - 제16주의 ACR50	비메키주맙 160mg Q4W

		이중눈가림, 위약-대조	관절염		② 이차 평가변수 -16주 HAQ-DI 변화량 -베이스라인에서 BSA 3% 이상 판상건선을 동반한 대상자에서 PASI90 반응률 -16주 SF-36 PCS 변화량 -16주 최소 질병 활성도(MDA) 반응률	투여는 일차 평가변수인 16주 시점에 ACR50 반응률 및 통계적 계층구조에 따라 순위가 매겨진 이차 평가변수에서 위약과 비교하여 통계적이고 임상적으로 유의한 개선을 보였음
활성 축성 척추관절염 성인 환자의 치료 관련						
① 활성 강직성 척추염						
2b		다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약-대조, 평행군, 용량범위	활성 강직성 척추염	• 이중눈가림 기간(12주) ① 16mg Q4W SC ② 64mg Q4W SC ③ 160mg Q4W SC ④ 320mg Q4W SC ⑤ 위약 • 용량 눈가림 기간 (36주) ① 16mg/64mg Q4W → 160mg Q4W ② 16mg/64mg Q4W → 320mg Q4W ③ 160mg → 160mg Q4W SC ④ 320mg → 320mg Q4W SC	-	-
2b		다기관, 공개, 장기 연장시험	AS0008을 완료한 활성 강직성 척추염 대상자	비메키주맙 160mg Q4W	장기 안전성 및 내약성 평가	최대 208주까지 비메키주맙 투여는 우수한 내약성을 보였음.
2a		다기관, 무작위배정, 이중눈가림	활성 강직성 척추염	• 12주 치료기간 ① 비메키주맙 160mg Q2W SC ② 세르톨리주맙 페골 400mg Q2W LD (3회) 후 200mg Q2W • 36주 연장기간 ① 비메키주맙 160mg Q2W → 320mg Q4W SC ② 세르톨리주맙 페골 400mg Q2W LD (3회) 후 200mg	① 일차 평가변수 -12주의 ASDAS 변화량 ② 이차 평가변수 -12주 ASDAS-ID -12주 ASDAS-MI	비메키주맙 투여군에서 세르톨리주맙 페골 군보다 유효성이 큼을 입증하지 못함.

				Q2W → 400mg Q4W		
3	[redacted]	다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약-대조	비방사선 학적 축성 척추관절염	① 비메키주맙 160mg Q4W ② 위약 → 비메키주맙 160mg Q4W	① 일차 평가변수 - 제16주의 ASAS40 ② 이차 평가변수 -16주 TNF α 억제제를 투여받지 않는 대상자의 ASAS40 반응률 -16주차 ASAS20 반응 -16주 BASDAI 총점 변화량 -16주 ASAS-PR -16주 ASDAS-MI -16주 ASAS5/6 반응 -16주 BASFI -16주 NSP 변화량 -16주 ASQoL 변화량 -16주 SF-36 변화량 -16주 BASMI 변화량	비메키주맙 160mg Q4W 투여는 일차 평가변수인 16주 시점에 ASAS40 반응률 및 순차적 검정절차에 포함된 모든 이차 평가변수에서 위약과 비교하여 통계적이고 임상적으로 유의한 개선을 보임
② 활성 비-방사선학적 축성 척추관절염						
3	[redacted]	다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약-대조	활성 강직성 척추염	① 비메키주맙 160mg Q4W ② 위약 → 비메키주맙 160mg Q4W	① 일차 평가변수 - 제16주의 ASAS40 ② 이차 평가변수 -16주 TNF α 억제제를 투여받지 않는 대상자의 ASAS40 반응률 -16주차 ASAS20 반응 -16주 BASDAI 총점 변화량 -16주 ASAS-PR -16주 ASDAS-MI -16주 ASAS5/6 반응 -16주 BASFI -16주 NSP 변화량 -16주 ASQoL 변화량 -16주 SF-36 변화량 -16주 BASMI 변화량	비메키주맙 160mg Q4W 투여는 일차 평가변수인 16주 시점에 ASAS40 반응률 및 순차적 검정절차에 포함된 모든 이차 평가변수에서 위약과 비교하여 통계적이고 임상적으로 유의한 개선을 보임
중등도에서 중증의 화농성 한선염 성인 환자 치료 관련						
2	[redacted]	다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약-대조, 활성대조군	중등도에서 중증 화농성 한선염 시험대상자	① 비메키주맙 640mg LD → 320mg Q2W ② 아달리무맙 160mg LD → 80mg 1회 → 20mg QW ③ 위약	-	-
3	[redacted]	다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약-대조,	중등도에서 중증 화농성 한선염	① 비메키주맙 320mg Q2W ② 비메키주맙 320mg Q2W 16주 → 320mg Q4W ③ 비메키주맙 320mg Q4W	① 일차 평가변수 -제16주의 HiSCR50 반응 ② 이차 평가변수	비메키주맙 320mg Q2W 투여는 일차 평가변수와

			시험대상자	④ 위약 16주 → 비메키주맙 320mg Q2W	-16주 HiSCR75 -16주차 ASAS20 반응 -16주 DLQI 총점 변화량 -16주 피부통증 점수 변화량 -16주 피부통증 반응	이차 평가변수(16주차 HiSCR75, DLQI 총점, HSSDD 최악의 피부 통증 점수)에서 통계적 유의성이 확인되었으나 피부통증반응에서 통계적 유의성을 확보하지 못하였으며, 비메키주맙 320mg Q4W 투여군은 1차 평가변수에서 통계적 유의성을 확보하지 못하였음.
3	[redacted]	다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약-대조,	중등도에서 중증 화농성 한선염 시험대상자	① 비메키주맙 320mg Q2W ② 비메키주맙 320mg Q2W 16주 → 320mg Q4W ③ 비메키주맙 320mg Q4W ④ 위약 16주 → 비메키주맙 320mg Q2W	① 일차 평가변수 -제16주의 HiSCR50 반응 ② 이차 평가변수 -16주 HiSCR75 -16주 악화비율 -16주차 ASAS20 반응 -16주 DLQI 총점 변화량 -16주 피부통증 점수 변화량 -16주 피부통증 반응	비메키주맙 320mg Q2W와 320mg Q4W는 위약 대비 일차 평가변수인 16주차 HiSCR50 반응 및 이차 평가변수인 HiSCR75 반응률에서 통계적으로 유의한 개선을 보였으나 검정절차에 따른 두 번째 이차 평가변수인 16주차의 악화에서 통계적 유의성을 확보하

						지 못함.

※ ■■■■■■■ 민원인의 요청에 따라 해당 내용은 비공개 처리하였습니다.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

1) 활동성 건선성 관절염 성인 환자의 치료

(PA0010) 활동성 건선성 관절염 시험대상자에서 비메키주맙의 유효성 및 안전성을 평가하는 다기관, 제3상, 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조(아달리무맙), 임상시험

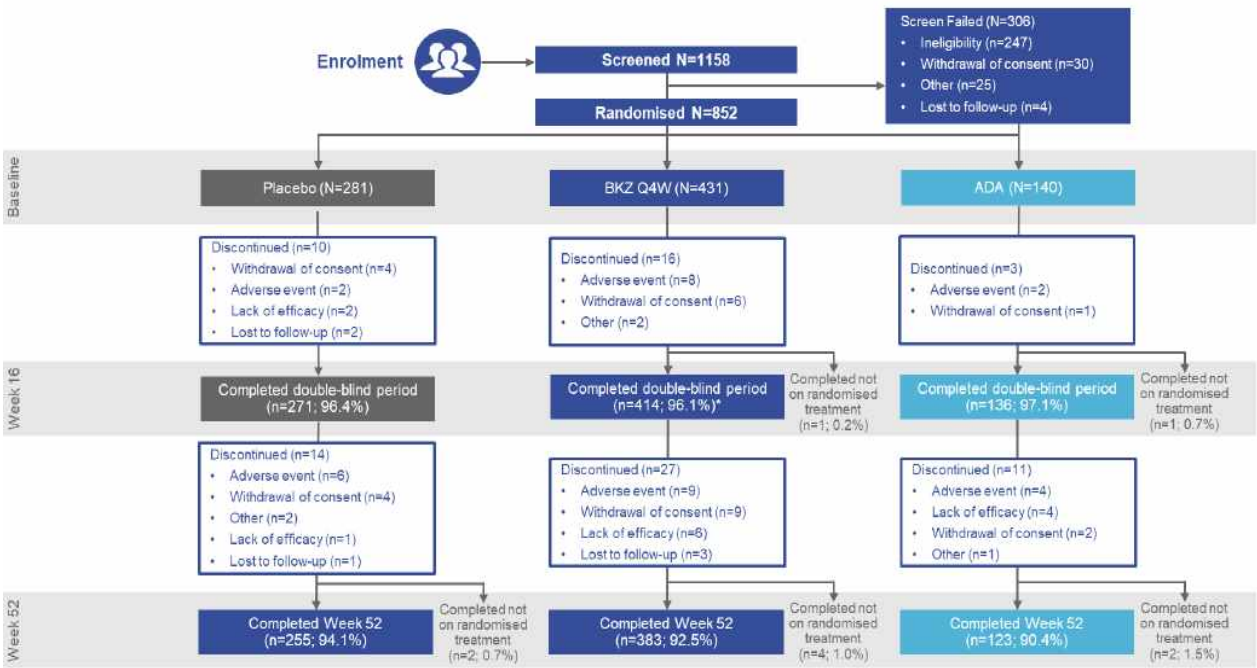
- 시험목적
  - (1차) 16주동안 Q4W로 SC 투여되는 비메키주맙의 위약 대조 유효성(ACR50) 평가
  - (2차) 비메키주맙의 위약 대조 유효성 및 안전성과 내약성 평가
  - (기타) 아달리무맙과 비교한 비메키주맙의 유효성 평가 및 비메키주맙의 면역원성 평가, 비메키주맙 노출-반응 관계 평가
- 대상질환 및 시험대상자 수
  - 스크리닝 최소 6개월 전 CASPAR 기준에 따라 활동성 건선성 관절염 진단을 받고 TJC가 68개 중 ≥3 및 SJC가 66개 중 ≥3의 활동성 질환을 앓고 있고 성인
  - 주요 선정기준
    - 류마티스 인자 및 항-cyclic citrullinated peptide(CCP) 항체 음성
    - NSAIDs/COX-2 억제제 또는 진통제(경증 오피오이드 포함)을 정기적으로 복용하는 대상자는 베이스라인 전 최소 14일 동안 안정적인 용량을 유지해야 하며 16주차까지 안정적인 용량을 유지해야한다.
    - 경구 코르티코스테로이드를 복용하는 대상자는 베이스라인 전 최소 14일 동안 프레드니손 또는 이에 상응하는 일일 평균 용량 <10mg/일을 복용해야 하며, 16주차까지 안정적 용량을 유지해야한다.
    - MTX(<25mg/주)를 복용하는 대상자는 베이스라인 전 최소 12주 전에 시작한 경우 무작위배정 최소 8주 동안 안정적인 용량을 유지하면서 약물 복용을 계속하며, 용량, 투여 일정 및 투여 경로는 16주차까지 안정적으로 유지해야 한다. MTX 복용하는 대상자는 엽산 보충제 복용이 강력하게 권고되었다.
    - LEF(매일 투여하지 않는 경우 ≤20mg/일 또는 평균 20mg/일(을 복용하는 대상자는 베이스라인 베이스라인 전 최소 12주 전에 시작한 경우 무작위배정 최소 8주 동안 안정적인 용량을 유지하면서 약물 복용을 계속하며, 용량, 투여 일정 및 투여 경로는 16주차까지 안정적으로 유지되었다.
    - SSZ(관절염의 경우 최대 3g/일 또는 지역 표준 치료에 따라 4g/일, HCQ(최대 400mg/일) 또는 아프레밀라스크(최대 60mg/일 및 지역 라벨에 따라 투여)를 복용하는 대상자는 베이스라인 시점 최소 8주 전에 약물 복용을 시작한 경우 무작위배정 전 최소 4주 동안 안정적인 용량으로 유지하면서 약물 복용을 계속하였으며, 용량, 투여 일정 및 투여 경로는 16주차까지 안정적으로 유지되었다.
  - 주요 제외 기준
    - 연구기간 중 또는 임상시험용 의약품 마지막 투여 후 20주 이내 모유 수유 중이거나 임신 중이거나 임신을 계획 중인 여성
    - 건선성 관절염 또는 판상 건선 치료를 위한 생물학적 제제에 현재 또는 이전에 노출된 경우
    - 이전에 다른 전신 약물에 대한 임상시험에 참여한 경우(연구 대상자는 베이스라인 방문 전 12주 또는 최소 5회 반감기 중 더 긴 기간 동안 약물을 중단해야 한다. 또한 PA0011에서 스크리닝 실패한 대상자는 참여 가능하다.)
    - 스크리인 방문 전 4주 이내 연구 중인 의료기기에 대한 임상시험에 참여했거나 현재 의료기기 임상시험에 참여 중인 경우
    - 비메키주맙 또는 아달리무맙의 부형제에 대해 알려진 과민반응이 있는 경우

• 베이스라인 방문 대비 요구되는 의무 휴약기간을 충족하지 않고 금지된 건선성 관절염 또는 판상검선 약물을 복용 중이거나 복용한 경우
• 다음과 같은 활성 감염 또는 감염 병력이 있는 경우
  - 베이스라인 시점 이전 14일 이내 발생한 모든 활성 감염(감기 제외)
  - 베이스라인 시점 이전 2개월 이내에 입원 또는 정맥 항감염제 투여가 필요한 것으로 정의된 심각한 감염
  - 연구자의 판단에 따라 본 연구가 대상자에게 해로울 수 있는 기회성(흔하지 않은 병원체(예: 뉴모시스티스 지로비치, 크립토코구스증)에 의한 감염 또는 흔한 병원체(거대세포바이러스, 대상포진)에 의한 비정상적으로 심각한 감염), 재발성 또는 만성 감염 병력
• 급성 또는 만성 바이러스성 B형 간염, C형 간염 또는 HIV 감염을 가지고 있는 경우(B형 또는 C형 간염의 증거가 있거나 양성 반응을 보이는 경우는 연구에서 제외됨)
• 베이스라인 시점 이전 8주 이내에 생백신(약독화 백신 포함) 접종을 받은 경우

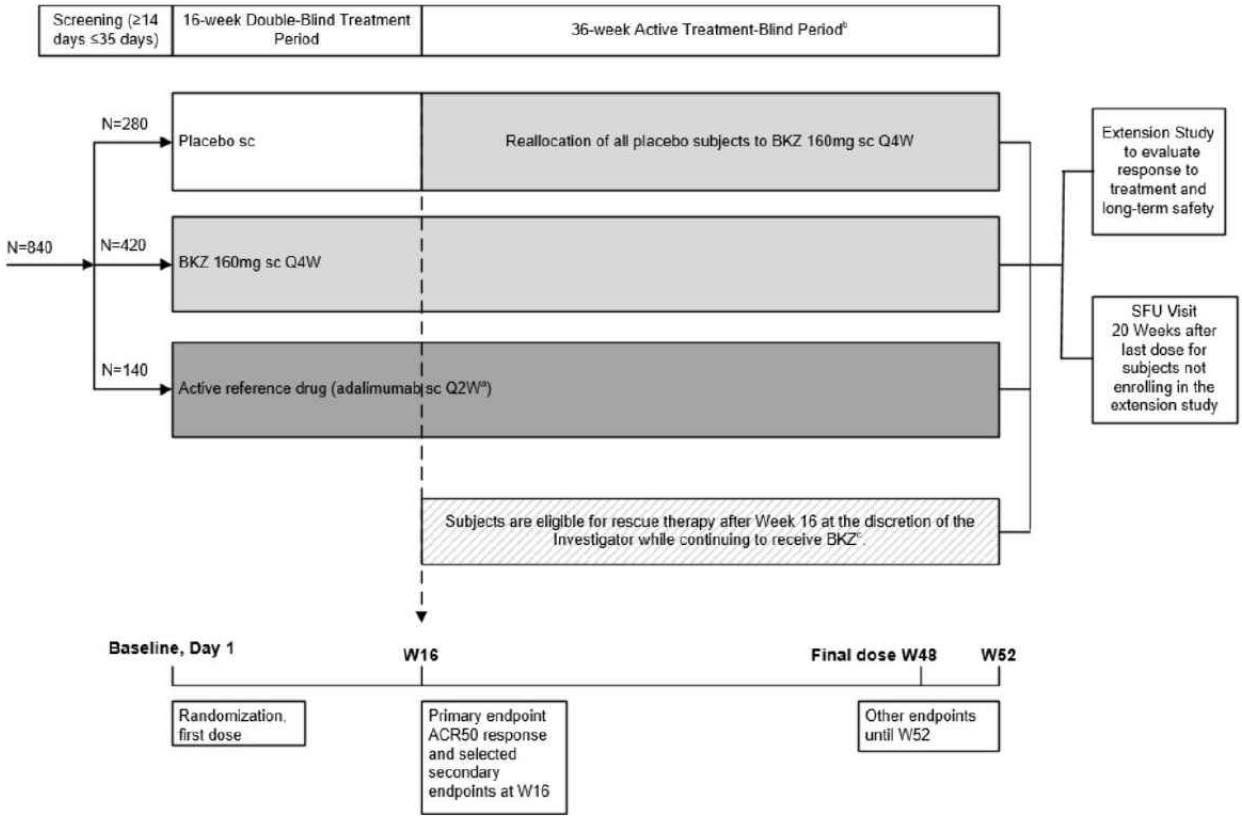
- 시험대상자 수
• 계획 : 840명(비메키주맙 420명, 위약 280명, 아달리무맙 140명)
• 무작위 배정
  - 이중맹검 치료기간(16주): 852명(비메키주맙 431명, 위약 281명, 아달리무맙 140명)
  - 활성치료 맹검기간(36주): 821명(비메키주맙 414명, 위약/비메키주맙 271명, 아달리무맙 136명)

※ 대상자 수 산출 근거
① 1차 평가변수의 검정력
중등도에서 중증 건선성 관절염 환자 대상 제2b상 임상시험 PA0008에서 TNF 치료제에 노출된 적이 없는 대상자에서 12주차에 상위 3개 용량군(비메키주맙 160mg, 320mg, 320mg LD +160mg)의 ACR50 반응의 중앙값은 43.8%였다. 16주차 위약 ACR 반응은 PA0008의 TNFα 미노출 집단(12주차에6.1%), TNFα 미노출 하위군 대상의 FUTURE 2 연구 15.9%, FUTURE 3 연구 11.8%, TNFα 노출 집단의 FUTURE 5 연구(8.1%)를 기반으로 16주차의 위약군의 ACR50 반응은 16.0%로 추정되었다.
위약 대비 비메키주맙의 통계적 우월성을 입증하기 위해 연속성 수정이 적용된 양측 2-표본 카이제곱 검정을 사용하여 비메키주맙 420명 위약군 280명 표본크기는 16주차의 ACR50 반응률에서 위약 대비 비메키주맙 160mg Q4W 투여 시 27.8% 치료차이(오즈비 4.09)를 99% 이상 검출할 수 있는 검정력을 가진다.
② 이차 유효성 평가변수의 검정력
이진 평가변수의 경우 연속성 수정이 적용된 양측 2-표본 카이제곱 검정을 사용하며, 연속성 평가변수의 경우 양측 2-집단 Satterthwaite t-test를 이용하여 각 2차 평가변수 별 검정 시 검정력을 가짐

	비메키주맙 예상 효과크기	위약 예상 효과크기	효과크기 차이	검정력
16주 PASI90 반응률	45-46%	10%	35-36%	>99%
16주 베이스라인 대비 HAQ-DI 변화량	-0.37 (SD=0.47)	-0.13 (SD=0.50)	-0.24	>99%
16주 베이스라인 대비 SF-36의 PCS 변화량	7.91 (SD=7.38)	2.08 (SD=9.51)	5.83	>99%
16주 MDA	46.3%	14.3%	32%	>99%
16주 베이스라인 대비 vdHmTSS 변화량	0.06 (SD=0.720)	0.36 (SD=0.710)	-0.30	>95%
16주에 손발가락염이 없는 대상자 비율	56%	32%	24%	66%
16주 골부염이 없는 대상자 비율	55%	39%	16%	69%
16주에 베이스라인 대비 vdHmTSS 변화량(전체 모집단)	위약 대비 0.42 증가	베이스라인 대비 변화	0.42	76%



- 시험내용 (투여군, 투여방법(투여경로), 투여기간, 기타)
  - 각 시험의 대상자는 지역 및 골 미란 유무를 층화요인으로 하여 3:2:1 비율로 무작위배정되어 비메키주맙 160mg Q4W, 위약, 활성대조군(아달리무맙) 40mg Q2W를 투여받았다.



- 시험 기간
  - 스크리닝 기간: 14일-35일
  - 치료기간: 52주(16주 이중맹검 치료기간+36주 활성치료 맹검기간)
  - SFU기간: 최종 연구약물 투여 후 20주
- 시험약물 및 투여 방법
  - 시험약물: 비메키주맙
    ① 이중맹검 치료기간(16주): 제0, 4, 8, 12주에 160mg SC Q4W
    ② 활성치료 맹검 기간(36주): 160mg SC Q4W 유지

  - 위약
    ① 이중맹검 치료기간(16주): 위약
    ② 활성치료 맹검 기간(36주): 비메키주맙 160mg SC Q4W
  - 활성대조약: 아달리무맙
    ① 이중맹검 치료기간(16주): 40mg Q2W
    ② 활성치료 맹검 기간(36주): 40mg Q2W

※ 연구계획 변경 사항

• PA0010 임상연구의 프로토콜(2018.11.28.)은 2번의 global 개정을 거쳤다(여러차례의 일본 지역 내 개정이 있었으나 본 검토서에서는 global 개정에 대해서만 정리하였다).

- PA0010 연구기간: 72주(2019.5.2.(첫 연구대상자 등록) ~ 2022.7.11.(마지막 대상자 완료일))
- 개정 1(2020.1.10.): 완료 및 진행 중인 연구 정보 업데이트. 연구 절차 명확화. 임상 시험 약물(IMP) 설명 업데이트. 선별 검사 시 hs-CRP 상승 및/또는 1개 이상의 골 미란이 있는 참가자 등록의 최소 비율 적용
- 개정 2(2021.2.22.): 2차 변수 및 고정 순서 검정 절차 수정. 통계 섹션 업데이트. 기타 절차적 사항 명확화.

※ 임상 연구 중간 및 최종 분석 계획

• 24주 중간 분석: 모든 무작위 배정된 참가자가 이중맹검 치료 기간과 활성 치료 맹검 기간(Week 24까지)을 완료하거나 Week 24 이전에 연구 약물(IMP) 또는 연구에서 탈락한 후 수행된다.

• 52주 중간 분석: 모든 참가자가 Week 52를 완료했거나 연구 약물 또는 연구에서 탈락한 후 수행되는 두 번째 중간 분석이다

• 최종 보고서: SFU 데이터를 추가하여 분석하였다.

● 평가변수

- 1차 유효성 평가변수
  • 제16주 ACR50 반응률
- 2차 유효성 평가변수
  • 16주 베이스라인 대비 HAQ-DI 변화량
  • 베이스라인에서 BSA 3% 이상 판상건선을 동반한 대상자에서 PASI90 반응률
  • 16주 베이스라인 대비 SF-36 PCS 변화량
  • 16주 최소 질병 활성도(MDA) 반응률
  • 베이스라인에서 hs-CRP 상승 및/또는 1개 이상의 골 미란을 동반한 대상자에서 16주 베이스라인 대비 vdHmTSS 변화량
  • 16주 골부염이 없는 대상자 비율
  • 16주 손발가락염이 없는 대상자 비율
  • 16주 베이스라인 대비 vdHmTSS 변화량(모든 연구대상자)

※ 참고- 평가변수의 임상적 의미

평가변수		임상적 의미	기준	평가변수의 중요성	관련 가이드라인
1차	ACR50 반응률	관절염 증상의 현저한 개선을 종합적으로 평가하는 지표 (압통/부종 관절 수, 환자/의사 평가, 기능평가, 염증 지표 등)	50% 이상 개선	새로운 치료제의 핵심 효능지표	ACR/EULAR, GRAPPA
2차	HAQ-DI 베이스라인 대비 변화량	환자의 신체 기능 및 일상생활 활동 능력 개선 정도를 평가하는 환자 보고 지표. 점수 감소 = 기능 개선	최소 임상적으로 의미 있는 변화(MCID): 약 0.22점 감소	환자중심 평가 지표, 기능 개선을 중요한 치료 목표로 설정	ACR/EULAR, GRAPPA
	PASI90 반응률	건선 피부 병변의 면적 및 심각도 개선을 평가하는 지표	90% 이상 PASI 점수 감소	건선성 관절염 환자에게 동반되는 피부 건선 증상의 개선 정도를 평가	AAD, NICE, GRAPPA

SF-36 PCS 베이스라인 대비 변화량	환자의 전반적인 건강 관련 삶의 질 중 신체적 측면의 개선 정도를 평가하는 지표	최소 임상적으로 의미 있는 변화 (MCID): 2.5 ~ 5점 증가	환자 삶의 질에 미치는 영향 평가	HRQoL 평가에 활용
MDA 반응률	건선성 관절염 환자가 최소 질병 활성도 상태에 도달했는지 여부를 나타내는 복합 지표	7개 기준 중 5개 이상 충족 (예: TJC ≤ 1, SJC ≤ 1, PASI ≤ 1 또는 BSA ≤3%, Pt. Global ≤ 20mm, Pt. Pain ≤ 15mm, HAQDI≤ 0.5, Enthesitis ≤ 1)	질병 활성도를 효과적으로 관리하는 약제의 효능 평가로 최근 치료 가이드라인에서 궁극적인 치료 목표로 강조됨	GRAPPA, EULAR
vdHmTSS 베이스라인 대비 변화량	방사선학적 검사로 평가하는 관절 손상(골 미란, 관절 간격 협착) 진행 억제 정도(점수 증가가 적을수록 손상 억제를 의미)	점수 변화 없음 (0) 또는 최소한의 증가	약물 치료가 비가역적인 관절 손상을 억제하는 능력을 평가하는 핵심 지표(장기적 관절 기능 보존 지표)	ACR/EULAR, GRAPPA
골부염이 없는 대상자 비율	힘줄/인대 부착 부위 염증인 골부염 증상 완화 및 해결 여부	골부염 소실	건선성 관절염의 특징적 증상인 골부염 치료 효과 평가	GRAPPA
손발가락염이 없는 대상자 비율	손가락/발가락 전체 염증인 지염 증상 완화 및 해결 여부	지염 소실	건선성 관절염의 특징적 증상인 지염 치료 효과평가	GRAPPA

- 유효성 분석 대상자군 : RS
  - 무작위 배정된 모든 대상자
  - 일차 평가변수에 대한 지지적 분석(민감도분석 포함)은 FAS 및 PPS 군에서 수행되었다.
- 통계분석
  - 유효성 평가
    - 유효성 평가변수의 분석은 무작위배정된 모든 대상자에서 수행되었으며, 통계검정은 0.05의 유의수준에서 양측 통계 검정을 사용하여 수행되었다.
    - 통계적 계층에 따라 순위가 매겨진 이차 유효성 평가변수의 경우, 고정 순서 검정 절차를 사용하여, 이전 평가변수의 귀무가설이 기각되었을 때(p-값<0.05) 다음 평가변수에 대한 통계 검정이 수행되었다.

  *결측치 처리 방법
  - 계층적 검정에 포함된 이진형 평가변수에 대한 반응 상태가 누락된 대상자는 비반응자 대체 방법에 따라 비반응자로 간주되었으며, 계층적 검정에 포함된 이차 연속형 유효성 평가변수의 경우 가설적 추정량 접근법에 따라 병발 발생 여부와 관계없이 결측치가 있는 경우, 다중대체-MCMC/참조기반 대체 방법으로 위약군 결과를 기반으로 결측치가 대체되었다. 병발 발생 후에 결측치가 아닌 데이터가 있는 경우 다중대체를 실행하기 전에 해당 데이터로 결측치를 대체하였다.
- **결과**
  - **인구학적 특성**: 인구학적 특성, 베이스라인 질병 특성 및 병력은 투여군 간에 균형을 이뤘다.

- 대상자의 53.2%가 여성이었으며 평균연령은 48.7세, 평균 체중은 84.63kg, 평균 BMI는 29.20kg/m^2였으며 백인인 95.4%의 대표 인종을 차지하였다. 체중의 경우 아달리무맙 투여군(82.94kg)에서 위약군(85.24kg)과 비메키주맙군(84.77kg) 보다 약간 작았으나, 100kg 초과 대상자의 경우 위약군(20.3%)과 아달리무맙군(20.0%) 대비 비메키주맙 투여군(17.4%)로 비메키주맙 투여군에서 조금 더 적은 대상자가 참여되었다. 인종 분포는 군간 유의한 차이가 없었다.
- 베이스라인에서 평균 TJC와 SJC 점수는 각각 17.01과 9.24였으며, 중앙값은 각각 14.00과 7.00이었습니다. 기하 평균 hs-CRP 수치는 3.778mg/L였으며 베이스라인의 HAQ-DI 점수는 위약군(0.896)과 아달리무맙군(0.8589)이 비메키주맙군(0.8189) 보다 더 높았다. 전체 대상자의 77%는 베이스라인에서 1개 이상의 골 미란을 가지고 있었고 84.2% 대상자는 1개 이상의 골 미란 및/또는 hs-CRP ≥6mg/mL를 가지고 있었으며 이는 치료 군간에 균형을 이루었다.

Table 7-7: PsA and PSO history and other Baseline disease characteristics (RS)

Variable Statistic	Placebo N=281	BKZ 160mg Q4W N=431	ADA 40mg Q2W N=140	All Study Participants N=852
Bone erosion at Baseline ≥1, n (%)				
Actual stratum: [b]				
Yes	210 (74.7)	341 (79.1)	105 (75.0)	656 (77.0)
No	59 (21.0)	79 (18.3)	30 (21.4)	168 (19.7)
Missing	12 (4.3)	11 (2.6)	5 (3.6)	28 (3.3)
Bone erosion ≥1 and/or hs-CRP ≥6mg/mL, n (%) [b]				
Yes	236 (84.0)	365 (84.7)	116 (82.9)	717 (84.2)
No	45 (16.0)	66 (15.3)	24 (17.1)	135 (15.8)
BSA affected by PSO, n (%)				
<3%	141 (50.2)	214 (49.7)	72 (51.4)	427 (50.1)
≥3% to ≤10%	92 (32.7)	144 (33.4)	42 (30.0)	278 (32.6)
>10%	48 (17.1)	73 (16.9)	26 (18.6)	147 (17.3)
PASI score [c]				
Mean (SD)	7.89 (5.64)	8.16 (6.84)	8.55 (7.60)	8.14 (6.59)
Median (min, max)	6.45 (1.2, 33.6)	6.00 (0.3, 46.0)	5.70 (1.2, 35.0)	6.00 (0.3, 46.0)
PASI score, n (%) [c]				
<10	102 (36.3)	160 (37.1)	50 (35.7)	312 (36.6)
10 to 20	34 (12.1)	44 (10.2)	13 (9.3)	91 (10.7)
>20	4 (1.4)	13 (3.0)	5 (3.6)	22 (2.6)
BASDAI, n (%)				
<4	68 (24.2)	119 (27.6)	33 (23.6)	220 (25.8)
≥4	213 (75.8)	311 (72.2)	107 (76.4)	631 (74.1)
Missing	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Rheumatoid factor, n (%)				
Positive	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
Negative	280 (99.6)	430 (99.8)	140 (100)	850 (99.8)
Missing	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)

Table 7-7: PsA and PSO history and other Baseline disease characteristics (RS)

Variable Statistic	Placebo N=281	BKZ 160mg Q4W N=431	ADA 40mg Q2W N=140	All Study Participants N=852
TJC [d]				
Mean (SD)	17.08 (12.51)	16.79 (11.75)	17.52 (13.08)	17.01 (12.22)
Median (min, max)	13.00 (3.0, 64.0)	14.00 (3.0, 66.0)	13.00 (4.0, 68.0)	14.00 (3.0, 68.0)
SJC [d]				
Mean (SD)	9.46 (7.26)	8.96 (6.18)	9.65 (7.10)	9.24 (6.70)
Median (min, max)	7.00 (3.0, 56.0)	7.00 (3.0, 48.0)	7.00 (3.0, 48.0)	7.00 (3.0, 56.0)
hs-CRP (mg/L) [d]				
Geometric mean (CV%)	4.359 (2.6)	3.715 (2.4)	2.989 (2.1)	3.778 (2.4)
Median (min, max)	4.650 (0.15, 204.12)	3.630 (0.11, 90.08)	2.870 (0.15, 80.43)	3.855 (0.11, 204.12)
hs-CRP, n (%) [d]				
<6mg/L	160 (56.9)	273 (63.3)	96 (68.6)	529 (62.1)
≥6mg/L	121 (43.1)	158 (36.7)	44 (31.4)	323 (37.9)
PGA-PsA [d]				
Mean (SD)	58.6 (23.5)	54.4 (23.4)	57.1 (21.8)	56.2 (23.2)
Median (min, max)	64.0 (0, 100)	60.0 (0,100)	60.0 (0, 100)	60.0 (0, 100)
PhGA-PsA [d]				
Mean (SD)	57.2 (15.1)	57.2 (16.3)	57.3 (17.5)	57.2 (16.1)
Median (min, max)	59.0 (12, 88)	59.0 (7, 96)	59.0 (14, 100)	59.0 (7, 100)
PtAAP [d]				
Mean (SD)	56.8 (23.2)	53.6 (24.3)	56.7 (23.9)	55.2 (23.9)
Median (min, max)	61.0 (2, 100)	60.0 (0, 100)	61.0 (0, 100)	61.0 (0, 100)
HAQ-DI [d]				
Mean (SD)	0.8906 (0.6074)	0.8189 (0.5850)	0.8589 (0.5395)	0.8491 (0.5856)
Median (min, max)	0.8750 (0, 2.500)	0.8750 (0, 2.625)	0.7500 (0, 2.125)	0.8750 (0, 2.625)

- 베이스라인 시점에, 건선성 관절염 진단 후 평균 경과 시간은 5.87년이었고, 61.5%의 대상자는 다관절 대칭성 관절염 아형을 가지고 있었다. 치료 군 별로 다관절 대칭성 관절염 아형의 비율은 비메키주맙 투여군(62.9%)과 위약군(64.4%)은 아달리무맙군(51.4%)보다 높았으며 소관절 비대칭 관절염 아형의 비율은 비메키주맙 투여군(27.4%)과 위약군(27.0%)에서 아달리무맙군(37.9%) 보다 낮았다. 판상건선을 동반한 경우, 판상건선 진단 후 평균 경과 시간은 15.11년이었고, 평균 PASI 점주는 8.14이고 BSA ≥3% 침범한 대상자는 49.9%였다. 또한 베이스라인에서 전체 대상자의 55.8%는 손발톱 건선, 11.7%는 손발가락염, SPARCC 기준 35.2%, LEI 기준 29.2%의 대상자가 골부염을 가지고 있었다. 골부염(SPARCC 또는 LEI 기준)을 가진 대상자의 비율은 비메키주맙 투여군에서(38.5%, 33.2%)과 아달리무맙군(31.4%, 25.7%)이 위약군(32.0%, 24.9%) 보다 더 많았다.

Table 7-7: PsA and PSO history and other Baseline disease characteristics (RS)

Variable Statistic	Placebo N=281	BKZ 160mg Q4W N=431	ADA 40mg Q2W N=140	All Study Participants N=852
Bone erosion at Baseline ≥1, n (%)				
Actual stratum: [b]				
Yes	210 (74.7)	341 (79.1)	105 (75.0)	656 (77.0)
No	59 (21.0)	79 (18.3)	30 (21.4)	168 (19.7)
Missing	12 (4.3)	11 (2.6)	5 (3.6)	28 (3.3)
Bone erosion ≥1 and/or hs-CRP ≥6mg/mL, n (%) [b]				
Yes	236 (84.0)	365 (84.7)	116 (82.9)	717 (84.2)
No	45 (16.0)	66 (15.3)	24 (17.1)	135 (15.8)
BSA affected by PSO, n (%)				
<3%	141 (50.2)	214 (49.7)	72 (51.4)	427 (50.1)
≥3% to ≤10%	92 (32.7)	144 (33.4)	42 (30.0)	278 (32.6)
>10%	48 (17.1)	73 (16.9)	26 (18.6)	147 (17.3)
PASI score [c]				
Mean (SD)	7.89 (5.64)	8.16 (6.84)	8.55 (7.60)	8.14 (6.59)
Median (min, max)	6.45 (1.2, 33.6)	6.00 (0.3, 46.0)	5.70 (1.2, 35.0)	6.00 (0.3, 46.0)
PASI score, n (%) [c]				
<10	102 (36.3)	160 (37.1)	50 (35.7)	312 (36.6)
10 to 20	34 (12.1)	44 (10.2)	13 (9.3)	91 (10.7)
>20	4 (1.4)	13 (3.0)	5 (3.6)	22 (2.6)
BASDAI, n (%)				
<4	68 (24.2)	119 (27.6)	33 (23.6)	220 (25.8)
≥4	213 (75.8)	311 (72.2)	107 (76.4)	631 (74.1)
Missing	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Rheumatoid factor, n (%)				
Positive	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
Negative	280 (99.6)	430 (99.8)	140 (100)	850 (99.8)
Missing	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)

Table 7-7: PsA and PSO history and other Baseline disease characteristics (RS)

Variable Statistic	Placebo N=281	BKZ 160mg Q4W N=431	ADA 40mg Q2W N=140	All Study Participants N=852
Anti-CCP antibodies, n (%)				
Positive	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
Negative	280 (99.6)	431 (100)	140 (100)	851 (99.9)
Nail PSO, n (%)				
Yes	156 (55.5)	244 (56.6)	75 (53.6)	475 (55.8)
No	125 (44.5)	180 (41.8)	65 (46.4)	370 (43.4)
Missing	0	7 (1.6)	0	7 (0.8)
Dactylitis, n (%)				
Yes	33 (11.7)	56 (13.0)	11 (7.9)	100 (11.7)
No	248 (88.3)	368 (85.4)	128 (91.4)	744 (87.3)
Missing	0	7 (1.6)	1 (0.7)	8 (0.9)
Enthesitis (SPARCC), n (%)				
Yes	90 (32.0)	166 (38.5)	44 (31.4)	300 (35.2)
No	191 (68.0)	259 (60.1)	95 (67.9)	545 (64.0)
Missing	0	6 (1.4)	1 (0.7)	7 (0.8)
Enthesitis (LEI), n (%)				
Yes	70 (24.9)	143 (33.2)	36 (25.7)	249 (29.2)
No	211 (75.1)	282 (65.4)	103 (73.6)	596 (70.0)
Missing	0	6 (1.4)	1 (0.7)	7 (0.8)
NSAID therapy at Baseline, n (%)				
Yes	166 (59.1)	255 (59.2)	79 (56.4)	500 (58.7)
No	115 (40.9)	176 (40.8)	61 (43.6)	352 (41.3)
Past cDMARD therapy, n (%) *				
Yes	117 (41.6)	196 (45.5)	56 (40.0)	369 (43.3)
No	164 (58.4)	235 (54.5)	84 (60.0)	483 (56.7)
Prior cDMARDs, n (%) [f]				
0	60 (21.4)	92 (21.3)	32 (22.9)	184 (21.6)
1	185 (65.8)	270 (62.6)	90 (64.3)	545 (64.0)
≥2	36 (12.8)	69 (16.0)	18 (12.9)	123 (14.4)

- 모든 치료군에서 이전 약물 사용은 99.4%로 유사하였으며 가장 흔하게 사용된 이전 약물은 MTX로 61.0%였다. 전체 대상자의 78.3%는 이전에 1가지 이상의 cDMARDs에 노출된 경험이 있으며 베이스라인에서 58.7%는 NSAIDs 및/또는 cDMARDs(69.7%)를 사용 중이었다.

- 이중맹검 치료기간과 활성치료 맹검기간 모두에서 치료 순응도는 치료군간에 유사하였으며 75% 이상의 순응도를 보인 대상자가 약 95% 이상으로 매우 높았다.

Table 7–8: Treatment compliance during the Double-Blind Treatment Period (SS)

	Placebo N=281	BKZ 160mg Q4W N=431	ADA 40mg Q2W N=140	All Study Participants N=852
Overall compliance (%), n	281	431	140	852
Mean (SD)	97.03 (9.32)	96.99 (8.45)	97.49 (8.91)	97.09 (8.81)
Median	100.00	100.00	100.00	100.00
Min, max	12.5, 100.0	33.3, 100.0	37.5, 100.0	12.5, 100.0
Overall compliance				
<75%, n (%)	6 (2.1)	9 (2.1)	4 (2.9)	19 (2.2)
≥75%, n (%)	275 (97.9)	422 (97.9)	136 (97.1)	833 (97.8)

Table 7–9: Treatment compliance during the Active Treatment-Blind Period (ATS)

	Placebo/BKZ 160mg Q4W N=271	BKZ 160mg Q4W N=414	BKZ 160mg Q4W Total N=685	ADA 40mg Q2W N=136	All Study Participants N=821
Overall compliance (%), n	271	414	685	136	821
Mean (SD)	94.96 (9.14)	95.33 (9.68)	95.18 (9.46)	93.89 (11.59)	94.97 (9.85)
Median	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
Min, max	38.9, 100.0	33.3, 100.0	33.3, 100.0	27.8, 100.0	27.8, 100.0
Overall compliance					
<75%, n (%)	12 (4.4)	22 (5.3)	34 (5.0)	7 (5.1)	41 (5.0)
≥75%, n (%)	259 (95.6)	392 (94.7)	651 (95.0)	129 (94.9)	780 (95.0)

※ 일본인 대상자 분석

- 전체 연구 참가자 중 비메키주맙 투여군 14명, 아달리무맙군 4명, 위약군 5명으로 총 23명(약 3%)이 일본인이었으며 일본인 대상자에서의 인구학적 특성은 전체 집단과 유사하였다.
- 일본인 대상자의 평균 체중은 70.80kg으로 전체 집단 84.63kg 대비 낮았으며 일본인 대상자의 95.7%는 체중 100kg 이하였다(전체 집단 81.2%)
- 일본인 참가자의 평균 TJC는 13.83으로 전체 모집단(17.01)보다 낮았으나 일본인 비메키주맙군의 TJC는 17.00으로 위약군(8.80)이나 아달리무맙군(9.00)보다 높았다

- **유효성 결과**: 비메키주맙 160mg Q4W 투여는 일차 평가변수인 16주 시점에 ACR50 반응률 및 통계적 계층구조에 따라 순위가 매겨진 이차 평가변수에서 위약과 비교하여 통계적이고 임상적으로 유의한 개선을 보였다.

Table 8-1: Overview of the sequential testing procedure of the primary analyses of the primary and secondary efficacy variables (RS*)

Ordered sequential procedure Efficacy endpoint	Timepoint	Point estimate	95% CI	p-value	Significant? [a]	Endpoint Type
Primary endpoint						
#1: ACR50	Week 16	7.082	4.583, 10.943	<0.001	Yes	Binary
Secondary endpoints						
#2: HAQ-DI Change from Baseline	Week 16	-0.187	-0.249, -0.125	<0.001	Yes	Continuous
#3: PASI90 [b]	Week 16	63.039	22.211, 178.918	<0.001	Yes	Binary
#4: SF36-PCS Change from Baseline	Week 16	4.337	3.229, 5.444	<0.001	Yes	Continuous
#5: MDA Response	Week 16	5.447	3.668, 8.088	<0.001	Yes	Binary
#6: vdHmTSS Change from Baseline [c]	Week 16	-0.327	-0.524, -0.130	<0.001	Yes	Continuous
#7: Enthesitis-free state (pooled data) [d]	Week 16	1.904	1.180, 3.074	0.008	Yes	Binary
#8: Dactylitis-free state (pooled data) [e]	Week 16	3.437	1.559, 7.574	0.002	Yes	Binary
#9: vdHmTSS Change from Baseline [f]	Week 16	-0.281	-0.452, -0.111	0.001	Yes	Continuous

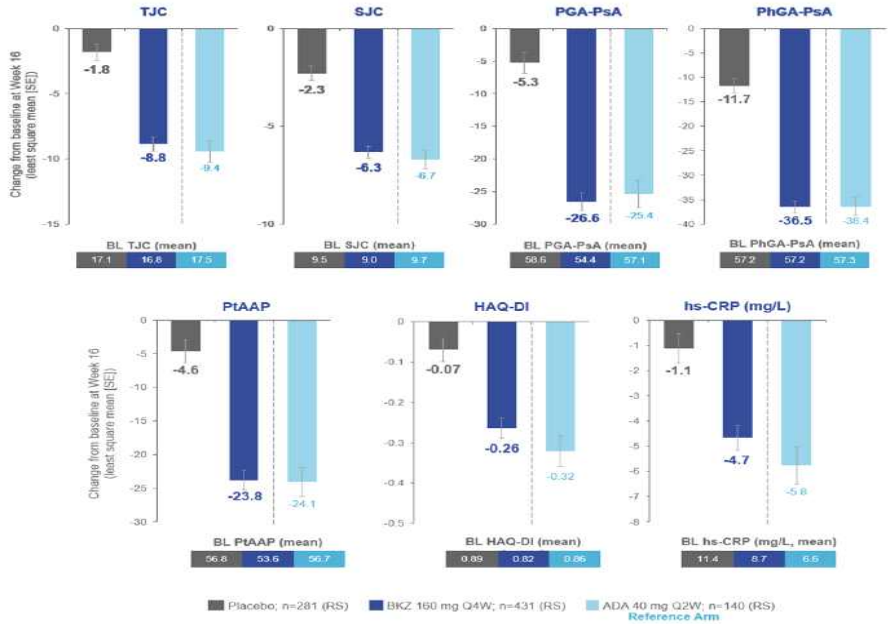
① **1차 평가변수**: 16주 시점의 ACR50 반응률은 비메키주맙 160mg Q4W 투여군에서 43.9%로 위약군(10.0%) 대비 통계적 및 임상적으로 유의하게 높았다.

Table 8-2: ACR50 responder rate at Week 16 including logistic regression (RS [NRI])

Variable	Placebo N=281	BKZ 160mg Q4W N=431	ADA 40mg Q2W N=140
Responders, n (%)	28 (10.0)	189 (43.9)	64 (45.7)
Adjusted responder rate (%) [a]	8.5	39.7	41.8
95% CI	5.7, 12.5	33.9, 45.9	33.1, 50.9
Difference vs placebo	-	31.226	-
95% CI for difference	-	25.174, 37.278	-
Odds ratio vs placebo [b]	-	7.082	-
95% CI for odds ratio	-	4.583, 10.943	-
p-value	-	<0.001	-

- 16주 시점의 비메키주맙 160mg Q4W 투여군의 ACR50 반응률은 43.9%로 아달리무맙 40mg Q2W 투여군의 45.7%와 유사한 수준이었다.
- 1차 유효성 분석 시 위약군의 결측치는 '반응자'로 비메키주맙 투여군의 결측치는 '비반응자'로 처리하는 최악의 시나리오 방법을 포함한 모든 지지적 분석(수정된 복합 추정량 접근법, 가설적 추정량 접근법, 티핑 포인트 분석, 치료정책전략, 관찰된 사례 분석))에서 비메키주맙 투여군에서 위약군 대비 높은 유효성이 일관되게 확인되었다.
- 16주차에 1차 평가변수인 ACR50 반응을 구성하는 개별 ACR 요소들(압통 관절 수(TJC), 부종 관절 수(SJC), 건선 관절염 의사 전반적 평가(PGA-PsA), 환자 전반적 평가(PtAAP), HAQ-DI, 그리고 고감도 C-반응성 단백질(hs-CRP)에 대한 지지적 분석을 수행한 결과, 1차 분석과 일관되게 비메키주맙 투여군에서 모든 구성요소에 대해 위약군 대비 통계적으로 유의미한 개선을 보였다.

Figure 8-2: Change from Baseline in individual ACR components at Week 16 (RS [MI])



- 제16주 시점에 모든 하위군에서 위약 대비 비메키주맙 160mg Q4W 투여군에서 임상적으로 유의미한 개선이 확인되었다.

igure 8-10: Forest plot of odds ratio of ACR50 response at Week 16 by subgroups (Overall; RS [NRI])

Subgroup	Category	Odds Ratio (95% CI)	Odds Ratio, 95% CI
Overall	Overall	7.082 [4.583, 10.943]	
Age	<45 years of age	15.268 [6.935, 33.612]	
	>=45 years of age	4.613 [2.721, 7.822]	
Gender	Male	16.897 [8.104, 35.230]	
	Female	3.538 [2.033, 6.157]	
Disease duration at Baseline	<1 year	20.056 [4.591, 87.625]	
	>=1 year	6.058 [3.810, 9.632]	
Region	Asia	21.489 [2.680, 172.267]	
	North America	6.806 [1.843, 25.134]	
	Eastern Europe	7.476 [4.338, 12.881]	
	Western Europe	3.739 [1.373, 10.182]	
Race	White	NE [NE, NE]	
	Other race	NE [NE, NE]	
Body weight at Baseline	<=100 kg	6.911 [4.306, 11.094]	
	>100 kg	7.879 [2.570, 24.156]	
Bone erosion at Baseline	Bone erosion at Baseline >=1	6.536 [4.093, 10.436]	
	Bone erosion at Baseline =0	11.539 [3.336, 39.909]	
hs-CRP at Baseline	hs-CRP at Baseline <6mg/L	5.829 [3.334, 10.190]	
	hs-CRP at Baseline >=6mg/L	9.553 [4.768, 19.141]	
Bone erosion (>=1) and/or hs-CRP >=6mg/L at Baseline	Yes	6.680 [4.229, 10.550]	
	No	12.668 [2.812, 57.067]	
Prior cDMARDs	No Prior cDMARD	10.638 [3.897, 29.043]	
	1 Prior cDMARD	6.779 [3.977, 11.557]	
	>=2 Prior cDMARDs	4.928 [1.560, 15.567]	
Concomitant cDMARDs	Receiving concomitant cDMARDs	6.563 [3.917, 10.998]	
	Not receiving concomitant cDMARDs	8.529 [3.793, 19.179]	
Concomitant Methotrexate	Receiving concomitant Methotrexate	5.838 [3.403, 10.016]	
	Not receiving concomitant Methotrexate	9.759 [4.637, 20.540]	
Concomitantly receiving MTX vs. Other cDMARDs at Baseline	MTX at Baseline	5.895 [3.432, 10.126]	
	No MTX at Baseline and cDMARDs at Baseline	20.864 [2.620, 166.126]	
	No MTX at Baseline and no cDMARDs at Baseline	8.199 [3.661, 18.363]	
PSO affected BSA at Baseline	PSO affected BSA at Baseline <3%	4.202 [2.408, 7.332]	
	PSO affected BSA at Baseline >=3% to 10%	16.041 [6.142, 41.893]	
	PSO affected BSA at Baseline >10%	10.402 [3.379, 32.027]	
BASDAI at Baseline	BASDAI at Baseline <4	15.019 [5.131, 43.962]	
	BASDAI at Baseline >=4	5.784 [3.573, 9.361]	
HLA B27	HLA-B27 positive	9.716 [3.460, 27.287]	
	HLA-B27 negative	7.153 [4.302, 11.894]	

Favors Placebo
0 40 80 120 160 200
Favors BKZ 160mg Q4W

② 이차 평가변수 - 통계적 계층구조에 따라 순위가 매겨진 이차 평가변수

- 16주 베이스라인 대비 HAQ-DI 변화량

· 비메키주맙 160mg Q4W 투여군은 16주에 베이스라인 대비 HAQ-DI이 -0.2567 감소하여 통계적으로 유의미하게 위약군(-0.0881 감소)보다 더 큰 개선을 보였다.

Table 8-4: HAQ-DI change from Baseline at Week 16 including ANCOVA (RS [Reference-Based MI])

Variable	Placebo N=281	BKZ 160mg Q4W N=431
n	281	431
Mean (SE)	-0.0881 (0.0273)	-0.2567 (0.0208)
Median (min, max)	0 (-1.625, 1.625)	-0.1312 (-2.125, 1.063)
LS mean (SE) [a]	-0.068 (0.030)	-0.255 (0.026)
Difference vs placebo	-	-0.187
95% CI for difference	-	[-0.249, -0.125]
p-value	-	<0.001

· 참조 기반 MI(Reference-based MI) 및 MI(Multiple Imputation) 방법을 사용했을 때도 유사한 개선 경향이 관찰되었으며, 아달리무맙 그룹(-0.3281 감소)와 비교하였을 때 유사한 개선을 보였다.

· 제16주 시점에 모든 하위군에서 위약 대비 비메키주맙 160mg Q4W 투여군에서 HAQ-DI 반응에서 임상적으로 유의미한 개선이 확인되었다.

- 베이스라인에서 BSA 3% 이상 판상건선을 동반한 대상자에서 PASI90 반응률

· 베이스라인에서 BSA 3% 이상 침범한 판상건선을 동반한 대상자에서의 16주차의 PASI90 반응률은 위약군은 2.9%인데 반해 비메키주맙 160mg Q4W 투여군은 61.3%로 통계적 및 임상적으로 유의미한 개선을 보였다.

· 아달리무맙 투여군에서의 PASI90 반응률은 41.2%로 비메키주맙 투여군(61.3%)에서 임상적으로 유의미하게 더 높은 반응률을 보였다.

Table 8-6: PASI90 responder rate at Week 16 including logistic regression (RS [NRI] [study participants with PSO involving at least 3% at Baseline])

Variable	Placebo N=140	BKZ 160mg Q4W N=217	ADA 40mg Q2W N=68
Responders, n (%)	4 (2.9)	133 (61.3)	28 (41.2)
Adjusted responder rate (%) [a]	2.2	58.7	36.5
95% CI	0.8, 6.0	48.7, 67.9	24.7, 50.3
Difference vs placebo	-	56.453	-
95% CI for difference	-	48.588, 64.317	-
Odds ratio vs placebo [b]	-	63.039	-
95% CI for odds ratio	-	22.211, 178.918	-
p-value	-	<0.001	-

· 제16주 시점에 모든 하위군에서 위약 대비 비메키주맙 160mg Q4W 투여군에서 PASI90 반응률에서 임상적으로 유의미한 개선이 확인되었다.

- 16주 베이스라인 대비 SF-36 PCS 변화량

· 비메키주맙 160mg Q4W 투여군은 16주차에 SF-36 PCS 검수가 베이스라인 대비 6.219 증가하여 2.326 증가한 위약군 대비 통계적 및 임상적으로 유의미하게 더 큰 개선을 보였으며, 참조기반 MI 및 I방법을 사용했을 때도 유사한 개선 경향이 관찰되었다.

· 아달리무맙 투여군에서의 16주차의 베이스라인 대비 SF-36 PCS 개선은 6.776으로 비메키주맙 투여군(6.322)와 유사하였다.

Table 8-7: SF-36 PCS change from Baseline at Week 16 including ANCOVA (RS [Reference-Based MI])

Variable	Placebo N=281	BKZ 160mg Q4W N=431
n	281	431
Mean (SE)	2.326 (0.478)	6.219 (0.402)
Median (min, max)	2.012 (-20.70, 28.46)	5.257 (-23.63, 31.88)
LS mean (SE) [a]	1.946 (0.531)	6.282 (0.464)
Difference vs placebo	-	4.337
95% CI for difference	-	3.229, 5.444
p-value	-	<0.001

- 16주 최소 질병 활성도(MDA) 반응률

· 16주차의 MDA 반응률은 위약군은 13.2%인데 반해 비메키주맙 160mg Q4W 투여군은 45.0%로 통계적 및 임상적으로 유의미한 개선을 보였다.

· 아달리무맙 투여군에서의 MDA 반응률은 비메키주맙 투여군과 같은 45.0%였다.

Table 8-9: MDA responder rate at Week 16 including logistic regression (RS [NRI])

Variable	Placebo N=281	BKZ 160mg Q4W N=431	ADA 40mg Q2W N=140
Responders, n (%)	37 (13.2)	194 (45.0)	63 (45.0)
Adjusted responder rate (%) [a]	12.3	43.3	43.2
95% CI	8.7, 17.1	37.4, 49.4	34.5, 52.3
Difference vs placebo	-	31.013	-
95% CI for difference	-	24.502, 37.524	-
Odds ratio vs placebo [b]	-	5.447	-
95% CI for odds ratio	-	3.668, 8.088	-
p-value	-	<0.001	-

- 베이스라인에서 hs-CRP 상승 및/또는 1개 이상의 골 미란을 동반한 대상자에서 16주 베이스라인 대비 vdHmTSS 변화량

· 베이스라인에서 hs-CRP 상승 및/또는 1개 이상의 골 미란을 동반한 대상자 중, 비메키주맙 160mg Q4W 투여는 16주차에 vdHmTSS 변화가 0.04로 최소한의 변화를 보인 반면, 위약군은 0.36으로 악화되었다. 위약군 대비 비메키주맙 투여군의 효과 차이는 통계적으로 유의미하였으며 참조기반 MI 및 I방법을 사용했을 때도 유사한 개선 경향이 관찰되었다.

Table 8-10: vdHmTSS change from Baseline at Week 16 including ANCOVA (RAS [Reference-Based MI] [Study participants with elevated hs-CRP and/or at least 1 bone erosion at Baseline])

Variable	Placebo N=227	BKZ 160mg Q4W N=361
n	227	361
Mean (SE)	0.36 (0.10)	0.04 (0.05)
Median (min, max)	0 (-4.5, 10.0)	0 (-5.5, 4.0)
LS mean (SE) [a]	0.344 (0.121)	0.017 (0.112)
Difference vs placebo	-	-0.327
95% CI for difference	-	-0.524, -0.130
p-value	-	0.001

· 아달리무맙 투여군(-0.05 변화)과 비교했을 때 비메키주맙 160mg Q4W 투여군(-0.01 변화)은 전반적으로 유사한 반응을 보였다.

- 16주 골부염이 없는 대상자 비율

· 베이스라인에서 골부염을 동반한 PA0010/PA0011 통합 분석대상자 중 비메키주맙 160mg Q4W 투여군은 16주에 위약군(34.9%) 보다 통개적 및 임상적으로 유의미하게 높은 비율인 49.8%로 달성했다.

· PA0010 시험에서 비메키주맙 160mg Q4W 투여군은 50.3%, 위약군은 41.4%로 위약군 대비 높은 비율을

달성하였고 아달리무맙 투여군에서는 50.0%로 비메키주맙 투여군과 유사하였다.

Table 8-12: Enthesitis-free state at Week 16 including logistic regression (RS [NRI] [study participants with enthesitis at Baseline])

Variable	Placebo	BKZ 160mg Q4W	ADA 40mg Q2W
Pooled PA0010/PA0011 (secondary), N	106	249	-
n (%)	37 (34.9)	124 (49.8)	-
Adjusted responder rate (%) [a]	30.0	45.0	-
95% CI	21.6, 40.0	37.9, 52.2	-
Difference vs placebo	-	14.944	-
95% CI for difference	-	4.038, 25.851	-
Odds ratio vs placebo [b]	-	1.904	-
95% CI for odds ratio	-	1.180, 3.074	-
p-value	-	0.008	-
PA0010 data alone (supportive), N	70	143	36
n (%)	29 (41.4)	72 (50.3)	18 (50.0)
Adjusted responder rate (%) [a]	34.5	41.9	42.4
95% CI	23.5, 47.5	32.3, 52.1	26.3, 60.3
Difference vs placebo	-	7.365	-
95% CI for difference	-	-6.525, 21.254	-
Odds ratio vs placebo [b]	-	1.367	-
95% CI for odds ratio	-	0.756, 2.472	-
Nominal p-value	-	0.301	-

- 16주 손발가락염이 없는 대상자 비율

· 베이스라인에서 손발가락염을 동반한 PA0010/PA0011 통합 분석대상자 중 비메키주맙 160mg Q4W 투여군은 16주에 위약군(51.1%) 보다 통개적 및 임상적으로 유의미하게 높은 비율인 75.6%로 달성했다.

· PA0010 시험에서 비메키주맙 160mg Q4W 투여군은 78.6%, 위약군은 54.5%로 위약군 대비 높은 비율을 달성하였고 아달리무맙 투여군에서는 81.8%로 비메키주맙 투여군과 유사하였다.

Table 8-13: Dactylitis-free state at Week 16 including logistic regression (RS [NRI] [study participants with dactylitis at Baseline])

Variable	Placebo	BKZ 160mg Q4W	ADA 40mg Q2W
Pooled PA0010/PA0011 (secondary), N	47	90	-
n (%)	24 (51.1)	68 (75.6)	-
Adjusted responder rate (%) [a]	41.5	71.0	-
95% CI	26.5, 58.4	59.0, 80.6	-
Difference vs placebo	-	29.406	-
95% CI for difference	-	11.683, 47.129	-
Odds ratio vs placebo [b]	-	3.437	-
95% CI for odds ratio	-	1.559, 7.574	-
p-value	-	0.002	-
PA0010 data alone (supportive), N	33	56	11
n (%)	18 (54.5)	44 (78.6)	9 (81.8)
Adjusted responder rate (%) [a]	56.8	83.5	80.0
95% CI	33.1, 77.8	64.1, 93.5	41.3, 95.8
Difference vs placebo	-	26.690	-
95% CI for difference	-	7.539, 45.841	-
Odds ratio vs placebo [b]	-	3.849	-
95% CI for odds ratio	-	1.382, 10.725	-
Nominal p-value	-	0.010	-

- 16주 베이스라인 대비 vdHmTSS 변화량(모든 연구대상자)

· 비메키주맙 160mg Q4W 투여는 16주차에 vdHmTSS 변화가 0.04로 최소한의 변화를 보인 반면, 위약군은 0.32으로 악화되었다. 위약군 대비 비메키주맙 투여군의 효과 차이는 통계적으로 유의미하였으며 참조기반 MI 및 MI 방법을 사용했을 때도 유사한 개선 경향이 관찰되었다.

Table 8-14: vdHmTSS change from Baseline at Week 16 Including ANCOVA (RAS [Reference-Based MI])

Variable	Placebo N=269	BKZ 160mg Q4W N=420
n	269	420
Mean (SE)	0.32 (0.09)	0.04 (0.04)
Median (min, max)	0 (-4.5, 10.0)	0 (-5.5, 4.0)
LS mean (SE)	0.312 (0.082)	0.031 (0.070)
Difference vs placebo [a]	-	-0.281
95% CI for difference	-	-0.452, -0.111
p-value	-	0.001

③ 이차 평가변수 - 통계적 계층검정에 포함되지 않는 이차 평가변수

- 통계적 계층 검정에 포함되지 않은 이차 평가변수 전반에서 비메키주맙 160mg Q4W 투여 시 위약군 대비 유의미한 개선을 보였다.
- 베이스라인에 최소 3% BSA 침범이 있는 판상건선을 동반한 대상자에서 4주차의 PASI90 반응률은 위약군 대비 임상적으로 유의한 개선을 보였다(비메키주맙 투여군 19.8%, 위약군 4.3%)
- 16주차의 비메키주맙 160mg Q4W 투여군에서 ACR20 반응률은 62.2%로 위약군(23.8%) 대비 임상적으로 유의하게 높았으며 아달리무맙 투여군(68.6%)과는 유사한 반응을 보였다.
- 16주차의 비메키주맙 160mg Q4W 투여군에서 ACR70 반응률은 24.4%로 위약군(4.3%) 대비 임상적으로 유의하게 높았으며 아달리무맙 투여군(27.9%)과는 유사한 반응을 보였다.
- 베이스라인에서 IGA 점수가 2점 이상이고 최소 3% BSA 침범이 있는 판상건선을 동반한 대상자에서 IGA 반응률(IGA 점수가 0 또는 1이고, 베이스라인 대비 최소 2점 이상 감소한 경우)은 4주차에 위약군에서 3.9%, 비메키주맙 160mg Q4W 군에서 28.9%였고, 16주차에 위약군에서 3.9%, 비메키주맙 투여군에서 50.5%로 임상적으로 유의하게 높았다. 아달리무맙 40mg Q2W 투여군와 비메키주맙 160mg Q4W 투여군 간에 비교 시 4주차에 11.3% vs 28.9%였고, 16주차에 33.9% vs 50.5%로 비메키주맙 투여군에서 임상적으로 유의미한 수준으로 높은 반응률을 보였다.
- 16주차에 베이스라인 대비 PtAAP 변화량은 위약군에서 -6.3인데 반해 비메키주맙 투여군에서 -23.6으로 비메키주맙 투여에서 유의미하게 컸으며 아달리무맙 투여군(- 25.7)과는 유사했다
- 베이스라인에서 SPARCC >0 인 대상자 중 16주차에 골부염이 없는 상태를 달성한 비율은 위약군에서 35.6%이고 비메키주맙 160mg Q4W 투여군에서 50.0%로 유의미하게 높았으며 아달리무맙 투여군에서는 52.3%로 유사하였다.
- 16주차에 베이스라인 대비 PsAID-12 점수는 위약군에서 -0.53, 비메키주맙 160mg Q4W 군에서 -1.83으로 비메키주맙 투여군에서 더 컸으며 아달리무맙에서는 -2.14로 유사하였다.

Table 8-16: PASI90 responder rate at Week 4 including logistic regression (RS [NRI] [study participants with PSO involving at least 3% at Baseline])

Variable	Placebo N=140	BKZ 160mg Q4W N=217	ADA 40mg Q2W N=68
Responders, n (%)	6 (4.3)	43 (19.8)	5 (7.4)
Adjusted responder rate (%) [a]	3.5	17.9	6.4
95% CI	1.4, 8.4	11.4, 26.9	2.5, 15.5
Difference vs placebo	-	14.381	-
95% CI for difference	-	8.016, 20.746	-
Odds ratio vs placebo [b]	-	5.991	-
95% CI for odds ratio	-	2.455, 14.619	-
Nominal p-value	-	<0.001	-

Table 8-19: IGA responder rate at Week 4 and Week 16 including logistic regression (RS [NRI] [study participants with psoriatic skin lesions at Baseline (IGA score ≥2) and PSO involving at least 3% BSA at Baseline])

Variable	Placebo N=129	BKZ 160mg Q4W N=204	ADA 40mg Q2W N=62
In study participants with psoriatic skin lesions at Baseline (IGA score ≥2) and PSO involving at least 3% BSA at Baseline			
Week 4			
n (%)	5 (3.9)	59 (28.9)	7 (11.3)
Adjusted responder rate (%) [a]	4.0	30.1	11.5
95% CI	1.6, 9.7	21.7, 40.1	5.3, 23.3
Difference vs placebo	-	26.132	-
95% CI for difference	-	17.484, 34.780	-
Odds ratio vs placebo [b]	-	10.459	-
95% CI for odds ratio	-	4.053, 26.991	-
Nominal p-value	-	<0.001	-
Week 16			
n (%)	5 (3.9)	103 (50.5)	21 (33.9)
Adjusted responder rate (%) [a]	3.5	49.5	31.6
95% CI	1.4, 8.6	39.4, 59.7	20.1, 45.9

Table 8-17: ACR20 responder rate at Week 16 including logistic regression (RS [NRI])

Variable	Placebo N=281	BKZ 160mg Q4W N=431	ADA 40mg Q2W N=140
Responders, n (%)	67 (23.8)	268 (62.2)	96 (68.6)
Adjusted responder rate (%) [a]	20.0	57.2	64.1
95% CI	15.3, 25.6	51.2, 63.1	54.9, 72.4
Difference vs placebo	-	37.226	-
95% CI for difference	-	30.490, 43.963	-
Odds ratio vs placebo [b]	-	5.351	-
95% CI for responder rate	-	3.813, 7.510	-
Nominal p-value	-	<0.001	-

Table 8-18: ACR70 responder rate at Week 16 including logistic regression (RS [NRI])

Variable	Placebo N=281	BKZ 160mg Q4W N=431	ADA 40mg Q2W N=140
Responders, n (%)	12 (4.3)	105 (24.4)	39 (27.9)
Adjusted responder rate (%) [a]	4.0	23.3	26.6
95% CI	2.2, 7.2	18.5, 28.9	19.3, 35.5
Difference vs placebo	-	19.258	-
95% CI for difference	-	14.053, 24.462	-
Odds ratio vs placebo [b]	-	7.240	-
95% CI for responder rate	-	3.898, 13.448	-
Nominal p-value	-	<0.001	-

Table 8-20: PtAAP change from Baseline at Week 16 Including ANCOVA (RS [MI])

Variable	Placebo N=281	BKZ 160mg Q4W N=431	ADA 40mg Q2W N=140
n	281	431	140
Baseline mean (SE)	56.8 (1.4)	53.7 (1.2)	56.7 (2.0)
Week 16, change from Baseline			
Mean (SE)	-6.3 (1.5)	-23.6 (1.3)	-25.7 (2.5)
Median (min, max)	-4.8 (-78, 59)	-20.3 (-90, 65)	-20.7 (-92, 53)
LS mean (SE)	-4.627 (1.666)	-23.760 (1.443)	-24.074 (2.185)
Difference vs placebo [a]	-	-19.132	-
95% CI for difference	-	-22.727, -15.538	-
Nominal p-value	-	<0.001	-

Table 8-21: Enthesitis-free state at Week 16 including logistic regression (RS [NRI] [study participants with SPARCC>0 at Baseline])

Variable	Placebo N=90	BKZ 160mg Q4W N=166	ADA 40mg Q2W N=44
n (%)	32 (35.6)	83 (50.0)	23 (52.3)
Adjusted responder rate (%) [a]	28.9	41.6	44.8
95% CI	19.9, 40.0	32.7, 51.1	29.9, 60.7
Difference vs placebo	-	12.688	-
95% CI for difference	-	0.557, 24.818	-
Odds ratio vs placebo [b]	-	1.751	-
95% CI for odds ratio	-	1.018, 3.013	-
Nominal p-value	-	0.043	-

Difference vs placebo	-	46.041	-
95% CI for difference	-	37.070, 55.012	-
Odds ratio vs placebo [b]	-	27.095	-
95% CI for odds ratio	-	10.565, 69.488	-
Nominal p-value	-	<0.001	-
Sensitivity analysis: In study participants with missing IGA when BSA<3% imputed as responders[c]			
Week 4			
n (%)	6 (4.7)	81 (39.7)	12 (19.4)
Adjusted responder rate (%) [a]	4.8	41.3	19.5
95% CI	2.1, 10.8	31.9, 51.3	10.8, 32.6
Difference vs placebo	-	36.469	-
95% CI for difference	-	27.071, 45.868	-
Odds ratio vs placebo [b]	-	13.928	-
95% CI for odds ratio	-	5.835, 33.241	-
Nominal p-value	-	<0.001	-
Week 16			
n (%)	11 (8.5)	143 (70.1)	32 (51.6)
Adjusted responder rate (%) [a]	8.2	71.1	50.6
95% CI	4.3, 15.1	61.7, 79.0	36.5, 64.7
Difference vs placebo	-	62.860	-
95% CI for difference	-	54.021, 71.699	-
Odds ratio vs placebo [b]	-	27.412	-
95% CI for odds ratio	-	13.594, 55.274	-
Nominal p-value	-	<0.001	-

Table 8-22: PsAID-12 total score change from Baseline at Week 16 including ANCOVA (RS [MI])

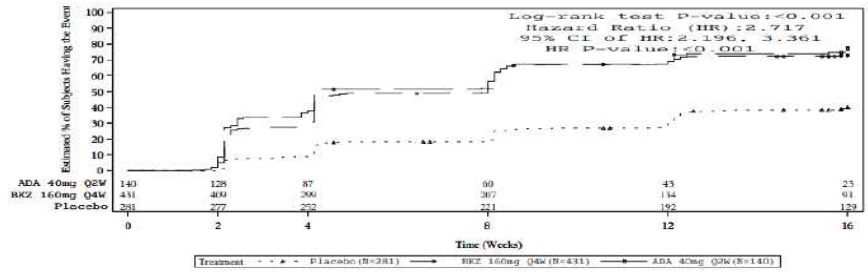
Variable	Placebo N=281	BKZ 160mg Q4W N=431	ADA 40mg Q2W N=140
n	281	431	140
Baseline mean (SE)	4.11 (0.11)	3.95 (0.09)	4.32 (0.15)
Week 16, change from Baseline			
Mean (SE)	-0.53 (0.10)	-1.83 (0.09)	-2.14 (0.16)
Median (min, max)	-0.43 (-5.6, 6.1)	-1.57 (-7.5, 4.1)	-2.09 (-7.2, 1.8)
LS mean (SE) [a]	-0.408 (0.114)	-1.781 (0.098)	-1.916 (0.149)
Difference vs placebo	-	-1.373	-
95% CI for difference	-	-1.617, -1.128	-
Nominal p-value	-	<0.001	-

④ 기타 유효성 분석

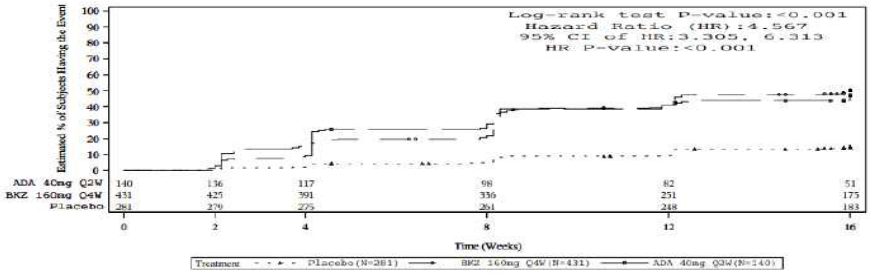
- ACR 반응

· ACR20, ACR50, ACR70 반응에 도달하는데 까지 걸리는 평균 시간은 비메키주맙 160mg Q4W 투여군에서 8.0주, 16.0주, 17.571주이었으나 위약군에서는 ACR20은 평균 16.429주에 도달하였으나 ACR50과 ACR70은 연구기간 동안 도달하지 못하였다.

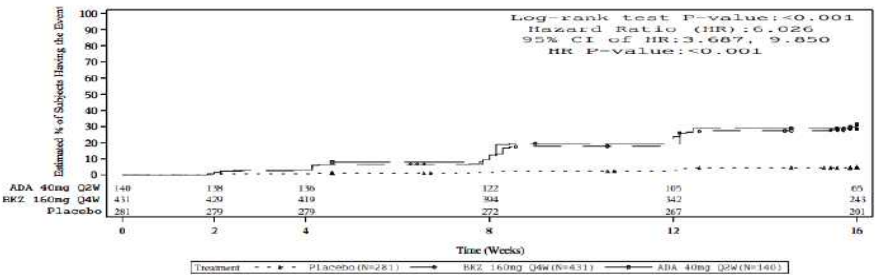
ACR20



ACR50



ACR70



· 각 방문 시점 별 ACR20, ACR50, ACR70 반응률은 위약군 대비 비메키주맙 투여군 및 아달리무맙 투여군에서 2주차부터 통계적으로 유의하게 높았으며 16주부터는 일정 수준이 52주차까지 유지되었다.

Figure 8-4: ACR20 response by visit (Overall; RS [NRI])

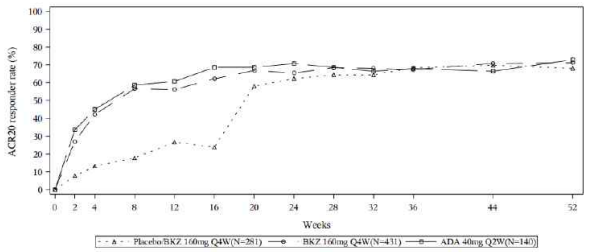


Figure 8-5: ACR50 response by visit (Overall; RS [NRI])

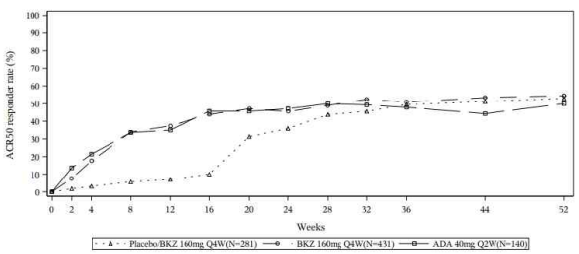
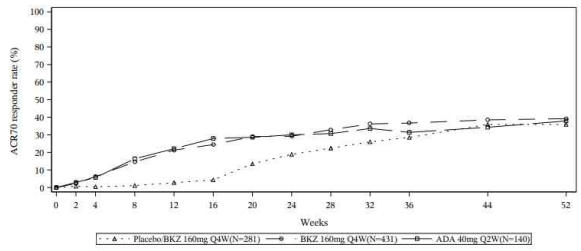


Figure 8-6: ACR70 response by visit (Overall; RS [NRI])



- SJC(부종 관절수)

· 비메키주맙은 위약 대비 SJC 점수에서 2주차부터 일관되게 더 큰 평균 감소를 보였으며(-3.23 vs -1.69), 52주차까지 개선이 유지되었다. 비메키주맙의 SJC 감소는 아달리무맙과 시간이 지남에 따라 유사했다.

- TJC(압통 관절수)

· 비메키주맙은 위약 대비 TJC 점수에서 2주차(-4.47 vs -2.12)부터 16주차(-10.00 vs -3.14)까지 일관되게 더 큰 평균 감소를 가져왔으며, 이 개선은 52주차까지 유지되었으며, TJC 점수 감소는 비메키주맙과 아달리무맙 간에 유사했다.

- HAQ-DI(건강 평가 설문지-장애지수)

· 비메키주맙은 위약 대비 HAQ-DI 점수에서 2주차(-0.0542 vs 0.0371)부터 16주차(-4.47 vs -2.12)까지 일관되게 더 큰 평균 감소를 보였으며, 52주차까지 개선이 유지되었다. HAQ-DI 점수의 평균 감소는 비메키주맙과 아달리무맙 간에 유사했다.

- PtAAP (환자 관절염 통증 평가)

· 비메키주맙은 위약 대비 PtAAP 점수에서 2주차(-10.9 vs -2.3)부터 일관되게 더 큰 평균 감소를 보였으며, 52주차까지 개선이 유지(-30.4)되었다. PtAAP 점수의 평균 감소는 비메키주맙과 아달리무맙 간에 유사했다.

- PhGA-PsA (의사 건선 관절염 전반적 평가)

· 비메키주맙은 위약 대비 PhGA-PsA 점수에서 2주차(-17.3 vs -5.6)부터 일관되게 더 큰 평균 감소를 가져왔으며, 52주차(-44.9)까지 감소가 유지되었다. PhGAPsA 점수의 평균 감소는 비메키주맙과 아달리무맙 간에 유사했다.

- PGA-PsA (환자 건선 관절염 전반적 평가)

· 비메키주맙은 위약 대비 PGA-PsA 점수에서 2주차(-12.4 vs -3.8)부터 일관되게 더 큰 평균 감소를 보였으며, 이 개선은 52주차(-33.2)까지 유지되었다. PGA-PsA 점수의 평균 감소는 비메키주맙과 아달리무맙 간에 유사했다.

- hs-CRP (고감도 C-반응성 단백질)

· 비메키주맙은 위약 대비 hs-CRP 베이스라인 대비 비율에서 2주차(geometric mean: 0.561 vs 0.990)부터 16주차(0.586 vs 0.866)까지 일관되게 더 큰 개선을 보였으며, 52주차까지 개선이 유지되었다. hs-CRP 비율의 개선은 비메키주맙과 아달리무맙 간에 일반적으로 유사했다.

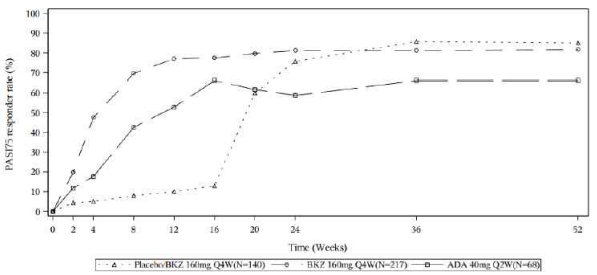
- PASI75 (건선 부위 및 심각도 지수 75% 개선)

· 비메키주맙은 위약 대비 2주차(19.8% vs 4.3%)부터 더 높은 PASI75 반응률을 보였으며, 이 반응은 52주차까지 유지되었다. PASI75 반응률은 비메키주맙이 아달리무맙보다 일관되게 수치적으로 더 높았다.

Table 8-27: PASI75 response by visit (Overall; RS [NRI] [study participants with PSO involving at least 3% BSA at Baseline])

Visit	Placebo/BKZ 160mg Q4W N=140 n (%)	BKZ 160mg Q4W N=217 n (%)	ADA 40mg Q2W N=68 n (%)
Week 2	6 (4.3)	43 (19.8)	8 (11.8)
Week 4	7 (5.0)	103 (47.5)	12 (17.6)
Week 8	11 (7.9)	151 (69.6)	29 (42.6)
Week 12	14 (10.0)	167 (77.0)	36 (52.9)
Week 16	18 (12.9)	168 (77.4)	45 (66.2)
Week 20	84 (60.0)	173 (79.7)	42 (61.8)
Week 24	106 (75.7)	176 (81.1)	40 (58.8)
Week 36	120 (85.7)	176 (81.1)	45 (66.2)
Week 52	119 (85.0)	177 (81.6)	45 (66.2)

Figure 8-7: PASI75 response by visit (Overall; RS [NRI] [study participants with PSO involving at least 3% BSA at Baseline])



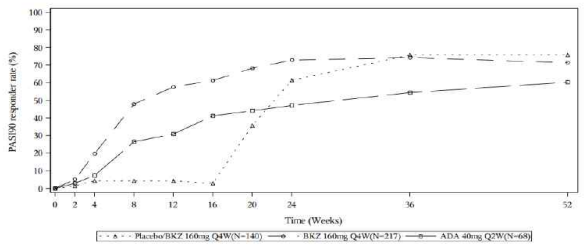
- PASI90 (건선 부위 및 심각도 지수 90% 개선)

· 비메키주맙은 위약 대비 4주차부터 더 높은 PASI90 반응률을 달성했으며, 52주차까지 개선이 계속되었으며 PASI90 반응률은 비메키주맙이 아달리무맙보다 일관되게 수치적으로 더 높았다.

Table 8-28: PASI90 response by visit (Overall; RS [NRI] [study participants with PSO involving at least 3% BSA at Baseline])

Visit	Placebo/BKZ 160mg Q4W N=140 n (%)	BKZ 160mg Q4W N=217 n (%)	ADA 40mg Q2W N=68 n (%)
Week 2	2 (1.4)	11 (5.1)	2 (2.9)
Week 4	6 (4.3)	43 (19.8)	5 (7.4)
Week 8	6 (4.3)	104 (47.9)	18 (26.5)
Week 12	6 (4.3)	125 (57.6)	21 (30.9)
Week 16	4 (2.9)	133 (61.3)	28 (41.2)
Week 20	50 (35.7)	148 (68.2)	30 (44.1)
Week 24	86 (61.4)	158 (72.8)	32 (47.1)
Week 36	106 (75.7)	161 (74.2)	37 (54.4)
Week 52	106 (75.7)	155 (71.4)	41 (60.3)

Figure 8-8: PASI90 response by visit (Overall; RS [NRI] [study participants with PSO involving at least 3% BSA at Baseline])



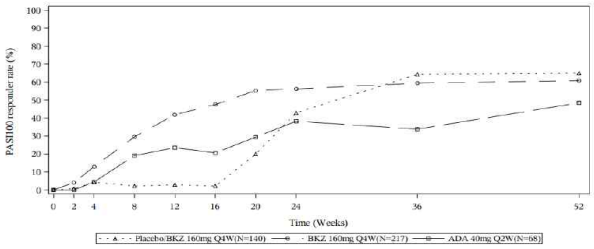
- PASI100 (건선 부위 및 심각도 지수 100% 개선)

· 비메키주맙은 위약 대비 4주차부터 더 높은 PASI100 반응률을 보였으며, 52주차까지 개선이 계속되었고 PASI100 반응률은 비메키주맙이 아달리무맙보다 일관되게 수치적으로 더 높았다.

Table 8-29: PASI100 response by visit (Overall; RS [NRI] [study participants with PSO involving at least 3% BSA at Baseline])

Visit	Placebo/BKZ 160mg Q4W N=140 n (%)	BKZ 160mg Q4W N=217 n (%)	ADA 40mg Q2W N=68 n (%)
Week 2	1 (0.7)	9 (4.1)	0
Week 4	6 (4.3)	28 (12.9)	3 (4.4)
Week 8	3 (2.1)	64 (29.5)	13 (19.1)
Week 12	4 (2.9)	91 (41.9)	16 (23.5)
Week 16	3 (2.1)	103 (47.5)	14 (20.6)
Week 20	28 (20.0)	120 (55.3)	20 (29.4)
Week 24	60 (42.9)	122 (56.2)	26 (38.2)
Week 36	90 (64.3)	129 (59.4)	23 (33.8)
Week 52	91 (65.0)	132 (60.8)	33 (48.5)

Figure 8-9: PASI100 response by visit (Overall; RS [NRI] [study participants with PSO involving at least 3% BSA at Baseline])



- PASI 점수

· 비메키주맙은 위약 대비 PASI 점수에서 2주차부터 16주차까지 일관되게 더 큰 평균 감소를 보였으며, 52주차까지 개선이 유지되었다. PASI 점수의 평균 감소는 비메키주맙군이 아달리무맙군보다 일관되게 수치적으로 더 높았다.

- IGA 반응

· 비메키주맙은 위약 대비 2주차부터 수치적으로 더 높은 IGA 반응률을 보였으며, 52주차까지 개선이 계속되었다. IGA 반응률은 비메키주맙이 아달리무맙보다 수치적으로 더 높았다.

Table 8–30: Mean (SE) changes from Baseline in PASI score (Overall; RS [MI] [study participants with PSO involving at least 3% BSA at Baseline])

Visit Statistic	Placebo/BKZ 160mg Q4W N=140 n (%)	BKZ 160mg Q4W N=217 n (%)	ADA 40mg Q2W N=68 n (%)
Baseline, n [a]	140	217	68
Mean (SE)	7.89 (0.48)	8.16 (0.46)	8.55 (0.92)
Week 2, n	140	217	68
CFB, Mean (SE)	-0.43 (0.19)	-3.70 (0.29)	-1.97 (0.40)
Week 4, n	140	217	68
CFB, Mean (SE)	-0.70 (0.23)	-5.53 (0.38)	-3.28 (0.47)
Week 8, n	140	217	68
CFB, Mean (SE)	-0.61 (0.32)	-6.66 (0.43)	-5.35 (0.79)
Week 12, n	140	217	68
CFB, Mean (SE)	-0.78 (0.32)	-7.16 (0.46)	-6.15 (0.85)
Week 16, n	140	217	68
CFB, Mean (SE)	0.02 (0.44)	-7.39 (0.46)	-6.81 (0.90)
Week 20, n	140	217	68
CFB, Mean (SE)	-5.47 (0.44)	-7.57 (0.47)	-6.71 (0.90)
Week 24, n	140	217	68
CFB, Mean (SE)	-6.53 (0.48)	-7.62 (0.46)	-6.55 (0.89)
Week 36, n	140	217	68
CFB, Mean (SE)	-7.28 (0.46)	-7.73 (0.47)	-6.99 (0.90)
Week 52, n	140	217	68
CFB, Mean (SE)	-7.50 (0.48)	-7.74 (0.46)	-6.70 (0.94)

Table 8-31: IGA response by visit (Overall; RS [NRI] [study participants with psoriatic skin lesions at Baseline (IGA score ≥2) and PSO involving at least 3% BSA at Baseline])

Visit	Placebo/BKZ 160mg Q4W N=129 n (%)	BKZ 160mg Q4W N=204 n (%)	ADA 40mg Q2W N=62 n (%)
In study participants with psoriatic skin lesions at Baseline (IGA score ≥2) and PSO involving at least 3% BSA at Baseline			
Week 2	1 (0.8)	20 (9.8)	2 (3.2)
Week 4	5 (3.9)	59 (28.9)	7 (11.3)
Week 8	6 (4.7)	75 (36.8)	15 (24.2)
Week 12	7 (5.4)	101 (49.5)	22 (35.5)
Week 16	5 (3.9)	103 (50.5)	21 (33.9)
Week 20	47 (36.4)	110 (53.9)	31 (50.0)
Week 24	62 (48.1)	120 (58.8)	27 (43.5)
Week 36	75 (58.1)	119 (58.3)	27 (43.5)
Week 52	69 (53.5)	113 (55.4)	32 (51.6)
Sensitivity analysis: In study participants with missing IGA when BSA<3% imputed as responders[a]			
Week 2	3 (2.3)	36 (17.6)	5 (8.1)
Week 4	6 (4.7)	81 (39.7)	12 (19.4)
Week 8	9 (7.0)	113 (55.4)	23 (37.1)
Week 12	13 (10.1)	136 (66.7)	27 (43.5)
Week 16	11 (8.5)	143 (70.1)	32 (51.6)
Week 20	63 (48.8)	150 (73.5)	40 (64.5)
Week 24	84 (65.1)	155 (76.0)	36 (58.1)
Week 36	98 (76.0)	153 (75.0)	38 (61.3)
Week 52	97 (75.2)	152 (74.5)	40 (64.5)

- mNAPSI (변형된 손톱 건선 심각도 지수)

· 비메키주맙은 위약 대비 4주차(-1.0 vs -0.6)부터 16주차(-2.4 vs -0.9)까지 mNAPSI 점수에서 일관되게 더 큰 평균 감소를 보였으며, 52주차까지 개선이 계속되었고, 또한 수치적으로 더 큰 mNAPSI 해결률을 보였다. mNAPSI 점수의 평균 감소 및 해결률은 비메키주맙과 아달리무맙 간에 유사했다.

- ACR50 및 PASI90 (미국 류마티스학회 50% 개선 및 PASI90)

· 비메키주맙은 위약 대비 4주차부터 수치적으로 더 높은 복합 ACR50 및 PASI90 반응률을 보였으며, 52주

차까지 개선이 계속되었다. 이 복합 반응률은 비메키주맙이 아달리무맙보다 일관되게 수치적으로 더 높았다.

- ACR50 및 PASI100 (미국 류마티스학회 50% 개선 및 PASI100)

· 비메키주맙은 위약 대비 4주차부터 수치적으로 더 높은 복합 ACR50 및 PASI100 반응률을 보였으며, 52주차까지 개선이 계속되었다. 이 복합 반응률은 비메키주맙이 아달리무맙보다 일관되게 수치적으로 더 높았다.

Table 8-32: Composite ACR50 and PASI90 response by visit (Overall; RS [NRI] [study participants with PSO involving at least 3% BSA at Baseline])

Visit	Placebo/BKZ 160mg Q4W N=140 n (%)	BKZ 160mg Q4W N=217 n (%)	ADA 40mg Q2W N=68 n (%)
Week 2	0	2 (0.9)	1 (1.5)
Week 4	0	16 (7.4)	0
Week 8	2 (1.4)	47 (21.7)	8 (11.8)
Week 12	1 (0.7)	64 (29.5)	13 (19.1)
Week 16	1 (0.7)	74 (34.1)	19 (27.9)
Week 20	25 (17.9)	87 (40.1)	20 (29.4)
Week 24	41 (29.3)	90 (41.5)	21 (30.9)
Week 36	64 (45.7)	108 (49.8)	29 (42.6)
Week 52	73 (52.1)	115 (53.0)	30 (44.1)

Table 8-33: Composite ACR50 and PASI100 response by visit (Overall; RS [NRI] [study participants with PSO involving at least 3% BSA at Baseline])

Visit	Placebo/BKZ 160mg Q4W N=140 n (%)	BKZ 160mg Q4W N=217 n (%)	ADA 40mg Q2W N=68 n (%)
Week 2	0	0	0
Week 4	0	12 (5.5)	0
Week 8	1 (0.7)	32 (14.7)	4 (5.9)
Week 12	0	50 (23.0)	11 (16.2)
Week 16	0	60 (27.6)	11 (16.2)
Week 20	16 (11.4)	73 (33.6)	15 (22.1)
Week 24	32 (22.9)	68 (31.3)	17 (25.0)
Week 36	57 (40.7)	92 (42.4)	19 (27.9)
Week 52	65 (46.4)	102 (47.0)	24 (35.3)

- MDA 반응 (최소 질병 활동)

· 비메키주맙은 위약 대비 4주차부터 더 높은 MDA 반응률을 보였으며(23.4% vs 6.8%), 52주차까지 개선이 계속되었다. MDA 반응률은 비메키주맙과 아달리무맙 간에 유사했다.

- VLDA 반응 (매우 낮은 질병 활동)

· 비메키주맙은 위약 대비 4주차부터 수치적으로 더 높은 VLDA 반응률을 보였으며, 52주차까지 개선이 계속되었다. VLDA 반응률은 비메키주맙과 아달리무맙 간에 유사했다.

Table 8-34: MDA response by visit (Overall; RS [NRI])

Visit	Placebo/BKZ 160mg Q4W N=281 n (%)	BKZ 160mg Q4W N=431 n (%)	ADA 40mg Q2W N=140 n (%)
Baseline	5 (1.8)	14 (3.2)	1 (0.7)
Week 4	19 (6.8)	101 (23.4)	24 (17.1)
Week 8	25 (8.9)	139 (32.3)	46 (32.9)
Week 12	29 (10.3)	179 (41.5)	57 (40.7)
Week 16	37 (13.2)	194 (45.0)	63 (45.0)
Week 20	80 (28.5)	204 (47.3)	61 (43.6)
Week 24	106 (37.7)	209 (48.5)	67 (47.9)
Week 36	130 (46.3)	223 (51.7)	65 (46.4)
Week 52	151 (53.7)	237 (55.0)	74 (52.9)

Table 8-35: VLDA response by visit (Overall; RS [NRI])

Visit	Placebo/BKZ 160mg Q4W N=281 n (%)	BKZ 160mg Q4W N=431 n (%)	ADA 40mg Q2W N=140 n (%)
Baseline	0	0	0
Week 4	1 (0.4)	23 (5.3)	5 (3.6)
Week 8	2 (0.7)	35 (8.1)	12 (8.6)
Week 12	7 (2.5)	55 (12.8)	19 (13.6)
Week 16	3 (1.1)	63 (14.6)	22 (15.7)
Week 20	18 (6.4)	90 (20.9)	26 (18.6)
Week 24	33 (11.7)	96 (22.3)	28 (20.0)
Week 36	54 (19.2)	116 (26.9)	31 (22.1)
Week 52	62 (22.1)	125 (29.0)	39 (27.9)

- 손발가락염이 없는 대상자 비율

· 비메키주맙은 위약 대비 4주차부터 지염 없는 상태를 달성한 연구 참여자의 비율이 65.6% vs 42.6%로 더 높았으며, 이 상태는 16주차까지 일반적으로 유지되었고 PA0010에서는 52주차까지 지속되었다. 손발가락염이 없는 대상자 비율은 비메키주맙과 아달리무맙 간에 일반적으로 유사했다.

Table 8-36: Dactylitis-free state by visit (Overall; RS [NRI] [study participants with dactylitis at Baseline])

Visit	Placebo/BKZ 160mg Q4W n (%)	BKZ 160mg Q4W n (%)	ADA 40mg Q2W n (%)
Pooled PA0010/PA0011, N	47	90	-
Week 4	20 (42.6)	59 (65.6)	-
Week 8	24 (51.1)	64 (71.1)	-
Week 12	25 (53.2)	62 (68.9)	-
Week 16	24 (51.1)	68 (75.6)	-
PA0010 data alone, N	33	56	11
Week 4	16 (48.5)	40 (71.4)	6 (54.5)
Week 8	19 (57.6)	41 (73.2)	7 (63.6)
Week 12	18 (54.5)	40 (71.4)	9 (81.8)
Week 16	18 (54.5)	44 (78.6)	9 (81.8)
Week 20	27 (81.8)	48 (85.7)	9 (81.8)
Week 24	23 (69.7)	42 (75.0)	10 (90.9)
Week 36	28 (84.8)	50 (89.3)	8 (72.7)
Week 52	29 (87.9)	45 (80.4)	8 (72.7)

- LDI (리즈 지염 지수) 베이스라인 대비 변화

· 비메키주맙은 위약 대비 LDI 평균 점수에서 4주차(-35.01 vs -14.16)부터 16주차(-37.01 vs -23.70)까지 수치적으로 더 큰 베이스라인 대비 감소를 보였으며, PA0010에서는 36주차까지 개선이 유지되었다. LDI 점수의 평균 감소는 비메키주맙과 아달리무맙 간에 일반적으로 유사했다.

- 골부염이 없는 대상자 비율 (LEI 및 SPARCC 지수 기반)

· 비메키주맙은 위약 대비 4주차부터 엔테시스 없는 상태(LEI 및 SPARCC 모두)를 달성한 연구 참여자의 비율이 수치적으로 더 높았으며, PA0010에서는 52주차까지 결과가 유지되었다. 엔테시스 없는 상태를 달성한 비율은 비메키주맙과 아달리무맙 간에 유사했다.

Table 8-37: Enthesitis-free state (based on LEI) by visit (Overall; RS [NRI] [study participants with enthesitis at Baseline])

Visit	Placebo/BKZ 160mg Q4W n (%)	BKZ 160mg Q4W n (%)	ADA 40mg Q2W n (%)
Pooled PA0010/PA0011, N	106	249	-
Week 4	31 (29.2)	96 (38.6)	-
Week 8	38 (35.8)	120 (48.2)	-
Week 12	43 (40.6)	121 (48.6)	-
Week 16	37 (34.9)	124 (49.8)	-
PA0010 data alone, N	70	143	36
Week 4	22 (31.4)	57 (39.9)	15 (41.7)
Week 8	27 (38.6)	68 (47.6)	16 (44.4)
Week 12	30 (42.9)	71 (49.7)	18 (50.0)
Week 16	29 (41.4)	72 (50.3)	18 (50.0)
Week 20	32 (45.7)	77 (53.8)	22 (61.1)
Week 24	38 (54.3)	80 (55.9)	20 (55.6)
Week 36	43 (61.4)	78 (54.5)	21 (58.3)
Week 52	44 (62.9)	87 (60.8)	21 (58.3)

Table 8-38: Enthesitis-free state (based on SPARCC) by visit (Overall; RS [NRI] [study participants with SPARCC>0 at Baseline])

Visit	Placebo/BKZ 160mg Q4W n (%)	BKZ 160mg Q4W n (%)	ADA 40mg Q2W n (%)
Pooled PA0010/PA0011, N	141	288	-
Week 4	38 (27.0)	96 (33.3)	-
Week 8	35 (24.8)	123 (42.7)	-
Week 12	43 (30.5)	133 (46.2)	-
Week 16	44 (31.2)	139 (48.3)	-
PA0010 data alone, N	90	166	44
Week 4	29 (32.2)	56 (33.7)	15 (34.1)
Week 8	25 (27.8)	68 (41.0)	22 (50.0)
Week 12	31 (34.4)	77 (46.4)	22 (50.0)
Week 16	32 (35.6)	83 (50.0)	23 (52.3)
Week 20	39 (43.3)	87 (52.4)	25 (56.8)
Week 24	48 (53.3)	82 (49.4)	23 (52.3)
Week 36	54 (60.0)	84 (50.6)	25 (56.8)
Week 52	55 (61.1)	94 (56.6)	25 (56.8)

- PsARC 반응

· 비메키주맙 160mg Q4W 그룹은 위약 그룹 대비 2주차부터 더 높은 PsARC 반응률(49.0% vs 23.1%)을 보였으며, 이 반응은 16주차까지 증가하고 52주차까지 유지되었다. PsARC 반응률은 비메키주맙과 아달리무맙 그룹 간에 시간이 지남에 따라 유사했다

- PASDAS 점수 카테고리

· 비메키주맙 160mg Q4W 그룹은 위약 그룹 대비 4주차부터 LDA 또는 더 나은 반응률(27.4% vs 5.7%)이 더 높았으며, 이 비율은 16주차까지 증가하고 52주차까지 유지되었다. LDA 또는 더 나은 반응률은 비메키주맙과 아달리무맙 그룹 간에 시간이 지남에 따라 유사했다.

- PASDAS 점수

· 비메키주맙 160mg Q4W 그룹은 위약 그룹 대비 4주차부터 PASDAS 점수에서 일관되게 더 큰 평균 감소를 보였으며, 52주차까지 개선이 지속되었다. PASDAS 점수의 평균 감소는 비메키주맙과 아달리무맙 그룹 간에 시간이 지남에 따라 유사했다.

- DAPSA 점수 카테고리

· 비메키주맙 160mg Q4W 그룹은 위약 그룹 대비 2주차부터 LDA 또는 더 나은 반응률(17.4% vs 3.6%)이 더 높았으며, 이 비율은 16주차까지 증가하고 52주차까지 유지되었다. LDA 또는 더 나은 반응률은 비메키주맙과 아달리무맙 그룹 간에 시간이 지남에 따라 유사했다.

- DAPSA 점수

· 비메키주맙 160mg Q4W 그룹은 위약 그룹 대비 2주차부터 DAPSA 점수에서 일관되게 더 큰 평균 감소를 보였으며, 52주차까지 개선이 지속되었다. DAPSA 점수의 평균 감소는 비메키주맙과 아달리무맙 그룹 간에 시간이 지남에 따라 유사했다.

- DAS28(CRP)

· 비메키주맙 160mg Q4W 그룹은 위약 그룹 대비 2주차부터 DAS28(CRP) 점수에서 일관되게 더 큰 평균 감소를 보였으며, 52주차까지 개선이 지속되었다. DAS28(CRP) 점수의 평균 감소는 비메키주맙과 아달리무맙 그룹 간에 시간이 지남에 따라 유사했다.

- PhGA-Arthritis (의사 관절염 전반적 평가)

· 비메키주맙 160mg Q4W 그룹은 위약 그룹 대비 2주차부터 PhGA-Arthritis 점수에서 일관되게 더 큰 평균 감소(-15.6 vs -5.2)를 보였으며, 52주차까지 이 감소(-45.0)가 유지되었다. PhGA-Arthritis 점수의 평균 감소는 비메키주맙과 아달리무맙 그룹 간에 유사했다.

- PGA-Arthritis (환자 관절염 전반적 평가)

· 비메키주맙 160mg Q4W 그룹은 위약 그룹 대비 2주차부터 PGA-Arthritis 점수에서 일관되게 더 큰 평균 감소(-11.3 vs -3.4)를 보였으며, 52주차까지 이 감소(-31.0)가 유지되었다. PGA-Arthritis 점수의 평균 감소는 비메키주맙과 아달리무맙 그룹 간에 유사했다.

- vdHmTSS (변형된 관절 점수) - 총점

· 비메키주맙 160mg Q4W 그룹은 vdHmTSS 총점에서 베이스라인 대비 최소한의 평균 변화를 보인 반면, 위약 그룹은 16주차에 악화되어 구조적 진행억제를 나타냈다. 비메키주맙과 아달리무맙 간의 16주차 베이스라인 대비 평균 변화는 유사했다.

- vdHmTSS - 침식 하위 점수

· 비메키주맙 160mg Q4W 그룹은 vdHmTSS 침식 하위 점수에서 베이스라인 대비 최소한의 평균 변화를 보인 반면, 위약 그룹은 16주차에 악화되어 관절 침식 억제를 나타냈다. 비메키주맙과 아달리무맙 간의 16주차 베이스라인 대비 평균 변화는 유사했다.

- vdHmTSS - 관절 협착 하위 점수

· 비메키키주맙 160mg Q4W 그룹은 vdHmTSS 관절 협착 하위 점수에서 베이스라인 대비 변화가 없거나 최소한의 평균 변화를 보였고, 위약 그룹은 16주차에 약간 악화되어 관절 협착 억제를 나타냈다. 비메키주맙과 아달리무맙 간의 16주차 베이스라인 대비 평균 변화는 일반적으로 유사했다.

- 방사선학적 관절 손상 진행 없음

· 16주차에 비메키주맙 160mg Q4W 그룹은 위약 그룹 대비 방사선학적 관절 손상 진행이 없는 참여자의 비율이 수치적으로 더 높았다(전체 84.8% vs 82.5%). 52주차에는 비메키주맙 그룹과 위약에서 전환한 그룹 간에 유사했다(77.6% vs 77.0%).

- 환자보고 결과(PROs)

· 비메키주맙 160mg Q4W 투여는 위약군 대비 높은 PROs 개선을 보였으며 아달리무맙군과는 전반적으로 유사하였다.

평가변수	위약 대비 비메키주맙 160mg Q4W 투여 주요 결과	아달리무맙 대비 유사성
HAQ-DI	2주차부터 반응률 높음 (25.8% vs 14.9%), 52주차까지 유지	유사
BASDAI	4주차부터 평균 감소 더 큼 (-1.70 vs -0.76), 52주차까지 유지(-3.21)	유사
PsAID-12 반응	4주차부터 PASS 달성 및 반응률 높음 (PASS 76.1% vs 50.9%, 반응률 20.3% vs 2.5%), 52주차까지 유지	유사
PsAID-12 점수	4주차부터 평균 감소 더 큼, 52주차까지 개선 지속	유사
PsAQoL	4주차부터 평균 감소 더 큼 (-1.18 vs -0.34), 52주차까지 유지(-2.46)	유사
FACIT-피로 반응	4주차부터 반응률 높음 (42.8% vs 34.4%), 52주차까지 유지	유사
FACIT-피로 점수	4주차부터 평균 증가 더 큼, 52주차까지 증가 유지	개선
SF-36 PCS	4주차부터 평균 개선 더 큼 (4.126 vs 2.049), 52주차까지 증가 유지	유사
EQ-5D-3L VAS 점수	4주차부터 평균 증가 더 큼 (5.7 vs 1.8), 52주차까지 개선 유지(14.2)	유사
WPAI-SHP	16주차에 평균 감소 더 큼 (PsA로 인한 결근 제외), 52주차까지 개선 유지	유사

⑤ 하위집단 분석

- 16주차에 ACR50 반응, PASI90반응 HAQ-DI 반응에 대해 인구통계학적(나이, 성별, 유병기간, 지역, 인종, 베이스라인에서의 체중) 및 질병 관련 특성별(베이스라인 시점 골 침식(≥1), 베이스라인 시점 hs-CRP(6mg/L 미만, 이상), 골침식(≥1) 및/또는 베이스라인 hs-CRP ≥6mg/L, cDMARDs 노출 여부, ADA 상태, HLA-B27, cDMARDs 병용투여, MTX 병용투여, 베이스라인에서 판상건선에 영향을 받은 BSA, 베이스라인에서 BASDAI(4미만, 4이상)) 하위군에서 분석을 수행하였다. 일부 하위군의 표본 크기가 작아 결과 해석에 주의가 필요하나 모든 하위군에서 16주차에 ACR50, PASI90, HAQ-DI 반응은 전체 분석군에서의 결과와 일관되게 위약군 대비 비메키주맙 160mg Q4W 투여군에서 임상적으로 유의미하게 높은 개선을 보였다.
- 일본인 대상자(23명)에서 비메키주맙 투여는 위약군 대비 ACR50, HAQ-DI, PASI90, SF-36 PCS, MDA 반응, ACR20, ACR70, 손발가락염이 없는 대상자 비율, 골부염이 없는 대상자 비율에서 높은 개선을 보였다. 다만 16주차에 베이스라인 대비 VdHmTSS 평균 변화량에서는 위약군(0.30)과 비메키주맙 투여군(0.34)에서 모두 악화를 나타내었다.

- 약동학

- 비메키주맙 160mg Q4W 투여 시 기하평균 혈장 비메키주맙 농도는 시간이 지남에 따라 증가하여 16주차에 항정상태에 도달하여 52주까지 유지되었다.
- 비메키주맙 160mg Q4W 투여군에서 혈장 최저 농도는 16주차에 [redacted]μg/mL이고 52주차에 [redacted]μg/mL였다. 4주차와 16주차 사이에 비메키주맙 농도는 1.58배 축적된 것으로 반복 투여 시 예상되는 농도 축적과 일치하였다.
- 위약/비메키주맙 160mg Q4W 전환군에서 비메키주맙 농도는 비메키주맙 투여 시작 4주 후인 20주차에 5.988μg/mL였고, 치료 시작 36주 후인 52주차에는 [redacted]μg/mL로 비메키주맙 160mg Q4W 투여군과 유사한 추세를 보였다.
- 일본인 집단에서 비메키주맙의 혈장 농도는 전체 집단에 비해 비교 가능하였으나 낮은 체중을 고려 시 유사하다고 판단된다.

- **면역원성**
  - 베이스라인에서 비메키주맙 160mg Q4W 투여군의 3.7%가 ADAb 양성이었으며 16주차까지 27.4%, 52주차까지 46.6%가 1회 이상 ADAb 양성으로 나왔다. 치료 전 ADAb 음성에서 치료 중 ADAb 양성으로 전환된 비율은 43.4%였다.
  - 비메키주맙 160mg Q4W 투여군의 8.1%는 16주차까지 중화항체 양성으로 IL-17AA와 IL-17FF 모두에 대한 양성을 보였고 17.9%는 52주차까지 1회 이상 중화항체 양성을 보였다.
  - ADAb 양성 첫 발생은 비메키주맙 투여 후 시간에 따라 증가하여 36주차에 최대치에 도달하였다.
  - cDMARDs, MTX, 경구/전신 코르티코스테로이드 병용 투여군에서의 ADAb 양성률은 43.2%, 44.4%, 38.3%였고 병용약물을 투여받지 않은 군에서는 각각 54.6%, 49.7%, 48.0%였다.
  - 52주차 기하 평균 최저 혈장 농도는 ADAb 양성군 [redacted] μg/mL, ADAb 음성군 [redacted] μg/mL으로 ADAb 양성 대상자는 ADAb 음성 대상자보다 비메키주맙 혈장 농도가 약간 낮았다. 중화항체 양성인 대상자에서의 기하평균 최저 혈장 농도는 [redacted] μg/mL로 ADA 음성군인 [redacted] 대비 더 낮았다.
  - 16주차의 ADAb 양성 대상자에서 ACR20(49.1%) 및 ACR50(32.7%) 반응률이 ADAb 음성대상자(ACR20: 64.9%, ACR50: 45.8%)보다 수치적으로 낮았으나 52주차에는 ACR20(76.2% vs 74.1%) 및 ACR50(59.8% vs 56.0%) 반응률이 유사하였다. ADAb 상태에 따른 PASI90 반응률 차이는 확인되지 않았다.

[redacted]

  - 일본인 대상자 중 비메키주맙 투여군은 14명이었으며 16주차까지 35.7%가 ADAb 양성, 42.9%가 52주차까지 양성이었다. 중화항체는 16주차까지 28.6%, 52주차까지는 35.7%가 중화항체 양성이었다.

※ [redacted] 민원인의 요청에 따라 해당 내용은 비공개 처리하였습니다.

- **안전성 결과**
  - **안전성 분석 대상**: 안전성 분석군(SS)
  - 무작위 배정된 대상자 중 최소 1번 이상 투약받은 대상자(n=852)
  - **약물의 노출도**

① 이중맹검 치료기간(16주)

- 모든 치료군에서 약물 노출 중앙값은 112.0일이었으며, 3:2:1 무작위배정 방식에 따라 비메키주맙 160mg Q4W군의 총 약물 노출 기간 및 위험기간이 위약 및 아달리무맙군 보다 높게 나타났다.

Table 11–1: IMP duration and participant-years of time at risk – Double-Blind Treatment Period (SS)

	Placebo N=281	BKZ 160mg Q4W N=431	ADA 40mg Q2W N=140
IMP duration (days)			
n	281	431	140
Mean (SD)	108.9 (14.2)	110.2 (10.3)	110.1 (11.1)
Median	112.0	112.0	112.0
Min, max	14, 121	26, 125	14, 128
Total IMP duration (participant-years)	83.8	130.1	42.2
Total time at risk (participant-years)	87.3	134.2	43.4

② 활성치료 맹검기간(36주)

- 모든 치료군의 약물 노출 중앙값은 252.0일이었으며 비메키주맙 160mg Q4W군의 위험 시간은 280.8 participant-years, 위약/비메키주맙 160mg Q4W군은 186.2 participant-years, 아달리무맙군은 93.1 participant-years였다.

Table 11–2: IMP duration and participant-years of time at risk – Active Treatment-Blind Period (ATS)

	Placebo/BKZ 160mg Q4W N=271	BKZ 160mg Q4W N=414	ADA 40mg Q2W N=136
IMP duration (days)			
n	271	414	136
Mean (SD)	243.5 (32.0)	239.4 (44.0)	236.1 (46.9)
Median	252.0	252.0	252.0
Min, max	25, 274	14, 286	28, 259
Total IMP duration (participant-years)	180.7	271.3	87.9
Total time at risk (participant-years)	186.2	280.8	93.1

③ 전체 연구기간

- 비메키주맙 160mg Q4W군의 약물 노출 중앙값은 364.0일, 위약/비메키주맙 160mg Q4W군은 252.0일, 아달리무맙군은 364.0일이었으며, 총 약물 노출 기간 및 위험 시간은 비메키주맙 160mg Q4W군(702명, 603.4 participant-years)이 아달리무맙군(140명, 136.8 participant-years)보다 높았다.

Table 11–3: IMP duration and participant-years of time at risk – Double-Blind and Active Treatment-Blind Periods (AMS)

	Placebo/BKZ 160mg Q4W N=271	BKZ 160mg Q4W N=431	BKZ 160mg Q4W Total N=702	ADA 40mg Q2W N=140
IMP duration (days), n	271	431	702	140
Mean (SD)	243.5 (32.0)	341.2 (69.7)	303.5 (75.1)	340.4 (68.4)
Median	252.0	364.0	362.0	364.0
Min, max	25, 274	26, 400	25, 400	1, 371
IMP duration (participant-years)	180.7	402.6	583.3	130.5
Total time at risk (participant-years)	186.2	417.1	603.4	136.8

- **이상사례(AE)**: 활성 건선성 관절염이 있는 성인에서 비메키주맙 600mg Q4W 투여는 높은 내약성을 보였으며, 안전성 프로파일은 판상건선의 안전성 프로파일과 일치하였다. 임상시험 중단을 초래한 TEAE, 중증 TEAE, 중대한 TEAE의 발생률은 낮았으며 대부분의 TEAE는 경미하거나 중등도 정도였으며 비메키주맙 노출기간의 증가에 따른 TEAE 위험의 증가는 확인되지 않았다.

① 이중맹검 치료기간(16주)

- 비메키주맙 160mg Q4W 군에서의 TEAE 발생률은 59.6%로 위약군의 49.5%보다 높았으며 아달리무맙 투여군 59.3%와 유사하였다. 중대한 TEAE와 연구중단으로 이어진 TEAE의 발생률은 모든 군에서 낮았으며 사망은 보고되지 않았다.

Table 11–5: Overall summary of TEAEs – Double-Blind Treatment Period (SS)

Category	Placebo N=281 n (%) [#]	BKZ 160mg Q4W N=431 n (%) [#]	ADA 40mg Q2W N=140 n (%) [#]
Any TEAEs	139 (49.5) [290]	257 (59.6) [599]	83 (59.3) [172]
Serious TEAEs	3 (1.1) [3]	8 (1.9) [10]	2 (1.4) [2]
TEAEs of safety topic of interest	23 (8.2) [29]	64 (14.8) [84]	20 (14.3) [32]
TEAEs leading to study discontinuations	3 (1.1) [3]	8 (1.9) [9]	3 (2.1) [3]
TEAEs leading to permanent withdrawal of IMP	3 (1.1) [3]	8 (1.9) [10]	3 (2.1) [3]
Drug-related TEAEs	35 (12.5) [41]	100 (23.2) [166]	34 (24.3) [63]
Severe TEAEs	0	4 (0.9) [4]	3 (2.1) [3]
All deaths (AEs leading to death)	0	0	0
Deaths (TEAEs leading to death)	0	0	0
COVID-19 related TEAEs	0	0	0

- 가장 흔하게 보고된 TEAE는 감염 및 감염증 SOC로 비메키주맙 투여군에서 30.4%로 위약군 19.9% 보다 높은 발생률이 확인되었다. 가장 흔한 개별 TEAE는 비인두염, 상기도 감염, ALT 증가 순이였다.

Table 11–8: Incidence and incidence rate of TEAEs based on most common PTs reported by ≥5% of study participants in any group – Double-Blind Treatment Period (SS)

MedDRA V19.0 SOC PT	Placebo N=281 100 participant-years=0.87 n (%) [#] Incidence (95% CI)	BKZ 160mg Q4W N=431 100 participant-years=1.34 n (%) [#] Incidence (95% CI)	ADA 40mg Q2W N=140 100 participant-years=0.43 n (%) [#] Incidence (95% CI)
Any TEAEs	139 (49.5) [290] 236.06 (198.45, 278.73)	257 (59.6) [599] 303.52 (267.54, 342.99)	83 (59.3) [172] 297.42 (236.89, 368.69)
Infections and infestations	56 (19.9) [71] 72.13 (54.49, 93.67)	131 (30.4) [197] 116.02 (97.01, 137.68)	35 (25.0) [44] 91.61 (63.81, 127.40)
Nasopharyngitis	13 (4.6) [14] 15.21 (8.10, 26.01)	40 (9.3) [44] 31.44 (22.46, 42.82)	7 (5.0) [8] 16.40 (6.59, 33.79)
Upper respiratory tract infection	18 (6.4) [18] 21.33 (12.64, 33.72)	22 (5.1) [25] 16.80 (10.53, 25.43)	3 (2.1) [3] 6.97 (1.44, 20.36)
Investigations	17 (6.0) [29] 20.31 (11.83, 32.51)	28 (6.5) [36] 21.75 (14.45, 31.43)	13 (9.3) [24] 31.48 (16.76, 53.83)
Alanine aminotransferase increased	2 (0.7) [3] 2.30 (0.28, 8.32)	3 (0.7) [3] 2.24 (0.46, 6.55)	7 (5.0) [10] 16.63 (6.68, 34.26)

- 대부분의 TEAE는 경증 또는 중등증이었으며, 중증 TEAE는 비메키주맙 투여군 0.9%, 아달리무맙 투여군 2.1%로 낮았다. 비메키주맙 투여군의 중증 TEAE는 호중구 감소증, 구내염, 폐렴, 사지 손상으로 사지손상을 제외하고는 약물과의 인과성이 있다고 평가되었다.
- 약물 관련 TEAE 발생률은 비메키주맙 투여군에서 23.2%로 위약군 12.5% 보다 높았으며 아달리무맙 투여군(24.3%)과는 유사하였다. 비메키주맙 투여군에서 약물 관련 TEAE는 주로 감염 및 감염증 SOC(11.8%)였으며 가장 흔한 약물 관련 TEAE는 상기도 감염, 비인두염, 구강 칸디다증이었다.

② 활성치료 맹검기간(36주)

- 비메키주맙 160mg Q4W 군에서의 TEAE 발생률은 72.0%이고 위약/비메키주맙 투여군에서의 TEAE 발생률은 70.5%이며 아달리무맙 투여군은 68.4%로 치료 군간의 차이는 없었다. 중대한 TEAE는 위약/비메키주맙 투여군에서 5.9%, 비메키주맙 투여군 5.6%, 아달리무맙 투여군에서 6.6%였으며 연구중단으로 이어진 TEAE의 발생률은 위약/비메키주맙 투여군 1.8%, 비메키주맙 투여군 1.9%, 아달리무맙 투여군에서 2.9%으로 군간의 차이를 확인할 수 없었다. 관심대상 이상사례의 경우 위약/비메키주맙 투여군 26.2%, 비메키주맙 투여군 25.1%인데 반해 아달리무맙 투여군은 18.4%로 상대적으로 낮았다. 위약/비메키주맙 투여군의 1명(0.1%)에서 외상성 쇼크에 의한 사망이 보고되었다.

Table 11–6: Overall summary of TEAEs – Active Treatment-Blind Period (ATS)

Category	Placebo/BKZ 160mg Q4W N=271 n (%) [#]	BKZ 160mg Q4W N=414 n (%) [#]	ADA 40mg Q2W N=136 n (%) [#]
Any TEAEs	191 (70.5) [630]	298 (72.0) [874]	93 (68.4) [293]
Serious TEAEs	16 (5.9) [19]	23 (5.6) [30]	9 (6.6) [10]
TEAEs of safety topic of interest	71 (26.2) [102]	104 (25.1) [171]	25 (18.4) [38]
TEAEs leading to study discontinuations	5 (1.8) [7]	8 (1.9) [9]	4 (2.9) [5]
TEAEs leading to permanent withdrawal of IMP	5 (1.8) [7]	11 (2.7) [11]	5 (3.7) [6]
Drug-related TEAEs	71 (26.2) [138]	96 (23.2) [212]	37 (27.2) [90]
Severe TEAEs	8 (3.0) [11]	11 (2.7) [12]	7 (5.1) [8]
All deaths (AEs leading to death)	1 (0.4) [1]	0	0
Deaths (TEAEs leading to death)	1 (0.4) [1]	0	0
COVID-19 related TEAEs	10 (3.7) [10]	11 (2.7) [12]	6 (4.4) [6]

- 가장 흔하게 보고된 TEAE는 감염 및 감염증 SOC로 비메키주맙 투여군에서 44.0%, 위약/비메키주맙 38.7%, 아달리무맙 30.9%였다. 가장 흔한 개별 TEAE는 비인두염(비메키주맙 투여군 7.0%, 위약/비메키주맙 투여군 8.5%, 아달리무맙 투여군 4.4%), 구강 칸디다증(비메키주맙 투여군 4.6%, 위약/비메키주맙 투여군 5.2%, 아달리무맙 투여군 0.7%), 상기도 감염(비메키주맙 투여군 5.1%, 위약/비메키주맙 투여군 4.4%, 아달리무맙 투여군 3.7%), 요로감염(비메키주맙 투여군 4.8%, 위약/비메키주맙 투여군 5.5%, 아달리무맙 투여군 2.2%) 등 이였다.
- 활성치료 맹검기간동안 위약/비메키주맙 160mg Q4W 투여군의 1명이 오토바이 사고로 인한 외상성 쇼크로 사망하였으며 시험약과의 인과성은 없었다.
- 대부분의 심각한 TEAE는 시험약과 관련이 없었으나, 비메키주맙 투여군의 봉와직염, 위약/비메키주맙 투여군의 외상성 쇼크, 백혈병 0기, 결장암, 아달리무맙 투여군의 비알코올성 지방간염이 연구중단으로 이어졌다.

③ 전체 연구기간

- 비메키주맙 160mg Q4W 군에서의 TEAE 발생률은 79.1%이고 아달리무맙 투여군은 80.7%였으며 중대한 TEAE, 관심대상 TEAE 발생률은 치료 군간의 차이가 없었다. 약물이상반응 발생률은 비메키주맙 투여군에서 31.9%으로 아달리무맙 투여군 38.6% 보다 낮았다.

Table 11–7: Overall summary of TEAEs – Overall Study Period (AMS)

Category	BKZ 160mg Q4W Total N=702 n (%) [#]	ADA 40mg Q2W N=140 n (%) [#]
Any TEAEs	555 (79.1) [2106]	113 (80.7) [465]
Serious TEAEs	46 (6.6) [59]	10 (7.1) [12]
TEAEs of safety topic of interest	217 (30.9) [357]	43 (30.7) [70]
TEAEs leading to study discontinuations	21 (3.0) [25]	7 (5.0) [8]
TEAEs leading to permanent withdrawal of IMP	24 (3.4) [28]	8 (5.7) [9]
Drug-related TEAEs	224 (31.9) [517]	54 (38.6) [153]
Severe TEAEs	23 (3.3) [27]	9 (6.4) [11]
All deaths (AEs leading to death)	1 (0.1) [1]	0
Deaths (TEAEs leading to death)	1 (0.1) [1]	0
COVID-19 related TEAEs	21 (3.0) [22]	6 (4.3) [6]

- 가장 흔하게 보고된 TEAE는 감염 및 감염증 SOC로 비메키주맙 투여군에서 48.6%, 아달리무맙 42.1%였다. 가장 흔한 개별 TEAE는 비인두염(비메키주맙 투여군 12.0%, 아달리무맙 투여군 8.6%), 상기도 감염(비메키주맙 투여군 7.1%, 아달리무맙 투여군 5.7%), 두통(비메키주맙 투여군 5.8%, 아달리무맙 투여군 4.3%) 등 이였다.
- 대부분의 TEAE는 경증 또는 중등증이었으며, 중증 TEAE는 비메키주맙 투여군 3.3%로 아달리무맙 투여군 6.4% 보다 낮았으며 대부분의 중증 TEAE는 시험약과 관련이 없었으며, 회복되거나 해소되

었고, 연구 중단으로 이어지지 않았다.

- 약물 관련 TEAE 발생률은 비메키주맙 투여군에서 30.2%로 아달리무맙 투여군의 37.9% 보다 낮았으며 두 치료 군 모두에서 약물 관련 TEAE는 주로 감염 및 감염증(비메키주맙 17.7%, 아달리무맙 17.9%)에서 보고되었다. 비메키주맙 투여군에서 가장 흔한 약물 관련 TEAE는 구강 칸디다증(3.8%), 상기도 감염(2.7%), 비인두염(2.6%)이었고 아달리무맙 투여군에서 가장 흔한 약물 관련 TEAE는 주사 부위 홍반(5.0%), ALT 증가(4.3%), 비인두염(3.6%)이었다.
- 비메키주맙 투여군에서 DILI. 폐렴, 상기도감염, CLL, 허혈성 뇌졸중의 중증 TEAE가 보고되었으며 아달리무맙 투여군에서 비알코올성 지방간염, 중이염이 각 1건 씩 보고되었다. 비메키주맙 투여군의 DILI, CLL TEAE와 아달리무맙 투여군의 비알코올성 지방간염 TEAE는 연구 중단으로 이어졌다.

• **특별관심 이상사례(AESIs)**: 전체 기간 동안 비메키주맙 투여군 및 아달리무맙 투여군에서 각 1건의 Hy's Law 사례가 보고되었다.

> ※ Hy's Law 정의 (protocol 12.1.1.3)
> 생화학적 이상에 대한 다른 설명 없이 ≥3xULN ALT 또는 AST와 ≥2xULN 총 빌리루빈이 나타나며 ≥2xULN ALP가 없는 경우

• **기타 관심이 있는 안전성 사례**

- 사전 지정된 안전성 사례는 감염(심각한 감염, 기회감염, 진균 감염 및 결핵 감염), 호중구 감소증, 과민반응(아나필락시스 포함), 자살 생각 및 행동(SIB), 주요 심혈관 질환(MACE), DILI(간 관련 이상반응 및 약물 유발 간 손상), 악성 종양, 염증성 장질환(IBD)이다.
- 이중맹검 치료기간 동안 간 관련 이상반응이 비메키주맙 4.9%, 위약 3.2%, 아달리무맙 7.9%에서 가장 흔하게 보고되었으며 전체 연구기간 동안은 진균 감염이 비메키주맙 투여군 11.7%, 아달리무맙 투여군 1.4%로 가장 흔하게 보고되었다.

Table 11–18: Summary of reported other safety topics of interest – Overall Study Period (AMS)

	Double-Blind Treatment Period (SS)			Overall Study Period (AMS)	
Safety topics of interest	Placebo N=281 100 participant-years=0.87 n (%) [#] Incidence (95% CI)	BKZ 160mg Q4W N=431 100 participant-years=1.34 n (%) [#] Incidence (95% CI)	ADA 40mg Q2W N=140 100 participant-years=0.43 n (%) [#] Incidence (95% CI)	BKZ 160mg Q4W Total N=702 100 participant-years=6.03 n (%) [#] Incidence (95% CI)	ADA 40mg Q2W N=140 100 participant-years=1.37 n (%) [#] Incidence (95% CI)
Serious infections [a]	0	1 (0.2) [1] 0.75 (0.02, 4.16)	1 (0.7) [1] 2.31 (0.06, 12.88)	6 (0.9) [6] 1.00 (0.37, 2.17)	2 (1.4) [3] 1.48 (0.18, 5.34)
Opportunistic infection [b]	0	0	1 (0.7) [1] 2.31 (0.06, 12.88)	9 (1.3) [11] 1.50 (0.69, 2.85)	1 (0.7) [1] 0.74 (0.02, 4.10)
Fungal infection[c]	4 (1.4) [4] 4.62 (1.26, 11.82)	20 (4.6) [21] 15.25 (9.32, 23.56)	1 (0.7) [1] 2.32 (0.06, 12.92)	82 (11.7) [122] 14.59 (11.60, 18.11)	2 (1.4) [2] 1.48 (0.18, 5.34)
Active TB infections	0	0	0	0	0
Malignancies [d]	1 (0.4) [1] 1.15 (0.03, 6.40)	1 (0.2) [1] 0.75 (0.02, 4.15)	0	7 (1.0) [9] 1.17 (0.47, 2.40)	0
MACE	0	0	0	4 (0.6) [4] 0.66 (0.18, 1.70)	0
Extended MACE	0	1 (0.2) [1] 0.75 (0.02, 4.15)	0	6 (0.9) [6] 1.00 (0.37, 2.17)	0
Neutropenia [e]	1 (0.4) [1] 1.15 (0.03, 6.39)	5 (1.2) [6] 3.75 (1.22, 8.76)	1 (0.7) [1] 2.32 (0.06, 12.92)	11 (1.6) [16] 1.84 (0.92, 3.30)	2 (1.4) [2] 1.47 (0.18, 5.32)
SIB	0	0	0	0	0
Neuropsychiatric TEAEs	1 (0.4) [1] 1.15 (0.03, 6.39)	1 (0.2) [1] 0.75 (0.02, 4.16)	0	2 (0.3) [2] 0.33 (0.04, 1.2)	0

Adjudicated Definite or Probable IBD	0	0	0	4 (0.6) [5] 0.67 (0.182, 1.709)	0
Anaphylactic Reactions	0	0	0	0	0
Hypersensitivity reaction [f]	6 (2.1) [6] 6.96 (2.55, 15.15)	18 (4.2) [22] 13.76 (8.16, 21.75)	3 (2.1) [4] 7.03 (1.45, 20.54)	59 (8.4) [76] 10.27 (7.82, 13.25)	7 (5.0) [9] 5.30 (2.13, 10.92)
Serious hypersensitivity reaction [f]	0	0	0	0	0
Injection site reactions	3 (1.1) [3] 3.46 (0.71, 10.11)	5 (1.2) [5] 3.75 (1.22, 8.75)	7 (5.0) [19] 16.63 (6.69, 34.26)	15 (2.1) [32] 2.52 (1.41, 4.16)	13 (9.3) [63] 10.20 (5.43, 17.44)
Hepatic events [g]	9 (3.2) [14] 10.56 (4.83, 20.04)	21 (4.9) [29] 16.10 (9.97, 24.61)	11 (7.9) [20] 26.44 (13.20, 47.31)	63 (9.0) [100] 11.02 (8.47, 14.10)	22 (15.7) [38] 17.69 (11.09, 26.78)

① 감염

- 코로나바이러스 감염은 전반적으로 발생률이 낮았으며(비메키주맙 2.8%, 아달리무맙 2.9%), 모두 경증 또는 중등증이었고 시험약과 관련이 없었다.
- 심각한 감염: 전체 연구기간 동안 발생률이 낮았으며(비메키주맙 0.9%, 아달리무맙 1.4%) 대부분의 심각한 감염은 경증 또는 중등증이었고 시험약과 관련이 없었고, 봉와직염 1건을 제하고는 모두 회복되거나 해소되었다.
- 기회 감염 (결핵 포함): 국소 피부 점막 진균 이벤트 및 대상포진을 제외하고 다른 기회 감염은 없었으며 발생률은 비메키주맙 1.3%, 아달리무맙 0.7%로 낮았다. 결핵 활성 사례는 보고되지 않았다.
- 진균 감염: 비메키주맙 160mg Q4W 그룹에서 진균 감염 발생률이 11.7%로 높았으며 아달리무맙 투여군에서는 1.4%로 낮았다. 비메키주맙 투여군에서 흔하게 보고된 진균 감염은 구강 칸디다증(5.4%)과 피부 진균 감염(1.4%) 및 구강 진균 감염(1.4%)이었으며. 대부분 경증 또는 중등증이었고, 시험약과 관련이 있다고 판단되었으며, 회복되거나 해소되었다. 구강 칸디다증 및 혀 진균 감염 2건은 연구 중단으로 이어졌다. 아달리무맙 투여군에서 1명을 초과하여 보고된 진균 감염 사례는 없었다.

② 악성종양

- 전체 연구 기간 동안 비메키주맙 160mg Q4W 군(1.0%, 7명)에서 악성 종양 TEAE 발생률은 낮았으며. 아달리무맙 군에서는 보고되지 않았다. 비메키주맙 그룹에서 기저 세포 암종이 3건(0.4%) 보고되었으나 모두 경증 또는 중등증이었고, 회복되거나 해소되었으며, 연구 중단으로 이어지지 않았다. 결장암 및 만성 림프성 백혈병(CLL) 0기 각 1건은 심각했으며, 연구 중단으로 이어졌다. 이중 CLL은 시험약과 관련이 있다고 평가되었다.

③ 주요 심혈관 이상반응(MACE)

- 전체 연구기간 동안 비메키주맙 160mg Q4W 투여군에서 4명(0.6%)의 참여자에서 심근경색, 뇌혈관 사고, 허혈성 뇌졸중, 혈전성 뇌경색으로 판정된 MACE가 있었으나 허혈성 뇌졸중 1건을 제외하고는 모두 중증이었고 시험약과 관련이 없다고 판단되었다. 허혈성 뇌졸중 사례는 중등증이었고 시험약과 관련이 있다고 평가되었으나, 나중에 선천성 심방 중격 결손증이 원인으로 진단되어 시험약과 관련이 없는 것으로 재평가되었다. 아달리무맙 투여군에서는 MACE로 판정된 심혈관 TEAE가 없었다.

④ 호중구 감소증

- 전체 연구기간 동안 비메키주맙 투여군에서 1.6%, 아달리무맙 투여군에서 1.4%로 호중구 감소증 발생률은 낮았으며 비메키주맙 투여군에서 호중구 감소증 TEAE는 중증이 없었으며 연구중단으로 이어지지 않았으나 대부분 시험약과의 관련성이 있다고 판단되었다. Grade 3/4 호중구 감소증을 보인 8건 중 2건은 샘플 운송 중 저온 노출로 인한 '가성 호중구 감소증'으로 판단되었으며 호중구 감소증을 보인 대상자는 대부분 일시적이었으며 감염과 관련이 없었다.

⑤ 자살 생각 및 행동(SIB)

- 연구 기간 동안 SIB로 판정된 신경정신과적 TEAE는 보고되지 않았다.

⑥ 염증성 장질환(IBD)

- 비메키주맙 160mg Q4W 투여군의 10명(1.4%)이 IBD 관련 TEAE를 경험하였으며 이 중 2명(0.3%)가 확정적 IBD로 판정되었다. IBD로 확정된 대상자 중 1명은 베이스라인에 IBD 병력이 있었고 연구 중 재발하였으며 다른 1명은 연구 중 새로이 IBD를 진단받았다. 아달리무맙 투여군에서는 IBD 관련 TEAE가 없었다.

⑦ 과민반응(아나필락시스 반응 포함)

- 전체 연구기간동안 아나필락시스 반응은 보고되지 않았으나, 비메키주맙 투여군에서 8.4%, 아달리무맙 투여군의 5.0%에서 과민반응이 확인되었다. 중대한 과민반응 TEAE는 보고되지 않았고 대부분의 과민반응은 경증 또는 중등증이었고 시험약과의 인과성이 확인되지 않았으나 비메키주맙 투여군의 아토피피부염 2건은 시험약과의 인과성이 확인되어 연구 중단으로 이어졌다.

⑧ 주사부위 반응

- 전체 연구 기간 동안 비메키주맙 160mg Q4W 투여군에서 2.1%(15명), 아달리무맙 투여군에서 9.3%(13명)의 참여자가 주사 부위 반응 TEAE를 보고했으며, 가장 흔한 것은 주사 부위 홍반이었다. 주사 부위 반응은 심각하거나 중증이거나 연구 중단으로 이어진 사례는 없었다.

⑨ 간 관련 이상반응

- 전체 연구기간 동안 비메키주맙 160mg Q4W 투여군에서 9.0%(63명), 아달리무맙 투여군에서 15.7%(22명)의 참여자가 간 관련 TEAE를 보고했으며 가장 흔한 것은 ALT 증가, AST 증가, 감마글루타밀전이효소(GGT) 증가였다. 간 효소 상승을 보인 대부분의 대상자는 교란 위험 요인(예: MTX 병용 투여)이 있었으며, 이러한 상승은 일시적이었고 연구 중 회복되었으며, 연구 중단으로 이어지지 않았다.
- 비메키주맙 투여군에서 약물 유발 간 손상, 혈중 빌리루빈 증가, 간 효소 증가가 연구 중단으로 이어졌으나 이들은 모두 중등증이었고, 회복되거나 해소되었으며, 약물 유발 간 손상을 제외하고는 시험약과 관련이 없다고 판단되었다. 아달리무맙 투여군에서는 비알코올성 지방간염 TEAE가 중증 TEAE로 시험 중단으로 이어졌으며 시험약과의 인과성이 확인되었다.

• **임신 및 수유 중 사용**: 전체 연구기간 동안 임신은 보고되지 않았으나, 아달리무맙 투여군의 남성 대상자의 여성 파트너에서 임신이 한건 보고되었으며 정상 출산으로 이어졌다.

• **임상검사 평가**

- 전체 연구기간 동안 혈액학적/생화학 및 간 기능 검사 변수에 대한 베이스라인 대비 평균 및 중앙값 변화는 일반적으로 작았고 임상적으로 유의미하지 않았다.
- 연구 기간동안 현저히 비정상적인 생체 징후 발생률은 낮았으며 전체 연구기간 동안 치료군 전반에 걸쳐 유의미한 차이는 관찰되지 않았다.

※ 일본인 대상자의 TEAE

- 일본인 대상자에서 안전성 프로파일은 전체 집단과 유사하였으나 일본인 대상자에서 위약군에서의 이상사례 발생률이 높게 확인되었다. 이는 제한된 대상자 수에 의한 것으로 판단된다.

이중맹검 치료기간	전체집단			일본인 하위군		
	위약 N=281	비메키주맙 N=431	아달리무맙 N=140	위약 N=5	비메키주맙 N=14	아달리무맙 N=4
TEAEs	139(49.5)	257(59.6)	83(59.3)	4(80.0)	8(57.1)	2(50.0)
중대한 TEAEs	3(1.1)	8(1.9)	2(1.4)	1(20.0)	1(7.1)	0
시험중단으로 이어진	3(1.1)	8(1.9)	3(2.1)	0	1(7.1)	0

TEAEs						
시험약 관련 TEAEs	35(12.5)	100(23.2)	34(24.3)	0	3(21.4)	0
사망	0	0	0	0	0	0
전체기간	비메키주맙 N=702		아달리무맙 N=140	비메키주맙 N=19		아달리무맙 N=4
TEAEs	555(79.1)		113(80.7)	16(84.2)		3(75.0)
중대한 TEAEs	46(6.6)		10(7.1)	3(15.8)		0
시험중단으로 이어진 TEAEs	21(3.0)		7(5.0)	2(10.5)		0
시험약 관련 TEAEs	224(31.9)		54(38.6)	5(26.3)		0
사망	1(0.1)		0	1(5.3)		0

- **면역원성과 TEAE 발생률**

① ADAb 상태와 TEAE 발생률 관계

- ADAb 양성 상태와 안전성(TEAE 발생률로 평가) 사이에 특별한 경향은 관찰되지 않았으며 ADAb 양성으로 전환되기 전, ADAb 양성으로 전환된 후, 그리고 항상 ADAb 음성인 대상자들 사이에서 TEAE 발생률은 전반적으로 유사하거나 낮았다. 노출 기간을 보정했을 때, 감염 및 감염증 SOC에서의 TEAE 발생률은 치료 군간에 유의한 차이가 없었으며 ADAb 양성 상태와 과민 반응 또는 주사 부위반응 발생률 사이에 특정 경향이나 상관관계는 확인되지 않았다.

Table 11–16: Incidence of TEAEs by time of onset relative to anti-BKZ antibody status (PTs reported by ≥5% of study participants in any group and/or with incidence difference of ≥2.5% between TEAEs starting before and on/after the first ADAb positive result)– Overall Study Period (SS) (Participants treated with BKZ)

MedDRA V19.0 SOC PT	AEs starting before 1st ADAb positive result N=296 100 participant-years=1.19 n (%) [#] Incidence (95% CI)	AEs starting on or after 1st ADAb positive result N=316 100 participant-years=1.56 n (%) [#] Incidence (95% CI)	AEs for study participants who were always ADAb negative N=350 100 participant-years=3.06 n (%) [#] Incidence (95% CI)
Any TEAEs	154 (52.0) [408] 229.31 (194.53, 268.53)	175 (55.4) [574] 231.23 (198.24, 268.14)	281 (80.3) [1022] 224.90 (199.37, 252.79)
Infections and infestations	74 (25.0) [116] 78.30 (61.49, 98.30)	98 (31.0) [176] 87.24 (70.82, 106.31)	179 (51.1) [333] 86.27 (74.10, 99.88)
Nasopharyngitis	17 (5.7) [21] 15.02 (8.75, 24.05)	22 (7.0) [25] 15.32 (9.60, 23.20)	43 (12.3) [53] 15.33 (11.09, 20.65)
Oral candidiasis	5 (1.7) [5] 4.22 (1.37, 9.84)	14 (4.4) [19] 9.18 (5.02, 15.41)	19 (5.4) [24] 6.41 (3.86, 10.00)
Upper respiratory tract infection	7 (2.4) [7] 5.95 (2.39, 12.25)	15 (4.7) [17] 10.14 (5.68, 16.73)	27 (7.7) [35] 9.32 (6.14, 13.56)
Urinary tract infection	7 (2.4) [7] 5.98 (2.40, 12.32)	11 (3.5) [11] 7.19 (3.59, 12.86)	23 (6.6) [27] 7.73 (4.90, 11.61)
Pharyngitis	6 (2.0) [8] 5.12 (1.88, 11.15)	6 (1.9) [6] 3.91 (1.44, 8.51)	19 (5.4) [24] 6.39 (3.85, 9.98)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	29 (9.8) [36] 26.33 (17.64, 37.82)	37 (11.7) [58] 26.04 (18.33, 35.89)	56 (16.0) [100] 20.28 (15.32, 26.34)
Arthralgia	2 (0.7) [3] 1.68 (0.20, 6.07)	10 (3.2) [10] 6.56 (3.14, 12.06)	13 (3.7) [19] 4.33 (2.30, 7.40)

② 중화항체 상태와 TEAE 발생률 관계

- 중화항체 양성 상태와 TEAE 발생률로 평가한 안전성 사이에 특별한 경향은 확인되지 않았다. 비메키주맙 160mg Q4W 그룹에서 NAb 양성 대상자(81.2%), NAb 음성 대상자자(76.3%), ADAb 음성 대상자자(80.3%) 간의 TEAE 발생률은 유사하였으며 노출 기간을 보정했을 때 감염 및 감염증 SOC에서의 TEAE 발생률은 NAb 양성 참여자(81.44/100 participant-years)에서 NAb 음성 참여자(71.27/100 participant-years)보다 약간 높았지만, ADAb 음성 참여자(86.27/100 participant-years)보

다는 낮았다. 중화항체 양성 상태와 과민 반응 또는 주사 부위 반응을 포함한 TEAE 사이에 연관성은 확인되지 않았다.

Table 11–17: Incidence of TEAEs by time of onset relative to NAb status (PTs reported by ≥5% of study participants in any group)– Overall Study Period (SS) (Participants treated with BKZ)

MedDRA V19.0 SOC PT	AEs for ADAb negative study participants N=350 100 participant-years=3.06 n (%) [#] Incidence (95% CI)	AEs for NAb positive study participants N=117 100 participant-years=1.03 n (%) [#] Incidence (95% CI)	AEs for NAb negative study participants N=186 100 participant-years=1.65 n (%) [#] Incidence (95% CI)
Any TEAEs	281 (80.3) [1022] 224.90 (199.37, 252.79)	95 (81.2) [387] 233.43 (188.86, 285.35)	142 (76.3) [536] 197.57 (166.41, 232.87)
Infections and infestations	179 (51.1) [333] 86.27 (74.10, 99.88)	56 (47.9) [110] 81.44 (61.52, 105.75)	82 (44.1) [162] 71.27 (56.68, 88.46)
Oral candidiasis	19 (5.4) [24] 6.41 (3.86, 10.00)	7 (6.0) [10] 7.05 (2.84, 14.53)	8 (4.3) [12] 4.94 (2.13, 9.73)
Nasopharyngitis	43 (12.3) [53] 15.33 (11.09, 20.65)	14 (12.0) [16] 15.07 (8.24, 25.29)	22 (11.8) [28] 14.65 (9.18, 22.18)
Upper respiratory tract infection	27 (7.7) [35] 9.32 (6.14, 13.56)	6 (5.1) [9] 6.12 (2.25, 13.33)	13 (7.0) [14] 8.26 (4.40, 14.12)
Pharyngitis	19 (5.4) [24] 6.39 (3.85, 9.98)	5 (4.3) [6] 5.00 (1.62, 11.66)	7 (3.8) [8] 4.38 (1.76, 9.03)
Urinary tract infection	23 (6.6) [27] 7.73 (4.90, 11.61	6 (5.1) [6] 5.99 (2.20, 13.04)	10 (5.4) [10] 6.23 (2.99, 11.46)
Gastrointestinal disorders	68 (19.4) [102] 25.48 (19.78, 32.30)	27 (23.1) [40] 31.17 (20.54, 45.35)	33 (17.7) [51] 22.32 (15.36, 31.35)
Diarrhoea	17 (4.9) [20] 5.74 (3.35, 9.19)	5 (4.3) [6] 5.07 (1.65, 11.84)	12 (6.5) [14] 7.55 (3.90, 13.19)

- **임상시험 결론**

- 활동성 건선성 관절염 환자에서 비메키주맙 160mg Q4W 투여는 16주차의 1차 평가변수인 위약 대비 ACR50 반응률 및 순위가 매겨진 모든 2차 평가변수에서 통계적 및 임상적으로 유의미한 개선을 보였다.
- 통계적 계층 검정에 포함되지 않은 이차 평가변수 전반에서 비메키주맙 160mg Q4W 투여 시 위약군 대비 유의미한 개선을 보였으며, 비메키주맙 투여 후 의사와 환자가 평가한 모든 변수에서 위약과 비교 시 현저한 개선이 빠르게 나타나 52주차까지 유지되었다.
- 비메키주맙 160mg Q4W 투여에 따른 안전성 프로파일은 판상건선 임상시험에서 보고된 안전성 프로파일과 일치하였고 높은 내약성을 보였다.
- 비메키주맙의 혈장 농도는 선형 PK와 일치했으며 비메키주맙의 정상상태 혈장 농도는 16주차에 달성되어 52주차까지 유지되었다.
- 연구 기간동안 비메키주맙으로 치료받은 연구 참여자의 52주차 임상 효능(ACR20 및 ACR50 반응률)이나 안전성(TEAE 발생률)에 ADAb 또는 중화항체 양성의 영향은 없었다.

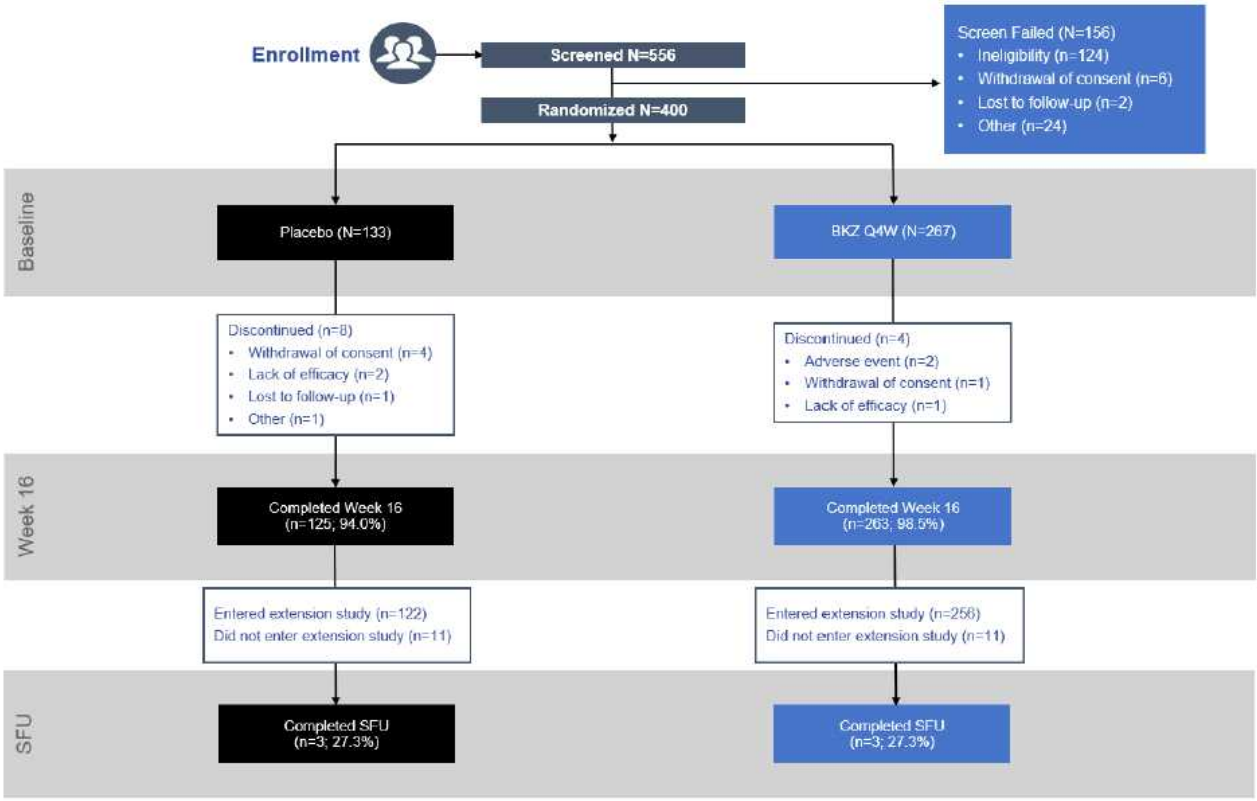
(PA0011) 활동성 건선성 관절염 시험대상자에서 치료에서 비메키주맙의 유효성 및 안전성을 평가하는 다기관, 제3상, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 임상시험

- 시험목적
  - (1차) 16주동안 Q4W로 SC 투여되는 비메키주맙의 위약 대조 유효성(ACR50) 평가
  - (2차) 비메키주맙의 위약 대조 유효성 및 안전성과 내약성 평가
  - (기타) 아달리무맙과 비교한 비메키주맙의 유효성 평가 및 비메키주맙의 면역원성 평가, 비메키주맙 노출-반응 관계 평가
- 대상질환 및 시험대상자 수
  - 스크리닝 최소 6개월 전 CASPAR 기준에 따라 활동성 건선성 관절염 진단을 받고 TJC가 68개 중 ≥3 및 SJC가 66개 중 ≥3의 활동성 질환을 앓고 있고 성인
  - 주요 선정기준

• 건선성 관절염 또는 판상건선에 대해 1대 또는 2개의 TNFα 억제제를 사용한 치료에 대해 부적절한 반응(승인된 용량으로 최소 3개월 치료 후 효능 부족) 또는 불내성인 경우
• 류마티스 인자 및 항-cyclic citrullinated peptide(CCP) 항체 음성
• NSAIDs/COX-2 억제제 또는 진통제(경증 오피오이드 포함)을 정기적으로 복용하는 대상자는 베이스라인 전 최소 14일 동안 안정적인 용량을 유지해야 하며 시험기간 동안 안정적인 용량을 유지해야한다.
• 경구 코르티코스테로이드를 복용하는 대상자는 베이스라인 전 최소 14일 동안 프레드니손 또는 이에 상응하는 일일 평균 용량 <10mg/일을 복용해야 하며, 시험기간 동안 안정적 용량을 유지해야한다.
• MTX(<25mg/주)를 복용하는 대상자는 베이스라인 전 최소 12주 전에 시작한 경우 무작위배정 최소 8주 동안 안정적인 용량을 유지하면서 약물 복용을 계속하며, 용량, 투여 일정 및 투여 경로는 시험기간 동안 안정적으로 유지해야 한다. MTX 복용하는 대상자는 엽산 보충제 복용이 강력하게 권고되었다.
• LEF(매일 투여하지 않는 경우 ≤20mg/일 또는 평균 20mg/일(을 복용하는 대상자는 베이스라인 전 최소 12주 전에 시작한 경우 무작위배정 최소 8주 동안 안정적인 용량을 유지하면서 약물 복용을 계속하며, 용량, 투여 일정 및 투여 경로는 시험기간동안 안정적으로 유지되어야한다.
• SSZ(관절염의 경우 최대 3g/일 또는 지역 표준 치료에 따라 4g/일, HCQ(최대 400mg/일) 또는 아프레밀라스크(최대 60mg/일 및 지역 라벨에 따라 투여)를 복용하는 대상자는 베이스라인 시점 최소 8주 전에 약물 복용을 시작한 경우 무작위배정 전 최소 4주 동안 안정적인 용량으로 유지해야한다.

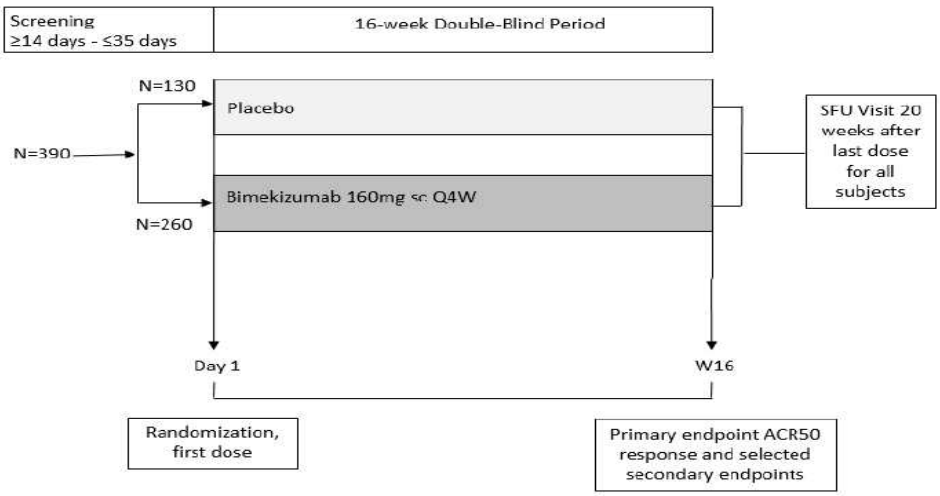
- 주요 제외 기준
• 연구기간 중 또는 임상시험용 의약품 마지막 투여 후 20주 이내 모유 수유 중이거나 임신 중이거나 임신을 계획 중인 여성
• 건선성 관절염 또는 판상 건선 치료를 위해 TNFα 억제제를 제외한 생물학적 제제에 현재 또는 이전에 노출된 경우
• 이전에 다른 전신 약물에 대한 임상시험에 참여한 경우(연구 대상자는 베이스라인 방문 전 12주 또는 최소 5회 반감기 중 더 긴 기간 동안 약물을 중단해야 한다.)
• 스크리닝 방문 전 4주 이내 연구 중인 의료기기에 대한 임상시험에 참여했거나 현재 의료기기 임상시험에 참여 중인 경우
• 비메키주맙 또는 아달리무맙의 부형제에 대해 알려진 과민반응이 있는 경우
• 베이스라인 방문 대비 요구되는 의무 휴약기간을 충족하지 않고 금지된 건선성 관절염 또는 판상건선 약물을 복용 중이거나 복용한 경우
• 다음과 같은 활성 감염 또는 감염 병력이 있는 경우
  - 베이스라인 시점 이전 14일 이내 발생한 모든 활성 감염(감기 제외)
  - 베이스라인 시점 이전 2개월 이내에 입원 또는 정맥 항감염제 투여가 필요한 것으로 정의된 심각한 감염
  - 연구자의 판단에 따라 본 연구가 대상자에게 해로울 수 있는 기회성(흔하지 않은 병원체(예: 뉴모시스티스 지로비치, 크립토코구스증)에 의한 감염 또는 흔한 병원체(거대세포바이러스, 대상포진)에 의한 비정상적으로 심각한 감염), 재발성 또는 만성 감염 병력
• 급성 또는 만성 바이러스성 B형 간염, C형 간염 또는 HIV 감염을 가지고 있는 경우(B형 또는 C형 간염의 증거가 있거나 양성 반응을 보이는 경우는 연구에서 제외됨)
• 베이스라인 시점 이전 8주 이내에 생백신(약독화 백신 포함) 접종을 받은 경우

- 시험대상자 수
• 계획 : 390명(비메키주맙 260명, 위약 130명)
• 무작위배정 : 400명(비메키주맙 267명, 위약 133명)



• 시험내용 (투여군, 투여방법(투여경로), 투여기간, 기타)

- 각 시험의 대상자는 지역 및 TNFa 억제제 노출이력 여부를 층화요인으로하여 2:1 비율로 무작위배정되어 비메키주맙 160mg Q4W 또는 위약을 투여받았다.



- 시험 기간
  - 스크리닝 기간: 14일-35일
  - 치료기간: 16주
  - SFU 기간: 최종 연구약물 투여 후 20주
- 시험약물 및 투여 방법
  - 시험약물: 비메키주맙 160mg SC Q4W(제0, 4, 8, 12주)
    -

• 위약

※ 연구계획 변경 사항
• PA0011 임상연구의 프로토콜(2018.11.29.)은 2번의 global 개정을 거쳤다(여러차례의 일본 지역 내 개정이 있었으나 본 검토서에서는 global 개정에 대해서만 정리하였다).
- PA0011 연구기간: 37주(2019.3.28.(첫 연구대상자 등록) ~ 2022.2.14.(마지막 대상자 완료일))
- 개정 1(2020.5.14.): 진행 중인 연구 정보를 업데이트하고, 연구 절차를 명확히 했으며, 재스크리닝 규칙, IMP(임상시험용 의약품) 설명, 통계 계층 및 통계 섹션 업데이트
- 개정 2(2021.4.1.): 2차 변수 및 고정 순서 검정 절차 수정. 통계 섹션 업데이트. 기타 절차적 사항 명확화.
※ 임상 연구 중간 및 최종 분석 계획
• 16주 중간 분석: 모든 무작위 배정된 참가자가 이중맹검 치료 기간)을 완료하거나 Week 16 이전에 연구 약물(IMP) 또는 연구에서 탈락한 후 수행된다.
• 최종 보고서: SFU 기간의 모든 대상자가 SFU 방문을 완료했을 때 최종 분석하였음.

● 평가변수
- 1차 유효성 평가변수
  • 제16주 ACR50 반응률
- 2차 유효성 평가변수
  • 16주 베이스라인 대비 HAQ-DI 변화량
  • 16주 베이스라인에서 BSA 3% 이상 판상건선을 동반한 대상자에서 PASI90 반응률
  • 16주 베이스라인 대비 SF-36 PCS 변화량
  • 16주 최소 질병 활성도(MDA) 반응률
  • 16주차에 각각 20%, 70% 이상의 개선 보인 환자의 비율(ACR20/ACR70 반응)
  • 베이스라인 대비 4주차 및 16주차에 IGA 0/1 반응
  • 16주 베이스라인 대비 PtAAP 점수 변화량
  • 16주 베이스라인 대비 PsAID-12 총점 변화량

● 유효성 분석 대상자군 : FAS
- 무작위 배정 후 1회 이상 시험약을 투여받은 대상자(무작위배정 군에서 동의서 서명 후 투약받지 않은 1명 제외)
- 일차 평가변수에 대한 지지적 분석(민감도분석 포함)은 FAS 및 PPS 군(전체의 93% 이상 포함)에서 수행되었다.

● 통계분석
- 유효성 평가
  • 유효성 평가변수의 분석은 무작위배정된 모든 대상자에서 수행되었으며, 통계검정은 0.05의 유의수준에서 양측 통계 검정을 사용하여 수행되었다.
  • 통계적 계층에 따라 순위가 매겨진 이차 유효성 평가변수의 경우, 고정 순서 검정 절차를 사용하여, 이전 평가변수의 귀무가설이 기각되었을 때(p-값<0.05) 다음 평가변수에 대한 통계 검정이 수행되었다.

*결측치 처리 방법
- 계층적 검정에 포함된 이진형 평가변수에 대한 반응 상태가 누락된 대상자는 비반응자 대체 방법에 따라 비반응자로 간주되었으며, 계층적 검정에 포함된 이차 연속형 유효성 평가변수의 경우 가설적 추정량 접근법에 따라 병발 발생 여부와 관계없이 결측치가 있는 경우, 다중대체

-MCMC/참조기반 대체 방법으로 위약군 결과를 기반으로 결측치가 대체되었다. 병발 발생 후에 결측치가 아닌 데이터가 있는 경우 다중대체를 실행하기 전에 해당 데이터로 결측치를 대체하였다.

● **결과**

- **연구참여 대상자**: 총 556명의 대상자가 스크리닝을 받았으나 156명이 스크리닝 탈락하여 400명이 무작위배정에 참여하였다. 전체 참여자의 97.0%가 이중맹검 치료기간(16주)를 완료하고 94.5%가 공개연장연구에 참여하였다. 연구 중단의 가장 흔한 사유는 자발적 철회(1.3%)였으며 이상반응으로 인한 중단은 비메키주맙 투여군 2명(0.7%)이었다.
  - 전체의 메키주맙 투여군 9.0% 위약군 8.3%로 치료군간에는 유사한 비율로 프로토콜 위반을 경험하였으며 가장 흔한 프로토콜 위반은 NSAID 또는 경구 코르티코스테로이드, MTX의 안정적 용량 기준 미달이었다.
  - 1차, 2차 유효성 분석은 FAS군이며 안전성 분석군(SS)와 FAS군은 총 399명으로 무작위배정 후 1회 이상 시험약을 투여받은 대상자이다.

Table 7–3: Disposition of Analysis Sets (RS)

Disposition	Placebo N=133 n (%)	BKZ 160mg Q4W N=267 n (%)	All study participants N=400 n (%)
RS	133 (100)	267 (100)	400 (100)
SS	132 (99.2)	267 (100)	399 (99.8)
FAS	132 (99.2)	267 (100)	399 (99.8)
PPS	125 (94.0)	255 (95.5)	380 (95.0)
PK-PPS	0	266 (99.6)	266 (66.5)
COVID-19-free Set	125 (94.0)	249 (93.3)	374 (93.5)

- **인구학적 특성**: 인구학적 특성, 베이스라인 질병 특성 및 병력은 투여군 간에 균형을 이뤘다.
  - 대상자의 52.5%가 여성이었으며 평균연령은 50.52세, 평균 체중은 85.99kg, 평균 BMI는 29.76kg/m^2 였으며 백인이 96.0%의 대표 인종을 차지하였다. 체중의 경우 위약군(82.20kg)이 비메키주맙군(86.40kg) 보다 약간 작았으며, 100kg 초과 대상자의 경우 위약군(17.3%)로 비메키주맙 투여군(22.5%) 보다 조금 더 적은 대상자가 참여되었다. 인종 분포는 군간 유의한 차이가 없었다.

Table 7-4: Study participant demographics (RS)

Variable	Placebo N=133	BKZ 160mg Q4W N=267	All study participants N=400
Age (years)			
Mean (SD)	51.30 (12.876)	50.13 (12.382)	50.52 (12.545)
Median (min, max)	51.00 (25.0, 85.0)	50.00 (20.0, 78.0)	51.00 (20.0, 85.0)
Age, n (%) [a]			
18 to <65 years	111 (83.5)	226 (84.6)	337 (84.3)
65 to <85 years	21 (15.8)	41 (15.4)	62 (15.5)
≥85 years	1 (0.8)	0	1 (0.3)
Age, n (%) [b]			
≤18 years	0	0	0
19 to <65 years	111 (83.5)	226 (84.6)	337 (84.3)
≥65 years	22 (16.5)	41 (15.4)	63 (15.8)
Age, n (%)			
18 to <45 years	47 (35.3)	93 (34.8)	140 (35.0)
45 to <65 years	64 (48.1)	133 (49.8)	197 (49.3)
≥65 years	22 (16.5)	41 (15.4)	63 (15.8)
Gender, n (%)			
Male	60 (45.1)	130 (48.7)	190 (47.5)
Female	73 (54.9)	137 (51.3)	210 (52.5)
Weight (kg)			
Mean (SD)	83.08 (17.948)	87.44 (19.935)	85.99 (19.384)
Median (min, max)	82.20 (49.5, 139.7)	86.40 (40.6, 169.7)	85.00 (40.6, 169.7)
Weight, n (%)			
≤100kg	110 (82.7)	207 (77.5)	317 (79.3)
>100kg	23 (17.3)	60 (22.5)	83 (20.8)
Height (cm)			
Mean (SD)	168.98 (10.085)	170.33 (9.599)	169.88 (9.772)
Median (min, max)	170.00 (137.4, 198.0)	170.00 (144.0, 196.0)	170.00 (137.4, 198.0

Table 7-4: Study participant demographics (RS)

Variable	Placebo N=133	BKZ 160mg Q4W N=267	All study participants N=400
BMI (kg/m^2)			
Mean (SD)	29.03 (5.434)	30.12 (6.478)	29.76 (6.165)
Median (min, max)	28.60 (16.5, 46.8)	29.70 (17.8, 59.7)	29.20 (16.5, 59.7)
BMI, n (%) [c]			
<25kg/m^2	27 (20.3)	56 (21.0)	83 (20.8)
25 to <30kg/m^2	51 (38.3)	82 (30.7)	133 (33.3)
30 to <35kg/m^2	39 (29.3)	81 (30.3)	120 (30.0)
≥35kg/m^2	16 (12.0)	48 (18.0)	64 (16.0)
Racial group, n (%)			
American Indian/Alaskan native	0	0	0
Asian	4 (3.0)	9 (3.4)	13 (3.3)
Black	0	0	0
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0
White	128 (96.2)	256 (95.9)	384 (96.0)
Other/mixed	1 (0.8)	2 (0.7)	3 (0.8)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	3 (2.3)	1 (0.4)	4 (1.0)
Not Hispanic or Latino	130 (97.7)	266 (99.6)	396 (99.0)
Geographic region, n (%)			
Asia	4 (3.0)	9 (3.4)	13 (3.3)
Eastern Europe	84 (63.2)	166 (62.2)	250 (62.5)
North America	36 (27.1)	73 (27.3)	109 (27.3)
Western Europe	9 (6.8)	19 (7.1)	28 (7.0)
Country, n (%)			
Australia	0	1 (0.4)	1 (0.3)
Canada	3 (2.3)	6 (2.2)	9 (2.3)
Czech Republic	8 (6.0)	19 (7.1)	27 (6.8)
Germany	9 (6.8)	13 (4.9)	22 (5.5)
Hungary	1 (0.8)	7 (2.6)	8 (2.0)
Italy	0	4 (1.5)	4 (1.0)
Japan	4 (3.0)	8 (3.0)	12 (3.0)
Poland	41 (30.8)	72 (27.0)	113 (28.3)
Russian Federation	34 (25.6)	68 (25.5)	102 (25.5)
United Kingdom	0	2 (0.7)	2 (0.5)
United States	33 (24.8)	67 (25.1)	100 (25.0)

- 베이스라인에서 평균 TJC와 SJC 점수는 각각 18.69과 9.87였으며, 기하 평균 hs-CRP 수치는 4.803mg/L였으며 베이스라인의 HAQ-DI 점수는 위약군(1.00385)과 비메키주맙군(0.9713)은 유사하였다. 손발가락염이 있는 대상자는 위약군이 10.5%, 비메키주맙군 12.7%이며 골부염(SPARCC)이 있는 대상자는 위약군 38.3%, 비메키주맙군 45.7%이고 골부염(LEI)이 있는 대상자는 위약군 27.1%, 비메키주맙군 39.7%로 비메키주맙 투여군에서 더 높았다.
- 베이스라인 시점에, 건선성 관절염 진단 후 평균 경과 시간은 9.50년이었고, 판상건선 진단 후 평균 경과 시간은 17.41년이었다. 3% BSA 이상의 판상건선 침범이 있는 대상자는 66%였으며 특히 10% 초과하는 침범이 있는 대상자는 위약군 18.8%로 비메키주맙군이 25.1%로 더 높았다. 1개의 TNF α 억제제에 불응성을 보인 대상자는 비메키주맙 투여군 76.0%, 위약군이 77.4%였고 2개의 TNF α 억제제에 불응성을 보인 대상자는 11.2%, 11.3%로 유사하였다.
- 이전 약물 사용은 98.2%(위약군 97.0%, 비메키주맙군 98.9%)로 유사하였으며 가장 흔하게 사용된 이전 약물은 엽산 48.1%와 MTX로 46.9%였다. 베이스라인에서 NSAID 요법을 받는 대상자는 위약군이 60.2%로 비메키주맙군 53.6% 보다 많았으며 cDMARDs를 투여받는 대상자는 위약군이 47.4%로 비메키주맙군 52.1% 보다 조금 낮거나 유사했다.

Table 7-5: PsA and PSO history and other Baseline disease characteristics (RS)

Variable Statistic	Placebo N=133	BKZ 160mg Q4W N=267	All study participants N=400
Time since first diagnosis of PsA (years)			
n	132	266	398
Mean (SD)	9.22 (8.126)	9.64 (9.877)	9.50 (9.324)
Median (min, max)	7.50 (0.5, 40.2)	6.55 (0.4, 56.0)	6.80 (0.4, 56.0)
Time since first diagnosis of PsA, n (%)			
<1 year	12 (9.0)	16 (6.0)	28 (7.0)
1 to <2 years	10 (7.5)	29 (10.9)	39 (9.8)
≥2 years	110 (82.7)	221 (82.8)	331 (82.8)
Missing	1 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.5)
Age at first diagnosis of PsA (years)			
n	132	266	398
Mean (SD)	42.42 (13.331)	40.88 (13.233)	41.39 (13.269)
Median (min, max)	43.60 (13.9, 75.4)	40.35 (7.4, 78.1)	40.90 (7.4, 78.1)
PsA subtype, n (%)			
Polyarticular symmetric arthritis	86 (64.7)	168 (62.9)	254 (63.5)
Oligoarticular asymmetric arthritis	32 (24.1)	62 (23.2)	94 (23.5)
DIP joint predominant	7 (5.3)	13 (4.9)	20 (5.0)
Spondylitis predominant	7 (5.3)	15 (5.6)	22 (5.5)
Arthritis mutilans	0	8 (3.0)	8 (2.0)
Missing	1 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.5)
Time since first diagnosis of PSO (years)			
n	133	266	399
Mean (SD)	17.89 (11.815)	17.17 (13.380)	17.41 (12.869
Median (min, max)	16.10 (0.4, 48.5)	14.50 (0.0, 58.5)	14.70 (0.0, 58.5)
Missing	0	1	1
Actual stratum:			
Prior TNFα inhibitor exposure [a]			
Inadequate response to 1 TNFα inhibitor	103 (77.4)	203 (76.0)	306 (76.5)
Inadequate response to 2 TNFα inhibitors	15 (11.3)	30 (11.2)	45 (11.3)
Intolerance to TNFα inhibitors	15 (11.3)	34 (12.7)	49 (12.3)
BSA affected by PSO, n (%)			
<3%	45 (33.8)	91 (34.1)	136 (34.0)
≥3% to ≤10%	63 (47.4)	109 (40.8)	172 (43.0)
>10%	25 (18.8)	67 (25.1)	92 (23.0)
PASI score [b]			
n	88	176	264
Mean (SD)	8.46 (6.590)	10.15 (9.077)	9.58 (8.357)
Median (min, max)	6.50 (0.9, 36.0)	7.15 (0.4, 49.0)	7.05 (0.4, 49.0)

Table 7-5: PsA and PSO history and other Baseline disease characteristics (RS)

Variable Statistic	Placebo N=133	BKZ 160mg Q4W N=267	All study participants N=400
PASI score, n (%) [b]			
<10	67 (50.4)	112 (41.9)	179 (44.8)
10 to 20	16 (12.0)	52 (19.5)	68 (17.0)
>20	5 (3.8)	12 (4.5)	17 (4.3)
BASDAI, n (%)			
<4	37 (27.8)	63 (23.6)	100 (25.0)
≥4	96 (72.2)	204 (76.4)	300 (75.0)
Rheumatoid factor, n (%)			
Positive	0	0	0
Negative	133 (100)	267 (100)	400 (100)
TJC			
Mean (SD)	19.28 (14.23)	18.40 (13.55)	18.69 (13.77)
Median (min, max)	15.22 (3.0, 65.0)	15.00 (3.0, 67.0)	15.00 (3.0, 67.0)
SJC			
Mean (SD)	10.26 (8.16)	9.67 (7.52)	9.87 (7.73)
Median (min, max)	7.07 (3.0, 56.0)	7.00 (3.0, 45.0)	7.00 (3.0, 56.0)
hs-CRP (mg/L)			
GeoMean (GeoCV)	4.835 (2.3)	4.787 (3.0)	4.803 (2.8)
Median (min, max)	4.610 (0.12, 104.37)	4.950 (0.05, 126.66)	4.900 (0.05, 126.66)
hs-CRP, n (%)			
<6mg/L	74 (55.6)	149 (55.8)	223 (55.8)
≥6mg/L	59 (44.4)	118 (44.2)	177 (44.3)
PGA-PsA			
Mean (SD)	63.0 (22.0)	60.5 (22.5)	61.4 (22.3)
Median (min, max)	67.0 (9, 100)	65.0 (0, 100)	66.5 (0, 100)
PhGA-PsA			
Mean (SD)	57.7 (18.8)	59.3 (17.2)	58.7 (17.7)
Median (min, max)	59.0 (4, 100)	60.0 (10, 92)	60.0 (4, 100)

Table 7-5: PsA and PSO history and other Baseline disease characteristics (RS)

Variable Statistic	Placebo N=133	BKZ 160mg Q4W N=267	All study participants N=400
PtAAP			
Mean (SD)	61.7 (24.6)	58.3 (24.2)	59.5 (24.3)
Median (min, max)	66.0 (1, 100)	66.0 (0, 100)	66.0 (0, 100)
HAQ-DI			
Mean (SD)	1.0385 (0.6873)	0.9713 (0.5875)	0.9936 (0.6224)
Median (min, max)	1.0000 (0, 2.750)	1.0000 (0, 2.375)	1.0000 (0, 2.750)
Anti-CCP antibodies, n (%)			
Positive	1 (0.8)	0	1 (0.3)
Negative	131 (98.5)	267 (100)	398 (99.5)
Missing	1 (0.8)	0	1 (0.3)
Nail PSO, n (%)			
Yes	83 (62.4)	159 (59.6)	242 (60.5)
No	49 (36.8)	108 (40.4)	157 (39.3)
Missing	1 (0.8)	0	1 (0.3)
Dactylitis, n (%)			
Yes	14 (10.5)	34 (12.7)	48 (12.0)
No	118 (88.7)	233 (87.3)	351 (87.8)
Missing	1 (0.8)	0	1 (0.3)
Enthesitis (SPARCC), n (%)			
Yes	51 (38.3)	122 (45.7)	173 (43.3)
No	81 (60.9)	145 (54.3)	226 (56.5)
Missing	1 (0.8)	0	1 (0.3)
Enthesitis (LEI), n (%)			
Yes	36 (27.1)	106 (39.7)	142 (35.5)
No	96 (72.2)	161 (60.3)	257 (64.3)
Missing	1 (0.8)	0	1 (0.3)
NSAID therapy at Baseline, n (%)			
Yes	80 (60.2)	143 (53.6)	223 (55.8)
No	53 (39.8)	124 (46.4)	177 (44.3)

Table 7-5: PsA and PSO history and other Baseline disease characteristics (RS)

Variable Statistic	Placebo N=133	BKZ 160mg Q4W N=267	All study participants N=400
Prior cDMARDs, n (%)			
0	50 (37.6)	98 (36.7)	148 (37.0)
1	68 (51.1)	150 (56.2)	218 (54.5)
≥2	15 (11.3)	19 (7.1)	34 (8.5)
cDMARDs at Baseline, n (%)			
Yes	63 (47.4)	139 (52.1)	202 (50.5)
No	70 (52.6)	128 (47.9)	198 (49.5)
Methotrexate at Baseline, n (%)			
Yes	51 (38.3)	119 (44.6)	170 (42.5)
No	82 (61.7)	148 (55.4)	230 (57.5)
Oral corticosteroids at Baseline, n (%)			
Yes	21 (15.8)	38 (14.2)	59 (14.8)
No	112 (84.2)	229 (85.8)	341 (85.3)
HLA-B27, n (%)			
Positive	21 (15.8)	55 (20.6)	76 (19.0)
Negative	106 (79.7)	206 (77.2)	312 (78.0)
Missing	6 (4.5)	6 (2.2)	12 (3.0)

- 이중맹검 치료기간에서 치료 순응도는 치료군간에 유사하였으며 75% 이상의 순응도를 보인 대상자가 약 98.5%로 매우 높았다.

※ 일본인 대상자 분석

- 전체 연구 참가자 중 비메키주맙 투여군 8명, 위약군 4명으로 총 12명(약 3%)이 일본인이었으며 일본인 집단의 평균 나이는 60.42세로 전체 집단(50.52세)보다 많았다
- 일본인 대상자의 평균 체중은 64.88kg으로 전체 집단 85.99kg 대비 낮았으며 일본인 대상자의 100%는 체중 100kg 이하였다(전체 집단 79.3%)
- 일본인 대상자의 BMI는 25.91kg/m^2로 전체집단의 29.76kg/m^2에 비해 낮았다.
- 일본인 집단의 평균 TJC는 15.51으로 전체 모집단(18.69)보다 낮았으나 일본인 비메키주맙군의 TJC는 12.51으로 위약군(21.52)보다 낮았고, HAQ-DI 평균은 0.5729로 전체집단(0.9941)보다 낮으며 일본인 집단 내에서 비메키주맙 투여군에서 0.2500으로 위약군 1.2188에 비해 많이 낮았다.

- **유효성 결과**: 비메키주맙 160mg Q4W 투여는 일차 평가변수인 16주 시점에 ACR50 반응률 및 통계적 계층구조에 따라 순위가 매겨진 이차 평가변수에서 위약과 비교하여 통계적이고 임상적으로 유의한 개선을 보였다.

Table 8-1: Overview of the sequential testing procedure of the primary analyses of the primary and secondary efficacy variables (RS)

Ordered sequential procedure Efficacy endpoint	Time point	Point estimate	95% CI	p-value	Statistically significant? [a]	Endpoint type
Primary endpoint						
#1: ACR50	Week 16	11.139	5.402, 22.969	<0.001	Yes	Binary
Secondary endpoints						
#2: HAQ-DI Change from Baseline	Week 16	-0.326	-0.420, -0.233	<0.001	Yes	Continuous
#3: PASI90 [b]	Week 16	30.237	12.365, 73.940	<0.001	Yes	Binary
#4: SF-36 PCS Change from Baseline	Week 16	6.037	4.386, 7.688	<0.001	Yes	Continuous
#5: MDA Response	Week 16	13.089	6.119, 27.999	<0.001	Yes	Binary

① **1차 평가변수**: 16주 시점의 ACR50 반응률은 비메키주맙 160mg Q4W 투여군에서 43.4%로 위약군(6.8%) 대비 통계적 및 임상적으로 유의하게 높았다.

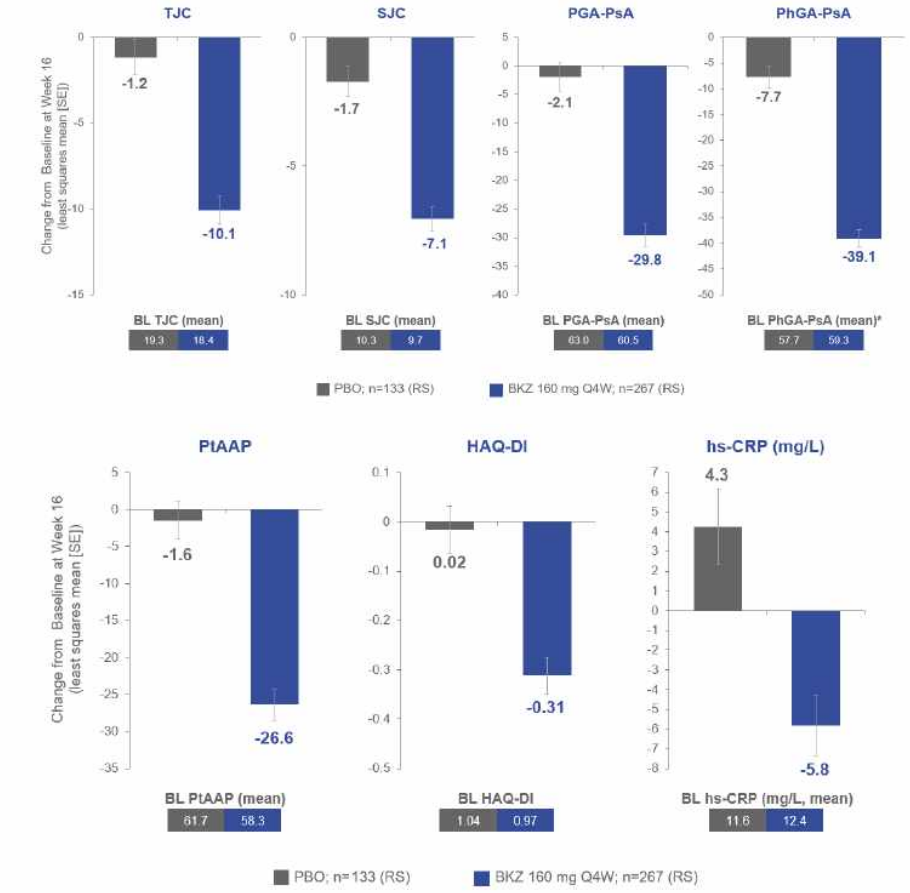
Table 8-2: ACR50 responder rate at Week 16 including logistic regression (RS [NRI])

Variable	Placebo N=133	BKZ 160mg Q4W N=267
Responders, n (%)	9 (6.8)	116 (43.4)
Adjusted responder rate (%) [a]	4.3	33.3
95% CI	2.0, 8.9	24.8, 43.1
Difference versus placebo	-	29.028
95% CI for difference	-	21.874, 36.183
Odds ratio versus placebo [b]	-	11.139
95% CI for responder rate	-	5.402, 22.969
p-value	-	<0.001

- 1차 유효성 분석 시 위약군의 결측치는 '반응자'로 비메키주맙 투여군의 결측치는 '비반응자'로 처리하는 최악의 시나리오 방법을 포함한 모든 지지적 분석(수정된 복합 추정량 접근법, 가설적 추정량 접근법, 티핑 포인트 분석, 치료정책전략, 관찰된 사례 분석))에서 비메키주맙 투여군에서 위약군 대비 높은 유효성이 일관되게 확인되었다.
- 16주차에 1차 평가변수인 ACR50 반응을 구성하는 개별 ACR 요소들(압통 관절 수(TJC), 부종 관절 수(SJC), 건선 관절염 의사 전반적 평가(PGA-PsA), 환자 전반적 평가(PtAAP), HAQ-DI, 그리고 고감도 C-반응성 단백질(hs-CRP)에 대한 지지적 분석을 수행한 결과, 1차 분석과 일관되게 비메키주맙 투여군에서 모든

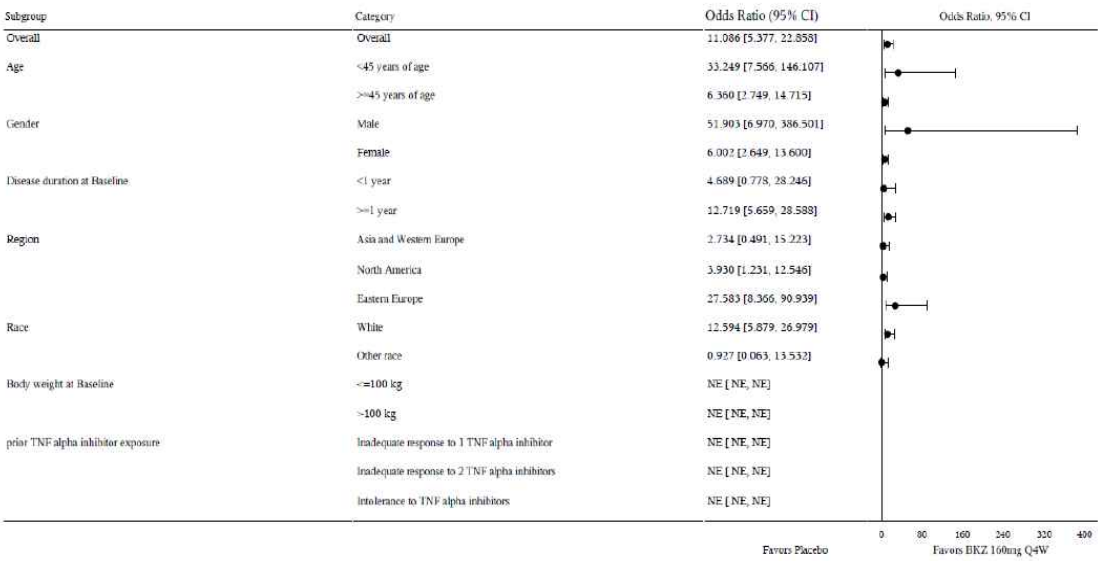
구성요소에 대해 위약군 대비 일관되게 더 큰 평균 감소를 보였다. .

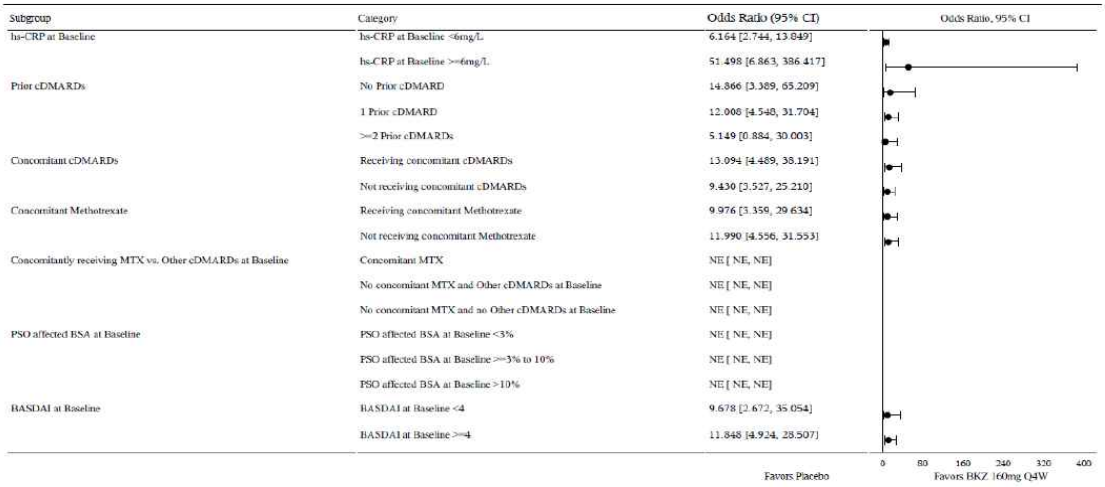
Figure 8-2: Change from Baseline in individual ACR components at Week 16 (RS [MI])



- 제16주 시점에 모든 하위군에서 위약 대비 비메키주맙 160mg Q4W 투여군에서 임상적으로 유의미한 개선이 확인되었다.

Figure 8-10: Forest plot of odds ratio of ACR50 response at Week 16 by subgroups (Overall; RS [NRI])





② 이차 평가변수 - 통계적 계층구조에 따라 순위가 매겨진 이차 평가변수

- 16주 베이스라인 대비 HAQ-DI 변화량

· 비메키주맙 160mg Q4W 투여군은 16주에 베이스라인 대비 HAQ-DI이 -0.3751 감소하여 통계적으로 유의미하게 위약군(-0.0701 감소)보다 더 큰 개선을 보였다.

· 참조 기반 MI(Reference-based MI) 및 MI(Multiple Imputation) 방법을 사용했을 때도 유사한 개선 경향이 관찰되었다.

Table 8-4: HAQ-DI change from Baseline at Week 16 Including ANCOVA (RS [Reference-Based MI])

Variable	Placebo N=133	BKZ 160mg Q4W N=267
n	133	267
Mean (SE)	-0.0701 (0.0432)	-0.3751 (0.0286)
Median (min, max)	0 (-1.520, 1.525)	-0.2521 (-2.250, 0.750)
LS mean (SE)[a]	0.017 (0.050)	-0.310 (0.038)
Difference versus placebo	-	-0.326
95% CI for difference	-	-0.420, -0.233
p-value	-	<0.001

Table 8-5: HAQ-DI change from Baseline at Week 16 including ANCOVA (RS [MI])

Variable	Placebo N=133	BKZ 160mg Q4W N=267
n	133	267
Baseline mean (SE)	1.0385 (0.0596)	0.9719 (0.0360)
Week 16, change from Baseline		
Mean (SE)	-0.0696 (0.0412)	-0.3765 (0.0285)
Median (min, max)	0 (-1.501, 1.522)	-0.2549 (-2.250, 0.750)
LS mean (SE)[a]	0.017 (0.047)	-0.311 (0.037)
Difference versus placebo	-	-0.328
95% CI for difference	-	-0.419, -0.238
Nominal p-value	-	<0.001

· 제16주 시점에 모든 하위군에서 위약 대비 비메키주맙 160mg Q4W 투여군에서 HAQ-DI 반응에서 임상적으로 유의미한 개선이 확인되었다.

- 베이스라인에서 BSA 3% 이상 판상건선을 동반한 대상자에서 PASI90 반응률

· 베이스라인에서 BSA 3% 이상 침범한 판상건선을 동반한 대상자에서의 16주차의 PASI90 반응률은 위약군은 5.3%이었다. .

Table 8-6: PASI90 responder rate at Week 16 including logistic regression (RS [NRI] [study participants with PSO involving at least 3% BSA at Baseline])

Variable	Placebo N=88	BKZ 160mg Q4W N=176
Responders, n (%)	6 (6.8)	121 (68.8)
Adjusted responder rate (%) [a]	5.3	62.9
95% CI	2.1, 12.8	49.5, 74.6
Difference versus placebo	-	57.596
95% CI for difference	-	47.567, 67.626
Odds ratio versus placebo [b]	-	30.237
95% CI for odds ratio	-	12.365, 73.940
p-value	-	<0.001

· 제16주 시점에 모든 하위군에서 위약 대비 비메키주맙 160mg Q4W 투여군에서 PASI90 반응률에서 임상적으로 유의미한 개선이 확인되었다.

- 16주 베이스라인 대비 SF-36 PCS 변화량

· 비메키주맙 160mg Q4W 투여군은 16주차에 SF-36 PCS 검수가 베이스라인 대비 7.258 증가하여 1.413 증가한 위약군 대비 통계적 및 임상적으로 유의미하게 더 큰 개선을 보였으며, 참조기반 MI 및 MI방법을 사용했을 때도 유사한 개선 경향이 관찰되었다.

Table 8-7: SF-36 PCS change from Baseline at Week 16 Including ANCOVA (RS [reference-based MI])

Variable	Placebo N=133	BKZ 160mg Q4W N=267
n	133	267
Mean (SE)	1.413 (0.714)	7.258 (0.531)
Median (min, max)	1.226 (-25.53, 33.43)	6.830 (-13.13, 36.15)
LS mean (SE) [a]	0.134 (0.876)	6.171 (0.675)
Difference versus placebo	-	6.037
95% CI for difference	-	4.386, 7.688
p-value	-	<0.001

Table 8-8: SF-36 PCS change from Baseline at Week 16 Including ANCOVA (RS [MI])

Variable	Placebo N=133	BKZ 160mg Q4W N=267
n	133	267
Baseline mean (SE)	35.920 (0.884)	36.423 (0.548)
Week 16, change from Baseline		
Mean (SE)	1.422 (0.690)	7.325 (0.531)
Median (min, max)	1.213 (-25.47, 33.43)	6.900 (-13.03, 36.15)
LS mean (SE) [a]	0.186 (0.839)	6.282 (0.668)
Difference versus placebo	-	6.096
95% CI for difference	-	4.475, 7.718
Nominal p-value	-	<0.001

- 16주 최소 질병 활성도(MDA) 반응률

· 16주차의 MDA 반응률은 위약군은 6.0%인데 반해 비메키주맙 160mg Q4W 투여군은 44.2%로 통계적 및 임상적으로 유의미한 개선을 보였다.

Table 8-9: MDA responder rate at Week 16 including logistic regression (RS [NRI])

Variable	Placebo N=133	BKZ 160mg Q4W N=267
n (%)	8 (6.0)	118 (44.2)
Adjusted responder rate (%) [a]	4.6	38.8
95% CI	2.1, 9.7	29.6, 48.8
Difference versus placebo	-	34.172
95% CI for difference	-	26.129, 42.214
Odds ratio versus placebo [b]	-	13.089
95% CI for odds ratio	-	6.119, 27.999
p-value	-	<0.001

③ 이차 평가변수 - 통계적 계층검정에 포함되지 않는 이차 평가변수

- 통계적 계층 검정에 포함되지 않은 이차 평가변수 전반에서 비메키주맙 160mg Q4W 투여 시 위약군 대비 유의미한 개선을 보였다.
- 16주차의 비메키주맙 160mg Q4W 투여군에서 ACR20 반응률은 67.0%로 위약군(15.8%) 대비 임상적으로 유의하게 높았으며 ACR70 반응률은 26.6%로 위약군(0.8%) 대비 임상적으로 유의하게 높았다.

Table 8-10: ACR20 responder rate at Week 16 including logistic regression (RS [NRI])

Variable	Placebo N=133	BKZ 160mg Q4W N=267
n (%)	21 (15.8)	179 (67.0)
Adjusted responder rate (%) [a]	14.4	67.2
95% CI	8.8, 22.8	57.9, 75.3
Difference versus placebo	-	52.770
95% CI for difference	-	43.639, 61.902
Odds ratio versus placebo [b]	-	12.151
95% CI for odds ratio	-	7.010, 21.061
Nominal p-value	-	<0.001

Table 8-11: ACR70 responder rate at Week 16 including logistic regression (RS [NRI])

Variable	Placebo N=133	BKZ 160mg Q4W N=267
n (%)	1 (0.8)	71 (26.6)
Adjusted responder rate (%) [a]	0.4	17.6
95% CI	0.1, 3.1	11.1, 26.9
Difference versus placebo	-	17.195
95% CI for difference	-	12.166, 22.224
Odds ratio versus placebo [b]	-	50.640
95% CI for odds ratio	-	6.932, 369.958
Nominal p-value	-	<0.001

- 베이스라인에서 IGA 점수가 2점 이상이고 최소 3% BSA 침범이 있는 판상건선을 동반한 대상자에서 IGA 반응률(IGA 점수가 0 또는 1이고, 베이스라인 대비 최소 2점 이상 감소한 경우)은 4주차에 위약군에서 1.2%, 비메키주맙 160mg Q4W 군에서 30.7%였고, 16주차에 위약군에서 3.7%, 비메키주맙 투여군에서 60.7%로 임상적으로 유의하게 높았다.

Table 8-12: IGA 0/1 responder rate at Week 4 and Week 16 including logistic regression (RS [NRI] [study participants with psoriatic skin lesions at Baseline [IGA score ≥2] and PSO involving at least 3% BSA at Baseline])

Variable	Placebo N=82	BKZ 160mg Q4W N=163
In study participants with psoriatic skin lesions at Baseline (IGA score ≥2) and PSO involving at least 3% BSA at Baseline		
Week 4		
n (%)	1 (1.2)	50 (30.7)
Adjusted responder rate (%) [a]	1.0	26.7
95% CI	0.1, 7.4	16.1, 40.9
Difference versus placebo	-	25.693
95% CI for difference	-	16.458, 34.927
Odds ratio versus placebo [b]	-	35.212
95% CI for odds ratio	-	4.756, 260.713
Nominal p-value	-	<0.001
Week 16		
n (%)	3 (3.7)	99 (60.7)
Adjusted responder rate (%) [a]	3.9	62.1
95% CI	1.2, 12.0	48.3, 74.2
Difference versus placebo	-	58.236
95% CI for difference	-	46.680, 69.792
Odds ratio versus placebo [b]	-	40.851
95% CI for odds ratio	-	12.311, 135.555
Nominal p-value	-	<0.001

Table 8-12: IGA 0/1 responder rate at Week 4 and Week 16 including logistic regression (RS [NRI] [study participants with psoriatic skin lesions at Baseline [IGA score ≥2] and PSO involving at least 3% BSA at Baseline])

Variable	Placebo N=82	BKZ 160mg Q4W N=163
Sensitivity analysis in study participants with missing IGA when BSA<3% imputed as responders [c]		
Week 4		
n (%)	2 (2.4)	73 (44.8)
Adjusted responder rate (%) [a]	1.7	35.4
95% CI	0.4, 7.1	23.3, 49.7
Difference versus placebo	-	33.730
95% CI for difference	-	24.385, 43.075
Odds ratio versus placebo [b]	-	32.009
95% CI for difference	-	7.587, 135.039
Nominal p-value	-	<0.001
Week 16		
n (%)	6 (7.3)	130 (79.8)
Adjusted responder rate (%) [a]	7.2	79.7
95% CI	2.9, 16.6	67.6, 88.1
Difference versus placebo	-	72.581
95% CI for difference	-	62.914, 82.249
Odds ratio versus placebo [b]	-	51.039
95% CI for odds ratio	-	20.217, 128.847
Nominal p-value	-	<0.001

- 16주차에 베이스라인 대비 PtAAP 변화량은 위약군에서 -4.5인데 반해 비메키주맙 투여군에서 -27.7으로 비메키주맙 투여에서 유의미하게 컸다
- 16주차에 베이스라인 대비 PsAID-12 점수는 위약군에서 -0.32, 비메키주맙 160mg Q4W 군에서 -2.24으로 비메키주맙 투여군에서 더 컸다.

Table 8-13: PtAAP change from Baseline at Week 16 Including ANCOVA (RS [MI])

Variable	Placebo N=133	BKZ 160mg Q4W N=267
n	133	267
Baseline mean (SE)	61.7 (2.1)	58.3 (1.5)
Week 16, change from Baseline		
Mean (SE)	-4.5 (2.1)	-27.7 (1.7)
Median (min, max)	-1.3 (-80, 71)	-23.2 (-97, 44)
LS mean (SE) [a]	-1.613 (2.559)	-26.567 (2.050)
Difference versus placebo	-	-24.954
95% CI for difference	-	-29.915, -19.993
Nominal p-value	-	<0.001

Table 8-14: PsAID-12 total score change from Baseline at Week 16 Including ANCOVA (RS [Reference-Based MI])

Variable	Placebo N=133	BKZ 160mg Q4W N=267
n	133	267
Mean (SE)	-0.32 (0.16)	-2.24 (0.13)
Median (min, max)	-0.50 (-4.8, 5.7)	-2.05 (-9.3, 4.7)
LS mean (SE) [a]	-0.005 (0.186)	-1.905 (0.147)
Difference vs placebo	-	-1.899
95% CI for difference	-	-2.257, -1.541
Nominal p-value	-	<0.001

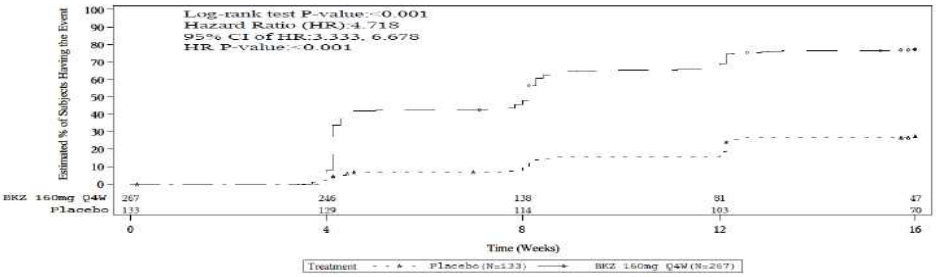
④ 기타 유효성 분석

- ACR 반응

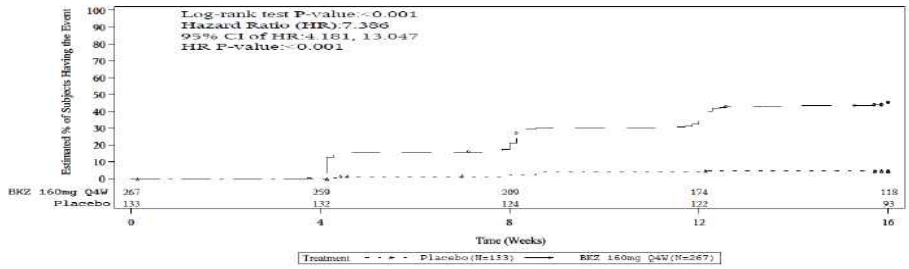
- ACR20, ACR50, ACR70 반응에 도달하는데 까지 걸리는 평균 시간은 비메키주맙 160mg Q4W 투여군에서 8.143주, 16.143주, 17.429주이었으나 위약군에서는 ACR20, ACR50과 ACR70 모두 연구기간 동안 도달하지 못하였다.
- 각 방문 시점 별 ACR20, ACR50, ACR70 반응률은 위약군 대비 비메키주맙 투여군에서 4주차부터 통계적으로 유의하게 높았다

Figure 8-3: Kaplan-Meier curves for time to ACR20, ACR50, and ACR70 response (RS [OC])

ACR20



ACR50



ACR70

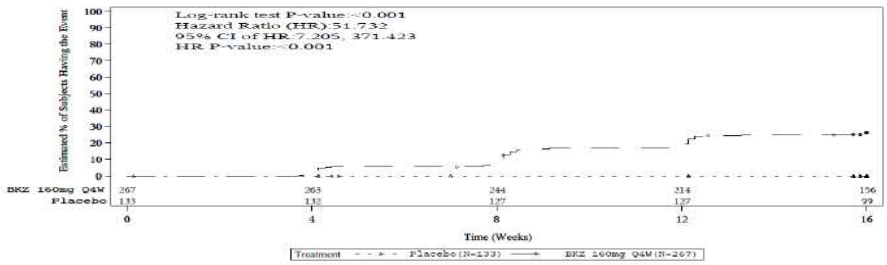


Figure 8-4: ACR20 response by visit (RS [NRI])

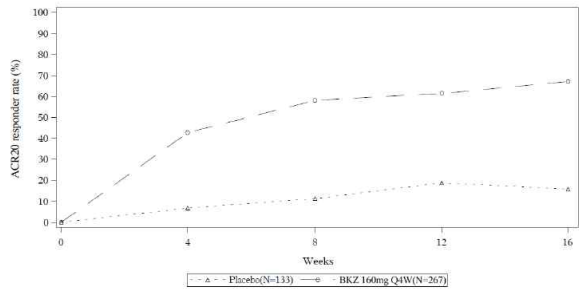


Figure 8-5: ACR50 response by visit (RS [NRI])

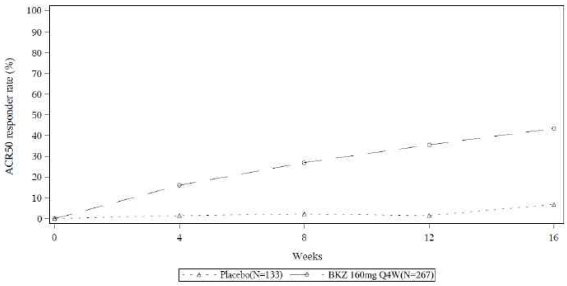
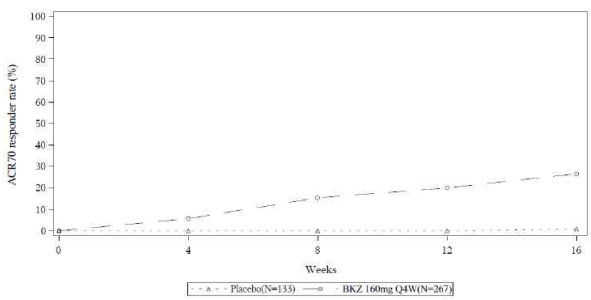


Figure 8-6: ACR70 response by visit (RS [NRI])



- 개별 ACR 구성 요소

· 비메키주맙은 위약 대비 SJC(부종 관절수), TJC(압통관절수), PtAAP, PhGA-PSA, PGA-PsA, HAQ-DI, hs-CRP 모든

개별 구성 요소에서 비메키주맙이 위약군 대비 일관대게 큰 개선을 보였다(p<0.001)

- 베이스라인 BSA ≥3% 대상자에서 판상건선건선 부위 및 심각도 개선

· 비메키주맙은 위약 대비 4주차부터 더 높은 PASI75 반응률을 보였으며, 16주차에 위약군 10.2%인데 반해 비메키주맙투여군은 82.4%로 현저히 높은 개선을 보였다. PASI90 반응률은 4주차에 위약군 0%, 비메키주맙 투여군 26.7%로 비메키주맙 투여군에서 위약군 대비 임상적으로 유의미하게 높은 개선을 보였으며 16주차에 위약군 6.8%에 비해 비메키주맙 투여군에서 68.8%의 반응률을 보였다.

Table 8-19: PASI75 response by visit (RS [NRI] [study participants with PSO involving at least 3% BSA at Baseline])

Visit	Placebo N=88 n (%)	BKZ 160mg Q4W N=176 n (%)
Week 4	2 (2.3)	90 (51.1)
Week 8	2 (2.3)	124 (70.5)
Week 12	3 (3.4)	135 (76.7)
Week 16	9 (10.2)	145 (82.4)

Table 8-20: PASI90 response by visit (RS [NRI] [study participants with PSO involving at least 3% BSA at Baseline])

Visit	Placebo N=88 n (%)	BKZ 160mg Q4W N=176 n (%)
Week 4	0	47 (26.7)
Week 8	2 (2.3)	87 (49.4)
Week 12	2 (2.3)	105 (59.7)
Week 16	6 (6.8)	121 (68.8)

· 비메키주맙은 위약 대비 4주차부터 더 높은 PASI100 반응률을 보였으며, 16주차까지 개선이 계속되었으며 비메키주맙은 위약 대비 PASI 점수에서 4주차부터 16주차까지 일관되게 더 큰 평균 감소를 보였다.

Table 8-21: PASI100 response by visit (RS [NRI] [study participants with PSO involving at least 3% BSA at Baseline])

Visit	Placebo N=88 n (%)	BKZ 160mg Q4W N=176 n (%)
Week 4	0	27 (15.3)
Week 8	1 (1.1)	57 (32.4)
Week 12	2 (2.3)	81 (46.0)
Week 16	4 (4.5)	103 (58.5)

Table 8-22: Mean (SE) changes from Baseline in PASI score (RS [MI] [study participants with PSO involving at least 3% BSA at Baseline])

Visit Statistic	Placebo N=88	BKZ 160mg Q4W N=176
Day 1 (Baseline), n [a]	88	176
Mean (SE)	8.46 (0.70)	10.15 (0.68)
Week 4, n	88	176
CFB, Mean (SE)	0.17 (0.35)	-6.96 (0.53)
Week 8, n	88	176
CFB, Mean (SE)	0.31 (0.38)	-8.29 (0.62)
Week 12, n	88	176
CFB, Mean (SE)	0.71 (0.49)	-8.76 (0.63)
Week 16, n	88	176
CFB, Mean (SE)	0.35 (0.46)	-9.15 (0.66)

- IGA 반응

· 비메키주맙은 위약 대비 4주차부터 수치적으로 더 높은 IGA 반응률(위약군 1.2%, 비메키주맙 투여군 30.7%)을 보였으며, 16주차까지 반응률이 증가하여 각 시점에서 위약 대비 비메키주맙 투여군에서 더 높았다.

Table 8-23: IGA 0/1 response by visit (RS [NRI]) [study participants with psoriatic skin lesions at Baseline (IGA score ≥2) and PSO involving at least 3% BSA at Baseline])

Visit	Placebo N=82 n (%)	BKZ 160mg Q4W N=163 n (%)
Week 4	1 (1.2)	50 (30.7)
Week 8	1 (1.2)	67 (41.1)
Week 12	2 (2.4)	80 (49.1)
Week 16	3 (3.7)	99 (60.7)

- ACR과 PASI 복합 변수

· 베이스라인에서 3% 이상의 BSA를 침범한 판상건선을 동반한 대상자에서 4주차부터 ACR50 반응을 보이며 PASI90 반응을 보이는 비율이 위약군(0%) 대비 비메키주맙 투여군(9.1%)에서 높았으며 16주차에서 비메키주맙은 위약 대비 임상적으로 의미있는 차이가 확인되었다(P<0.001).

· 베이스라인에서 3% 이상의 BSA를 침범한 판상건선을 동반한 대상자에서 4주차부터 ACR50 반응을 보이며 PASI100 반응을 보이는 비율이 위약군(0%) 대비 비메키주맙 투여군(4.5%)에서 높았으며 16주차에서 비메키주맙은 위약 대비 임상적으로 의미있는 차이가 확인되었다(P<0.001).

Table 8-24: Composite ACR50 and PASI90 response by visit (RS [NRI] [study participants with PSO involving at least 3% BSA at Baseline])

Visit	Placebo N=88 n (%)	BKZ 160mg Q4W N=176 n (%)
Week 4	0	16 (9.1)
Week 8	0	27 (15.3)
Week 12	0	55 (31.3)
Week 16	2 (2.3)	67 (38.1)

Table 8-25: Composite ACR50 and PASI100 response by visit (RS [NRI] [study participants with PSO involving at least 3% BSA at Baseline])

Visit	Placebo N=88 n (%)	BKZ 160mg Q4W N=176 n (%)
Week 4	0	8 (4.5)
Week 8	0	18 (10.2)
Week 12	0	43 (24.4)
Week 16	1 (1.1)	59 (33.5)

- PsARC 반응

· 비메키주맙 160mg Q4W 그룹은 위약 그룹 대비 4주차부터 더 높은 PsARC 반응률(61.8% vs 24.1%)을 보였으며, 4주차부터 16주차까지 위약 대비 비메키주맙에서 임상적으로 의미있는 차이가 확인되었다(명목적 $p<0.001$)

Table 8-26: PsARC response by visit (RS [NRI])

Visit	Placebo N=133 n (%)	BKZ 160mg Q4W N=267 n (%)
Week 4	32 (24.1)	165 (61.8)
Week 8	39 (29.3)	195 (73.0)
Week 12	41 (30.8)	200 (74.9)
Week 16	41 (30.8)	228 (85.4)

- PASDAS

· 4주차부터 비메키주맙 160mg Q4W 투여군은 낮은 질병 활동성(LDA) 및 REM을 위한 PASDAS 비율이 위약군에서 각각 7.5% 및 0%인데 반해 20.2% 및 4.1%로 임상적으로 유의미하게 높았다. 또한 16주차까지 증가하여 모든 시점에서 위약군 대비 비메키주맙 투여군에서 더 높았다.

· 4주차부터 16주까지 비메키주맙 투여군에서 위약군 대비 PASDAS 평균 점수가 베이스라인 대비 더 크게 감소하였다.

Table 8-27: PASDAS score categories by visit (RS [worst-category imputation])

	Placebo N=133 n (%)				BKZ 160mg Q4W N=267 n (%)			
Visit	REM	LDA	MDA	HDA	REM	LDA	MDA	HDA
Day 1 (Baseline)	0	3 (2.3)	43 (32.3)	86 (64.7)	0	3 (1.1)	95 (35.6)	169 (63.3)
Week 4	0	10 (7.5)	49 (36.8)	74 (55.6)	11 (4.1)	54 (20.2)	138 (51.7)	64 (24.0)
Week 12	1 (0.8)	9 (6.8)	53 (39.8)	70 (52.6)	36 (13.5)	71 (26.6)	108 (40.4)	52 (19.5)
Week 16	2 (1.5)	12 (9.0)	48 (36.1)	71 (53.4)	51 (19.1)	75 (28.1)	99 (37.1)	42 (15.7)

Table 8-28: Mean (SE) changes from Baseline in PASDAS score (RS [MI])

Visit Statistic	Placebo N=133	BKZ 160mg Q4W N=267
Day 1 (Baseline), n [a]	133	267
Mean (SE)	5.79 (0.09)	5.80 (0.07)
Week 4, n	133	267
CFB, Mean (SE)	-0.24 (0.09)	-1.35 (0.08)
Week 12, n	133	267
CFB, Mean (SE)	-0.15 (0.09)	-2.01 (0.10)
Week 16, n	133	267
CFB, Mean (SE)	-0.18 (0.11)	-2.20 (0.10)

- MDA 반응 (최소 질병 활동)

· 비메키주맙은 위약 대비 4주차부터 더 높은 MDA 반응률을 보였으며(17.2% vs 4.5%), 16주차까지 비메키주맙에서의 반응은 지속적으로 증가하였다.

- VLDA 반응 (매우 낮은 질병 활동)

· 비메키주맙은 위약 대비 12주 및 16주에 VLDA 응답자 비율에서 임상적으로 유의미하게 높았다.

Table 8-29: MDA response by visit (Overall; RS [NRI])

Visit	Placebo N=133 n (%)	BKZ 160mg Q4W N=267 n (%)
Week 4	6 (4.5)	46 (17.2)
Week 8	8 (6.0)	79 (29.6)
Week 12	5 (3.8)	95 (35.6)
Week 16	8 (6.0)	118 (44.2)

Table 8-30: VLDA response by visit (Overall; RS [NRI])

Visit	Placebo N=133 n (%)	BKZ 160mg Q4W N=267 n (%)
Week 4	0	5 (1.9)
Week 8	0	10 (3.7)
Week 12	2 (1.5)	25 (9.4)
Week 16	3 (2.3)	36 (13.5)

- DAPSA

· 4주차부터 비메키주맙 160mg Q4W 투여군에서 낮은 질병 활성도(LDA) 및 REM 반응에 대한 DAPSA 비율은 18.7% 1.1%로 위약군(5.3% 및 0%) 보다 높았으며 16주차까지 증가하여 각 지점에서 위약군 대비 임상적으로 유의미하게 높은 DAPSA 비율을 보였다.

· 비메키주맙 160mg Q4W 그룹은 위약 그룹 대비 4주차부터 16주차까지 DAPSA 점수에서 일관되게 더 큰 평균 감소를 보였다.

Table 8-31: DAPSA state by visit (Overall; RS [worst-category imputation])

Visit	Placebo N=133 n (%)				BKZ 160mg Q4W N=267 n (%)			
	REM	LDA	MDA	HDA	REM	LDA	MDA	HDA
Day 1 (Baseline)	0	5 (3.8)	16 (12.0)	112 (84.2)	0	1 (0.4)	52 (19.5)	214 (80.1)
Week 4	0	7 (5.3)	25 (18.8)	101 (75.9)	3 (1.1)	50 (18.7)	91 (34.1)	123 (46.1)
Week 8	0	10 (7.5)	28 (21.1)	95 (71.4)	11 (4.1)	76 (28.5)	85 (31.8)	95 (35.6)
Week 12	1 (0.8)	10 (7.5)	21 (15.8)	101 (75.9)	16 (6.0)	82 (30.7)	89 (33.3)	80 (30.0)
Week 16	1 (0.8)	11 (8.3)	25 (18.8)	96 (72.2)	24 (9.0)	100 (37.5)	73 (27.3)	70 (26.2)

Table 8-32: Mean (SE) changes from Baseline in DAPSA score (Overall; RS[MI])

Visit Statistic	Placebo N=133	BKZ 160mg Q4W N=267
Day 1 (Baseline), n	133	267
Mean (SE)	53.28 (2.90)	52.21 (1.83)
Week 4, n	133	267
CFB, Mean (SE)	-2.70 (2.54)	-21.82 (1.47)
Week 8, n	133	267
CFB, Mean (SE)	-6.68 (2.04)	-25.67 (1.58)
Week 12, n	133	267
CFB, Mean (SE)	-5.02 (2.48)	-28.16 (1.69)
Week 16, n	133	267
CFB, Mean (SE)	-1.64 (3.09)	-30.60 (1.70)

- DAS28(CRP)

· 비메키주맙 160mg Q4W 그룹은 위약 그룹 대비 4주차부터 16주차까지 DAS28(CRP) 점수에서 일관되게 더 큰 평균 감소를 보였다.

Table 8-33: Mean (SE) changes from Baseline in DAS28 (CRP) score (Overall; RS [MI])

Visit Statistic	Placebo N=133	BKZ 160mg Q4W N=267
Day 1 (Baseline), n	133	267
Mean (SE)	4.136 (0.082)	4.020 (0.060)
Week 4, n	133	267
CFB, Mean (SE)	-0.241 (0.057)	-0.829 (0.052)
Week 8, n	133	267
CFB, Mean (SE)	-0.369 (0.067)	-1.071 (0.057)
Week 12, n	133	267
CFB, Mean (SE)	-0.347 (0.076)	-1.248 (0.061)
Week 16, n	133	267
CFB, Mean (SE)	-0.325 (0.081)	-1.366 (0.062)

- 골부염이 없는 대상자 비율 (LEI 및 SPARCC 지수 기반)

· 베이스라인에서 골부염이 있는 대상자에서 비메키주맙 투여 후 4주시점(위약 25.0%, 비메키주맙 36.8%)부터 16주까지 위약군 대비 LEI 기반 골부염이 없는 대상자 비율이 증가하였으며 각 지점에서 위약군 대비 수치적으로 더 높은 대상자 비율을 보였으며 16주차에는 임상적으로 유의미한 차이를 보였다.

· SPARCC 기준을 골부염이 없는 대상자 비율을 산정 시 비메키주맙은 위약 대비 4주차에 위약군에서 17.6%인데 반해 비메키주맙 투여군에서 32.8%로 더 높았으며 8주차부터는 임상적으로 의미있게 더 높았으며 16주차까지 지속적으로 더 높게 유지되었다.

- 손발가락염이 없는 대상자 비율

· 베이스라인에서 손발가락염이 있는 대상자에서 비메키주맙 투여군에서 4주차부터 위약군 대비 손발가락염이 없는 대상자 비율이 높았으며 16주차까지 손발가락염이 없는 대상자 비율은 증가하여 모든 시점에서 위약군 대비 높은 비율을 보였다.

- PROs

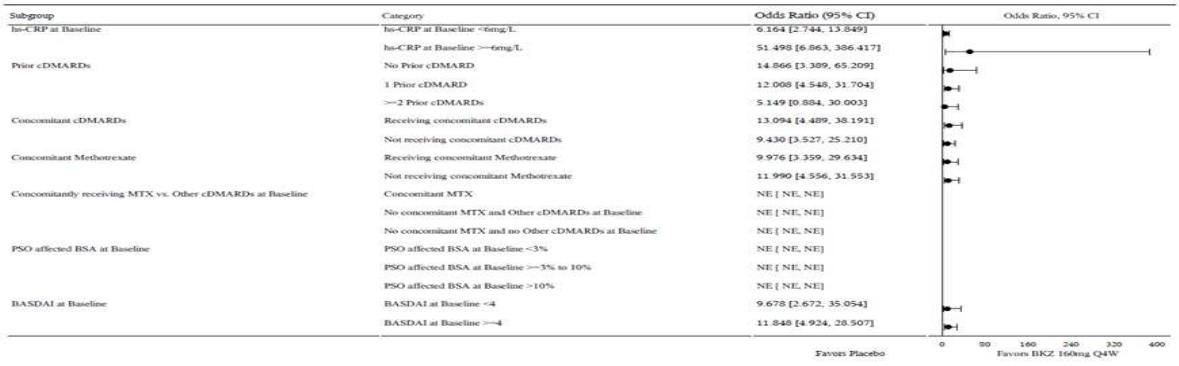
평가변수	위약 대비 비메키주맙 160mg Q4W 투여 주요 결과
HAQ-DI	4주차부터 반응률 높음 (43.3% va 20.9%), 16주차까지 증가
BASDAI	4주차부터 일관되게 더 크게 관찰되어(-1.68 vs -0.57) 16주차까지 지속되었다(-2.61 vs -0.73).
PsAID-12 반응	4주차부터 PASS 달성 높음 (67.8% vs 43.6%)
PsAID-12 점수	4주차에 비메키주맙 투여군은 평균 -1.44점, 위약군은 -0.12점이 감소했으며 16주차에는 비메키주맙 투여군은 평균 -2.24점, 위약군은 -0.32점 감소
PsAQoL	4주차에 비메키주맙군의 PsAQoL 평균 점수가 베이스라인 대비 -1.82점 감소한대 반해 위약군은 -0.24점 감소하였으며 16주차에는 비메키주맙 투여군은 -2.73점 감소하여 개선효과를 보였으나 위약군은 0.04로 악화되었음
FACIT-피로 반응	4주차부터 반응률 높음 (45.6% vs 33.1%)
FACIT-피로 점수	4주차부터 평균 증가 더 큼, 16주차까지 변화량 증가
SF-36 PCS	4주차(1.714 vs 4.594)부터 더 컸으며 16주차까지 개선되어 모든 시점에서 위약군보다 높음
EQ-5D-3L VAS 점수	4주차부터 평균 증가 더 큼 (8.2 vs -1.4), 16주차까지 지속됨(13.9 vs -1.0)
WPAI-SHP	12주 및 16주차에 모든 WPAI-SHP 지표의 베이스라인 대비 평균 백분율 변화가 위약군 대비 비메키주맙 투여군에서 더 큼
PhGA-Arthritis	베이스라인 대비 PhGA-관절염 점수의 평균 감소는 4주차부터 위약군 대비 비메키주맙 투여군에서 컸으며(-4.6 vs -25.7) 16주차까지 지속되었음(-8.1 vs -39.4)
PGA-Arthritis	베이스라인 대비 PGA-관절염 점수는 비메키주맙 투여군에서 위약군 대비 4주차부터 베이스라인 대비 더 큰 감소를 보였으며(-18.8 vs -2.2) 16주까지 증가되었다(-29.4 vs -3.1)

⑤ 하위집단 분석

- 16주차에 ACR50 반응, PASI90반응 HAQ-DI 반응에 대해 인구통계학적 및 질병 특성에 따른 하위군 분석 결과 대부분의 하위군에서 16주차에 ACR50, PASI90, HAQ-DI 반응은 전체 분석군에서의 결과와 일관되게 위약군 대비 비메키주맙 160mg Q4W 투여군에서 임상적으로 유의미하게 높은 개선을 보였다.
- ACR50 반응률의 경우 45세 미만(59.1%)이 45세 이상(35.1%) 보다 비메키주맙에 더 높은 반응을 보였으며 남성(46.2%)에서 여성(40.9%)보다 더 높은 반응을 보였다. 또한 동유럽 지역이 북미 및 아시아/서유럽 대비 높은 반응을 보였으며 2개 이상의 TNFa 억제제에 불응성을 보인 대상자에서 상대적으로 낮은 반응률(20.7%)을 보였다.

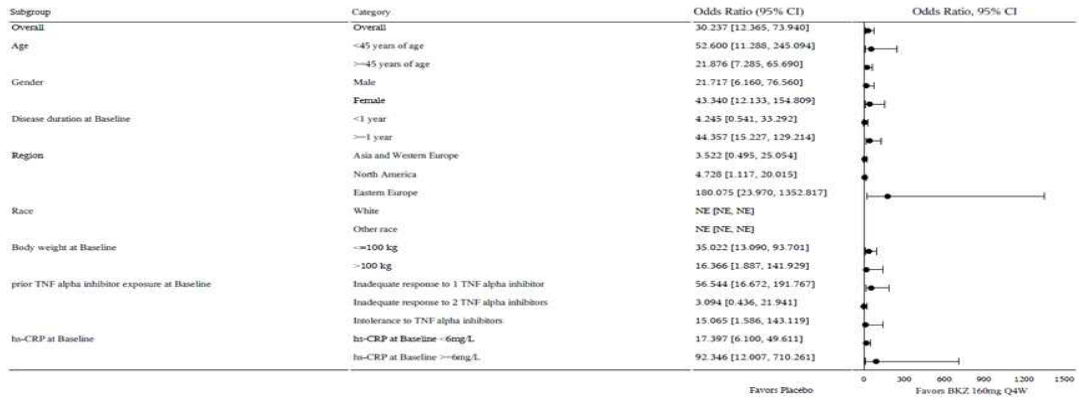
Figure 8-10: Forest plot of odds ratio of ACR50 response at Week 16 by subgroups (Overall; RS [NRI])

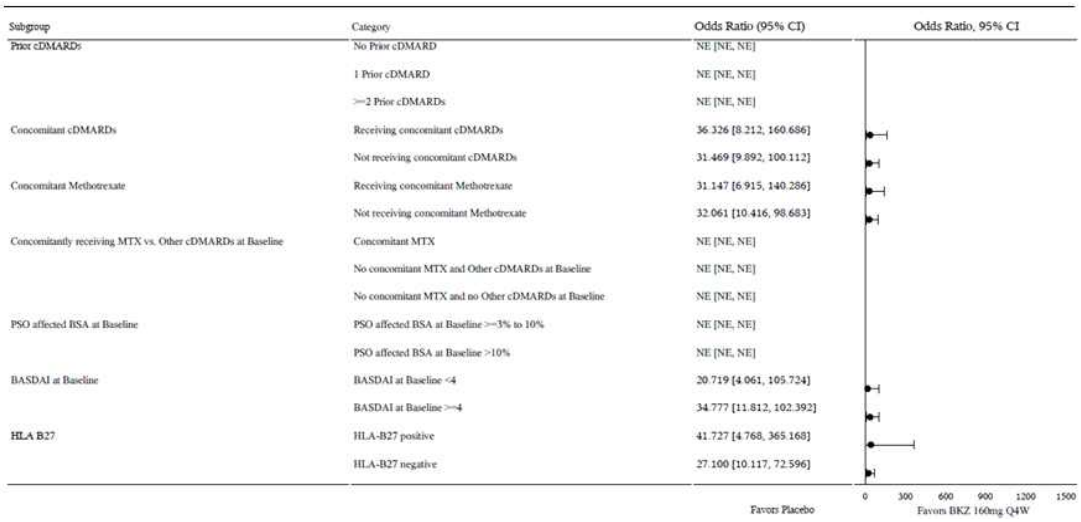




- PASI90 반응률의 경우 45세 미만(75.4%)이 45세 이상(64.9%)보다 높은 반응을 보였으며 체중 100kg 이하(72.1%)가 100kg 초과(55.6%)보다 높은 반응을 보였다.

Figure 8-11: Forest plot of odds ratio of PASI90 response at Week 16 by subgroups (Overall; RS [NRI] [study participants with PSO involving at least 3% BSA at Baseline])





- HAQ-DI 반응률의 경우 45세 미만(76.9%)이 45세 이상(45.8%)보다 높은 반응을 보였고 동반 MTX를 투여하지 않은 참여자(63.7%)가 MTX를 투여한 참여자(47.7%)보다 높은 반응을 보였다.
- 일본인 대상자(12명)에서의 유효성 결과는 전체 연구집단과 유사한 경향을 보였으며 특히 ACR20 반응률은 75.0%, MDA 반응률은 62.5%로 위약군(25.0%) 보다 훨씬 높았다.

- **약동학**
  - 비메키주맙 160mg Q4W 투여 시 기하평균 혈장 비메키주맙 농도는 시간이 지남에 따라 증가하여 16주차에 항정상태에 도달하였다.
  - 비메키주맙 160mg Q4W 투여군에서 혈장 최저 농도는 16주차에 [redacted]μg/mL이고 4주차와 16주차 사이

에 비메키주맙 농도는 1.50배 축적된 것으로 반복 투여 시 예상되는 농도 축적과 일치하였다.

• 일본인 집단에서 비메키주맙의 혈장 농도는 전체 집단과 유사하였다.

Table 9-1: BKZ plasma concentrations by visit for the BKZ 160mg Q4W group (PK-PPS)

Visit	Overall population N=266	Japan N=8
Week 12, n	251	8
GeoMean (GeoCV)	8.114 (72.2)	7.729 (60.9)
Geometric 95% CI	7.486, 8.794	4.834, 12.357
Week 16, n	247	8
Geomean (GeoCV)	8.284 (70.8)	8.223 (62.8)
Geometric 95% CI	7.648, 8.972	5.077, 13.319

※ ■■■■■■■ 민원인의 요청에 따라 해당 내용은 비공개 처리하였습니다.

- **면역원성**

• 베이스라인에서 비메키주맙 160mg Q4W 투여군의 4.5%가 ADAb 양성이었으며 16주차까지 37.5%가 1회 이상 ADAb 양성으로 나왔다. 치료 전 ADAb 음성에서 치료 중 ADAb 양성으로 전환된 비율은 33.3%였고 ADAb 역가는 일반적으로 낮았으며 시간이 지나도 역가가 증가하는 경향은 없었다.

• 비메키주맙 160mg Q4W 투여군의 13.9%는 16주차까지 중화항체 양성으로 ADAb 양성 대상자 중 37.0%가 중화항체 양성이었다.

• 일본인 대상자 중 비메키주맙 투여군은 8명이었으며 16주차까지 25.0%(2명)가 ADAb 양성이었다. 중화항체는 16주차까지 1명(12.5%)에서 양성이었다.

- **안전성 결과**

• **안전성 분석 대상**: 안전성 분석군(SS)

- 무작위 배정된 대상자 중 최소 1번 이상 투약받은 대상자(n=399)

• **약물의 노출도**

- 모든 치료군에서 약물 노출 중앙값은 112.0일이었으며, 2:1 무작위배정 방식에 따라 비메키주맙 160mg Q4W군의 총 약물 노출 기간 및 위험기간이 위약군 보다 높게 나타났다.

Table 11–1: IMP duration and participant-years of time at risk (SS)

	Placebo N=132	BKZ 160mg Q4W N=267
IMP duration (days), n	132	267
Mean (SD)	109.2 (14.6)	110.7 (8.7)
Median	112.0	112.0
Min, max	28, 121	55, 133
Total IMP duration (participant-years)	39.5	81.0
Total time at risk (participant-years)	42.5	87.1

• **이상사례(AE)**: 활성 건선성 관절염이 있는 성인에서 비메키주맙 600mg Q4W 투여는 높은 내약성을 보였으며, 안전성 프로파일은 판상건선의 안전성 프로파일과 일치하였다. 임상시험 중단을 초래한 TEAE, 중증 TEAE, 중대한 TEAE의 발생률은 낮았으며 대부분의 TEAE는 경미하거나 중등도 정도였으며 비메키주맙 노출기간의 증가에 따른 TEAE 위험의 증가는 확인되지 않았다.

① 전체 치료기간(16주)

- 비메키주맙 160mg Q4W 군에서의 TEAE 발생률은 40.4%로 위약군의 33.3%보다 높았으며 중대한

TEAE는 비메키주맙 투여군에서만 1.9%였으며 연구중단으로 이어진 TEAE도 위약군에서는 보고되지 않았고 비메키주맙 투여군에서는 0.7%(2명)에서 보고되었다. 전체 기간동안 사망은 보고되지 않았으며 약물관련 이상사례는 위약군에서 3.0%, 비메키주맙 투여군에서 13.1%였다.

Table 11–3: Overall summary of TEAEs (SS)

Category	Placebo N=132 n (%) [#]	BKZ 160mg Q4W N=267 n (%) [#]
Any TEAEs	44 (33.3) [64]	108 (40.4) [206]
Serious TEAEs	0	5 (1.9) [5]
TEAEs of safety topic of interest	2 (1.5) [2]	23 (8.6) [27]
TEAEs leading to study discontinuation	0	2 (0.7) [2]
TEAEs leading to permanent withdrawal of IMP	0	2 (0.7) [2]
Drug-related TEAEs	4 (3.0) [6]	35 (13.1) [53]
Severe TEAEs	0	5 (1.9) [6]
All deaths (AEs leading to death)	0	0
Deaths (TEAEs leading to death)	0	0
COVID-19-related TEAEs	6 (4.5) [6]	5 (1.9) [5]

- 가장 흔하게 보고된 TEAE는 감염 및 감염증 SOC로 비메키주맙 투여군에서 21.7%로 위약군 13.6% 보다 높은 발생률이 확인되었다. 가장 흔한 개별 TEAE는 구강 칸디다증, 비인두염, 상기도 감염으로 위약군 대비 비메키주맙 투여군에서 높게 보고되었으며 코로나바이러스 감염의 경우 비메키주맙 투여군에서 1.9%이데 반해 위약군에서 4.5%로 위약군에서 더 높았다.

Table 11–4: Incidence and incidence rate of TEAEs based on most common PTs reported by ≥2% of study participants in any group (SS)

MedDRA V19.0 SOC PT	Placebo N=132 100 participant-years=0.42 n (%) [#] Incidence (95% CI)	BKZ 160mg Q4W N=267 100 participant-years=0.87 n (%) [#] Incidence (95% CI)
Any TEAEs	44 (33.3) [64] 127.31 (92.50, 170.90)	108 (40.4) [206] 167.22 (137.17, 201.89)
Infections and infestations	18 (13.6) [19] 45.01 (26.68, 71.13)	58 (21.7) [71] 76.30 (57.94, 98.64)
Oral candidiasis	0	7 (2.6) [9] 8.17 (3.28, 16.83)
Nasopharyngitis	1 (0.8) [1] 2.37 (0.06, 13.19)	10 (3.7) [11] 11.81 (5.66, 21.72)
Upper respiratory tract infection	2 (1.5) [2] 4.72 (0.57, 17.03)	6 (2.2) [6] 6.97 (2.56, 15.18)
Urinary tract infection	3 (2.3) [3] 7.15 (1.47, 20.88)	5 (1.9) [6] 5.80 (1.88, 13.53)
Corona virus infection	6 (4.5) [6] 14.38 (5.28, 31.29)	5 (1.9) [5] 5.78 (1.88, 13.50)
Vascular disorders	3 (2.3) [3] 7.13 (1.47, 20.85)	5 (1.9) [5] 5.77 (1.87, 13.47)
Hypertension	3 (2.3) [3] 7.13 (1.47, 20.85)	3 (1.1) [3] 3.46 (0.71, 10.10)

- 대부분의 TEAE는 경증 또는 중등증이었으며, 중증 TEAE는 비메키주맙 투여군에서만 1.9%의 발생률을 보였으며 보고된 중증 TEAE는 기관지염, 가려움증, 두통, 신장 통증, 요통 및 독성 뇌병증이었으며 모두 약물과의 인과성은 없는 것으로 확인되었고 연구중단으로 이어진 TEAE는 없었다.
- 약물 관련 TEAE 발생률은 비메키주맙 투여군에서 13.1%로 위약군 3.0% 보다 높았다. 비메키주맙

투여군에서 약물 관련 TEAE는 주로 감염 및 감염증 SOC(7.1%)였으며 가장 흔한 약물 관련 TEAE는 구강 칸디다증이었다.

- 시험중단으로 이어진 TEAE는 비메키주맙 투여군 2명의 대상자(0.7%)에서 보고된 위염과 구강 칸디다증 각 1건이었다. 이 중 구강 칸디다증은 시험약과의 인과성이 있는 것으로 판단되었다.

• **특별관심 이상사례(AESIs)**: Hy's Law 기준에 부합하는 대상자는 보고되지 않았다.

※ Hy's Law 정의 (protocol 12.1.1.3) 생화학적 이상에 대한 다른 설명 없이 ≥3xULN ALT 또는 AST와 ≥2xULN 총 빌리루빈이 나타나며 ≥2xULN ALP가 없는 경우

• **기타 관심이 있는 안전성 사례**

- 사전 지정된 안전성 사례는 감염(심각한 감염, 기회감염, 진균 감염 및 결핵 감염), 호중구 감소증, 과민반응(아나필락시스 포함), 자살 생각 및 행동(SIB), 주요 심혈관 질환(MACE), DILI(간 관련 이상반응 및 약물 유발 간 손상), 악성 종양, 염증성 장질환(IBD)이다.
- 연구기간 동안 가장 흔하게 보고된 관심이 있는 안전성 사례는 진균 감염으로 비메키주맙 투여군에서만 4.5% 보고되었다.

Table 11–7: Summary of reported other safety topics of interest (SS)

Safety topics of interest	Placebo N=132 100 participant-years=0.42 n (%) [#] Incidence (95% CI)	BKZ 160mg Q4W N=267 100 participant-years=0.87 n (%) [#] Incidence (95% CI)
Serious infections [a]	0	2 (0.7) [2] 2.31 (0.28, 8.33)
Opportunistic infection [b]	0	0
Fungal infections	0	12 (4.5) [14] 14.11 (7.29, 24.64)
Active TB infections	0	0
Malignancies [d]	1 (0.8) [1] 2.35 (0.06, 13.11)	0
MACE	0	0
Extended MACE	0	0
Neutropenia [e]	0	4 (1.5) [4] 4.64 (1.26, 11.89)
SIB	0	0
Adjudicated neuropsychiatric TEAEs	0	0
Adjudicated definite or probable IBD	0	0
Anaphylactic reactions	0	0
Serious anaphylactic reactions	0	0
Hypersensitivity reaction [f]	1 (0.8) [1] 2.36 (0.06, 13.15)	7 (2.6) [7] 8.21 (3.30, 16.91)
Serious hypersensitivity reaction [f]	0	0
Injection site reactions	0	3 (1.1) [3] 3.48 (0.72, 10.16)
Hepatic events [g]	2 (1.5) [2] 4.74 (0.57, 17.13)	8 (3.0) [12] 9.34 (4.03, 18.41)

① 감염

- 코로나바이러스 감염은 전반적으로 발생률이 낮았으며(비메키주맙 1.9%, 위약 4.5%), 모두 경증 또는 중등증이었고 시험약과 관련이 없었다

- 심각한 감염: 전체 연구기간 동안 비메키주맙 투여군에서만 2건(0,7%)가 보고되었으며 기관지염은 중증이었으나 연구중단으로 이어지지 않았다. 다른 한건은 코로나-폐렴으로 중등증의 TEAE였으며 시험약 투약에 영향을 주었다. 2건 모두 회복되거나 해소되었다.
- 기회 감염 (결핵 포함): 보고되지 않았다.
- 진균 감염: 비메키주맙 160mg Q4W 그룹에서만 진균 감염이 4.5%로 보고되었으며 가장 흔하게 보고된 진균 감염은 구강 칸디다증(2.6%)이었으며. 대부분 경증 또는 중등증이었고, 시험약과 관련이 있다고 판단되었으며, 회복되거나 해소되었다. 구강 칸디다증은 연구 중단으로 이어졌다.

② 악성종양

- 전체 연구 기간 동안 위약군에서만 1명(0.8%)이 기저세포암종을 보고하였으며 경증으로 시험약 중단으로 이어지지 않았다. 시험약과의 인과성은 확인되지 않았다.

③ 주요 심혈관 이상반응(MACE)

- 심혈관계 이상 반응으로 TEAE는 12건이었으나 MACE로 확정된 사례는 없었다.

④ 호중구 감소증

- 전체 연구기간 동안 비메키주맙 투여군에서 1.5%에서 호중구 감소증이 보고되었으며 이 중 3건은 Grade 3였으나 샘플 운송 중 저온 노출로 인한 '가성 호중구 감소증'으로 판단되었으며 호중구 감소증을 보인 대상자는 대부분 일시적이었으며 감염과 관련이 없었다.

⑤ 자살 생각 및 행동(SIB)

- 연구 기간 동안 SIB로 판정된 신경정신과적 TEAE는 보고되지 않았다.

⑥ 염증성 장질환(IBD)

- IBD로 확정된 사례는 보고되지 않았다.

⑦ 과민반응(아나필락시스 반응 포함)

- 전체 연구기간동안 아나필락시스 반응은 보고되지 않았으나, 비메키주맙 투여군에서 2.6%에서 위약군에서 0.8%의 과민반응이 확인되었으나 대부분 경증이었으며 시험약과의 인과성이 확인되지 않았으나 비메키주맙 투여군의 여드름성 피부염 2건은 시험약과의 인과성이 확인되어 시험약 투여에 영향을 주었다.

⑧ 주사부위 반응

- 전체 연구 기간 동안 비메키주맙 160mg Q4W 투여군에서만 1.1%(3명)가 주사 부위 반응 TEAE를 보고했으며, 심각하거나 중증이거나 연구 중단으로 이어진 사례는 없었으며 모두 시험약과의 인과성이 있다고 판단되었다.

⑨ 간 관련 이상반응

- 전체 연구기간 동안 비메키주맙 160mg Q4W 투여군에서 3.0%(8명), 위약군에서 1.5%(2명)의 대상자가 간 관련 TEAE를 보고했으며 가장 흔한 것은 GGT 증가, ALT 증가, AST 증가였다. 간 관련 TEAE는 경증 또는 중등증이었으며 일시적이었고 연구 중 회복되었으며, 연구 중단으로 이어지지 않았다.
- 비메키주맙 투여군에서 혈중 빌리루빈 증가와 간 효소 증가를 보인 대상자와 간기능 검사 증가를 보인 대상자 1명은 시험약과 관련된 것으로 판단되었으나 경증이었고 시험중단으로 이어지지 않았다. 모든 경우에서 Hy's Law에 부합하는 경우는 없었다.

• **임신 및 수유 중 사용**: 비메키주맙 투여군의 1명에서 비메키주맙 투여 후 116일 차에 임신이 되었으며 시험을 중단하였다. 해당 대상자는 비메키주맙 마지막 투여 5개월 뒤에 신장 결석으로 입원하여 요로 스텐트 시술을 받았으며 이후 패혈성 쇼크와 태반 조기 박리가 발생하여 제왕절개로 미숙아를 분만하였으나 성장부전으로 생존하지 못했다. 아기의 사망은 시험약과 인과성이 없다고 판단되었다. 파트너의 임신사례는 보고되지 않았다.

• **임상검사 평가**

- 전체 연구기간 동안 혈액학적/생화학 및 간 기능 검사 변수에 대한 베이스라인 대비 평균 및 중앙값 변화는 일반적으로 작았고 임상적으로 유의미하지 않았다.
- 연구 기간동안 현저히 비정상적인 생체 징후 발생률은 낮았으며 전체 연구기간 동안 치료군 전반에 걸쳐 유의미한 차이는 관찰되지 않았다.

※ 일본인 대상자의 TEAE

- 일본인 대상자에서 안전성 프로파일은 전체 집단과 유사하였으나 일본인 대상자에서 비메키주맙 투여군에서의 이상사례 발생률이 높게 확인되었다.

	전체집단		일본인 하위군	
	위약 N=132	비메키주맙 N=267	위약 N=4	비메키주맙 N=8
TEAEs	44(33.3)	108(40.4)	2(50.0)	7(87.5)
중대한 TEAEs	0	5(1,9)	0	1(12.5)
시험중단으로 이어진 TEAEs	0	2(0.7)	0	0
시험약 관련 TEAEs	4(3.0)	35(13.1)	0	3(37.5)
사망	0	0	0	0

- **면역원성과 TEAE 발생률**

① ADAb 상태와 TEAE 발생률 관계

- ADAb 양성 상태와 안전성(TEAE 발생률로 평가) 사이에 특별한 경향은 관찰되지 않았으며 ADAb 양성으로 전환되기 전, ADAb 양성으로 전환된 후, 그리고 항상 ADAb 음성인 대상자들 사이에서 TEAE 발생률은 전반적으로 유사하거나 낮았다. 노출 기간을 보정했을 때, 감염 및 감염증 SOC에서의 TEAE 발생률은 ADAb 음성인 대상자에서 수치적으로 더 낮았으나 ADAb 양성 상태와 과민 반응 또는 주사 부위반응 발생률 사이에 특정 경향이나 상관관계는 확인되지 않았다.

Table 11–5: Incidence of TEAEs by time of onset relative to anti-BKZ antibody status (PTs reported by ≥2% of study participants in any group) (SS) (Participants treated with BKZ)

MedDRA V19.0 SOC PT	AEs starting before 1st ADAb positive result N=91 100 participant-years=0.19 n (%) [#] Incidence (95% CI)	AEs starting on or after 1st ADAb positive result N=101 100 participant-years=0.14 n (%) [#] Incidence (95% CI)	AEs for Study participants who were always ADAb Negative N=161 100 participant-years=0.54 n (%) [#] Incidence (95% CI)
Any TEAEs	28 (30.8) [45] 202.15 (134.33, 292.17)	25 (24.8) [36] 233.66 (151.21, 344.92)	57 (35.4) [116] 140.17 (106.16, 181.60)
Blood and lymphatic system disorders	3 (3.3) [3] 16.44 (3.39, 48.05)	0	1 (0.6) [1] 1.93 (0.05, 10.76)
Neutropenia	2 (2.2) [2] 10.92 (1.32, 39.44)	0	1 (0.6) [1] 1.93 (0.05, 10.76)
Infections and infestations	14 (15.4) [16] 83.62 (45.72, 140.30)	11 (10.9) [12] 87.59 (43.72, 156.72)	31 (19.3) [37] 66.56 (45.22, 94.47)
Oral candidiasis	2 (2.2) [3] 10.72 (1.30, 38.73)	3 (3.0) [3] 21.77 (4.49, 63.63)	3 (1.9) [3] 5.83 (1.20, 17.04)
Bronchitis	0	0	5 (3.1) [5] 9.75 (3.17, 22.76)
Nasopharyngitis	3 (3.3) [3] 16.32 (3.37, 47.69)	2 (2.0) [2] 14.85 (1.80, 53.63)	4 (2.5) [5] 7.86 (2.14, 20.11)
Upper respiratory tract infection	0	1 (1.0) [1] 7.12 (0.18, 39.68)	5 (3.1) [5] 9.79 (3.18, 22.85)
Urinary tract infection	1 (1.1) [1] 5.31 (0.13, 29.60)	0	4 (2.5) [5] 7.81 (2.13, 19.99)
Investigations	2 (2.2) [3] 10.71 (1.30, 38.68)	6 (5.9) [8] 45.46 (16.68, 98.94)	5 (3.1) [9] 9.71 (3.15, 22.65)
Liver function test increased	0	2 (2.0) [2] 14.32 (1.73, 51.71)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	3 (3.0) [3] 22.07 (4.55, 64.50)	5 (3.1) [6] 9.80 (3.18, 22.87)
Arthralgia	0	2 (2.0) [2] 14.50 (1.76, 52.38)	0

Nervous system disorders	1 (1.1) [1] 5.33 (0.13, 29.67)	2 (2.0) [2] 14.41 (1.75, 52.06)	4 (2.5) [4] 7.79 (2.12, 19.94)
Headache	1 (1.1) [1] 5.33 (0.13, 29.67)	2 (2.0) [2] 14.41 (1.75, 52.06)	2 (1.2) [2] 3.87 (0.47, 13.99)
Skin and subcutaneous tissue disorders	3 (3.3) [4] 16.18 (3.34, 47.27)	1 (1.0) [1] 7.07 (0.18, 39.40)	9 (5.6) [13] 18.04 (8.25, 34.25)
Pruritus	2 (2.2) [2] 10.67 (1.29, 38.54)	0	0

② 중화항체 상태와 TEAE 발생률 관계

- 중화항체 양성 상태와 TEAE 발생률로 평가한 안전성 사이에 특별한 경향은 확인되지 않았다. 비메키주맙 160mg Q4W 그룹에서 NAb 양성 대상자(45.9%)에서 ADAb 음성 대상자자(35.4%) 보다 약간 더 높은 TEAE 발생률을 보였으며 노출 기간을 보정했을 때 감염 및 감염증 SOC에서의 TEAE 발생률은 NAb 양성 참여자(55.15/100 participant-years)에서 ADAb 음성 참여자(66.56/100 participant-years)보다 낮았다. 중화항체 양성 상태와 과민 반응 또는 주사 부위 반응을 포함한 TEAE 사이에 연관성은 확인되지 않았다.

Table 11–6: Incidence of TEAEs by time of onset relative to NAb status (PTs reported by ≥2% of study participants in any group) (SS) (Participants treated with BKZ)

MedDRA V19.0 SOC PT	AEs for ADAb negative study participants N=161 100 participant-years=0.52 n (%) [#] Incidence (95% CI)	AEs for ADAb positive / NAb positive study participants N=37 100 participant-years=0.12 n (%) [#] Incidence (95% CI)	AEs for ADAb positive / NAb negative study participants N=62 100 participant-years=0.20 n (%) [#] Incidence (95% CI)
Any TEAEs	57 (35.4) [116] 140.17 (106.16, 181.60)	17 (45.9) [30] 199.65 (116.31, 319.67)	28 (45.2) [46] 192.31 (127.79, 277.94)
Blood and lymphatic system disorders	1 (0.6) [1] 1.93 (0.05, 10.76)	2 (5.4) [2] 17.60 (2.13, 63.57)	1 (1.6) [1] 5.05 (0.13, 28.14)
Neutropenia	1 (0.6) [1] 1.93 (0.05, 10.76)	2 (5.4) [2] 17.60 (2.13, 63.57)	0
Gastrointestinal disorders	10 (6.2) [13] 20.12 (9.65, 37.00)	4 (10.8) [5] 36.05 (9.82, 92.30)	4 (6.5) [4] 20.48 (5.58, 52.44)
Tooth disorder	0	1 (2.7) [1] 8.38 (0.21, 46.69)	0
Diarrhoea	1 (0.6) [1] 1.94 (0.05, 10.79)	1 (2.7) [1] 8.38 (0.21, 46.70)	1 (1.6) [1] 5.02 (0.13, 27.95)
Dyspepsia	1 (0.6) [1] 1.93 (0.05, 10.75)	1 (2.7) [1] 8.41 (0.21, 46.87)	0
Abdominal pain upper	0	2 (5.4) [2] 17.19 (2.08, 62.09)	0
General disorders and administration site conditions	6 (3.7) [8] 11.79 (4.33, 25.67)	1 (2.7) [1] 8.37 (0.21, 46.62)	0
Pyrexia	1 (0.6) [1] 1.93 (0.05, 10.77)	1 (2.7) [1] 8.37 (0.21, 46.62)	0
Infections and infestations	31 (19.3) [37] 66.56 (45.22, 94.47)	6 (16.2) [7] 55.15 (20.24, 120.03)	16 (25.8) [20] 93.44 (53.41, 151.75)
Oral candidiasis	3 (1.9) [3] 5.83 (1.20, 17.04)	1 (2.7) [1] 8.38 (0.21, 46.70)	2 (3.2) [4] 10.17 (1.23, 36.73)
Herpes zoster	0	1 (2.7) [1] 8.43 (0.21, 46.97)	0
Bronchitis	5 (3.1) [5] 9.75 (3.17, 22.76)	0	0

Table 11–6: Incidence of TEAEs by time of onset relative to NAb status (PTs reported by ≥2% of study participants in any group) (SS) (Participants treated with BKZ)

MedDRA V19.0 SOC PT	AEs for ADAb negative study participants N=161 100 participant-years=0.52 n (%) [#] Incidence (95% CI)	AEs for ADAb positive / NAb positive study participants N=37 100 participant-years=0.12 n (%) [#] Incidence (95% CI)	AEs for ADAb positive / NAb negative study participants N=62 100 participant-years=0.20 n (%) [#] Incidence (95% CI)
Folliculitis	0	1 (2.7) [1] 8.34 (0.21, 46.48)	0
Furuncle	0	1 (2.7) [1] 8.30 (0.21, 46.22)	0
Nasopharyngitis	4 (2.5) [5] 7.86 (2.14, 20.11)	2 (5.4) [2] 17.32 (2.10, 62.56)	3 (4.8) [3] 15.53 (3.20, 45.38)
Upper respiratory tract infection	5 (3.1) [5] 9.79 (3.18, 22.85)	0	1 (1.6) [1] 5.02 (0.13, 27.98)
Urinary tract infection	4 (2.5) [5] 7.81 (2.13, 19.99)	0	1 (1.6) [1] 5.03 (0.13, 28.01)
Corona virus infection	2 (1.2) [2] 3.86 (0.47, 13.96)	1 (2.7) [1] 8.36 (0.21, 46.56)	1 (1.6) [1] 5.01 (0.13, 27.89)
Injury, poisoning, and procedural complications	3 (1.9) [5] 5.83 (1.20, 17.04)	2 (5.4) [2] 16.92 (2.05, 61.13)	2 (3.2) [3] 10.19 (1.23, 36.82)
Joint dislocation	1 (0.6) [1] 1.93 (0.05, 10.78)	1 (2.7) [1] 8.33 (0.21, 46.40)	0
Limb injury	0	1 (2.7) [1] 8.39 (0.21, 46.76)	0
Investigations	5 (3.1) [9] 9.71 (3.15, 22.65)	3 (8.1) [4] 25.51 (5.26, 74.56)	4 (6.5) [4] 20.64 (5.62, 52.85)
Aspartate aminotransferase increased	0	1 (2.7) [1] 8.42 (0.21, 46.93)	0
Liver function test increased	0	1 (2.7) [1] 8.26 (0.21, 46.03)	1 (1.6) [1] 5.04 (0.13, 28.08)
Mycobacterium tuberculosis complex test positive	0	1 (2.7) [1] 8.34 (0.21, 46.46)	0

Table 11–6: Incidence of TEAEs by time of onset relative to NAb status (PTs reported by ≥2% of study participants in any group) (SS) (Participants treated with BKZ)

MedDRA V19.0 SOC PT	AEs for ADAb negative study participants N=161 100 participant-years=0.52 n (%) [#] Incidence (95% CI)	AEs for ADAb positive / NAb positive study participants N=37 100 participant-years=0.12 n (%) [#] Incidence (95% CI)	AEs for ADAb positive / NAb negative study participants N=62 100 participant-years=0.20 n (%) [#] Incidence (95% CI)
Skin and subcutaneous tissue disorders	9 (5.6) [13] 18.04 (8.25, 34.25)	2 (5.4) [3] 16.75 (2.03, 60.50)	2 (3.2) [2] 10.24 (1.24, 37.00)
Hyperhidrosis	0	1 (2.7) [1] 8.36 (0.21, 46.58)	0
Pruritus	0	1 (2.7) [1] 8.36 (0.21, 46.58)	1 (1.6) [1] 5.07 (0.13, 28.24)
Psoriasis	2 (1.2) [2] 3.87 (0.47, 13.97)	1 (2.7) [1] 8.27 (0.21, 46.10)	0
Vascular disorders	1 (0.6) [1] 1.93 (0.05, 10.73)	2 (5.4) [2] 16.87 (2.04, 60.94)	1 (1.6) [1] 5.01 (0.13, 27.91)
Hypertension	1 (0.6) [1] 1.93 (0.05, 10.73)	1 (2.7) [1] 8.38 (0.21, 46.70)	1 (1.6) [1] 5.01 (0.13, 27.91)
Hypotension	0	1 (2.7) [1] 8.31 (0.21, 46.32)	0

Table 11–6: Incidence of TEAEs by time of onset relative to NAb status (PTs reported by ≥2% of study participants in any group) (SS) (Participants treated with BKZ)

MedDRA V19.0 SOC PT	AEs for ADAb negative study participants N=161 100 participant-years=0.52 n (%) [#] Incidence (95% CI)	AEs for ADAb positive / NAb positive study participants N=37 100 participant-years=0.12 n (%) [#] Incidence (95% CI)	AEs for ADAb positive / NAb negative study participants N=62 100 participant-years=0.20 n (%) [#] Incidence (95% CI)
Blood creatine phosphokinase increased	0	1 (2.7) [1] 8.40 (0.21, 46.80)	0
Metabolism and nutrition disorders	2 (1.2) [2] 3.88 (0.47, 14.03)	1 (2.7) [1] 8.49 (0.22, 47.33)	2 (3.2) [2] 10.30 (1.25, 37.21)
Obesity	0	1 (2.7) [1] 8.49 (0.22, 47.33)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	5 (3.1) [6] 9.80 (3.18, 22.87)	1 (2.7) [1] 8.40 (0.21, 46.80)	2 (3.2) [2] 10.17 (1.23, 36.74)
Arthralgia	0	0	2 (3.2) [2] 10.17 (1.23, 36.74)
Back pain	2 (1.2) [2] 3.88 (0.47, 14.00)	1 (2.7) [1] 8.40 (0.21, 46.80)	0
Nervous system disorders	4 (2.5) [4] 7.79 (2.12, 19.94)	0	3 (4.8) [3] 15.33 (3.16, 44.81)
Headache	2 (1.2) [2] 3.87 (0.47, 13.99)	0	3 (4.8) [3] 15.33 (3.16, 44.81)
Renal and urinary disorders	1 (0.6) [1] 1.93 (0.05, 10.75)	1 (2.7) [1] 8.48 (0.21, 47.25)	0
Albuminuria	0	1 (2.7) [1] 8.48 (0.21, 47.25)	0
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	4 (2.5) [5] 7.80 (2.12, 19.97)	1 (2.7) [1] 8.47 (0.21, 47.17)	1 (1.6) [1] 5.05 (0.13, 28.14)
Epistaxis	1 (0.6) [1] 1.93 (0.05, 10.76)	1 (2.7) [1] 8.47 (0.21, 47.17)	0

- **임상시험 결론**

- 1~2개의 TNF α 억제제에 대한 반응이 불충분하거나 내약성이 없는 활동성 건선성 관절염 성인 환자에서 비메키주맙 160mg Q4W 투여는 16주차의 1차 평가변수인 위약 대비 ACR50 반응률 및 순위가 매겨진 모든 2차 평가변수에서 통계적 및 임상적으로 유의미한 개선을 보였다.
- 통계적 계층 검정에 포함되지 않은 이차 평가변수 전반에서 비메키주맙 160mg Q4W 투여 시 위약군 대비 유의미한 개선을 보였으며, 비메키주맙 투여 후 의사와 환자가 평가한 모든 변수에서 위약과 비교 시 4주차부터 개선이 나타나 16주차까지 지속적으로 개선이 증가하였다.
- 비메키주맙 160mg Q4W 투여에 따른 안전성 프로파일은 판상건선 임상시험에서 보고된 안전성 프로파일과 일치하였고 높은 내약성을 보였다.
- 비메키주맙의 혈장 농도는 선형 PK와 일치했으며 비메키주맙의 정상상태 혈장 농도는 16주차에 달성되었다.
- 연구 기간동안 비메키주맙으로 치료받은 연구 참여자의 16주차 임상 효능(ACR50 반응률 또는 PASI90 반응률)이나 안전성(TEAE 발생률)에 ADAb 영향은 없었다.

2) 축성 척추관절염 성인 환자의 치료

① 활성 강직성 척추염 성인 환자의 치료

(AS0011) 활성 강직성 척추염 시험대상자에서 비메키주맙의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 제3상, 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 임상시험

- 시험목적

- (1차) 16주동안 Q4W로 SC 투여되는 비메키주맙의 위약 대조 유효성 평가
- (2차) 비메키주맙의 위약 대조 유효성 및 안전성과 내약성 평가
- (기타) 비메키주맙의 유지요법의 유효성 평가 및 비메키주맙의 면역원성 평가, 바이오마커 평가

- 대상질환 및 시험대상자 수

- mNY 기준(1984)에 따라 강직성 척추염(AS)으로 진단받았으며, 중앙 판독을 통한 방사선학적 증거(X-ray)와 함께 증상 발현 시기가 45세 미만이어야 하고, 최소 3개월간 증상이 있는 18세 이상 성

인

- 주요 선정기준

• 스크리닝 및 베이스라인 시점에 BASDAI 점수 ≥4이고, 척추 통증 점수(0~10 NRS)≥4인 경우
• 2가지 다른 비스테로이드성 항염제(NSAIDs)를 최대 내약 용량으로 총 4주간 투여했으나 반응이 없었거나, NSAID에 대한 과민반응 또는 금기증 병력이 있는 경우
• NSAIDs, COX-2 억제제, 진통제(약한 효능의 아편계 포함)를 정기적으로 복용하는 경우, 베이스라인 전 14일 동안 안정적인 용량을 유지해야 한다
• 경구 코르티코스테로이드를 복용하는 대상자는 베이스라인 전 최소 14일 동안 프레드니손 또는 이에 상응하는 일일 평균 용량 <10mg/일을 복용해야 한다.
• MTX(<25mg/주) 또는 레플루노마이드(≤20mg/일)를 복용하는 대상자는 베이스라인 전 최소 12주 전에 시작한 경우 무작위배정 전 최소 8주 동안 안정적인 용량을 유지해야 한다. MTX 복용하는 대상자는 엽산 보충제 복용이 강력하게 권고되었다.
• SSZ(관절염의 경우 최대 3g/일 또는 지역 표준 치료에 따라 4g/일, HCQ(최대 400mg/일) 또는 아프레밀라스크(최대 60mg/일 및 지역 라벨에 따라 투여)를 복용하는 대상자는 베이스라인 시점 최소 8주 전에 약물 복용을 시작한 경우 무작위배정 전 최소 4주 동안 안정적인 용량으로 유지해야한다.
• TNFα 억제제를 복용한 경우, 최소 12주 동안 승인된 용량으로 투여했으나 불충분한 반응을 보였거나 과민반응이 있었던 경우
• 여성 대상자의 경우, 폐경(12개월 동안 무월경)되었거나 영구 불임 시술을 받은 경우이거나, 임신 가능성이 있는 경우 임신 기간 동안 및 마지막 투여 후 20주까지 효과적인 피임방법을 사용하고 스크리닝과 첫 투여 직전에 음성 임신 반응을 보여야 한다

- 주요 제외 기준

• 연구기간 중 또는 임상시험용 의약품 마지막 투여 후 20주 이내 모유 수유 중이거나 임신 중이거나 임신을 계획 중인 여성
• 비메키주맙 임상시험에 참여하여 최소 1회 이상 약물(위약 포함)을 투여받은 경험이 있는 경우
• 이전에 다른 전신 약물에 대한 임상시험에 참여한 경우(연구 대상자는 베이스라인 방문 전 12주 또는 최소 5회 반감기 중 더 긴 기간 동안 약물을 중단해야 한다.)
• 스크리닝 방문 전 4주 이내 연구 중인 의료기기에 대한 임상시험에 참여했거나 현재 의료기기 임상시험에 참여 중인 경우
• 비메키주맙의 부형제에 대해 알려진 과민반응이 있는 경우
• 척추의 완전한 강직이 있는 경우
• 섬유근육통 또는 골관절염 증상이 있어 유효성 평가를 방해할 수 있다고 판단된 경우
• 베이스라인 시점 6주 이내 급성 전발 포도막염을 앓았던 경우
• 1개 이상의 TNFα 억제제, 2개 이상의 비-TNFα 생물학적 제제 또는 IL-17 생물학적 제제를 복용한 적이 있는 경우
• 베이스라인 방문 대비 요구되는 의무 휴약기간을 충족하지 않고 금지된 약물을 복용 중이거나 복용한 경우
• 다음과 같은 활성 감염 또는 감염 병력이 있는 경우
  - 베이스라인 시점 이전 14일 이내 발생한 모든 활성 감염(감기 제외)
  - 베이스라인 시점 이전 2개월 이내에 입원 또는 정맥 항감염제 투여가 필요한 것으로 정의된 심각한 감염
  - 연구자의 판단에 따라 본 연구가 대상자에게 해로울 수 있는 기회감염(흔하지 않은 병원체(예: 뉴모시스티스 지로비치, 크립토코구스증) 또는 흔한 병원체(거대세포바이러스, 대상포진)에 의한 비정상적으로 심각한 감염), 재발성 또는 만성 감염 병력

- 급성 또는 만성 바이러스성 B형 간염, C형 간염 또는 HIV 감염을 가지고 있는 경우(B형 또는 C형 간염의 증거가 있거나 양성 반응을 보이는 경우는 연구에서 제외됨)
- 베이스라인 시점 이전 8주 이내에 생백신(비강 인플루엔자 제외) 접종했거나 BCG 백신을 1년 이내에 접종한 경우
- 알려진 결핵 감염, 결핵 감염 위험이 높은 경우, 또는 현재나 과거에 비결핵성 마이코박테리아 감염이 있는 경우(잠복 결핵 환자는 적절한 치료 후 재스크리닝 및 등록 가능)
- 림프종을 포함한 림프 증식성 질환 또는 그 의심 증상이 있거나, 지난 5년 이내에 활동성 악성 종양 병력이 있는 경우(완치된 피부 편평세포암, 기저세포암, 자궁경부 상피내암은 제외)
- 강직성 척추염 외에 건선성 관절염, 류마티스 관절염, 사르코이도시스 등 다른 염증성 질환을 진단받은 경우(크론병, 궤양성 대장염 등은 스크리닝 또는 기준 시점에 증상이 활동적이지 않으면 참여 가능)

- 시험대상자 수
  - 계획 : 300명(비메키주맙 200명, 위약 100명)
  - 무작위배정 : 332명(비메키주맙 221명, 위약 111명)

※ 대상자 수 산출 근거

① 1차 평가변수의 검정력

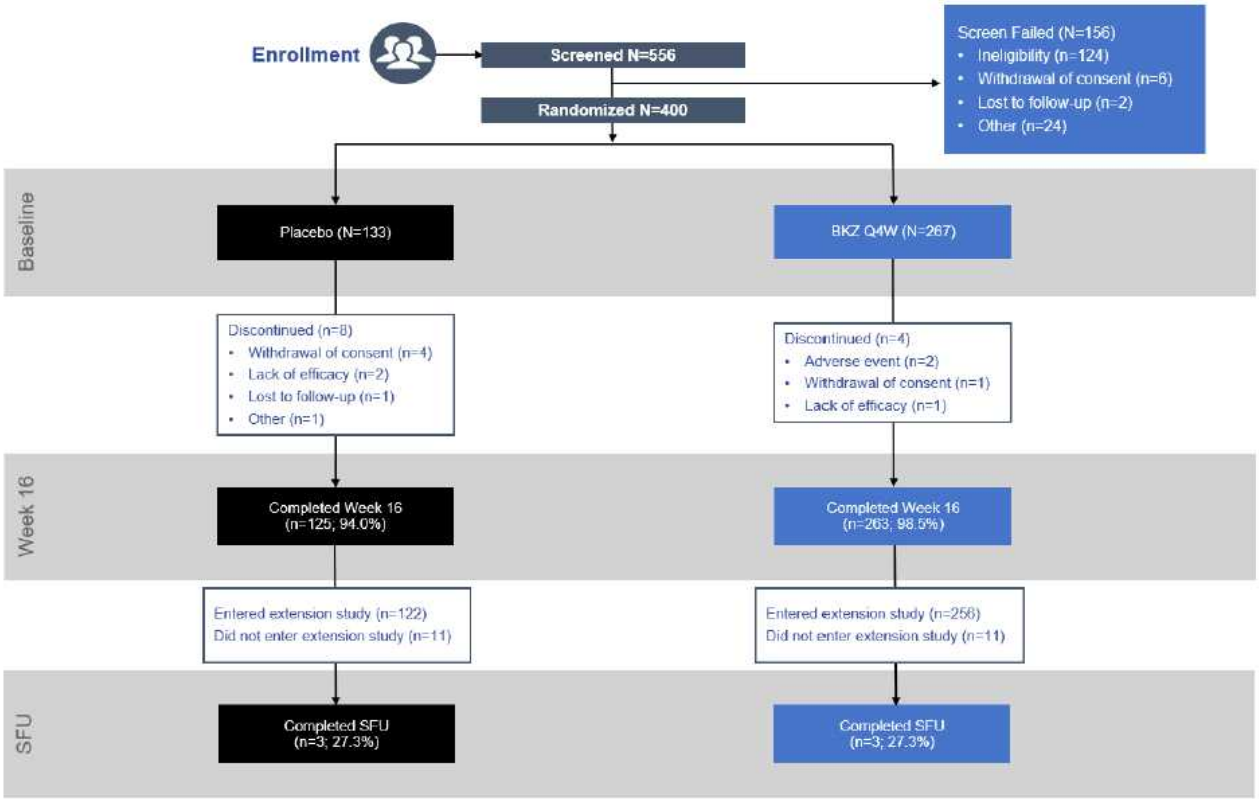
활성 강직성 척추염 환자 대상 2b상 임상시험인 AS0008의 ASAS40 반응 데이터를 기반으로 추정하였다. AS0008에서 12주차 비메키주맙 160mg 결과 ASAS40 반응은 46.7%였으며 보수적으로 12주차와 16주차의 반응이 동일할 것으로 가정하여 16주차의 ASAS40 반응은 40%로 가정되었다. 또한 관찰된 ASAS40 반응률은 이전에 TNFα 억제제에 노출된 연구 참여자 수와 조기 중단된 연구 참여자 수를 고려하여 조정되었다. 16주차 위약 ASAS40 반응률은 12주차 AS0008 반응률인 13.3%보다 보수적으로 15%로 가정되었다. 비메키주맙 투여군에 200명, 위약군의 100명의 대상자 크기는 양측 2-표본 카이제곱 검정을 사용 시 16주차 ASAS 반응을 기반으로 비메키주맙의 통계적 우월성을 99% 이상으로 검출하는 검정력을 가짐

② 이차 유효성 평가변수의 검정력

이진 평가변수의 경우 연속성 수정이 적용된 양측 2-표본 카이제곱 검정을 사용하며, 연속성 평가변수의 경우 양측 2-집단 Satterthwaite t-test를 사용하였으며 각 평가변수에 대한 독립적 평가로 다중성을 고려하지 않았다.

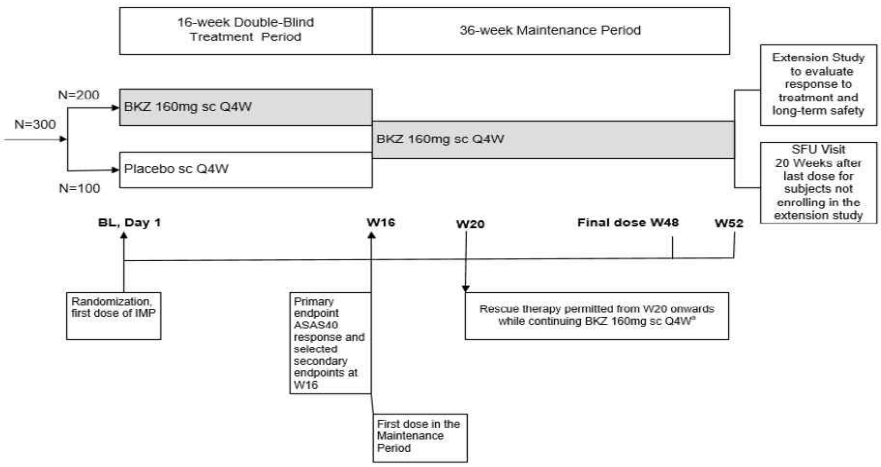
	위약 효과	비메키주맙 효과	효과크기 차이	검정력
TNFα 억제제 치료 경험이 없는 환자의 16주차 ASAS40 반응률	18%	48%	30%	>99%
16주차 ASAS20 반응률	30%	70%	40%	99%
16주차 BASDAI 베이스라인 변화			-1.38	99%
16주차 ASAS-PR	3.3%	17%	13.7%	94%
16주차 ASDAS-MI	13.8%	36.0%	22.2%	98%
16주차 ASAS5/6 반응률	5%	44%	39%	99%
16주차 BASFI 베이스라인 변화			2.35	99%
16주차 NSP 베이스라인 변화			-1.88	99%
16주차 AsQoL 베이스라인 변화			-2.39	99%
16주차 SF-6 PCS 점수 베이스라인 변화			4.56	99%
16주차 BASMI 베이스라인 변화			-0.55	99%

- 시험내용 (투여군, 투여방법(투여경로), 투여기간, 기타)



- 각 시험의 대상자는 지역 및 이전 TNFα 억제제 사용 여부를 층화요인으로 하여 2:1 비율로 무작위배정되어 비메키주맙 160mg Q4W 또는 위약을 16주간 투여받으며 16주차의 평가가 끝나면 비메키주맙 160mg Q4W로 52주까지 유지요법을 투여받는다.

Figure 3–1: Schematic diagram: study overview



- 시험 기간
  - 스크리닝 기간: 14일-35일
  - 치료기간: 52주(이중맹검기간 16주, 유지기간 36주)
    ① 이중맹검기간(16주): 대상자들은 2:1의 비율로 비메키주맙 160mg Q4W 또는 위약을 투여받았다.
    ② 유지기간(36주): 16주 평가 완료 후 모든 대상자(위약군 및 비메키주맙군)는 비메키주맙 160mg Q4W를 투여 받았다. 20주차부터는 비생물학적제제의 구조요법이 허용되었다.
  - SFU 기간: 최종 연구약물 투여 후 20주
- 시험약물 및 투여 방법
  - 시험약물: 비메키주맙 160mg SC Q4W(제0, 4, 8, 12주)

- 피하투여를 위한 1mL PFS(공칭 제형 160mg/mL)

※ 연구계획 변경 사항
• AS0011 임상연구의 프로토콜은 4번의 global 개정을 거쳤다(여러차례의 일본 지역 내 개정이 있었으나 본 검토서에서는 global 개정에 대해서만 정리하였다).
- AS0011 연구기간: 73주(2019.04.25.(첫 연구대상자 등록) ~ 2022.05.12.(마지막 대상자 완료일))
- 개정 1(2019.09.): 베이스라인 MRI 양성/음성 여부와 관계없이 16주와 52주에 sacroiliac joint 및 척추 MRI를 시행하도록 함.
- 개정 2(2019.10.): 선정기준(#6을 axSpA 치료 지침에 맞춰 업데이트
- 개정 3(2019.12.): 스폰서 회사명 변경 (UCB Biopharma SPRL → UCB Biopharma SRL).
- 개정 4(2021.02.): 팬데믹 영향 평가를 위한 COVID-19 Free Set(CFS) 추가 및 통계 분석을 위한 누락 데이터 처리 방안 업데이트
※ 임상 연구 중간 및 최종 분석 계획
• 중간 분석: 24주 및 52주 치료 완료 또는 중단 후 가용 가능한 모든 데이터를 대상으로 실시되었다
• 최종 보고서: SFU 기간의 모든 대상자가 SFU 방문을 완료했을 때 최종 분석하였다.

• 평가변수
- 1차 유효성 평가변수
  • 제16주 ASAS40 반응
- 2차 유효성 평가변수
  • 16주 TNF α 억제제를 투여받지 않는 대상자의 ASAS40 반응률
  • 16주차 ASAS20 반응
  • 16주차 BASDAI 총점의 베이스라인 대비 변화량
  • 16주차 ASAS 부분 관해(ASAS-PR)
  • 16주차 ASDAS-MI(강직성 척추염 질환 활동 점수 주요 개선)
  • 16주차 ASAS5/6 반응률
  • 16주차 BASFI(Bath 강직성 척추염 기능 지수) 베이스라인 대비 변화량
  • 16주차 야간 척추 통증(NSP) 점수의 베이스라인 대비 변화량
  • 16주차 강직성 척추염 삶의 질(ASQoL) 총점의 베이스라인 대비 변화량
  • 16주차 SF-36 점수의 베이스라인 대비 변화량
  • 16주차의 강직성 척추염 질병 계측 지수(BASMI)의 베이스라인 대비 변화량
  • 16주차의 마스트리히트 강직성 척추염 엔테시스(MASES)의 베이스라인 대비 변화량
  • 베이스라인에서 골부염이 있는 대상자에서 16주차 MASES 지수를 기준으로 골부염이 없는 상태 비율

• 유효성 분석 대상자군 : 무작위배정(RS) 분석군 및 FAS군
- RS: 무작위배정된 모든 대상자로 1차 유효성 평가의 주요 분석 대상군
- FAS: 무작위배정되어 최소 1회 이상 시험약을 투여받고 1차 유효성 평가변수의 모든 구성 요소에 대한 유효한 베이스라인 측정값은 가진 대상자(1차 유효성 평가 보조 분석 대상군)
- 일차 평가변수에 대한 지지적 분석(민감도분석 포함)은 FAS 및 PPS 군에서 수행되었다.
• 통계분석
- 유효성 평가
  • 유효성 평가변수의 분석은 무작위배정된 모든 대상자에서 수행되었으며, 통계검정은 0.05의 유의

수준에서 양측 통계 검정을 사용하여 수행되었다.

• 통계적 계층에 따라 순위가 매겨진 이차 유효성 평가변수의 경우, 고정 순서 검정 절차를 사용하여, 이전 평가변수의 귀무가설이 기각되었을 때(p-값<0.05) 다음 평가변수에 대한 통계 검정이 수행되었다.

*결측치 처리 방법

- 1차 평가변수의 결측치 처리는 베이스라인 값이 0이고 이후 값이 0이면 개선도를 0으로하고, 이후 값이 0보다 크면 20% 악화로 간주하였다. 베이스라인 값이 누락된 경우 구성요소의 모든 방문에서 개선도는 0으로 처리하며 특정 사후 방문 시점에 4가지 구성요소 중 3개 미만의 결과가 있으면 NRI에 기반하여 비반응자로 분류하였다.
- 복합 이진 2차 평가변수 또는 기타 평가변수의 경우 다중대입(MI)을 이용하여 결측치를 처리하며 비합성 이진 2차 또는 기타 종료점에 대한 다중 투입의 경우, MCMC-MI 방법을 사용한다.

● **결과**

- **연구참여 대상자**: 총 590명의 대상자가 스크리닝을 받았으나 258명이 스크리닝 탈락하여 332명이 무작위배정에 참여하였다. 스크리닝 실패의 가장 흔한 이유는 중앙 판독을 통한 mNY 기준 충족 실패였다.

• 이중맹검 기간을 비메키주맙 투여군의 96.4%, 위약군의 98.2%가 완료하였으며 비메키주맙 투여군의 3명(1.4%)과 위약군 1명(0.9%)는 동의철회였으며 비메키주맙 투여군의 3명(1.4%)는 이상사례로 인한 시험 중단으로 이어졌다.

• 이중맹검 기간을 완료한 322명 중 비메키주맙 투여군 3명이 중단하여 319명이 유지기간에 참여하였으며 비메키주맙 투여군의 88.7%, 위약/비메키주맙 투여군 91.9%가 유지기간을 완료하였다.

Table 7–1: Disposition and study discontinuation reasons – Double-Blind Treatment Period (RS)

Disposition	PBO N=111 n (%)	BKZ 160mg Q4W N=221 n (%)	All study participants N=332 n (%)
Started Double-Blind Treatment Period	111 (100)	221 (100)	332 (100)
Completed Double-Blind Treatment Period	109 (98.2)	213 (96.4)	322 (97.0)
Completed Double-Blind Treatment Period not on randomized treatment	0	0	0
Discontinued during Double-Blind Treatment Period	2 (1.8)	8 (3.6)	10 (3.0)
Primary reason for study discontinuation			
AE	0	3 (1.4)	3 (0.9)
Lack of efficacy	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Protocol violation	0	0	0
Lost to follow up	0	0	0
Withdrawal by study participant	1 (0.9)	3 (1.4)	4 (1.2)
Other	1 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.6)

Table 7–2: Disposition and study discontinuation reasons – Maintenance Period (RS)

Disposition	PBO/BKZ 160mg Q4W N=111 n (%)	BKZ 160mg Q4W N=221 n (%)	All study participants N=332 n (%)
Completed the Double-Blind Treatment Period and did not enter the Maintenance Period	0	3 (1.4)	3 (0.9)
Primary reason for study discontinuation			
AE	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Lack of efficacy	0	0	0
Protocol violation	0	0	0
Lost to follow up	0	0	0
Withdrawal by study participant	0	2 (0.9)	2 (0.6)
Other	0	0	0
Started 36-week Maintenance Period	109 (98.2)	210 (95.0)	319 (96.1)
Completed the 36-week Maintenance Period	102 (91.9)	196 (88.7)	298 (89.8)
Completed the 36-week Maintenance Period not on randomized treatment	0	0	0
Discontinued during the 36-week Maintenance Period	7 (6.3)	14 (6.3)	21 (6.3)
Primary reason for study discontinuation			
AE	4 (3.6)	7 (3.2)	11 (3.3)
Lack of efficacy	1 (0.9)	2 (0.9)	3 (0.9)
Protocol violation	0	0	0
Lost to follow up	0	2 (0.9)	2 (0.6)
Withdrawal by study participant	2 (1.8)	2 (0.9)	4 (1.2)
Other	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Entered SFU Period	14 (12.6)	40 (18.1)	54 (16.3)

• 1차 유효성 분석군(RS)와 안전성 분석군(SS)는 무작위배정된 총 332명이었다. FAS군은 비메키주맙 투여군에서 PGADA 평가가 불완전한 1명이 제외되었으며, PPS 군에는 무작위배정되어 1회이상 시험약을 투여받은 대상자로 전체의93.4%가 포함되었다.

Table 7-6: Disposition of Analysis Sets (RS)

Analysis set	PBO/BKZ 160mg Q4W N=111 n (%)	BKZ 160mg Q4W N=221 n (%)	All study participants N=332 n (%)
RS	111 (100)	221 (100)	332 (100)
SS	111 (100)	221 (100)	332 (100)
MS	109 (98.2)	210 (95.0)	319 (96.1)
FAS	111 (100)	220 (99.5)	331 (99.7)
PPS	106 (95.5)	204 (92.3)	310 (93.4)
PK-PPS	109 (98.2)	221 (100)	330 (99.4)
Immunogenicity SS	94 (84.7)	194 (87.8)	288 (86.7)
CFS	94 (84.7)	203 (91.9)	297 (89.5)

- **인구학적 특성**: 인구학적 특성, 베이스라인 질병 특성 및 병력은 투여군 간에 균형을 이뤘다.
  - 대상자의 72.3%가 남성이었으며 평균연령은 40.4세, 평균 체중은 80.43kg, 평균 BMI는 26.86kg/m^2 였으며 백인이 80.4%의 대표 인종을 차지하였다. 45세 이상 대상자 비율은 비메키주맙군이 37.1%로 위약군 30.6% 보다 더 많았다.

Table 7-7: Study participant demographics (SS)

Variable	PBO N=111	BKZ 160mg Q4W N=221	All study participants N=332
Age (years)			
Mean (SD)	39.2 (12.6)	41.0 (12.1)	40.4 (12.3)
Median (min, max)	38.0 (19, 75)	40.0 (19, 80)	39.0 (19, 80)
Age, n (%) [a]			
18 to <65 years	109 (98.2)	212 (95.9)	321 (96.7)
65 to <85 years	2 (1.8)	9 (4.1)	11 (3.3)
≥85 years	0	0	0
Age, n (%) [b]			
≤18 years	0	0	0
19 to <65 years	109 (98.2)	212 (95.9)	321 (96.7)
≥65 years	2 (1.8)	9 (4.1)	11 (3.3)
Age, n (%)			
<45 years	77 (69.4)	139 (62.9)	216 (65.1)
≥45 years	34 (30.6)	82 (37.1)	116 (34.9)
Gender, n (%)			
Male	80 (72.1)	160 (72.4)	240 (72.3)
Female	31 (27.9)	61 (27.6)	92 (27.7)
Racial group, n (%)			
American Indian/Alaskan native	0	0	0
Asian	20 (18.0)	37 (16.7)	57 (17.2)
Black	1 (0.9)	0	1 (0.3)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0
White	90 (81.1)	177 (80.1)	267 (80.4)
Other/mixed	0	3 (1.4)	3 (0.9)
Missing	0	4 (1.8)	4 (1.2)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	1 (0.9)	2 (0.9)	3 (0.9)
Not Hispanic or Latino	110 (99.1)	218 (98.6)	328 (98.8)
Missing	0	1 (0.5)	1 (0.3)

Table 7-7: Study participant demographics (SS)

Variable	PBO N=111	BKZ 160mg Q4W N=221	All study participants N=332
Weight (kg)			
Mean (SD)	81.33 (18.52)	79.98 (19.11)	80.43 (18.90)
Median (min, max)	78.70 (42.6, 130.3)	77.50 (37.0, 159.0)	78.15 (37.0, 159.0)
Weight, n (%)			
<70kg	34 (30.6)	76 (34.4)	110 (33.1)
≥70 to <95kg	46 (41.4)	96 (43.4)	142 (42.8)
≥95 to <115kg	27 (24.3)	40 (18.1)	67 (20.2)
≥115kg	4 (3.6)	9 (4.1)	13 (3.9)
Weight, n (%)			
≤100kg	92 (82.9)	193 (87.3)	285 (85.8)
>100kg	19 (17.1)	28 (12.7)	47 (14.2)
Height (cm)			
Mean (SD)	173.17 (10.55)	172.59 (9.64)	172.78 (9.94)
Median (min, max)	175.00 (145.1, 204.0)	173.00 (140.1, 198.0)	173.60 (140.1, 204.0)
BMI (kg/m^2) [c]			
Mean (SD)	27.08 (5.78)	26.75 (5.74)	26.86 (5.75)
Median (min, max)	26.12 (17.5, 45.7)	26.03 (15.2, 56.0)	26.10 (15.2, 56.0)
BMI, n (%) [c]			
<18.5kg/m^2	3 (2.7)	5 (2.3)	8 (2.4)
18.5 to <25kg/m^2	40 (36.0)	90 (40.7)	130 (39.2)
25 to <30kg/m^2	38 (34.2)	68 (30.8)	106 (31.9)
≥30kg/m^2	30 (27.0)	58 (26.2)	88 (26.5)
BMI, n (%) [c]			
<25kg/m^2	43 (38.7)	95 (43.0)	138 (41.6)
25 to <30kg/m^2	38 (34.2)	68 (30.8)	106 (31.9)
≥30kg/m^2	30 (27.0)	58 (26.2)	88 (26.5)
Actual randomization stratum: Prior TNFα exposure, n (%) [d]			
Yes	17 (15.3)	37 (16.7)	54 (16.3)
No	94 (84.7)	184 (83.3)	278 (83.7)

- 베이스라인 시점에 강직성 척추염 진단 후 평균 경과 시간은 6.39년이었고, 첫 증상 발현 후 평균 13.46년이 경과하였으며 85.5% 대상자가 HLA-B27 양성이었다.베이스라인 시점에서 80.1% 대상자가 NSAIDs를 사용하고 있었으며 TNF α 억제제를 사용한 경험이 있는 대상자는 전체의 16.3%였다. 베이스라인의 평균 BASDAI 총점은 6.47점, BASDAI 척추 통증 점수는 7.4점, 평균 ASDAS-CRP는 3.7156로 베이스라인에서의 질병특성 및 선행 및 병용요법에서의 치료군 간의 차이는 확인되지 않았다.
- 전체 대상자의 96.4%가 75% 이상 치료 순응도를 보였으며 유지기간 동안 비메키주맙 투여군의 3.8%와 위약/비메키주맙 투여군의 7,3%가 구조요법을 사용하였다.

Table 7-8: Baseline disease characteristics (SS)

Variable	PBO N=111	BKZ 160mg Q4W N=221	All study participants N=332
Time since first diagnosis of AS (years)			
Mean (SD)	5.72 (6.91)	6.73 (8.29)	6.39 (7.86)
Median (min, max)	3.44 (0.1, 41.0)	3.95 (0.1, 37.7)	3.62 (0.1, 41.0)
Time since first symptoms of AS (years)			
Mean (SD)	11.91 (8.57)	14.24 (11.01)	13.46 (10.31)
Median (min, max)	10.58 (0.4, 41.0)	10.91 (0.6, 59.1)	10.77 (0.4, 59.1)
Modified NY clinical and radiological criteria, n (%)			
Clinical criterion a[a]	111 (100)	221 (100)	332 (100)
Clinical criterion b[b]	93 (83.8)	195 (88.2)	288 (86.7)
Clinical criterion c[c]	59 (53.2)	143 (64.7)	202 (60.8)
Radiologic criterion[d]	111 (100)	221 (100)	332 (100)
HLA-B27, n (%)			
Positive	93 (83.8)	191 (86.4)	284 (85.5)
Negative	18 (16.2)	30 (13.6)	48 (14.5)

Table 7-8: Baseline disease characteristics (SS)

Variable	PBO N=111	BKZ 160mg Q4W N=221	All study participants N=332
Past anti-TNF therapy, n (%)			
Yes	17 (15.3)	37 (16.7)	54 (16.3)
No	94 (84.7)	184 (83.3)	278 (83.7)
Current NSAID therapies, n (%)*			
Yes	85 (76.6)	181 (81.9)	266 (80.1)
No	26 (23.4)	40 (18.1)	66 (19.9)
Current conventional synthetic DMARDs, n (%)*			
Yes	19 (17.1)	47 (21.3)	66 (19.9)
No	92 (82.9)	174 (78.7)	266 (80.1)
Current conventional synthetic DMARD type, n (%)*			
Methotrexate	5 (4.5)	7 (3.2)	12 (3.6)
Sulfasalazine	14 (12.6)	38 (17.2)	52 (15.7)
Other[f]	0	2 (0.9)	2 (0.6)
Current oral corticosteroid use, n (%)			
Yes	8 (7.2)	15 (6.8)	23 (6.9)
No	103 (92.8)	206 (93.2)	309 (93.1)
Current analgesic/opioid therapies, n (%)*			
Yes	14 (12.6)	31 (14.0)	45 (13.6)
No	97 (87.4)	190 (86.0)	287 (86.4)

Table 7-9: Baseline efficacy characteristics (SS)

Variable	PBO N=111	BKZ 160mg Q4W N=221	All study participants N=332
PGADA[a]			
Mean (SD)	6.7 (1.8)	6.6 (2.0)	6.7 (1.9)
Median (min, max)	7.0 (0, 10)	7.0 (0, 10)	7.0 (0, 10)
Total Spinal Pain NRS[a]			
Mean (SD)	7.2 (1.2)	7.1 (1.6)	7.2 (1.5)
Median (min, max)	7.0 (4, 10)	7.0 (2, 10)	7.0 (2, 10)
BASFI score[a]			
Mean (SD)	5.18 (2.00)	5.27 (2.19)	5.24 (2.13)
Median (min, max)	5.40 (0.4, 9.2)	5.50 (0.0, 9.6)	5.50 (0.0, 9.6)
Mean of BASDAI questions 5 and 6[a]			
Mean (SD)	6.76 (1.60)	6.72 (1.86)	6.73 (1.78)
Median (min, max)	6.50 (2.5, 10.0)	6.50 (2.0, 10.0)	6.50 (2.0, 10.0)
BASDAI total score			
Mean (SD)	6.51 (1.31)	6.45 (1.33)	6.47 (1.32)
Median (min, max)	6.50 (4.0, 9.3)	6.40 (3.7, 9.4)	6.50 (3.7, 9.4)
BASDAI spinal pain question 2 score			
Mean (SD)	7.3 (1.3)	7.4 (1.4)	7.4 (1.4)
Median (min, max)	7.0 (4, 10)	8.0 (4, 10)	7.0 (4, 10)
hs-CRP (mg/L)			
Geometric mean (GeoCV%)	6.721 (197.4)	6.539 (275.0)	6.600 (246.3)
Median (min, max)	6.320 (0.32, 104.32)	8.240 (0.05, 105.41)	7.445 (0.05, 105.41)
hs-CRP, n (%)[b]			
≤ULN	44 (39.6)	84 (38.0)	128 (38.6)
>ULN	67 (60.4)	137 (62.0)	204 (61.4)

Table 7-9: Baseline efficacy characteristics (SS)

Variable	PBO N=111	BKZ 160mg Q4W N=221	All study participants N=332
ASDAS-CRP, n (%)			
Mean (SD)	3.7052 (0.7520)	3.7209 (0.8412)	3.7156 (0.8113)
Median (min, max)	3.6580 (2.147, 5.443)	3.6548 (1.792, 6.018)	3.6562 (1.792, 6.018)
ASDAS-CRP status			
Inactive disease	0	0	0
Low disease activity	0	3 (1.4)	3 (0.9)
High disease activity	47 (42.3)	84 (38.0)	131 (39.5)
Very high disease activity	64 (57.7)	133 (60.2)	197 (59.3)
Missing	0	1 (0.5)	1 (0.3)

※ 일본인 대상자 분석

- 전체 연구 참가자 중 비메키주맙 투여군 9명, 위약군 3명으로 총 12명(약 3.6%)이 일본인이었으며 일본인 집단의 평균 나이는 42.3세로 전체 집단(40.4세)보다 많았다
- 일본인 대상자의 평균 체중은 69.30kg으로 전체 집단 80.43kg 대비 낮았다.
- 일본인 대상자의 BMI는 25.86kg/m^2로 전체집단의 26.86kg/m^2에 비해 낮았다.
- 위약군 일본인 대상자들은 비메키주맙 투여군의 일본인 대상자들에 비해 BASFI(2.23 vs 5.56), hs-CRP(3.207mg/L vs 24.702mg/L), ASDAS-CRP(2.9746 vs 4.2215) 점수가 낮아 위약군 보다 비메키주맙 투여군의 일본인 참가자가 더 높은 질병 활성도를 베이스라인에 가지고 있음이 확인되었다.

- **유효성 결과**: 비메키주맙 160mg Q4W 투여는 일차 평가변수인 16주 시점에 ASAS40 반응률 및 순차적 검정절차에 포함된 모든 이차 평가변수에서 위약과 비교하여 통계적이고 임상적으로 유의한 개선을 보였다.

Table 8-1: Summary of primary and key secondary efficacy analysis results based on the predefined sequential testing sequence at Week 16 (RS)

Ordered sequential procedure	Variable	PBO	BKZ 160mg Q4W	Treatment comparison (95% CI)	Measure	p-value	Significant[a]
Primary							
#1: BKZ 160mg Q4W vs PBO	ASAS40 response, n (%)	25 (22.5)	99 (44.8)	2.88 [1.71, 4.87]	Odds ratio	<0.001	Yes
Secondary							
#2: BKZ 160mg Q4W vs PBO	ASAS40 response in TNFα inhibitor-naïve participants, n (%)	22 (23.4)	84 (45.7)	2.80 [1.59, 4.93]	Odds ratio	<0.001	Yes
#3: BKZ 160mg Q4W vs PBO	ASAS20 response, n (%)	48 (43.2)	146 (66.1)	2.66 [1.65, 4.28]	Odds ratio	<0.001	Yes
#4: BKZ 160mg Q4W vs PBO	CfB BASDAI, LS mean (SE)	-1.70 (0.21)	-2.74 (0.17)	-1.04 [-1.48, -0.59]	LS mean difference	<0.001	Yes
#5: BKZ 160mg Q4W vs PBO	ASAS-PR response, n (%)	8 (7.2)	53 (24.0)	4.26 [1.93, 9.39]	Odds ratio	<0.001	Yes
#6: BKZ 160mg Q4W vs PBO	ASDAS-MI response, n (%)	6 (5.4)	57 (25.8)	6.47 [2.67, 15.65]	Odds ratio	<0.001	Yes
#7: BKZ 160mg Q4W vs PBO	ASAS5/6 response, n (%)	21 (18.9)	109 (49.3)	4.36 [2.51, 7.57]	Odds ratio	<0.001	Yes
#8: BKZ 160mg Q4W vs PBO	CfB BASFI, LS mean (SE)	-0.95 (0.20)	-2.00 (0.16)	-1.05 [-1.48, -0.63]	LS mean difference	<0.001	Yes
#9: BKZ160mg Q4W vs PBO	CfB Nocturnal Spinal Pain, LS mean (SE)	-1.68 (0.25)	-3.16 (0.20)	-1.48 [-2.00, -0.96]	LS mean difference	<0.001	Yes
#10: BKZ 160mg Q4W vs PBO	CfB ASQoL, LS mean (SE)	-3.07 (0.41)	-4.59 (0.32)	-1.52 [-2.36, -0.68]	LS mean difference	<0.001	Yes
#11: BKZ 160mg Q4W vs PBO	CfB SF-36 PCS, LS mean (SE)	5.17 (0.82)	8.54 (0.67)	3.38 [1.67, 5.09]	LS mean difference	<0.001	Yes
#12: BKZ 160mg Q4W vs PBO	CfB BASMI, LS mean (SE)	-0.17 (0.09)	-0.45 (0.07)	-0.28 [-0.47, -0.08]	LS mean difference	0.006	Yes

① **1차 평가변수**: 16주 시점의 ASAS40 반응률은 비메키주맙 160mg Q4W 투여군에서 44..8%로 위약군(22.5%) 대비 통계적 및 임상적으로 유의하게 높았다.

Table 8–2: ASAS40 response rates at Week 16 (RS [NRI])

	PBO N=111	BKZ 160mg Q4W N=221
Number of responders, n (%)	25 (22.5)	99 (44.8)
Adjusted response rate[a]	19.8	41.5
95% CI	[12.9, 29.2]	[33.3, 50.3]
Odds ratio vs PBO[a]	-	2.88
95% CI for odds ratio	-	[1.71, 4.87]
p-value	-	<0.001

- 1차 유효성 분석 시 위약군의 결측치는 '반응자'로 비메키주맙 투여군의 결측치는 '비반응자'로 처리하는 최악의 시나리오 방법을 포함한 모든 지지적 분석(수정된 복합 추정량 접근법, 가설적 추정량 접근법, 티핑 포인트 분석, 치료정책전략, 관찰된 사례 분석))에서 비메키주맙 투여군에서 위약군 대비 높은 유효성이 일관되게 확인되었다.
- 16주차에 1차 평가변수인 ASAS40 반응을 구성하는 개별 요소들(PGADA, 총척추 통증, BASFI 점수, BASDAI Q5/Q6 평균 점수)에 대한 지지적 분석을 수행한 결과, 1차 분석과 일관되게 비메키주맙 투여군에서 모든 구성요소에 대해 위약군 대비 유의미한 개선을 보였다.

Table 8–3: Change from Baseline in individual components of ASAS40 response at Week 16 (RS [reference-based MI])

	PBO N=111	BKZ 160mg Q4W N=221	BKZ 160mg Q4W-PBO[a]
PGADA			
LS mean (SE)[b]	-1.39 (0.247)	-2.67 (0.196)	-1.28 (0.262)
Diff: 95% CI[b]	-	-	[-1.79, -0.76]
Total Spinal Pain assessment			
LS mean (SE)[b]	-1.71 (0.239)	-3.14 (0.189)	-1.43 (0.254)
Diff: 95% CIb	-	-	[-1.93, -0.93]
BASFI score (function)[c]			
LS mean (SE)[b]	-0.95 (0.204)	-2.00 (0.162)	-1.05 (0.216)
Diff: 95% CI[b]	-	-	[-1.48, -0.63]
BASDAI Q5& Q6 mean score (inflammation)			
LS mean (SE)[b]	-1.86 (0.231)	-2.99 (0.183)	-1.13 (0.246)
Diff: 95% CI[b]	-	-	[-1.61, -0.65]

② 이차 평가변수

- TNFα 억제제 미경험 참가자의 ASAS40 반응률

· TNFα 억제제 치료 경험이 없는 대상자 집단에서 비메키주맙 160mg Q4W 투여군은 16주에 ASAS40 반응률이 45.7%로 위약군의 23.4% 보다 높았다.

- ASAS20 반응률

· 비메키주맙 160mg Q4W 투여군은 16주에 ASAS20 반응률이 66.1%로 위약군의 43.2% 보다 높았다.

Table 8-5: ASAS40 response rates at Week 16 in TNFα inhibitor-naïve study participants (RS [NRI])

	PBO N=94	BKZ 160mg Q4W N=184
Number of responders, n (%)	22 (23.4)	84 (45.7)
Adjusted response rate[a]	22.2	44.4
95% CI	[14.8, 31.9]	[36.8, 52.3]
Odds ratio vs PBO[a]	-	2.80
95% CI for odds ratio	-	[1.59, 4.93]
p-value	-	p<0.001

Table 8–6: ASAS20 response rates at Week 16 (RS [NRI])

	PBO N=111	BKZ 160mg Q4W N=221
Number of responders, n (%)	48 (43.2)	146 (66.1)
Adjusted response rate[a]	38.6	62.6
95% CI	[28.7, 49.5]	[54.1, 70.3]
Odds ratio vs PBO[a]	-	2.66
95% CI for odds ratio	-	[1.65, 4.28]
p-value	-	<0.001

- 16주차 BASDAI 총점의 베이스라인 대비 변화량

· 베이스라인 대비 평균 BASDAI 총점 감소(개선)는 비메키주맙 투여군이 -2.74로 위약군의 -1.70보다 컸다.

Table 8–7: BASDAI total score change from Baseline at Week 16 (RS [reference-based MI])

	PBO N=111	BKZ 160mg Q4W N=221
n	111	221
Mean (SE)	-1.89 (0.18)	-2.90 (0.14)
Median (min, max)	-1.90 (-8.4, 2.5)	-2.91 (-9.1, 2.7)
LS mean (SE)[a]	-1.70 (0.21)	-2.74 (0.17)
Difference vs PBO	-	-1.04
95% CI for difference	-	[-1.48, -0.59]
p-value	-	<0.001

- 16주 ASAS 부분 관해(ASAS-PR)

· 비메키주맙 160mg Q4W 투여군은 16주차에 24.0%의 ASAS-PR 반응을 보였으며 위약군은 7.2%로 위약군 대비 통계적으로 유의한 개선을 보였다.

- 16주 ASDAS-MI 반응률

· 비메키주맙 160mg Q4W 투여군은 16주차에 25.8%로 위약군의 5.4%보다 약 5배 높은 ASDAS-MI(강직성 척추염 질환 활동 점수 주요 개선)을 보였다.

Table 8–8: ASAS-PR response rates at Week 16 (RS [NRI])

	PBO N=111	BKZ 160mg Q4W N=221
Number of responders, n (%)	8 (7.2)	53 (24.0)
Adjusted response rate[a]	5.7	20.4
95% CI	[2.6, 11.9]	[13.9, 28.9]
Odds ratio vs PBO[a]	-	4.26
95% CI for odds ratio	-	[1.93, 9.39]
p-value	-	<0.001

Table 8-9: ASDAS-MI response rates at Week 16 (RS [NRI])

	PBO N=111	BKZ 160mg Q4W N=221
Number of responders, n (%)	6 (5.4)	57 (25.8)
Adjusted response rate[a]	4.4	23.0
95% CI	[1.9, 10.1]	[16.2, 31.5]
Odds ratio vs PBO[a]	-	6.47
95% CI for odds ratio	-	[2.67, 15.65]
p-value	-	<0.001

- 16주 ASAS5/6 반응률

· 16주차의 ASAS5/6 반응률은 위약군은 18.9%인데 반해 비메키주맙 160mg Q4W 투여군은 49.3%로 통계적 및 임상적으로 유의미한 개선을 보였다.

- 16주차 Bath 강직성 척추염 기능 지수(BASFI) 총점의 베이스라인 대비 변화량

· 베이스라인 대비 평균 BASFI 총점 감소(개선)는 비메키주맙 투여군이 -2.00로 위약군의 -0.95보다 컸다.

Table 8-10: ASAS5/6 response at Week 16 (RS [NRI])

	PBO N=111	BKZ 160mg Q4W N=221
Number of responders, n (%)	21 (18.9)	109 (49.3)
Adjusted response rate[a]	15.9	45.1
95% CI	[9.8, 24.5]	[36.6, 53.9]
Odds ratio vs PBO[a]	-	4.65
95% CI for odds ratio	-	[2.51, 7.57]
p-value	-	<0.001

Table 8-11: BASFI change from Baseline at Week 16 (RS [reference-based MI])

	PBO N=111	BKZ 160mg Q4W N=221
n	111	221
Mean (SE)	-1.09 (0.16)	-2.16 (0.14)
Median (min, max)	-0.99 (-5.5, 2.8)	-1.87 (-7.5, 3.2)
LS mean (SE)[a]	-0.95 (0.20)	-2.00 (0.16)
Difference vs PBO	-	-1.05
95% CI for difference	-	[-1.48, -0.63]
p-value	-	<0.001

- 16주차 야간 척추 통증(NSP) 총점의 베이스라인 대비 변화량

· 베이스라인 대비 평균 NSP 총점 감소(개선)는 비메키주맙 투여군이 -3.16로 위약군의 -1.68 보다 컸다.

- 16주차 ASQoL 총점의 베이스라인 대비 변화량

· 베이스라인 대비 평균 ASQoL 총점 감소(개선)는 비메키주맙 투여군이 -4.59로 위약군의 -3.07 보다 컸다.

Table 8-12: NSP Score change from Baseline at Week 16 (RS [reference-based MI])

	PBO N=111	BKZ 160mg Q4W N=221
n	111	221
Mean (SE)	-1.9 (0.2)	-3.3 (0.2)
Median (min, max)	-1.4 (-8, 4)	-3.0 (-10, 5)
LS mean (SE)[a]	-1.68 (0.25)	-3.16 (0.20)
Difference vs PBO	-	-1.48
95% CI for difference	-	[-2.00, -0.96]
p-value	-	<0.001

Table 8-13: ASQoL total score change from Baseline at Week 16 (RS [reference-based MI])

	PBO N=111	BKZ 160mg Q4W N=221
n	111	221
Mean (SE)	-3.2 (0.3)	-4.9 (0.3)
Median (min, max)	-3.0 (-11, 8)	-5.0 (-18, 11)
LS mean (SE)[a]	-3.07 (0.41)	-4.59 (0.32)
Difference vs PBO	-	-1.52
95% CI for difference	-	[-2.36, -0.68]
p-value	-	<0.001

- 16주차 SF-36 PCS 총점의 베이스라인 대비 변화량

· 베이스라인 대비 평균 SF-36 PCS 총점이 비메키주맙 투여군에서 8.54점 증가하여 위약군의 5.17점 증가보다 컸다.

- 16주차 강직성 척추염 질병 계측 지수(BASMI) 점수의 베이스라인 대비 변화량

· 베이스라인 대비 평균 BASMI 점수가 비메키주맙 투여군에서 -0.45 감소하여 위약군의 -0.17 감소보다 더 큰 척추 운동성 개선을 보였다.

Table 8-14: SF-36 PCS score change from Baseline at Week 16 (RS [reference-based MI])

	PBO N=111	BKZ 160mg Q4W N=221
n	111	221
Mean (SE)	5.871 (0.763)	9.313 (0.598)
Median (min, max)	5.140 (-15.23, 25.32)	8.554 (-20.66, 34.82)
LS mean (SE)[a]	5.17 (0.82)	8.54 (0.67)
Difference vs PBO	-	3.38
95% CI for difference	-	[1.67, 5.09]
p-value	-	<0.001

Table 8-15: BASMI change from Baseline at Week 16 (RS [reference-based MI])

	PBO N=111	BKZ 160mg Q4W N=221
n	111	221
Mean (SE)	-0.1750 (0.0858)	-0.4727 (0.0583)
Median (min, max)	-0.1473 (-3.004, 3.384)	-0.3106 (-3.401, 3.818)
LS mean (SE)[a]	-0.17 (0.09)	-0.45 (0.07)
Difference vs placebo	-	-0.28
95% CI for difference	-	[-0.47, -0.08]
p-value	-	0.006

- 16주차 마스트리히트 강직성 척추염 엔테시스(MASES)의 베이스라인 대비 변화량

· 베이스라인에서 골부염이 있는 대상자 집단에서 비메키주맙 투여군은 MASES 지수의 -2.12 감소하여 위약군의 -1.04 감소보다 더 컸다.

- 16주차 MASES 지수를 기준으로 골부염이 없는 상태 비율

· 베이스라인에서 골부염이 있는 대상자 집단에서 비메키주맙 투여군은 MASES 지수를 기준으로 16주차에 골부염이 없는 대상자 비율이 51.5%로 위약군의 32.8% 대비 더 높았다.

Table 8-16: MASES index change from Baseline at Week 16 in study participants with enthesitis at Baseline (RS [MI])

	PBO N=67	BKZ 160mg Q4W N=132
Baseline		
n	67	132
Mean (SE)	4.40 (0.33)	4.18 (0.25)
Median (min, max)	4.00 (1.0, 13.0)	3.00 (1.0, 12.0)
n	67	132
Mean (SE)	-1.5 (0.3)	-2.4 (0.2)
Median (min, max)	-1.0 (-7, 3)	-2.0 (-9, 5)
LS mean (SE)[a]	-1.04 (0.33)	-2.12 (0.26)
Difference vs PBO	-	-1.08
95% CI for difference	-	[-1.79, -0.38]
Nominal p-value	-	0.003

Table 8-17: Enthesitis-free state based on the MASES index at Week 16 (RS [NRI])

	PBO N=67	BKZ 160mg Q4W N=132
Number of responders, n (%)	22 (32.8)	68 (51.5)
Adjusted response rate[a]	23.9	43.8
95% CI	[14.5, 36.9]	[33.1, 55.0]
Odds ratio vs PBO[a]	-	2.47
95% CI for odds ratio	-	[1.30, 4.68]
Nominal p-value	-	0.006

③ 기타 평가변수

- 비메키주맙 160mg Q4W 투여군에서 asSPA의 징후 및 증상과 환자 삶의 질에 미치는 영향과 관련된 유효성 평가변수에서 2주차부터 위약 대비 개선이 관찰되어 16주까지 지속적으로 개선되었으며 52주차까지 지속되었다.
- 16주차의 위약에서 비메키주맙 160mg Q4W로 전환한 대상자에서 24주차까지 비메키주맙 투여군과 비슷한 수준의 유효성을 보였으며, 비메키주맙 투여군 보다 위약/비메키주맙 투여군에서 52주차까지의 반응률은 지속적으로 증가되는 양상을 보였다.
- hs-CRP로 측정한 염증의 감소는 비메키주맙 투여군에서 2주차부터 관찰되어 52주차까지 지속되었으며 ASspiMRI-a 및 SPARCC에서도 16주차와 52주차에 질병 특이적 위치에서의 염증의 감소가 관찰되었다. 위약/비메키주맙 투여군에서도 16주차부터 52주차까지 hs-CRP와 ASspiMRI-a 및 SPARCC로 평가한 염증이 위약대비 현저히 감소하였다.
- 비메키주맙 투여군에서 피로도(FACIT-Fatigue), 업무 생산성(WPAI-SHP), 그리고 객관적 염증 지표인 MRI 점수(ASspiMRI-a, SPARCC)에서도 위약 그룹 대비 통계적으로 유의미한 개선을 보였다.

※ 기타 유효성 평가변수 분석 결과

평가변수	분석 시점	위약/비메키주맙 160mg Q4W	비메키주맙 160mg	p-값	주요 관찰 내용
ASAS40 반응률	**2주**	8(7.2)	37 (16.7)	p=0.019	위약 대비 통계적으로 유의한 개선 차이를 보였다
	16주	25 (22.5)	99 (44.8)	p<0.001	비메키주맙 투여군에서 ASAS40 반응까지 도달 시간 중앙값은 12.143주였으며 위약군에서는 16주까지 ASAS40 반응 50%에 도달하지 못했다.
	24주	63 (56.8)	119 (53.8)		24주차에 위약/비메키주맙 투여군에서의 반응률이 비메키주맙 투여군과 유사하였다.
	52주	76 (68.5)	129 (58.4)		치료 지속 시 반응률이 더욱 향상되었으며 위약군에서 전환한

					그룹도 52주차에 비슷한 수준의 반응률에 도달하였다
ASAS20 반응률	**2주**	28 (25.2)	96 (43.4)	p=0.001	위약 대비 통계적으로 유의한 개선 차이를 보였다
	16주	48 (43.2)	146 (66.1)	p<0.001	ASAS20 반응까지 도달 시간은 비메키주맙 투여군에서는 3.857주이며 위약군에서는 11.857주였다.
	24주	85 (76.6)	159 (71.9)		24주차에 위약/비메키주맙 투여군에서의 반응률이 비메키주맙 투여군과 유사하였다.
	52주	89 (80.2)	158 (71.5)		치료 지속 시 반응률이 더욱 향상되었으며 위약/비메키주맙 투여군에서의 반응률이 비메키주맙 투여군 보다 더 높았으며 52주까지 지속적 개선이 있었다.
BASDAI 총점 변화	**2주**	-0.97 (0.13)	-1.77 (0.12)	p<0.001	위약 대비 통계적으로 유의한 개선 차이를 보였다
	16주	-1.89 (0.18)	-2.90 (0.14)	p<0.001	유의미한 개선이 확인되었다
	24주	-3.26 (0.19)	-3.30 (0.14)		24주차에 위약/비메키주맙 투여군에서의 변화량이 비메키주맙 투여군과 유사하였다.
	52주	-3.96 (0.19)	-3.58 (0.14)		치료 지속 시 BASDAI 이 더욱 향상되었으며 위약/비메키주맙 투여군에서의 반응률이 비메키주맙 투여군 보다 더 높았으며 52주까지 지속적 개선이 있었다.
ASAS-PR 반응률	**2주**	3 (2.7)	10 (4.5)		위약 대비 통계적으로 유의한 개선 차이를 보였다
	16주	8 (7.2)	53 (24.0)	p<0.001	유의미한 개선이 확인되었다
	24주	28 (25.2)	56 (25.3)		24주차에 위약/비메키주맙 투여군에서의 반응률이 비메키주맙 투여군과 유사하였다
	52주	41 (36.9)	66 (29.9)		치료 지속 시 반응률이 더욱 향상되었으며 위약/비메키주맙 투여군에서의 반응률이 비메키주맙 투여군 보다 더 높았으며 52주까지 지속적 개선이 있었다.
ASDAS-MI 반응률	**2주**	2 (1.8)	30 (13.6)		위약 대비 통계적으로 유의한 개선 차이를 보였다
	16주	6 (5.4)	57 (25.8)	p<0.001	유의미한 개선이 확인되었다
	24주	43 (38.7)	67 (30.3)		24주차에 위약/비메키주맙 투여군에서의 반응률이 비메키주맙 투여군과 유사하거나 조금 더 높았다
	52주	49 (44.1)	71 (32.1)		치료 지속 시 반응률이 더욱 향상되었으며 위약/비메키주맙 투여군에서의 반응률이 비메키주맙 투여군 보

					다 더 높았으며 52주까지 지속적 개선이 있었다.
ASAS5/6 반응률	**8주**	10 (9.0)	92 (41.6)		위약 대비 통계적으로 유의한 개선 차이를 보였다
	16주	21 (18.9)	109 (49.3)	p<0.001	유의미한 개선이 확인되었다.
	24주	63 (56.8)	122 (55.2)		24주차에 위약/비메키주맙 투여군에서의 변화량이 비메키주맙 투여군과 유사하였다.
	52주	74 (66.7)	124 (56.1)		치료 지속 시 반응률이 더욱 향상되었으며 위약/비메키주맙 투여군에서의 반응률이 비메키주맙 투여군 보다 더 높았으며 52주까지 지속적 개선이 있었다.
BASFI 변화	**2주**	-0.18 (0.14)	-1.01 (0.12)	p<0.001	위약 대비 통계적으로 유의한 개선 차이를 보였다
	16주	-1.09 (0.16)	-2.17 (0.14)	p<0.001	유의미한 개선이 확인되었다.
	24주	-2.17 (0.19)	-2.45 (0.15)		
	52주	-2.79 (0.17)	-2.78 (0.14)		치료 지속 시 반응률이 더욱 향상되었으며 위약/비메키주맙 투여군에서의 반응률이 비메키주맙 투여군과 유사하였다.
NPS 변화	**2주**	-0.9 (0.2)	-1.9 (0.1)	p<0.001	위약 대비 통계적으로 유의한 개선 차이를 보였다
	16주	-1.9 (0.2)	-3.3 (0.2)	p<0.001	유의미한 개선이 확인되었다.
	24주	-3.7 (0.3)	-3.8 (0.2)		24주차에 위약/비메키주맙 투여군에서의 변화량이 비메키주맙 투여군과 유사하였다.
	52주	-4.6 (0.3)	-4.1 (0.2)		치료 지속 시 변화량이 더욱 커졌으며 위약/비메키주맙 투여군에서의 변화량이 비메키주맙 투여군 보다 더 컸다
ASQoL 변화	**4주**	-1.8 (0.4)	-3.3 (0.3)		위약 대비 통계적으로 유의한 개선 차이를 보였다
	16주	-3.2 (0.3)	-5.0 (0.3)	p=0.001	유의미한 개선이 확인되었다.
	24주	-4.8 (0.4)	-5.4 (0.3)		위약/비메키주맙 투여군에서의 변화량 보다 비메키주맙 투여군에서의 변화량이 더 컸다
	52주	-5.6 (0.4)	-5.7 (0.3)		치료 지속 시 변화량이 더욱 향상되었으며 위약/비메키주맙 투여군에서의 변화량이 비메키주맙 투여군과 유사하였다.
SF-36 PCS 변화	**8주**	3.765 (0.591)	8.296 (0.556)	p<0.001	위약 대비 통계적으로 유의한 개선 차이를 보였다
	16주	5.883 (0.756)	9.340 (0.578)	p<0.001	유의미한 개선이 확인되었다.
	24주	10.524 (0.807)	10.791 (0.564)		24주차에 위약/비메키주맙 투여군에서의 변화량이 비메키주맙 투여군과

					유사하였다.
	52주	12.346 (0.875)	12.030 (0.627)		치료 지속 시 변화량이 더욱 향상되었으며 위약/비메키주맙 투여군에서의 변화량이 비메키주맙 투여군과 유사하였다.
BASMI 변화	**8주**	-0.0015 (0.0726)	-0.3439 (0.0455)		위약 대비 통계적으로 유의한 개선 차이를 보였다
	16주	-0.1909 (0.0708)	-0.4774 (0.0562)	p=0.006	유의미한 개선이 확인되었다.
	24주	-0.4739 (0.0824)	-0.5738 (0.0605)		위약/비메키주맙 투여군에서의 변화량 보다 비메키주맙 투여군에서의 변화량이 더 컸다
	52주	-0.7463 (0.0873)	-0.7213 (0.0631)		치료 지속 시 변화량이 더욱 향상되었으며 위약/비메키주맙 투여군에서의 변화량이 비메키주맙 투여군과 유사하였다.
ASDAS-CRP 변화	**2주**	-0.40 (0.06)	-1.03 (0.06)		위약 대비 통계적으로 유의한 개선 차이를 보였다
	16주	-0.71 (0.07)	-1.44 (0.07)	p<0.001	유의미한 개선이 확인되었다.
	24주	-1.68 (0.08)	-1.63 (0.07)		24주차에 위약/비메키주맙 투여군에서의 변화량이 비메키주맙 투여군과 유사하였다.
	52주	-1.92 (0.09)	-1.74 (0.07)		치료 지속 시 변화량이 더욱 커졌으며 위약/비메키주맙 투여군에서의 변화량이 비메키주맙 투여군 보다 더 컸다.
BASDAI50 반응률	**2주**	8 (7.2)	39 (17.6)	p=0.009	위약 대비 통계적으로 유의한 개선 차이를 보였다
	16주	29 (26.1)	103 (46.6)	p<0.001	유의미한 개선이 확인되었다.
	24주	59 (53.2)	110 (49.8)		24주차에 위약/비메키주맙 투여군에서의 반응률이 비메키주맙 투여군과 유사하거나 조금 더 높았다
	52주	69 (62.2)	119 (53.8)		치료 지속 시 반응률이 더욱 향상되었으며 위약/비메키주맙 투여군에서의 반응률이 비메키주맙 투여군 보다 더 높았으며 52주까지 지속적 개선이 있었다.
BASDAI Q5/Q6	**2주**	-1.26 (0.16)	-1.98 (0.14)	p<0.001	위약 대비 통계적으로 유의한 개선 차이를 보였다
	16주	-2.11 (0.19)	-3.22 (0.16)	p<0.001	유의미한 개선이 확인되었다.
	24주	-3.70 (0.22)	-3.70 (0.15)		24주차에 위약/비메키주맙 투여군에서의 변화량이 비메키주맙 투여군과 유사하였다.
	52주	-4.44 (0.21)	-3.90 (0.16)		치료 지속 시 변화량이 더욱 커졌으며 위약/비메키주맙 투여군에서의 변화량이 비메키주맙 투여군 보다 더

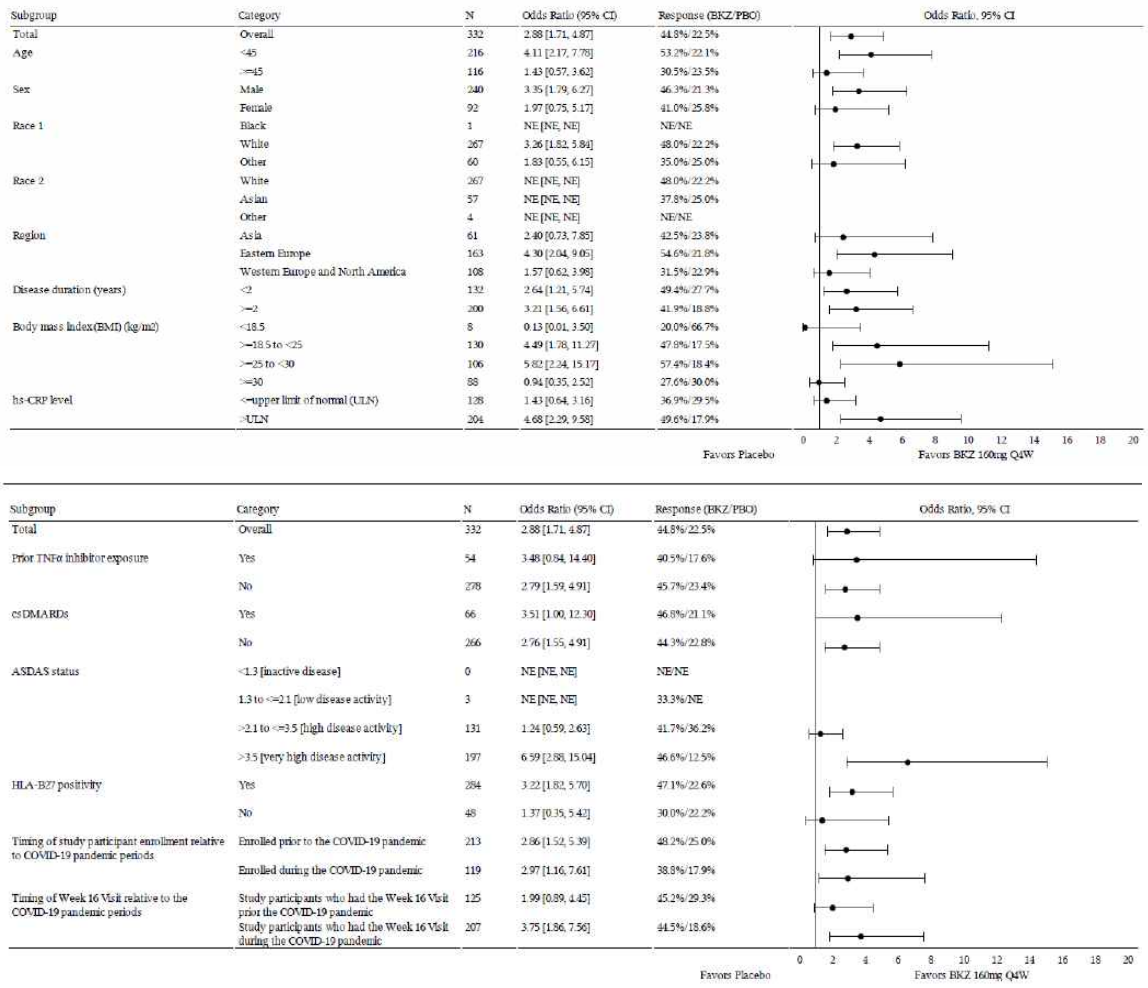
					컸다.
MASES 변화	**8주**	-0.96 (0.27)	-2.10 (0.26)		위약 대비 통계적으로 유의한 개선 차이를 보였다
	16주	-1.46 (0.29)	-2.37 (0.25)	p=0.003	유의미한 개선이 확인되었다.
	24주	-2.69 (0.29)	-2.84 (0.23)		24주차에 위약/비메키주맙 투여군에서의 변화량이 비메키주맙 투여군과 유사하였다.
	52주	-3.18 (0.32)	-2.88 (0.26)		치료 지속 시 변화량이 더욱 커졌으며 위약/비메키주맙 투여군에서의 변화량이 비메키주맙 투여군 보다 더 컸다.
골부염 없는 비율	**4주**	16 (23.9)	55 (41.7)		위약 대비 통계적으로 유의한 개선 차이를 보였다
	16주	22 (32.8)	68 (51.5)	p=0.006	유의미한 개선이 확인되었다.
	24주	33 (49.3)	70 (53.0)		24주차에 위약/비메키주맙 투여군에서의 반응률이 비메키주맙 투여군과 유사하였다
	52주	31 (46.3)	67 (50.8)		52주차에 위약/비메키주맙 투여군에서의 반응률이 비메키주맙 투여군과 유사하였다
PhGADA 변화	**4주**	-1.2 (0.2)	-2.5 (0.1)		위약 대비 통계적으로 유의한 개선 차이를 보였다
	16주	-2.1 (0.2)	-3.6 (0.1)		유의미한 개선이 확인되었다.
	24주	-4.0 (0.2)	-4.2 (0.1)		24주차에 위약/비메키주맙 투여군에서의 변화량이 비메키주맙 투여군과 유사하였다.
	52주	-4.5 (0.2)	-4.6 (0.1)		치료 지속 시 변화량이 더욱 커졌으며 위약/비메키주맙 투여군에서의 변화량이 비메키주맙 투여군과 유사하였다.
PGADA 변화	**4주**	-1.0 (0.2)	-2.1 (0.2)	p<0.001	위약 대비 통계적으로 유의한 개선 차이를 보였다
	16주	-1.6 (0.2)	-2.7 (0.2)	p<0.001	유의미한 개선이 확인되었다.
	24주	-3.3 (0.2)	-3.2 (0.2)		24주차에 위약/비메키주맙 투여군에서의 변화량이 비메키주맙 투여군과 유사하였다.
	52주	-4.2 (0.2)	-3.6 (0.2)		치료 지속 시 변화량이 더욱 커졌으며 위약/비메키주맙 투여군에서의 변화량이 비메키주맙 투여군 보다 더 컸다.
hs-CRP 비율변화	**2주**	0.893 (79.1)	0.376 (206.0)	p<0.001	위약 대비 통계적으로 유의한 개선 차이를 보였다
	16주	0.893 (94.9)	0.365 (235.4)	p<0.001	유의미한 개선이 확인되었다.
	24주	0.283 (202.1)	0.331 (236.7)		24주차에 위약/비메키주맙 투여군에서의 변화량이 비메키주맙 투여군과 유사하였다.
	52주	0.298 (336.6)	0.333 (265.5)		치료 지속 시 변화량이 더욱 커졌으

					며 위약/비메키주맙 투여군에서의 변화량이 비메키주맙 투여군 보다 더 컸다.
총 척추 통증점수 변화	**2주**	-1.0 (0.2)	-2.0 (0.1)	p<0.001	위약 대비 통계적으로 유의한 개선 차이를 보였다
	16주	-1.9 (0.2)	-3.3 (0.2)	p<0.001	유의미한 개선이 확인되었다.
	24주	-3.5 (0.2)	-3.8 (0.2)		24주차에 위약/비메키주맙 투여군에서의 변화량이 비메키주맙 투여군과 유사하였다.
	52주	-4.5 (0.2)	-4.1 (0.2)		치료 지속 시 변화량이 더욱 커졌으며 위약/비메키주맙 투여군에서의 변화량이 비메키주맙 투여군 보다 더 컸다.
MOS 수면방해	**8주**	2.219	3.963		8주차에 개선을 보였으나, 16주차에는 두 그룹 간 차이가 줄어들었다.
	16주	4.921	5.300		
EQ-5D-3L 운동성	**16주**	53.7%	72.9%		문제 없음 비율이 비메키주맙 그룹에서 더 높게 개선되었다
EQ-5D-3L 자기관리	**16주**	67.6%	81.9%		문제 없음 비율이 비메키주맙 그룹에서 더 높게 개 선되었다
EQ-5D-3L 일상활동	**16주**	49.1%	61.0%		문제 없음 비율이 비메키주맙 그룹에서 더 높게 개선되었다
EQ-5D-3L 통증/불편감	**16주**	13.0%	24.8%		문제 없음 비율이 비메키주맙 그룹에서 더 높게 개선되었다
EQ-5D-3L 시각	**16주**	8.7	14.0		위약군 대비 시각 점수에서 개선을 보였다.
SJC 변화	**16주**	-0.360	-0.633		비메키주맙 투여 시 위약 대비 유의미하게 부종관절수가 감소한다
ASspiMRI-a score	**16주**	-0.34	-2.23	p<0.001	척추 염증 MRI에서 염증이 위약군 대비 비메키주맙 투여군에서 감소하였다

④ 하위집단 분석

- 비메키주맙 160mg Q4W 군은 모든 하위군에서 위약 대비 높은 ASAS40 반응률을 보이는 일관된 경향을 보였으나 BMI가 30kg/m² 이상인 그룹에서는 비메키주맙군(27.6%) 보다 위약군(30.0%)의 반응률이 조금 더 높게 나타났으며 BMI가 18.5kg/m² 미만인 대상자군에서는 비메키주맙군이 20%인데 반해 위약군에서 66.7%로 위약군이 더 높게 나타났다.

Figure 8-15: Forest plot of ASAS40 OR at Week 16 by subgroups (RS [NRI])



⑤ 일본인 집단에서의 유효성

- 일본인 대상자 집단은 총 12명으로 비메키주맙 투여군에 9명, 위약군에 3명이 포함되었다.
- 일본인 위약군에서 ASAS40, ASAS20 등에서 전체 집단과 비교 시 높은 반응률이 확인되었으나, 전반적으로 전체 집단의 결과와 일치하는 경향을 보였다.
- 1차 평가변수인 16주차의 ASAS40 반응률은 일본인 집단의 비메키주맙 군에서 33.3%로 전체 집단의 44.8%보다는 낮으나 전체 집단의 위약군의 반응률 22.5%보다는 높았다. 다만, 일본인 집단의 위약군에서의 ASAS40 반응률은 100%로 매우 높게 나왔다.
- 2차 평가변수 및 기타 평가변수에서 일본인 위약군의 반응이 크게 나와 위약군과의 비교 시 유효성이 확인되지 않았으나 전체 집단의 위약군과 비교 시 일본인 집단에서 비메키주맙 투여 시 더 나은 유효성이 확인되었다.

평가변수	분석 시점	일본인		전체집단	
		비메키주맙	위약/비메키주맙	비메키주맙	위약/비메키주맙
ASAS40 반응률	16주	33.3%	100%	44.8%	22.5%
	52주	66.7%	100%	58.4%	68.5%
ASAS20 반응률	16주	66.7%	100%	66.1%	43.2%
BASDAI 총점 변화	16주	-2.43	-5.15	-2.74	-1.70
ASAS-PR 반응률	16주	22.2%	66.7%	24.0%	7.2%
ASDAS-MI 반응률	**16주**	**44.4%**	**33.3%**	**25.8%**	**5.4%**

hs-CRP 비율	**16주**	**0.103**	**1.536**	**0.365**	**0.893**
ASspiMRI-a score (변화)	16주	-0.70	-1.25	-2.23	-0.34
SPARCC MRI score (변화)	**16주**	**-3.60**	**-1.00**	**-4.51**	**0.59**

- **약동학**
  - 비메키주맙 160mg Q4W 투여 시 기하평균 혈장 비메키주맙 농도는 시간이 지남에 따라 증가하여 16주차에 항정상태에 도달하여 52주까지 안정적으로 유지되었다
  - 비메키주맙 160mg Q4W 투여군에서 혈장 최저 농도는 16주차에 [redacted]μg/mL이고 4주차와 16주차 사이에 비메키주맙 농도는 1.72배 축적된 것으로 반복 투여 시 예상되는 농도 축적과 일치하였다.
  - 위약 투여 후 비메키주맙으로 전환 시 약물 농도는 비메키주맙 투여군과 유사한 추세를 보여 24주(치료시작 8주차)에 [redacted]μg/mL이고 36주(치료시작 20주차)에 [redacted]μg/mL로 정상상태에 도달하였다.

Table 9-1: Bimekizumab plasma concentration by visit and treatment group (PK-PPS)

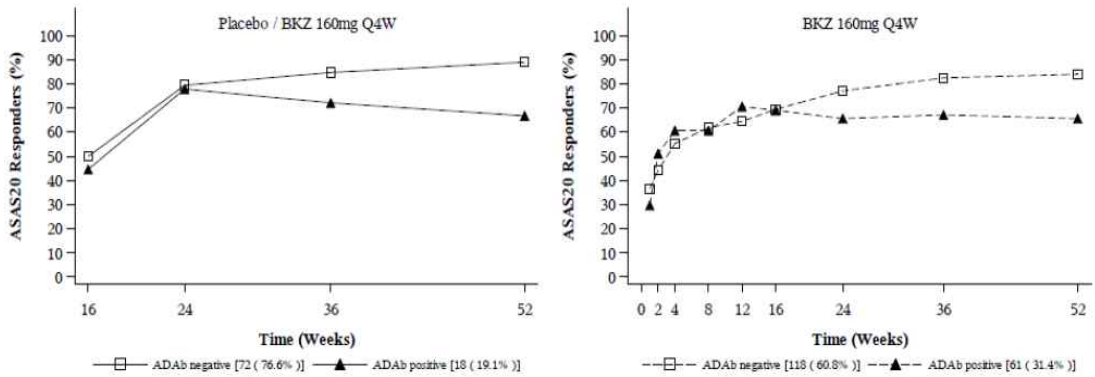
Visit (Week) Statistics	PBO/BKZ 160mg Q4W N=109		BKZ 160mg Q4W N=221	
	n	GeoMean (GeoCV%) [95% CI]	n	GeoMean (GeoCV%) [95% CI]
Visit 8 (Week 16)	108	NA (NA) [NA]	206	11.021 (49.6) [10.333, 11.754]
Visit 13 (Week 36)	99	10.747 (73.0) [9.433, 12.243]	189	10.899 (71.5) [9.939, 11.952]
Visit 17 (Week 52)	96	11.809 (74.5) [10.322, 13.511]	169	11.479 (82.0) [10.295, 12.800]

  - 일본인 집단에서 비메키주맙의 혈장 농도는 전체 대상자보다 수치상으로 낮았으나 16주차에 정상상태에 도달하는 경향은 일치하였다.

※ [redacted] 민원인의 요청에 따라 해당 내용은 비공개 처리하였습니다.

- **면역원성**
  - 베이스라인에서 비메키주맙 160mg Q4W 투여군의 5.2%가 ADAb 양성이었으며 16주차까지 31.4%, 52주차까지 44.3%가 1회 이상 ADAb 양성으로 나왔다. 위약/비메키주맙 투여군의 경우 베이스라인에서 4.3%가 ADAb 양성이었으며 52주차까지 40.4%가 1회 이상 ADAb 양성으로 나왔다. 치료 전 ADAb 음성에서 치료 중 ADAb 양성으로 전환된 비율은 비메키주맙 투여군에서 39.2%였고, 위약/비메키주맙 투여군의 경우 36.2%였다. ADAb 역가는 일반적으로 낮았으며 치교기간동안 지속적으로 높게 유지된 대상자는 없었다.
  - 비메키주맙 160mg Q4W 투여군의 11.9%는 16주차까지 중화항체 양성으로 ADAb 양성 대상자 중 37.7%가 중화항체 양성이었다. 52주차에는 19.6%가 중화항체 양성으로 ADAb 양성 대상자의 44.2%가 중화항체 양성을 보였다. 위약/비메키주맙 투여군의 14.9%가 중화항체 양성이었다.
  - 52주차 기하 평균 최저 혈장 농도는 ADAb 양성군 [redacted] μg/mL, ADAb 음성군 [redacted] μg/mL로 유사하였으며 중화항체 양성 및 음성 대상자에서 관찰된 최대 비메키주맙 최저 농도는 48.800 μg/mL으로 중화항체 분석의 약물 내성 한계인 100 μg/mL 보다 훨씬 낮았다.
  - 16주차의 ADAb 양성 대상자에서 ASAS40 반응률은 50.0%로 ADAb 음성대상자(46.2%)와 유사하였으며 ASAS20 반응률은 ADAb 양성 대상자가 67.9%, ADAb 음성 대상자에서 67.7%로 차이가 없었다. 52주차의 ASAS40 반응률의 경우 ADAb 양성 대상자에서 57.4%로 음성 대상자(67.8%) 보다 낮았으며 ASAS20 반응률도 ADAb 양성 대상자에서 65.6%로 음성 대상자(83.9%) 보다 낮았다.

Figure 10-4: Time course of ASAS20 responder rates (based on NRI) by ADAb status up to Week 52 (Immunogenicity SS)



• 일본인 대상자 중 비메키주맙 투여군은 9명이었으며 16주차까지 55.6%(5명)가 ADAb 양성이었으며 52주차까지 양성이었다. 중화항체는 16주차까지 2명(22.2%)가 양성이었으며 52주차에는 3명(33.3%)가 양성이었다.

- **안전성 결과**

• **안전성 분석 대상**: 안전성 분석군(SS)

- 무작위 배정된 대상자 중 최소 1번 이상 투약받은 대상자(n=332)

• **약물의 노출도**

- 이중맹검 기간동안 모든 치료군에서 약물 노출 중앙값은 112.0일이었으며, 2:1 무작위배정 방식에 따라 비메키주맙 160mg Q4W군의 총 약물 노출 기간 및 위험기간이 위약군 보다 높게 나타났다.

- 전체 기간 동안 비메키주맙 160mg Q4W 투여군의 약물노출 중앙값은 362일이었으며 총 노출기간은 276.2인-년, 총 위험 시간은 290.9인-년 이었다.

Table 11–1: IMP duration and participant-years of time at risk – Double-Blind Treatment Period (SS)

	PBO N=111	BKZ 160mg Q4W N=221
IMP duration (days), n	111	221
Mean (SD)	110.4 (11.7)	108.1 (15.0)
Median (min, max)	112.0 (16, 133)	112.0 (28, 117)
Total IMP duration (participant-years)	33.6	65.4
Total time at risk (participant-years)	34.6	68.3

Table 11–2: IMP duration and participant-years of time at risk – Overall Period (SS)

	BKZ 160mg Q4W Total N=330
IMP duration (days), n	330
Mean (SD)	305.7 (80.7)
Median (min, max)	362.0 (28, 410)
Total IMP duration (participant-years)	276.2
Total time at risk (participant-years)	290.9

• **이상사례(AE)**: 활성 강직성 척추염이 있는 성인에서 비메키주맙 160mg Q4W 투여는 높은 내약성을 보였으며, 안전성 프로파일은 판상건선의 안전성 프로파일과 일치하였다. 임상시험 중단을 초래한 TEAE, 중증 TEAE, 중대한 TEAE의 발생률은 낮았으며 대부분의 TEAE는 경미하거나 중등도 정도였으며 비메키주맙 노출기간의 증가에 따른 TEAE 위험의 증가는 확인되지 않았다.

① 이중맹검 치료기간(16주)

- 비메키주맙 160mg Q4W 군에서의 TEAE 발생률은 54.3%로 위약군의 43.2%보다 높았으며 중대한 TEAE는 비메키주맙 투여군에서 2.3%으로 위약군 0.9%보다 높았다. 연구중단으로 이어진 TEAE도 위약군에서는 보고되지 않았고 비메키주맙 투여군에서는 2.7%(2명)에서 보고되었다. 전체 기간동안 사망은 보고되지 않았으며 약물관련 이상사례는 위약군에서 17.1%, 비메키주맙 투여군에서 29.4%였다.

Table 11–3: Overall summary of TEAEs – Double-Blind Treatment Period (SS)

Category	PBO N=111 n (%) [#]	BKZ 160mg Q4W N=221 n (%) [#]
Any TEAEs	48 (43.2) [134]	120 (54.3) [308]
Serious TEAEs	1 (0.9) [2]	5 (2.3) [5] [a]
Safety topics of interest TEAEs	7 (6.3) [7]	39 (17.6) [61]
Study participant discontinuations due to TEAEs [b]	0	6 (2.7) [6]
Permanent withdrawal of IMP due to TEAEs	0	7 (3.2) [7] [c]
Drug-related TEAEs	19 (17.1) [43]	65 (29.4) [148]
Severe TEAEs	0	4 (1.8) [5] [a]
All deaths (AEs leading to death)	0	0
Deaths (TEAEs leading to death)	0	0

- 가장 흔하게 보고된 TEAE는 감염 및 감염증 SOC로 비메키주맙 투여군에서 27.6%(108.07/100인-년)로 위약군 22.5%(196.75/100인-년) 보다 높은 발생률이 확인되었다. 가장 흔한 개별 TEAE는 비인두염(7.7%), 구강 칸디다증(4.5%), 두통(4.1%), 설사(3.2%)였으며 위약군의 경우 상기도 감염(7.2%), 두통(4.5%), 포도막염, 비인두염, 비염, 기침(각 3.6%)가 보고되었다.
- 대부분의 TEAE는 경증 또는 중등증이었으며, 중증 TEAE는 비메키주맙 투여군에서만 1.4%의 발생률을 보였으며 보고된 중증 TEAE는 궤양성 대장염, 치통, 담석증, AST 증가, 혈중 크레아틴 포스포키나제 증가가 보고되었으며 모든 중증 TEAE는 해결되었고 이중맹검치료기간 동안 연구중단으로 이어지지 않았다. 또한 보고된 중증 TEAE 중 궤양성 대장염만 약물관련 중증 TEAE로 간주되었다.
- 약물 관련 TEAE 발생률은 비메키주맙 투여군에서 29.4%로 위약군 17.1% 보다 높았다. 비메키주맙 투여군에서 약물 관련 TEAE는 주로 감염 및 감염증 SOC(14.5%)였으며 가장 흔한 약물 관련 TEAE는 구강 칸디다증(4.1%)이었다.
- 시험중단으로 이어진 TEAE는 비메키주맙 투여군 6명의 대상자(2.7%)에서만 보고되었다.

Table 11–12: Incidence and incidence rate of TEAEs leading to study discontinuation in the Double-Blind Treatment Period (SS)

MedDRA V19.0 PT	PBO N=111 100 participant-years=0.35 n (%) [#] Incidence (95% CI)	BKZ 160mg Q4W N=221 100 participant-years=0.68 n (%) [#] Incidence (95% CI)
Any TEAEs leading to study discontinuation	0	6 (2.7) [6] 8.83 (3.2, 19.2)
Lymphoid tissue hyperplasia	0	1 (0.5) [1] 1.46 (0.0, 8.2)
Crohn's disease	0	1 (0.5) [1] 1.47 (0.0, 8.2)
Oral candidiasis	0	1 (0.5) [1] 1.46 (0.0, 8.2)
Psychiatric evaluation abnormal	0	2 (0.9) [2] 2.93 (0.4, 10.6)
Rash	0	1 (0.5) [1] 1.47 (0.0, 8.2)

② 전체 연구기간

- 비메키주맙 160mg Q4W 군에서의 TEAE 발생률은 75.5%이고 중대한 TEAE는 6.1%, 임상시험 중단으로 이어진 TEAE는 4.5%이며 사망사례는 없었다.
- 가장 흔하게 보고된 TEAE는 감염 및 감염증 SOC로 45.8%(75.73/100 인-년)였으며 위장관 장애는 23.3%(31.26/100인-년)이 보고되었다. 가장 흔한 개별 TEAE는 비인두염(9.1%), 상기도 감염(6.4%),

구강 칸디다증(6.1%)였다.

- 중증 TEAE는 4.2% 보고되었으며 이중 4건의 중증 TEAE는 시험 중단으로 이어졌다. 시험 중단으로 이어진 4건의 중증 TEAE는 위약-비메키주맙 투여군의 중증 알레르기성 피부염, 말초 관절염, 중증 연조직염 및 자살 충동 TEAE였다.
- 약물 관련 TEAE 발생률은 40.9%로 주로 감염 및 감염증 SOC(26.1%)였으며 가장 흔한 약물 관련 TEAE는 구강 칸디다증(5.5%)과 비인두염 및 상기도 감염(각 3.6%)였다.
- 전체 기간 동안 중대한 TEAE 발생률은 6.1%로 낮았으며 7.09/100 인-년 발생률이었다.

Table 11–4: Overall summary of TEAEs – Overall Period (SS)

Category	BKZ 160mg Q4W Total N=330 n (%) [#]
Any TEAEs	249 (75.5) [1013]
Serious TEAEs	20 (6.1) [22]
Safety topics of interest TEAEs	108 (32.7) [183]
Study participant discontinuations due to TEAEs	15 (4.5) [15]
Permanent withdrawal of IMP due to TEAEs	16 (4.8) [16]
Drug-related TEAEs	135 (40.9) [442]
Severe TEAEs	14 (4.2) [16]
All deaths (AEs leading to death)	0
Deaths (TEAEs leading to death)	0

Table 11-8: Incidence of drug-related TEAEs based on most common PTs reported by ≥2% of study participants in the Overall Period (SS)

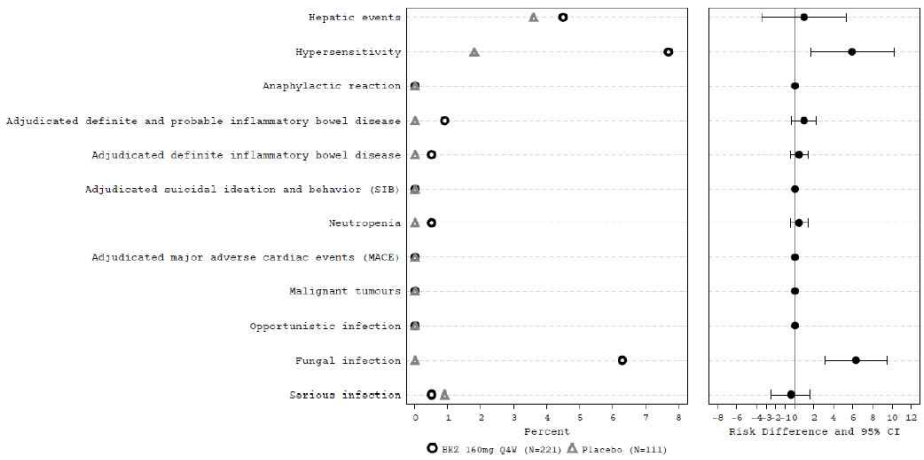
MedDRA V19.0 SOC PT	BKZ 160mg Q4W Total N=330 n (%) [#]
Any related TEAEs	135 (40.9) [442]
General disorders and administration site conditions	18 (5.5) [39]
Injection site pain	8 (2.4) [22]
Infections and infestations	86 (26.1) [156]
Oral candidiasis	18 (5.5) [23]
Nasopharyngitis	12 (3.6) [17]
Upper respiratory tract infection	12 (3.6) [13]
Nervous system disorders	15 (4.5) [22]
Headache	9 (2.7) [12]
Skin and subcutaneous tissue disorders	37 (11.2) [56]
Pruritus	7 (2.1) [8]

- **특별관심 이상사례(AESIs)**: 전체 연구기간 중 Hy's Law로 확정된 사례는 보고되지 않았다.
  - 비메키주맙 160mg Q4W 투여군의 1명이 실험실적 검사 결과Hy's Law 기준을 충족하였으나 해당 환자는 A형 감염이 확인되어 Hy's Law에 해당되지 않았다.

※ Hy's Law 정의 (protocol 12.1.1.3)
생화학적 이상에 대한 다른 설명 없이 ≥3xULN ALT 또는 AST와 ≥2xULN 총 빌리루빈이 나타나며 ≥2xULN ALP가 없는 경우

- **기타 관심이 있는 안전성 사례**
  - 사전 지정된 안전성 사례는 감염(심각한 감염, 기회감염, 진균 감염 및 결핵 감염), 호중구 감소증, 과민반응(아나필락시스 포함), 자살 생각 및 행동(SIB), 주요 심혈관 질환(MACE), DILI(간 관련 이상반응 및 약물 유발 간 손상), 악성 종양, 염증성 장질환(IBD)이다.
  - 이중맹검 치료기간 동안 심각한 감염, 기회감염, 악성 종양, MACE, SIB 및 아나필락시스 반응에 있어서 비메키주맙과 위약의 위험차이는 확인되지 않았으나, 진균 감염 및 과민반응에 있어서의 위험차이는 95% CI가 0보다 높았다.

Figure 11–1: Incidence of other safety topics of interest and risk differences of bimekizumab vs placebo – Double-Blind Treatment Period (SS)



① 감염

- 코로나바이러스 감염은 전반적으로 발생률이 낮았으며(비메키주맙 0.5%, 위약 2.7%), 모두 경증 또는 중등증이었고 시험약과 관련이 없었다
- 중대한 감염: 이중맹검 기간 동안 비메키주맙 투여군의 0.5%, 위약군의 0.9%에서 중대한 감염이 보고되었으며 전체 연구기간 동안은 1.8%의 중대한 감염이 보고되었다. 비메키주맙 투여군에서 이중맹검 기간 동안 보고된 간염 A는 시험약 투여에 영향을 주었으나 시험 중단으로 이어지지 않았으며 전체 연구기간 동안 보고된 게실염 1건은 시험약 투여의 일시적 중단을 초래했으나 시험 중단으로 이어지지는 았았다. 감염성 흉막삼출, 중이염, 봉와직염 TEAE 역시 시험 중단으로 이어지지 않았다.
- 기회 감염 (결핵 포함): 전체 기간 중 기회감염은 3명(0.9%)에서 보고되었으며 모든 기회 감염 TEAE는 모두 피부 또는 점막에 국한된 국소적 진균 감염이었으며 경증 또는 중등증으로 심각하지 않으며 시험약과 관련있는 것으로 평가되었다. 비메키주맙 160mg Q4W 투여군에서 식도 칸디다증 1건은 시험 중단으로 이어졌으며 활동성 결핵 사례는 보고되지 않았다.
- 진균 감염: 이중맹검 기간 동안 비메키주맙 투여군의 6.3%, 위약군 0%에서 진균 감염이 보고되었으며 전체 기간에서는 총 12.1%가 진균감염을 보고하였다. 가장 흔하게 보고된 진균 감염은 구강 칸디다증(6.1%)이었으며 모든 진균 감염은 피부 점막에 국한된 비전신성이였으며 경증 또는 중등증이었다.

② 악성종양

- 전체 연구 기간 동안 표재성 환산 흑생종 1기 1건이 보고되었으나 경증이었으며 시험약 중단으로 이어지지 않았으며 시험약과의 인과성은 확인되지 않았다.

③ 주요 심혈관 이상반응(MACE)

- 전체 연구기간 동안 심혈관계 이상 반응(실신) TEAE는 4건(1.2%) 보고되었으나 MACE로 확정된 사례는 없었다.

④ 호중구 감소증

- 전체 연구기간 동안 2명의 대상자(0.6%)에서 5건의 호중구 감소증이 보고되었으며 감염과 관련이 없었으며 대부분 경증이고 일시적이었으며 감염과 관련이 없었다.

⑤ 자살 생각 및 행동(SIB)

- 이중맹검 연구기간 동안 SIB 사례는 보고되지 않았으며 전체 연구 기간 동안 SIB로 판정된 1건의 중대한 TEAE가 보고되었으며 약물 중단으로 이어졌다.

⑥ 염증성 장질환(IBD)

- 이중맹검 치료기간 동안 IBD 이력이 없는 비메키주맙 투여군에서 크론병 1건 및 궤양성 대장염 1건이 보고되었으며 위약군에서는 IBD로 확정된 사례가 보고되지 않았다.

⑦ 과민반응(아나필락시스 반응 포함)

- 이중맹검 기간 및 전체 연구기간동안 아나필락시스 반응은 보고되지 않았다.
- 이중맹검 치료기간 동안 과민반응 TEAE 발생률은 비메키주맙 투여군에서 7.7%로 위약군 1.8%에 비해 높았다. 비메키주맙 투여군에서 가장 흔하게 보고된 과민반응 TEAE는 피부염 및 습진(2.7%)이었다. 전체 기간동안 과민반응 TEAE는 12.4% 보고되었으며 대부분 비전신성이며 경증이었다. 다만 알레르기성 피부명 1건의 TEAE는 중증이었으며 시험약과의 인과성이 확인되어 시험 중단으로 이어졌다

⑧ 주사부위 반응

- 이중맹검 치료기간 동안 비메키주맙 투여굼의 9명(4.1%)와 위양군 1명(0.9%)가 주사부위반응을 보

고하였다. 전체기간 동안 총 3.6%가 주사부위반응 TEAE를 보고하였으며 가장 흔하게 보고된 TEAE는 주사부위통증(2.4%)이었다.

⑨ 간 관련 이상반응

- 이중맹검 기간 동안 비메키주맙 160mg Q4W 투여군에서 4.5%(10명), 위약군에서 3.6%(4명)의 대상자가 간 관련 TEAE를 보고했으며 가장 흔한 것은 ALT 증가, AST 증가였다. 전체 기간동안 총 33명(10.0%) 대상자에서 49건의 간 관련 TEAE가 보고되었으나 모두 중대하지 않았으며 시험 중단으로 이어지지 않았다. Hy's Law 사례는 없었다.

• **포도막염**: 이중맹검 치료기간동안 비메키주맙 투여군에서는 포도막염이 보고되지 않았으나 위약군의 5명(4.5%)에서 포도막염이 보고되었으며, 전체 기간 동안 총 7명(2.1%)에서 포도막염이 보고되었으며 대부분 기존 병력이 있던 대상자였다. 모든 포도막염 사례는 중대하지 않았고 경증 또는 중등증이었으며 시험 중단을 초래하지 않았다.

• **임신 및 수유 중 사용**: 이중맹검 치료기간 및 전체기간 동안 임신은 확인되지 않았다.

• **임상검사 평가**

- 전체 연구기간 동안 혈액학적/생화학 및 간 기능 검사 변수에 대한 베이스라인 대비 평균 및 중앙값 변화는 일반적으로 작았고 임상적으로 유의미하지 않았다.
- 연구 기간동안 현저히 비정상적인 생체 징후 발생률은 낮았으며 전체 연구기간 동안 치료군 전반에 걸쳐 유의미한 차이는 관찰되지 않았다.

※ 일본인 대상자의 TEAE

- 일본인 대상자에서 안전성 프로파일은 전체 집단과 유사하였으며 가장 흔하게 보고된 TEAE는 코로나바이러스 감염, 위식도 역류병, 손발톱주위염, 여드름, 발진등이었다.

	전체집단		일본인 하위군	
	위약 N=111	비메키주맙 N=221	위약 N=3	비메키주맙 N=9
TEAEs	48(43.2%)	120(54.3%)	1(33.3%)	5(55.6%)
중대한 TEAEs	1(0.9%)	5(2.3%)	0	0
시험중단으로 이어진 TEAEs	0	6(2.7%)	0	2(22.2%)
시험약 관련 TEAEs	19(17.1%)	65(29.4%)	1(33.3%)	2(22.2%)
사망	0	0	0	0

• **면역원성과 TEAE 발생률**

① ADAb 상태와 TEAE 발생률 관계

- ADAb 음성 대상자군에서의 TEAE 발생률은 70.3%로 ADAb 양성 대상자군(53.6%)보다 높았지만 노출-보정 발생률은 ADAb 양성 대상군(206.39/100인-년)이 ADAb 음성 대상자(166.47/100인-년)보다 높았다. 가장 흔하게 보고된 TEAE인 감염 및 감염증 SOC의 TEAE 노출-보정 발생률은 ADAb 음성인 대상자에서 68.10/100인-년으로 ADAb 양성 대상자 86.98/100인-년 보다 더 낮았다. 과민 반응 또는 주사부위반응 발생률은 ADAb 양성 및 음성 대상자 모두에서 낮았으며 중대한 과민반응 및 아나필락시스 반응은 보고되지 않았다.

Table 11–14: Incidence of TEAEs by time of onset relative to ADAb status (PTs reported by ≥5% of study participants in any group and/or with incidence difference of ≥2.5% between TEAEs starting before and on/after 1st ADAb positive result) in the Overall Period (SS)

MedDRA V19.0 SOC PT	AEs Starting Before 1st ADAb Positive Result N=114 [a] 100 participant-years=0.42 n (%) [#] Incidence (95% CI)	AEs Starting On or After 1st ADAb Positive Result N=125 [b] 100 participant-years=0.68 n (%) [#] Incidence (95% CI)	AEs for Study participants who were always ADAb Negative N=155 [c] 100 participant-years=1.35 n (%) [#] Incidence (95% CI)
Any TEAEs	62 (54.4) [170] 270.07 (207.1, 346.2)	67 (53.6) [219] 206.39 (159.9, 262.1)	109 (70.3) [414] 166.47 (136.7, 200.8)
Gastrointestinal disorders	14 (12.3) [23] 38.22 (20.9, 64.1)	17 (13.6) [21] 28.08 (16.4, 45.0)	32 (20.6) [51] 27.37 (18.7, 38.6)
Toothache	3 (2.6) [4] 7.29 (1.5, 21.3)	0	1 (0.6) [1] 0.75 (0.0, 4.2)
Abdominal pain	4 (3.5) [4] 10.10 (2.8, 25.9)	0	0
Infections and infestations	30 (26.3) [44] 91.48 (61.7, 130.6)	41 (32.8) [78] 86.98 (62.4, 118.0)	65 (41.9) [121] 68.10 (52.6, 86.8)
Oral candidiasis	5 (4.4) [6] 12.17 (4.0, 28.4)	8 (6.4) [10] 12.69 (5.5, 25.0)	7 (4.5) [9] 5.35 (2.2, 11.0)
Nasopharyngitis	8 (7.0) [11] 20.62 (8.9, 40.6)	5 (4.0) [5] 7.59 (2.5, 17.7)	17 (11.0) [21] 13.74 (8.0, 22.0)
Upper respiratory tract infection	2 (1.8) [2] 4.86 (0.6, 17.6)	1 (0.8) [1] 1.48 (0.0, 8.3)	8 (5.2) [8] 6.13 (2.6, 12.1)
Nervous system disorders	9 (7.9) [13] 23.07 (10.5, 43.8)	6 (4.8) [7] 9.23 (3.4, 20.1)	15 (9.7) [21] 12.01 (6.7, 19.8)
Headache	6 (5.3) [7] 14.65 (5.4, 31.9)	3 (2.4) [4] 4.52 (0.9, 13.2)	7 (4.5) [7] 5.39 (2.2, 11.1)
Vascular Disorders	3 (2.6) [3] 7.16 (1.5, 20.9)	1 (0.8) [1] 1.48 (0.0, 8.2)	13 (8.4) [13] 10.01 (5.3, 17.1)
Hypertension	2 (1.8) [2] 4.75 (0.6, 17.1)	1 (0.8) [1] 1.48 (0.0, 8.2)	9 (5.8) [9] 6.82 (3.1, 13.0)

- **임상시험 결론**

- 활동성 강직성 척추염 환자에서 비메키주맙 160mg Q4W 투여는 16주차의 1차 평가변수인 위약 대비 ASAS40 반응률 및 모든 2차 평가변수에서 개선을 보였다.
- 척추 통증, 아침 경직, 신체 기능 및 전반적인 질병 활성도, 염증 지표, 삶의 질에서 비메키주맙 투여군에서 위약 대비 유의미한 개선을 보였으며 2주차부터 신속한 개선이 관찰되어 16주까지 지속적으로 개선되었으며 52주차까지 유지되거나 더 향상되는 경향을 보였다.
- 16주차에 위약에서 비메키주맙으로 전환한 대상자(위약/비메키주맙)에서 모든 유효성 평가변수들의 현저한 개선이 나타났으며 24주차에 무작위배정된 비메키주맙 투여군과 유사한 유효성 수준을 보였으며 52주차까지 지속적으로 개선이 증가하는 경향을 보였다.
- 비메키주맙 160mg Q4W 투여에 따른 안전성 프로파일은 기허가 적응증 및 활동성 강직성 척추염 환자 대상 2상 임상시험에서 보고된 안전성 프로파일과 일치하였고 높은 내약성을 보였다. 중대한 TEAE, 시험 중단으로 이어진 TEAE 발생률은 낮았으며 사망 사례는 보고되지 않았다. 이중맹검 치료기간 동안 위약군에서만 포도막염이 보고되었으며 비메키주맙 투여군에서 위약군 대비 진균 감염, 과민반응, 호중구 감소증, IBD 등의 발생률이 더 높게 확인되었으나 기존 강직성 척추염 환자 대상 임상시험에서 보고된 것과 유사한 수준으로 새로운 안전성 이슈는 없었다.
- 비메키주맙의 혈장 농도는 선형 PK와 일치했으며 비메키주맙의 정상상태 혈장 농도는 16주차에 달성되었다.
- 이중맹검 치료기간동안 비메키주맙으로 치료받은 연구 참여자의 16주차 임상 효능(ASAS40, ASAS20)이나 안전성(TEAE 발생률)에 ADAb 영향은 없었으나 52주차에는 ADAb 양성 대상자에서 ASAS40 및 ASAS20 반응률이 ADAb 음성 대상자 대비 낮게 확인되었다. 중화항체의 유효성에 미치는 영향에 대해서는 평가되지 않았다.

② 활성 강직성 척추염 성인 환자의 치료

(AS0010) 활성 비방사선학적 축성 척추관절염 시험대상자에서 비메키주맙의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 제3상, 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 임상시험

- 시험목적

- (1차) 16주동안 Q4W로 SC 투여되는 비메키주맙의 위약 대조 유효성 평가
- (2차) 비메키주맙의 안전성과 내약성 및 삶의질, 척추 운동성, 손발가락염 및 골부염에 미치는 영향 평가
- (기타) 비메키주맙의 약동학 평가 및 비메키주맙의 면역원성 평가, 바이오마커 평가

- 대상질환 및 시험대상자 수

- ASAS 분류 기준을 충족되는 성인 중 증상 발병 연령이 45세 미만이고, 스크리닝 방문 3개월 전부터 염증성 허리 통증이 있으나 스크리닝 또는 지난 6개월 이내 촬영한 천장관절 X-ray 중앙 판독 결과 mNY 기준(양측≥2등급 또는 일측≥3등급)으로 정의된 천장 관절염이 없는 대상자
- 주요 선정기준
  - 스크리닝 및 베이스라인 시점에 BASDAI 점수 ≥4이고, 척추 통증 점수(0~10 NRS)≥4인 경우
  - 스크리닝 시점에서 중앙 판독을 통해 다음 중 하나 이상으로 정의되는 객관적 염증이 있는 경우
    ① ASAS/OMERACT 기준으로 정의된 스크리닝 MRI 상 천장관절염이 있거나(MRI+)
    ② CRP가 정상 상한치(ULN)의 1.2배 이상으로 상승했거나(즉, 0.6mg/dL 또는 6.0mg/L)
    ③ MRI 음성인 경우, CRP가 정상 상한치(ULN)의 1.2배 이상으로 상승했으며(즉, 0.6mg/dL 또는 6.0mg/L) HLA-B27 양성인 경우.(MRI 소견 또는 CRP 상승을 설명할 다른 진단(예: 건선 관절염, 미만성 특발성 골격 과골증, 골관절염, 장골 응집성 골염 또는 감염 등) 이 없어야 함)
  - 2가지 다른 비스테로이드성 항염제(NSAIDs)를 최대 내약 용량으로 총 4주간 투여했으나 반응이 없었거나, NSAID에 대한 과민반응 또는 금기증 병력이 있는 경우
  - NSAIDs, COX-2 억제제, 진통제(약한 효능의 아편계 포함)를 정기적으로 복용하는 경우, 베이스라인 전 14일 동안 안정적인 용량을 유지해야 한다
  - 경구 코르티코스테로이드를 복용하는 대상자는 베이스라인 전 최소 14일 동안 프레드니손 또는 이에 상응하는 일일 평균 용량 <10mg/일을 복용해야 한다.
  - MTX(<25mg/주) 또는 레플루노마이드(≤20mg/일)를 복용하는 대상자는 베이스라인 전 최소 12주 전에 시작한 경우 무작위배정 전 최소 8주 동안 안정적인 용량을 유지해야 한다. MTX 복용하는 대상자는 엽산 보충제 복용이 강력하게 권고되었다.
  - SSZ(관절염의 경우 최대 3g/일 또는 지역 표준 치료에 따라 4g/일, HCQ(최대 400mg/일) 또는 아프레밀라스크(최대 60mg/일 및 지역 라벨에 따라 투여)를 복용하는 대상자는 베이스라인 시점 최소 8주 전에 약물 복용을 시작한 경우 무작위배정 전 최소 4주 동안 안정적인 용량으로 유지해야한다.
  - TNFα 억제제를 복용한 경우, 최소 12주 동안 승인된 용량으로 투여했으나 불충분한 반응을 보였거나 과민반응이 있었던 경우
  - 여성 대상자의 경우, 폐경(12개월 동안 무월경)되었거나 영구 불임 시술을 받은 경우이거나, 임신 가능성이 있는 경우 임신 기간 동안 및 마지막 투여 후 20주까지 효과적인 피임방법을 사용하고 스크리닝과 첫 투여 직전에 음성 임신 반응을 보여야 한다
- 주요 제외 기준
  - 연구기간 중 또는 임상시험용 의약품 마지막 투여 후 20주 이내 모유 수유 중이거나 임신 중이거나 임신을 계획 중인 여성
  - 비메키주맙 임상시험에 참여하여 최소 1회 이상 약물(위약 포함)을 투여받은 경험이 있는 경우
  - 스크리닝 실패한 AS0011 대상자를 제외하고, 베이스라인 방문 전 12주 또는 최소 5회 반감기 중 더 긴 기간 이내에 다른 전신 약물에 대한 임상시험에 참여한 경우

- 스크리닝 방문 전 4주 이내 연구 중인 의료기기에 대한 임상시험에 참여했거나 현재 의료기기 임상시험에 참여 중인 경우
- 비메키주맙의 부형제에 대해 알려진 과민반응이 있는 경우
- 척추의 완전한 강직이 있는 경우
- 섬유근육통 또는 골관절염 증상이 있어 유효성 평가를 방해할 수 있다고 판단된 경우
- 베이스라인 시점 6주 이내 급성 전방 포도막염을 앓았던 경우
- 1개 이상의 TNFα 억제제, 2개 이상의 비-TNFα 생물학적 제제 또는 IL-17 생물학적 제제를 복용한 적이 있는 경우
- 베이스라인 방문 대비 요구되는 의무 휴약기간을 충족하지 않고 금지된 약물을 복용 중이거나 복용한 경우
- 다음과 같은 활성 감염 또는 감염 병력이 있는 경우
  - 베이스라인 시점 이전 14일 이내 발생한 모든 활성 감염(감기 제외)
  - 베이스라인 시점 이전 2개월 이내에 입원 또는 정맥 항감염제 투여가 필요한 것으로 정의된 심각한 감염
  - 연구자의 판단에 따라 본 연구가 대상자에게 해로울 수 있는 기회감염(흔하지 않은 병원체(예: 뉴모시스티스 지로비치, 크립토코구스증) 또는 흔한 병원체(거대세포바이러스, 대상포진)에 의한 비정상적으로 심각한 감염), 재발성 또는 만성 감염 병력
- 급성 또는 만성 바이러스성 B형 간염, C형 간염 또는 HIV 감염을 가지고 있는 경우(B형 또는 C형 간염의 증거가 있거나 양성 반응을 보이는 경우는 연구에서 제외됨)
- 베이스라인 시점 이전 8주 이내에 생백신(비강 인플루엔자 제외) 접종했거나 BCG 백신을 1년 이내에 접종한 경우
- 알려진 결핵 감염, 결핵 감염 위험이 높은 경우, 또는 현재나 과거에 비결핵성 마이코박테리아 감염이 있는 경우(잠복 결핵 환자는 적절한 치료 후 재스크리닝 및 등록 가능)
- 림프종을 포함한 림프 증식성 질환 또는 그 의심 증상이 있거나, 지난 5년 이내에 활동성 악성 종양 병력이 있는 경우(완치된 피부 편평세포암, 기저세포암, 자궁경부 상피내암은 제외)
- 강직성 척추염 외에 건선성 관절염, 류마티스 관절염, 사르코이도시스 등 다른 염증성 질환을 진단받은 경우(크론병, 궤양성 대장염 등은 스크리닝 또는 기준 시점에 증상이 활동적이지 않으면 참여 가능)

- 시험대상자 수
  - 계획 : 240명(비메키주맙 120명, 위약 120명)
  - 무작위배정 : 254명(비메키주맙 128명, 위약 126명)

※ 대상자 수 산출 근거

① 1차 평가변수의 검정력

활성 강직성 척추염 환자 대상 2b상 임상시험인 AS0008의 ASAS40 반응 데이터를 기반으로 추정하였다. AS0008에서 12주차 비메키주맙 160mg 결과 ASAS40 반응은 46.7%였으며 보수적으로 12주차와 16주차의 반응이 동일할 것으로 가정하여 16주차의 ASAS40 반응은 40%로 가정되었다. 또한 관찰된 ASAS40 반응률은 이전에 TNFα 억제제에 노출된 연구 참여자 수와 조기 중단된 연구 참여자 수를 고려하여 조정되었다. 16주차 위약 ASAS40 반응률은 12주차 AS0008 반응률인 13.3%보다 보수적으로 20%로 가정되었다. 비메키주맙 투여군에 200명, 위약군의 100명의 대상자 크기는 양측 2-표본 카이제곱 검정을 사용 시 16주차 ASAS 반응을 기반으로 비메키주맙의 통계적 우월성을 90% 이상으로 검출하는 검정력을 가짐

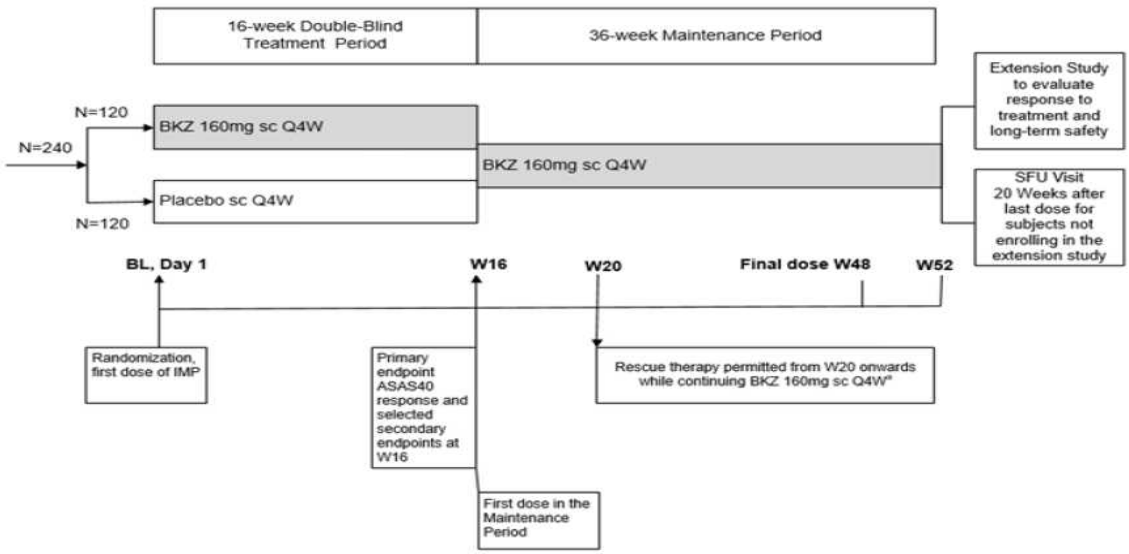
② 이차 유효성 평가변수의 검정력

이진 평가변수의 경우 연속성 수정이 적용된 양측 2-표본 카이제곱 검정을 사용하며, 연속성 평가변수의 경우 양측 2-집단 Satterthwaite t-test를 사용하였으며 각 평가변수에 대한 독립적 평가로 다중성을 고려하지 않았다.

	위약 효과	비메키주맙 효과	효과크기 차이	검정력
16주차 ASAS20 반응률	30%	70%	40%	>99%
16주차 BASDAI 베이스라인 변화			1.8	99%
16주차 ASAS-PR	3.3%	20.1%	16.8%	97%
16주차 ASDAS-MI	13.8%	36.0%	22.2%	97%
16주차 ASAS5/6 반응률	4.1%	42.3%	38.2%	>99%
16주차 BASFI 베이스라인 변화			-2.1	>99%
16주차 NSP 베이스라인 변화			-2.35	>99%
16주차 AsQoL 베이스라인 변화			-3.0	>99%
16주차 SF-6 PCS 점수 베이스라인 변화			-6.0	>99%

• 시험내용 (투여군, 투여방법(투여경로), 투여기간, 기타)

- 각 시험의 대상자는 지역 및 이전 TNFα 억제제 사용 여부를 층화요인으로 하여 2:1 비율로 무작위배정되어 비메키주맙 160mg Q4W 또는 위약을 16주간 투여받으며 16주차의 평가가 끝나면 비메키주맙 160mg Q4W로 52주까지 유지요법을 투여받는다.



- 시험 기간

• 스크리닝 기간: 14일-35일

• 치료기간: 52주(이중맹검기간 16주, 유지기간 36주)

① 이중맹검기간(16주): 대상자들은 1:1의 비율로 비메키주맙 160mg Q4W 또는 위약을 투여받았다.

② 유지기간(36주): 16주 평가 완료 후 모든 대상자(위약군 및 비메키주맙군)는 비메키주맙 160mg Q4W를 투여 받았다. 20주차부터는 비생물학적제제의 구조요법이 허용되었다.

• SFU 기간: 최종 연구약물 투여 후 20주

- 시험약물 및 투여 방법

• 시험약물: 비메키주맙 160mg SC Q4W(제0, 4, 8, 12주)

- 피하투여를 위한 1mL PFS(공칭 제형 160mg/mL)

※ 연구계획 변경 사항

• AS0010 임상연구의 프로토콜은 4번의 global 개정을 거쳤다(여러차례의 지역 내 개정이 있었으나 본 검토서에서는 global 개정에 대해서만 정리하였다).

- AS0010 연구기간: 73주(2019.04.25.(첫 연구대상자 등록) ~ 2022.06.16.(마지막 대상자 완료일))
- 개정 1(2019.09.): 베이스라인 MRI 양성/음성 여부와 관계없이 16주와 52주에 sacroiliac joint 및 척추 MRI를 시행하도록 함.
- 개정 2(2019.10.): 선정기준(#7)을 EULAR/ASAS 및 ACR/SPARTAN 치료 지침에 맞춰 업데이트
- 개정 3(2019.12.): 스폰서 회사명 변경 (UCB Biopharma SPRL → UCB Biopharma SRL).
- 개정 4(2021.02.): 팬데믹 영향 평가를 위한 COVID-19 Free Set(CFS) 추가 및 통계 분석을 위한 결측치 처리 방안 업데이트

※ 임상 연구 중간 및 최종 분석 계획

• 중간 분석: 24주 및 52주 치료 완료 또는 중단 후 가용 가능한 모든 데이터를 대상으로 실시되었다

• 최종 보고서: SFU 기간의 모든 대상자가 SFU 방문을 완료했을 때 최종 분석하였다.

● 평가변수

- 1차 유효성 평가변수
  • 제16주 ASAS40 반응

- 2차 유효성 평가변수
  • 16주 TNF α 억제제를 투여받지 않는 대상자의 ASAS40 반응률
  • 16주차 ASAS20 반응
  • 16주차 BASDAI 총점의 베이스라인 대비 변화량
  • 16주차 ASAS 부분 관해(ASAS-PR)
  • 16주차 ASDAS-MI(강직성 척추염 질환 활동 점수 주요 개선)
  • 16주차 ASAS5/6 반응률
  • 16주차 BASFI(Bath 강직성 척추염 기능 지수) 베이스라인 대비 변화량
  • 16주차 야간 척추 통증(NSP) 점수의 베이스라인 대비 변화량
  • 16주차 강직성 척추염 삶의 질(ASQoL) 총점의 베이스라인 대비 변화량
  • 16주차 SF-36 점수의 베이스라인 대비 변화량
  • 16주차의 강직성 척추염 질병 계측 지수(BASMI)의 베이스라인 대비 변화량
  • 16주차의 마스트리히트 강직성 척추염 엔테시스(MASES)의 베이스라인 대비 변화량
  • 베이스라인에서 골부염이 있는 대상자에서 16주차 MASES 지수를 기준으로 골부염이 없는 상태 비율

※ 참고- 평가변수의 임상적 의미

평가변수		정의 및 기준	평가변수의 중요성	관련 가이드라인
1차	ASAS40 반응	4가지 영역(환자의 전반적 질환평가(PGADA), 척추통증점수, BASFI(기능지수), BASDAI Q5/Q6(아침 경직/염증) 중 3가지 이상에서 베이스라인 대비 40% 이상의 개선을 보이고 절대 점수가 2점이상 감소한 경우	핵심 유효성 지표 - 환자의 주요 증상, 기능, 삶의 질에 대한 종합적 평가 가능	ASAS-EULAR 가이드라인
2차	ASAS20	ASAS40과 동일한 4가지 영역중 3가지 이상에서 베이스라인 대비 20%이상의 개선을 보이고 절대점수가 1점 이상 감소한 경우	ASAS40보다 완화된 기준으로 임상적으로 유의미한 최소한의 개선을 달성한 환자 비율 평가	ASAS-EULAR 가이드라인

BASDAI 총점 변화	강직성 척추염 환자의 주관적인 질환 활성도 평가 지수(통증, 피로, 경직 등 6개 항목으로 구성)	환자의 주관적인 증상 개선을 직접적으로 측정하는 도구	ASAS-EULAR 가이드라인, ACR 가이드라인
ASAS 부분 관해 (ASAS-PR)	4가지 영역영역(PGADA, 척추통증 점수, BASFI, BASDAI Q5/Q6)의 점수가 모두 2점 이하인 경우	질병 활성도가 매우 낮은 수준으로 감소한 상태를 의미하며 치료제의 장기적 효과와 질환 진행 억제 능력 시사	ASAS-EULAR 가이드라인
ASDAS-MI	CRP 또는 ESR 수치를 포함하여 염증 활성도를 평가하는 지수로 ASDAS 점수가 베이스라인 대비 1.1 이상 감소한 경우	객관적인 염증 지표를 포함하여 질병 활성도 개선 평가	ASAS-EULAR 가이드라인
ASAS5/6 반응률	6가지 평가영역(PGADA, 척추통증 점수, BASFI, BASDAI Q5/Q6, 척추 가동성, CRP) 중 5가지 이상에서 개선을 보인 경우	ASAS20 반응보다 엄격한 기준으로 보다 포괄적이고 강력한 치료효과 평가 지표	ASAS-EULAR 가이드라인
BASFI 변화	강직성 척추염으로 인한 신체 기능제한 정도를 평가하는 지수로 일상활동, 자세 등 10개 항목으로 구성	환자의 신체 기능 개선정도를 직접적으로 평가하는 지표	ASAS-EULAR 가이드라인
NPS 점수 변화	척추 통증을 NRS로 평가	강직성 척추염의 특징적인 증상에 대한 평가로 수면의 질과 직접적으로 관련이 있음	
ASQoL 총점 변화	강직성 척추염 환자의 삶의 질을 평가하는 설문지(0-18점으로 점수가 높을수록 건강한 삶의 질을 의미함)	전반적인 삶의 질 개선을 평가하여 치료제의 종합적인 이점 측정	
SF-36 PCS 점수변화	전반적인 건강 관련 삶의 질을 평가하는 36개 항목의 설문지(신체기능(10개 항목), 신체적 역할(4개 항목), 신체적 통증(2개 항목), 전반적인 건강(5개 항목), 활력(4개 항목), 사회적 기능(2개 항목), 정서적 역할(3개 항목), 정신 건강(5개 항목), 1년 동안의 건강변화)	환자의 신체적 건강 상태 및 기능 개선을 평가하는 보편적 도구	
BASMI 변화	척추의 운동성 제한 정도를 평가하는 5가지 임상 측청값으로 구성된 지수(점수가 높을수록 운동제한이 더 심각함)	척추 강직의 개선정도를 객관적으로 측정하는 지표로 질병 진행의 장기적 억제효과를 평가하는데 중요함	ASAS-EULAR 가이드라인
MASES 지수 변화	골부염의 유무와 심각도를 평가하는 지수로 13개의 부착부를 평가하여 0-13점의 점수로 평가	골부염은 강직성 척추염의 흔한 증상으로 통증 및 염증 부위의 개선을 직접적으로 평가하는 지표	

- 유효성 분석 대상자군 : 무작위배정(RS) 분석군 및 FAS군
  - RS: 무작위배정된 모든 대상자로 1차 유효성 평가의 주요 분석 대상군

- FAS: 무작위배정되어 최소 1회 이상 시험약을 투여받고 1차 유효성 평가변수의 모든 구성 요소에 대한 유효한 베이스라인 측정값은 가진 대상자(1차 유효성 평가 보조 분석 대상군)
- 일차 평가변수에 대한 지지적 분석(민감도분석 포함)은 FAS 및 PPS 군에서 수행되었다.

• 통계분석

- 유효성 평가
  • 유효성 평가변수의 분석은 무작위배정된 모든 대상자에서 수행되었으며, 통계검정은 0.05의 유의수준에서 양측 통계 검정을 사용하여 수행되었다.
  • 일차 유효성 평가분석은 MRI/CRP 분류(MRI+/CRP+, MRI+/CRP-, MRI-/CRP+) 및 지리적 지역을 공변량으로 조정하여 통계분석되었다.
  • 이차 유효성 평가변수의 경우 고정 순서 검정 절차를 사용하여, 이전 평가변수의 귀무가설이 기각되었을 때(p-값<0.05) 다음 평가변수에 대한 통계 검정이 수행되었다.

*결측치 처리 방법

- 1차 평가변수의 결측치 처리는 ASAS40과 같은 복합평가변수의 경우 베이스라인 값이 0이고 이후 값이 0이면 개선도를 0으로하고, 이후 값이 0보다 크면 20% 악화로 간주하였다. 베이스라인 값이 누락된 경우 구성요소의 모든 방문에서 개선도는 0으로 처리하며 특정 사후 방문 시점에 4가지 구성요소 중 3개 미만의 결과가 있으면 NRI에 기반하여 비반응자로 분류하였다.
- 1차 평가변수 분석 결과가 알파=0.05에서 통계적으로 유의미한 경우, 전환점 접근법이 적용되며 전환점 접근법에는 먼저 최악의 경우 대체(Worst Case Imputation)가 포함된다
- 복합 이진 2차 평가변수 또는 기타 평가변수의 경우 다중대입(MI)을 이용하여 결측치를 처리하며 비합성 이진 2차 또는 기타 종료점에 대한 다중 투입의 경우, MCMC-MI 방법을 사용한다.

• **결과**

- **연구참여 대상자**: 총 781명의 대상자가 스크리닝을 받았으나 527명이 스크리닝 탈락하여 254명이 무작위배정에 참여하였다. 스크리닝 실패의 가장 흔한 이유는 객관적 욤중 및 선별 MRI에서 천장관절염 및/또는 CRP상승 조건 미충족이었다.
  • 이중맹검 기간을 비메키주맙 투여군의 98.4%, 위약군의 93.7%가 완료하였으며 위약군 4명(3.2%)는 동의철회였으며 위약군의 3명(2.4%)과 비메키주맙 투여군 1명(0.8%)는 이상사례로 인한 시험중단이었으며위약군 1명은 유효성 부족으로 인해 시험중단을 하였다
  • 이중맹검 기간을 완료한 244명 중 위약/비메키주맙 투여군 2명이 중단하여 242명이 유지기간에 참여하였으며 비메키주맙 투여군의 87.5%, 위약/비메키주맙 투여군 85.7%가 유지기간을 완료하였다.

Table 7-1: Disposition and study discontinuation reasons – Double-Blind Treatment Period (RS)

Disposition	PBO N=126 n (%)	BKZ 160mg Q4W N=128 n (%)	All study participants N=254 n (%)
Started Double-Blind Treatment Period	126 (100)	128 (100)	254 (100)
Completed Double-Blind Treatment Period	118 (93.7)	126 (98.4)	244 (96.1)
Completed Double-Blind Treatment Period not on randomized treatment	0	0	0
Discontinued during Double-Blind Treatment Period	8 (6.3)	2 (1.6)	10 (3.9)
Primary reason for study discontinuation			
AE	3 (2.4)	1 (0.8)	4 (1.6)
Lack of efficacy	1 (0.8)	0	1 (0.4)
Protocol violation	0	0	0
Lost to follow up	0	0	0
Withdrawal by study participant	4 (3.2)	0	4 (1.6)
Other	0	1 (0.8)	1 (0.4)

Table 7-2: Disposition and study discontinuation reasons – Maintenance Period at the time of the Week 52 data cutoff date (RS)

Disposition	PBO/BKZ 160mg Q4W N=126 n (%)	BKZ 160mg Q4W N=128 n (%)	All study participants N=254 n (%)
Completed the Double-Blind Treatment Period and did not enter the Maintenance Period	2 (1.6)	0	2 (0.8)
Primary reason for study discontinuation			
AE	2 (1.6)	0	2 (0.8)
Lack of efficacy	0	0	0
Protocol violation	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0
Withdrawal by study participant	0	0	0
Other	0	0	0
Started 36-week Maintenance Period	116 (92.1)	126 (98.4)	242 (95.3)
Completed the 36-week Maintenance Period	108 (85.7)	112 (87.5)	220 (86.6)
Completed the 36-week Maintenance Period while not on randomized treatment	0	0	0
Discontinued during the 36-week Maintenance Period	8 (6.3)	14 (10.9)	22 (8.7)
Primary reason for study discontinuation			
AE	2 (1.6)	3 (2.3)	5 (2.0)
Lack of efficacy	2 (1.6)	2 (1.6)	4 (1.6)
Protocol violation	0	0	0
Lost to follow up	0	1 (0.8)	1 (0.4)
Withdrawal by study participant	4 (3.2)	8 (6.3)	12 (4.7)
Other	0	0	0
Entered SFU Period	25 (19.8)	24 (18.8)	49 (19.3)

• 1차 유효성 분석군(RS)와 안전성 분석군(SS), FAS군은 무작위배정된 총 254명이었다. PPS 군에는 무작위배정되어 1회이상 시험약을 투여받은 대상자로 전체의 96.9%가 포함되었다.

Table 7-6: Disposition of analysis sets (RS)

Analysis set	PBO/BKZ 160mg Q4W N=126 n (%)	BKZ 160mg Q4W N=128 n (%)	All Study Participants N=254 n (%)
RS	126 (100)	128 (100)	254 (100)
SS	126 (100)	128 (100)	254 (100)
ISS	119 (94.4)	119 (93.0)	238 (93.7)
MS	116 (92.1)	126 (98.4)	242 (95.3)
FAS	126 (100)	128 (100)	254 (100)
PPS	121 (96.0)	125 (97.7)	246 (96.9)
PK-PPS	116 (92.1)	128 (100)	244 (96.1)
CFS	116 (92.1)	118 (92.2)	234 (92.1)

- **인구학적 특성**: 인구학적 특성, 베이스라인 질병 특성 및 병력은 투여군 간에 전반적으로 균형을 이뤘으나, 낮은 BMI(<25kg/m^2)와 성별에서 비메키주맙과 위약군 간의 차이가 관찰되었다. 비메키주맙 투여군에서 <25kg/m^2 대상자 비율은 43.8%이었으며 위약군에서는 36.5%였고 비메키주맙 투여군에서 남성 비율은 57.0%였고 위약군에서는 51.6%로 군간 차이가 확인되었다. ;
  • 대상자의 평균연령은 39.4세, 평균 체중은 80.91kg, 평균 BMI는 27.42kg/m^2 였으며 백인이 86.2%의 대표 인종을 차지하였다. MRI+/CRP- 대상자는 41.7%로 MRI+/CRP+ 및 MRI-/CRP+ 군 대비 포함되었으나 군간 차이는 없었고 인종 분포는 군간 유의한 차이가 없었다.

Table 7-7: Study participant demographics (SS)

Variable	PBO N=126	BKZ 160mg Q4W N=128	All Study Participants N=254
Age (years)			
Mean (SD)	39.4 (11.8)	39.5 (11.1)	39.4 (11.5)
Median (min, max)	38.5 (18, 76)	39.0 (19, 67)	39.0 (18, 76)
Age, n (%) [a]			
18 to <65 years	123 (97.6)	125 (97.7)	248 (97.6)
65 to <85 years	3 (2.4)	3 (2.3)	6 (2.4)
≥85 years	0	0	0
Age, n (%) [b]			
≤18 years	2 (1.6)	0	2 (0.8)
19 to <65 years	121 (96.0)	125 (97.7)	246 (96.9)
≥65 years	3 (2.4)	3 (2.3)	6 (2.4)
Age, n (%)			
<45 years	87 (69.0)	86 (67.2)	173 (68.1)
≥45 years	39 (31.0)	42 (32.8)	81 (31.9)
Gender, n (%)			
Male	65 (51.6)	73 (57.0)	138 (54.3)
Female	61 (48.4)	55 (43.0)	116 (45.7)
Racial group, n (%)			
American Indian/Alaskan native	0	0	0
Asian	13 (10.3)	15 (11.7)	28 (11.0)
Black	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (1.2)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0
White	110 (87.3)	109 (85.2)	219 (86.2)
Other/mixed	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
Missing	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	3 (2.4)	2 (1.6)	5 (2.0)
Not Hispanic or Latino	122 (96.8)	125 (97.7)	247 (97.2)
Missing	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
Weight (kg)			
Mean (SD)	81.64 (17.36)	80.19 (18.20)	80.91 (17.77)
Median (min, max)	81.30 (41.2, 127.1)	79.15 (43.0, 122.6)	80.20 (41.2, 127.1)
Weight, n (%)			
<70kg	33 (26.2)	37 (28.9)	70 (27.6)
≥70 to <95kg	64 (50.8)	62 (48.4)	126 (49.6)
≥95 to <115kg	23 (18.3)	24 (18.8)	47 (18.5)
≥115kg	6 (4.8)	5 (3.9)	11 (4.3)
Weight, n (%)			
≤100kg	109 (86.5)	108 (84.4)	217 (85.4)
>100kg	17 (13.5)	20 (15.6)	37 (14.6)
Height (cm)			
Mean (SD)	171.83 (11.03)	171.69 (9.52)	171.76 (10.28)
Median (min, max)	172.00 (135.0, 196.0)	170.25 (152.0, 195.0)	172.00 (135.0, 196.0)

Table 7-7: Study participant demographics (SS)

Variable	PBO N=126	BKZ 160mg Q4W N=128	All Study Participants N=254
BMI (kg/m^2) [c]			
Mean (SD)	27.65 (5.54)	27.20 (6.04)	27.42 (5.79)
Median (min, max)	26.99 (17.3, 41.2)	26.38 (17.5, 46.3)	26.62 (17.3, 46.3)
BMI, n (%) [c]			
<25kg/m^2	46 (36.5)	56 (43.8)	102 (40.2)
25 to <30kg/m^2	41 (32.5)	40 (31.3)	81 (31.9)
≥30kg/m^2	39 (31.0)	32 (25.0)	71 (28.0)
MRI/CRP randomization classification, n (%) [d]			
MRI+/CRP+	40 (31.7)	41 (32.0)	81 (31.9)
MRI+/CRP-	54 (42.9)	52 (40.6)	106 (41.7)
MRI-/CRP+	32 (25.4)	35 (27.3)	67 (26.4)
MRI/CRP actual classification [e]			
MRI+/CRP+	39 (31.0)	39 (30.5)	78 (30.7)
MRI+/CRP-	56 (44.4)	53 (41.4)	109 (42.9)
MRI-/CRP+	31 (24.6)	36 (28.1)	67 (26.4)
MRI status at Screening			
Positive	95 (75.4)	92 (71.9)	187 (73.6)
Negative	31 (24.6)	36 (28.1)	67 (26.4)
hs-CRP status at Screening			
Negative (<1.2 ULN)	56 (44.4)	53 (41.4)	109 (42.9)
Positive (≥1.2 ULN)	70 (55.6)	75 (58.6)	145 (57.1)
Region, n (%) [d, f]			
Asia	13 (10.3)	15 (11.7)	28 (11.0)
Eastern Europe	71 (56.3)	73 (57.0)	144 (56.7)
North America	9 (7.1)	9 (7.0)	18 (7.1)
Western Europe	33 (26.2)	31 (24.2)	64 (25.2)
Country, n (%)			
Belgium	2 (1.6)	3 (2.3)	5 (2.0)
Bulgaria	4 (3.2)	5 (3.9)	9 (3.5)
China	7 (5.6)	9 (7.0)	16 (6.3)
Czech Republic	25 (19.8)	28 (21.9)	53 (20.9)
France	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
Germany	11 (8.7)	13 (10.2)	24 (9.4)
Hungary	6 (4.8)	5 (3.9)	11 (4.3)
Japan	6 (4.8)	6 (4.7)	12 (4.7)
Netherlands	0	0	0
Poland	36 (28.6)	35 (27.3)	71 (28.0)
Spain	16 (12.7)	10 (7.8)	26 (10.2)
Turkey	0	0	0
United Kingdom	3 (2.4)	4 (3.1)	7 (2.8)
United States	9 (7.1)	9 (7.0)	18 (7.1)

- 베이스라인 시점에 비방사선학적 축성 척추관절염 진단 후 평균 경과 시간은 3.60년이었고, 첫 증상 발현 후 평균 9.02년이 경과하였으며 77.6% 대상자가 HLA-B27 양성이었다.베이스라인 시점에서 74.4% 대상자가 NSAIDs를 사용하고 있었으며 TNF α 억제제를 사용한 경험이 있는 대상자는 전체의 10.6%였다. 베이스라인의 평균 BASDAI 총점은 6.80점, BASDAI 척추 통증 점수는 7.5점, 평균 ASDAS-CRP는 3.7133로 군간 차이가 확인되지 않았다.
- 베이스라인에서 93.7% 대상자가 선행 및 병용요법을 받았으며 가장 흔하게 보고된 베이스라인 질병은 근골격계 장애 SOC 70.5%로 비메키주맙 투여군에서 67.2%, 위약군에서 73.8%였으며 생식계 및 유방장애 SOC 에서는 비메키주맙 투여군에서 6.3%, 위약군에서 12.7%였고 호르몬 장애는 비메키주맙 투여군에서 7.8%, 위약군에서 13.5%로 위약군에서 더 높았다. 베이스라인에서 IBD 질병 보유 대상자는 위약군 0.8%, 비메키주맙 투여군 2.3%였으며 골부염의 경우 위약군이 36.5%, 비메키주맙 투여군 28.9%였으며 포도막염의 경우 위약군 16.7%, 비메키주맙 투여군 14.8%로 위약군에서 약간 더 높았으며 손발가락염의 경우 위약군 7.9%, 비메키주맙 투여군 10.9%로 비메키주맙 투여군에서 조금 더 높았다.
- 유지기간 동안 구제요법을 사용한 대상자는 비메키주맙 투여군의 5.6%, 위약/비메키주맙 투여군의 6.9%였으며 가장 흔하게 사용된 구제요법은 etoricoxib와 methylprednisolone이었다.

• 전체 대상자의 98%가 75% 이상 치료 순응도를 보였다.

Table 7-8: Baseline disease characteristics (SS)

Variable	PBO N=126	BKZ 160mg Q4W N=128	All Study Participants N=254
Time since first diagnosis of axSpA (years)			
Mean (SD)	3.55 (5.35)	3.65 (6.20)	3.60 (5.78)
Median (min, max)	1.53 (0.1, 31.3)	1.12 (0.1, 29.6)	1.28 (0.1, 31.3)
Time since first symptoms of axSpA (years)			
Mean (SD)	8.96 (8.98)	9.08 (8.72)	9.02 (8.83)
Median (min, max)	5.42 (0.4, 45.1)	5.57 (0.4, 38.0)	5.51 (0.4, 45.1)
Modified NY clinical and radiological criteria, n (%)			
Clinical criterion a	125 (99.2)	128 (100)	253 (99.6)
Clinical criterion b	81 (64.3)	94 (73.4)	175 (68.9)
Clinical criterion c	51 (40.5)	46 (35.9)	97 (38.2)
Radiologic criterion [d]	0	0	0
Past biologic therapy, n (%)			
Yes	16 (12.7)	12 (9.4)	28 (11.0)
No	110 (87.3)	116 (90.6)	226 (89.0)
HLA-B27, n (%)			
Positive	94 (74.6)	103 (80.5)	197 (77.6)
Negative	32 (25.4)	25 (19.5)	57 (22.4)
Past anti-TNF therapy, n (%)			
Yes	17 (13.5)	10 (7.8)	27 (10.6)
No	109 (86.5)	118 (92.2)	227 (89.4)

Table 7-8: Baseline disease characteristics (SS)

Variable	PBO N=126	BKZ 160mg Q4W N=128	All Study Participants N=254
Current NSAID therapies [e], n (%)			
Yes	93 (73.8)	96 (75.0)	189 (74.4)
No	33 (26.2)	32 (25.0)	65 (25.6)
Current conventional synthetic DMARDs [e], n (%)			
Yes	32 (25.4)	29 (22.7)	61 (24.0)
No	94 (74.6)	99 (77.3)	193 (76.0)
Current conventional synthetic DMARD type, n (%) [e], n (%)			
Methotrexate	9 (7.1)	12 (9.4)	21 (8.3)
Sulfasalazine	19 (15.1)	14 (10.9)	33 (13.0)
Hydroxychloroquine	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
Leflunomide	2 (1.6)	0	2 (0.8)
Other [f]	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (1.2)
Current oral corticosteroid use [e], n (%)			
Yes	14 (11.1)	7 (5.5)	21 (8.3)
No	112 (88.9)	121 (94.5)	233 (91.7)
Current analgesic/opioid therapies [e], n (%)			
Yes	23 (18.3)	19 (14.8)	42 (16.5)
No	103 (81.7)	109 (85.2)	212 (83.5)

Table 7-9: Baseline efficacy characteristics (SS)

Variable	PBO N=126	BKZ 160mg Q4W N=128	All Study Participants N=254
PGADA [a]			
Mean (SD)	6.9 (1.9)	7.1 (1.9)	7.0 (1.9)
Median (min, max)	7.0 (0, 10)	7.0 (0, 10)	7.0 (0, 10)
Total spinal pain NRS [a]			
Mean (SD)	7.1 (1.6)	7.3 (1.5)	7.2 (1.5)
Median (min, max)	7.0 (2, 10)	7.0 (2, 10)	7.0 (2, 10)
BASFI score [a]			
Mean (SD)	5.33 (2.34)	5.54 (2.19)	5.43 (2.26)
Median (min, max)	5.60 (0.0, 8.9)	5.65 (0.0, 9.1)	5.60 (0.0, 9.1)
Mean of BASDAI questions 5 and 6 [a]			
Mean (SD)	6.88 (1.59)	6.96 (1.75)	6.92 (1.67)
Median (min, max)	7.00 (2.0, 10.0)	7.00 (1.5, 10.0)	7.00 (1.5, 10.0)
BASDAI total score			
Mean (SD)	6.67 (1.30)	6.93 (1.24)	6.80 (1.27)
Median (min, max)	6.60 (4.1, 9.6)	7.05 (4.1, 9.2)	6.80 (4.1, 9.6)
BASDAI spinal pain question 2 score			
Mean (SD)	7.4 (1.4)	7.6 (1.4)	7.5 (1.4)
Median (min, max)	7.0 (4, 10)	8.0 (4, 10)	8.0 (4, 10)
hs-CRP (mg/L) at Baseline			
Geometric mean (GeoCV%)	4.985 (230.5)	4.635 (297.7)	4.806 (261.8)
Median (min, max)	6.510 (0.13, 56.14)	6.080 (0.05, 79.06)	6.260 (0.05, 79.06)

Table 7-9: Baseline efficacy characteristics (SS)

Variable	PBO N=126	BKZ 160mg Q4W N=128	All Study Participants N=254
hs-CRP at Baseline [b], n (%)			
≤ULN	55 (43.7)	58 (45.3)	113 (44.5)
>ULN	71 (56.3)	70 (54.7)	141 (55.5)
hs-CRP status at Baseline, n (%)			
Negative (<1.2 ULN)	59 (46.8)	62 (48.4)	121 (47.6)
Positive (≥1.2 ULN)	67 (53.2)	66 (51.6)	133 (52.4)
ASDAS-CRP			
Mean (SD)	3.6771 (0.7138)	3.7490 (0.7575)	3.7133 (0.7356)
Median (min, max)	3.6239 (1.959, 5.290)	3.7222 (1.992, 5.513)	3.6428 (1.959, 5.513)
ASDAS-CRP status, n (%)			
Inactive disease	0	0	0
Low disease activity	3 (2.4)	1 (0.8)	4 (1.6)
High disease activity	49 (38.9)	53 (41.4)	102 (40.2)
Very high disease activity	74 (58.7)	74 (57.8)	148 (58.3)

Table 7-10: History of peripheral and extra-articular manifestations (SS)

Manifestation	PBO N=126 n (%)	BKZ 160mg Q4W N=128 n (%)	All Study Participants N=254 n (%)
IBD	1 (0.8)	3 (2.3)	4 (1.6)
Enthesitis	46 (36.5)	37 (28.9)	83 (32.7)
Heel enthesitis	37 (29.4)	28 (21.9)	65 (25.6)
Non-heel enthesitis	15 (11.9)	12 (9.4)	27 (10.6)
Uveitis	21 (16.7)	19 (14.8)	40 (15.7)
Psoriasis	7 (5.6)	9 (7.0)	16 (6.3)
Peripheral arthritis	53 (42.1)	51 (39.8)	104 (40.9)
Dactylitis	10 (7.9)	14 (10.9)	24 (9.4)

Table 7-12: Concomitant NSAIDs based on most common PTs reported by ≥5% of study participants in any group - Double-Blind Treatment Period (SS)

WHODD Mar/2021 PT	PBO N=126 n (%)	BKZ 160mg Q4W N=128 n (%)	All Study Participants N=254 n (%)
Any concomitant NSAIDs	94 (74.6)	96 (75.0)	190 (74.8)
Meloxicam	16 (12.7)	17 (13.3)	33 (13.0)
Etoricoxib	21 (16.7)	9 (7.0)	30 (11.8)
Celecoxib	11 (8.7)	12 (9.4)	23 (9.1)
Diclofenac sodium	7 (5.6)	15 (11.7)	22 (8.7)
Ibuprofen	7 (5.6)	7 (5.5)	14 (5.5)
Naproxen	6 (4.8)	7 (5.5)	13 (5.1)
Nimesulide	5 (4.0)	7 (5.5)	12 (4.7)
Diclofenac	7 (5.6)	5 (3.9)	12 (4.7)
Aceclofenac	8 (6.3)	3 (2.3)	11 (4.3)

Table 7-15: Rescue medications - Maintenance Period (MS)

WHODD Mar/2021 PT	PBO/BKZ 160mg Q4W N=116 n (%)	BKZ 160mg Q4W N=126 n (%)	All Study Participants N=242 n (%)
Any rescue medications	8 (6.9)	7 (5.6)	15 (6.2)
Etoricoxib	1 (0.9)	1 (0.8)	2 (0.8)
Methylprednisolone	1 (0.9)	1 (0.8)	2 (0.8)
Celecoxib	0	2 (1.6)	2 (0.8)
Ibuprofen	0	1 (0.8)	1 (0.4)
Indometacin	0	1 (0.8)	1 (0.4)
Dexketoprofen	1 (0.9)	0	1 (0.4)
Diclofenac sodium	1 (0.9)	0	1 (0.4)
Naproxen	1 (0.9)	0	1 (0.4)
Sulfasalazine	1 (0.9)	0	1 (0.4)
Flurbiprofen	0	1 (0.8)	1 (0.4)
Paracetamol; Tramadol hydrochloride	1 (0.9)	0	1 (0.4)
Paracetamol	0	1 (0.8)	1 (0.4)
Prednisolone	1 (0.9)	0	1 (0.4)

※ 일본인 대상자 분석

- 전체 연구 참가자 중 비메키주맙 투여군 6명, 위약군 6명으로 총 12명이 일본인이었으며 일본인 집단의 평균 나이는 47.3세로 전체 집단(39.4세)보다 많았다
- 일본인 대상자의 평균 체중은 64.21kg으로 전체 집단 80.91kg 대비 낮았다.
- 일본인 대상자의 BMI는 24.04kg/m^2로 전체집단의 27.42kg/m^2에 비해 낮았다.
- 일본인 대상자의 83.3%는 HLA-B27 음성인데 반해 전체 집단은 22.4%로 차이가 났으며 일본인 집단에서는 항-TNF 치료를 받은 대상자가 없었다.
- 일본인 대상자들은 전체 집단에 비해 BASFI(4.18 vs 5.43), hs-CRP(1.656mg/L vs 4.806mg/L), ASDAS-CRP(3.457 vs 3.7133) 점수가 낮아 전체 집단 대비 낮은 질병 활성을 가지고 보였다.

- **유효성 결과**: 비메키주맙 160mg Q4W 투여는 일차 평가변수인 16주 시점에 ASAS40 반응률 및 순차적 검정절차에 포함된 모든 이차 평가변수에서 위약과 비교하여 통계적이고 임상적으로 유의한 개선을 보였다.

Table 8-1: Summary of primary and key secondary efficacy analysis results based on the predefined sequential testing sequence at Week 16 (RS)

Ordered sequential procedure	Endpoint	PBO N=126	BKZ 160mg Q4W N=128	Treatment comparison (95% CI)	Measure	p-value	Significant [a]
Primary							
#1: BKZ 160mg Q4W vs PBO	ASAS40 response, n (%)	27 (21.4)	61 (47.7)	(2.00, 6.16)	Odds ratio	<0.001	Yes
Secondary							
#2: BKZ 160mg Q4W vs PBO	CfB BASDAI, LS mean	-1.55	-3.07	(-2.04, -0.98)	LS mean difference	<0.001	Yes
#3: BKZ 160mg Q4W vs PBO	ASAS20 response, n (%)	48 (38.1)	88 (68.8)	(2.17, 6.26)	Odds ratio	<0.001	Yes
#4: BKZ 160mg Q4W vs PBO	ASAS-PR response, n (%)	9 (7.1)	33 (25.8)	(2.06, 9.93)	Odds ratio	<0.001	Yes
#5: BKZ 160mg Q4W vs PBO	ASDAS-MI response, n (%)	9 (7.1)	35 (27.3)	(2.41, 12.23)	Odds ratio	<0.001	Yes
#6: BKZ 160mg Q4W vs PBO	ASAS5/6 response, n (%)	26 (20.6)	58 (45.3)	(1.87, 5.84)	Odds ratio	<0.001	Yes
#7: BKZ 160mg Q4W vs PBO	CfB BASFI, LS mean	-0.91	-2.39	(-1.99, -0.97)	LS mean difference	<0.001	Yes
#8: BKZ 160mg Q4W vs PBO	CfB nocturnal spinal pain, LS mean	-1.71	-3.51	(-2.42, -1.18)	LS mean difference	<0.001	Yes
#9: BKZ 160mg Q4W vs PBO	CfB ASQoL, LS mean	-2.30	-4.94	(-3.66, -1.61)	LS mean difference	<0.001	Yes
#10: BKZ 160mg Q4W vs PBO	CfB SF-36 PCS, LS mean	5.36	9.32	(2.08, 5.83)	LS mean difference	<0.001	Yes

① **1차 평가변수**: 16주 시점의 ASAS40 반응률은 비메키주맙 160mg Q4W 투여군에서 47.7%로 위약군(21.4%) 대비 통계적 및 임상적으로 유의하게 높았다.

Table 8-2: ASAS40 response rates at Week 16 (RS [NRI])

	PBO N=126	BKZ 160mg Q4W N=128
Number of responders, n (%)	27 (21.4)	61 (47.7)
Adjusted response rate [a]	20.4	47.4
95% CI	13.5, 29.7	37.3, 57.7
Odds ratio vs PBO [a]	-	3.51
95% CI for odds ratio	-	2.00, 6.16
p-value	-	<0.001

- 1차 유효성 분석 시 위약군의 결측치는 '반응자'로 비메키주맙 투여군의 결측치는 '비반응자'로 처리하는 최악의 시나리오 방법을 포함한 모든 지지적 분석(수정된 복합 추정량 접근법, 가설적 추정량 접근법, 티핑 포인트 분석, 치료정책전략, 관찰된 사례 분석))에서 비메키주맙 투여군에서 위약군 대비 높은 유효성이 일관되게 확인되었다.

- 16주차에 1차 평가변수인 ASAS40 반응을 구성하는 개별 요소들(PGADA, 총척추 통증, BASFI 점수, BASDAI Q5/Q6 평균 점수)에 대한 지지적 분석을 수행한 결과, 1차 분석과 일관되게 비메키주맙 투여군에서 모든 구성요소에 대해 위약군 대비 유의미한 개선을 보였다.

Table 8–3: Change from Baseline in individual components of ASAS40 response at Week 16 (RS [reference-based MI])

	PBO N=126	BKZ 160mg Q4W N=128	BKZ 160mg Q4W-PBO [a]
PGADA			
LS mean (SE) [b]	-1.46 (0.253)	-3.22 (0.241)	-1.75 (0.304)
Diff: 95% CI [b]	-	-	-2.35, -1.16
Total Spinal Pain assessment			
LS mean (SE) [b]	-1.80 (0.259)	-3.43 (0.245)	-1.63 (0.308)
Diff: 95% CI [b]	-	-	-2.23, -1.03
BASFI score (function) [c]			
LS mean (SE) [b]	-0.91 (0.219)	-2.39 (0.210)	-1.48 (0.262)
Diff: 95% CI [b]	-	-	-1.99, -0.97
BASDAI Q5/Q6 mean score (inflammation)			
LS mean (SE) [b]	-1.97 (0.254)	-3.70 (0.244)	-1.73 (0.306)
Diff: 95% CI [b]	-	-	-2.33, -1.14

② 이차 평가변수

- TNF α 억제제 미경험 참가자의 ASAS40 반응률

· TNF α 억제제 치료 경험이 없는 대상자 집단에서 비메키주맙 160mg Q4W 투여군은 16주에 ASAS40 반응률이 46.6%로 위약군의 22.9% 보다 높았다.

- ASAS20 반응률

· 비메키주맙 160mg Q4W 투여군은 16주에 ASAS20 반응률이 68.8%로 위약군의 38.1% 보다 높았다.

Table 8-17: ASAS40 response rates at Week 16 in TNFα inhibitor-naïve study participants (RS [NRI])

	PBO N=109	BKZ 160mg Q4W N=118
Number of responders, n (%)	25 (22.9)	55 (46.6)
Adjusted response rate [a]	22.7	47.4
95% CI	14.9, 33.0	37.1, 58.0
Odds ratio vs PBO [a]	–	3.08
95% CI for odds ratio	–	1.71, 5.54
Nominal p-value	–	<0.001

Table 8–6: ASAS20 response rates at Week 16 (RS [NRI])

	PBO N=126	BKZ 160mg Q4W N=128
Number of responders, n (%)	48 (38.1)	88 (68.8)
Adjusted response rate [a]	37.8	69.2
95% CI	28.4, 48.3	59.3, 77.6
Odds ratio vs PBO [a]	–	3.69
95% CI for odds ratio	–	2.17, 6.26
p-value	–	<0.001

- 16주차 BASDAI 총점의 베이스라인 대비 변화량

· 베이스라인 대비 LS 평균 BASDAI 총점 감소(개선)는 비메키주맙 투여군이 -3.07로 위약군의 -1.55보다 컸다.

Table 8–5: BASDAI total score change from Baseline at Week 16 (RS [reference-based MI])

	PBO N=126	BKZ 160mg Q4W N=128
n	126	128
Mean (SE)	-1.51 (0.18)	-3.08 (0.20)
Median (min, max)	-1.17 (-6.5, 3.6)	-2.91 (-8.1, 3.0)
LS mean (SE) [a]	-1.55 (0.22)	-3.07 (0.21)
Difference vs PBO	–	-1.51
95% CI for difference	–	-2.04, -0.98
p-value	–	<0.001

- 16주 ASAS 부분 관해(ASAS-PR)

· 비메키주맙 160mg Q4W 투여군은 16주차에 25.8%의 ASAS-PR 반응을 보였으며 위약군은 7.1%로 위약군 대비 통계적으로 유의한 개선을 보였다.

- 16주 ASDAS-MI 반응률

· 비메키주맙 160mg Q4W 투여군은 16주차에 27.3%로 위약군의 7.1%보다 높은 ASDAS-MI(강직성 척추염 질환 활동 점수 주요 개선)을 보였다.

Table 8–7: ASAS-PR response rates at Week 16 (RS [NRI])

	PBO N=126	BKZ 160mg Q4W N=128
Number of responders, n (%)	9 (7.1)	33 (25.8)
Adjusted response rate [a]	7.5	26.9
95% CI	3.8, 14.5	18.7, 37.1
Odds ratio vs PBO [a]	–	4.52
95% CI for odds ratio	–	2.06, 9.93
p-value	–	<0.001

Table 8-8: ASDAS-MI response rates at Week 16 (RS [NRI])

	PBO N=126	BKZ 160mg Q4W N=128
Number of responders, n (%)	9 (7.1)	35 (27.3)
Adjusted response rate [a]	5.7	24.6
95% CI	2.6, 11.9	16.0, 36.0
Odds ratio vs PBO [a]	–	5.43
95% CI for odds ratio	–	2.41, 12.23
p-value	–	<0.001

- 16주 ASAS5/6 반응률

· 16주차의 ASAS5/6 반응률은 위약군은 20.6%인데 반해 비메키주맙 160mg Q4W 투여군은 45.3%로 통계적 및 임상적으로 유의미한 개선을 보였다.

- 16주차 Bath 강직성 척추염 기능 지수(BASFI) 총점의 베이스라인 대비 변화량

· 베이스라인 대비 평균 BASFI 총점 감소(개선)는 비메키주맙 투여군이 -2.39로 위약군의 -0.91보다 컸다.

Table 8-9: ASAS5/6 response at Week 16 (RS [NRI])

	PBO N=126	BKZ 160mg Q4W N=128
Number of responders, n (%)	26 (20.6)	58 (45.3)
Adjusted response rate [a]	20.8	46.5
95% CI	13.8, 30.2	36.4, 56.9
Odds ratio vs PBO [a]	–	3.31
95% CI for odds ratio	–	1.87, 5.84
p-value	–	<0.001

Table 8-10: BASFI change from Baseline at Week 16 (RS [reference-based MI])

	PBO N=126	BKZ 160mg Q4W N=128
n	126	128
Mean (SE)	-0.98 (0.18)	-2.53 (0.21)
Median (min, max)	-0.67 (-7.4, 3.0)	-2.46 (-8.5, 4.6)
LS mean (SE) [a]	-0.91 (0.22)	-2.39 (0.21)
Difference vs PBO	–	-1.48
95% CI for difference	–	-1.99, -0.97
p-value	–	<0.001

- 16주차 야간 척추 통증(NSP) 총점의 베이스라인 대비 변화량

· 베이스라인 대비 평균 NSP 총점 감소(개선)는 비메키주맙 투여군이 -3.51로 위약군의 -1.71 보다 컸다.

- 16주차 ASQoL 총점의 베이스라인 대비 변화량

· 베이스라인 대비 평균 ASQoL 총점 감소(개선)는 비메키주맙 투여군이 -4.94로 위약군의 -2.30보다 컸다.

Table 8-11: Nocturnal Spinal Pain Score (NRS) change from Baseline at Week 16 (RS [reference-based MI])

	PBO N=126	BKZ 160mg Q4W N=128
n	126	128
Mean (SE)	-1.7 (0.2)	-3.6 (0.3)
Median (min, max)	-1.0 (-8, 4)	-3.6 (-10, 5)
LS mean (SE) [a]	-1.71 (0.27)	-3.51 (0.25)
Difference vs PBO	–	-1.80
95% CI for difference	–	-2.42, -1.18
p-value	–	<0.001

Table 8-12: ASQoL total score change from Baseline at Week 16 (RS [reference-based MI])

	PBO N=126	BKZ 160mg Q4W N=128
n	126	128
Mean (SE)	-2.5 (0.4)	-5.2 (0.4)
Median (min, max)	-2.0 (-18, 6)	-4.7 (-17, 5)
LS mean (SE) [a]	-2.30 (0.43)	-4.94 (0.42)
Difference vs PBO	–	-2.63
95% CI for difference	–	-3.66, -1.61
p-value	–	<0.001

- 16주차 SF-36 PCS 총점의 베이스라인 대비 변화량

· 베이스라인 대비 평균 SF-36 PCS 총점이 비메키주맙 투여군에서 9.32점 증가하여 위약군의 5.36점 증가보다 컸다.

- 16주차 강직성 척추염 질병 계측 지수(BASMI) 점수의 베이스라인 대비 변화량

· 베이스라인 대비 평균 BASMI 점수가 비메키주맙 투여군에서 -0.44 감소하여 위약군의 -0.11 감소보다 더 큰 척추 운동성 개선을 보였다.

Table 8-13: SF-36 PCS score change from Baseline at Week 16 (RS [reference-based MI])

	PBO N=126	BKZ 160mg Q4W N=128
n	126	128
Mean (SE)	5.489 (0.692)	9.513 (0.742)
Median (min, max)	3.804 (-9.87, 33.81)	8.270 (-6.40, 39.45)
LS mean (SE) [a]	5.36 (0.79)	9.32 (0.76)
Difference vs PBO	–	3.96
95% CI for difference	–	2.08, 5.83
p-value	–	<0.001

Table 8-14: BASMI change from Baseline at Week 16 (RS [MI])

	PBO N=126	BKZ 160mg Q4W N=128
n	126	128
Mean (SE)	-0.0791 (0.0637)	-0.4080 (0.0735)
Median (min, max)	-0.0698 (-2.181, 2.055)	-0.3765 (-2.847, 2.358)
LS mean (SE) [a]	-0.11 (0.08)	-0.44 (0.08)
Difference vs PBO	–	-0.33
95% CI for difference	–	-0.52, -0.14
Nominal p-value	–	<0.001

- 16주차 마스트리히트 강직성 척추염 엔테시스(MASES)의 베이스라인 대비 변화량

· 베이스라인에서 골부염이 있는 대상자 집단에서 비메키주맙 투여군은 MASES 지수의 -2.16 감소하여 위약군의 -1.11 감소보다 더 컸다.

- 16주차 MASES 지수를 기준으로 골부염이 없는 상태 비율

· 베이스라인에서 골부염이 있는 대상자 집단에서 비메키주맙 투여군은 MASES 지수를 기준으로 16주차에 골부염이 없는 대상자 비율이 51.1%로 위약군의 23.9% 대비 더 높았다.

Table 8-15: MASES index change from Baseline at Week 16 (RS [MI])

	PBO N=92	BKZ 160mg Q4W N=94
Baseline		
n	92	94
Mean (SE)	4.87 (0.37)	4.82 (0.32)
Median (min, max)	4.00 (1.0, 13.0)	4.00 (1.0, 13.0)
Week 16		
n	92	94
Mean (SE)	-1.3 (0.3)	-2.4 (0.3)
Median (min, max)	-1.0 (-9, 8)	-2.0 (-10, 5)
LS mean (SE) [a]	-1.11 (0.38)	-2.16 (0.37)
Difference vs PBO	–	-1.06
95% CI for difference	–	-1.88, -0.23
Nominal p-value	–	0.013

Table 8-16: Enthesitis-free state based on the MASES index at Week 16 (RS [NRI])

	PBO N=92	BKZ 160mg Q4W N=94
Number of responders, n (%)	22 (23.9)	48 (51.1)
Adjusted response rate [a]	18.9	44.8
95% CI	10.9, 30.8	31.7, 58.7
Odds ratio vs PBO [a]	–	3.49
95% CI for odds ratio	–	1.84, 6.62
Nominal p-value	–	<0.001

③ 기타 평가변수

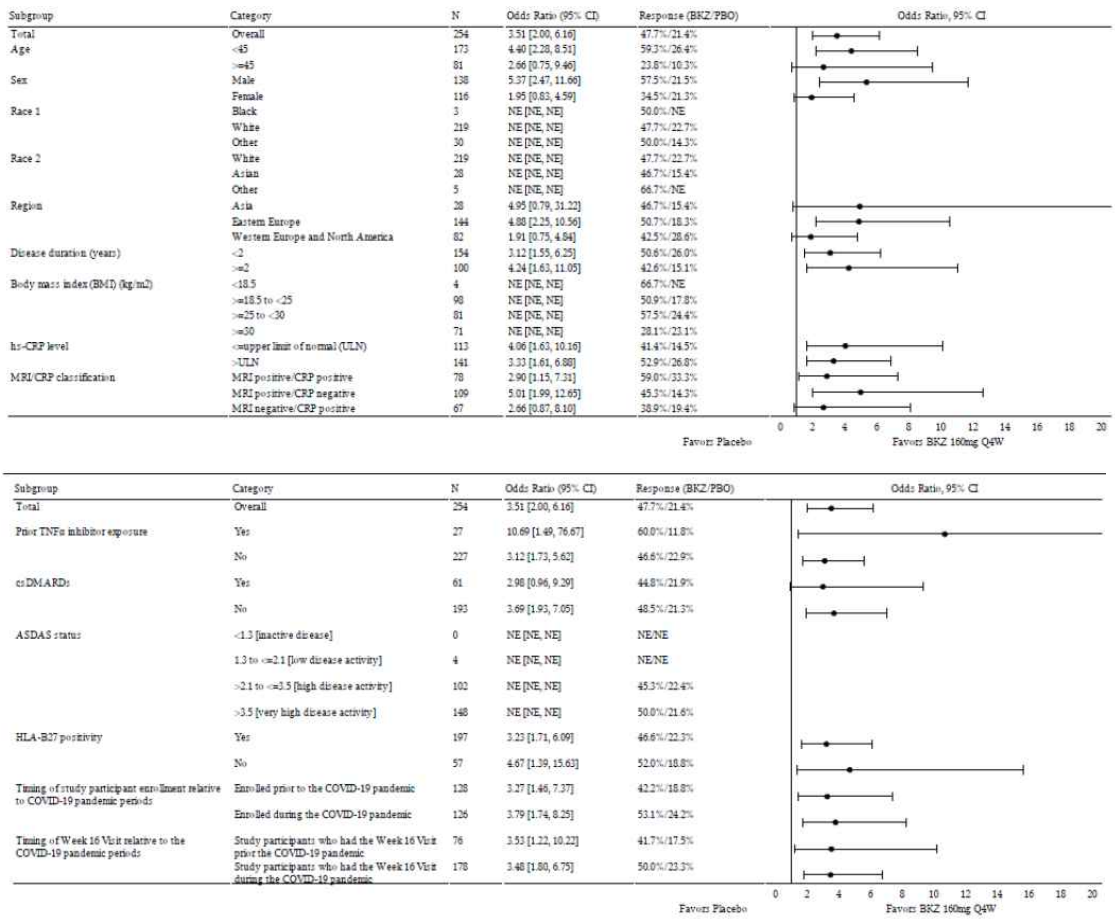
- 비메키주맙 160mg Q4W 투여군에서 nr-asSPA의 징후 및 증상과 환자 삶의 질에 미치는 영향과 관련된 유효성 평가변수에서 2주차부터 위약 대비 개선이 관찰되어 16주까지 지속적으로 개선되었으며 52주차까지 지속되었다.
- 16주차의 위약에서 비메키주맙 160mg Q4W로 전환한 대상자에서 24주차까지 비메키주맙 투여군과 비슷한 수준의 유효성을 보였으나 전반적으로, 비메키주맙 투여군에서 조금 더 높은 유효성을 보였다.

- 비메키주맙 투여군에서 ASAS40 반응까지 도달 시간은 12.429주였으며 위약군에서는 16주까지 ASAS40 반응에 도달하지 못했으며 ASAS20 반응까지 도달 시간도 비메키주맙 투여군에서는 4.143주이며 위약군에서는 12.286주로 위약군 대비 비메키주맙 투여군에서 빠른 반응이 나타났다.
- hs-CRP로 측정한 염증의 감소는 비메키주맙 투여군에서 2주차부터 관찰되어 52주차까지 지속되었으며 ASspiMRI-a 및 SPARCC에서도 16주차와 52주차에 질병 특이적 위치에서의 염증의 감소가 관찰되었다. 위약/비메키주맙 투여군에서도 16주차부터 52주차까지 hs-CRP와 ASspiMRI-a 및 SPARCC로 평가한 염증이 위약대비 현저히 감소하였다.
- 비메키주맙 투여군에서 피로도(FACIT-Fatigue), 업무 생산성(WPAI-SHP), 그리고 객관적 염증 지표인 MRI 점수(SPARCC)에서도 위약 그룹 대비 통계적으로 유의미한 개선을 보였다.

④ 하위집단 분석

- 비메키주맙 160mg Q4W 군은 모든 하위군에서 위약 대비 높은 ASAS40 반응률을 보이는 일관된 경향을 보였다. 45세 이상의 대상자군, 서유럽 및 북미 지역의 대상자군, 여성 대상자군에서 전체 집단 대비 비메키주맙과 위약군의 효과크기 차이가 적게 나타났으나 수치적으로 비메키주맙 투여군에서 더 높은 반응률을 보였다.

Figure 8-15: Forest plot of ASAS40 odds ratios at Week 16 by subgroups (RS [NRI])



⑤ 일본인 집단에서의 유효성

- 일본인 대상자 집단은 총 12명으로 비메키주맙 투여군에 6명, 위약군에 6명이 포함되었다.
- 일본인 집단에서 ASAS40 반응률을 비롯한 2차 및 기타 평가변수에서 전반적으로 전체 집단의 결과와 일치하는 경향을 보였으며 위약군 대비 비메키주맙 투여군에서 높은 반응률을 보였다.
- ASAS40 반응률의 경우 전체 집단의 위약/비메키주맙 투여군에서는 24주차부터 비메키주맙 투여군과 유사한

반응률을 보이며 52주까지 개선반응이 유지되었으나 일본인 집단에서 위약 투여군은 16주 이후 비메키주맙 투여군으로 전환된 경우 반응의 개선이 확인되지 않았다.

- ASspiMRI-a 점수의 베이스라인 대비 변화에서 일본인 집단의 경우 위약군에서 비메키주맙 투여군보다 개선되는 양상을 보였다.

- **약동학**

• 비메키주맙 160mg Q4W 투여 시 기하평균 혈장 비메키주맙 농도는 시간이 지남에 따라 증가하여 16주차에 항정상태에 도달하여 52주까지 안정적으로 유지되었다

• 비메키주맙 160mg Q4W 투여군에서 혈장 최저 농도는 16주차에 [redacted]μg/mL이고 4주차와 16주차 사이에 비메키주맙 농도는 1.65배 축적된 것으로 반복 투여 시 예상되는 농도 축적과 일치하였으며 52주차에 혈장 최저 농도는 [redacted]μg/mL다.

• 위약 투여 후 비메키주맙으로 전환 시 약물 농도는 비메키주맙 투여군과 유사한 추세를 보여 24주(치료시작 8주차)에 [redacted]μg/mL이고 36주(치료시작 20주차)에 [redacted]μg/mL로 정상상태에 도달하였다.

Table 9-1: Bimekizumab plasma concentration by visit and treatment group (PK-PPS)

Visit (Week)	PBO/BKZ 160mg Q4W [a] N=116		BKZ 160mg Q4W N=128	
	n	GeoMean (GeoCV%) [95% CI]	n	GeoMean (GeoCV%) [95% CI]
Visit 8 (Week 16)	114	NA	124	11.499 (43.6) [10.677, 12.384]
Visit 13 (Week 36)	109	11.242 (39.3) [10.462, 12.081]	109	12.194 (42.0) [11.295, 13.164]
Visit 17 (Week 52)	101	11.517 (64.3) [10.255, 12.935]	101	13.189 (40.5) (12.212, 14.244)

• 일본인 집단에서 비메키주맙의 혈장 농도는 전체 대상자보다 수치상으로 높았으나 16주차에 정상상태에 도달하는 경향은 일치하였다.

집단	16주(정상상태)	52주
일본인 집단	14.764 μg/mL	17.668 μg/mL
전체 집단	11.499 μg/mL	13.189 μg/mL

※ [redacted] 민원인의 요청에 따라 해당 내용은 비공개 처리하였습니다.

- **면역원성**

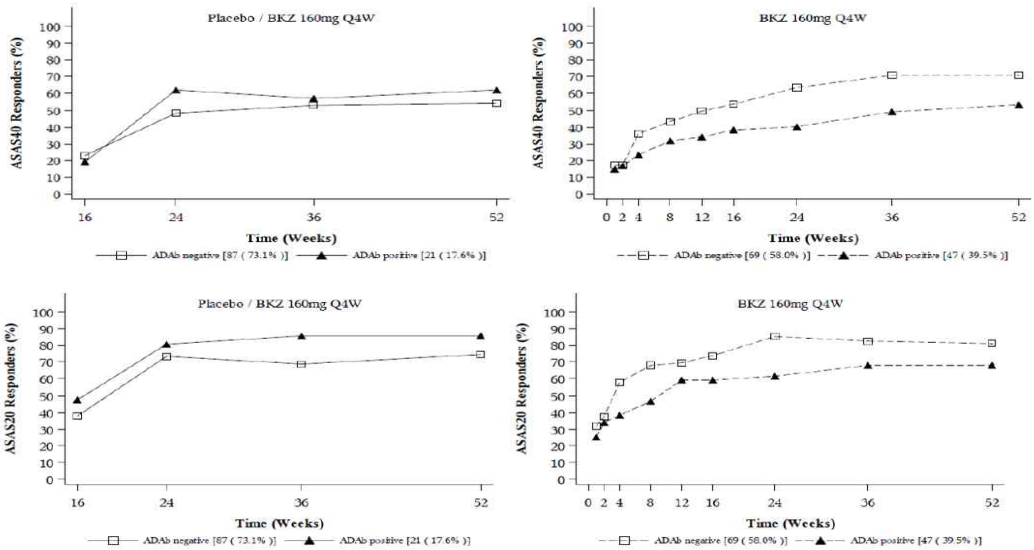
• 베이스라인에서 비메키주맙 160mg Q4W 투여군의 4.2%가 ADAb 양성이었으며 16주차까지 42.0%, 52주차까지 57.1%가 1회 이상 ADAb 양성으로 나왔다. 위약/비메키주맙 투여군의 경우 베이스라인에서 9.2%가 ADAb 양성이었으며 52주차까지 33.6%가 1회 이상 ADAb 양성으로 나왔다. 치료 전 ADAb 음성에서 치료 중 ADAb 양성으로 전환된 비율은 비메키주맙 투여군에서 52.9%였고, 위약/비메키주맙 투여군의 경우 24.4%였다. 비메키주맙 투여군의 1명에서만 52주차까지 역가가 증가했고 전반적으로 역가의 변화는 없었다.

• 비메키주맙 160mg Q4W 투여군의 11.8%는 16주차까지 중화항체 양성으로 ADAb 양성 대상자 중 28.0%가 중화항체 양성이었다. 52주차에는 25.2%가 중화항체 양성으로 ADAb 양성 대상자의 44.1%가 중화항체 양성을 보였다. 위약/비메키주맙 투여군의 13.4%가 중화항체 양성이었다.

• 52주차 기하 평균 최저 혈장 농도는 ADAb 양성군 13.461 μg/mL, ADAb 음성군 12.613 μg/mL로 유사하였으며, 중화항체 양성 및 음성 대상자에서 관찰된 최대 비메키주맙 최저 농도는 38.700 μg/mL으로 중화항체 분석의 약물 내성 한계인 100 μg/mL 보다 훨씬 낮았다.

• 16주차의 ADAb 양성 대상자에서 ASAS40 반응률은 27.8%로 ADAb 음성대상자(51.5%) 보다 현저히 낮았으며 ASAS20 반응률은 ADAb 양성 대상자가 44.4%, ADAb 음성 대상자에서 73.3%로 ADAb 양성 대상자에서 낮았다. 위약군에서의 16주차에 ASAS40 및 ASAS20 반응률은 21.4% 및 38.1%였다. 52주차의 ASAS40 반응률

의 경우 ADAb 양성 대상자에서 53.2%로 음성 대상자(71.0%) 보다 낮았으며 ASAS20 반응률도 ADAb 양성 대상자에서 68.1%로 음성 대상자(81.2%) 보다 낮았다. 위약/비메키주맙 투여군에서 ASAS40 및 ASAS20 반응률은 ADAb 양성 대상자에서 61.9% 및 85.7%였으며 ADAb 음성 대상자에서는 54.0% 및 74.7%로 ADAb 양성 대상자에서 더 높았다



• 일본인 대상자 중 비메키주맙 투여군은 6명이었으며 16주차까지 50.0%(3명)가 ADAb 양성이었으며 52주차에는 83.3%(5명)이 ADAb 양성이었다. 위약/비메키주맙 투여군에서는 2명의 대상자가 52주차까지 1회 이상 ADAb 양성을 보였다. 중화항체는 16주차까지 1명(16.7%)가 양성이었으며 52주차에는 2명(33.3%)가 양성이었다.

- **안전성 결과**

• **안전성 분석 대상**: 안전성 분석군(SS)

- 무작위 배정된 대상자 중 최소 1번 이상 투약받은 대상자(n=254)

• **약물의 노출도**

- 이중맹검 기간동안 모든 치료군에서 약물 노출 중앙값은 112.0일이었으며, 총 약물 노출 기간 및 위험기간은 두 군에서 유사하였다.
- 전체 기간 동안 비메키주맙 160mg Q4W 투여군의 약물노출 중앙값은 255.0일이었으며 총 노출 기간은 197인-년, 총 위험 시간은 208.2인-년 이었다.

Table 11-1: IMP duration and participant-years of time at risk – Double-Blind Treatment Period (SS)

	PBO N=126	BKZ 160mg Q4W N=128
IMP duration (days), n	126	128
Mean (SD)	107.8 (15.8)	110.6 (9.5)
Median	112.0	112.0
Min, max	1, 120	28, 122
Total IMP duration (participant-years)	37.2	38.8
Total time at risk (participant-years)	38.1	40.4

Table 11-2: IMP duration and participant-years of time at risk – Overall Period (SS)

	BKZ 160mg Q4W total N=244
IMP duration (days), n	244
Mean (SD)	294.9 (69.1)
Median	255.0
Min, max	28, 374
Total IMP duration (participant-years)	197.0
Total time at risk (participant-years)	208.2

• **이상사례(AE)**: 활성 비방사선학적 축성 척추관절염이 있는 성인에서 비메키주맙 160mg Q4W 투여는 높은 내약성을 보였으며, 안전성 프로파일은 판상건선의 안전성 프로파일과 일치하였다. 비메키주맙 투여군에서 진균감염과 경증에서 중등증의 간기능 장애 발생률이 위약군 대비 높았으나 사망 사례는 없었고 임상시험 중단을 초래한 TEAE, 중증 TEAE, 중대한 TEAE의 발생률은 낮았으며 대부분의 TEAE는 경미하거나 중등도 정도였으며 비메키주맙 노출기간의 증가에 따른 TEAE 위험의 증가는 확인되지 않았다.

① 이중맹검 치료기간(16주)

- 비메키주맙 160mg Q4W 군에서의 TEAE 발생률은 62.5%로 위약군의 56.3%보다 높았으며 중대한 TEAE는 비메키주맙 투여군에서는 보고되지 않았으며 위약군 1명(0.8%)에서만 보고되었다. 연구중단으로 이어진 TEAE는 위약군 5명(4.0%) 비메키주맙 투여군에서는 1.6%(2명)에서 보고되었다. 전체 기간동안 사망은 보고되지 않았으며 약물관련 이상사례는 위약군에서 13.5%, 비메키주맙 투여군에서 25.8%였다.
- 가장 흔하게 보고된 TEAE는 감염 및 감염증 SOC로 비메키주맙 투여군에서 35.9% (144.79/100인-년)로 위약군 24.6%(94.36/100인-년) 보다 높은 발생률이 확인되었다. 가장 흔한 개별 TEAE는 비인두염(10.2%), 구강 칸디다증(3.1%)였으며 위약군의 경우 상기도 감염(7.9%), 비인두염(4.8%), 포도막염(3.2%)가 보고되었다.
- 대부분의 TEAE는 경증 또는 중등증이었으며, 비메키주맙 투여군에서 중증 TEAE는 보고되지 않았으며, 위약군에서 복부유착으로 인한 중증 TEAE가 1건 보고되었으나 연구중단으로 이어지지 않았으며 약물과의 인과성이 없는 것으로 간주되었다.
- 약물 관련 TEAE 발생률은 비메키주맙 투여군에서 25.8%로 위약군 13.5% 보다 높았다. 비메키주맙 투여군에서 약물 관련 TEAE는 주로 감염 및 감염증 SOC(14.1%)였으며 가장 흔한 약물 관련 TEAE는 구강 칸디다증(3.1%)이었다.
- 시험중단으로 이어진 TEAE 발생률은 매우 낮았다. 비메키주맙 투여군 2명의 대상자(1.6%)와 위약군의 5명(4.0%)에서만 보고되었으며 비메키주맙 투여군에서 보고된 시험중단으로 이어진 이상사례는 정신과적 평가이상 1건 및 어지러움 1건이었으며, 위약군에서 보고된 시험중단으로 이어진 이상사례는 포도막염 2건, 정신과적 평가 이상 2건, 궤양성 대장염 1건이었다.

Table 11–3: Overall summary of TEAEs – Double-Blind Treatment Period (SS)

Category	PBO N=126 n (%) [#]	BKZ 160mg Q4W N=128 n (%) [#]
Any TEAEs	71 (56.3) [137]	80 (62.5) [204]
Serious TEAEs	1 (0.8) [1]	0
Safety topics of interest TEAEs [a]	8 (6.3) [10]	18 (14.1) [27]
Study participant discontinuations due to TEAEs [b]	5 (4.0) [5]	2 (1.6) [2]
Permanent withdrawal of IMP due to TEAEs	5 (4.0) [5]	2 (1.6) [2]
Drug-related TEAEs	17 (13.5) [36]	33 (25.8) [68]
Severe TEAEs	1 (0.8) [2]	0
All deaths (AEs leading to death)	0	0
Deaths (TEAEs leading to death)	0	0

Table 11–5: Incidence and incidence rate of TEAEs based on most common PTs reported by ≥3% of study participants in either group in the Double-Blind Treatment Period (SS)

MedDRA V19.0 SOC PT	PBO N=126 100 participant-years=0.38 n (%) [#] Incidence (95% CI)	BKZ 160mg Q4W N=128 100 participant-years=0.40 n (%) [#] Incidence (95% CI)
Any TEAEs	71 (56.3) [137] 277.56 (216.8, 350.1)	80 (62.5) [204] 337.18 (267.4, 419.6)
Eye disorders	8 (6.3) [9] 21.33 (9.2, 42.0)	3 (2.3) [4] 7.52 (1.6, 22.0)
Uveitis	4 (3.2) [5] 10.59 (2.9, 27.1)	2 (1.6) [3] 5.01 (0.6, 18.1)
Infections and infestations	31 (24.6) [35] 94.36 (64.1, 133.9)	46 (35.9) [78] 144.79 (106.0, 193.1)
Oral candidiasis	0	4 (3.1) [5] 10.05 (2.7, 25.7)
Nasopharyngitis	6 (4.8) [6] 16.28 (6.0, 35.4)	13 (10.2) [13] 34.11 (18.2, 58.3)
Upper respiratory tract infection	10 (7.9) [11] 27.43 (13.2, 50.4)	9 (7.0) [9] 23.07 (10.5, 43.8)
Pharyngitis	1 (0.8) [1] 2.64 (0.1, 14.7)	4 (3.1) [5] 10.09 (2.8, 25.8)

② 전체 연구기간

- 비메키주맙 160mg Q4W 군에서의 TEAE 발생률은 75.0%이고 중대한 TEAE는 3.7%, 임상시험 중단으로 이어진 TEAE는 2.5%이며 사망사례는 없었다.
- 가장 흔하게 보고된 TEAE는 감염 및 감염증 SOC로 52.0%(94.01/100 인-년)였다. 가장 흔한 개별 TEAE는 비인두염(12.3%), 상기도 감염(9.4%), 구강 칸디다증(7.4%)였다.
- 중증 TEAE는 3.3% 보고되었으며 이 중 1건의 구강 칸디다증은 시험 중단으로 이어졌으나 회복되었으며 시험약과의 인과성이 있는 것으로 간주되었다.
- 약물 관련 TEAE 발생률은 33.2%로 주로 감염 및 감염증 SOC(22.5%)였으며 가장 흔한 약물 관련

TEAE는 구강 칸디다증(5.7%)과 상기도감염(4.1%%) 및 비인두염(3.7%)였다.

- 전체 기간 동안 중대한 TEAE 발생률은 3.3%로 낮았으며 4.37/100 인-년 발생률이었다. 충수염 1건의 중대한 TEAE는 약물과의 인과성이 있는 것으로 확인되었다

Table 11–4: Overall summary of TEAEs – Overall Period (SS)

Category	BKZ 160mg Q4W total N=244 n (%) [#]
Any TEAEs	183 (75.0) [754]
Serious TEAEs	9 (3.7) [9]
Safety topics of interest TEAEs	74 (30.3) [125]
Study participant discontinuations due to TEAEs	6 (2.5) [6]
Permanent withdrawal of IMP due to TEAEs [a]	8 (3.3) [8]
Drug-related TEAEs	81 (33.2) [225]
Severe TEAEs	8 (3.3) [10]
All deaths (AEs leading to death)	0
Deaths (TEAEs leading to death)	0

Table 11–6: Incidence and incidence rate of TEAEs based on most common PTs reported by ≥3% of study participants in the Overall Period (SS)

MedDRA V19.0 SOC PT	BKZ 160mg Q4W total N=244 100 participant-years=2.08 n (%) [#] Incidence (95% CI)
Any TEAEs	183 (75.0) [754] 202.14 (173.9, 233.6)
Gastrointestinal disorders	33 (13.5) [54] 17.38 (12.0, 24.4)
Diarrhoea	9 (3.7) [10] 4.40 (2.0, 8.4)
General disorders and administration site conditions	26 (10.7) [46] 13.52 (8.8, 19.8)
Fatigue	9 (3.7) [11] 4.44 (2.0, 8.4)
Infections and infestations	127 (52.0) [265] 94.01 (78.4, 111.9)
Oral candidiasis	18 (7.4) [25] 9.04 (5.4, 14.3)
Nasopharyngitis	30 (12.3) [34] 15.67 (10.6, 22.4)
Upper respiratory tract infection	23 (9.4) [25] 11.86 (7.5, 17.8)
Pharyngitis	11 (4.5) [13] 5.43 (2.7, 9.7)
Rhinitis	8 (3.3) [9] 3.91 (1.7, 7.7)

- **특별관심 이상사례(AESIs)**: 전체 연구기간 동안 Hy's Law 사례는 보고되지 않았다.

> ※ Hy's Law 정의 (protocol 12.1.1.3)
> 생화학적 이상에 대한 다른 설명 없이 ≥3xULN ALT 또는 AST와 ≥2xULN 총 빌리루빈이 나타나며 ≥2xULN ALP가 없는 경우

- **기타 관심이 있는 안전성 사례**

- 사전 지정된 안전성 사례는 감염(심각한 감염, 기회감염, 진균 감염 및 결핵 감염), 호중구 감소증, 과민반응(아나필락시스 포함), 자살 생각 및 행동(SIB), 주요 심혈관 질환(MACE), DILI(간 관련 이상반응 및 약물 유발 간 손상), 악성 종양, 염증성 장질환(IBD)이다.
- 이중맹검 치료기간 동안 심각한 감염, 기회감염, 악성 종양, MACE, SIB 및 아나필락시스 반응에 있어서 비메키주맙과 위약의 위험차이는 확인되지 않았으나, 진균 감염에 있어서의 위험차이는 95% CI가 0보다 높았다.

Figure 11–1: Incidence of other safety topics of interest and risk differences of bimekizumab vs placebo - Double-Blind Treatment Period (SS)

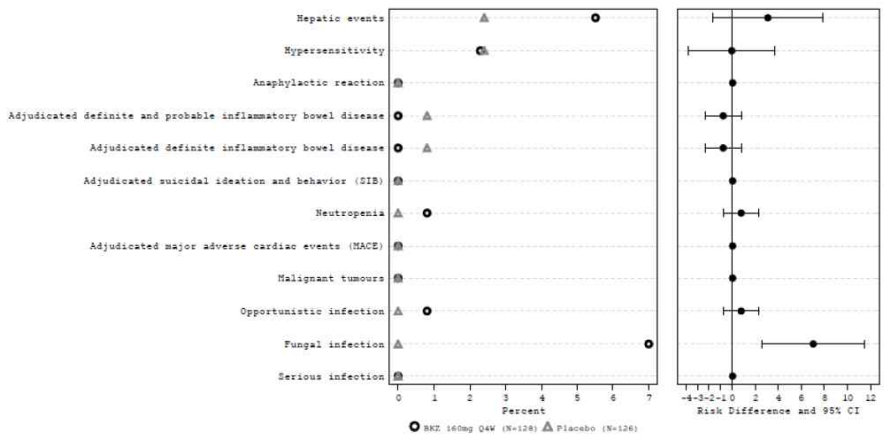


Table 11–15: Summary of TEAEs of other safety topics of interest (SS)

Safety topics of interest	Double-Blind Treatment Period (SS)		Overall Period (SS)
	Placebo N=126 100 participant-years=0.38 n (%) [#] Incidence (95% CI)	BKZ 160mg Q4W N=128 100 participant-years=0.40 n (%) [#] Incidence (95% CI)	BKZ 160mg Q4W total N=244 100 participant-years=2.08 n (%) [#] Incidence (95% CI)
Serious Infections	0	0	4 (1.6) [4] 1.93 (0.5, 4.9)
Opportunistic infection [a]	0	1 (0.8) [1] 2.48 (0.1, 13.8)	5 (2.0) [6] 2.43 (0.8, 5.7)
Fungal infections [b]	0	9 (7.0) [11] 23.01 (10.5, 43.7)	37 (15.2) [52] 19.55 (13.8, 26.9)
Malignancies [c]	0	0	1 (0.4) [1] 0.48 (0.0, 2.7)
Adjudicated MACE [d]	0	0	0
Neutropenia [e]	0	1 (0.8) [2] 2.49 (0.1, 13.9)	3 (1.2) [5] 1.45 (0.3, 4.2)
Adjudicated SIB [f]	0	0	1 (0.4) [1] 0.48 (0.0, 2.7)
Adjudicated inflammatory bowel disease [g]	1 (0.8) [1] 2.66 (0.1, 14.8)	0	2 (0.8) [3] 0.98 (0.1, 3.5)
Hypersensitivity reactions [h]	3 (2.4) [5] 7.98 (1.6, 23.3)	3 (2.3) [4] 7.46 (1.5, 21.8)	18 (7.4) [30] 9.05 (5.4, 14.3)
Injection site reactions [i]	3 (2.4) [5] 8.01 (1.7, 23.4)	3 (2.3) [5] 7.56 (1.6, 22.1)	8 (3.3) [21] 3.96 (1.7, 7.8)
Hepatic events [j]	3 (2.4) [3] 7.92 (1.6, 23.2)	7 (5.5) [9] 17.92 (7.2, 36.9)	20 (8.2) [27] 10.16 (6.2, 15.7)

① 감염

- 코로나바이러스 감염은 전반적으로 발생률이 낮았다. 이중맹검 기간에는 비메키주맙 투여군과 위약군 각 1명에서 코로나바이러스 감염이 있었으며 전체연구 기간 동안 총 17명(7.0%)의 대상자에서 코로나바이러스 감염이 보고되었다. 모든 코로나바이러스 감염증은 경증 또는 중등증이었고 심험 중단으로 이어지거나 입원치료를 요구하지 않았다.
- 중대한 감염: 이중맹검 기간 동안 중대한 감염은 보고되지 않았으며 전체 연구기간 동안 4명(1.6%)의 중대한 감염이 보고되었으나 시험중단으로 이어진 TEAE는 없었다.
- 기회 감염 (결핵 포함): 이중맹검 기간동안 비메키주맙 투여군의 1명(0.8%)와 전체 연구기간 동안 5명(2.0%)에서 기회감염이 보고되었다. 모든 기회감염 TEAE는 국소에 한정된 점막성 진균 감염으로 경증이었으며 1건을 제외하고는 약물과의 인과성이 있는 것으로 확인되었으나 시험 중단으로 이어지지 않았다.
- 진균 감염: 이중맹검 기간 동안 비메키주맙 투여군의 7.0%에서 진균 감염이 보고되었으나 위약군에서는 한건도 발생하지 않았다. 전체 연구기간에서는 총 37명(15.2%)가 진균감염을 보고하였다. 가장 흔하게 보고된 진균 감염은 구강 칸디다증(7.4%)이었으며 모든 진균 감염은 피부 점막에 국한된 비전신성이였으며 경증 또는 중등증이었다.

② 악성종양

- 이중맹검 기간 동안 악성종양은 보고되지 않았으나 전체 연구 기간 동안 투명세포형 신세포암 1건이 보고되었으며 중증도는 중등도로 시험약 중단으로 이어졌으나 시험 중단으로 이어지지는 않았으며 시험약과의 인과성은 확인되지 않았다.

③ 주요 심혈관 이상반응(MACE)

- 전체 연구기간 동안 심동맥경화증 관상동맥 TEAE 1명 및 고혈압 TEAE 1명이 보고되었으나 MACE로 확정된 사례는 없었다.

④ 호중구 감소증

- 이중앵검 기간 동안 비메키주맙 투여군 1명(0.8%)이 호중구 감소증 TEAE를 2건 보고했으며 위약군에서는 발생사례가 없었다. 전체연구기간 동안 총 3명의 대상자(1.2%)가 5건의 호중구 감소증 TEAE를 보고했으나 감염과 관련이 없었으며 대부분 경증이고 일시적이었다.

⑤ 자살 생각 및 행동(SIB)

- 이중맹검 연구기간 동안 SIB 사례는 보고되지 않았으며 전체 연구 기간 동안 SIB로 판정된 1건의 중대한 TEAE(자해)가 보고되었으나 약물 투여가 종료된 시점이었다.

⑥ 염증성 장질환(IBD)

- 이중맹검 치료기간 동안 IBD 이력이 없는 위약군에서 궤양성 대장염 1건이 보고되었으며 전체 연구기간 동안 대장염 및 설사가 보고된 1명의 대상자는 잠정적 크론병으로 판정되었고, 궤양성 대장염 1건이 보고된 다른 1명의 대상자는 확정적 궤양성 대장염으로 판정되었다.

⑦ 과민반응(아나필락시스 반응 포함)

- 이중맹검 기간 및 전체 연구기간동안 아나필락시스 반응은 보고되지 않았다.
- 이중맹검 치료기간 동안 과민반응 TEAE 발생률은 비메키주맙 투여군에서 2.3%로 위약군 2.4%로 낮았으며 군간 차이가 없었다. 비메키주맙 투여군에서 가장 흔하게 보고된 과민반응 TEAE는 알레르기성 비염, 손 피부염 및 발진(0.8%)이었으며 위약군에서는 두드러기(1.6%). 전체 기간동안 과민반응 TEAE는 7.4% 보고되었으며 대부분 비전신성이며 경증이었다.

⑧ 주사부위 반응

- 이중맹검 치료기간 동안 비메키주맙 투여군과 위약군의 주사부위반응 TEAE 발생률은 낮았으며 군간 차이가 없었다. 전체기간 동안 총 3.3%가 주사부위반응 TEAE를 보고하였으며 가장 흔하게 보고된 TEAE는 주사부위 통증(2.0%)이었다.

⑨ 간 관련 이상반응

- 이중맹검 기간 동안 비메키주맙 160mg Q4W 투여군에서 5.5%(7명), 위약군에서 2.4%(3명)의 대상자가 간 관련 TEAE를 보고했으며 가장 흔한 것은 전반적인 간효소 증가(2.3%), AST 증가(1.6%), 지방간(1.6%)였다. 전체 기간동안 총 20명(8.2%) 대상자에서 27건의 간 관련 TEAE가 보고되었으나 모든 간 관련 이상사례는 중대하지 않았으며 시험 중단으로 이어지지 않았다. Hy's Law 사례는 없었다.

- **포도막염**: 이중맹검 치료기간동안 비메키주맙 투여군의 1.6%와 위약군 4.8%에서 포도막염이 보고되었으며, 전체기간 동안 총 3명(1.2%)에서 포도막염이 보고되었으며 2명은 포도막염 병력이 없었다. 보고된 포도막염 TEAE의 PT는 1명의 대상자에게서 포도막염과 홍채섬모체염 및 홍체염 각 1건이었다. 모든 포도막염 사례는 중대하지 않았고 경증 또는 중등증이었으며 위약군에서 포도막염이 발생한 2명의 대상자와 비메키주맙 투여군의 1명은 시험중단으로 이어졌다.
- **임신 및 수유 중 사용**: 이중맹검 치료기간 및 전체기간 동안 임신은 확인되지 않았다.
- **임상검사 평가**
  - 전체 연구기간 동안 혈액학적/생화학 및 간 기능 검사 변수에 대한 베이스라인 대비 평균 및 중앙값 변화는 일반적으로 작았고 임상적으로 유의미하지 않았다.
  - 연구 기간동안 현저히 비정상적인 생체 징후 발생률은 낮았으며 전체 연구기간 동안 치료군 전반에 걸쳐 유의미한 차이는 관찰되지 않았다.

※ 일본인 대상자의 TEAE

- 전체집단과 유사한 안전성 프로파일을 보였으며 새로운 안전성 위험은 확인되지 않았다.

	전체집단		일본인 하위군	
	위약 N=126	비메키주맙 N=128	위약 N=6	비메키주맙 N=6
TEAEs	71 (56.3)	80 (62.5)	5 (83.3)	5 (83.3)
중대한 TEAEs	1 (0.8)	0	0	0
시험중단으로 이어진 TEAEs	5 (4.0)	2 (1.6)	1 (16.7)	0
시험약 관련 TEAEs	17 (13.5)	33 (25.8)	0	2 (33.3)
사망	0	0	0	0

• **면역원성과 TEAE 발생률**

① ADAb 상태와 TEAE 발생률 관계

- ADAb 음성 대상자군에서의 TEAE 발생률은 68.1%로 ADAb 양성 대상자 중 ADAb 양성 전 TEAE 발생률은 51.6%, ADAb 양성 후 TEAE 발생률은 65.7%가 보고되었으며 노출-보정 발생률은 ADAb 양성 대상군(303.06/100인-년 및 231.05/100인-년)이 ADAb 음성 대상자(159.06/100인-년)보다 높았다. 가장 흔하게 보고된 TEAE인 감염 및 감염증 SOC의 TEAE 노출-보정 발생률은 ADAb 음성인 대상자에서 75.70/100인-년으로 ADAb 양성 후 대상자 111.44/100인-년, ADAb 양성 전 대상자 162.09/100인-년 보다 더 낮았다. 과민 반응 또는 주사 부위반응 발생률은 ADAb 양성 및 음성 대상자 모두에서 낮았으며 중대한 과민반응 및 아나필락시스 반응은 보고되지 않았다.

Table 11-14: Incidence of TEAEs by time of onset relative to ADAb status (PTs reported by ≥5% of study participants in any group and/or with incidence difference of ≥2.5% between TEAEs starting before and on or after 1st ADAb positive result) in the Overall Period (SS)

MedDRA V19.0 SOC PT	AEs Starting Before 1st ADAb Positive Result N=93 [a] 100 participant-years=0.27 n (%) [#] Incidence (95% CI)	AEs Starting On or After 1st ADAb Positive Result N=108 [b] 100 participant-years=0.70 n (%) [#] Incidence (95% CI)	AEs for Study participants who were always ADAb Negative N=116 [c] 100 participant-years=0.94 n (%) [#] Incidence (95% CI)
Any TEAEs	48 (51.6) [107] 303.06 (223.5, 401.8)	71 (65.7) [269] 231.05 (180.4, 291.4)	79 (68.1) [275] 159.06 (125.9, 198.2)
Infections and infestations	32 (34.4) [41] 162.09 (110.9, 228.8)	50 (46.3) [110] 111.44 (82.7, 146.9)	52 (44.8) [92] 75.70 (56.5, 99.3)
Oral candidiasis	5 (5.4) [5] 19.34 (6.3, 45.1)	10 (9.3) [13] 15.33 (7.4, 28.2)	5 (4.3) [7] 5.43 (1.8, 12.7)
Otitis externa	0	3 (2.8) [3] 4.39 (0.9, 12.8)	0
Conjunctivitis	1 (1.1) [1] 3.77 (0.1, 21.0)	4 (3.7) [5] 5.86 (1.6, 15.0)	1 (0.9) [1] 1.07 (0.0, 5.9)
Paronychia	0	3 (2.8) [4] 4.38 (0.9, 12.8)	1 (0.9) [1] 1.07 (0.0, 6.0)
Nasopharyngitis	7 (7.5) [7] 27.47 (11.0, 56.6)	11 (10.2) [14] 16.89 (8.4, 30.2)	12 (10.3) [12] 13.68 (7.1, 23.9)
Rhinitis	0	4 (3.7) [5] 5.83 (1.6, 14.9)	3 (2.6) [3] 3.25 (0.7, 9.5)
Sinusitis	0	4 (3.7) [5] 5.77 (1.6, 14.8)	2 (1.7) [3] 2.16 (0.3, 7.8)
Upper respiratory tract infection	4 (4.3) [4] 15.53 (4.2, 39.8)	6 (5.6) [6] 9.06 (3.3, 19.7)	7 (6.0) [8] 7.81 (3.1, 16.1)

- 임상시험 결론

- 비방사선학적 축정 관절염 환자에서 비메키주맙 160mg Q4W 투여는 16주차의 1차 평가변수인 위약 대비 ASAS40 반응률 및 2차 평가변수에서 통계적 및 임상적으로 유의미한 개선을 보였다.
- 척추 통증, 아침 경직, 신체 기능 및 전반적인 질병 활성도, 염증 지표, 삶의 질에서 비메키주맙 투여군에서 16주에 위약 대비 유의미한 개선을 보였으며 2주차부터 신속한 개선이 관찰되어 16주까지 지속적으로 개선되었으며 52주차까지 유지되거나 더 향상되는 경향을 보였다. 16주차에 위약에서 비메키주맙으로 전환한 대상자(위약/비메키주맙)에서 모든 유효성 평가변수들의 개선이 나타났다.
- 이전에 TNF-α 억제제 치료를 받았던 대상자에서도 유사한 임상적 반응을 보였으며 모든 하위군 분석에서도 위약 대비 비메키주맙의 유효성이 확인되었다.
- 비메키주맙 160mg Q4W 투여에 따른 안전성 프로파일은 기허가 적응증 및 활동성 강직성 척추염 환자 대상 2상 임상시험에서 보고된 안전성 프로파일과 일치하였고 높은 내약성을 보였다. 중대한 TEAE, 시험 중단으로 이어진 TEAE 발생률은 낮았으며 사망 사례는 보고되지 않았다. 가장 흔하게 보고된 이상사례는 비인두염, 상기도 감염, 구강 칸디다 증이었다. 위약군과 비교 시 진균 감염 및 간 기능 이상 TEAE 가 비메키주맙 투여군에서 높게 관찰되었으나 대부분 경증 또는 중등증이었다. 포도막염의 발생률은 비메키주맙 투여군보다 위약군에서 높게 관찰되었다.
- 비메키주맙의 혈장 농도는 선형 PK와 일치했으며 비메키주맙의 정상상태 혈장 농도는 16주차에 달성되었다
- 이중맹검 치료기간동안 비메키주맙으로 치료받은 연구 참여자의 16주차 임상 효능(ASAS40, ASAS20)에서 ADAb 양성 대상자에서 ADAb 음성 대상자 대비 낮은 반응률을 보였으며 52주차에서도 ADAb 양성 대상자에서 ADAb 음성 대상자 대비 낮은 반응률이 확인되었으며 중화항체의 유효성에 미치는 영향에 대해서는 평가되지 않았다. ADAb 양성 대상자에서 ADAb 음성 대상자 대비 노출 보정된

TEAE 발생률이 높게 확인되었으나 대부분 경증이었고 중대한 이상사례, 시험 중단으로 이어진 이상사례 발생률은 모두 낮게 관찰되었다.

3) 화농성 한선염 성인 환자의 치료

(HS0003) 중등도에서 중증의 화농성 한선염 환자에서 비메키주맙의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 제3상, 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 임상시험

- 시험목적
  - (1차) 중등도에서 중증의 화농성 한선염 환자에서 16주 동안 SC로 투여되는 비메키주맙의 유효성 평가
  - (2차) 비메키주맙의 질병 활동성 지표에 미치는 유효성 및 안전성 평가
  - (기타) 비메키주맙의 유효성 평가(다양한 시점 및 PRO) 및 비메키주맙의 면역원성 평가, PK, 안전성 평가
- 대상질환 및 시험대상자 수
  - 최소 2개 이상의 해부학적 부위에 화농성 한선염 병변이 있고 그 중 최소 1개 부위가 Hurley 2기 또는 3기이며 화농성 한선염을 진단받은지 최소 6개월 이상인 18세 이상 성인

※ Hurley stage

- 정의 및 기준: 화농성 한선염의 임상적 양상, 즉 농양, 농루관, 흉터 등의 유무와 정도를 기준으로 질병의 중증도를 분류하는 기준
  - Hurley Stage I (경증): 개별적이고 고립된 농양(abscess)이 한 개 또는 여러 개 발생하지만, 농루관이나 흉터는 없음. 염증성 결절이나 종기 형태로 나타나며, 비교적 경미한 단계임. 주로 국소 항생제느 경구 항생제, 병변 내 스테로이드 주사 등으로 치료함
  - Hurley Stage II (중등증): 재발하는 농양과 함께 농루관(피부 밑으로 연결된 터널)과 흉터가 형성되기 시작하며 병변이 여러 곳에 퍼져있을 수 있으나, 넓게 융합되지는 않고 서로 분리된 형태를 보임. 경구 항생제와 같은 약물 치료와 함께 국소 부위에 대한 외과적 절제술을 고려할 수 있음
  - Hurley Stage III (중증): 광범위하게 퍼진 결절, 농양, 농루관, 흉터가 광범위하게 융합되어 넓은 부위를 침범하여 벌집 모양의 병변이 특징적으로 나타나며, 심한 통증과 염증으로 인해 움직임에 제한이 생길 수 있음. 이 단계는 가장 심각한 형태의 화농성 한선염으로 간주됨. 전신 약물 치료(생물학적 제제 등)와 광범위한 외과적 수술이 필요할 수 있음.

- 주요 선정기준
  - 스크리닝 및 베이스라인 시 염증성 병변(농양 + 염증성 결절)이 총 5개 이상인 경우
  - 과거에 전신 항생제 치료에 부적절한 반응을 보인 경우
  - 임신 중이거나 수유 중이 아닌 여성, 서면 동의에 동의한 경우
- 주요 제외 기준
  - 베이스라인 시 누관(터널) 개수가 20개 초과하는 경우
  - 다른 활동성 피부 질환이나 HS 평가를 방해할 수 있는 의학적 상태인 경우
  - 활동성 염증성 장 질환(IBD) 또는 특정 자가면역 질환(예: 사르코이드증, 루푸스)인 경우
  - 최근 감염 이력(예: 중증 감염 2개월 이내인 경우
  - 결핵(TB) 감염 이력, 활동성 B형/C형 간염, HIV 감염이 있는 경우
  - 최근 5년 내 악성 종양 이력(특정 피부암 제외)이 있는 경우
  - 최근 6개월 내 심근경색 또는 뇌졸중 이력이 있는 경우
  - 자살 사고 또는 자살 시도 이력이 있거나 중등도-중증 주요 우울증(PHQ-9 점수 15점 이상)인 경우
  - 선행 IL-17 생물학적 제제 치료 이력(적절한 휴약 기간 없이)이 있는 경우

• HS 치료를 위한 전신적 비생물학적/생물학적 제제 사용한 경우
• HS 관련 또는 비HS 관련 통증에 대해 비-오피오이드 진통제를 병용하는 경우, 베이스라인 방문 전 14일 동안 안정적인 용량을 유지해야하며 용량 감소가 필요하지 않는 한 16주까지 해당 용량을 안정적으로 사용하는 경우
• 비메키주맙의 부형제에 대해 알려진 과민반응이 있는 경우
• 베이스라인 시점 이전 8주 이내에 생백신(약독화 포함) 접종한 경우
• 시험약 투여 전 1년 이내 칼메트-게랭 간균 백신 접종을 받은 경우

- 시험대상자 수
  • 계획 : 490명
  • 무작위배정 : 505명(비메키주맙 320mg Q4W 144명, 320mg Q2W 289명, 위약 72명)

※ 대상자 수 산출 근거

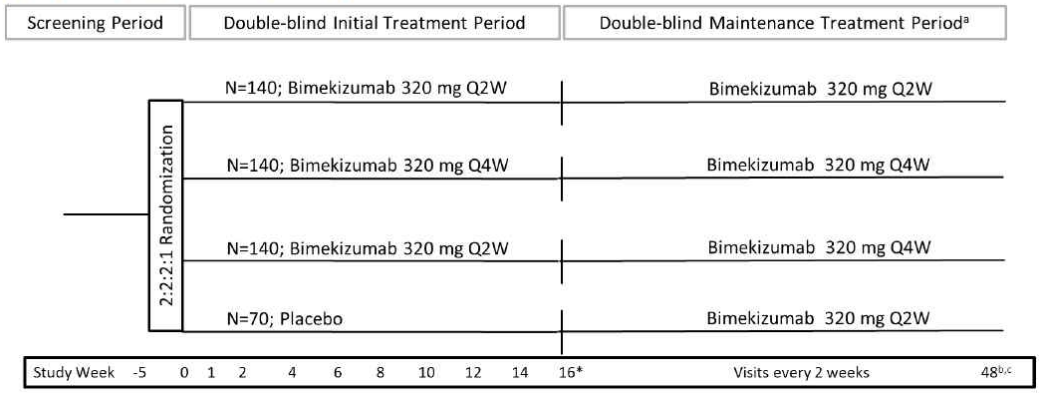
0.025 유의수준에서 1차 평가변수인 HiSCR50 평가변수에서 위약군 대비 비메키주맙 투여군의 유의미한 효과를 검출할 검정력은 90% 이상이며, 16주차에 최악의 피부 통증 점수(CFB)의 베이스라인 대비 변화량에서 위약대비 비메키주맙 320mg Q4W군의 유의미한 효과크기(1.5 이상)를 검출하는데 73% 검정력을 제공하도록 산출되었다. 비메키주맙 Q2W 투여군과의 비교에서 1차 및 모든 평가변수에서 0.89 이상의 높은 검정력을 보이는 대상자 수이다. 최악의 피부 통증 점수 평가변수에 대한 검정력은 비메키주맙 Q4W 투여군에서 73%의 검정력으로 상대적으로 낮으나 Q2W 투여군의 높은 검정력으로 인해 Q2W를 먼저 검정하고 Q4W를 검정할 경우 a 값 조정 전략에 의해 Q4W 비교가 유의수준 0.05에서 검정될 가능성이 높으며 이런 경우 81%의 검정력을 가진다. 최악의 피부 통증 반응 평가변수에 대한 검정력은 비메키주맙 Q4W 투여군에서 53%의 검정력으로 상대적으로 낮으나 Q2W 투여군의 높은 검정력으로 인해 Q2W를 먼저 검정하고 Q4W를 검정할 경우 a 값 조정 전략에 의해 Q4W 비교가 유의수준 0.05에서 검정될 가능성이 높으며 이런 경우 65%의 검정력을 가진다.

Table 2–1: Power calculation assumptions and methods

Endpoint	Power $\alpha = 0.025$, 2-sided		Assumptions		
	Q2W	Q4W	Week 16 Bimekizumab Q2W N=280[a]	Week 16 Bimekizumab Q4W N=140	Week 16 Placebo N=70
$HiSCR_{50}$	0.99	0.90	Proportion responders=0.60	Proportion responders=0.50	Proportion responders=0.25
$HiSCR_{75}$	0.99	0.98	Proportion responders=0.45	Proportion responders=0.35	Proportion responders=0.10
DLQI	0.99	0.96	Mean CFB=-5.4; SD=6.8	Mean CFB=-4.8; SD=6.8	Mean CFB=-0.8; SD=6.6
Worst Skin Pain CFB[b]	0.89	0.73	Mean CFB=-2.2; SD=3.2	Mean CFB=-2.0; SD=3.2	Mean CFB=-0.5; SD=3.7
Worst Skin Pain Response[c]	0.95	0.53	Proportion responders=0.53	Proportion responders=0.43	Proportion responders=0.23

• 시험내용 (투여군, 투여방법(투여경로), 투여기간, 기타)
- 각 시험의 대상자는 지 Hurley 병기 및 항생제 사용여부를 층화요인으로 하여 2:2:21 비율로 무작위 배정되어 비메키주맙 320mg Q2W(48주까지), 320mg Q4W(48주까지), 320mg Q2W 16주이후 Q4W 투여, 또는 위약 16주 투여 후 비메키주맙 320mg Q2W를 투여받는다.

Figure 3-1: Study schematic for HS0003



- 시험 기간
  - 스크리닝 기간: 14일-35일
  - 치료기간: 48주(초기 치료기간 16주, 유지 치료기간 32주)
    - 대상자들은 Hurley 병기 및 항생제 사용여부에 따라 2:2:2:1의 비율로 무작위 배정되었다. ① 비메키주맙 320mg Q2W, ② 비메키주맙 320mg Q4W, ③ 비메키주맙 320 Q2W/Q4W, ④ 위약/비메키주맙 320mg Q2W
  - SFU 기간: 최종 연구약물 투여 후 20주

※ 투여 용량 선정 근거

① 기허가 적응증 대비 낮은 노출량

- 기허가 적응증인 판상건선과 다른 신청 적응증(건선성 관절염 및 축성 척추관절염)의 통합 PK 분석에 비해 화농성 한선염 집단 PK 모델링은 90kg 대상자에 대한 CL/F는 31%, V/는 18% 더 높았고 t1/2는 20일로 더 짧았다. 화농성 한선염 환자에서 320mg Q4W 용량에서 중앙값 항정상태 농도는 다른 적응증 대비 약 40% 더 낮았다.

② 노출-유효성 결과에 따른 용량 최적화 필요

- HS0003 및 HS0004 임상시험에서 비메키주맙 320mg Q2W 용량은 16주 시점에 일차 평가변수인 HiSCR50 반응률에서 각각 47.8% 및 52.0%로 위약군(각각 28.7% 및 32.2%) 대비 통계적 및 임상적으로 유의하게 높았다(교차비 2.234(p=0.006) 및 2.287(p=0.003)). HS0003 시험에서 320mg Q4W 용량은 45.3%로 위약군 대비 교차비가 2.000(p=0.030)으로 통계적으로 유의하지 않았으며, HS0004 시험에서는 320mg Q4W에서 HiSCR50 반응률은 53.8%로 위약 대비 교차비가 2.422(p=0.004)였다.
- HS0003 및 HS0004는 HS0004에서 두 용량 모두에 대해 그리고 HS0003에서 비메키주맙 320mg Q2W 용량에 대해 제16주 시점에 더 엄격한 HiSCR75 반응을 포함하는 순차적 이차 유효성 평가변수에 대한 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있는 변화를 달성했다
- 제16주 시점의 2차 평가변수인 베이스라인 대비 더 높은 수준의 염증성 결절 수, 가장 심한 피부 통증의 베이스라인 대비 변화, HSSDD 피부통증 점수 등에서 320mg Q4W 군 대비 320mg Q2W 군에서 더 일관되게 높은 반응을 보였다.

- 시험약물 및 투여 방법
  - 시험약물: 비메키주맙 320mg
    - 피하투여를 위한 1mL PFS(공칭 제형 160mg/mL)

※ 연구계획 변경 사항

- HS0003 임상연구의 프로토콜은 5번의 global 개정을 거쳤다

- HS0003 연구기간: 73주(2020.02.19.(첫 연구대상자 등록) ~ 2023.02.19.(마지막 대상자 완료일))
- 개정 1(2019.12.06.): 탐색적 바이오마커 목표에 대한 설명이 명확해지고 회사명이 업데이트
- 개정 2(2019.12.16.): 염증성 장 질환(IBD) 환자의 연구 중단/철회 기준이 업데이트
- 개정 3(2021.02.03.): 보조 유효성 평가변수의 순서가 변경되었고, 코로나19(COVID-19) 관련 개정 사항이 추가
- 개정 4(2022.05.09.): 환자가 보고한 피부 통증 점수를 기반으로 한 통증 반응을 보조 유효성 평가변수로 추가
- 개정 5(2022.09.27.): '악화' 정의에 대한 합의 부족으로 인해, 악화 평가변수를 통계적 검정 절차에서 제외하고 '기타' 평가변수로 변경

※ 임상 연구 중간 및 최종 분석 계획

• 중간 분석: 연구 대상자의 66%가 16주차 일차 평가변수 평가가 완료한 경우 및 마지막 연구 대상자가 48주차 방문을 완료하거나 48주차에 도달하기 전에 조기에 중단한 후 해당 중간 CSR을 작성할 수 있다.

● 평가변수

- 1차 유효성 평가변수
  • 제16주 HiSCR50 반응
- 2차 유효성 평가변수
  • 16주 HiSCR75
  • 16주차 DLQI 총점의 베이스라인 대비 변화량
  • 16주차 피부통증 점수의 베이스라인 대비 변화량
  • 16주차 피부통증 반응
- 기타 유효성 평가변수
  • HiSCR25/90/100
  • IHS4
  • hs-CRP 베이스라인 대비 변화량
  • 병변 개수 변화
  • 16주차 및 48주차 악화 발생률
  • PROs(DLQI, HiSQoL, HSSDD, HSSQ, PGI-S/C, WPAI-SHP, EQ-5D, TSQM)

※ 참고- 평가변수의 임상적 의미

평가변수		정의 및 기준	평가변수의 중요성
1차	HiSCR50	베이스라인 대비 총 농양 및 염증성 결절(AN) 수 50% 이상 감소, 농양 또는 누관 수 증가 없음	HS 치료 효능 평가를 위한 유효성이 검증된 핵심 임상 지표
2차	HiSCR75	베이스라인 대비 총 AN 수 75% 이상 감소, 농양 또는 누관 수 증가 없음	HiSCR50 보다 높은 수준의 임상 반응을 평가하는 지표
	DLQI 총점	피부과 삶의 질 지수(DLQI) 총점의 베이스라인 대비 절대 변화량	환자의 삶의 질에 대한 영향을 평가. 점수가 낮을수록 삶의 질이 개선됨.
	피부 통증 점수	HSSDD(Hidradenitis Suppurativa Symptom Daily Diary)의 '최악의 피부 통증' 항목(11점 척도)의 베이스라인 대비 절대 변화량	환자의 통증 증상 개선 정도를 직접적으로 평가
	피부 통증 반응	베이스라인 점수가 3점인 참가자 중, HSSDD 주간 최악의 피부 통증 점수가 베이스라인 대비 최소 3점 이상 감소한 경우	임상적으로 의미 있는 변화를 기준으로 통증 반응을 평가
기타	HiSCR25, HiSCR90, HiSCR100	베이스라인 대비 총 AN 수 25%, 90%, 100% 감소, 농양 또는 누관 수 증가 없음	HiSCR50 외의 다양한 임상 반응 수준을 평가

IHS4	(결절 수 X 1) + (농양 수 X 2) + (누관 수 X 4)	HS의 중증도를 동적으로 평가하는 도구. 점수 3 이하: 경증, 4-10: 중등증, 11 이상: 중증
hs-CRP	hs-CRP(고민감도 C-반응성 단백질) 수치의 베이스라인 대비 절대 및 백분율 변화	전신 염증 지표를 측정
병변 개수 변화	농양, 염증성 결절, AN, 누관의 베이스라인 대비 절대 및 백분율 변화	개별 병변의 변화를 상세하게 평가
악화	AN 수가 베이스라인 대비 ≥25% 증가하고 절대적으로 ≥2개 증가	치료 중 질병의 악화(재발)를 평가
PROs	DLQI, HiSQOL, HSSDD, HSSQ, PGI-S/C, WPAI-SHP, EQ-5D, TSQM	환자가 직접 보고하는 삶의 질, 통증, 증상, 치료 만족도 등 다양한 지표를 평가

- 유효성 분석 대상자군 : 무작위배정(RS) 분석군 및 FAS군
  - RS: 무작위배정된 모든 대상자로 1차 유효성 평가의 주요 분석 대상군
  - FAS: 무작위배정되어 최소 1회 이상 시험약을 투여받고 농양, 염증성 결절 및 배액 터널 수에 대한 유효한 기준 측정과 베이스라인 이후 측정을 실시한 모든 대상자
  - 일차 평가변수에 대한 지지적 분석(민감도분석 포함)은 FAS 및 PPS 군에서 수행되었다.
- 통계분석
  - 유효성 평가
    - 1차 및 2차 평가변수 분석에서는 무작위배정 시 사용된 층화요인(Hurley 단계, 항생제 사용여부)에 맞게 조정되었으며 연속형 2차 평가변수는 베이스라인 값도 공변량으로 포함하여 조정하였다. 피부 통증 관련 평가변수의 경우 진통제 사용여부를 공변량으로 조정하였다.
    - 유효성 평가변수의 분석은 무작위배정된 모든 대상자에서 수행되었으며, 통계검정은 전체 1종 오류율을 0.05로 유지하기 위해 폐쇄형 검정 절차를 적용하였다. 먼저 비메키주맙 320mg Q2W 및 320mg Q4W 용량군 각각을 위약과 비교하며 각 비교에 0.025의 유의수준을 할당하였다. 각 용량군 내에서는 1차 평가변수부터 2차 평가변수들을 순차적으로 검정하였으며 유의성이 이전 평가변수의 귀무가설이 기각되었을 때(p-값<0.025) 다음 평가변수에 대한 통계 검정이 수행되었으며 특정 용량에 대해 0.025에서 유의한 경우 다른 용량에 대해 유의수준 0.05를 사용하여 순차적 검정을 수행하였다.

    - 하위군 분석을 주로 기술통계를 사용하였으며 HiSCR50, HiSCR75, 피부 통증반응 등에 대한 차이와 신뢰 구간(CI)을 제시했다

  *결측치 처리 방법
  - 결측치 발생 시점과 이후 모든 시점의 일차 평가변수는 복합 추정량에 따른 반응 기준을 충족하지 못했으므로 '무반응'으로 설정되며, 평가변수에 대한 나머지 모든 결측 데이터는 MI-MCMC/단조 회귀분석을 사용하여 대입된다. NRI, MI/MCMC/참조기반 방법, 전환점 분석, 관찰 사례 방법을 사용하여 민감도 분석을 수행하여 결측치 처리 방법의 영향을 평가한다.
  - 2차 평가변수 중 이진 평가변수는 MI-MCMC/단조회귀 분석 방법(병발 사건이 특정 방문 시 또는 그 이전에 발생한 경우, 해당 방문의 결과는 결측치로 처리)을 사용하여 결측치를 대입하며 NRI와 OC 방법으로 민감도 분석을 수행한다. 만약 대체 모델이 수렴하지 못하는 경우, LOCF를 사용하여 결측치를 처리하며 민감도 분석으로 OC 방법을 사용한다.
  -기타 이진 평가변수의 경우 MI-MCMC/단조회귀 분석 방법으로 결측치를 대입하며 HiSCR50, HiSCR75, HiSCR90, HiSCR100에 대한 민감도 분석으로 NRI 및 OC 방법을 수행한다. 다른 연속형 평가변수의

경우 MI-MCMC/단조회귀 분석 방법으로 결측치를 처리한다.

● **결과**

- **연구참여 대상자**: 총 778명의 대상자가 스크리닝을 받았으나 273명이 스크리닝 탈락하여 505명이 무작위배정에 참여하였다. 스크리닝 실패의 가장 흔한 이유는 기준을 만족하지 못하였다.
  - 초기치료 기간을 비메키주맙 Q4W 그룹이 88.2%, Q2W 그룹이 89.6%, 위약군의 90.3%가 완료하였으며 중도 탈락의 가장 흔한 원인은 자진 철회(4.8%)와 이상사례로 인한 시험중단(2.6%)였다.
  - 초기치료기간을 완료한 451명 중 448명이 유지치료를 시작하였으며 유지 치료기간 동안의 중도 탈락률은 위약/비메키주맙 Q2W 그룹이 32.3%로 가장 높았고, 비메키주맙 Q2W/Q4W 그룹이 19.4%로 가장 낮았으며 가장 흔한 중도 탈락 원인은 자진 철회(9.8%)와 이상사례에 의한 시험중단(6.0%)였다.
  - 전체 연구기간 중 총 505명의 대상자 중 65.9%가 연구를 완료하였고 전체 기간 동안의 중도 탈락률은 비메키주맙 Q2W/Q4W 그룹이 28.1%로 가장 낮았고, 비메키주맙 Q4W/Q4W 및 위약/비메키주맙 Q2W 그룹이 각각 38.9%로 가장 높았다.

  - 1차 유효성 분석군(RS)은 무작위배정된 505명이었으며 안전성 분석군(SS)는 1차 시험약 투여 전 시험을 중단한 4명을 제외한 501명이었다. 유지효과 분석군인 MS는 SS분석군에서 유지요법 기간의 시험약 투약 전 시험을 중단한 53명을 제외한 448명이었다.

Table 7-6: Disposition of analysis sets (RS)

Analysis Set	PBO N=72 n (%)	BKZ 320mg Q4W N=144 n (%)	BKZ 320mg Q2W N=289 n (%)	BKZ total N=433 n (%)	All Study Participants N=505 n (%)
RS	72 (100)	144 (100)	289 (100)	433 (100)	505 (100)
SS	72 (100)	143 (99.3)	286 (99.0)	429 (99.1)	501 (99.2)
FAS	71 (98.6)	140 (97.2)	284 (98.3)	424 (97.9)	495 (98.0)
AMS	65 (90.3)	143 (99.3)	286 (99.0)	429 (99.1)	494 (97.8)
MS	65 (90.3)	125 (86.8)	258 (89.3)	383 (88.5)	448 (88.7)
PPS	70 (97.2)	135 (93.8)	272 (94.1)	407 (94.0)	477 (94.5)
PK-PPS	64 (88.9)	140 (97.2)	286 (99.0)	426 (98.4)	490 (97.0)
CFS	69 (95.8)	140 (97.2)	283 (97.9)	423 (97.7)	492 (97.4)

- **인구학적 특성**: 투여군 간에 전반적으로 균형을 이뤘다.
  - 대상자의 63.0%가 여성이었으며 평균연령은 36.7세, 평균 체중은 98.42kg, 평균 BMI는 33.79kg/m^2였으며 백인이 77.8%의 대표 인종을 차지하였다. 비메키주맙 320mg Q4W 투여군에서 여성의 비율, 평균 체중과 평균 BMI가 다른 치료군과 비교 시 높았으며 위약군의 현재 흡연자 비율이 비메키주맙 투여군보다 높았다.

  - 베이스라인 시점에 화농성 한선염 진단 후 경과 시간 중앙값은 6.19년으로 위약군에서 평균 경과 시간이 11.51년으로 비메키주맙 투여군 대비 길었다, hs-CRP 및 IHS4 점수는 위약군에서 비메키주맙 투여군 대비 낮았으며 hsPGA '매우심각' 증상의 대상자 비율도 위약군에서 38.9%로 비메키주맙 투여군에서 44.3% 대비 낮았다. 다만 Hurley 3단계 대상자 비율은 위약군에서 52.8%로 비메키주맙 320mg Q4W 투여군 50.7%, Q2W 투여군 48.4%로 유사하였다.
  - 전체 대상자의 7.9%가 베이스라인에서 항생제를 사용하였으며 최악의 피부통증 점수와 평균 피부통증 점수, 냄새점수, 최악의 가려움 점수, 농양 점수에서 비메키주맙 320mg Q2W 투여군이 위약 및 비메키주맙 320mg Q4W 투여군 대비 낮았다. 베이스라인에서 병변 유형별 총 병변 수는 군간

에 유사하였다.

• 기저질환 특성에서 비메키주맙 Q4W 그룹에서 비만(17.5%), 우울증(19.6%), 불안(17.5%), 여드름(12.6%)의 발생률이 다른 그룹에 비해 약간 높았으며 위약군에서는 약물 과민반응(20.8%)과 골관절염(8.3%) 발생률이 높았다.

• 비메키주맙 320mg Q4W 투여군의 95.8%, Q2W 투여군의 94.4%, 위약군의 91.7%가 이전 약물을 사용했다고 보고하였으며 비메키주맙 Q4W 그룹의 혈당강하제(인슐린 제외) 사용 비율(15.4%)이 Q2W 그룹(8.4%) 및 위약 그룹(13.9%)과 차이가 있었다. 가장 흔하게 사용된 항생제 약물은 테트라사이클린계열 항생제로 56.7% 대상자가 사용하였다. 병용요법으로는 전체 대상자의 86.8%가 사용하였으며 파라세타몰(21.8%), 도시나메란(19.2%), 이부프로펜(16.0%)가 가장 흔하게 사용된 병용약물이었다. 초기 치료 기간 동안 구제 항생제 사용률은 위약 그룹(20.8%)이 가장 높았으며, 비메키주맙 Q4W 그룹(15.3%) 및 Q2W 그룹(17.0%)이 더 낮았으며 유지 치료 기간 동안에도 비슷한 경향을 보였다.

• 전체 대상자의 97.2%가 75% 이상 치료 순응도를 보였으며 치료 순응도는 치료군간에 유사하였다.

Table 7-18: Treatment compliance – ITP (SS)

	PBO N=72	BKZ 320mg Q4W N=143	BKZ 320mg Q2W N=286	BKZ total N=429
Treatment compliance (%), n	72	143	286	429
Mean (SD)	97.1 (8.8)	96.5 (7.4)	96.3 (10.4)	96.4 (9.5)
Min, max	50, 100	57, 100	13, 100	13, 100
Compliance <75%, n (%)	3 (4.2)	2 (1.4)	10 (3.5)	12 (2.8)
Compliance ≥75%, n (%)	69 (95.8)	141 (98.6)	276 (96.5)	417 (97.2)

Table 7-19: Treatment compliance – MTP (MS)

	PBO/BKZ 320mg Q2W N=65	BKZ 320mg Q4W/Q4W N=125	BKZ 320mg Q2W/Q4W N=129	BKZ 320mg Q2W/Q2W N=129
Treatment compliance (%), n	65	125	129	129
Mean (SD)	95.2 (9.7)	95.6 (7.0)	94.5 (10.6)	96.3 (6.8)
Min, max	58, 100	67, 100	44, 100	50, 100
Compliance <75%, n (%)	4 (6.2)	1 (0.8)	7 (5.4)	1 (0.8)
Compliance ≥75%, n (%)	61 (93.8)	124 (99.2)	122 (94.6)	128 (99.2)

- **유효성 결과**: 비메키주맙 320mg Q2W는 위약 대비 16주차 HiSCR50 반응 및 계층적 순위가 부여된 이차 평가 변수(16주차 HiSCR75, DLQI 총점, HSSDD 최악의 피부 통증 점수)에서 전반적으로 통계적으로 유의미하고 임상적으로 의미 있는 개선을 보였다. 전반적으로, 약물 투여 그룹(Q4W, Q2W)에서는 위약 그룹보다 조기(Early)에 HiSCR50, HiSCR75, HiSCR90에 도달하는 경향을 보였으며, 이러한 반응은 48주차까지 유지되었습니다. 위약 그룹에서 비메키주맙으로 전환한 참가자들도 치료 전환 후 반응률이 빠르게 증가했다

Table 8-1: Sequential testing procedure of primary and secondary efficacy endpoints at Week 16 by randomized treatment group (RS)

Ordered sequential procedure	BKZ 320mg Q4W			BKZ 320mg Q2W			Observation
	Point estimate (97.5% CI)	p-value	Significant difference (Yes/No) [a]	Point estimate (97.5% CI)	p-value	Significant difference (Yes/No) [a]	
#1 $HiSCR_{50}$ [b] response at Week 16 vs PBO	2.000 (0.979, 4.089)	0.030	No	2.234 (1.159, 4.307)	0.006	Yes	Primary
#2 $HiSCR_{75}$ [c] response at Week 16 vs PBO	1.416 (0.615, 3.260)	0.350	No	2.175 (1.021, 4.635)	0.021	Yes	Secondary
#3 Change from Baseline in DLQI Total Score at Week 16 vs PBO	-2.574 (-4.472, -0.675)	0.002	No	-2.682 (-4.394, -0.970)	<0.001	Yes	Secondary
#4 Change from Baseline in skin pain score (as assessed by "worst skin pain" item in HSSDD) at Week 16 vs PBO	-0.551 (-1.521, 0.418)	0.201	No	-1.186 (-2.050, -0.322)	0.002	Yes	Secondary
#5 Skin pain response [d] status (as assessed by "worst skin pain" item in HSSDD) at Week 16 vs PBO	1.618 (0.489, 5.352)	0.367	No	2.757 (0.909, 8.364)	0.041	No	Secondary

① **1차 평가변수**: 16주 시점의 HiSCR50 반응률은 비메키주맙 320mg Q4W 투여군에서 45.3%, 비메키주맙 320mg Q2W 투여군에서 47.8%, 위약군 28.7%로 비메키주맙 320mg Q2W 투여군에서만 위약 대비 통계적 유의성을

달성하였다(p=0.006)

Table 8-4: Analysis of HiSCR50 responder rate at Week 16 (RS [MI using MCMC/monotone regression])

Variable	PBO N=72	BKZ 320mg Q4W N=144	BKZ 320mg Q2W N=289
Responder rate (% [95% CI])	28.7 (18.1, 39.3)	45.3 (36.8, 53.8)	47.8 (41.8, 53.7)
Adjusted responder rate (% [95% CI])	26.7 (15.0, 38.4)	42.1 (31.0, 53.2)	44.8 (35.8, 53.8)
n/Nsub (%)	24/65 (36.9)	72/124 (58.1)	151/257 (58.8)
Odds ratio vs PBO	-	2.000	2.234
97.5% CI for odds ratio	-	(0.979, 4.089)	(1.159, 4.307)
95% CI for odds ratio	-	(1.071, 3.738)	(1.259, 3.966)
p-value	-	0.030	0.006
Difference vs PBO	-	15.432	18.145
95% CI for difference	-	[2.135, 28.730]	[6.313, 29.977]

- 민감도 분석 결과, NRI, OC, 치료정책전략 등 전반적인 분석 결과에서 비메키주맙 320mg Q2W 투여군에서 위약군 대비 통계적으로 유의한 유효성이 확인되었다.

② 이차 평가변수

- 16주차 HiSCR75 반응률

· 16주차 HiSCR75 반응률은 비메키주맙 320mg Q4W 투여군에서 24.7%, 비메키주맙 320mg Q2W 투여군에서 33.4%, 위약군 18.4%로 비메키주맙 320mg Q2W 투여군에서만 위약 대비 통계적 유의성을 달성하였다(p=0.021). 민감도 분석에서 일차 분석 결과와 일관된 유효성이 확인되었다

Table 8-6: Analysis of HiSCR75 responder rate at Week 16 (RS [MI using MCMC/monotone regression])

Variable	PBO N=72	BKZ 320mg Q4W N=144	BKZ 320mg Q2W N=289
Responder rate (% [95%CI])	18.4 (9.3, 27.5)	24.7 (17.3, 32.1)	33.4 (27.8, 39.1)
Adjusted Responder rate (% [95%CI])	20.3 (9.4, 31.2)	26.5 (16.7, 36.4)	35.7 (27.0, 44.4)
n/Nsub (%)	13/65 (20.0)	42/124 (33.9)	107/257 (41.6)
Odds ratio vs PBO	-	1.416	2.175
97.5% CI for odds ratio	-	(0.615, 3.260)	(1.021, 4.635)
95% CI for odds ratio	-	(0.683, 2.936)	(1.123, 4.215)
p-value	-	0.350	0.021
Difference vs PBO	-	6.217	15.352
95% CI for difference	-	[-6.437, 18.871]	[3.710, 26.995]

HiSCR75 Responder Rates at Week 16 (MI using MCMC/Monotone Regression)
Analysis Set: Randomized Set

Visit	Placebo N=72	BKZ 320mg Q4W N=144	BKZ 320mg Q2W N=289
Week 16			
Responder Rate % (95% CI)	20.3 (9.4, 31.2)	26.5 (16.7, 36.4)	35.7 (27.0, 44.4)
n/Nsub (%)	13/65 (20.0)	42/124 (33.9)	107/257 (41.6)
Odds Ratio vs Placebo		1.416	2.175
97.5% CI for Odds Ratio		(0.615, 3.260)	(1.021, 4.635)
95% CI for Odds Ratio		(0.683, 2.936)	(1.123, 4.215)
2-sided p-value		0.350	0.021

Sensitivity Analysis: HiSCR75 Responder Rates at Week 16 (MI using MCMC/Monotone Regression)
Analysis Set: Covid-19 Free Set

Visit	Placebo N=69	BKZ 320mg Q4W N=140	BKZ 320mg Q2W N=283
Week 16			
Responder Rate % (95% CI)	20.4 (9.4, 31.5)	25.3 (15.4, 35.3)	34.2 (25.5, 42.9)
n/Nsub (%)	13/62 (21.0)	39/120 (32.5)	103/251 (41.0)
Odds Ratio vs Placebo		1.318	2.027
97.5% CI for Odds Ratio		(0.564, 3.078)	(0.949, 4.333)
95% CI for Odds Ratio		(0.628, 2.767)	(1.044, 3.939)
2-sided p-value		0.466	0.037

- 16주차 DLQI 총점의 베이스라인 대비 변화량

· 비메키주맙 320mg Q4W 투여군에서 6주차 DLQI 총점의 베이스라인 대비 변화량은 -5.106, 비메키주맙 320mg Q2W 투여군에서는 -5.214, 위약군에서는 -2.532였다. 비메키주맙 320mg Q4W 및 Q2W 모두 위약군 대비 높은 개선을 보였으나 Q4W 투여군에서는 통계적 검정을 거치지 않았고 Q2W 투여군에서는 p<0.001로 통계적 유의성이 확보되었다. 민감도 분석 결과 CFS 및 OC 데이터 분석에서 모두 일차 분석과 일관된 유효성이 확인되었으며 비메키주맙 투여군에서는 MCID(≥4점 감소)를 초과한 평균변화를 보였으나 위약군에서는 확인되지 않아 위약군 대비 비메키주맙 투여군에서의 임상적 유익성이 확보되었다.

Table 8-7: Analysis of change from Baseline in DLQI Total Score at Week 16 (RS [MI using MCMC/monotone regression])

Variable	PBO N=72	BKZ 320mg Q4W N=144	BKZ 320mg Q2W N=289
Descriptive statistics, n	64	124	250
Mean (SD)	-2.67 (6.15)	-5.51 (6.47)	-5.01 (6.05)
Median	-2.00	-5.00	-4.00
Q1, Q3	-6.00, 1.00	-8.50, -2.00	-8.00, -1.00
Min, max	-20.0, 18.0	-28.0, 10.0	-26.0, 11.0
ANCOVA results			
LS mean (SE)	-2.532 (0.783)	-5.106 (0.603)	-5.214 (0.472)
95% CI for LS mean	[-4.069, -0.996]	[-6.287, -3.924]	[-6.139, -4.289]
Difference [a] vs PBO	-	-2.574	-2.682
97.5% CI for difference	-	[-4.472, -0.675]	[-4.394, -0.970]
95% CI for difference	-	[-4.233, -0.914]	[-4.179, -1.186]
p-value	-	0.002	<0.001

Sensitivity Analysis: Change from Baseline to Week 16 in DLQI Total Score (MI using MCMC/Monotone Regression)
Analysis Set: Covid-19 Free Set

Statistic	Placebo N=69	BKZ 320mg Q4W N=140	BKZ 320mg Q2W N=283
Analysis of Covariance			
LS Mean	-2.308	-4.925	-5.164
SE	0.814	0.605	0.475
95% CI for LS Mean	[-3.906, -0.711]	[-6.111, -3.740]	[-6.095, -4.234]
Difference [a] vs. Placebo		-2.617	-2.856
97.5% CI for difference		[-4.568, -0.665]	[-4.618, -1.093]
95% CI for difference		[-4.323, -0.911]	[-4.397, -1.315]
p-value		0.003	<0.001

Sensitivity Analysis: Change from Baseline to Week 16 in DLQI Total Score (OC)
Analysis Set: Randomized Set

Statistic	Placebo N=72	BKZ 320mg Q4W N=144	BKZ 320mg Q2W N=289
Analysis of Covariance			
LS Mean	-2.929	-5.272	-5.370
SE	0.799	0.625	0.500
95% CI for LS Mean	[-4.500, -1.358]	[-6.501, -4.042]	[-6.352, -4.387]
Difference [a] vs. Placebo		-2.342	-2.440
97.5% CI for difference		[-4.275, -0.409]	[-4.201, -0.680]
95% CI for difference		[-4.031, -0.654]	[-3.979, -0.902]
p-value		0.007	0.002

- 16주차 피부통증 점수의 베이스라인 대비 변화량

· 16주차 HSSDD 최악의 피부통증 점수의 베이스라인 대비 변화량은 비메키주맙 320mg Q4W 투여군에서 -1.523, 비메키주맙 320mg Q2W 투여군에서 -2.157, 위약군 -0.971로 비메키주맙 320mg Q2W 투여군에서만 위약 대비 통계적 유의성을 달성하였다(p=0.002). 민감도 분석에서 일차 분석 결과와 일관된 유효성이 확인되었다

Table 8-8: Analysis of change from Baseline in HSSDD worst skin pain score at Week 16 (RS [MI using MCMC/monotone regression])

Variable	PBO N=72	BKZ 320mg Q4W N=144	BKZ 320mg Q2W N=289
Descriptive statistics, n	33	72	174
Mean (SD)	-1.09 (2.02)	-1.68 (2.29)	-1.91 (2.59)
Median	-0.47	-1.79	-1.73
Q1, Q3	-2.20, 0.43	-3.23, 0.00	-3.42, -0.14
Min, max	-6.9, 2.3	-7.1, 4.8	-7.8, 5.6
ANCOVA results			
LS mean (SE)	-0.971 (0.392)	-1.523 (0.297)	-2.157 (0.225)
95% CI for LS mean	[-1.742, -0.200]	[-2.106, -0.939]	[-2.598, -1.716]
Difference [a] vs PBO	-	-0.551	-1.186
97.5% CI for difference	-	[-1.521, 0.418]	[-2.050, -0.322]
95% CI for difference	-	[-1.398, 0.296]	[-1.941, -0.431]
p-value	-	0.201	0.002

Sensitivity Analysis: Change from Baseline to Week 16 in Worst Pain Score (MI using MCMC/Monotone Regression)
Analysis Set: Covid-19 Free Set

Statistic	Placebo N=69	BKZ 320mg Q4W N=140	BKZ 320mg Q2W N=283
Analysis of Covariance			
LS Mean	-0.868	-1.564	-2.148
SE	0.394	0.314	0.231
95% CI for LS Mean	[-1.641, -0.094]	[-2.181, -0.948]	[-2.602, -1.695]
Difference [a] vs. Placebo		-0.697	-1.281
97.5% CI for difference		[-1.637, 0.243]	[-2.155, -0.407]
95% CI for difference		[-1.518, 0.124]	[-2.044, -0.517]
p-value		0.096	0.001

Sensitivity Analysis: Change from Baseline to Week 16 in Worst Pain Score (OC)
Analysis Set: Randomized Set

Statistic	Placebo N=72	BKZ 320mg Q4W N=144	BKZ 320mg Q2W N=289
Analysis of Covariance			
LS Mean	-1.301	-1.577	-2.215
SE	0.431	0.347	0.253
95% CI for LS Mean	[-2.149, -0.452]	[-2.261, -0.893]	[-2.715, -1.716]
Difference [a] vs. Placebo		-0.276	-0.915
97.5% CI for difference		[-1.385, 0.832]	[-1.899, 0.069]
95% CI for difference		[-1.244, 0.692]	[-1.774, -0.056]
p-value		0.574	0.037

- 16주 HSSDD 최악의 피부통증 반응

· 16주차 HSSDD 최악의 피부통증 반응은 비메키주맙 320mg Q4W 투여군에서 22.1% 비메키주맙 320mg Q2W 투여군에서 32.3%, 위약군 15.0%로 위약군 대비 통계적 유의성이 확보되지 않았으나 위약군 대비 개선을 보였다

Table 8-9: Analysis of HSSDD worst skin pain response based on clinically meaningful change at Week 16 (RS [MI using MCMC/monotone regression])

Variable	PBO N=72 Nresp=46	BKZ 320mg Q4W N=144 Nresp=103	BKZ 320mg Q2W N=289 Nresp=190
Responder rate (% [95% CI])	15.0 (3.6, 26.5)	22.1 (12.7, 31.4)	32.3 (25.1, 39.5)
Adjusted responder rate (% [95% CI])	16.7 (3.6, 29.8)	24.4 (12.3, 36.5)	35.4 (24.1, 46.6)
n/Nsub (%)	4/26 (15.4)	21/66 (31.8)	55/138 (39.9)
Odds ratio vs PBO	-	1.618	2.757
97.5% CI for odds ratio	-	(0.489, 5.352)	(0.909, 8.364)
95% CI for odds ratio	-	(0.569, 4.606)	(1.045, 7.276)
p-value	-	0.367	0.041
Difference vs PBO	-	7.678	18.658
95% CI for difference	-	[-8.359, 23.715]	[3.323, 33.994]

Sensitivity Analysis: HSSDD skin pain response at Week 16 (MI using MCMC/Monotone Regression)
Analysis Set: Covid-19 Free Set

Visit	Placebo N=69 Nresp=44	BKZ 320mg Q4W N=140 Nresp=99	BKZ 320mg Q2W N=283 Nresp=185
Week 16			
Responder Rate % (95% CI)	14.4 (1.8, 26.9)	23.8 (11.7, 35.9)	36.0 (24.6, 47.3)
n/Nsub (%)	3/25 (12.0)	20/64 (31.3)	55/136 (40.4)
Odds Ratio vs Placebo		1.881	3.393
97.5% CI for Odds Ratio		(0.525, 6.748)	(1.023, 11.251)
95% CI for Odds Ratio		(0.616, 5.748)	(1.190, 9.679)
2-sided p-value		0.267	0.022
Difference vs Placebo		9.428	21.586
95% CI for difference		[-6.251, 25.107]	[6.505, 36.667]

Sensitivity Analysis: HSSDD skin pain response at Week 16 (NRI)
Analysis Set: Randomized Set

Visit	Placebo N=72 Nresp=46	BKZ 320mg Q4W N=144 Nresp=103	BKZ 320mg Q2W N=289 Nresp=190
Week 16			
Responder Rate % (95% CI)	11.0 (4.1, 26.4)	19.8 (11.4, 32.1)	30.5 (21.3, 41.7)
n (%)	4 (8.7)	16 (15.5)	47 (24.7)
n/Nsub (%)	4/26 (15.4)	21/66 (31.8)	55/138 (39.9)
Odds Ratio vs Placebo		1.997	3.565
97.5% CI for Odds Ratio		[0.525, 7.593]	[1.027, 12.373]
95% CI for Odds Ratio		[0.621, 6.421]	[1.201, 10.583]
2-sided p-value		0.246	0.022
Difference vs Placebo		8.784	19.562
95% CI for difference		[-4.805, 22.374]	[6.296, 32.829]

Sensitivity Analysis: HSSDD skin pain response at Week 16 (OC)
Analysis Set: Randomized Set

Visit	Placebo N=72 Nresp=46	BKZ 320mg Q4W N=144 Nresp=103	BKZ 320mg Q2W N=289 Nresp=190
Week 16			
Responder Rate % (95% CI)	18.8 (7.0, 41.7)	32.3 (19.0, 49.4)	41.0 (29.1, 54.1)
n/Nsub (%)	4/26 (15.4)	21/66 (31.8)	55/138 (39.9)
Odds Ratio vs Placebo		2.061	2.997
97.5% CI for Odds Ratio		[0.493, 8.605]	[0.795, 11.289]
95% CI for Odds Ratio		[0.590, 7.191]	[0.940, 9.557]
2-sided p-value		0.257	0.064
Difference vs Placebo		13.511	22.179
95% CI for difference		[-8.129, 35.152]	[2.558, 41.800]

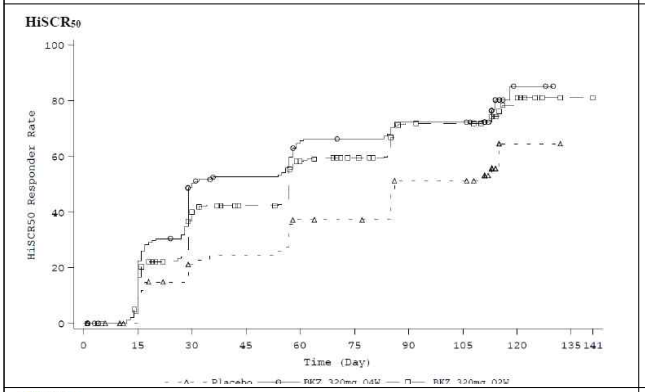
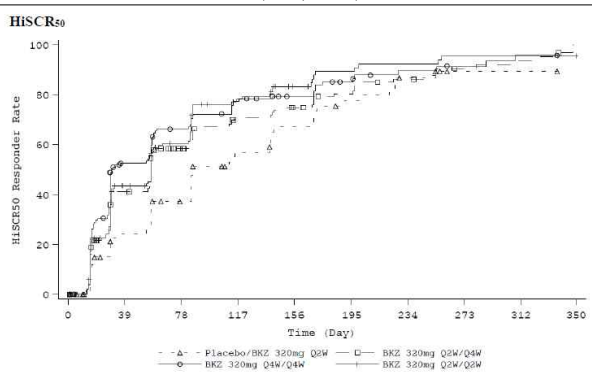
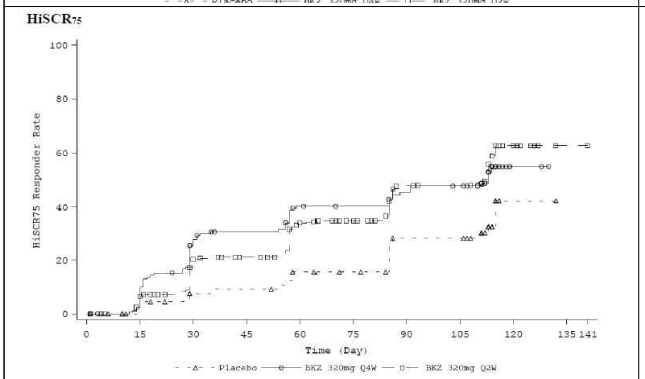
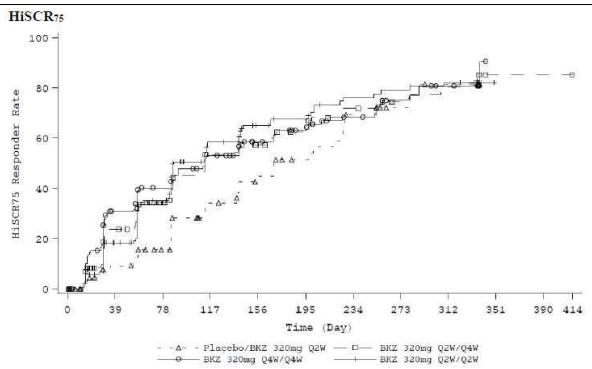
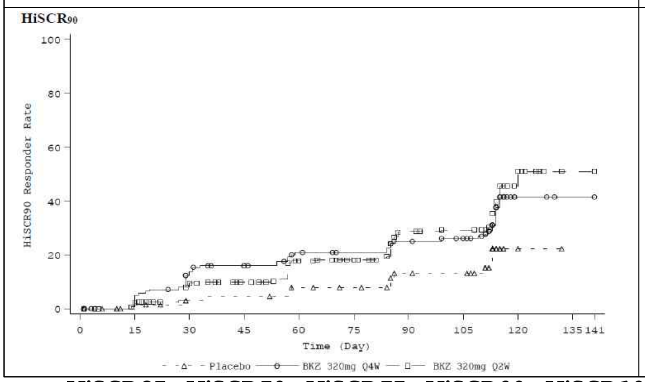
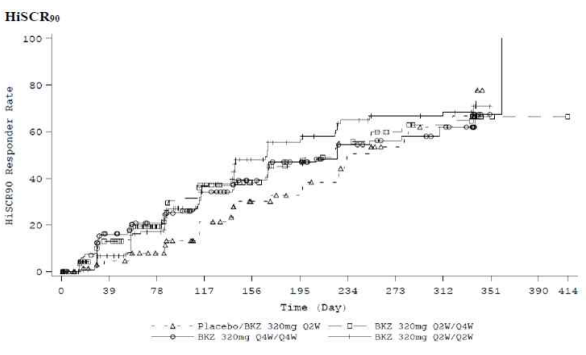
③ 기타 평가변수

- HiSCR 반응시간

· 초기 치료 기간에서 HiSCR50 반응까지 도달 시간의 비메키주맙 320mg Q4W 투여군은 30일,

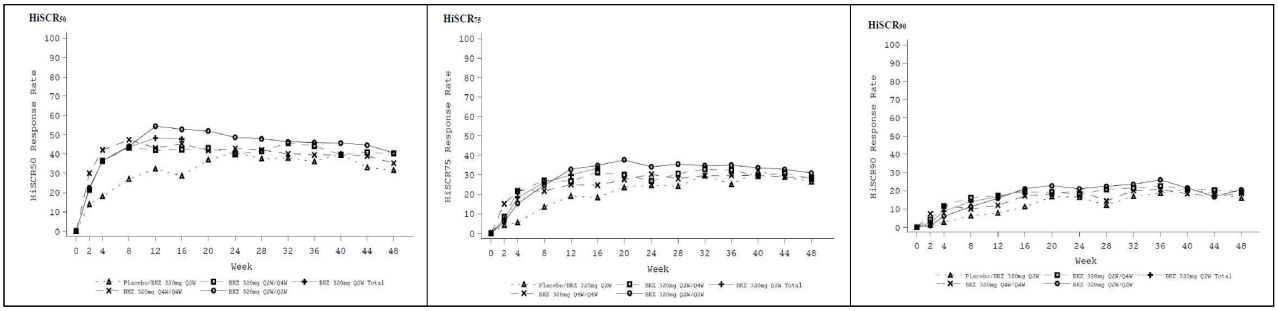
Q2W 투여군은 57일이 걸려 위약군의 86일보다 더 빠르게 반응을 보였으며. HiSCR75 반응까지의 시간은 비메키주맙 투여군(Q4W 및 Q2W)에서 모두 113일이었으며 위약군에서는 초기 치료기간 내 반응에 도달하지 못하였다. HiSCR90의 경우 비메키주맙 320mg Q2W 군에서 120일 만에 반응을 보였으며 Q4W 군과 위약군에서는 반응에 도달하지 못하였다.

· 전체 치료기간 동안, HiSCR50, HiSCR75, HiSCR90 반응은 유사한 속도로 나타났으며 위약군에서 비메키주맙 320mg Q2W로 전환한 대상자들은 전화 후 HiSCR 반응률이 빠르게 증가하여 30~32주경에는 다른 치료군과 유사해졌으며, HiSCR75와 HiSCR90 의 경우 비메키주맙 320mg Q2W 투여군에서 가장 빠르게 반응에 도달하였다.

초기치료기간	전체 치료기간
	
	
	

- HiSCR25, HiSCR50, HiSCR75, HiSCR90, HiSCR100

· 비메키주맙 투여군들은 위약군에 비해 4주부터 16주까지 HiSCR50, HiSCR75, HiSCR90 반응률이 더 높고 빠르게 증가했으며 16주부터 48주까지 유지되었다. 반응률은 비메키주맙 투여군 간에 차이가 없었으며 위약에서 비메키주맙 320mg Q2W로 전환한 투여군은 전환 후 반응률이 빠르게 증가하여 48주까지 유지되었다.



- 베이스라인 Hurley Stage 및 항생제 사용에 따른 반응률

· 베이스라인에서 50.3% 대상자는 Hurley stage II, 49.7%는 hurley stage III였으며, 비메티주맙 투여군에서 Hurley stage II 대상자가 HiSCR50 및 HiSCR75 반응률에서 Hurley stage III 대상자와 유사하였다.

· 베이스라인에서 항생제를 사용하는 대상자는 8.9%이며 베이스라인에서 항생제를 사용하고 있던 대상자들은 항생제를 사용하지 않은 대상자들에 비해 HiSCR50 및 HiSCR75 반응률이 비슷하거나 더 높았다.

Table 8-10: HiSCR$_{50}$ and HiSCR$_{75}$ responder rates at Week 16 and Week 48 by Baseline Hurley Stage (RS [MI using MCMC/monotone regression])

Treatment group	Visit Statistic	HiSCR$_{50}$		HiSCR$_{75}$	
		Baseline Hurley Stage II	Baseline Hurley Stage III	Baseline Hurley Stage II	Baseline Hurley Stage III
PBO/BKZ 320mg Q2W N=72	Week 16, n	34	38	34	38
	Responder rate (% [95% CI])	30.2 (14.5, 45.9)	27.3 (12.9, 41.8)	20.7 (7.0, 34.3)	16.4 (4.4, 28.3)
	Week 48, n	34	38	34	38
	Responder rate (% [95% CI])	41.0 (23.8, 58.2)	23.3 (8.6, 38.0)	34.7 (18.0, 51.3)	19.4 (6.0, 32.8)
BKZ 320mg Q4W/Q4W N=144	Week 16, n	71	73	71	73
	Responder rate (% [95% CI])	43.8 (31.7, 56.0)	46.7 (34.9, 58.5)	28.3 (17.2, 39.5)	21.2 (11.4, 30.9)
	Week 48, n	71	73	71	73
	Responder rate (% [95% CI])	37.3 (24.7, 49.9)	33.2 (21.6, 44.9)	31.8 (19.7, 43.9)	25.5 (14.8, 36.3)
BKZ 320mg Q2W/Q4W N=146	Week 16, n	73	73	73	73
	Responder rate (% [95% CI])	49.4 (37.4, 61.3)	35.5 (24.3, 46.6)	43.3 (31.5, 55.2)	19.5 (10.3, 28.7)
	Week 48, n	73	73	73	73
	Responder rate (% [95% CI])	42.7 (30.5, 54.8)	37.7 (25.9, 49.5)	32.0 (20.4, 43.6)	24.1 (13.7, 34.6)
BKZ 320mg Q2W/Q2W N=143	Week 16, n	76	67	76	67
	Responder rate (% [95% CI])	56.5 (44.6, 68.4)	48.7 (36.5, 61.0)	40.9 (29.1, 52.6)	28.0 (17.0, 39.0)
	Week 48, n	76	67	76	67
	Responder rate (% [95% CI])	42.6 (30.3, 54.8)	38.2 (26.0, 50.5)	35.5 (23.7, 47.3)	25.8 (14.8, 36.8)
BKZ 320mg Q2W total N=289	Week 16, n	149	140	149	140
	Responder rate (% [95% CI])	53.1 (44.7, 61.5)	42.1 (33.7, 50.4)	42.5 (34.2, 50.9)	23.8 (16.6, 31.0)

Table 8-11: HiSCR$_{50}$ and HiSCR$_{75}$ responder rates at Week 16 and Week 48 by Baseline antibiotic use (RS [MI using MCMC/monotone regression])

Treatment group	Visit Statistic	HiSCR$_{50}$		HiSCR$_{75}$	
		Baseline antibiotic use	No Baseline antibiotic use	Baseline antibiotic use	No Baseline antibiotic use
PBO/BKZ 320mg Q2W N=72	Week 16, n	5	67	5	67
	Responder rate (% [95% CI])	20.0 (NC, NC)	29.3 (18.2, 40.5)	0.0 (NC, NC)	19.8 (10.1, 29.4)
	Week 48, n	5	67	5	67
	Responder rate (% [95% CI])	20.0 (NC, NC)	32.5 (20.6, 44.5)	20.0 (NC, NC)	27.1 (15.9, 38.3)
BKZ 320mg Q4W/Q4W N=144	Week 16, n	8	136	8	136
	Responder rate (% [95% CI])	37.5 (NC, NC)	45.7 (37.0, 54.5)	37.5 (NC, NC)	24.0 (16.4, 31.6)
	Week 48, n	8	136	8	136
	Responder rate (% [95% CI])	37.5 (NC, NC)	35.1 (26.2, 44.0)	25.0 (NC, NC)	28.8 (20.4, 37.2)
BKZ 320mg Q2W/Q4W N=146	Week 16, n	14	132	14	132
	Responder rate (% [95% CI])	24.7 (1.1, 48.3)	44.3 (35.6, 53.0)	23.7 (0.5, 46.9)	32.2 (24.1, 40.4)
	Week 48, n	14	132	14	132
	Responder rate (% [95% CI])	0.0 (NC, NC)	44.2 (35.1, 53.2)	0.0 (NC, NC)	30.9 (22.4, 39.4)
BKZ 320mg Q2W/Q2W N=143	Week 16, n	13	130	13	130
	Responder rate (% [95% CI])	61.5 (NC, NC)	52.0 (43.0, 61.0)	61.5 (NC, NC)	32.2 (23.7, 40.7)
	Week 48, n	13	130	13	130
	Responder rate (% [95% CI])	53.8 (NC, NC)	39.2 (30.0, 48.4)	38.5 (NC, NC)	30.2 (21.7, 38.7)
BKZ 320mg Q2W total N=289	Week 16, n	27	262	27	262
	Responder rate (% [95% CI])	42.7 (23.7, 61.7)	48.3 (42.0, 54.5)	42.4 (23.4, 61.3)	32.5 (26.6, 38.4)

- 16주와 48주 모두에서 HiSCR 반응을 달성한 비율

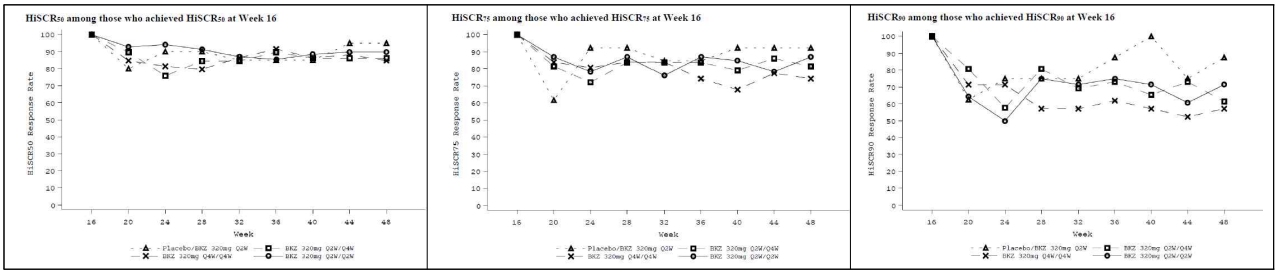
· 전체연구기간에서 비메키주맙 투여군(Q4W/Q4W, Q2W/Q4W, Q2W/Q2W)에서 16주와 48주 모두 HiSCR50, HiSCR75, HiSCR90 반응을 달성한 참가자의 비율은 전반적으로 비슷했다

Table 8-12: Analysis of HiSCR$_{50}$, HiSCR$_{75}$, and HiSCR$_{90}$ responders at both Week 16 and Week 48 (RS)

Response	PBO/BKZ 320mg Q2W N=72	BKZ 320mg Q4W/Q4W N=144	BKZ 320mg Q2W/Q4W N=146	BKZ 320mg Q2W/Q2W N=143
HiSCR$_{50}$, n (%)	9 (12.5)	26 (18.1)	29 (19.9)	37 (25.9)
HiSCR$_{75}$, n (%)	6 (8.3)	12 (8.3)	22 (15.1)	27 (18.9)
HiSCR$_{90}$, n (%)	3 (4.2)	7 (4.9)	12 (8.2)	13 (9.1)

- 16주 HiSCR 반응자에서 반응 소실까지의 시간

· 16주에 HiSCR50 반응을 보인 대상자들 중 반응이 소실되기까지의 중앙값 시간은 Q4W/Q4W 군에서 112일, Q2W/Q2W 군에서 194일이었으며, HiSCR90의 경우, 반응 소실까지의 중앙값 시간은 Q4W/Q4W 군이 56일, Q2W/Q2W 군이 57일로 비슷했다.



- 16주에 부분 반응자(AN 수가 베이스라인 대비 25% 이상 감소)에서 HiSCR50, HiSCR75, HiSCR90으로 진행한 비율

· 16주에 부분 반응(AN 수가 기준선 대비 25% 이상 감소)을 보인 대상자 중 유지 치료 기간 동안 HiSCR50, HiSCR75, HiSCR90으로 진행한 비율은 시간이 지남에 따라 증가하였으며, HiSCR50 반응의 경우 비메키주맙 320mg Q2W/Q4W 가 가장 높은 반응률을 보였으며 HiSCR75 반응률은 위약/비메키주맙 320mg Q2W 투여군에서 32주차에 높은 비율로 증가되었다.

Table 8-13: Partial responders at Week 16 transitioning to HiSCR$_{50}$ responders during the MTP (MS [OC])

Response	PBO/BKZ 320mg Q2W N=65 Nresp=13	BKZ 320mg Q4W/Q4W N=125 Nresp=25	BKZ 320mg Q2W/Q4W N=129 Nresp=21	BKZ 320mg Q2W/Q2W N=129 Nresp=21
Week 16, n/Nsub (%)	0/13	0/25	0/21	0/21
Week 32, n/Nsub (%)	6/10 (60.0)	10/19 (52.6)	9/13 (69.2)	10/17 (58.8)
Week 48, n/Nsub (%)	3/9 (33.3)	11/19 (57.9)	11/14 (78.6)	11/17 (64.7)

Table 8-14: Partial responders at Week 16 transitioning to HiSCR$_{75}$ and HiSCR$_{90}$ responders during the MTP (MS [OC])

Response	PBO/BKZ 320mg Q2W N=65	BKZ 320mg Q4W/Q4W N=125	BKZ 320mg Q2W/Q4W N=129	BKZ 320mg Q2W/Q2W N=129
HiSCR$_{75}$, Nresp	24	55	39	47
Week 16, n/Nsub (%)	0/24	0/55	0/39	0/47
Week 32, n/Nsub (%)	12/17 (70.6)	18/44 (40.9)	13/30 (43.3)	17/39 (43.6)
Week 48, n/Nsub (%)	8/15 (53.3)	22/40 (55.0)	10/29 (34.5)	18/34 (52.9)
HiSCR$_{90}$, Nresp	29	71	63	73
Week 16, n/Nsub (%)	0/29	0/71	0/63	0/73
Week 32, n/Nsub (%)	8/22 (36.4)	16/56 (28.6)	17/51 (33.3)	18/62 (29.0)
Week 48, n/Nsub (%)	3/18 (16.7)	14/49 (28.6)	19/48 (39.6)	19/53 (35.8)

- IHS4의 베이스라인 대비 변화량

· 비메키주맙 투여군에서는 치료 초기부터 IHS4 점수가 임상적으로 의미 있게 감소하여 48주까지 유지되거나 더 개선되었으며 위약/비메키주맙 320mg Q2W 대상자에서 IHS4 점수가 빠르게 감소하였다.

Table 8-15: Absolute change from Baseline in IHS4 by visit (RS [MI-using MCMC/monotone regression])

Visit	Statistic	PBO/BKZ 320mg Q2W N=72	BKZ 320mg Q4W/Q4W N=144	BKZ 320mg Q2W/Q4W N=146	BKZ 320mg Q2W/Q2W N=143	BKZ Q2W total N=289
Baseline	Mean (SE)	30.8 (2.9)	37.7 (3.4)	36.6 (2.7)	33.5 (2.3)	35.0 (1.8)
Week 2	Mean CFB (SE)	-2.2 (1.4)	-10.1 (1.5)	-7.7 (0.9)	-7.4 (1.2)	-7.6 (0.8)
Week 4	Mean CFB (SE)	-3.6 (1.6)	-14.3 (1.7)	-11.4 (1.3)	-10.4 (1.4)	-10.9 (0.9)
Week 12	Mean CFB (SE)	-7.4 (2.1)	-14.9 (2.4)	-14.2 (1.7)	-16.8 (1.8)	-15.5 (1.3)
Week 16	Mean CFB (SE)	-4.9 (2.6)	-16.6 (2.6)	-13.9 (2.0)	-17.1 (1.8)	-15.6 (1.4)
Week 20	Mean CFB (SE)	-11.4 (2.4)	-19.3 (2.8)	-16.4 (2.0)	-17.6 (1.8)	NA
Week 24	Mean CFB (SE)	-13.3 (2.4)	-20.8 (3.0)	-18.0 (2.2)	-17.0 (1.8)	NA
Week 32	Mean CFB (SE)	-14.8 (2.5)	-20.4 (3.0)	-20.6 (2.2)	-19.3 (1.9)	NA
Week 48	Mean CFB (SE)	-13.8 (4.5)	-23.7 (3.2)	-21.4 (2.4)	-20.9 (2.1)	NA

- hs-PGA 베이스라인 대비 변화량

· 16주에 비메키주맙 320mg Q4W 와 Q2W 투여군에서 '매우 중증'에서 '중등도'로 전환된 대상자의 비율이 더 높았으며 48주에도 비메키주맙 투여군에서 덜 심각한 상태로의 전환이 더 많이 관찰되었으며 위약/비메키주맙 320mg Q2W 투여군에서도 비슷한 개선을 보였다.

Table 8-16: Shift from Baseline in HS-PGA at Week 16 overall (RS [OC])

Group	Baseline	Post-Baseline result: Clear n (%)	Minimal n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Very severe n (%)	Missing n (%)	Total n (%)
PBO/BKZ 320mg Q2W N=72	Moderate	3 (4.2)	1 (1.4)	9 (12.5)	14 (19.4)	0	5 (6.9)	3 (4.2)	35 (48.6)
	Severe	0	0	0	4 (5.6)	3 (4.2)	1 (1.4)	1 (1.4)	9 (12.5)
	Very severe	0	0	1 (1.4)	5 (6.9)	0	19 (26.4)	3 (4.2)	28 (38.9)
	Total at Week 16	3 (4.2)	1 (1.4)	10 (13.9)	23 (31.9)	3 (4.2)	25 (34.7)	7 (9.7)	72 (100)
BKZ 320mg Q4W/Q4W N=144	Moderate	6 (4.2)	5 (3.5)	12 (8.3)	32 (22.2)	1 (0.7)	1 (0.7)	10 (6.9)	67 (46.5)
	Severe	0	0	2 (1.4)	8 (5.6)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	12 (8.3)
	Very severe	3 (2.1)	2 (1.4)	1 (0.7)	21 (14.6)	2 (1.4)	27 (18.8)	8 (5.6)	64 (44.4)
	Total at Week 16	9 (6.3)	7 (4.9)	15 (10.4)	61 (42.4)	4 (2.8)	28 (19.4)	20 (13.9)	144 (100)
BKZ 320mg Q2W/Q4W N=146	Moderate	5 (3.4)	7 (4.8)	19 (13.0)	32 (21.9)	1 (0.7)	0	7 (4.8)	71 (48.6)
	Severe	1 (0.7)	0	1 (0.7)	9 (6.2)	3 (2.1)	1 (0.7)	1 (0.7)	16 (11.0)
	Very severe	2 (1.4)	2 (1.4)	3 (2.1)	13 (8.9)	2 (1.4)	30 (20.5)	7 (4.8)	59 (40.4)
	Total at Week 16	8 (5.5)	9 (6.2)	23 (15.8)	54 (37.0)	6 (4.1)	31 (21.2)	15 (10.3)	146 (100)
BKZ 320mg Q2W/Q2W N=143	Moderate	7 (4.9)	5 (3.5)	22 (15.4)	21 (14.7)	0	1 (0.7)	8 (5.6)	64 (44.8)
	Severe	1 (0.7)	0	0	3 (2.1)	1 (0.7)	2 (1.4)	2 (1.4)	9 (6.3)
	Very severe	1 (0.7)	1 (0.7)	9 (6.3)	24 (16.8)	1 (0.7)	26 (18.2)	7 (4.9)	69 (48.3)
	Total at Week 16	9 (6.3)	6 (4.2)	31 (21.7)	49 (34.3)	2 (1.4)	29 (20.3)	17 (11.9)	143 (100)
BKZ 320mg Q2W total N=289	Moderate	12 (4.2)	12 (4.2)	41 (14.2)	53 (18.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	15 (5.2)	135 (46.7)
	Severe	2 (0.7)	0	1 (0.3)	12 (4.2)	4 (1.4)	3 (1.0)	3 (1.0)	25 (8.7)
	Very severe	3 (1.0)	3 (1.0)	12 (4.2)	37 (12.8)	3 (1.0)	56 (19.4)	14 (4.8)	128 (44.3)
	Total at Week 16	17 (5.9)	15 (5.2)	54 (18.7)	103 (35.6)	8 (2.8)	60 (20.8)	32 (11.1)	289 (100)

Table 8-17: Shift from Baseline in HS-PGA at Week 48 overall (RS [OC])

Group	Baseline	Post-Baseline result: Clear n (%)	Minimal n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Very severe n (%)	Missing n (%)	Total n (%)
PBO/BKZ 320mg Q2W N=72	Moderate	5 (6.9)	2 (2.8)	5 (6.9)	7 (9.7)	1 (1.4)	0	15 (20.8)	35 (48.6)
	Severe	0	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (2.8)	0	0	5 (6.9)	9 (12.5)
	Very severe	0	1 (1.4)	4 (5.6)	9 (12.5)	2 (2.8)	4 (5.6)	8 (11.1)	28 (38.9)
	Total at Week 48	5 (6.9)	4 (5.6)	10 (13.9)	18 (25.0)	3 (4.2)	4 (5.6)	28 (38.9)	72 (100)
BKZ 320mg Q4W/Q4W N=144	Moderate	12 (8.3)	3 (2.1)	10 (6.9)	12 (8.3)	0	0	30 (20.8)	67 (46.5)
	Severe	0	1 (0.7)	2 (1.4)	4 (2.8)	2 (1.4)	1 (0.7)	2 (1.4)	12 (8.3)
	Very severe	3 (2.1)	0	5 (3.5)	21 (14.6)	3 (2.1)	7 (4.9)	25 (17.4)	64 (44.4)
	Total at Week 48	15 (10.4)	4 (2.8)	17 (11.8)	37 (25.7)	5 (3.5)	8 (5.6)	58 (40.3)	144 (100)
BKZ 320mg Q2W/Q4W N=146	Moderate	10 (6.8)	5 (3.4)	16 (11.0)	20 (13.7)	0	0	20 (13.7)	71 (48.6)
	Severe	2 (1.4)	1 (0.7)	3 (2.1)	6 (4.1)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.4)	16 (11.0)
	Very severe	3 (2.1)	3 (2.1)	6 (4.1)	14 (9.6)	0	13 (8.9)	20 (13.7)	59 (40.4)
	Total at Week 48	15 (10.3)	9 (6.2)	25 (17.1)	40 (27.4)	1 (0.7)	14 (9.6)	42 (28.8)	146 (100)
BKZ 320mg Q2W/Q2W N=143	Moderate	6 (4.2)	8 (5.6)	13 (9.1)	13 (9.1)	2 (1.4)	0	22 (15.4)	64 (44.8)
	Severe	3 (2.1)	0	1 (0.7)	2 (1.4)	0	0	3 (2.1)	9 (6.3)
	Very severe	5 (3.5)	3 (2.1)	5 (3.5)	23 (16.1)	1 (0.7)	11 (7.7)	21 (14.7)	69 (48.3)
	Total at Week 48	14 (9.8)	11 (7.7)	19 (13.3)	39 (27.3)	3 (2.1)	11 (7.7)	46 (32.2)	143 (100)

- hs-CRP 베이스라인 대비 변화량

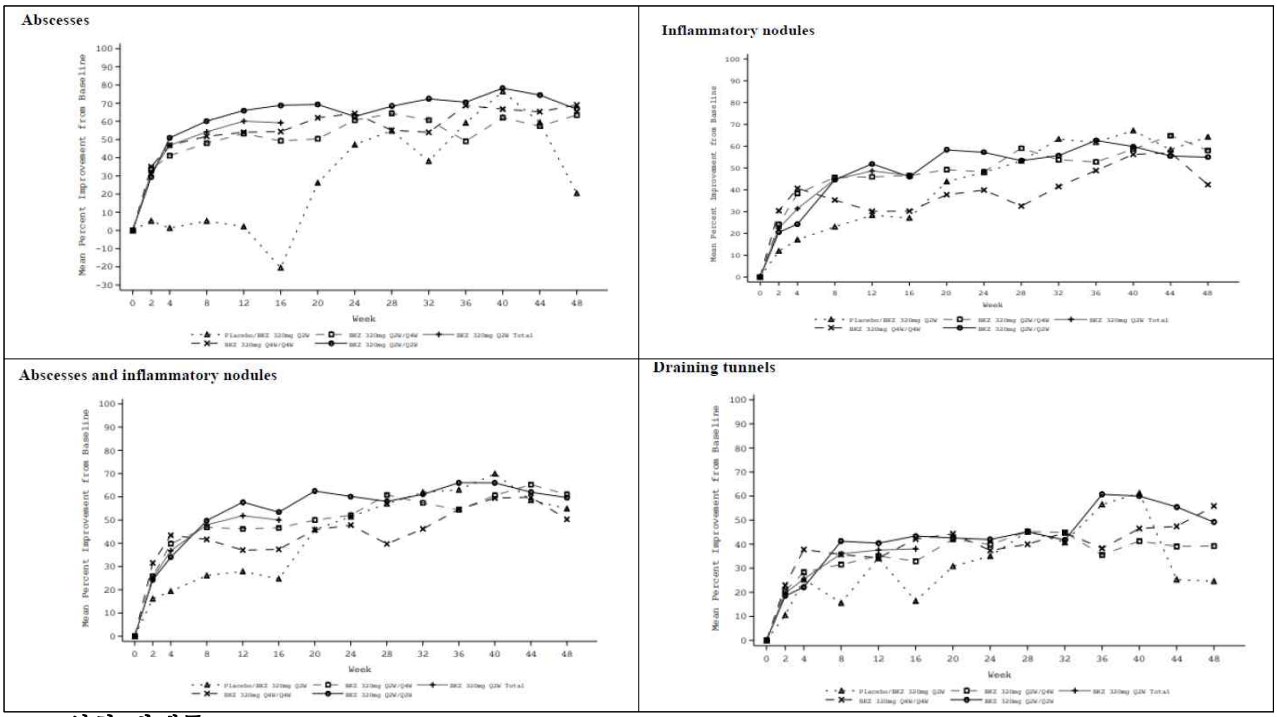
· 비메키주맙 투여군에서 위약군 대비 16주차 hs-CRP 수치 감소가 관찰되었으며 48주까지 지속적으로 감소되었고 위약/비메키주맙 320mg Q2W 투여군에서도 32주차부터 급격한 감소를 보였음. 16주차의 hs-CRP의 기하평균 비는 비메키주맙 320mg Q4W 투여군은 0.63, 비메키주맙 320mg Q2W 투여군은 0.59이며 위약군은 0.76이었다.

- 전신 항생제 구제요법

· 초기 치료 기간 동안 전신 항생제 구제 요법을 사용한 대상자 비율은 비메키주맙 비메키주맙 320mg Q4W 투여군 15.3%, 비메키주맙 320mg Q2W 투여군17.0%로 위약군 20.8%보다 낮았으며, 유지 기간 동안은 비메키주맙 320mg Q4W 투여군 39.2%, 비메키주맙 320mg Q2W/Q4W 투여군 34.1%, 비메키주맙 320mg Q2W 38.0%, 위약/비메키주맙 투여군 46.2%로 차이가 없었으며 항생제 사용 시작까지의 중앙값 시간은 통계적으로 유의미한 차이가 없었다.

- 병변 개수 변화

· 비메키주맙 그룹은 위약 그룹에 비해 농양, 염증성 결절, 농루관 등 병변 개수와 AN 개수 모두에서 2주차부터 베이스라인 대비 더 큰 감소를 보였으며 48주까지 지속되었다.



- 악화 발생률

· 초기 치료 기간 동안 악화 발생률은 비메키주맙 그룹(Q4W 36.4%, Q2W 28.5%)이 위약 그룹(47.8%)보다 낮았으며 비메키주맙 320mg Q2W 투여군에서 가장 낮았다.

· 초기 치료기간 동안 악화까지의 시간은 비메키주맙 320mg Q4W 군 130일이었고 위약군과 비메키주맙 320mg Q2W 투여군에서는 도달하지 않았다. 전체 기간 동안 비메키주맙 320mg Q4W/Q4W, Q2W/Q4W, Q2W/Q2W, 위약/비메키주맙 320mg Q2W 투여군에서 각각 208일, 259일, 306일, 129일로 비메키주맙 320mg Q2W/Q2W 투여군에서 가장 늦게 악화가되었다.

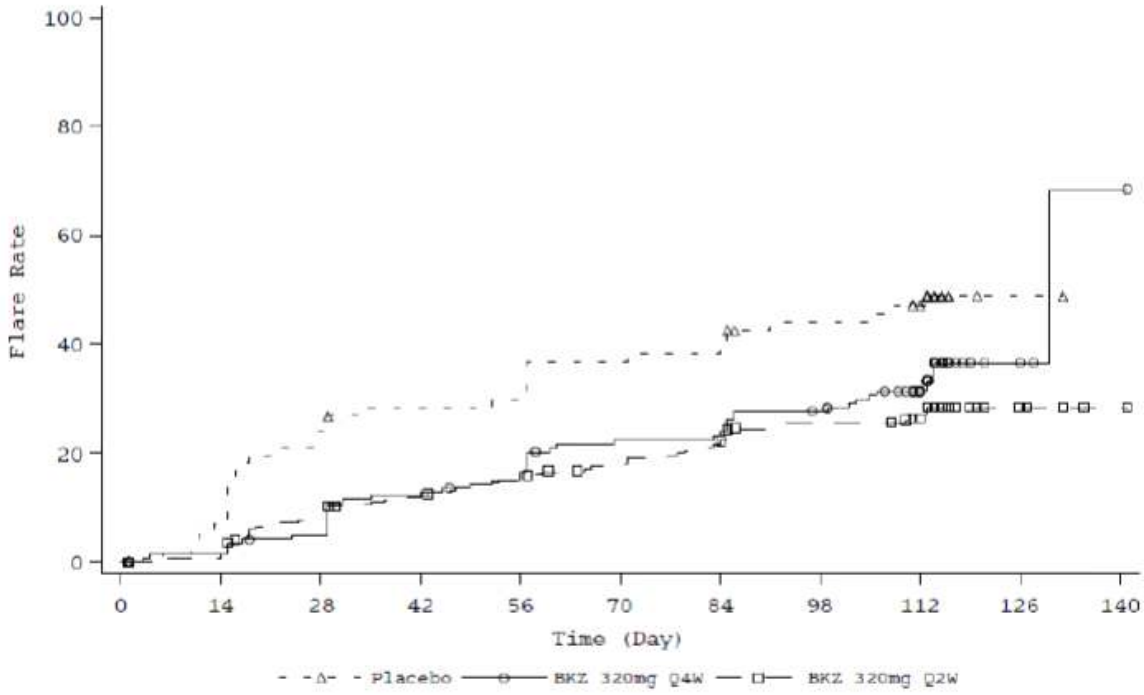
Flare Rates by Visit (MI using MCMC/Monotone Regression)
Analysis Set: Randomized Set

Visit	Placebo/ BKZ 320mg Q2W N=72	BKZ 320mg Q4W/Q4W N=144	BKZ 320mg Q2W/Q4W N=146	BKZ 320mg Q2W/Q2W N=143	BKZ 320mg Q2W Total N=289
Week 16					
Flare Rate % (95% CI)	35.6 (24.4, 46.9)	27.5 (20.0, 34.9)	26.2 (18.9, 33.4)	19.4 (12.7, 26.1)	23.0 (18.0, 28.0)
n/Nsub (%)	11/65 (16.9)	11/124 (8.9)	10/131 (7.6)	4/126 (3.2)	14/257 (5.4)
Any time during the Initial Treatment Period					
Flare Rate % (95% CI)	47.8 (36.1, 59.4)	36.4 (28.3, 44.5)	31.8 (24.1, 39.5)	24.9 (17.6, 32.2)	28.5 (23.2, 33.9)
n/Nsub (%)	25/71 (35.2)	25/140 (17.9)	20/144 (13.9)	14/140 (10.0)	34/284 (12.0)

Flare Rates by Visit (MI using MCMC/Monotone Regression)
Analysis Set: Randomized Set

Visit	Placebo/ BKZ 320mg Q2W N=72	BKZ 320mg Q4W/Q4W N=144	BKZ 320mg Q2W/Q4W N=146	BKZ 320mg Q2W/Q2W N=143	BKZ 320mg Q2W Total N=289
Any time during the Maintenance Treatment Period					
Flare Rate % (95% CI)	57.2 (45.5, 69.0)	59.5 (51.0, 67.9)	51.9 (43.5, 60.4)	50.2 (41.7, 58.6)	
n/Nsub (%)	5/65 (7.7)	17/123 (13.8)	17/126 (13.5)	13/128 (10.2)	
Any time during the Initial and Maintenance Treatment Period					
Flare Rate % (95% CI)	69.9 (59.0, 80.7)	64.2 (55.9, 72.5)	55.9 (47.6, 64.3)	53.1 (44.6, 61.6)	
n/Nsub (%)	25/71 (35.2)	32/140 (22.9)	27/144 (18.8)	22/140 (15.7)	

Figure 8-7: Time to flare by treatment group – ITP (RS)



- DLQI 총점 0 또는 1 달성률

· 16주차에 비메키주맙 320mg Q4W 투여군은 위약과 유사하였으나 320mg Q2W 투여군은 위약군보다 낮았으며 위약/비메키주맙 320mg Q2W 투여군은 20주차부터 다른 투여군와 유사한 반응을 보였다.

- HSSDD 통증 반응

· 2주차부터 위약군 대비 비메키주맙 투여군(Q4W 및 Q2W)에서 개선이 관찰되었으며 임상적으로 의미있는 변화(≥3점 감소)는 16주차까지 반응률이 지속적으로 증가되어 유지되었다.

- PROs

· 16주차에 위약군 대비 삶의 질, 통증, 증상, 치료 만족도에서 비메키주맙 투여군에서 더 나은 개선을 보였다.

④ 하위집단 분석

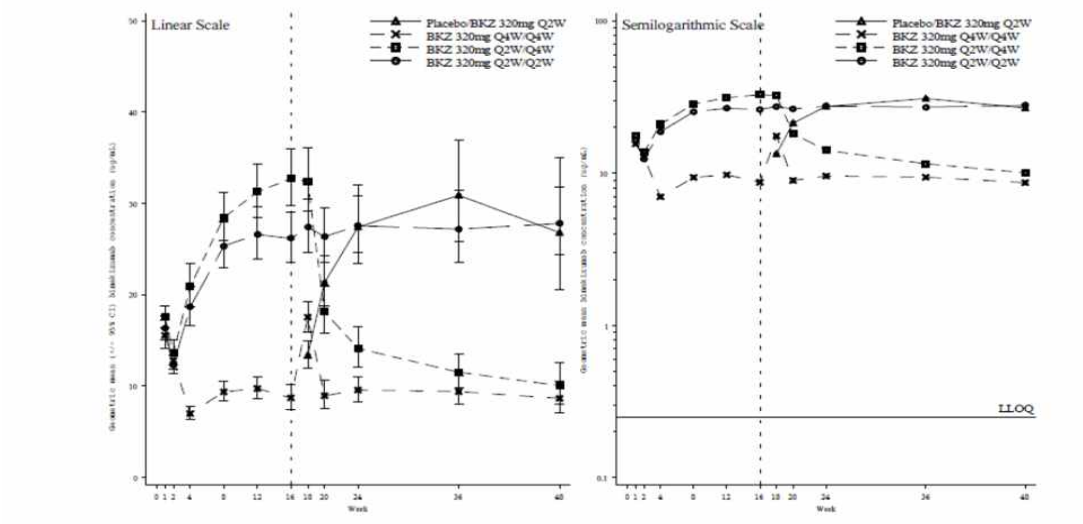
- 16주차의 HiSCR50 및 HiSCR75 반응률, DLQI 총점과 HSSDD 최악의 피부 통증 점수의 베이스라인 대비 변화량 및 HSSDD 피부 통증 반응의 경우, 연령(<40세), BMI, 기존에 생물학적 제제에의 노출 정도에 따른 반응률 차이가 보였으나 위약 대비 비메키주맙 투여군에서의 유효성을 보이는 경향성은 전체 집단과 동일하였다. 지역 별 하위군에서의 유효성의 경우 일부 위약군이 더 높은 유효성을 보이는 것으로 확인되었으나 제한된 표본 크기에 의한 것으로 해석에 주의가 필요하다.

- 약동학

• 비메키주맙 기하평균 최조 혈중 농도는 시간이 지남에 따라 증가했으며 8주차에 정상 상태에 도달했고 48주차까지 혈중 농도가 유지되었다. 비메키주맙 320mg Q4W 투여군은 16주차 및 48주차에 [redacted]μg/mL 및 [redacted]μg/mL로 비메키주맙 320mg Q2W 투여군 [redacted]μg/mL 및 [redacted]μg/mL에 비해 최저 혈중 농도가 더 낮았다. 위약/비메키주맙 320mg Q2W 투여군에서 24주차(전환 후 8주)에 [redacted]μg/mL로 비메키주맙 320mg Q2W투여군과 유사한 수준이었다.

※ [redacted] 민원인의 요청에 따라 해당 내용은 비공개 처리하였습니다.

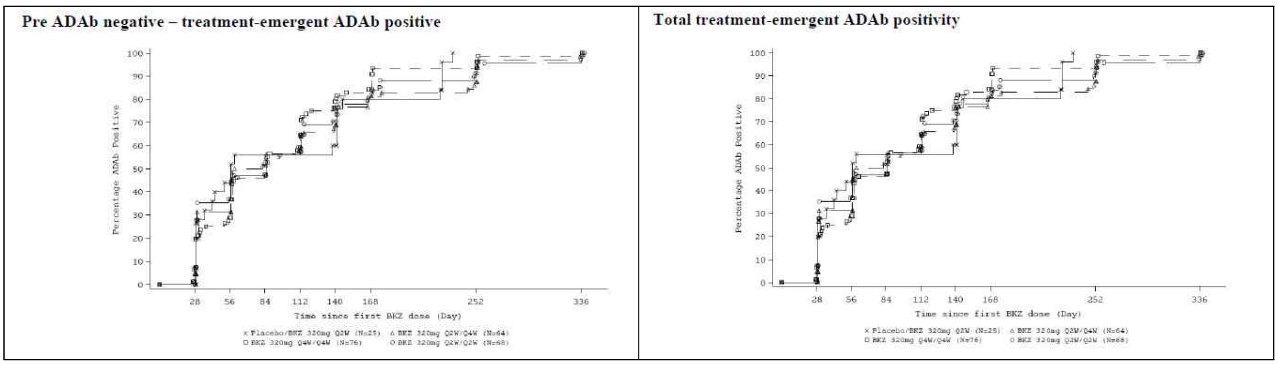
Figure 9-1: Geometric mean bimekizumab plasma concentrations over time (PK-PPS)



- 면역원성

• 베이스라인에서 ADAb 양성률은 0.7~4.3%로 낮았으며 16주차까지 1회 이상 ADAb 양성을 보인 대상자 비율은 비메키주맙 320mg Q4W/Q4W, Q2W/Q4W, Q2W/Q2W군에서 각 39.9%, 31.7%, 35.5%이었으며 48주까지는 43.1%~53.1%의 대상자가 1회 이상 ADAb 양성을 보였다.

• 대부분의 ADAb는 12주차까지 첫 양성 반응을 보였으며(54.4% ~ 56.6%), 24주차까지는 대다수(82.8% ~ 93.4%)에서 발생했습니다. 위약에서 전환한 그룹도 전환 후 4주 이내에36.0%가 첫 양성 반응을 보였다.



• 치료 전 ADAb 음성에서 치료 중 ADAb 양성으로 전환된 비율은 비메키주맙 320mg Q4W/Q4W, Q2W/Q4W, Q2W/Q2W, 위약/비메키주맙 320mg Q2W 투여군에서 각 53.1%, 44.1%, 48.2%, 38.5%였다.

Table 10-1: ADAb status overall and in each ADAb subcategory by treatment group (AMS)

Study period	ADAb category	PBO/ BKZ 320mg Q2W N=65 n (%)	BKZ 320mg Q4W/Q4W N=143 n (%)	BKZ 320mg Q2W/Q4W N=145 n (%)	BKZ 320mg Q2W/Q2W N=141 n (%)
Incidence by ADAb subcategory[d]					
1. Pre ADAb negative – treatment-emergent ADAb negative		29 (44.6)	41 (28.7)	55 (37.9)	48 (34.0)
2. Pre ADAb negative – treatment-emergent ADAb positive		25 (38.5)	76 (53.1)	64 (44.1)	68 (48.2)
3. Pre ADAb positive – treatment-emergent reduced ADAb		0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
4. Pre ADAb positive – treatment-emergent unaffected ADAb positive		3 (4.6)	0	4 (2.8)	3 (2.1)
5. Pre ADAb positive – treatment-emergent ADAb boosted positive		0	0	0	0
6. ADAb inconclusive		1 (1.5)	0	1 (0.7)	2 (1.4)
7. Total treatment-emergent ADAb positivity (combination of Categories 2 and 5)		25 (38.5)	76 (53.1)	64 (44.1)	68 (48.2)
8. Total prevalence of pre-ADAb positivity (combination of Categories 3, 4, 5, and 6)		4 (6.2)	1 (0.7)	5 (3.4)	6 (4.3)
9. Missing		7 (10.8)	25 (17.5)	21 (14.5)	19 (13.5)

- ADAb 양성 참가자는 ADAb 음성 참가자보다 비메키주맙 혈중 농도가 약간 더 낮은 경향을 보였다.
- HiSCR50 및 HiSCR75 반응률에서 ADAb 역가가 증가하더라도 16주차 또는 48주차의 반응률이 감소하는 경향은 보이지 않았으나, 비메키주맙 320mg Q2W/Q2W 투여군에서 48주차 HiSCR50 및 HiSCR75 반응률이 ADAb 양성군에선 33.1% 및 25.2%로 ADAb 음성군의 49.2% 및 38.4% 보다 낮게 나타났다.

- **안전성 결과**

- **안전성 분석 대상**: 안전성 분석군(SS)
  - 무작위 배정된 대상자 중 최소 1번 이상 투약받은 대상자(n=429)
- **약물의 노출도**
  - 초기 기간동안 모든 치료군에서 약물 노출 중앙값은 112.0일이었으며, 2:2:2:1 무작위배정 방식에 따라 비메키주맙 320mg Q2W군의 총 약물 노출 기간 및 위험기간이 가장 높았으며 위약군이 가장 낮았다.
  - 유지치료 기간 동안 모든 치료군에서의 약물 노출 중앙값은 223.0에서 224.0일로 유사하였다.

- **이상사례(AE)**: 중등도에서 중증 화농성 한선염이 있는 성인에서 비메키주맙 320mg 투여는 높은 내약성을 보였으며, 안전성 프로파일은 판상건선의 안전성 프로파일과 일치하였다. 임상시험 중단을 초래한 TEAE, 중증 TEAE, 중대한 TEAE의 발생률은 낮았으며 대부분의 TEAE는 경미하거나 중등도 정도였으며 비메키주맙 노출기간의 증가에 따른 TEAE 위험의 증가는 확인되지 않았다.

① 초기 치료기간(16주)

- 비메키주맙 320mg Q4W 투여군 및 320mg Q2W 투여군에서의 TEAE 발생률은 65.7% 및 67.1%로 위약군의 66.7%와 유사하였으며, 중대한 TEAE 발생률은 각 2.8%, 2.1%, 0%로 비메키주맙 투여군에서 위약군 대비 높았으나 발생률이 낮았다. 중증 TEAE 발생률도 비메키주맙 320mg Q4W 및 Q2W군에서 2.1%, 2.8%로 낮았으며 위약군에서는 보고되지 않았다. 연구중단으로 이어진 TEAE는 비메키주맙 320mg Q4W 투여군에서 4.2%, Q2W 투여군에서 3.5%, 위약군 1.4%로 낮았고 사망 사례는 발생하지 않았다. 약물 관련 TEAE는 비메키주맙 투여군에서 위약군 대비 높은 비율로 보고되었다.

Table 11-4: Incidence of TEAEs during the ITP – Overview (SS)

Category	PBO N=72 n (%) [#]	BKZ 320mg Q4W N=143 n (%) [#]	BKZ 320mg Q2W N=286 n (%) [#]	BKZ total N=429 n (%) [#]
Any TEAEs	48 (66.7) [135]	94 (65.7) [311]	192 (67.1) [607]	286 (66.7) [918]
Serious TEAEs	0	4 (2.8) [4]	6 (2.1) [6]	10 (2.3) [10]
Study participant discontinuations due to TEAEs	1 (1.4) [2]	6 (4.2) [7]	10 (3.5) [12]	16 (3.7) [19]
Drug-related TEAEs	12 (16.7) [18]	37 (25.9) [69]	84 (29.4) [165]	121 (28.2) [234]
Severe TEAEs	0	3 (2.1) [3]	8 (2.8) [11]	11 (2.6) [14]
All deaths (AEs leading to death)	0	0	0	0
Deaths (TEAEs leading to death)	0	0	0	0

- 가장 흔하게 보고된 TEAE는 비메키주맙 투여군에서는 설사와 두통의 발생 높았으며, 위약군에서는 피부통증이 가장 흔하게 보고되었다. 비메키주맙 투여군 간에는 유의한 차이가 없었다.

Table 11-6: Incidence of TEAEs reported by ≥5% of study participants, by PT, in any treatment group – ITP (SS)

MedDRA V19.0 SOC PT	PBO N=72 100 participant-years=0.22 n (%) [#] Incidence (95% CI)	BKZ 320mg Q4W N=143 100 participant-years=0.43 n (%) [#] Incidence (95% CI)	BKZ 320mg Q2W N=286 100 participant-years=0.87 n (%) [#] Incidence (95% CI)	BKZ total N=429 100 participant-years=1.30 n (%) [#] Incidence (95% CI)
Any TEAEs	48 (66.7) [135] 425.53 (313.8, 564.2)	94 (65.7) [311] 425.39 (343.8, 520.6)	192 (67.1) [607] 409.99 (354.0, 472.3)	286 (66.7) [918] 414.92 (368.2, 465.9)
Gastrointestinal disorders	9 (12.5) [13] 44.58 (20.4, 84.6)	25 (17.5) [46] 66.28 (42.9, 97.8)	49 (17.1) [73] 63.24 (46.8, 83.6)	74 (17.2) [119] 64.24 (50.4, 80.6)
Diarrhoea	1 (1.4) [1] 4.56 (0.1, 25.4)	12 (8.4) [14] 29.69 (15.3, 51.9)	18 (6.3) [21] 21.60 (12.8, 34.1)	30 (7.0) [35] 24.24 (16.4, 34.6)
Infections and infestations	18 (25.0) [26] 95.01 (56.3, 150.2)	52 (36.4) [75] 152.21 (113.7, 199.6)	98 (34.3) [154] 137.64 (111.7, 167.7)	150 (35.0) [229] 142.37 (120.5, 167.1)
Oral candidiasis	0	2 (1.4) [2] 4.63 (0.6, 16.7)	17 (5.9) [18] 20.15 (11.7, 32.3)	19 (4.4) [20] 14.90 (9.0, 23.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	12 (16.7) [15] 62.17 (32.1, 108.6)	6 (4.2) [8] 14.17 (5.2, 30.8)	23 (8.0) [26] 27.58 (17.5, 41.4)	29 (6.8) [34] 23.06 (15.4, 33.1)
Back pain	6 (8.3) [6] 29.45 (10.8, 64.1)	0	7 (2.4) [7] 8.08 (3.2, 16.6)	7 (1.6) [7] 5.39 (2.2, 11.1)
Nervous system disorders	4 (5.6) [4] 18.81 (5.1, 48.2)	15 (10.5) [21] 37.62 (21.1, 62.0)	32 (11.2) [40] 39.82 (27.2, 56.2)	47 (11.0) [61] 39.09 (28.7, 52.0)
Headache	3 (4.2) [3] 14.06 (2.9, 41.1)	8 (5.6) [14] 19.35 (8.4, 38.1)	22 (7.7) [27] 26.76 (16.8, 40.5)	30 (7.0) [41] 24.28 (16.4, 34.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	18 (25.0) [21] 97.49 (57.8, 154.1)	34 (23.8) [53] 92.16 (63.8, 128.8)	66 (23.1) [96] 87.50 (67.7, 111.3)	100 (23.3) [149] 89.03 (72.4, 108.3)
Hidradenitis	10 (13.9) [11] 48.26 (23.1, 88.7)	12 (8.4) [15] 29.18 (15.1, 51.0)	19 (6.6) [22] 22.70 (13.7, 35.5)	31 (7.2) [37] 24.84 (16.9, 35.3)

- 대부분의 TEAE는 경증 또는 중등증이었으며, 중증 TEAE는 비메키주맙 전체 투여군에서2.6%로 낮았으며 비메키주맙 투여 군간의 발생률 차이는 유의미하지 않았다.
- 약물 관련 TEAE 발생률은 비메키주맙 320mg Q4W 투여군 25.9%, Q2W 투여군 29.4%로 위약군 16.7%보다 높았으며 가장 흔하게 보고된 약물 관련 TEAE는 320mg Q4W 투여군에서는 설사(2.8%), 두통(2.8%), 비인두염(2.1%)였고 320mg Q2W 투여군에서는 구강 칸디다증(5.2%), 설사(2.1%), 두통(1.4%)였다.
- 시험중단으로 이어진 TEAE는 비메키주맙 320mg Q4W 투여군에서 자살 충동 1건, 약물 유도 간장애 1건 등 총 4.2%의 발생률을 보였고, Q2W 투여군에서 구강 칸디다증 2건을 포함하여 3.5%

의 발생률로 위약군 1.4% 대비 높았으나 전체 빈도는 낮았다.

② 유지치료기간

- TEAEs, 중대한 TEAEs, 중증 TEAEs 발생률, 시험 중단으로 이어진 TEAE가 Q2W/Q4W 투여군에서 다른 치료군 대비 가장 낮았으며 비메키주맙 320mg Q2W/Q2W 투여군에서 심부전으로 인한 사망 1건이 보고되었으나 약물과의 관련성은 배제되었다.

- 가장 흔하게 보고된 TEAE는 비메키주맙 320mg Q2W/Q4W투여군과 비메키주맙 320mg Q2W/Q2W 투여군간에 유사하였으나 비인두염과 지루성 피부염의 발생률은 비메키주맙 320mg Q2Q/Q4W 투여군에서 각각 7.8%, 5.4%로 Q2W/Q2W 투여군의 3.1% 및 0.8% 보다 높았다.
- 시험중단으로 이어진 이상사례 발생률은 비메키주맙 320mg Q2W/Q4W 투여군에서 1.6%로 Q2W/Q2W 투여군 4.7% 보다 조금 낮았다.

③ 전체기간

- 전체 기간 동안 TEAEs 발생률은 Q2W/Q2W 투여군이 더 높았고, 중대한 TEAEs 발생률은 비메키주맙 320mg Q2W/Q4W 투여군에서 5.5%로 가장 낮았다. 또한 시험 중단으로 이어진 이상사례 발생률은 위약/비메키주맙 320mg Q2W 투여군에서 13.8%로 가장 높았다. 사망 사례는 비메키주맙 320mg Q2W/Q2W 투여군에서 유지 치료기간 동안 발생한 심부전 1건이 있었다.

Table 11-5: Incidence of TEAEs during the Overall Period – Overview (AMS)

Category	PBO/ BKZ 320mg Q2W N=65 n (%) [#]	BKZ 320mg Q4W/Q4W N=143 n (%) [#]	BKZ 320mg Q2W/Q4W N=145 n (%) [#]	BKZ 320mg Q2W/Q2W N=141 n (%) [#]
Any TEAEs	60 (92.3) [352]	122 (85.3) [721]	124 (85.5) [715]	126 (89.4) [753]
Serious TEAEs	6 (9.2) [8]	13 (9.1) [19]	8 (5.5) [10]	13 (9.2) [18]
Study participant discontinuations due to TEAEs	9 (13.8) [11]	13 (9.1) [16]	10 (6.9) [13]	8 (5.7) [8]
Drug-related TEAEs	28 (43.1) [67]	65 (45.5) [157]	72 (49.7) [192]	66 (46.8) [178]
Severe TEAEs	7 (10.8) [8]	11 (7.7) [24]	7 (4.8) [14]	17 (12.1) [28]
All deaths (AEs leading to death)	0	0	0	1 (0.7) [1]
Deaths (TEAEs leading to death)	0	0	0	1 (0.7) [1]

AE=adverse event; AMS=Active Medication Set; BKZ=bimekizumab; ITP=Initial Treatment Period; PBO=placebo;

- 전체 기간동안 가장 흔하게 보고된 TEAE는 한선염 19.4%, 코로나바이러스 감염 14.4%, 설사 9.9% 였으며 치료군간에 유사하였다.

- 대부분의 이상사례는 경증 또는 중등증이었으며 중증 TEAE는 비메키주맙 320mg Q4W/Q4W 투여군 7.7%, Q2W/Q4W 투여군 4.7%, Q2W/Q2W 투여군 12.1%, 위약/비메키주맙 320mg Q2W 투여군 10.8%로 Q2W/Q2W 투여군에서 가장 높았다. 비메키주맙 투여군에서 가장 흔하게 보고된 중증 TEAE는 한선염, 자살충동, 정신과적 평가이상, 연조직염, 신결석이었다.
- 중대한 TEAE 발생률은 비메키주맙 전체군에서 8.1%로 낮았으며 비메키주맙 투여군간에는 Q2W/Q4W 투여군을 제외하고 유사하였다. 대부분의 중대한 TEAE는 약물과의 인과성이 없었으나 비메키주맙 320mg Q4W/Q4W 투여군의 자살 충동 1건과 비메키주맙 320mg Q2W/Q2W 투여군의 임신, 울혈성 심부전, 약물유발 간손상, 사타구니 감염 및 한선염의 중대한 TEAE는 시험 중단으로 이어졌다. 약물 관련 중대한 TEAEㄴ 발생률은 모든 군에서 낮고 유사하였다.
- 전체기간 동안 비메키주맙 전체군의 약물 관련 TEAE 발생률은 46.0%로 비메키주맙 투여군 간에 유사하였으며 가장 흔하게 보고된 약물관련 TEAE는 구강 칸디다증(7.9%), 설사(3.0%), 두통(2.6%)로 비메키주맙 320mg Q2W/Q2W 투여군에서 주사부위반응이 3.5% 빈도로 보고된 것을 제

외하고 군간 유사하였다.

- 전체 기간동안 비메키주맙 320mg Q2W/Q2W 투여군의 1명이 심부전으로 유지치료 기간에 사망하였으나 해당 대상자는 기저질환이 있었던 환자로 시험약과의 인과성은 배제되었다.

• **특별관심 이상사례(AESIs)**: 전체 연구기간 중 Hy' s Law에 해당하는 대상자는 없었다.

• **기타 관심이 있는 안전성 사례**

- 사전 지정된 안전성 사례는 감염(심각한 감염, 기회감염, 진균 감염 및 결핵 감염), 호중구 감소증, 과민반응(아나필락시스 포함), 자살 생각 및 행동(SIB), 주요 심혈관 질환(MACE), DILI(간 관련 이상반응 및 약물 유발 간 손상), 악성 종양, 염증성 장질환(IBD)이다.
- 초기치료기간 동안 위약군 대비 비메키주맙 투여군에서 진균감염 발생률이 현저히 높았으나 전체 기간에서의 진균감염 발생률은 치료군간에 유사하였다. 전체 기간에서 주사부위반응의 기타 관심이 있는 안전성 사례는 비메키주맙 320mg Q2W/Q2W 투여군에서 현저히 높았다.
- 초기 치료 기간 동안 활동성 결핵은 보고되지 않았다. 전체 기간 동안 총 8건의 결핵 관련 검사 결과 양성 사례가 있었으나, 활동성 결핵으로 발전한 경우는 없었다
- 전체기간 동안 위약/비메키주맙 320mg Q2W 투여군에서 유방암 1건이 보고되었으나 시험약과의 인과성은 확인되지 않았다. 초기 치료기간 동안 MACE로 확정된 이상사례는 없었으며 전체기간 동안 확장된 MACE로 확정된 이상사례는 비메키주맙 320mg Q2W/Q4W 투여군에서 급성 관상동맥 증후군, 320mg Q2W/Q2W 투여군의 1명의 대상자는 초기치료기간에 심부전 및 급성 심부전 2건의 TEAE를 경험하고 유지치료기간에 울혈성 심부전으로 인한 사망으로 이어졌다. 또한 Q2W/Q2W 투여군의 1명의 대상자는 뇌경색 TEAE를 경험하였으나 모든 확장된 MACE는 시험약과의 인과성이 없다고 판단되었다.
- 전체 기간 동안 중성구감소증 이상사례는 매우 드물게 보고되었으며, 모두 일시적이었고 심각한 감염으로 이어지지 않았다.
- 전체 기간동안 SIB로 판정된 TEAE의 발생률은 비메키주맙 320mg Q4W/Q4W 투여군 2.1%, Q2W/Q2W 투여군 0.7%로 낮았으며 PHQ-9(우울증 평가)에서 비메키주맙 투여군에서 우울증의 발생이나 악화에 대한 증거는 확인되지 않았다.
- 전체 기간동안 아나필락시스 반응은 보고되지 않았으며 과민반응은 비메키주맙 전체군의 21.3%에서 보고되었으며 가장 흔하게 보고된 TEAE는 피부염 및 습진 HLT로 12.6%에서 보고되었다. 연구기간동안 심각하거나 중증의 과민반응은 보고되지 않았으며 위약/비메키주맙 320mg Q2W 투여군의 전신 발진 TEAE 1건을 제외하고는 시험중단으로 이저지지 않았다.
- 전체기간 동안 주사부위반응은 비메키주맙 320mg Q2W/Q2W 투여군에서 11.3%로 가장 높게 보고되었으며 모두 심각하지 않았으며 시험약과의 인과성이 확인된 주사부위 홍반 1건의 TEAE만 시험 중단으로 이어지고 모두 시험 중단으로 이어지지 않았다.
- 전체 기간 동안 간장애는 5.1%의 비메키주맙 전체군에서 보고되었으나 대부분 경증 또는 중등증으로 심각하지 않았으며 시험 중단으로 이어지지 않았고 Hy's Law에 해당하는 대상자는 없었다. 비메키주맙 320mg Q2W/Q2W 투여군 1명에서 보고된 약물 유발 간장애는 시험약과의 인과성이 확인되어 시험 중단으로 이어졌으며, 1명은 중대하지 않으나 심각한 TEAE로 AST의 증가를 보인 대상자 시험약을 투여에 영향을 주었으나 시험 중단으로 이어지지는 않았다.

• **임신 및 수유 중 사용**: 4명의 비메키주맙 투여 대상자에서 총 5건의 임상사례가 보고되었다. 비메키주맙 320mg Q2W 투여군에서 보고된 2건의 임신 사례는 시험약 중단으로 이어졌으며, 비메키주맙 320mg Q4W 투여군에서 보고된 1건의 유산 유발 TEAE가 보고되었으나 경증으로 시험약과의 인과성이 없다고 판단하고 시험 중단으로 이어지지 않았다. 비메키주맙 320mg

Q2W/Q4W 투여군의 1명의 대상자에서 2건의 임신 사례가 보고되었는데, 자연 유산 1건과 출산 1건이 보고되었으며 시험약 중단으로 이어졌다.

• **임상검사 평가**

- 전체 연구기간 동안 연구 기간 동안 활력징후, ECG, 신체검사 결과에서 임상적으로 의미 있는 변화는 관찰되지 않았다

• **면역원성과 TEAE 발생률**

① ADAb 상태와 TEAE 발생률 관계

- ADAb 음성 대상자군에서의 TEAE 발생률은 87.9%(286.75/100인-년)로 ADAb 양성 대상자군에서의 77.1%(371.19/100인-년)보다 노출-보정 발생률이 낮았다. 주사부위 반응의 HLT의 TEAE 발생률은 ADAb 양성 여부에 따른 유의미한 차이가 없었으며 아나필락시스 반응이나 심각한 과민반응을 보고한 대상자는 없었다.

- 임상시험 결론

- 중등도에서 중증의 화농성 한선염 성인 환자에서 비메키주맙 320mg Q2W 투여는 16주차의 1차 평가변수인 위약 대비 HiSCR50 반응률에서 통계적으로 유의미한 개선을 보였다.
- 비메키주맙 320mg Q2W 투여는 HiSCR75 반응률, HSDD 피부통증 점수 및 삶의 질 점수에서 위약 대비 통계적으로 유의한 개선을 보였다.
- Bimekizumab 320mg Q4W 투여군은 16주 차에 1차 유효성 평가변수에서 위약 대비 통계적 유의성을 달성하지 못하였으며 통계적 검정 절차에 따라 1차 및 모든 2차 평가변수에서 유의성을 달성하지 못하였다.
- 16주차에 위약에서 비메키주맙 320mg Q2W 투여군으로 전환한 대상자(위약/비메키주맙 320mg Q2W)에서 초기 투여군과 유사한 개선을 보였으며 48주까지 개선이 증가하는 경향을 보였다.
- 비메키주맙 320mg Q4W 또는 Q2W 투여는 전반적으로 내약성이 좋았으며 중증 TEAE, 시험 중단으로 이어진 TEAE, 중대한 TEAE의 발생률이 낮았으며 안전성 프로파일은 기허가 적응증에서 보고된 안전성 프로파일과 일치하였다. 비메키주맙 320mg Q2W/Q2W 투여군에서 주사부위 반응 발생률이 높았으며 위약군 대비 비메키주맙 투여군에서 진균 감염 발생률이 높았으나 대부분 경증 또는 중등도이고 비전신성이었다. 과민반응은 비메키주맙 투여군에서 위약군 대비 높은 발생률을 보였으나 대부분 경증 또는 중등증이었으며 시험 중단으로 이어지지 않았다.
- 비메키주맙의 혈장 농도는 선형 PK와 일치했으며 비메키주맙의 정상상태 혈장 농도는 8주차에 달성되었다. 위약/비메키주맙 320mg Q2W 투여군에서의 24주차 혈장 내 비메키주맙 농도는 비메키주맙 Q2W 투여군과 유사하였다.
- ADAb 양성 대상자에서 ADAb 음성 대상자 대비 비메키주맙 혈중 농도가 더 낮았으나 ADA 및 중화항체 양성여부가 유효성 및 안전성에 미치는 영향은 확인되지 않았다.

(HS0004) 중등도에서 중증의 화농성 한선염 환자에서 비메키주맙의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 제3상, 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 임상시험

- 시험목적

- (1차) 16주 동안 SC로 투여되는 비메키주맙의 유효성 평가
- (2차) 비메키주맙의 질병 활동성 지표에 미치는 유효성 및 안전성 평가
- (기타) 비메키주맙의 유효성 평가(다양한 시점 및 PRO) 및 비메키주맙의 면역원성 평가, PK, 안전성 평가

• 대상질환 및 시험대상자 수

- 최소 2개 이상의 해부학적 부위에 화농성 한선염 병변이 있고 그 중 최소 1개 부위가 Hurley 2기 또는 3기이며 화농성 한선염을 진단받은지 최소 6개월 이상인 18세 이상 성인
- 주요 선정기준
  • 스크리닝 및 베이스라인 시 염증성 병변(농양 + 염증성 결절)이 총 5개 이상인 경우
  • 과거에 전신 항생제 치료에 부적절한 반응을 보인 경우
  • 임신 중이거나 수유 중이 아닌 여성, 서면 동의에 동의한 경우
- 주요 제외 기준
  • 베이스라인 시 누관(터널) 개수가 20개 초과하는 경우
  • 다른 활동성 피부 질환이나 HS 평가를 방해할 수 있는 의학적 상태인 경우
  • 활동성 염증성 장 질환(IBD) 또는 특정 자가면역 질환(예: 사르코이드증, 루푸스)인 경우, 단 크론병 또는 궤양성 대장염의 경우 스크리닝 또는 베이스라인에서 활성 증상이 없는 경우 참여할 수 있음
  • 장기 이식 후 면역 억제 요법을 받고 있거나 비장 절제술을 받은 1차 면역 억제 상태인 경우
  • 최근 감염 이력(베이스라인 방문 14일 전까지 전신치료를 요하는 감염, 베이스라인 방문 2개월 이내 입원이 필요하거나 정맥 항감염제를 요구하는 심각한 감염, 연구자 판단에 따라 고려된 기회감염, 반복 감염, 또는 만성 감염 병력이 있는 경우)
  • 결핵(TB) 감염 이력, 활동성 B형/C형 간염, HIV 감염이 있는 경우
  • 최근 5년 내 악성 종양 이력(특정 피부암 제외)이 있는 경우
  • 최근 6개월 내 심근경색 또는 뇌졸중 이력이 있는 경우
  • 자살 사고 또는 자살 시도 이력이 있거나 중등도-중증 주요 우울증(PHQ-9 점수 15점 이상)인 경우
  • 선행 IL-17 생물학적 제제 치료 이력(적절한 휴약 기간 없이)이 있는 경우
  • HS 치료를 위한 전신적 비생물학적/생물학적 제제 사용한 경우
  • HS 관련 또는 비HS 관련 통증에 대해 비-오피오이드 진통제를 병용하는 경우, 베이스라인 방문 전 14일 동안 안정적인 용량을 유지해야하며 용량 감소가 필요하지 않는 한 16주까지 해당 용량을 안정적으로 사용하는 경우
  • 비메키주맙의 부형제에 대해 알려진 과민반응이 있는 경우
  • 베이스라인 시점 이전 8주 이내에 생백신(약독화 포함) 접종한 경우
  • 시험약 투여 전 1년 이내 칼메트-게랭 간균 백신 접종을 받은 경우
- 시험대상자 수
  • 계획 : 490명
  • 무작위배정 : 509명(비메키주맙 320mg Q4W 144명, 320mg Q2W 291명, 위약 74명)

※ 대상자 수 산출 근거

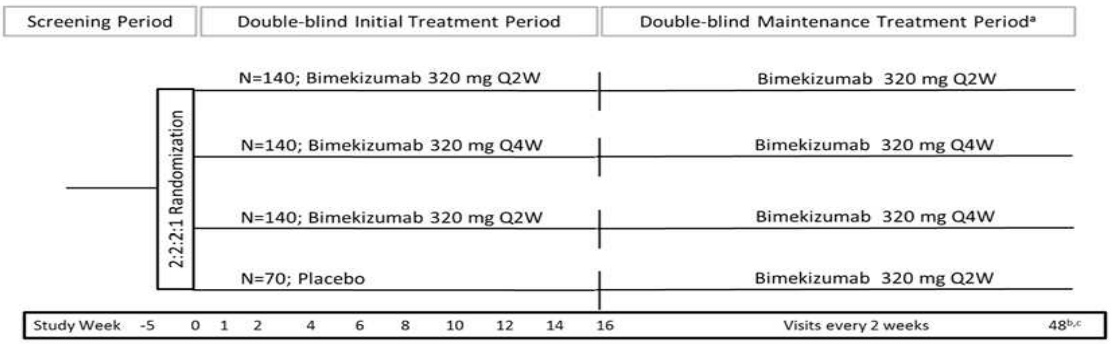
0.025 유의수준에서 1차 평가변수인 HiSCR50 평가변수에서 위약군 대비 비메키주맙 투여군의 유의미한 효과를 검출할 검정력은 90% 이상이며, 16주차에 최악의 피부 통증 점수(CFB)의 베이스라인 대비 변화량에서 위약대비 비메키주맙 320mg Q4W군의 유의미한 효과크기(1.5 이상)를 검출하는데 73% 검정력을 제공하도록 산출되었다. 비메키주맙 Q2W 투여군과의 비교에서 1차 및 모든 평가변수에서 0.89 이상의 높은 검정력을 보이는 대상자 수이다. 최악의 피부 통증 점수 평가변수에 대한 검정력은 비메키주맙 Q4W 투여군에서 73%의 검정력으로 상대적으로 낮으나 Q2W 투여군의 높은 검정력으로 인해 Q2W를 먼저 검정하고 Q4W를 검정할 경우 a 값 조정 전략에 의해 Q4W 비교가 유의수준 0.05에서 검정될 가능성이 높으며 이런 경우 81%의 검정력을 가진다. 최악의 피부 통증 반응 평가변수에 대한 검정력은 비메키주맙 Q4W 투여군에서 53%의 검정력으로 상대적으로 낮으나 Q2W 투여군의 높은 검정력으로 인해 Q2W를 먼저 검정하고 Q4W를 검정할 경우 a 값 조정 전략에 의해 Q4W

비교가 유의수준 0.05에서 검정될 가능성이 높으며 이런 경우 65%의 검정력을 가진다.

• 시험내용 (투여군, 투여방법(투여경로), 투여기간, 기타)

- 각 시험의 대상자는 지 Hurley 병기 및 항생제 사용여부를 층화요인으로 하여 2:2:21 비율로 무작위 배정되어 비메키주맙 320mg Q2W(48주까지), 320mg Q4W(48주까지), 320mg Q2W 16주이후 Q4W 투여, 또는 위약 16주 투여 후 비메키주맙 320mg Q2W를 투여받는다.

Figure 3-1: Study schematic for HS0004



- 시험 기간
  • 스크리닝 기간: 14일-35일
  • 치료기간: 48주(초기 치료기간 16주, 유지 치료기간 32주)
    - 대상자들은 Hurley 병기 및 항생제 사용여부에 따라 2:2:2:1의 비율로 무작위 배정되었다. ① 비메키주맙 320mg Q2W, ② 비메키주맙 320mg Q4W, ③ 비메키주맙 320 Q2W/Q4W, ④ 위약/비메키주맙 320mg Q2W
  • SFU 기간: 최종 연구약물 투여 후 20주

※ 투여 용량 선정 근거

① 기허가 적응증 대비 낮은 노출량

- 기허가 적응증인 판상건선과 다른 신청 적응증(건선성 관절염 및 축성 척추관절염)의 통합 PK 분석에 비해 화농성 한선염 집단 PK 모델링은 90kg 대상자에 대한 CL/F는 31%, V/는 18% 더 높았고 t1/2는 20일로 더 짧았다. 화농성 한선염 환자에서 320mg Q4W 용량에서 중앙값 항정상태 농도는 다른 적응증 대비 약 40% 더 낮았다.

② 노출-유효성 결과에 따른 용량 최적화 필요

- HS0003 및 HS0004 임상시험에서 비메키주맙 320mg Q2W 용량은 16주 시점에 일차 평가변수인 HiSCR50 반응률에서 각각 47.8% 및 52.0%로 위약군(각각 28.7% 및 32.2%) 대비 통계적 및 임상적으로 유의하게 높았다(교차비 2.234(p=0.006) 및 2.287(p=0.003)). HS0003 시험에서 320mg Q4W 용량은 45.3%로 위약군 대비 교차비가 2.000(p=0.030)으로 통계적으로 유의하지 않았으며, HS0004 시험에서는 320mg Q4W에서 HiSCR50 반응률은 53.8%로 위약 대비 교차비가 2.422(p=0.004)였다.
- HS0003 및 HS0004는 HS0004에서 두 용량 모두에 대해 그리고 HS0003에서 비메키주맙 320mg Q2W 용량에 대해 제16주 시점에 더 엄격한 HiSCR75 반응을 포함하는 순차적 이차 유효성 평가변수에 대한 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있는 변화를 달성했다
- 제16주 시점의 2차 평가변수인 베이스라인 대비 더 높은 수준의 염증성 결절 수, 가장 심한 피부 통증의 베이스라인 대비 변화, HSSDD 피부통증 점수 등에서 320mg Q4W 군 대비 320mg Q2W 군에서 더 일관되게 높은 반응을 보였다.

- 시험약물 및 투여 방법

• 시험약물: 비메키주맙 320mg
- 피하투여를 위한 1mL PFS(공칭 제형 160mg/mL)

※ 연구계획 변경 사항
• HS0004 임상연구의 프로토콜은 4번의 global 개정을 거쳤다
- HS0004 연구기간: 73주(2020.02.19.(첫 연구대상자 등록) ~ 2023.02.19.(마지막 대상자 완료일))
- 개정 1(2019.12.06.): 탐색적 바이오마커 목표에 대한 설명이 명확해지고 회사명이 업데이트
- 개정 2(2019.12.16.): 염증성 장 질환(IBD) 환자의 연구 중단/철회 기준이 업데이트
- 개정 3(2021.02.09): 보조 유효성 평가변수의 분석 순서가 변경되었고, 코로나19(COVID-19) 관련 개정 사항이 추가
- 개정 4(2022.05.06.): 환자가 보고한 피부 통증 점수를 기반으로 한 통증 반응을 보조 유효성 평가변수로 추가
※ 임상 연구 중간 및 최종 분석 계획
• 중간 분석: 연구 대상자의 66%가 16주차 일차 평가변수 평가가 완료한 경우 및 마지막 연구 대상자가 48주차 방문을 완료하거나 48주차에 도달하기 전에 조기에 중단한 후 해당 중간 CSR을 작성할 수 있다.

• 평가변수
- 1차 유효성 평가변수
• 제16주 HiSCR50 반응
- 2차 유효성 평가변수
• 16주 HiSCR75
• 16주까지 악화비율
• 16주차 DLQI 총점의 베이스라인 대비 변화량
• 16주차 피부통증 점수의 베이스라인 대비 변화량
• 베이스라인에서 최악의 피부 통증 점수가 ≥3점인 대상자에서 16주차 피부통증 반응
- 기타 유효성 평가변수
• HiSCR25/90/100
• IHS4
• hs-CRP 베이스라인 대비 변화량
• 병변 개수 변화
• 16주차 및 48주차 악화 발생률
• PROs(DLQI, HiSQoL, HSSDD, HSSQ, PGI-S/C, WPAI-SHP, EQ-5D, TSQM)

※ 참고- 평가변수의 임상적 의미

평가변수		정의 및 기준	평가변수의 중요성
1차	HiSCR50	베이스라인 대비 총 농양 및 염증성 결절(AN) 수 50% 이상 감소, 농양 또는 누관 수 증가 없음	HS 치료 효능 평가를 위한 유효성이 검증된 핵심 임상 지표
2차	HiSCR75	베이스라인 대비 총 AN 수 75% 이상 감소, 농양 또는 누관 수 증가 없음	HiSCR50 보다 높은 수준의 임상 반응을 평가하는 지표
	악화	베이스라인 대비 염증성 결절(AN) 수가 ≥2 만큼 절대적으로 증가하고 AN 수가 ≥25% 증가	치료 중 질병의 악화(재발)를 평가
	DLQI 총점	피부과 삶의 질 지수(DLQI) 총점의 베이스라인 대비 절대 변화량	환자의 삶의 질에 대한 영향을 평가. 점수가 낮을수록 삶의 질이 개선됨.
	피부 통증	HSSDD(Hidradenitis Suppurativa Symptom	환자의 통증 증상 개선 정

	점수	Daily Diary)의 '최악의 피부 통증' 항목 (11점 척도)의 베이스라인 대비 절대 변화량	도를 직접적으로 평가
	피부 통증 반응	베이스라인 점수가 3점인 참가자 중, HSSDD 주간 최악의 피부 통증 점수가 베이스라인 대비 최소 3점 이상 감소한 경우	임상적으로 의미 있는 변화를 기준으로 통증 반응을 평가
기타	HiSCR25, HiSCR90, HiSCR100	베이스라인 대비 총 AN 수 25%, 90%, 100% 감소, 농양 또는 누관 수 증가 없음	HiSCR50 외의 다양한 임상 반응 수준을 평가
	IHS4	(결절 수 X 1) + (농양 수 X 2) + (누관 수 X 4)	HS의 중증도를 동적으로 평가하는 도구. 점수 3 이하: 경증, 4-10: 중등증, 11 이상: 중증
	hs-CRP	hs-CRP(고민감도 C-반응성 단백질) 수치의 베이스라인 대비 절대 및 백분율 변화	전신 염증 지표를 측정
	병변 개수 변화	농양, 염증성 결절, AN, 누관의 베이스라인 대비 절대 및 백분율 변화	개별 병변의 변화를 상세하게 평가
	PROs	DLQI, HiSQOL, HSSDD, HSSQ, PGI-S/C, WPAI-SHP, EQ-5D, TSQM	환자가 직접 보고하는 삶의 질, 통증, 증상, 치료 만족도 등 다양한 지표를 평가

- 유효성 분석 대상자군 : 무작위배정(RS) 분석군 및 FAS군
  - RS: 무작위배정된 모든 대상자로 1차 유효성 평가의 주요 분석 대상군
  - FAS: 무작위배정되어 최소 1회 이상 시험약을 투여받고 농양, 염증성 결절 및 배액 터널 수에 대한 유효한 기준 측정과 베이스라인 이후 측정을 실시한 모든 대상자
  - 일차 평가변수에 대한 지지적 분석(민감도분석 포함)은 FAS 및 PPS 군에서 수행되었다.
- 통계분석
  - 유효성 평가
    - 1차 및 2차 평가변수 분석에서는 무작위배정 시 사용된 층화요인(Hurley 단계, 항생제 사용여부)에 맞게 조정되었으며 연속형 2차 평가변수는 베이스라인 값도 공변량으로 포함하여 조정하였다. 피부 통증 관련 평가변수의 경우 진통제 사용여부를 공변량으로 조정하였다.
    - 유효성 평가변수의 분석은 무작위배정된 모든 대상자에서 수행되었으며, 통계검정은 전체 1종 오류율을 0.05로 유지하기 위해 폐쇄형 검정 절차를 적용하였다. 먼저 비메키주맙 320mg Q2W 및 320mg Q4W 용량군 각각을 위약과 비교하며 각 비교에 0.025의 유의수준을 할당하였다. 각 용량군 내에서는 1차 평가변수부터 2차 평가변수들을 순차적으로 검정하였으며 유의성이 이전 평가변수의 귀무가설이 기각되었을 때(p-값<0.025) 다음 평가변수에 대한 통계 검정이 수행되었으며 특정 용량에 대해 0.025에서 유의한 경우 다른 용량에 대해 유의수준 0.05를 사용하여 순차적 검정을 수행하였다.

    - 하위군 분석을 주로 기술통계를 사용하였으며 HiSCR50, HiSCR75, 피부 통증반응 등에 대한 차이와 신뢰 구간(CI)을 제시했다

  *결측치 처리 방법
  - 결측치 발생 시점과 이후 모든 시점의 일차 평가변수는 복합 추정량에 따른 반응 기준을 충족하지 못했으므로 '무반응'으로 설정되며, 평가변수에 대한 나머지 모든 결측 데이터는 MI-MCMC/단조 회귀분석을 사용하여 대입된다. NRI, MI/MCMC/참조기반 방법, 전환점 분석, 관

찰 사례 방법을 사용하여 민감도 분석을 수행하여 결측치 처리 방법의 영향을 평가한다.

- 2차 평가변수 중 이진 평가변수는 MI-MCMC/단조회귀 분석 방법(병발 사건이 특정 방문 시 또는 그 이전에 발생한 경우, 해당 방문의 결과는 결측치로 처리)을 사용하여 결측치를 대입하며 NRI와 OC 방법으로 민감도 분석을 수행한다. 만약 대체 모델이 수렴하지 못하는 경우, LOCF를 사용하여 결측치를 처리하며 민감도 분석으로 OC 방법을 사용한다.
- 기타 이진 평가변수의 경우 MI-MCMC/단조회귀 분석 방법으로 결측치를 대입하며 HiSCR50, HiSCR75, HiSCR90, HiSCR100에 대한 민감도 분석으로 NRI 및 OC 방법을 수행한다. 다른 연속형 평가변수의 경우 MI-MCMC/단조회귀 분석 방법으로 결측치를 처리한다.

● **결과**

- **연구참여 대상자**: 총 726명의 대상자가 스크리닝을 받았으나 217명이 스크리닝 탈락하여 509명이 무작위배정에 참여하였다. 스크리닝 실패의 가장 흔한 이유는 기준 충족 실패였다.
  - 무작위 배정된 대상자 중 99.4%인 506명이 초기치료기간을 시작하였으며 초기치료 기간을 비메키주맙 Q4W 그룹이 92.4%, Q2W 그룹이 90.0%, 위약군의 93.2%가 완료하였으며 중도 탈락의 가장 흔한 원인은 자진 철회(4.3%)와 이상사례로 인한 시험중단(2.2%)였다.
  - 초기치료기간을 완료한 464명 중 463명이 유지치료를 시작하였으며 유지 치료기간 동안의 중도 탈락률은 16.4%로 위약/비메키주맙 Q2W 그룹이 11.6%로 가장 낮았고, 비메키주맙 Q4W/Q4W 그룹이 18.0%로 가장 높았으며 가장 흔한 중도 탈락 원인은 자진 철회(7.8%)와 이상사례에 의한 시험중단(3.7%)였다.
  - 전체 연구기간 중 총 509명의 대상자 중 76.0%가 연구를 완료하였고 전체 기간 동안의 중도 탈락률은 위약/비메키주맙 Q2W 그룹이 17.6%로 가장 낮았고, 비메키주맙 Q2W/Q4W 그룹이 26.7%로 가장 높았다.

Table 7-1: Disposition and discontinuation reasons – ITP (RS)

	PBO N=74 n (%)	BKZ 320mg Q4W N=144 n (%)	BKZ 320mg Q2W N=291 n (%)	BKZ Total N=435 n (%)	All Study Participants N=509 n (%)
Started ITP	74 (100)	142 (98.6)	290 (99.7)	432 (99.3)	506 (99.4)
Completed ITP	69 (93.2)	133 (92.4)	262 (90.0)	395 (90.8)	464 (91.2)
Discontinued study during ITP	5 (6.8)	9 (6.3)	28 (9.6)	37 (8.5)	42 (8.3)
Primary reason for study discontinuation					
AE	1 (1.4)	1 (0.7)	9 (3.1)	10 (2.3)	11 (2.2)
Lack of efficacy	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)
Protocol violation	1 (1.4)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.4)
Lost to follow up	1 (1.4)	0	3 (1.0)	3 (0.7)	4 (0.8)
Consent withdrawn by study participant (not due to AE)	2 (2.7)	8 (5.6)	12 (4.1)	20 (4.6)	22 (4.3)
Other	0	0	2 (0.7)	2 (0.5)	2 (0.4)
Completed ITP but did not enter MTP	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)
Primary reason for study discontinuation					
Consent withdrawn by study participant (not due to AE)	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)

Table 7-2: Disposition and discontinuation reasons – MTP (MS)

	PBO/BKZ 320mg Q2W N=69 n (%)	BKZ 320mg Q4W/Q4W N=133 n (%)	BKZ 320mg Q2W/Q4W N=130 n (%)	BKZ 320mg Q2W/Q2W N=131 n (%)	All Study Participants N=463 n (%)
Started MTP	69 (100)	133 (100)	130 (100)	131 (100)	463 (100)
Completed MTP	61 (88.4)	109 (82.0)	107 (82.3)	110 (84.0)	387 (83.6)
Discontinued study during MTP	8 (11.6)	24 (18.0)	23 (17.7)	21 (16.0)	76 (16.4)
Primary reason for study discontinuation					
AE	0	7 (5.3)	6 (4.6)	4 (3.1)	17 (3.7)
Lack of efficacy	0	4 (3.0)	2 (1.5)	2 (1.5)	8 (1.7)
Protocol violation	0	0	2 (1.5)	1 (0.8)	3 (0.6)
Lost to follow up	2 (2.9)	3 (2.3)	1 (0.8)	2 (1.5)	8 (1.7)
Consent withdrawn by study participant (not due to AE)	6 (8.7)	9 (6.8)	10 (7.7)	11 (8.4)	36 (7.8)
Other	0	1 (0.8)	2 (1.5)	1 (0.8)	4 (0.9)

Table 7-3: Disposition and discontinuation reasons – Overall Period (RS)

	PBO/BKZ 320mg Q2W N=74 n (%)	BKZ 320mg Q4W/Q4W N=144 n (%)	BKZ 320mg Q2W/Q4W N=146 n (%)	BKZ 320mg Q2W/Q2W N=145 n (%)	All Study Participants N=509 n (%)
Started ITP	74 (100)	142 (98.6)	146 (100)	144 (99.3)	506 (99.4)
Completed ITP	69 (93.2)	133 (92.4)	130 (89.0)	132 (91.0)	464 (91.2)
Discontinued study during ITP	5 (6.8)	9 (6.3)	16 (11.0)	12 (8.3)	42 (8.3)
Primary reason for study discontinuation					
AE	1 (1.4)	1 (0.7)	4 (2.7)	5 (3.4)	11 (2.2)
Lack of efficacy	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)
Protocol violation	1 (1.4)	0	0	1 (0.7)	2 (0.4)
Lost to follow up	1 (1.4)	0	3 (2.1)	0	4 (0.8)
Consent withdrawn by study participant (not due to AE)	2 (2.7)	8 (5.6)	7 (4.8)	5 (3.4)	22 (4.3)
Other	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.4)
Completed ITP but did not enter MTP	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
Primary reason for study discontinuation					
Consent withdrawn by study participant (not due to AE)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
Started MTP	69 (93.2)	133 (92.4)	130 (89.0)	131 (90.3)	463 (91.0)
Completed MTP	61 (82.4)	109 (75.7)	107 (73.3)	110 (75.9)	387 (76.0)
Discontinued study during MTP	8 (10.8)	24 (16.7)	23 (15.8)	21 (14.5)	76 (14.9)
Primary reason for study discontinuation					
AE	0	7 (4.9)	6 (4.1)	4 (2.8)	17 (3.3)
Lack of efficacy	0	4 (2.8)	2 (1.4)	2 (1.4)	8 (1.6)
Protocol violation	0	0	2 (1.4)	1 (0.7)	3 (0.6)
Lost to follow up	2 (2.7)	3 (2.1)	1 (0.7)	2 (1.4)	8 (1.6)

Table 7-3: Disposition and discontinuation reasons – Overall Period (RS)

	PBO/BKZ 320mg Q2W N=74 n (%)	BKZ 320mg Q4W/Q4W N=144 n (%)	BKZ 320mg Q2W/Q4W N=146 n (%)	BKZ 320mg Q2W/Q2W N=145 n (%)	All Study Participants N=509 n (%)
Consent withdrawn by study participant (not due to AE)	6 (8.1)	9 (6.3)	10 (6.8)	11 (7.6)	36 (7.1)
Other	0	1 (0.7)	2 (1.4)	1 (0.7)	4 (0.8)
Started study	74 (100)	142 (98.6)	146 (100)	144 (99.3)	506 (99.4)
Completed study	61 (82.4)	109 (75.7)	107 (73.3)	110 (75.9)	387 (76.0)
Discontinued study	13 (17.6)	33 (22.9)	39 (26.7)	34 (23.4)	119 (23.4)
Primary reason for study discontinuation					
AE	1 (1.4)	8 (5.6)	10 (6.8)	9 (6.2)	28 (5.5)
Lack of efficacy	0	4 (2.8)	3 (2.1)	2 (1.4)	9 (1.8)
Protocol violation	1 (1.4)	0	2 (1.4)	2 (1.4)	5 (1.0)
Lost to follow up	3 (4.1)	3 (2.1)	4 (2.7)	2 (1.4)	12 (2.4)
Consent withdrawn by study participant (not due to AE)	8 (10.8)	17 (11.8)	17 (11.6)	17 (11.7)	59 (11.6)
Other	0	1 (0.7)	3 (2.1)	2 (1.4)	6 (1.2)

• 1차 유효성 분석군(RS)은 무작위배정된 509명이었으며 안전성 분석군(SS)는 1차 시험약 투여 전 시험을 중단한 3명을 제외한 506명이었다. 유지효과 분석군인 MS는 SS분석군에서 유지요법 기간의 시험약 투약 전 시험을 중단한 43명을 제외한 463명이었다.

Table 7-6: Disposition of analysis sets (RS)

Disposition	PBO N=74 n (%)	BKZ 320mg Q4W N=144 n (%)	BKZ 320mg Q2W N=291 n (%)	BKZ Total N=435 n (%)	All Study Participants N=509 n (%)
RS	74 (100)	144 (100)	291 (100)	435 (100)	509 (100)
SS	74 (100)	142 (98.6)	290 (99.7)	432 (99.3)	506 (99.4)
FAS	73 (98.6)	142 (98.6)	288 (99.0)	430 (98.9)	503 (98.8)
AMS	69 (93.2)	142 (98.6)	290 (99.7)	432 (99.3)	501 (98.4)
MS	69 (93.2)	133 (92.4)	261 (89.7)	394 (90.6)	463 (91.0)
PPS	72 (97.3)	141 (97.9)	287 (98.6)	428 (98.4)	500 (98.2)
PK-PPS	69 (93.2)	142 (98.6)	289 (99.3)	431 (99.1)	500 (98.2)
CFS	73 (98.6)	140 (97.2)	276 (94.8)	416 (95.6)	489 (96.1)

- **인구학적 특성**: 투여군 간에 전반적으로 균형을 보였으나, 일부 항목에서는 차이가 관찰되었다.
  - 대상자의 50.7%가 여성이었으며 평균연령은 36.6세, 평균 체중은 96.09kg, 평균 BMI는 32.34kg/m^2였으며 백인이 81.5%의 대표 인종을 차지하였다. 비메키주맙 320mg Q4W 및 320mg Q2W 투여군에서 여성의 비율은 위약군 대비 높았고 평균 체중은 위약군 대비 낮았으며 >100kg 대상자 비율도 위약군 대비 낮았으나 BMI는 치료군간에 유사하였다.
  - 베이스라인 시점에 화농성 한선염 진단 후 평균 경과 시간은 7.00년으로 비메키주맙 320mg Q4W 투여군에서 평균 경과 시간이 5.77년으로 다른 군 대비 짧았다, hs-CRP는 위약군에서 비메키주맙 투여군 대비 높았으나 IHS4 점수 및 HSSDD 최악의 피부 통증 점수는 위약군에서 비메키주맙 투여군 대비 낮았나 Hurley 3단계 대상자 비율, 총 병변 수 및 질병 특성은 군간에 전반적으로 균형을 이루었다.
  - 연구 대상자의 78.9%는 베이스라인 이전 또는 현재 의학적 병력이 있음을 보고하였으며 가장 흔하게 보고된 질병은 고혈압(21.5%), 비만(14.4%), 우울증(10.1%)이었다. 위약군에서 우울증과 불안이력은 16.2% 및 9.5%로 비메키주맙 Q4W(9.9%, 4.9%) 및 Q2W(8.6%, 3.8%) 보다 높았으며 비메키주맙 320mg Q2W 그룹에서 수면 무호흡 증후군의 발생률은 위약 그룹(6.8%)에 비해 낮았으며

(1.4%) 비메키주맙 320mg Q4W(1.4%) 및 비메키주맙 320mg Q2W(1.4%) 그룹에서의 습진 발생률은 위약 그룹(6.8%)에 비해 낮았다.

- 비메키주맙 320mg Q4W 투여군의 80.3%, Q2W 투여군의 79.3%, 위약군의 78.4%가 병용약물을 사용하였고, 초기치료 기간에 전신 항생제를 구제약물로 사용하는 비율은 비메키주맙 320mg Q2W 군에서 15.1%로 위약군 8.1%보다 높았고 Q4W 투여군 12.5% 보다도 높았다. 유지치료 기간에는 비메키주맙 320mg Q2W/Q4W(32.3%)에서 비메키주맙 320mg Q2W/Q2W(28.2%), 비메키주맙 320mg Q4W/Q4W(24.1%) 및 위약/비메키주맙 320mg Q2W(21.7%) 보다 높은 비율로 사용하였다.
- 초기치료기간 동안 전체 대상자의 97.7%, 유지치료기간 동안 95.4%가 75% 이상 치료 순응도를 보였으며 치료 순응도는 치료군간에 유사하였다.

Table 7-7: Study participant demographics (RS)

	PBO N=74	BKZ 320mg Q4W N=144	BKZ 320mg Q2W N=291	BKZ Total N=435	All Study Participants N=509
BMI, n (%)					
<25kg/m^2	10 (13.5)	24 (16.7)	49 (16.8)	73 (16.8)	83 (16.3)
25 to <30kg/m^2	23 (31.1)	42 (29.2)	84 (28.9)	126 (29.0)	149 (29.3)
≥30kg/m^2	41 (55.4)	77 (53.5)	158 (54.3)	235 (54.0)	276 (54.2)
Missing	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
Racial group, n (%)					
American Indian/Alaskan native	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)
Asian	5 (6.8)	7 (4.9)	22 (7.6)	29 (6.7)	34 (6.7)
Black	5 (6.8)	13 (9.0)	22 (7.6)	35 (8.0)	40 (7.9)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
White	64 (86.5)	119 (82.6)	232 (79.7)	351 (80.7)	415 (81.5)
Other/mixed	0	4 (2.8)	12 (4.1)	16 (3.7)	16 (3.1)
Missing	0	0	2 (0.7)	2 (0.5)	2 (0.4)
Ethnicity, n (%)					
Hispanic or Latino	5 (6.8)	10 (6.9)	15 (5.2)	25 (5.7)	30 (5.9)
Not Hispanic or Latino	69 (93.2)	134 (93.1)	274 (94.2)	408 (93.8)	477 (93.7)
Missing	0	0	2 (0.7)	2 (0.5)	2 (0.4)
Ethnic subgroup, n (%)					
Japanese	4 (5.4)	6 (4.2)	18 (6.2)	24 (5.5)	28 (5.5)
Non-Japanese	70 (94.6)	138 (95.8)	271 (93.1)	409 (94.0)	479 (94.1)
Missing	0	0	2 (0.7)	2 (0.5)	2 (0.4)
Region, n (%)					
North America	26 (35.1)	45 (31.3)	78 (26.8)	123 (28.3)	149 (29.3)
Central/Eastern Europe	28 (37.8)	64 (44.4)	123 (42.3)	187 (43.0)	215 (42.2)
Western Europe	15 (20.3)	28 (19.4)	68 (23.4)	96 (22.1)	111 (21.8)
Asia/Australia	5 (6.8)	7 (4.9)	22 (7.6)	29 (6.7)	34 (6.7)
Duration of disease (years), n	74	144	291	435	509
Mean (SD)	8.03 (8.61)	5.77 (5.38)	7.35 (7.38)	6.83 (6.81)	7.00 (7.11)
Median (min, max)	4.81 (0.5, 51.3)	4.16 (0.5, 30.0)	4.87 (0.5, 41.3)	4.63 (0.5, 41.3)	4.63 (0.5, 51.3)
Duration of disease (years), n (%) [a]					
< median (4.63)	37 (50.0)	77 (53.5)	140 (48.1)	217 (49.9)	254 (49.9)
≥ median (4.63)	37 (50.0)	67 (46.5)	151 (51.9)	218 (50.1)	255 (50.1)
hs-CRP (mg/L), n	74	142	288	430	504
Mean (SD)	19.06 (30.07)	11.86 (12.64)	15.72 (22.28)	14.44 (19.69)	15.12 (21.56)
Median (min, max)	6.98 (0.4, 167.5)	7.60 (0.2, 58.6)	8.31 (0.1, 151.6)	8.18 (0.1, 151.6)	8.01 (0.1, 167.5)
IHS4 score, n	74	144	291	435	509
Mean (SD)	30.4 (19.2)	32.3 (25.7)	34.4 (29.7)	33.7 (28.4)	33.2 (27.3)
Median (min, max)	25.5 (5, 92)	26.0 (5, 176)	27.0 (5, 293)	27.0 (5, 293)	27.0 (5, 293)

Table 7-8: HS history and other Baseline disease characteristics (RS)

	PBO N=74	BKZ 320mg Q4W N=144	BKZ 320mg Q2W N=291	BKZ Total N=435	All Study Participants N=509
Duration of disease (years), n	74	144	291	435	509
Mean (SD)	8.03 (8.61)	5.77 (5.38)	7.35 (7.38)	6.83 (6.81)	7.00 (7.11)
Median (min, max)	4.81 (0.5, 51.3)	4.16 (0.5, 30.0)	4.87 (0.5, 41.3)	4.63 (0.5, 41.3)	4.63 (0.5, 51.3)
Duration of disease (years), n (%) [a]					
< median (4.63)	37 (50.0)	77 (53.5)	140 (48.1)	217 (49.9)	254 (49.9)
≥ median (4.63)	37 (50.0)	67 (46.5)	151 (51.9)	218 (50.1)	255 (50.1)
hs-CRP (mg/L), n	74	142	288	430	504
Mean (SD)	19.06 (30.07)	11.86 (12.64)	15.72 (22.28)	14.44 (19.69)	15.12 (21.56)
Median (min, max)	6.98 (0.4, 167.5)	7.60 (0.2, 58.6)	8.31 (0.1, 151.6)	8.18 (0.1, 151.6)	8.01 (0.1, 167.5)
IHS4 score, n	74	144	291	435	509
Mean (SD)	30.4 (19.2)	32.3 (25.7)	34.4 (29.7)	33.7 (28.4)	33.2 (27.3)
Median (min, max)	25.5 (5, 92)	26.0 (5, 176)	27.0 (5, 293)	27.0 (5, 293)	27.0 (5, 293)
DLQI Total Score, n	72	141	287	428	500
Mean (SD)	11.9 (6.1)	10.5 (7.0)	10.6 (6.5)	10.6 (6.7)	10.8 (6.6)
Median (min, max)	11.5 (1, 29)	9.0 (0, 29)	10.0 (0, 28)	10.0 (0, 29)	10.0 (0, 29)
Q1, Q3	8.0, 16.0	5.0, 15.0	5.0, 15.0	5.0, 15.0	5.0, 15.0
HS-Physician's Global Assessment, n (%)					
Clear	0	0	0	0	0
Minimal	0	0	0	0	0
Mild	0	0	0	0	0
Moderate	31 (41.9)	64 (44.4)	117 (40.2)	181 (41.6)	212 (41.7)
Severe	12 (16.2)	14 (9.7)	37 (12.7)	51 (11.7)	63 (12.4)
Very Severe	31 (41.9)	66 (45.8)	137 (47.1)	203 (46.7)	234 (46.0)
Hurley Stage [b], n (%)					
II	47 (63.5)	92 (63.9)	187 (64.3)	279 (64.1)	326 (64.0)
III	27 (36.5)	52 (36.1)	104 (35.7)	156 (35.9)	183 (36.0)
Hurley Stage (derived) [c], n (%)					
II	45 (60.8)	89 (61.8)	177 (60.8)	266 (61.1)	311 (61.1)
III	29 (39.2)	55 (38.2)	114 (39.2)	169 (38.9)	198 (38.9)
Antibiotic use at Baseline [b], n (%)					
Yes	7 (9.5)	13 (9.0)	27 (9.3)	40 (9.2)	47 (9.2)
No	67 (90.5)	131 (91.0)	264 (90.7)	395 (90.8)	462 (90.8)
Antibiotic use at Baseline (derived) [d], n (%)					
Yes	6 (8.1)	10 (6.9)	30 (10.3)	40 (9.2)	46 (9.0)
No	68 (91.9)	134 (93.1)	261 (89.7)	395 (90.8)	463 (91.0)
HSSDD worst skin pain score, n	61	133	248	381	442
Mean (SD)	4.96 (2.44)	5.33 (2.48)	5.33 (2.41)	5.33 (2.43)	5.28 (2.43)
Median (min, max)	5.43 (0.0, 8.3)	5.50 (0.0, 10.0)	5.29 (0.0, 10.0)	5.33 (0.0, 10.0)	5.33 (0.0, 10.0)
Q1, Q3	3.1, 7.1	3.4, 7.3	3.6, 7.4	3.5, 7.3	3.5, 7.3

Table 7-8: HS history and other Baseline disease characteristics (RS)

	PBO N=74	BKZ 320mg Q4W N=144	BKZ 320mg Q2W N=291	BKZ Total N=435	All Study Participants N=509
HSSDD average skin pain score, n	61	133	248	381	442
Mean (SD)	4.32 (2.20)	4.69 (2.53)	4.49 (2.50)	4.56 (2.51)	4.53 (2.47)
Median (min, max)	4.57 (0.3, 8.5)	4.71 (0.0, 10.0)	4.14 (0.0, 10.0)	4.40 (0.0, 10.0)	4.43 (0.0, 10.0)
Q1, Q3	2.7, 6.3	2.5, 6.8	2.5, 6.6	2.5, 6.7	2.5, 6.6
HSSDD smell or odor score, n	61	133	248	381	442
Mean (SD)	3.90 (2.87)	4.16 (2.84)	4.05 (3.00)	4.09 (2.94)	4.07 (2.93)
Median (min, max)	4.00 (0.0, 10.0)	3.75 (0.0, 10.0)	3.93 (0.0, 10.0)	3.86 (0.0, 10.0)	3.93 (0.0, 10.0)
Q1, Q3	1.1, 5.9	1.8, 6.5	1.3, 6.6	1.5, 6.6	1.4, 6.4
HSSDD worst itch score, n	61	133	248	381	442
Mean (SD)	4.19 (2.24)	4.65 (2.79)	4.42 (2.72)	4.50 (2.75)	4.46 (2.68)
Median (min, max)	4.00 (0.0, 9.2)	4.60 (0.0, 10.0)	4.27 (0.0, 10.0)	4.43 (0.0, 10.0)	4.29 (0.0, 10.0)
Q1, Q3	2.9, 5.6	2.3, 6.8	2.1, 6.9	2.2, 6.8	2.2, 6.7
HSSDD drainage or oozing from HS lesions score, n	61	133	248	381	442
Mean (SD)	4.27 (2.76)	4.25 (2.68)	4.27 (2.77)	4.26 (2.74)	4.26 (2.74)
Median (min, max)	4.25 (0.0, 10.0)	4.33 (0.0, 10.0)	4.00 (0.0, 10.0)	4.17 (0.0, 10.0)	4.17 (0.0, 10.0)
Q1, Q3	1.9, 6.6	1.9, 6.2	1.8, 6.7	1.8, 6.5	1.8, 6.5
HiSQOL Total Score, n	73	141	287	428	501
Mean (SD)	26.92 (13.44)	23.29 (13.06)	24.22 (12.85)	23.92 (12.91)	24.35 (13.02)
Median (min, max)	28.00 (2.0, 54.0)	23.00 (0.0, 60.0)	22.0 (0.0, 66.0)	23.0 (0.0, 66.0)	23.0 (0.0, 66.0)
Q1, Q3	17.0, 36.0	12.0, 31.0	15.0, 33.0	14.0, 33.0	14.0, 33.0
HiSQOL symptom score, n	73	141	287	428	501
Mean (SD)	8.04 (3.59)	7.38 (3.34)	7.69 (3.36)	7.59 (3.35)	7.65 (3.39)
Median (min, max)	8.00 (1.0, 16.0)	7.00 (0.0, 16.0)	8.00 (0.0, 16.0)	7.00 (0.0, 16.0)	8.00 (0.0, 16.0)
Q1, Q3	6.0, 10.0	5.0, 10.0	5.0, 10.0	5.0, 10.0	5.0, 10.0
HiSQOL psychosocial score, n	73	141	287	428	501
Mean (SD)	6.27 (5.09)	4.97 (4.56)	5.24 (4.74)	5.15 (4.68)	5.32 (4.75)
Median (min, max)	6.00 (0.0, 16.0)	4.00 (0.0, 17.0)	4.00 (0.0, 20.0)	4.00 (0.0, 20.0)	4.00 (0.0, 20.0)
Q1, Q3	2.0, 10.0	1.0, 8.0	1.0, 8.0	1.0, 8.0	1.0, 8.0
HiSQOL activities and adaptations score, n	73	141	287	428	501
Mean (SD)	12.60 (7.43)	10.94 (7.13)	11.29 (6.81)	11.18 (6.91)	11.38 (7.00)
Median (min, max)	13.00 (0.0, 28.0)	11.00 (0.0, 30.0)	11.00 (0.0, 30.0)	11.00 (0.0, 30.0)	11.00 (0.0, 30.0)
Q1, Q3	7.0, 18.0	5.0, 17.0	6.0, 17.0	5.5, 17.0	6.0, 17.0

Table 7-12: Concomitant systemic antibiotic rescue medications used by ≥2 study participants in any treatment group (intercurrent event) – ITP (RS)

WHODD Mar/2021 Anatomical Main Group PT	PBO N=74 n (%)	BKZ 320mg Q4W N=144 n (%)	BKZ 320mg Q2W N=291 n (%)	BKZ Total N=435 n (%)	All Study Participants N=509 n (%)
Any concomitant antibiotic	6 (8.1)	18 (12.5)	44 (15.1)	62 (14.3)	68 (13.4)
Antiinfectives for systemic use	6 (8.1)	18 (12.5)	44 (15.1)	62 (14.3)	68 (13.4)
Amoxicillin	0	4 (2.8)	6 (2.1)	10 (2.3)	10 (2.0)
Amoxicillin trihydrate clavulanate potassium	1 (1.4)	0	9 (3.1)	9 (2.1)	10 (2.0)
Rifampicin	0	2 (1.4)	2 (0.7)	4 (0.9)	4 (0.8)
Clindamycin	0	4 (2.8)	7 (2.4)	11 (2.5)	11 (2.2)
Clarithromycin	0	2 (1.4)	2 (0.7)	4 (0.9)	4 (0.8)
Azithromycin	0	1 (0.7)	2 (0.7)	3 (0.7)	3 (0.6)
Clindamycin hydrochloride	0	0	3 (1.0)	3 (0.7)	3 (0.6)
Metronidazole	0	3 (2.1)	1 (0.3)	4 (0.9)	4 (0.8)
Nitrofurantoin	1 (1.4)	1 (0.7)	2 (0.7)	3 (0.7)	4 (0.8)
Cefuroxime axetil	0	0	4 (1.4)	4 (0.9)	4 (0.8)
Ciprofloxacin	0	0	3 (1.0)	3 (0.7)	3 (0.6)
Doxycycline	3 (4.1)	3 (2.1)	4 (1.4)	7 (1.6)	10 (2.0)

Table 7-13: Concomitant systemic antibiotic rescue medications (intercurrent event) used by ≥2 study participants in any treatment group – MTP (MS)

WHODD Mar/2021 Anatomical Main Group PT	PBO/BKZ 320mg Q2W N=69 n (%)	BKZ 320mg Q4W/Q4W N=133 n (%)	BKZ 320mg Q2W/Q4W N=130 n (%)	BKZ 320mg Q2W/Q2W N=131 n (%)	All Study Participants N=463 n (%)
Any concomitant antibiotic	15 (21.7)	32 (24.1)	42 (32.3)	37 (28.2)	126 (27.2)
Antiinfectives for systemic use	15 (21.7)	32 (24.1)	42 (32.3)	37 (28.2)	126 (27.2)
Amoxicillin	1 (1.4)	1 (0.8)	3 (2.3)	10 (7.6)	15 (3.2)
Amoxicillin trihydrate clavulanate potassium	3 (4.3)	3 (2.3)	8 (6.2)	8 (6.1)	22 (4.8)
Amoxicillin; clavulanic acid	2 (2.9)	0	0	0	2 (0.4)
Rifampicin	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0	3 (0.6)
Clindamycin	1 (1.4)	4 (3.0)	6 (4.6)	4 (3.1)	15 (3.2)
Azithromycin	0	2 (1.5)	2 (1.5)	3 (2.3)	7 (1.5)
Clindamycin hydrochloride	0	2 (1.5)	0	1 (0.8)	3 (0.6)
Nitrofurantoin	0	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.5)	4 (0.9)
Furazidin	0	1 (0.8)	3 (2.3)	0	4 (0.9)
Cefixime	0	1 (0.8)	2 (1.5)	1 (0.8)	4 (0.9)
Cefuroxime axetil	1 (1.4)	3 (2.3)	2 (1.5)	1 (0.8)	7 (1.5)
Cefalexin	2 (2.9)	2 (1.5)	4 (3.1)	0	8 (1.7)
Cefdinir	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0	3 (0.6)
Ciprofloxacin	2 (2.9)	0	1 (0.8)	4 (3.1)	7 (1.5)
Sulfamethoxazole; trimethoprim	0	2 (1.5)	3 (2.3)	1 (0.8)	6 (1.3)
Doxycycline	5 (7.2)	10 (7.5)	9 (6.9)	2 (1.5)	26 (5.6)
Minocycline	1 (1.4)	0	2 (1.5)	0	3 (0.6)

Table 7-18: Treatment compliance – ITP (SS)

	PBO N=74	BKZ 320mg Q4W N=142	BKZ 320mg Q2W N=290	BKZ Total N=432
Treatment compliance (%), n	74	142	290	432
Mean (SD)	98.6 (4.3)	97.7 (6.8)	97.0 (7.7)	97.2 (7.4)
Min, max	75, 100	63, 100	50, 100	50, 100
Compliance <75%, n (%)	0	2 (1.4)	8 (2.8)	10 (2.3)
Compliance ≥75%, n (%)	74 (100)	140 (98.6)	282 (97.2)	422 (97.7)

Table 7-19: Treatment compliance – MTP (MS)

	PBO/BKZ 320mg Q2W N=69	BKZ 320mg Q4W/Q4W N=133	BKZ 320mg Q2W/Q4W N=130	BKZ 320mg Q2W/Q2W N=131
Treatment compliance (%), n	69	133	130	131
Mean (SD)	97.4 (4.2)	95.9 (10.7)	96.4 (7.3)	94.9 (10.4)
Min, max	81, 100	17, 100	50, 100	40, 100
Compliance <75%, n (%)	0	5 (3.8)	2 (1.5)	6 (4.6)
Compliance ≥75%, n (%)	69 (100)	128 (96.2)	128 (98.5)	125 (95.4)

- **유효성 결과**: 비메키주맙 320mg Q2W와 320mg Q4W는 위약 대비 일차 평가변수인 16주차 HiSCR50 반응 및 이차 평가변수인 HiSCR75 반응률에서 통계적으로 유의한 개선을 보였으나 검정절차에 따른 두 번째 이차 평가변수인 16주차의 악화에서 통계적 유의성을 확보하지 못해 통계 검정이 중단되었다.

Table 8-1: Sequential testing procedure of primary and secondary efficacy endpoints at Week 16 by randomized treatment group (RS)

	BKZ 320mg Q4W			BKZ 320mg Q2W			
Ordered sequential procedure	Point estimate (97.5% CI)	p-value	Significant difference (Yes/No) [a]	Point estimate (97.5% CI)	p-value	Significant difference (Yes/No) [a]	Observation
#1 $HiSCR_{50}$ [b] response at Week 16 vs PBO	2.422 (1.221, 4.804)	0.004	Yes	2.287 (1.220, 4.291)	0.003	Yes	Primary
#2 $HiSCR_{75}$ [c] response at Week 16 vs PBO	2.722 (1.182, 6.267)	0.007	Yes	3.007 (1.374, 6.581)	0.002	Yes	Secondary
#3 Flare by Week 16 vs PBO	0.798 (0.378, 1.683)	0.497	No	1.050 (0.541, 2.041)	0.868	No	Secondary
#4 Change from Baseline in DLQI Total Score at Week 16 vs PBO	-2.393 (-3.920, -0.867)	<0.001	No	-2.309 (-3.705, -0.914)	<0.001	No	Secondary
#5 Change from Baseline in Skin Pain score (as assessed by "worst skin pain" item in HSSDD) at Week 16 vs PBO	-0.898 (-1.684, -0.113)	0.010	No	-1.265 (-1.978, -0.552)	<0.001	No	Secondary
#6 Pain response [d] status (as assessed by "worst skin pain" item in HSSDD) at Week 16 vs PBO	3.273 (0.974, 10.997)	0.028	No	3.756 (1.189, 11.867)	0.010	No	Secondary

① **1차 평가변수**: 16주 시점의 HiSCR50 반응률은 비메키주맙 320mg Q4W 투여군에서 53.8%, 비메키주맙 320mg Q2W 투여군에서 52.0%, 위약군 32.2%로 비메키주맙 320mg Q4W 및 Q2W 투여군에서 모두 위약 대비 통계적 유의성을 달성하였다(p=0.004)

Table 8-4: Analysis of HiSCR$_{50}$ responder rate at Week 16 (RS [MI using MCMC/monotone regression])

Variable	PBO N=74	BKZ 320mg Q4W N=144	BKZ 320mg Q2W N=291
Responder rate (% [95% CI])	32.2 (21.4, 42.9)	53.8 (45.4, 62.1)	52.0 (46.1, 57.8)
Adjusted responder rate (% [95% CI])	30.7 (18.6, 42.7)	51.7 (40.7, 62.7)	50.3 (41.5, 59.0)
n/Nsub (%)	24/70 (34.3)	80/133 (60.2)	164/265 (61.9)
Odds ratio vs PBO	-	2.422	2.287
97.5% CI for odds ratio	-	(1.221, 4.804)	(1.220, 4.291)
95% CI for odds ratio	-	(1.331, 4.408)	(1.320, 3.965)
p-value	-	0.004	0.003
Difference vs PBO	-	21.037	19.610
95% CI for difference	-	[7.509, 34.566]	[7.501, 31.719]

- 민감도 분석 결과, NRI, OC, 치료정책전략 등 전반적인 분석 결과에서 비메키주맙 320mg Q4W 투여군 및 Q2W 투여군에서 위약군 대비 통계적으로 유의한 유효성이 확인되었다.

Table 8-5: Summary of sensitivity analyses of HiSCR$_{50}$ responder rates at Week 16 (primary efficacy variable)

Sensitivity analyses: HiSCR$_{50}$ responder rate at Week 16	Analysis set	Table	Nominal p-value: BKZ Q4W vs PBO	Nominal p-value: BKZ Q2W vs PBO
NRI	RS	Table 6.1.2.1	0.008	0.005
MI using MCMC/reference based	RS	Table 6.1.2.2	0.005	0.004
Tipping point – worst case scenario	RS	Table 6.1.2.3.1	0.091	0.072
Tipping point	RS	Table 6.1.2.3.2	0.123	0.137
MI using MCMC/monotone regression with Treatment Policy	RS	Table 6.1.2.4	<0.001	<0.001
OC	RS	Table 6.1.2.5	<0.001	<0.001
MI using MCMC/monotone regression	FAS	Table 6.1.2.6	0.004	0.003
MI using MCMC/monotone regression	PPS	Table 6.1.2.7	0.006	0.005
MI using MCMC/monotone regression	CFS	Table 6.1.2.8	0.004	0.004
MI using MCMC/monotone regression including COVID-19 impact as an intercurrent event	RS	Table 6.1.2.9	0.005	0.003
MI using MCMC/monotone regression – CMH test	RS	Table 6.1.2.10	0.004	0.003
MI using MCMC/monotone regression – logistic regression with center-by-treatment interaction	RS	Table 6.1.2.11	-	-

AN=abscess and inflammatory nodule; BKZ=bimekizumab; CFS=COVID-19 Free Set; CMH=Cochran-Mantel-Haenszel; COVID-19=coronavirus disease

② **이차 평가변수**

- **16주차 HiSCR75 반응률**

· 16주차 HiSCR75 반응률은 비메키주맙 320mg Q4W 투여군에서 33.7%, 비메키주맙 320mg Q2W 투여군에서 35.7%, 위약군 15.6%로 비메키주맙 320mg Q4W 투여군 및 Q2W 투여군에서 위약 대비 통계적 유의성을 달성하였다. 민감도 분석에서 일차 분석 결과와 일관된 유효성이 확인되었다

Table 8-6: Analysis of HiSCR$_{75}$ responder rate at Week 16 (RS [MI using MCMC/monotone regression])

Variable	PBO N=74	BKZ 320mg Q4W N=144	BKZ 320mg Q2W N=291
Responder rate (% [95%CI])	15.6 (7.2, 24.0)	33.7 (25.7, 41.7)	35.7 (30.1, 41.3)
Adjusted Responder rate (% [95%CI])	16.3 (6.8, 25.7)	34.6 (24.2, 44.9)	36.8 (28.4, 45.2)
n/Nsub (%)	12/70 (17.1)	51/133 (38.3)	112/265 (42.3)
Odds ratio vs PBO	-	2.722	3.007
97.5% CI for odds ratio	-	(1.182, 6.267)	(1.374, 6.581)
95% CI for odds ratio	-	(1.313, 5.644)	(1.516, 5.964)
p-value	-	0.007	0.002
Difference vs PBO	-	18.299	20.574
95% CI for difference	-	[6.181, 30.417]	[9.888, 31.260]

Sensitivity Analysis: HiSCR75 Responder Rates at Week 16 (MI using MCMC/Monotone Regression)
Analysis Set: Covid-19 Free Set

Visit	Placebo N=73	BKZ 320mg Q4W N=140	BKZ 320mg Q2W N=276
Week 16			
Responder Rate % (95% CI)	16.5 (6.9, 26.2)	35.5 (24.8, 46.2)	37.0 (28.2, 45.8)
n/Nsub (%)	12/69 (17.4)	50/131 (38.2)	104/252 (41.3)
Odds Ratio vs Placebo		2.784	2.968
97.5% CI for Odds Ratio		(1.203, 6.445)	(1.354, 6.507)
95% CI for Odds Ratio		(1.336, 5.800)	(1.494, 5.896)
Difference vs Placebo		18.993	20.468
95% CI for difference		[6.566, 31.420]	[9.561, 31.376]

- **16주차 악화 비율**

· 16주차 베이스라인 대비 AN 수가 25% 이상 증가하고 AN의 절대 증가가 ≥2인 비율은 초기치료기간 동안 비메키주맙 320mg Q4W 투여군에서 23.6%, 비메키주맙 320mg Q2W 투여군에서 28.8%, 위약군 28.0%로 치료군간 유사하였으며 민감도 분석에서 일차 분석 결과와 일관된 결과가 확인되었다

Table 8-7: Analysis of flare by Week 16 (RS [MI using MCMC/monotone regression])

Variable	PBO N=74	BKZ 320mg Q4W N=144	BKZ 320mg Q2W N=291
At any time across ITP			
Flare rate (%, [95% CI])	28.0 (17.6, 38.4)	23.6 (16.5, 30.7)	28.8 (23.5, 34.1)
Adjusted flare rate (%, [95% CI])	26.4 (14.7, 38.1)	22.3 (13.4, 31.1)	27.4 (19.5, 35.2)
n/Nsub (%)	15/73 (20.5)	18/142 (12.7)	42/288 (14.6)
Odds ratio vs PBO	-	0.798	1.050
97.5% CI for odds ratio	-	(0.378, 1.683)	(0.541, 2.041)
95% CI for odds ratio	-	(0.415, 1.533)	(0.588, 1.877)
p-value	-	0.497	0.868
Difference vs PBO	-	-4.152	0.960
95% CI for difference	-	[-16.350, 8.047]	[-10.370, 12.289]

Table 8.2.2.6
Sensitivity Analysis: Flare by Week 16 (MI using MCMC/Monotone Regression)
Analysis Set: Covid-19 Free Set

Visit	Placebo N=73	BKZ 320mg Q4W N=140	BKZ 320mg Q2W N=276
At any time across the Initial Treatment Period			
Flare Rate % (95% CI)	24.7 (13.1, 36.4)	20.5 (11.7, 29.2)	26.0 (17.7, 34.2)
n/Nsub (%)	14/72 (19.4)	18/138 (13.0)	40/273 (14.7)
Odds Ratio vs Placebo		0.784	1.067
97.5% CI for Odds Ratio		(0.365, 1.682)	(0.541, 2.104)
95% CI for Odds Ratio		(0.402, 1.528)	(0.589, 1.932)
2-sided p-value		0.474	0.830
Difference vs Placebo		-4.252	1.222
95% CI for difference		[-16.130, 7.626]	[-9.899, 12.344]

- 16주차 DLQI 총점의 베이스라인 대비 변화량

· 비메키주맙 320mg Q4W 투여군에서 6주차 DLQI 총점의 베이스라인 대비 변화량은 -4.776, 비메키주맙 320mg Q2W 투여군에서는 -4.692, 위약군에서는 -2.382였다. 비메키주맙 320mg Q4W 및 Q2W 모두 위약군 대비 높은 개선을 보였으나 통계적 검정 절차에 따라 통계적 유의성은 확보되지 않았다. 민감도 분석 결과 CFS 및 OC 데이터 분석에서 모두 일차 분석과 일관된 유효성이 확인되었으며 비메키주맙 투여군에서는 MCID(≥4점 감소)를 초과한 평균변화를 보였으나 위약군에서는 확인되지 않아 위약군 대비 비메키주맙 투여군에서의 임상적 유의성이 확보되었다.

Table 8-8: Analysis of change from Baseline in DLQI Total Score at Week 16 (RS [MI using MCMC/monotone regression])

Variable	PBO N=74	BKZ 320mg Q4W N=144	BKZ 320mg Q2W N=291
Descriptive statistics, n	68	131	264
Mean (SD)	-3.07 (5.03)	-4.14 (5.35)	-4.49 (5.64)
Median	-3.00	-3.00	-3.00
Q1, Q3	-6.50, 0.00	-7.00, 0.00	-8.00, 0.00
Min, max	-17.0, 9.0	-22.0, 9.0	-25.0, 10.0
ANCOVA results			
LS mean (SE)	-2.382 (0.640)	-4.776 (0.529)	-4.692 (0.405)
95% CI for LS mean	[-3.636, -1.128]	[-5.813, -3.738]	[-5.486, -3.897]
Difference [a] vs PBO	-	-2.393	-2.309
97.5% CI for difference	-	[-3.920, -0.867]	[-3.705, -0.914]
95% CI for difference	-	[-3.729, -1.058]	[-3.530, -1.089]
p-value	-	<0.001	<0.001

Sensitivity Analysis: Change from Baseline to Week 16 in DLQI Total Score (MI using MCMC/Monotone Regression)
Analysis Set: Covid-19 Free Set

Statistic	Placebo N=73	BKZ 320mg Q4W N=140	BKZ 320mg Q2W N=276
Analysis of Covariance			
LS Mean	-2.404	-4.608	-4.712
SE	0.647	0.532	0.416
95% CI for LS Mean	[-3.672, -1.136]	[-5.650, -3.565]	[-5.527, -3.896]
Difference [a] vs. Placebo		-2.204	-2.308
97.5% CI for difference		[-3.728, -0.680]	[-3.696, -0.920]
95% CI for difference		[-3.537, -0.871]	[-3.521, -1.094]
p-value		0.001	<0.001

Table 8.2.3.3
Sensitivity Analysis: Change from Baseline to Week 16 in DLQI Total Score (OC)
Analysis Set: Randomized Set

Statistic	Placebo N=74	BKZ 320mg Q4W N=144	BKZ 320mg Q2W N=291
Analysis of Covariance			
LS Mean	-2.573	-4.524	-4.523
SE	0.654	0.536	0.424
95% CI for LS Mean	[-3.858, -1.288]	[-5.579, -3.470]	[-5.357, -3.689]
Difference [a] vs. Placebo		-1.952	-1.950
97.5% CI for difference		[-3.517, -0.386]	[-3.371, -0.529]
95% CI for difference		[-3.319, -0.584]	[-3.191, -0.709]
p-value		0.005	0.002

- 16주차 피부통증 점수의 베이스라인 대비 변화량

· 16주차 HSSDD 최악의 피부통증 점수의 베이스라인 대비 변화량은 비메키주맙 320mg Q4W 투여군에서 -1.197, 비메키주맙 320mg Q2W 투여군에서 -1.564, 위약군 -0.299로 비메키주맙 320mg Q4W 및 Q2W 투여군에서 위약 대비 높은 개선을 보였으며 비메키주맙 Q2W 투여군에서 가장 큰 개선이 확인되었다. 민감도 분석에서 일차 분석 결과와 일관된 유효성이 확인되었다

Table 8-9: Analysis of change from Baseline in HSSDD worst skin pain score at Week 16 (RS [MI using MCMC/monotone regression])

Variable	PBO N=74	BKZ 320mg Q4W N=144	BKZ 320mg Q2W N=291
Descriptive statistics, n	52	94	192
Mean (SD)	-0.44 (2.14)	-1.65 (2.60)	-1.90 (2.43)
Median	-0.24	-1.68	-1.86
Q1, Q3	-1.57, 0.63	-3.57, -0.14	-3.47, 0.00
Min, max	-7.7, 3.9	-7.2, 6.0	-9.3, 3.3
ANCOVA results			
LS mean (SE)	-0.299 (0.334)	-1.197 (0.272)	-1.564 (0.228)
95% CI for LS mean	[-0.953, 0.355]	[-1.731, -0.664]	[-2.012, -1.116]
Difference [a] vs PBO	-	-0.898	-1.265
97.5% CI for difference	-	[-1.684, -0.113]	[-1.978, -0.552]
95% CI for difference	-	[-1.585, -0.211]	[-1.888, -0.641]
p-value	-	0.010	<0.001

Sensitivity Analysis: Change from Baseline to Week 16 in Worst Pain Score (MI using MCMC/Monotone Regression)
Analysis Set: Covid-19 Free Set

Statistic	Placebo N=73	BKZ 320mg Q4W N=140	BKZ 320mg Q2W N=276
Analysis of Covariance			
LS Mean	-0.404	-1.199	-1.637
SE	0.345	0.287	0.236
95% CI for LS Mean	[-1.080, 0.273]	[-1.762, -0.636]	[-2.099, -1.174]
Difference [a] vs. Placebo		-0.795	-1.233
97.5% CI for difference		[-1.596, 0.005]	[-1.972, -0.494]
95% CI for difference		[-1.495, -0.096]	[-1.879, -0.587]
p-value		0.026	<0.001

Sensitivity Analysis: Change from Baseline to Week 16 in Worst Pain Score (OC)
Analysis Set: Randomized Set

Statistic	Placebo N=74	BKZ 320mg Q4W N=144	BKZ 320mg Q2W N=291
Analysis of Covariance			
LS Mean	-0.488	-1.434	-1.754
SE	0.369	0.319	0.256
95% CI for LS Mean	[-1.215, 0.238]	[-2.061, -0.807]	[-2.258, -1.251]
Difference [a] vs. Placebo		-0.945	-1.266
97.5% CI for difference		[-1.835, -0.056]	[-2.074, -0.458]
95% CI for difference		[-1.722, -0.168]	[-1.972, -0.560]
p-value		0.017	<0.001

- 16주 HSSDD 최악의 피부통증 반응

· 베이스라인에서 최악의 피부통증 점수가 ≥3점인 대상자에서 16주차에 베이스라인 대비 최악의 피부 통증점수가 3점이상 감소한 대상자의 비율은 비메키주맙 320mg Q4W 투여군에서 28.6% 비메키주맙 320mg Q2W 투여군에서 31.8%, 위약군 10.9%로 위약군 대비 16주차에 유의미한 개선이 확인되었으며 비메키주맙 투여군 간에는 유효성의 차이가 없었다. 민감도 분석에서 일차 분석 결과와 일관된 결과가 확인되었다

Table 8-10: Analysis of HSSDD worst skin pain response based on clinically meaningful change at Week 16 (RS [MI using MCMC/monotone regression])

Variable	PBO N=74 Nresp=49	BKZ 320mg Q4W N=144 Nresp=108	BKZ 320mg Q2W N=291 Nresp=209
Responder rate (% [95% CI])	10.9 (1.7, 20.1)	28.6 (19.5, 37.8)	31.8 (25.1, 38.4)
Adjusted responder rate (% [95% CI])	10.2 (0.7, 19.7)	27.0 (14.7, 39.3)	29.8 (18.9, 40.7)
n/Nsub (%)	4/42 (9.5)	28/78 (35.9)	62/163 (38.0)
Odds ratio vs PBO	-	3.273	3.756
97.5% CI for odds ratio	-	(0.974, 10.997)	(1.189, 11.867)
95% CI for odds ratio	-	(1.134, 9.445)	(1.373, 10.271)
p-value	-	0.028	0.010
Difference vs PBO	-	16.793	19.568
95% CI for difference	-	[3.362, 30.224]	[7.495, 31.640]

Sensitivity Analysis: HSSDD skin pain response at Week 16 (MI using MCMC/Monotone Regression)
Analysis Set: Covid-19 Free Set

Visit	Placebo N=73 Nresp=48	BKZ 320mg Q4W N=140 Nresp=104	BKZ 320mg Q2W N=276 Nresp=198
Week 16			
Responder Rate % (95% CI)	11.1 (0.9, 21.3)	28.3 (15.4, 41.2)	31.6 (20.1, 43.0)
n/Nsub (%)	4/41 (9.8)	27/77 (35.1)	60/153 (39.2)
Odds Ratio vs Placebo		3.205	3.746
97.5% CI for Odds Ratio		(0.958, 10.730)	(1.180, 11.896)
95% CI for Odds Ratio		(1.114, 9.220)	(1.364, 10.289)
2-sided p-value		0.031	0.010
Difference vs Placebo		17.254	20.493
95% CI for difference		[3.226, 31.283]	[7.769, 33.218]

Sensitivity Analysis: HSSDD skin pain response at Week 16 (NRI)
Analysis Set: Randomized Set

Visit	Placebo N=74 Nresp=49	BKZ 320mg Q4W N=144 Nresp=108	BKZ 320mg Q2W N=291 Nresp=209
Week 16			
Responder Rate % (95% CI)	8.0 (2.8, 20.8)	21.7 (12.8, 34.3)	24.3 (15.9, 35.4)
n (%)	4 (8.2)	24 (22.2)	52 (24.9)
n/Nsub (%)	4/42 (9.5)	28/78 (35.9)	62/163 (38.0)
Odds Ratio vs Placebo		3.170	3.680
97.5% CI for Odds Ratio		[0.879, 11.429]	[1.081, 12.533]
95% CI for Odds Ratio		[1.033, 9.729]	[1.261, 10.746]
Difference vs Placebo		13.639	16.281
95% CI for difference		[1.944, 25.334]	[5.584, 26.978]

Sensitivity Analysis: HSSDD skin pain response at Week 16 (OC)
Analysis Set: Randomized Set

Visit	Placebo N=74 Nresp=49	BKZ 320mg Q4W N=144 Nresp=108	BKZ 320mg Q2W N=291 Nresp=209
Week 16			
Responder Rate % (95% CI)	9.1 (3.2, 23.7)	31.6 (18.8, 47.9)	36.5 (24.7, 50.1)
n/Nsub (%)	4/42 (9.5)	28/78 (35.9)	62/163 (38.0)
Odds Ratio vs Placebo		4.584	5.697
97.5% CI for Odds Ratio		[1.231, 17.068]	[1.629, 19.922]
95% CI for Odds Ratio		[1.452, 14.471]	[1.906, 17.024]
2-sided p-value		0.009	0.002
Difference vs Placebo		22.433	27.306
95% CI for difference		[7.185, 37.681]	[13.813, 40.799]

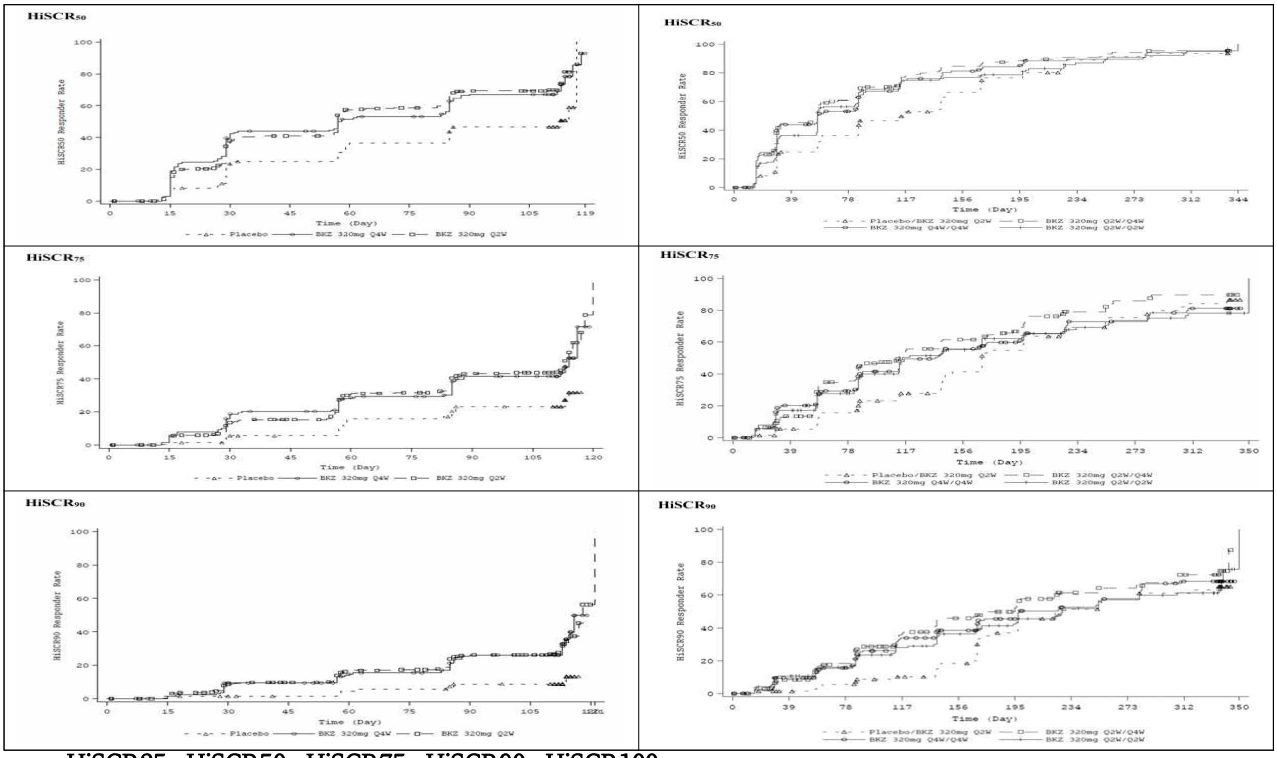
③ 기타 평가변수

- HiSCR 반응시간

· 초기 치료 기간에서 HiSCR50 반응까지 도달 시간의 비메키주맙 320mg Q4W 투여군은 58일, Q2W 투여군은 57일이 걸려 위약군의 113일보다 더 빠르게 반응을 보였으며. HiSCR75 반응까지의 시간은 비메키주맙 투여군(Q4W 및 Q2W)에서 114일, 113일이었으며 위약군에서는 초기 치료기간 내 반응에 도달하지 못하였다. HiSCR90의 경우 비메키주맙 320mg Q2W 군에서 118일 만에 반응을 보였으며 Q4W 군과 위약군에서는 반응에 도달하지 못하였다.

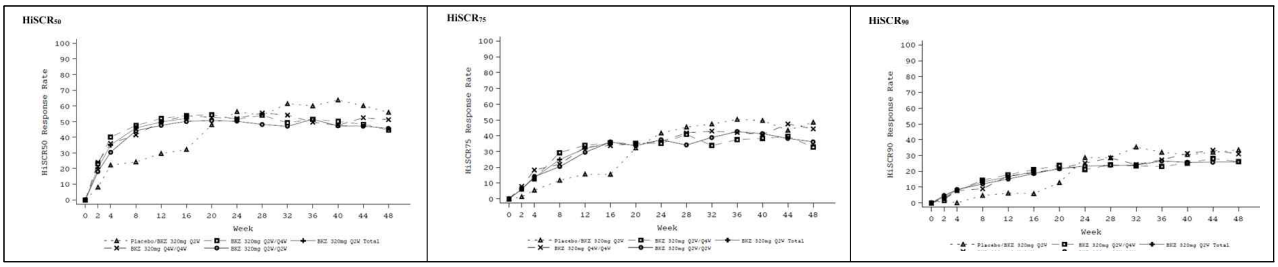
· 전체 치료기간 동안, HiSCR50, HiSCR75, HiSCR90 반응은 유사한 속도로 나타났으며 위약군에서 비메키주맙 320mg Q2W로 전환한 대상자들은 전화 후 HiSCR 반응률이 빠르게 증가하여 30~32주경에는 다른 치료군과 유사해졌으며, HiSCR75와 HiSCR90 의 경우 비메키주맙 320mg Q2W 투여군에서 가장 빠르게 반응에 도달하였다.

초기치료기간	전체 치료기간



- HiSCR25, HiSCR50, HiSCR75, HiSCR90, HiSCR100

· 비메키주맙 투여군들은 위약군에 비해 4주부터 16주까지 HiSCR50, HiSCR75, HiSCR90 반응률이 더 높고 빠르게 증가했으며 16주부터 48주까지 유지되었다. 반응률은 비메키주맙 투여군 간에 차이가 없었으며 위약에서 비메키주맙 320mg Q2W로 전환한 투여군은 전환 후 반응률이 빠르게 증가하여 48주까지 유지되었다. 시간에 따른 반응자 비율은 NRI 또는 OC에서 평가 시 일관된 결과를 보였다.



- 베이스라인 Hurley Stage 및 항생제 사용에 따른 반응률

· 베이스라인에서 61.1% 대상자는 Hurley stage II, 38.9%는 hurley stage III였으며, 비메키주맙 투여군에서 Hurley stage II 대상자가 HiSCR50 및 HiSCR75 반응률에서 Hurley stage III 대상자와 유사하거나 조금 더 높았다.

· 베이스라인에서 항생제를 사용하는 대상자는 9.0%이며 베이스라인에서 항생제를 사용하고 있던 대상자들은 항생제를 사용하지 않은 대상자들에 비해 HiSCR50 및 HiSCR75 반응률이 더 높았다.

Table 8-11: HiSCR$_{50}$ and HiSCR$_{75}$ responder rates at Week 16 and Week 48 by Baseline Hurley Stage (RS [MI using MCMC/monotone regression])

Treatment group	Visit Statistic	HiSCR$_{50}$ Baseline Hurley Stage II	HiSCR$_{50}$ Baseline Hurley Stage III	HiSCR$_{75}$ Baseline Hurley Stage II	HiSCR$_{75}$ Baseline Hurley Stage III
PBO/BKZ 320mg Q2W N=74	Week 16, n	45	29	45	29
	Responder rate (% [95% CI])	28.5 (15.0, 41.9)	37.9 (NC, NC)	12.3 (2.4, 22.2)	20.7 (NC, NC)
	Week 48, n	45	29	45	29
	Responder rate (% [95% CI])	58.5 (43.1, 73.9)	51.7 (NC, NC)	50.9 (35.3, 66.5)	44.8 (NC, NC)
BKZ 320mg Q4W/Q4W N=144	Week 16, n	89	55	89	55
	Responder rate (% [95% CI])	55.1 (44.5, 65.7)	51.6 (38.2, 65.0)	34.2 (24.0, 44.4)	32.9 (20.1, 45.7)
	Week 48, n	89	55	89	55
	Responder rate (% [95% CI])	56.1 (45.2, 67.1)	43.2 (29.7, 56.8)	49.4 (38.3, 60.5)	36.2 (22.9, 49.5)
BKZ 320mg Q2W/Q4W N=146	Week 16, n	87	59	87	59
	Responder rate (% [95% CI])	57.3 (46.6, 68.0)	48.7 (35.7, 61.7)	34.6 (24.3, 44.9)	36.7 (24.2, 49.2)
	Week 48, n	87	59	87	59
	Responder rate (% [95% CI])	44.6 (33.3, 55.9)	44.4 (31.5, 57.3)	33.7 (23.0, 44.3)	31.5 (19.1, 43.9)
BKZ 320mg Q2W/Q2W N=145	Week 16, n	90	55	90	55
	Responder rate (% [95% CI])	58.9 (48.6, 69.2)	35.9 (23.0, 48.8)	45.0 (34.6, 55.4)	21.3 (10.2, 32.4)
	Week 48, n	90	55	90	55
	Responder rate (% [95% CI])	43.9 (32.9, 54.9)	48.5 (34.6, 62.4)	34.6 (23.9, 45.3)	38.7 (25.4, 52.1)
BKZ 320mg Q2W total N=291	Week 16, n	177	114	177	114
	Responder rate (% [95% CI])	58.1 (50.7, 65.5)	42.4 (33.1, 51.6)	39.9 (32.5, 47.2)	29.2 (20.7, 37.7)

Table 8-12: HiSCR$_{50}$ and HiSCR$_{75}$ responder rates at Week 16 and Week 48 by Baseline antibiotic use (RS [MI using MCMC/monotone regression])

Treatment group	Visit Statistic	HiSCR$_{50}$ Baseline antibiotic use	HiSCR$_{50}$ No Baseline antibiotic use	HiSCR$_{75}$ Baseline antibiotic use	HiSCR$_{75}$ No Baseline antibiotic use
PBO/BKZ 320mg Q2W N=74	Week 16, n	6	68	6	68
	Responder rate (% [95% CI])	0.0 (NC, NC)	35.0 (23.5, 46.5)	0.0 (NC, NC)	17.0 (7.9, 26.0)
	Week 48, n	6	68	6	68
	Responder rate (% [95% CI])	33.3 (NC, NC)	57.8 (45.5, 70.1)	33.3 (NC, NC)	49.9 (37.5, 62.3)
BKZ 320mg Q4W/Q4W N=144	Week 16, n	10	134	10	134
	Responder rate (% [95% CI])	52.7 (20.5, 84.9)	53.8 (45.2, 62.4)	36.5 (4.2, 68.8)	33.5 (25.3, 41.7)
	Week 48, n	10	134	10	134
	Responder rate (% [95% CI])	63.6 (32.4, 94.8)	50.3 (41.3, 59.3)	53.4 (21.2, 85.6)	43.7 (34.7, 52.7)
BKZ 320mg Q2W/Q4W N=146	Week 16, n	14	132	14	132
	Responder rate (% [95% CI])	55.6 (28.1, 83.2)	53.7 (45.0, 62.3)	40.7 (13.4, 68.0)	34.9 (26.6, 43.2)
	Week 48, n	14	132	14	132
	Responder rate (% [95% CI])	57.2 (29.9, 84.6)	43.2 (34.2, 52.1)	27.7 (2.5, 52.9)	33.3 (24.9, 41.8)
BKZ 320mg Q2W/Q2W N=145	Week 16, n	16	129	16	129
	Responder rate (% [95% CI])	52.9 (27.8, 78.1)	49.8 (41.1, 58.6)	46.6 (21.5, 71.8)	34.7 (26.4, 43.0)
	Week 48, n	16	129	16	129
	Responder rate (% [95% CI])	63.1 (35.1, 91.1)	43.5 (34.5, 52.4)	61.6 (33.1, 90.2)	33.0 (24.5, 41.5)
BKZ 320mg Q2W total N=291	Week 16, n	30	261	30	261
	Responder rate (% [95% CI])	54.8 (36.3, 73.3)	51.6 (45.5, 57.8)	43.4 (25.1, 61.7)	34.8 (28.9, 40.7)

- 16주와 48주 모두에서 HiSCR 반응을 달성한 비율

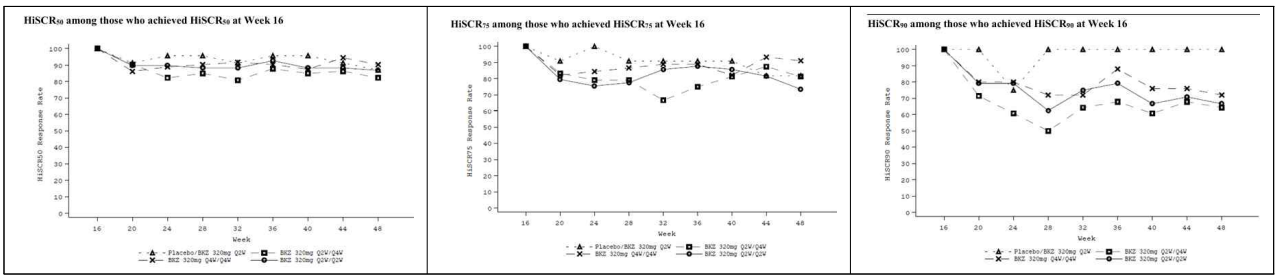
· 전체연구기간에서 비메키주맙 투여군(Q4W/Q4W, Q2W/Q4W, Q2W/Q2W)에서 16주와 48주 모두 HiSCR50, HiSCR75, HiSCR90 반응을 달성한 참가자의 비율은 비슷했다.

Table 8-13: Analysis of HiSCR$_{50}$, HiSCR$_{75}$, and HiSCR$_{90}$ responders at both Week 16 and Week 48 (RS)

Response	PBO/BKZ 320mg Q2W N=74	BKZ 320mg Q4W/Q4W N=144	BKZ 320mg Q2W/Q4W N=146	BKZ 320mg Q2W/Q2W N=145
HiSCR$_{50}$, n (%)	14 (18.9)	42 (29.2)	38 (26.0)	38 (26.2)
HiSCR$_{75}$, n (%)	6 (8.1)	31 (21.5)	28 (19.2)	24 (16.6)
HiSCR$_{90}$, n (%)	3 (4.1)	16 (11.1)	15 (10.3)	12 (8.3)

- 16주 HiSCR 반응자에서 반응 소실까지의 시간

· 16주에 HiSCR50 반응을 보인 대상자들 중 반응이 소실되기까지의 중앙값 시간은 Q2W/Q4W 군에서 155일이었으며, HiSCR75의 경우 Q4W/Q4W, Q2W/Q4W, Q2W/Q2W, 위약/비메키주맙 320mg Q2W 투여군에선 각 134일, 141일, 210일, 204일이었으며 HiSCR90의 경우, 반응 소실까지의 중앙값 시간은 각 172일, 75일, 169일, NC로 나타났다. 16주차에 위약군에서 HiSCR 반응을 보인 대상자들은 48주까지 유지하는 경향을 보였다



- 16주에 부분 반응자(AN 수가 베이스라인 대비 25% 이상 감소)에서 HiSCR50, HiSCR75, HiSCR90으로 진행한 비율

· 16주에 부분 반응(AN 수가 기준선 대비 25% 이상 감소)을 보인 대상자 중 유지 치료 기간 동안 HiSCR50, HiSCR75, HiSCR90으로 진행한 비율은 시간이 지남에 따라 증가하였으며, 치료군간의 차이는 확인되지 않았다.

Table 8-14: Partial responders at Week 16 transitioning to HiSCR$_{50}$ responders during the MTP (MS [OC])

Response	PBO/BKZ 320mg Q2W N=69 Nresp=25	BKZ 320mg Q4W/Q4W N=133 Nresp=25	BKZ 320mg Q2W/Q4W N=130 Nresp=30	BKZ 320mg Q2W/Q2W N=131 Nresp=27
Week 16, n/Nsub (%)	0/25	0/25	0/30	0/27
Week 32, n/Nsub (%)	16/24 (66.7)	17/24 (70.8)	18/24 (75.0)	14/24 (58.3)
Week 48, n/Nsub (%)	17/23 (73.9)	18/21 (85.7)	16/23 (69.6)	15/22 (68.2)

Table 8-15: Partial responders at Week 16 transitioning to HiSCR$_{75}$ and HiSCR$_{90}$ responders during the MTP (MS [OC])

Response	PBO/BKZ 320mg Q2W N=69	BKZ 320mg Q4W/Q4W N=133	BKZ 320mg Q2W/Q4W N=130	BKZ 320mg Q2W/Q2W N=131
HiSCR$_{75}$, Nresp	37	54	58	50
Week 16, n/Nsub (%)	0/37	0/54	0/58	0/50
Week 32, n/Nsub (%)	21/36 (58.3)	22/48 (45.8)	21/49 (42.9)	22/45 (48.9)
Week 48, n/Nsub (%)	22/32 (68.8)	29/42 (69.0)	22/45 (48.9)	23/41 (56.1)
HiSCR$_{90}$, Nresp	44	75	82	78
Week 16, n/Nsub (%)	0/44	0/75	0/82	0/78
Week 32, n/Nsub (%)	18/43 (41.9)	19/69 (27.5)	21/72 (29.2)	25/69 (36.2)
Week 48, n/Nsub (%)	15/39 (38.5)	29/60 (48.3)	28/68 (41.2)	23/65 (35.4)

AN=abscess and inflammatory nodule; BKZ=bimekizumab; HiSCR=Hidradenitis Suppurativa Clinical Response

- IHS4의 베이스라인 대비 변화량

· 비메키주맙 투여군에서는 치료 초기부터 IHS4 점수가 임상적으로 의미 있게 감소하여 48주까지 유지되거나 더 개선되었으며 위약/비메키주맙 320mg Q2W 대상자에서 IHS4 점수는 16주에서 20주에 빠르게 감소하였다

Table 8-16: Absolute change from Baseline in IHS4 by visit (RS [MI-using MCMC monotone regression])

Visit	Statistic	PBO/BKZ 320mg Q2W N=74	BKZ 320mg Q4W/Q4W N=144	BKZ 320mg Q2W/Q4W N=146	BKZ 320mg Q2W/Q2W N=145	BKZ Q2W total N=291
Baseline	Mean (SE)	30.4 (2.2)	32.3 (2.1)	35.5 (2.9)	33.2 (1.9)	34.4 (1.7)
Week 2	Mean CFB (SE)	-1.4 (0.9)	-6.7 (1.0)	-7.6 (1.2)	-7.2 (0.9)	-7.3 (0.8)
Week 4	Mean CFB (SE)	-3.5 (1.1)	-9.5 (1.1)	-12.6 (1.4)	-9.7 (1.3)	-11.1 (0.9)
Week 12	Mean CFB (SE)	-6.7 (1.6)	-12.4 (1.6)	-17.3 (2.0)	-12.8 (1.6)	-15.2 (1.3)
Week 16	Mean CFB (SE)	-6.8 (1.9)	-14.7 (1.6)	-19.8 (1.9)	-15.4 (1.7)	-17.7 (1.3)
Week 20	Mean CFB (SE)	-13.5 (2.0)	-14.8 (1.7)	-20.9 (2.0)	-16.7 (1.9)	NA
Week 24	Mean CFB (SE)	-16.3 (2.1)	-15.1 (1.9)	-21.3 (2.1)	-17.7 (1.9)	NA
Week 32	Mean CFB (SE)	-18.9 (2.3)	-18.7 (1.8)	-22.5 (2.1)	-20.5 (2.0)	NA
Week 48	Mean CFB (SE)	-20.9 (2.3)	-19.5 (1.8)	-23.2 (2.1)	-21.6 (2.0)	NA

- hs-PGA 베이스라인 대비 변화량

· 16주에 비메키주맙 320mg Q4W 와 Q2W 투여군에서 '매우 심각함' 에서 '중등도' 로 전환된 대상자의 비율이 더 높았으며 48주에도 비메키주맙 투여군에서 덜 심각한 상태로의 전환이 더 많이 관찰되었으며 위약/비메키주맙 320mg Q2W 투여군에서도 비슷한 개선을 보였다.

Table 8-17: Shift from Baseline in HS-PGA at Week 16 overall (RS [OC])

Group	Baseline	Post-Baseline result: Clear n (%)	Minimal n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Very severe n (%)	Missing n (%)	Total n (%)
PBO/BKZ 320mg Q2W N=74	Moderate	1 (1.4)	1 (1.4)	6 (8.1)	21 (28.4)	0	2 (2.7)	0	31 (41.9)
	Severe	0	0	1 (1.4)	7 (9.5)	1 (1.4)	3 (4.1)	0	12 (16.2)
	Very severe	1 (1.4)	0	0	6 (8.1)	0	20 (27.0)	4 (5.4)	31 (41.9)
	Total at Week 16	2 (2.7)	1 (1.4)	7 (9.5)	34 (45.9)	1 (1.4)	25 (33.8)	4 (5.4)	74 (100)
BKZ 320mg Q4W/Q4W N=144	Moderate	4 (2.8)	7 (4.9)	19 (13.2)	25 (17.4)	0	3 (2.1)	6 (4.2)	64 (44.4)
	Severe	0	0	2 (1.4)	9 (6.3)	0	2 (1.4)	1 (0.7)	14 (9.7)
	Very severe	4 (2.8)	1 (0.7)	5 (3.5)	30 (20.8)	3 (2.1)	19 (13.2)	4 (2.8)	66 (45.8)
	Total at Week 16	8 (5.6)	8 (5.6)	26 (18.1)	64 (44.4)	3 (2.1)	24 (16.7)	11 (7.6)	144 (100)
BKZ 320mg Q2W/Q4W N=146	Moderate	4 (2.7)	4 (2.7)	15 (10.3)	26 (17.8)	0	2 (1.4)	9 (6.2)	60 (41.1)
	Severe	0	0	6 (4.1)	11 (7.5)	3 (2.1)	0	1 (0.7)	21 (14.4)
	Very severe	2 (1.4)	1 (0.7)	10 (6.8)	30 (20.5)	5 (3.4)	13 (8.9)	4 (2.7)	65 (44.5)
	Total at Week 16	6 (4.1)	5 (3.4)	31 (21.2)	67 (45.9)	8 (5.5)	15 (10.3)	14 (9.6)	146 (100)
BKZ 320mg Q2W/Q2W N=145	Moderate	2 (1.4)	3 (2.1)	14 (9.7)	28 (19.3)	1 (0.7)	3 (2.1)	6 (4.1)	57 (39.3)
	Severe	0	0	2 (1.4)	12 (8.3)	2 (1.4)	0	0	16 (11.0)
	Very severe	6 (4.1)	1 (0.7)	9 (6.2)	24 (16.6)	3 (2.1)	23 (15.9)	6 (4.1)	72 (49.7)
	Total at Week 16	8 (5.5)	4 (2.8)	25 (17.2)	64 (44.1)	6 (4.1)	26 (17.9)	12 (8.3)	145 (100)
BKZ 320mg Q2W total N=291	Moderate	6 (2.1)	7 (2.4)	29 (10.0)	54 (18.6)	1 (0.3)	5 (1.7)	15 (5.2)	117 (40.2)
	Severe	0	0	8 (2.7)	23 (7.9)	5 (1.7)	0	1 (0.3)	37 (12.7)
	Very severe	8 (2.7)	2 (0.7)	19 (6.5)	54 (18.6)	8 (2.7)	36 (12.4)	10 (3.4)	137 (47.1)
	Total at Week 16	14 (4.8)	9 (3.1)	56 (19.2)	131 (45.0)	14 (4.8)	41 (14.1)	26 (8.9)	291 (100)

Table 8-18: Shift from Baseline in HS-PGA at Week 48 overall (RS [OC])

Group	Baseline	Post-Baseline result: Clear n (%)	Minimal n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Very severe n (%)	Missing n (%)	Total n (%)
PBO/BKZ 320mg Q2W N=74	Moderate	8 (10.8)	2 (2.7)	8 (10.8)	7 (9.5)	0	1 (1.4)	5 (6.8)	31 (41.9)
	Severe	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (2.7)	4 (5.4)	0	1 (1.4)	3 (4.1)	12 (16.2)
	Very severe	5 (6.8)	2 (2.7)	3 (4.1)	11 (14.9)	0	5 (6.8)	5 (6.8)	31 (41.9)
	Total at Week 48	14 (18.9)	5 (6.8)	13 (17.6)	22 (29.7)	0	7 (9.5)	13 (17.6)	74 (100)
BKZ 320mg Q4W/Q4W N=144	Moderate	12 (8.3)	6 (4.2)	13 (9.0)	13 (9.0)	0	0	20 (13.9)	64 (44.4)
	Severe	3 (2.1)	1 (0.7)	4 (2.8)	5 (3.5)	0	0	1 (0.7)	14 (9.7)
	Very severe	8 (5.6)	2 (1.4)	11 (7.6)	22 (15.3)	1 (0.7)	8 (5.6)	14 (9.7)	66 (45.8)
	Total at Week 48	23 (16.0)	9 (6.3)	28 (19.4)	40 (27.8)	1 (0.7)	8 (5.6)	35 (24.3)	144 (100)
BKZ 320mg Q2W/Q4W N=146	Moderate	7 (4.8)	9 (6.2)	11 (7.5)	16 (11.0)	0	0	17 (11.6)	60 (41.1)
	Severe	1 (0.7)	0	6 (4.1)	6 (4.1)	0	0	8 (5.5)	21 (14.4)
	Very severe	5 (3.4)	4 (2.7)	13 (8.9)	20 (13.7)	2 (1.4)	7 (4.8)	14 (9.6)	65 (44.5)
	Total at Week 48	13 (8.9)	13 (8.9)	30 (20.5)	42 (28.8)	2 (1.4)	7 (4.8)	39 (26.7)	146 (100)
BKZ 320mg Q2W/Q2W N=145	Moderate	5 (3.4)	4 (2.8)	10 (6.9)	19 (13.1)	1 (0.7)	0	18 (12.4)	57 (39.3)
	Severe	1 (0.7)	2 (1.4)	2 (1.4)	7 (4.8)	0	1 (0.7)	3 (2.1)	16 (11.0)
	Very severe	12 (8.3)	2 (1.4)	7 (4.8)	28 (19.3)	1 (0.7)	8 (5.5)	14 (9.7)	72 (49.7)
	Total at Week 48	18 (12.4)	8 (5.5)	19 (13.1)	54 (37.2)	2 (1.4)	9 (6.2)	35 (24.1)	145 (100)

- hs-CRP 베이스라인 대비 변화량

· 비메키주맙 투여군에서 위약군 대비 12주차 hs-CRP 수치 감소가 관찰되었으며 48주까지 지속적으로 감소되었고 위약/비메키주맙 320mg Q2W 투여군에서도 16주에서 32주차에 급격한 감소를 보였다. 12주차의 hs-CRP의 기하평균 비는 비메키주맙 320mg Q4W 투여군은 0.76, 비메키주맙 320mg Q2W 투여군은 0.69이며 위약군은 0.95였으며 48주차에는 0.59, 0.46 및 0.61이었다

- 전신 항생제 구제요법

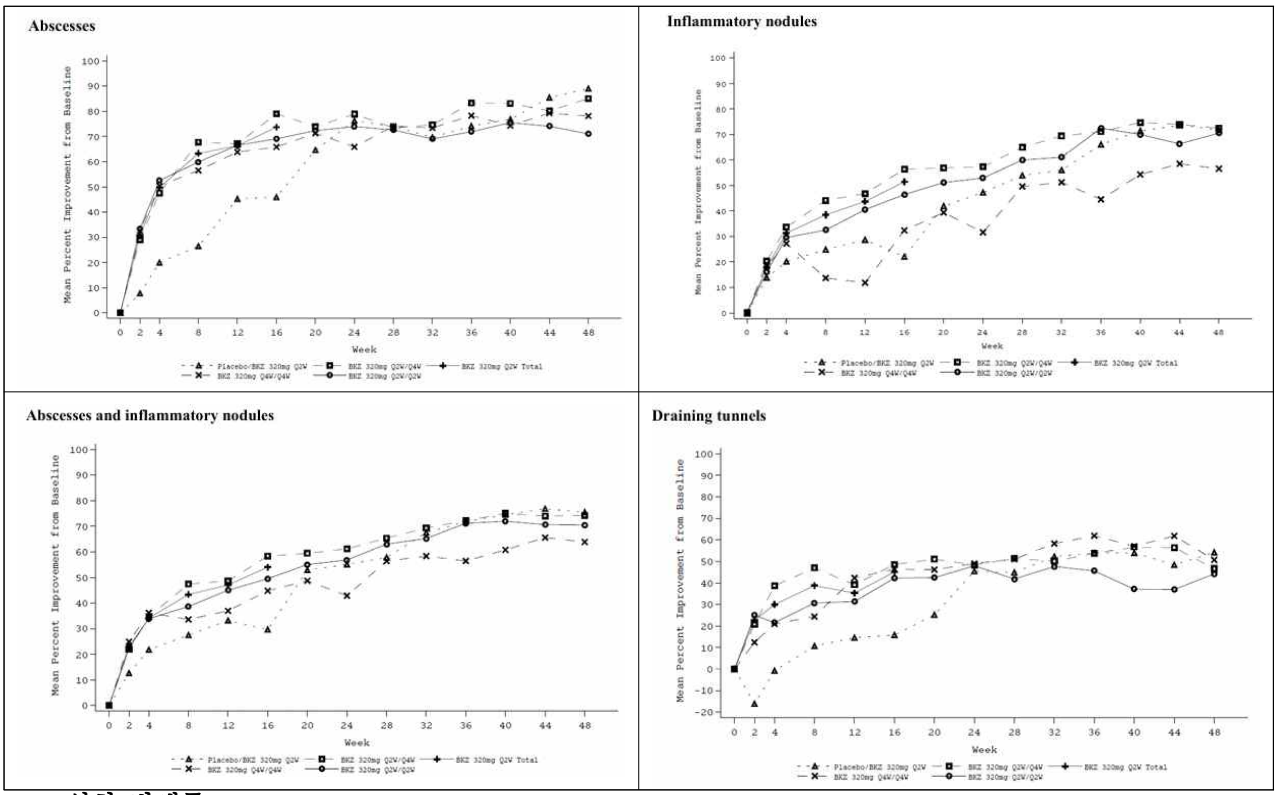
· 초기 치료 기간 동안 전신 항생제 구제 요법을 사용한 대상자 비율은 비메키주맙 비메키주맙 320mg Q4W 투여군 12.5%, 비메키주맙 320mg Q2W 투여군 15.1%로 위약군 8.1%보다 높았으며, 전체 기간 동안은 비메키주맙 320mg Q4W 투여군 24.1%, 비메키주맙 320mg Q2W/Q4W 투여군 32.3%, 비메키주맙 320mg Q2W 28.2%, 위약/비메키주맙 투여군 21.7%로 차이가 없었으며 항생제 사용 시작까지의 중앙값 시간은 통계적으로 유의미한 차이가 없었다.

- 병변 개수 변화

· 비메키주맙 그룹은 위약 그룹에 비해 농양, 염증성 결절, 농루관 등 병변 개수와 AN 개수

모두에서 2주차부터 베이스라인 대비 더 큰 감소를 보였으며 48주까지 지속되었으며 치료군간의 차이가 확인되지 않았다.

· 2주부터 16주까지 AN수가 0,1 또는 2인 대상자 비율은 비메키주맙 투여군에서 위약군 대비 높았으며 치료군간의 차이는 확인되지 않았다.



- 악화 발생률

· 전체 기간동안 악화가 발생한 비율은 비메키주맙 320mg Q4W/Q4W, Q2W/Q4W, Q2W/Q2W, 위약/비메키주맙 320mg Q2W 투여군에서 각각 43.6%, 51.2%, 48.6% 및 37.9%였으며 초기 치료기간 동안 악화까지의 시간은 비메키주맙 320mg Q4W 군 130일이었고 위약군과 비메키주맙 320mg Q2W 투여군에서는 도달하지 않았고 치료군간의 차이가 없었다. 유지치료 기간 동안 비메키주맙 320mg Q2W/Q4W 투여군에서만 309일에 악화가 발생하였고 나머지 치료군에서는 치료기간 동안 악화가 발생하지 않았다.

- DLQI 총점 0 또는 1 달성률

· 16주차에 비메키주맙 320mg 투여군은 위약 대비 큰 DLQI 개선을보였으며 위약과의 개선 차이는 4주차부터 관찰되어 32주까까지 지속적으로 개선되었다. 위약/비메키주맙 320mg Q2W 투여군은 20주차부터 다른 투여군와 유사한 반응을 보였다.

- HSSDD 통증 반응

· 2주차부터 위약군 대비 비메키주맙 투여군(Q4W 및 Q2W)에서 개선이 관찰되었으며 임상적으로 의미있는 변화(≥3점 감소)는 16주차까지 반응률이 지속적으로 증가되어 유지되었다.

· 질병이 대상자의 삶에 미치는 영향이 없음을 의미하는 DLQI 총점 0 또는 1을 달성한 대상자 비율은 16주차에 위약군 대비 비메키주맙 투여군에서 현저히 높았으며 비메키주맙 투여군간의 차이는 관찰되지 않았다. 위약/비메키주맙 320mg Q2W 투여군에서는 20주부터 다른 치료군과 유사한 개선을 보여 48주까지 개선이 지속되었다.

- PROs

· 16주차에 위약군 대비 삶의 질, 통증, 증상, 치료 만족도에서 비메키주맙 투여군에서 더 나은

개선을 보였다.

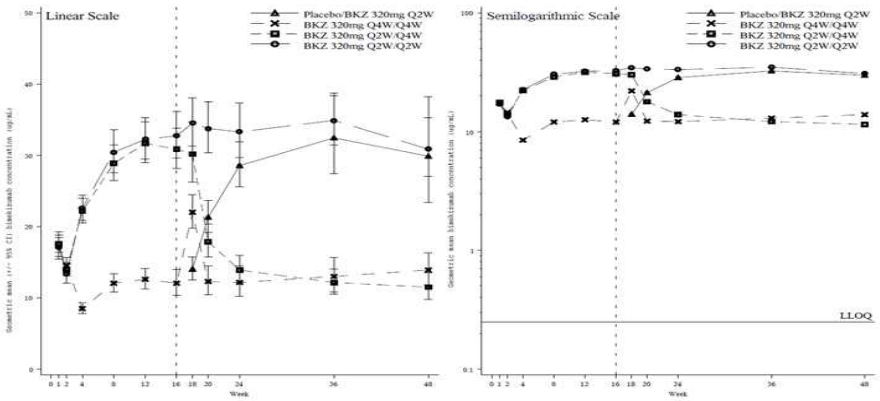
④ 하위집단 분석

- 16주차의 HiSCR50 및 HiSCR75 반응률, DLQI 총점과 HSSDD 최악의 피부 통증 점수의 베이스라인 대비 변화량 및 HSSDD 피부 통증 반응의 경우, 연령(<40세), BMI, 염증 발생률, 질병 유병기간, 선행치료 여부에 따라 반응률 차이가 보였으나 위약 대비 비메키주맙 투여군에서의 유효성을 보이는 경향성은 전체 집단과 동일하였다.

- 약동학

• 비메키주맙 기하평균 최조 혈중 농도는 시간이 지남에 따라 증가했으며 8주차에 정상 상태에 도달했고 48주차까지 혈중 농도가 유지되었다. 8주차의 기하평균 혈중 농도는 비메키주맙 320mg Q4W/Q4W, Q2W/Q4W, Q2W/Q2W 투여군에서 각 [redacted]μg/mL, [redacted]μg/mL, [redacted]μg/mL였으며 위약/비메키주맙 320mg Q2W에서는 24주차에 [redacted]μg/mL로 비메키주맙 Q2W 투여군과 유사하였다. 비메키주맙 320mg Q4W 투여군은 16주차 및 48주차에 [redacted]μg/mL 및 [redacted]μg/mL로 비메키주맙 320mg Q2W/Q4W 투여군 [redacted]μg/mL 및 [redacted]μg/mL이며 비메키주맙 320mg Q2W/Q2W 투여군에서는 [redacted]μg/mL 및 μg/mL였다.

Figure 9-1: Geometric mean bimekizumab plasma concentrations over time (PK-PPS)



※ ■■■■■■■ 민원인의 요청에 따라 해당 내용은 비공개 처리하였습니다.

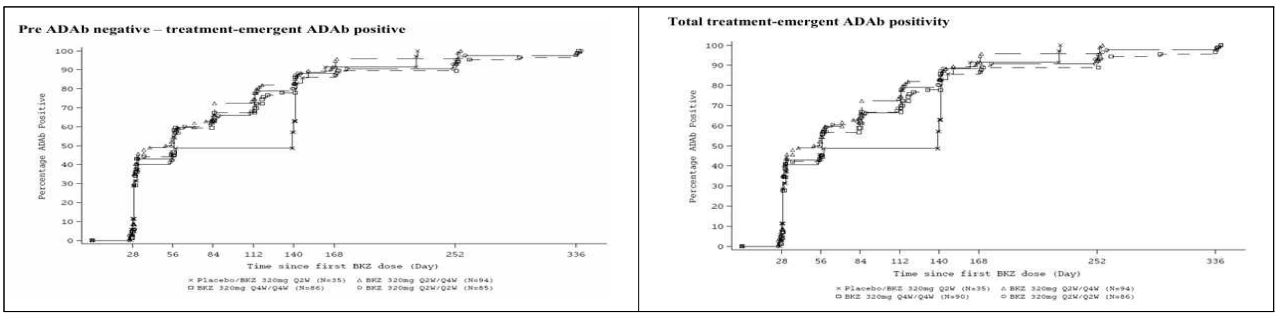
- 면역원성

• 베이스라인에서 ADAb 양성률은 1.4~7.2%로 낮았으며 16주차까지 1회 이상 ADAb 양성을 보인 대상자 비율은 비메키주맙 320mg Q4W/Q4W, Q2W/Q4W, Q2W/Q2W군에서 각 50.7%, 57.5%, 47.2%이었으며 전체 기간동안 52.2%~67.8%의 대상자가 1회 이상 ADAb 양성을 보였다. 대부분의 ADAb 역가는 낮았으며 전체 기간 동안 역가가 증가하는 경향은 없었으며 치료 전 ADAb 음성이었던 연구 참가자들 중 치료 중에 ADAb 양성으로 전환된 경우의 발생률은 모든 치료 그룹에서 50.7%에서 64.4% 사이였다.

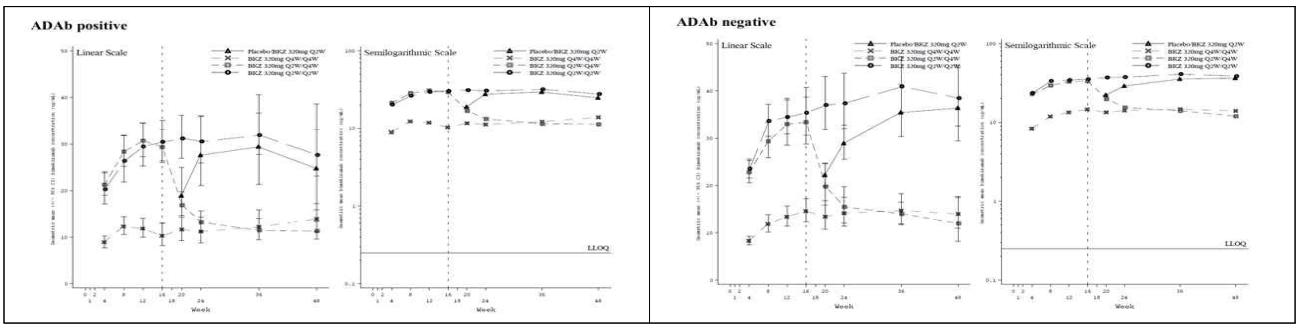
Table 10-1: ADAb status overall and in each ADAb subcategory by treatment group (AMS)

Study period	ADAb category	PBO/ BKZ 320mg Q2W N=69 n (%)	BKZ 320mg Q4W/Q4W N=142 n (%)	BKZ 320mg Q2W/Q4W N=146 n (%)	BKZ 320mg Q2W/Q2W N=144 n (%)
Overall ITP [a]	Positive	NA	72 (50.7)	84 (57.5)	68 (47.2)
	Negative	NA	70 (49.3)	60 (41.1)	73 (50.7)
	Missing	NA	0	2 (1.4)	3 (2.1)
	Total	NA	142 (100)	146 (100)	144 (100)
Overall Combined ITP and MTP [a]	Positive	36 (52.2)	94 (66.2)	99 (67.8)	86 (59.7)
	Negative	33 (47.8)	48 (33.8)	45 (30.8)	55 (38.2)
	Missing	0	0	2 (1.4)	3 (2.1)
	Total	69 (100)	142 (100)	146 (100)	144 (100)
Overall Period [b]	Positive	36 (52.2)	94 (66.2)	99 (67.8)	86 (59.7)
	Negative	33 (47.8)	48 (33.8)	45 (30.8)	55 (38.2)
	Missing	0	0	2 (1.4)	3 (2.1)
	Total	69 (100)	142 (100)	146 (100)	144 (100)
Overall Combined ITP and MTP for efficacy subgroup analyses [c]	Positive	17 (24.6)	62 (43.7)	64 (43.8)	58 (40.3)
	Negative	50 (72.5)	65 (45.8)	62 (42.5)	65 (45.1)
	Missing	2 (2.9)	15 (10.6)	20 (13.7)	21 (14.6)
	Total	69 (100)	142 (100)	146 (100)	144 (100)

• 전반적으로 비메키주맙 투여군에서 첫 ADAb 양성 발생률은 4주차에 가장 높았다. 48주차에 ADAb 양성인 대상자에서 8주차에 첫 ADAb 양성을 달성한 비율이 60.5%~61.1%였다. 치료에 의해 발생한 ADAb 양성은 주로 24주차에서 36주차까지 발생하였고 위약/비메키주맙 320mg Q2W 투여군에서는 20주와 36주차에 각 42.9%와 91.4%의 ADAb 양성을 보였다.



• ADAb 양성 참가자는 ADAb 음성 참가자보다 비메키주맙 혈중 농도가 약간 더 낮은 경향을 보였다.



• 16주차에 HiSCR50 반응률에 ADAb 상태가 미치는 영향은 확인되지 않았으나, 비메키주맙 320mg Q2W/Q2W 투여군에서 48주차 HiSCR50 및 HiSCR75 반응률이 ADAb 양성군에선 38.5% 및 29.0%로 ADAb 음성군의 53.2% 및 42.0% 보다 낮게 나타났다.

- **안전성 결과**

• **안전성 분석 대상**: 안전성 분석군(SS)

- 무작위 배정된 대상자 중 최소 1번 이상 투약받은 대상자(n=432)

• **약물의 노출도**

- 초기 기간동안 모든 치료군에서 약물 노출 중앙값은 112.0일이었으며, 2:2:2:1 무작위배정 방식에

따라 비메키주맙 320mg Q2W군의 총 약물 노출 기간 및 위험기간이 가장 높았으며 위약군이 가장 낮았다.

- 유지치료 기간 동안 모든 치료군에서의 약물 노출 중앙값은 223.0에서 224.0일로 유사하였다.

Table 11-1: IMP duration and participant-years of time at risk – ITP (SS)

	PBO N=74	BKZ 320mg Q4W N=142	BKZ 320mg Q2W N=290	BKZ Total N=432
IMP duration (days), n	74	142	290	432
Mean (SD)	108.3 (17.3)	108.5 (13.8)	106.8 (17.8)	107.4 (16.6)
Median	112.0	112.0	112.0	112.0
Min, max	1, 115	30, 116	1, 116	1, 116
Total IMP duration (participant-years)	21.9	42.2	84.8	127.0
Total time at risk (participant-years)	22.6	43.6	88.2	131.9

Table 11-2: IMP duration and participant-years of time at risk – MTP (MS)

	PBO/ BKZ 320mg Q2W N=69	BKZ 320mg Q4W/Q4W N=133	BKZ 320mg Q2W/Q4W N=130	BKZ 320mg Q2W/Q2W N=131
IMP duration (days), n	69	133	130	131
Mean (SD)	214.2 (30.1)	200.8 (51.6)	199.8 (54.1)	198.2 (58.6)
Median	224.0	224.0	223.5	223.0
Min, max	84, 231	28, 231	15, 231	1, 229
Total IMP duration (participant-years)	40.5	73.1	71.1	71.1
Total time at risk (participant-years)	43.2	79.8	78.3	77.6

- **이상사례(AE)**: 중등도에서 중증 화농성 한선염이 있는 성인에서 비메키주맙 320mg 투여는 높은 내약성을 보였으며, 안전성 프로파일은 판상건선의 안전성 프로파일과 일치하였다. 임상시험 중단을 초래한 TEAE, 중증 TEAE, 중대한 TEAE의 발생률은 낮았으며 대부분의 TEAE는 경미하거나 중등도 정도였으며 비메키주맙 노출기간의 증가에 따른 TEAE 위험의 증가는 확인되지 않았다.

① 초기 치료기간(16주)

- 비메키주맙 320mg Q4W 투여군 및 320mg Q2W 투여군에서의 TEAE 발생률은 51.4% 및 64.5%로 위약군의 56.8%와 유사하였으며, 중대한 TEAE 발생률은 각 2.1%, 3.1%, 0%로 비메키주맙 투여군에서 위약군 대비 높았으나 발생률이 낮았다. 중증 TEAE 발생률도 비메키주맙 320mg Q4W 및 Q2W군에서 3.5%, 4.1%로 낮았으며 위약군에서는 2.7%가 보고되었다. 연구중단으로 이어진 TEAE는 비메키주맙 320mg Q4W 투여군에서 2.1%, Q2W 투여군에서 4.1%, 위약군 0%로 낮았고 사망 사례는 발생하지 않았다. 약물 관련 TEAE는 비메키주맙 투여군에서 위약군 대비 높은 비율로 보고되었다.
- 가장 흔하게 보고된 TEAE는 비메키주맙 투여군에서는 한선염(8.8%), 구강 칸디다증(6.7%), 두통(5.8%)의 발생 높았으며, 위약군에서는 두통(9.5%), 설사(8.1%), 한선염(6.8%) 순으로 가장 흔하게 보고되었다. 비메키주맙 320mg Q4W/Q4W 투여군에서는 질 외음부 칸디다증이 5.6%로 높게 보고되었으나 전반적으로 비메키주맙 투여군 간의 이상사례 프로파일은 유사하였다.

Table 11-4: Incidence of TEAEs during the ITP – Overview (SS)

Category	PBO N=74 n (%) [#]	BKZ 320mg Q4W N=142 n (%) [#]	BKZ 320mg Q2W N=290 n (%) [#]	BKZ Total N=432 n (%) [#]
Any TEAEs	42 (56.8) [81]	73 (51.4) [230]	187 (64.5) [615]	260 (60.2) [845]
Serious TEAEs	0	3 (2.1) [5]	9 (3.1) [9]	12 (2.8) [14]
Study participant discontinuations due to TEAEs	0	3 (2.1) [5]	12 (4.1) [17]	15 (3.5) [22]
Drug-related TEAEs	8 (10.8) [14]	38 (26.8) [74]	105 (36.2) [222]	143 (33.1) [296]
Severe TEAEs	2 (2.7) [2]	5 (3.5) [7]	12 (4.1) [12]	17 (3.9) [19]
All deaths (AEs leading to death)	0	0	0	0
Deaths (TEAEs leading to death)	0	0	0	0

Table 11-6: Incidence of TEAEs reported by ≥5% of study participants in any treatment group – ITP (SS)

MedDRA V19.0 SOC PT	PBO N=74 100 participant-years=0.23 n (%) [#] Incidence (95% CI)	BKZ 320mg Q4W N=142 100 participant-years=0.44 n (%) [#] Incidence (95% CI)	BKZ 320mg Q2W N=290 100 participant-years=0.88 n (%) [#] Incidence (95% CI)	BKZ Total N=432 100 participant-years=1.32 n (%) [#] Incidence (95% CI)
Any TEAEs	42 (56.8) [81] 288.95 (208.3, 390.6)	73 (51.4) [230] 260.92 (204.5, 328.1)	187 (64.5) [615] 386.80 (333.3, 446.4)	260 (60.2) [845] 340.66 (300.5, 384.7)
Gastrointestinal disorders	11 (14.9) [14] 54.42 (27.2, 97.4)	14 (9.9) [18] 34.58 (18.9, 58.0)	53 (18.3) [83] 67.54 (50.6, 88.3)	67 (15.5) [101] 56.32 (43.6, 71.5)
Diarrhoea	6 (8.1) [7] 28.46 (10.4, 61.9)	5 (3.5) [6] 11.74 (3.8, 27.4)	18 (6.2) [21] 21.11 (12.5, 33.4)	23 (5.3) [27] 17.99 (11.4, 27.0)
Infections and infestations	12 (16.2) [15] 59.00 (30.5, 103.1)	39 (27.5) [57] 103.74 (73.8, 141.8)	95 (32.8) [154] 132.26 (107.0, 161.7)	134 (31.0) [211] 122.46 (102.6, 145.0)
Oral candidiasis	0	5 (3.5) [5] 11.71 (3.8, 27.3)	24 (8.3) [26] 28.21 (18.1, 42.0)	29 (6.7) [31] 22.70 (15.2, 32.6)
Vulvovaginal candidiasis	0	8 (5.6) [8] 18.75 (8.1, 36.9)	1 (0.3) [1] 1.14 (0.0, 6.3)	9 (2.1) [9] 6.88 (3.1, 13.1)
Nervous system disorders	9 (12.2) [12] 42.51 (19.4, 80.7)	10 (7.0) [12] 24.09 (11.6, 44.3)	22 (7.6) [28] 26.16 (16.4, 39.6)	32 (7.4) [40] 25.48 (17.4, 36.0)
Headache	7 (9.5) [9] 32.67 (13.1, 67.3)	7 (4.9) [9] 16.59 (6.7, 34.2)	18 (6.2) [21] 21.14 (12.5, 33.4)	25 (5.8) [30] 19.63 (12.7, 29.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	8 (10.8) [9] 37.89 (16.4, 74.7)	31 (21.8) [44] 81.12 (55.1, 115.1)	82 (28.3) [105] 110.32 (87.7, 136.9)	113 (26.2) [149] 100.40 (82.7, 120.7)
Hidradenitis	5 (6.8) [6] 22.97 (7.5, 53.6)	13 (9.2) [15] 31.15 (16.6, 53.3)	25 (8.6) [29] 29.56 (19.1, 43.6)	38 (8.8) [44] 30.08 (21.3, 41.3)

- 대부분의 TEAE는 경증 또는 중등증이었으며, 중증 TEAE는 비메키주맙 전체 투여군에서3.9%로 낮았으며 비메키주맙 투여 군간의 발생률 차이는 유의미하지 않았다.
- 약물 관련 TEAE 발생률은 비메키주맙 320mg Q4W 투여군 26.8%, Q2W 투여군 36.2%로 위약군

10.8%보다 높았으며 가장 흔하게 보고된 약물 관련 TEAE는 비메키주맙 전체 군에서 구강 칸디다증(5.3%), 피로(2.3%), 주사부위반응(2.1%), 두통(2.1%)였다. 비메키주맙 320mg Q4W 투여군에서는 질 외음부 칸디다증(4.9%)과 주사부위통증(3.5%)가 가장 흔하게 보고되었고 320mg Q2W 투여군에서는 구강 칸디다증(6.6%), 주사부위반응(3.1%)이, 위약군에서는 설사와 두통이 각 2.7%씩 보고되었다.

Table 11-8: Incidence of TEAEs related to IMP reported by ≥2% of study participants in any treatment group – ITP (SS)

MedDRA V19.0 SOC PT	PBO N=74 100 participant-years=0.23 n (%) [#] Incidence (95% CI)	BKZ 320mg Q4W N=142 100 participant-years=0.44 n (%) [#] Incidence (95% CI)	BKZ 320mg Q2W N=290 100 participant-years=0.88 n (%) [#] Incidence (95% CI)	BKZ Total N=432 100 participant-years=1.32 n (%) [#] Incidence (95% CI)
Any related TEAEs	8 (10.8) [14] 37.32 (16.1, 73.5)	38 (26.8) [74] 104.76 (74.1, 143.8)	105 (36.2) [222] 157.89 (129.1, 191.1)	143 (33.1) [296] 139.14 (117.3, 163.9)
Gastrointestinal disorders	2 (2.7) [3] 9.02 (1.1, 32.6)	5 (3.5) [7] 11.81 (3.8, 27.6)	18 (6.2) [25] 21.24 (12.6, 33.6)	23 (5.3) [32] 18.10 (11.5, 27.2)
Diarrhoea	2 (2.7) [2] 9.02 (1.1, 32.6)	1 (0.7) [1] 2.31 (0.1, 12.9)	7 (2.4) [10] 8.04 (3.2, 16.6)	8 (1.9) [11] 6.13 (2.6, 12.1)
General disorders and administration site conditions	2 (2.7) [2] 8.97 (1.1, 32.4)	10 (7.0) [11] 24.31 (11.7, 44.7)	33 (11.4) [60] 41.37 (28.5, 58.1)	43 (10.0) [71] 35.56 (25.7, 47.9)
Fatigue	0	2 (1.4) [2] 4.65 (0.6, 16.8)	8 (2.8) [9] 9.29 (4.0, 18.3)	10 (2.3) [11] 7.74 (3.7, 14.2)
Injection site pain	1 (1.4) [1] 4.46 (0.1, 24.8)	5 (3.5) [5] 11.79 (3.8, 27.5)	6 (2.1) [13] 6.93 (2.5, 15.1)	11 (2.5) [18] 8.53 (4.3, 15.3)
Injection site reaction	0	0	9 (3.1) [12] 10.47 (4.8, 19.9)	9 (2.1) [12] 6.94 (3.2, 13.2)
Infections and infestations	2 (2.7) [3] 8.94 (1.1, 32.3)	20 (14.1) [24] 49.17 (30.0, 75.9)	46 (15.9) [67] 56.87 (41.6, 75.9)	66 (15.3) [91] 54.29 (42.0, 69.1)
Oral candidiasis	0	4 (2.8) [4] 9.34 (2.5, 23.9)	19 (6.6) [20] 22.16 (13.3, 34.6)	23 (5.3) [24] 17.89 (11.3, 26.8)
Vulvovaginal candidiasis	0	7 (4.9) [7] 16.37 (6.6, 33.7)	1 (0.3) [1] 1.14 (0.0, 6.3)	8 (1.9) [8] 6.11 (2.6, 12.0)
Folliculitis	0	2 (1.4) [2] 4.59 (0.6, 16.6)	6 (2.1) [7] 6.87 (2.5, 14.9)	8 (1.9) [9] 6.11 (2.6, 12.0)
Nervous system disorders	2 (2.7) [3] 8.95 (1.1, 32.3)	2 (1.4) [2] 4.64 (0.6, 16.8)	9 (3.1) [11] 10.42 (4.8, 19.8)	11 (2.5) [13] 8.49 (4.2, 15.2)
Headache	2 (2.7) [3] 8.95 (1.1, 32.3)	1 (0.7) [1] 2.30 (0.1, 12.8)	8 (2.8) [9] 9.23 (4.0, 18.2)	9 (2.1) [10] 6.92 (3.2, 13.1)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (1.4) [1] 4.44 (0.1, 24.7)	11 (7.7) [15] 26.27 (13.1, 47.0)	30 (10.3) [39] 36.15 (24.4, 51.6)	41 (9.5) [54] 32.84 (23.6, 44.5)
Eczema	1 (1.4) [1] 4.44 (0.1, 24.7)	1 (0.7) [1] 2.30 (0.1, 12.8)	6 (2.1) [6] 6.88 (2.5, 15.0)	7 (1.6) [7] 5.35 (2.2, 11.0)

- 시험중단으로 이어진 TEAE는 비메키주맙 전체 군에서 3.5%, 위약군 0%로 낮았다.연구 중단으로 이어진 TEAE는 비메키주맙 320mg Q2W 그룹에서 3명의 연구 참여자가 보고한 발한염(hidradenitis)과 비메키주맙 320mg Q4W 그룹의 1명 및 비메키주맙 320mg Q2W 그룹의 2명의 연구 참여자가 보고한 정신 평가 이상이었다.

② 유지치료기간

- 중대한 TEAEs, 중증 TEAEs 발생률, 시험 중단으로 이어진 TEAE 발생률은 낮았고 사망 사건은 없었으며 TEAEs 발생률은 71.0% ~ 77.7%로 치료군간의 유사하였다.
- 가장 흔하게 보고된 TEAE는 치료군간에 전반적으로 유사하였으나, 비메키주맙 320mg Q2W/Q4W 투여군에서 한선염 발생률은 19.2%로 높았으며 비염 발생률은 1.5%로 약간 낮았다.

Table 8.1.1.2
Incidence of TEAEs Overview - Maintenance Treatment Period
Analysis Set: Maintenance Set

Category	Placebo/BKZ 320mg Q2W N=69 n (%)	[#]	BKZ 320mg Q4W/Q4W N=133 n (%)	[#]	BKZ 320mg Q2W/Q4W N=130 n (%)	[#]	BKZ 320mg Q2W/Q2W N=131 n (%)	[#]
Any TEAEs	49 (71.0)	[159]	96 (72.2)	[278]	101 (77.7)	[326]	101 (77.1)	[323]
Serious TEAEs	2 (2.9)	[2]	4 (3.0)	[5]	3 (2.3)	[3]	4 (3.1)	[5]
Subject discontinuations due to TEAEs	0		6 (4.5)	[6]	4 (3.1)	[10]	2 (1.5)	[2]
Drug-related TEAEs	18 (26.1)	[33]	30 (22.6)	[66]	47 (36.2)	[90]	49 (37.4)	[81]
Severe TEAEs	4 (5.8)	[4]	9 (6.8)	[10]	6 (4.6)	[6]	6 (4.6)	[6]
All Deaths (AEs leading to death)	0		0		0		0	
Deaths (TEAEs leading to death)	0		0		0		0	

③ 전체기간

- 전체기간 동안 TEAEs 발생률은 투여군간의 유사하였으며 약물관련 이상사례 발생률은 비메키주맙 320mg Q2W/Q4W 투여군과 Q2W/Q2W 투여군에서 52.7%, 50.0%로 더 높았으며 중대한 TEAEs, 시험

중단으로 이어진 TEAE 발생률은 낮았고 사망사례는 보고되지 않았다.

Table 11-5: Incidence of TEAEs during the Overall Period – Overview (AMS)

Category	PBO/ BKZ 320mg Q2W N=69 n (%) [#]	BKZ 320mg Q4W/Q4W N=142 n (%) [#]	BKZ 320mg Q2W/Q4W N=146 n (%) [#]	BKZ 320mg Q2W/Q2W N=144 n (%) [#]
Any TEAEs	53 (76.8) [237]	113 (79.6) [510]	128 (87.7) [661]	122 (84.7) [615]
Serious TEAEs	2 (2.9) [2]	7 (4.9) [10]	5 (3.4) [6]	10 (6.9) [11]
Study participant discontinuations due to TEAEs	0	8 (5.6) [11]	10 (6.8) [19]	9 (6.3) [11]
Drug-related TEAEs	21 (30.4) [47]	50 (35.2) [141]	77 (52.7) [207]	72 (50.0) [186]
Severe TEAEs	5 (7.2) [5]	14 (9.9) [17]	8 (5.5) [10]	13 (9.0) [14]
All deaths (AEs leading to death)	0	0	0	0
Deaths (TEAEs leading to death)	0	0	0	0

- 전체 기간동안 가장 흔하게 보고된 TEAE는 한선염 18.0%, 구강 칸디다증 12.8%, 두통 8.6%였으며 치료군간의 특정 이상사례를 제외하고는 전반적으로 유사한 안전성 프로파일을 보였다. 비메키주맙 320mg Q4W/Q4W 투여군에서 질 외음부 칸디다증 발생률은 7.0%로 전체 3.4% 대비 높았으며, 모낭염, 비인두염, 코로나바이러스 감염 발생률은 조금 더 낮았으나 유의미한 차이는 없었다.

Table 11-7: Incidence of TEAEs reported by ≥5% of study participants in any treatment group – Overall Period (AMS)

MedDRA V19.0 SOC PT	PBO/ BKZ 320mg Q2W N=69 100 participant-years=0.64 n (%) [#] Incidence (95% CI)	BKZ 320mg Q4W/Q4W N=142 100 participant-years=1.24 n (%) [#] Incidence (95% CI)	BKZ 320mg Q2W/Q4W N=146 100 participant-years=1.24 n (%) [#] Incidence (95% CI)	BKZ 320mg Q2W/Q2W N=144 100 participant-years=1.22 n (%) [#] Incidence (95% CI)	BKZ Total N=501 100 participant-years=4.14 n (%) [#] Incidence (95% CI)
Any TEAEs	53 (76.8) [237] 195.89 (146.7, 256.2)	113 (79.6) [510] 204.19 (168.3, 245.5)	128 (87.7) [661] 334.06 (278.7, 397.2)	122 (84.7) [615] 258.71 (214.8, 308.9)	412 (82.2) [1945] 253.45 (229.6, 279.1)
Gastrointestinal disorders	18 (26.1) [29] 33.81 (20.0, 53.4)	24 (16.9) [42] 22.05 (14.1, 32.8)	42 (28.8) [66] 41.10 (29.6, 55.6)	37 (25.7) [72] 36.43 (25.7, 50.2)	115 (23.0) [195] 32.74 (27.0, 39.3)
Diarrhoea	7 (10.1) [10] 11.71 (4.7, 24.1)	10 (7.0) [14] 8.46 (4.1, 15.6)	16 (11.0) [21] 13.98 (8.0, 22.7)	8 (5.6) [8] 6.76 (2.9, 13.3)	36 (7.2) [46] 9.15 (6.4, 12.7)
General disorders and administration site conditions	11 (15.9) [13] 18.79 (9.4, 33.6)	24 (16.9) [32] 22.14 (14.2, 32.9)	34 (23.3) [63] 32.43 (22.5, 45.3)	32 (22.2) [67] 31.55 (21.6, 44.5)	96 (19.2) [169] 26.97 (21.8, 32.9)
Fatigue	1 (1.4) [1] 1.57 (0.0, 8.7)	4 (2.8) [4] 3.30 (0.9, 8.5)	9 (6.2) [11] 7.58 (3.5, 14.4)	6 (4.2) [7] 5.07 (1.9, 11.0)	20 (4.0) [23] 4.99 (3.0, 7.7)
Pyrexia	2 (2.9) [2] 3.11 (0.4, 11.2)	3 (2.1) [3] 2.46 (0.5, 7.2)	7 (4.8) [8] 5.79 (2.3, 11.9)	10 (6.9) [12] 8.55 (4.1, 15.7)	22 (4.4) [25] 5.46 (3.4, 8.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	25 (36.2) [49] 47.53 (30.8, 70.2)	57 (40.1) [107] 61.96 (46.9, 80.3)	65 (44.5) [127] 74.30 (57.3, 94.7)	53 (36.8) [100] 57.89 (43.4, 75.7)	198 (39.5) [375] 64.69 (56.0, 74.4)
Hidradenitis	10 (14.5) [17] 17.04 (8.2, 31.3)	26 (18.3) [36] 22.91 (15.0, 33.6)	31 (21.2) [47] 27.60 (18.8, 39.2)	26 (18.1) [32] 23.61 (15.4, 34.6)	90 (18.0) [126] 23.91 (19.2, 29.4)
Eczema	4 (5.8) [5] 6.36 (1.7, 16.3)	6 (4.2) [7] 4.95 (1.8, 10.8)	13 (8.9) [14] 11.05 (5.9, 18.9)	4 (2.8) [4] 3.32 (0.9, 8.5)	27 (5.4) [29] 6.73 (4.4, 9.8)
Pruritus	2 (2.9) [2] 3.13 (0.4, 11.3)	3 (2.1) [3] 2.45 (0.5, 7.2)	8 (5.5) [8] 6.71 (2.9, 13.2)	3 (2.1) [7] 2.49 (0.5, 7.3)	16 (3.2) [20] 3.96 (2.3, 6.4)

Table 11-7: Incidence of TEAEs reported by ≥5% of study participants in any treatment group – Overall Period (AMS)

MedDRA V19.0 SOC PT	PBO/ BKZ 320mg Q2W N=69 100 participant-years=0.64 n (%) [#] Incidence (95% CI)	BKZ 320mg Q4W/Q4W N=142 100 participant-years=1.24 n (%) [#] Incidence (95% CI)	BKZ 320mg Q2W/Q4W N=146 100 participant-years=1.24 n (%) [#] Incidence (95% CI)	BKZ 320mg Q2W/Q2W N=144 100 participant-years=1.22 n (%) [#] Incidence (95% CI)	BKZ Total N=501 100 participant-years=4.14 n (%) [#] Incidence (95% CI)
Infections and infestations	34 (49.3) [54] 73.03 (50.6, 102.1)	76 (53.5) [151] 90.53 (71.3, 113.3)	85 (58.2) [198] 112.05 (89.5, 138.6)	85 (59.0) [209] 113.00 (90.3, 139.7)	277 (55.3) [598] 103.61 (91.8, 116.6)
Oral candidiasis	3 (4.3) [3] 4.72 (1.0, 13.8)	14 (9.9) [18] 11.92 (6.5, 20.0)	25 (17.1) [33] 22.75 (14.7, 33.6)	22 (15.3) [28] 19.94 (12.5, 30.2)	64 (12.8) [82] 16.84 (13.0, 21.5)
Vulvovaginal candidiasis	1 (1.4) [1] 1.56 (0.0, 8.7)	10 (7.0) [11] 8.55 (4.1, 15.7)	3 (2.1) [4] 2.44 (0.5, 7.1)	3 (2.1) [4] 2.49 (0.5, 7.3)	17 (3.4) [20] 4.22 (2.5, 6.8)
Folliculitis	2 (2.9) [2] 3.14 (0.4, 11.3)	8 (5.6) [13] 6.69 (2.9, 13.2)	9 (6.2) [11] 7.50 (3.4, 14.2)	13 (9.0) [15] 11.17 (5.9, 19.1)	32 (6.4) [41] 8.03 (5.5, 11.3)
Nasopharyngitis	2 (2.9) [2] 3.13 (0.4, 11.3)	8 (5.6) [9] 6.65 (2.9, 13.1)	11 (7.5) [13] 9.28 (4.6, 16.6)	16 (11.1) [22] 14.21 (8.1, 23.1)	37 (7.4) [46] 9.39 (6.6, 12.9)
Upper respiratory tract infection	5 (7.2) [5] 8.07 (2.6, 18.8)	7 (4.9) [7] 5.78 (2.3, 11.9)	6 (4.1) [8] 4.90 (1.8, 10.7)	7 (4.9) [7] 5.90 (2.4, 12.2)	24 (4.8) [26] 5.95 (3.8, 8.8)
Urinary tract infection	5 (7.2) [5] 8.03 (2.6, 18.7)	6 (4.2) [7] 4.95 (1.8, 10.8)	6 (4.1) [9] 4.96 (1.8, 10.8)	3 (2.1) [4] 2.49 (0.5, 7.3)	17 (3.4) [22] 4.19 (2.4, 6.7)
Corona virus infection	4 (5.8) [4] 6.29 (1.7, 16.1)	6 (4.2) [6] 4.96 (1.8, 10.8)	15 (10.3) [15] 13.00 (7.3, 21.4)	11 (7.6) [11] 9.29 (4.6, 16.6)	36 (7.2) [36] 9.07 (6.3, 12.6)
Nervous system disorders	13 (18.8) [17] 23.36 (12.4, 40.0)	19 (13.4) [25] 16.73 (10.1, 26.1)	21 (14.4) [29] 18.64 (11.5, 28.5)	16 (11.1) [23] 14.13 (8.1, 22.9)	61 (12.2) [82] 16.03 (12.3, 20.6)
Headache	9 (13.0) [12] 15.54 (7.1, 29.5)	13 (9.2) [19] 11.16 (5.9, 19.1)	14 (9.6) [17] 12.12 (6.6, 20.3)	13 (9.0) [16] 11.29 (6.0, 19.3)	43 (8.6) [55] 11.05 (8.0, 14.9)

- 대부분의 이상사례는 경증 또는 중등증이었으며 중증 TEAE는 비메키주맙 320mg Q4W/Q4W 투여군 9.9%, Q2W/Q4W 투여군 5.5%, Q2W/Q2W 투여군 9.0%, 위약/비메키주맙 320mg Q2W 투여군 7.2%로 전반적으로 낮았으며 치료군간에 유사하였다.
- 전체 기간 동안 비메키주맙 전체 그룹에서 시험 중단을 초래한 TEAE 발생률은 5.4%로 낮았으며 비메키주맙 투여군간에 유사하였다. 연구 중단을 초래한 TEAE는 땀샘염(7명의 연구 참가자), 정신 평가 이상(3명), 미세 대장염(2명), 설사(2명)이었다.
- 전체기간 동안 비메키주맙 전체군의 약물 관련 TEAE 발생률은 43.3%로 비메키주맙 320mg Q4W/Q4W 투여군에서 35.2%로 Q2W/Q2W 투여군 50.0%에 비해 낮았다.

Table 11-9: Incidence of drug-related TEAEs reported by ≥2% of study participants in any treatment group – Overall Period (AMS)

MedDRA V19.0 SOC PT	PBO/ BKZ 320mg Q2W N=69 100 participant-years=0.64 n (%) [#] Incidence (95% CI)	BKZ 320mg Q4W/Q4W N=142 100 participant-years=1.24 n (%) [#] Incidence (95% CI)	BKZ 320mg Q2W/Q4W N=146 100 participant-years=1.24 n (%) [#] Incidence (95% CI)	BKZ 320mg Q2W/Q2W N=144 100 participant-years=1.22 n (%) [#] Incidence (95% CI)	BKZ Total N=501 100 participant-years=4.14 n (%) [#] Incidence (95% CI)
Any related TEAEs	21 (30.4) [47] 39.39 (24.4, 60.2)	50 (35.2) [141] 55.14 (40.9, 72.7)	77 (52.7) [207] 101.01 (79.7, 126.2)	72 (50.0) [186] 92.92 (72.7, 117.0)	217 (43.3) [567] 77.36 (67.4, 88.4)
Gastrointestinal disorders	4 (5.8) [5] 6.43 (1.8, 16.5)	6 (4.2) [14] 5.02 (1.8, 10.9)	11 (7.5) [18] 9.25 (4.6, 16.6)	9 (6.3) [11] 7.73 (3.5, 14.7)	28 (5.6) [45] 7.05 (4.7, 10.2)
Diarrhoea	3 (4.3) [3] 4.76 (1.0, 13.9)	3 (2.1) [5] 2.46 (0.5, 7.2)	7 (4.8) [10] 5.80 (2.3, 12.0)	2 (1.4) [2] 1.65 (0.2, 6.0)	13 (2.6) [18] 3.20 (1.7, 5.5)
General disorders and administration site conditions	4 (5.8) [4] 6.43 (1.8, 16.5)	11 (7.7) [12] 9.50 (4.7, 17.0)	20 (13.7) [33] 17.85 (10.9, 27.6)	19 (13.2) [40] 17.70 (10.7, 27.6)	52 (10.4) [87] 13.78 (10.3, 18.1)
Asthenia	1 (1.4) [1] 1.56 (0.0, 8.7)	1 (0.7) [1] 0.81 (0.0, 4.5)	3 (2.1) [4] 2.44 (0.5, 7.1)	2 (1.4) [2] 1.66 (0.2, 6.0)	6 (1.2) [7] 1.46 (0.5, 3.2)
Fatigue	1 (1.4) [1] 1.57 (0.0, 8.7)	2 (1.4) [2] 1.64 (0.2, 5.9)	6 (4.1) [7] 4.98 (1.8, 10.8)	4 (2.8) [5] 3.36 (0.9, 8.6)	13 (2.6) [15] 3.22 (1.7, 5.5)
Injection site erythema	0	1 (0.7) [1] 0.81 (0.0, 4.5)	1 (0.7) [1] 0.81 (0.0, 4.5)	3 (2.1) [6] 2.50 (0.5, 7.3)	5 (1.0) [8] 1.22 (0.4, 2.8)
Injection site pain	1 (1.4) [1] 1.57 (0.0, 8.7)	5 (3.5) [5] 4.14 (1.3, 9.7)	2 (1.4) [6] 1.62 (0.2, 5.9)	4 (2.8) [9] 3.37 (0.9, 8.6)	11 (2.2) [20] 2.71 (1.4, 4.8)
Injection site pruritus	0	0	0	3 (2.1) [5] 2.51 (0.5, 7.3)	3 (0.6) [5] 0.73 (0.2, 2.1)
Injection site reaction	1 (1.4) [1] 1.56 (0.0, 8.7)	1 (0.7) [1] 0.81 (0.0, 4.5)	7 (4.8) [9] 5.84 (2.3, 12.0)	3 (2.1) [4] 2.50 (0.5, 7.3)	12 (2.4) [15] 2.95 (1.5, 5.2)

Table 11-9: Incidence of drug-related TEAEs reported by ≥2% of study participants in any treatment group – Overall Period (AMS)

MedDRA V19.0 SOC PT	PBO/ BKZ 320mg Q2W N=69 100 participant-years=0.64 n (%) [#] Incidence (95% CI)	BKZ 320mg Q4W/Q4W N=142 100 participant-years=1.24 n (%) [#] Incidence (95% CI)	BKZ 320mg Q2W/Q4W N=146 100 participant-years=1.24 n (%) [#] Incidence (95% CI)	BKZ 320mg Q2W/Q2W N=144 100 participant-years=1.22 n (%) [#] Incidence (95% CI)	BKZ Total N=501 100 participant-years=4.14 n (%) [#] Incidence (95% CI)
Infections and infestations	14 (20.3) [20] 24.02 (13.1, 40.3)	36 (25.4) [65] 34.78 (24.4, 48.2)	48 (32.9) [84] 48.70 (35.9, 64.6)	50 (34.7) [88] 51.63 (38.3, 68.1)	147 (29.3) [254] 43.57 (36.8, 51.2)
Oral candidiasis	3 (4.3) [3] 4.72 (10., 13.8)	11 (7.7) [14] 9.24 (4.6, 16.5)	21 (14.4) [25] 18.56 (11.5, 28.4)	19 (13.2) [24] 16.96 (10.2, 26.5)	54 (10.8) [66] 13.97 (10.5, 18.2)
Skin candida	0	3 (2.1) [3] 2.44 (0.5, 7.1)	1 (0.7) [1] 0.80 (0.0, 4.5)	3 (2.1) [5] 2.48 (0.5, 7.3)	7 (1.4) [9] 1.70 (0.7, 3.5)
Vulvovaginal candidiasis	1 (1.4) [1] 1.56 (0.0, 8.7)	8 (5.6) [9] 6.77 (2.9, 13.3)	3 (2.1) [4] 2.44 (0.5, 7.1)	3 (2.1) [4] 2.49 (0.5, 7.3)	15 (3.0) [18] 3.71 (2.1, 6.1)
Otitis externa	1 (1.4) [1] 1.56 (0.0, 8.7)	0	0	3 (2.1) [3] 2.49 (0.5, 7.3)	4 (0.8) [4] 0.97 (0.3, 2.5)
Vulvovaginal mycotic infection	0	3 (2.1) [5] 2.46 (0.5, 7.2)	4 (2.7) [8] 3.27 (0.9, 8.4)	3 (2.1) [3] 2.50 (0.5, 7.3)	10 (2.0) [16] 2.45 (1.2, 4.5)
Folliculitis	2 (2.9) [2] 3.14 (0.1, 11.3)	5 (3.5) [6] 4.10 (1.3, 9.6)	5 (3.4) [7] 4.09 (1.3, 9.5)	8 (5.6) [9] 6.75 (2.9, 13.3)	20 (4.0) [24] 4.94 (3.0, 7.6)
Tinea pedis	1 (1.4) [1] 1.56 (0.0, 8.7)	0	3 (2.1) [3] 2.45 (0.5, 7.2)	1 (0.7) [1] 0.82 (0.0, 4.6)	5 (1.0) [5] 1.22 (0.4, 2.8)
Nasopharyngitis	0	2 (1.4) [2] 1.63 (0.2, 5.9)	2 (1.4) [2] 1.62 (0.2, 5.9)	3 (2.1) [3] 2.48 (0.5, 7.2)	7 (1.4) [7] 1.71 (0.7, 3.5)
Sinusitis	0	1 (0.7) [1] 0.81 (0.0, 4.5)	4 (2.7) [4] 3.25 (0.9, 8.3)	1 (0.7) [1] 0.82 (0.0, 4.6)	6 (1.2) [6] 1.46 (0.5, 3.2)

- **특별관심 이상사례(AESIs)**: 전체 연구기간 중 Hy's Law에 해당하는 대상자는 없었다.
- **기타 관심이 있는 안전성 사례**

- 사전 지정된 안전성 사례는 감염(심각한 감염, 기회감염, 진균 감염 및 결핵 감염), 호중구 감소증, 과민반응(아나필락시스 포함), 자살 생각 및 행동(SIB), 주요 심혈관 질환(MACE), DILI(간 관련 이상반응 및 약물 유발 간 손상), 악성 종양, 염증성 장질환(IBD)이다.
- 초기치료기간 동안 위약군 대비 비메키주맙 투여군에서 진균 감염 발생률 및 과민반응 발생률이 현저히 높았다. 전체 기간에서 주사부위반응의 기타 관심이 있는 안전성 사례는 비메키주맙 320mg Q2W/Q2W 투여군에서 현저히 높았다.
- 초기 치료 기간 동안 심각한 감염 TEAE는 보고되지 않았으나 전체기간 동안 심각한 감염 TEAE는 비메키주맙 320mg Q4W/Q4W 투여군에서 0.7%, Q2W/Q2W 투여군에서 1.4%로 낮았으며 기회감염 TEAE 발생률도 전체기간 동안 Q4W/Q4W 투여군에서 1.4%, Q2W/Q2W 투여군에서 0.7%에 낮았고 활동성 결핵은 보고되지 않았다.
- 초기치료기간 동안 진균감염은 비메키주맙 전체군에서 13.7%인데 반해 위약군에서는 확인되지 않았으며 전체 기간동안 진균감염은 24.8%로 매우 높았고 비메키주맙 투여군간의 유의한 차이는 없었다. 다만, 비메키주맙 Q4W/Q4W 투여군에서 질 외음부 칸디다증이 7.0%로 보고되었으며 Q2W/Q2W 투여군에서는 2.1%로 불균형이 확인되었다. 전체기간 동안 보고된 진균 감염은 전반적으로 비전신성으로 점막에 국한되었으며 대부분 경미하거나 중등증이었으며 구강 칸디다증 1건과 질 외음부 진균 감염 1건만이 시험 중단으로 이어졌다.
- 초기치료기간 동안 비메키주맙 320mg Q2W 투여군에서 1건의 유방암이 보고되었으며 전체 기간에서는 Q4W/Q4W 투여군에서 기저세포암 1건과 Q2W/Q2W 투여군에서 유방암 1건과 각화선종 1건이 보고되었으며 시험약과의 인과성이 확인되지 않았으며 각화선종은 시험 중단으로 이어지지 않았다.
- 전체기간 중 MACE 또는 중성구 감소증 이상사례로 확정된 이상사례는 없었다.
- 초기 치료기간 동안 HS0004 시험에서 보고된 바와 같이 비메티주맙 320mg Q2W 투여군에서 자살사고 1건이 판정되었으며, IBD 발생률 또한 0.3%로 낮았으며 위약군에서는 관련 TEAE의 보고가 없었다. 전체 기간 동안 아나필락시스 반응은 보고되지 않았으며 과민반응은 비메키주맙 투여군에서 9.5%로 위약군 1.4%보다 유의미하게 높았다. 비메키주맙 투여군에서는 Q2W 투여군(11.0%)에서 Q4W 투여군(6.3%) 보다 높은 발생률을 보였다. 전체 기간동안 비메키주맙 투여군의 16.8%에서 과민반응이 보고되었으며 가장 흔하게 보고된 TEAE는 피부염 및 습진 HLT였다.
- 초기치료 기간동안 비메키주맙 투여군(6.9%)은 위약군(1.4%)에 비해 주사 부위 반응 발생률이 높았으며, 가장 흔한 반응은 주사 부위 통증, 발적, 가려움증 등이었으며 모두 심각하지 않았으며 시

험 중단으로 이어지지 않았다. 전체기간 동안 비메키주맙 투여군에서 6.8%의 주사부위 반응이 보고되었으며, 비메키주맙 320mg Q4W/Q4W 투여군(6.3%)에서 Q2W/Q2W 투여군(9.0%) 보다 낮은 발생률을 보였다. 모든 주사부위반응 TEAE는 심각하거나 중대하지 않았으며 시험 중단으로 이어지지 않았다.

- 전체 기간 동안 비메키주맙 치료군에서 간 관련 이상 반응 발생률은 3.8%였으며, Q4W/Q4W 투여군(4.9%)이 Q2W/Q2W 투여군(2.1%)보다 약간 높았다. 대부분의 간 관련 이상 반응은 심각하거나 중증이 아니었고 치료 중단으로 이어지지 않았지만 320mg Q4W/Q4W 투여군의 2명의 대상자에서 보고된 심각하지 않은 중등증의 간장애 TEAE는 시험중단으로 이어졌다.

Table 11-13: Summary of reported other safety topics of interest – ITP (SS)

Safety topics of interest	PBO N=74 100 participant-years=0.23 n (%) [#] Incidence (95% CI)	BKZ 320mg Q4W N=142 100 participant-years=0.44 n (%) [#] Incidence (95% CI)	BKZ 320mg Q2W N=290 100 participant-years=0.88 n (%) [#] Incidence (95% CI)	BKZ Total N=432 100 participant-years=1.32 n (%) [#] Incidence (95% CI)
Serious infections [a]	0	0	0	0
Opportunistic infections [b]	0	1 (0.7) [1] 2.30 (0.1, 12.8)	0	1 (0.2) [1] 0.76 (0.0, 4.2)
Fungal infections [c]	0	18 (12.7) [21] 43.91 (26.0, 69.4)	41 (14.1) [51] 49.74 (35.7, 67.5)	59 (13.7) [72] 47.80 (36.4, 61.7)
Active TB infections	0	0	0	0
Malignancies [d]	0	0	1 (0.3) [1] 1.14 (0.0, 6.3)	1 (0.2) [1] 0.76 (0.0, 4.2)
Adjudicated MACE [e]	0	0	0	0
Adjudicated extended MACE [f]	0	0	0	0
Neutropenia TEAEs [g]	0	0	0	0
Adjudicated SIB [h]	0	0	1 (0.3) [1] 1.13 (0.0, 6.3)	1 (0.2) [1] 0.76 (0.0, 4.2)
Adjudicated definite or probable IBD	0	2 (1.4) [2] 4.62 (0.56, 16.7)	1 (0.3) [2] 1.13 (0.03, 6.32)	3 (0.7) [4] 2.28 (0.47, 6.67)
Anaphylactic reactions [i]	0	0	0	0
Hypersensitivity reactions [j]	1 (1.4) [1] 4.44 (0.1, 24.7)	9 (6.3) [10] 21.44 (9.8, 40.7)	32 (11.0) [34] 38.48 (26.3, 54.3)	41 (9.5) [44] 32.76 (23.5, 44.4)
Serious hypersensitivity reactions [k]	0	0	0	0
Injection site reactions [l]	1 (1.4) [1] 4.46 (0.1, 24.8)	8 (5.6) [8] 19.14 (8.3, 37.7)	22 (7.6) [50] 26.66 (16.7, 40.4)	30 (6.9) [58] 24.13 (16.3, 34.4)
Hepatic events [m]	0	3 (2.1) [4] 6.96 (1.4, 20.3)	6 (2.1) [9] 6.88 (2.5, 15.0)	9 (2.1) [13] 6.91 (3.2, 13.1)

Table 11-14: Summary of reported other safety topics of interest – Overall Period (AMS)

Safety topics of interest	PBO/ BKZ 320mg Q2W N=69 100 participant-years=0.64 n (%) [#] Incidence (95% CI)	BKZ 320mg Q4W/Q4W N=142 100 participant-years=1.24 n (%) [#] Incidence (95% CI)	BKZ 320mg Q2W/Q4W N=146 100 participant-years=1.24 n (%) [#] Incidence (95% CI)	BKZ 320mg Q2W/Q2W N=144 100 participant-years=1.22 n (%) [#] Incidence (95% CI)
Serious infections [a]	1 (1.4) [1] 1.55 (0.0, 8.7)	1 (0.7) [1] 0.81 (0.0, 4.5)	1 (0.7) [1] 0.80 (0.0, 4.5)	2 (1.4) [2] 1.65 (0.2, 5.9)
Opportunistic infections [b]	0	2 (1.4) [2] 1.62 (0.2, 5.9)	1 (0.7) [1] 0.80 (0.0, 4.5)	1 (0.7) [1] 0.82 (0.0, 4.6)
Fungal infections [c]	10 (14.5) [10] 16.38 (7.9, 30.1)	35 (24.6) [52] 33.11 (23.1, 46.1)	39 (26.7) [61] 38.12 (27.1, 52.1)	40 (27.8) [63] 39.94 (28.5, 54.4)
Active TB infections	0	0	0	0
Malignancies [d]	0	1 (0.7) [1] 0.81 (0.0, 4.5)	0	2 (1.4) [2] 1.64 (0.2, 5.9)
Adjudicated MACE [e]	0	0	0	0
Adjudicated extended MACE [f]	0	0	0	0
Neutropenia TEAEs [g]	0	0	0	0
Adjudicated SIB [h]	0	0	1 (0.7) [1] 0.80 (0.0, 4.5)	0
Adjudicated definite or probable IBD	0	2 (1.4) [4] 1.63 (0.2, 5.89)	1 (0.7) [1] 0.8 (0.02, 4.48)	1 (0.7) [3] 0.82 (0.02, 4.58)
Anaphylactic reactions [i]	1 (1.4) [2] [j] 1.56 (0.0, 8.7)	0	0	0
Hypersensitivity reactions [k]	10 (14.5) [13] 16.32 (7.8, 30.0)	23 (16.2) [34] 20.55 (13.0, 30.8)	28 (19.2) [37] 25.83 (17.2, 37.3)	23 (16.0) [31] 21.23 (13.5, 31.9)
Serious hypersensitivity reactions [l]	0	0	0	1 (0.7) [1] 0.82 (0.0, 4.6)
Injection site reactions [m]	2 (2.9) [2] 3.16 (0.4, 11.4)	9 (6.3) [9] 7.64 (3.5, 14.5)	11 (7.5) [24] 9.40 (4.7, 16.8)	13 (9.0) [32] 11.55 (6.1, 19.7)
Hepatic events [n]	2 (2.9) [3] 3.15 (0.4, 11.4)	7 (4.9) [10] 5.80 (2.3, 12.0)	7 (4.8) [12] 5.83 (2.3, 12.0)	3 (2.1) [3] 2.49 (0.5, 7.3)

- **임신 및 수유 중 사용:** 전체 기간 동안 총 두 건의 임신이 보고되었다. 한 건은 비메키주맙 투여군에서 피임 실패로 인한 임신이었고, 이후 자연 유산되었으나 약물과의 관련성은 없는 것으로 판단되었고 다른 한 건은 위약군에서 발생한 임신으로, 환자의 선택에 따라 인공 유산으로 종결되었다.
- **임상검사 평가**
  - 전체 연구기간 동안 연구 기간 동안 활력징후, ECG, 신체검사 결과에서 임상적으로 의미 있는 변화는 관찰되지 않았다

- **면역원성과 TEAE 발생률**

① ADAb 상태와 TEAE 발생률 관계

- ADAb 음성 대상자군에서의 TEAE 발생률은 83.1%(252.20/100인-년)로 ADAb 양성 대상자군에서의 68.8%(238.13/100인-년)으로 높았다. 주사부위 반응의 HLT의 TEAE 발생률은 ADAb 양성 전에 22.33%로 양성 후 3.(3.05%)로 더 낮았으며 아나필락시스 반응으로 확인된 눈가려움 및 재채기 2건의 TEAE는 ADAb 음성 대상자에서 보고되었고 심각한 과민반응은 농포 발진 1건도 ADAb 음성 대상자에서 보고되었다.

- 임상시험 결론

- 중등도에서 중증의 화농성 한선염 성인 환자에서 비메키주맙 320mg Q4W 투여 및 Q2W 투여는 16주차의 1차 평가변수인 위약 대비 HiSCR50 반응률에서 통계적으로 유의미한 개선을 보였다.
- 2차 평가변수인 HiSCR75 반응률에서 비메키주맙 320mg Q4W 투여 및 Q2W 투여 모두에서 통계적 유의성이 확인되었으며 HSDD 피부통증 점수 및 삶의 질 점수에서 비메키주맙 320mg Q4W 투여 및 Q2W 투여 모두 위약 대비 개선을 보였다.
- 비메키주맙 투여는 1회 투여 후부터 빠르게 유효성을 보였으며 48주까지 유효성이 지속적으로 유지되었으며 16주차에 위약에서 비메키주맙 320mg Q2W 투여군으로 전환한 대상자(위약/비메키주맙 320mg Q2W)에서 초기 투여군과 유사한 개선을 보였으며 48주까지 개선이 증가하는 경향을 보였다. 전반적인 유효성 평가변수에서 비메키주맙 320mg Q4W/Q4W, Q2W/Q4W, Q2W/Q2W 투여군 간에 명확한 효과차이는 관찰되지 않았다.
- 비메키주맙 320mg Q4W 또는 Q2W 투여는 전반적으로 내약성이 좋았으며 중증 TEAE, 시험 중단으로 이어진 TEAE, 중대한 TEAE의 발생률이 낮았으며 안전성 프로파일은 기허가 적응증에서 보고된 안전성 프로파일과 일치하였다. 가장 흔하게 보고된 이상사례는 한선염, 구강 칸디다증, 두통이었으며 진균감염 발생률은 위약군 대비 비메키주맙 투여군에서 높게 확인되었으나 대부분 경증 또는 중등증이고 피부 점막 감염으로 심각하지 않았으며 비전신성이었다. 과민반응은 비메키주맙 투여군에서 위약군 대비 높은 발생률을 보였으나 대부분 경증 또는 중등증이었으며 시험 중단으로 이어지지 않았다. 주사부위반응은 비메키주맙 Q2W/Q2W 투여군에서 가장 높은 발생률을 보였으나 모두 심각하지 않았고 시험 중단으로 이어지지 않았다.
- 비메키주맙의 혈장 농도는 선형 PK와 일치했으며 비메키주맙의 정상상태 혈장 농도는 8주차에 달성되었다. 위약/비메키주맙 320mg Q2W 투여군에서의 24주차 혈장 내 비메키주맙 농도는 비메키주맙 Q2W 투여군과 유사하였다.
- ADAb 양성 대상자에서 ADAb 음성 대상자 대비 비메키주맙 혈중 농도가 더 낮았으나 치료효과나 안전성이 유의미한 영향을 주지 않았다.

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

- 해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

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

- 해당사항 없음

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

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

1) 활동성 건선성 관절염 성인 환자의 치료

- 2건의 잘 대조된 핵심 임상시험(PA0010, PA0011)으로부터 52주차까지의 자료를 분석하여, 활동성 건선성 관절염 환자 치료에 있어 위약과 비교해 비메키주맙 160mg Q4W SC 요법의 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미있는 유효성이 확인되었다.

- PA0011 임상시험은 TNFα 억제제에 대한 반응이 불충분하거나 내약성이 없는 활동성 건선성 관절염 성인 환자 대상으로 수행되었으며, PA0010 임상시험에서도 78.4% 대상자가 1가지 이상의 cDMARDs에 노출된 경험이 있는 대상자로 신청 적응증인 '이전의 DMARD 치료에 대한 반응이 적절하지 않거나 내약성이 없는 활동성 건선성 관절염 성인 환자에서의 비메키주맙의 유효성이 잘 평가되었다.
- 일차 평가변수는 16주의 ACR50 반응률로 건선성 관절염 증상 개선을 종합적으로 평가할 수 있는 평가변수가 잘 설정되었으며, 이차 평가변수에서 증상, 활성도, 삶의질, 기능 등을 종합적으로 평가할 수 있는 평가변수가 설정되었다.
- PA0010 및 PA0011 임상시험 모두에서 비메키주맙 160mg Q4W 투여는 위약 대비 16주차에 ACR50 반응률에서 유의미한 개선을 보였으며 52주차까지 유지되었다. 모든 개선은 1회 투여 후 부터 빠르게 나타나 52주차까지 잘 유지되었다.
- PA0010 임상시험에서는 활동성 건선성 관절염의 주요 치료제로 권고되는 아달리무맙과의 유효성 비교에서 아달리무맙과 유사하거나 더 나은 개선을 보였다.

2) 축성 척추관절염 성인 환자의 치료

- 2건의 잘 대조된 핵심 임상시험(AS0010. AS0011)으로부터 52주차까지의 자료를 분석하여, 활동성 강직성 척추염 및 비방사선학적 축성 척추 관절염 환자에서 비메키주맙 160mg Q4W 투여는 위약군 대비 통계적, 임상적으로 유의미한 유효성을 보였다.
  - 두 핵심 임상시험에는 BASDAI 점수 및 척추 통증점수가 4점 이상으로 활동성 강직성 척추염 대상자로 적절히 구성되었으며, 두 종류 이상의 NSAIDs에 대한 반응이 없는 대상자로 신청 적응증 '기존치료에 대한 반응이 적절하지 않거나 내약성이 없는 성인 환자의 활동성 강직성 척추염의 치료' 에 포괄된다.
  - 두 핵심 임상시험에서의 일차 평가변수는 환자의 전반적 질환평가, 척추 통증점수, 기능지소, 경직/염증의 4가지 영역에 대해 종합적 평가가 가능한 ASAS40 반응률로 적절히 설정되었으며, 이차 평가변수에서 활성도, 임상적 개선, 염증 지표를 포함하도록 평가변수를 설정하였다.
  - 두 임상시험 모두 16주차에 1차 평가변수인 ASAS40 반응률이 위약군 대비 현저하게 개선되었으며, 이러한 효과는 2주차부터 신속하게 나타나 52주차까지 유지되거나 더욱 향상되는 경향을 보였다. 기존에 TNFα 억제제에 반응을 보이지 않은 대상자에서도 위약 대비 통계적, 임상적으로 유의미한 개선이 확인되었다.

3) 중등도에서 중증 화농성 한선염 성인 환자의 치료

- 2건의 잘 대조된 핵심 임상시험(HS0003, HS0004)으로부터 48주차까지의 자료를 분석하여, 중등도에서 중증 화농성 한선염 환자 치료에 있어 위약과 비교해 비메키주맙 320mg Q4W, 320mg Q2W 유효성을 평가하였으며, 두 임상시험 모두에서 320mg Q2W 투여가 위약군 대비 일차 평가변수인 HiSCR50에 대한 통계적으로 유의한 유효성을 입증하였다. 신청 용법용량은 두 핵심 임상시험에서 모두 일차 평가변수에서 유의한 유효성을 보인 320mg Q2W 투여로 설정하였다.
  - 두 핵심 임상시험 모두 농양 및 염증성 결절 총 개수가 5개 이상인 중등도에서 중증의 화농성 한선염 환자군으로 설정되었으며 EADV 및 AAD에서 발표한 치료지침의 일차 치료에 해당하는 항생제에 부적절한 반응을 보인 대상자로 구성되었다. 이는 신청 효능효과인 '기존의 전신 요법에 적절한 반응을 나타내지 않는 성인 환자의 중등도에서 중증의 화농성 한선염의 치료' 에 해당되는 대상자로 타당하다.
  - 일차 평가변수는 16주의 HiSCR50 반응률로 화농성 한선염 효능평가를 위해 검증된 핵심 임상지표가 설정되었으며, 이차 평가변수에서 활성도, 임상적 개선, 염증 지표를 포함하도록 평가변수를 설정하였다.
  - 일차 평가변수 및 이차 평가변수에서 전반적으로 위약 대비 비메키주맙이 통계적으로 유의하고 임

상정으로 의미있는 개선을 나타냈다.

- HS0003 임상시험과 HS0004 임상시험은 동일 선정/제외기준으로 디자인되었으나 Hurley stage 3인 대상자가 HS0003 임상시험에 더 많이 포함되어 중증 대상자에서 비메키주맙 320mg Q2W 투여가 Q4W 투여보다 유효성을 보일 것을 시사한다.
- 두 핵심 임상시험 모두에서 비메키주맙은 투여 후 빠르게 효과를 보였으며, 위약에서 비메키주맙으로 전환한 환자들도 유의미한 개선을 보였습니다.
- 16주 후 유지 치료기간에서 비메키주맙 320mg Q4W와 Q2W 투여 간에는 유의미한 유효성 차이가 확인되지 않았다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

1) 활동성 건선성 관절염 성인 환자의 치료

- 건선성 관절염 환자에서 비메키주맙 160mg Q4W 투여의 안전성 프로파일은 기허가 적응증인 판상 건선 임상시험에서 보고된 것과 일치하였으며 모두 높은 내약성을 보였다.
  - 위약 대조 기간 동안 TEAE 발생률은 위약군대비 비메키주맙 160mg Q4W 투여군에서 더 높았으나 중증 TEAE 발생률은 전반적으로 낮았고 위약군과 유사하였다.
  - 비메키주맙 투여군에서 가장 흔하게 보고되는 TEAE는 비인두염과 상기도 감염이었으며 위약/비메키주맙 160mg Q4W 투여군에서 오토바이 사고에 의한 외상성 쇼크 사망 사건이 1건 이었으나 시험약과의 인과성은 확인되지 않았다.
  - SAE 발생률 및 시험 중단을 초래한 TEAE 발생률은 낮았으며 위약군과 유사하였으며 노출 기간이 길어져도 발생률이 증가하지 않았다.
  - 연령, 성별, 체중 및 인종에 따른 TEAE 하위군 분석 결과 전체 집단과 일치하는 안전성 프로파일을 보였다.
  - 전체 연구기간동안 특별관심 이상사례인 Hy’s Law의 검사실 기준을 충족한 사례가 1건 있었으나, 과도한 음주라는 대체 원인이 확인되어 최종적으로는 확정된 Hy’s Law 사례로 간주되지 않았으며 시험약과 인과성이 확인된 MACE, 악성종양은 확인되지 않았다. 과민반응은 위약군 대비 비메키주맙 투여군에서 높았으나 대부분 경증 또는 중등증이었으며 아나필락시스 반응은 없었다.

2) 축성 척추관절염 성인 환자의 치료

- 축성 척추관절염 환자에서 비메키주맙 160mg Q4W 투여의 안전성 프로파일은 기허가 적응증인 판상 건선 임상시험에서 보고된 것과 일치하였으며 모두 높은 내약성을 보였다.
  - 비메키주맙 투여군에서 가장 흔하게 보고되는 TEAE는 비인두염과 상기도 감염, 구강 칸디다증이었으며 비메키주맙 노출이 길어져도 TEAE 위험이 증가하지 않았다.
  - SAE 발생률 및 시험 중단을 초래한 TEAE 발생률은 낮았으며 위약군과 유사하였으며 사망 사례는 발생하지 않았다.
  - 위약군에 비해 진균 감염 및 간 기능 이상 발생률이 높게 나타났으나 대부분 경증 또는 중등증이었다.
  - 연령, 성별, 체중 및 인종에 따른 TEAE 하위군 분석 결과 전체 집단과 일치하는 안전성 프로파일을 보였다.
  - 전체 연구기간동안 특별관심 이상사례인 Hy’s Law에 해당하는 대상자는 없었으며 시험약과 인과성이 확인된 MACE, 악성종양은 확인되지 않았다. 과민반응은 위약군 대비 비메키주맙 투여군에서 높았으나 대부분 경증 또는 중등증이었으며 아나필락시스 반응은 없었다.
  - ADAb 양성 대상자에서 ADAb 음성 대상자 대비 노출 보정된 TEAE 발생률이 높게 확인되었으나 대부분 경증이었고 중대한 이상사례, 시험 중단으로 이어진 이상사례 발생률은 모두 낮게 관찰되었다.

3) 중등도에서 중증 화농성 한선염 성인 환자의 치료

- 화농성 한선염 환자에서 비메키주맙 320mg Q2W 및 Q4W 투여의 안전성 프로파일은 기허가 적응증인 판상건선 임상시험에서 보고된 것과 일치하였으며 모두 높은 내약성을 보였다.
  - 비메키주맙 투여군에서 가장 흔하게 보고되는 TEAE는 설사, 두통이었으며 비메키주맙 노출이 길어져도 TEAE 위험이 증가하지 않았다.
  - SAE 발생률 및 시험 중단을 초래한 TEAE 발생률은 낮았으며 위약군과 유사하였으며 사망 사례는 비메키주맙 투여군에서 심부전 1건이 보고되었으나 약물과의 인과성은 확인되지 않았다.
  - 위약군에 비해 진균 감염 및 주사부위 반응 발생률이 높게 나타났으나 대부분 경증 또는 중등증이었다.
  - 연령, 성별, 체중 및 인종에 따른 TEAE 하위군 분석 결과 전체 집단과 일치하는 안전성 프로파일을 보였다.
  - 전체 연구기간동안 특별관심 이상사례인 Hy's Law에 해당하는 대상자는 없었으며 시험약과 인과성이 확인된 MACE, 악성종양은 확인되지 않았다. 과민반응은 위약군 대비 비메키주맙 투여군에서 높았으나 대부분 경증 또는 중등증이었으며 아나필락시스 반응은 없었다.
  - ADAb 양성이 안전성에 미치는 유의미한 영향은 확인되지 않았다.

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 비메키주맙은 활동성 건선성 관절염, 축성 척추관절염 및 중등도에서 중증의 화농성 한선염 환자 치료에 대해 위약 대조 3상 임상시험에서 유효성 및 안전성을 입증하였다. 신청 효능효과는 3상 임상시험의 선정/제외 기준에 근거하여 비메키주맙의 유효성 및 안전성이 평가된 집단에 대해 설정되었으며 신청 효능효과의 근거인 핵심 임상시험에서 평가변수는 환자의 질병에 대한 종합적 평가가 가능한 검증된 지표가 설정되었으며, 이차 평가변수에서 활성도, 임상적 개선, 염증 지표, 삶의 질에 대해 충분히 평가 가능하도록 설정되었다. 평가변수의 유효성인 보수적인 통계검정 절차에 따라 평가되었다.
- 건선성 관절염 환자 대상 집단 PK 결과 과체중(120kg 이상) 대상에서 낮은 노출과 PASI 반응률이 확인되었으며 핵심 3상 임상시험에서도 체중에 따른 PASI 반응률의 감소가 확인되었다. 따라서 피부 반응(PASI)이 임상적으로 중요한 판상건선을 동반한 건선성 관절염 환자의 경우 판상건선의 과체중 환자 대상의 용법용량에 따라 320mg Q4W로 투여하도록 용법용량에 명시하였다.
- 한 노출-반응 분석에 근거하여 320mg Q8W 요법이 160mg Q4W 요법에 비해 조금 낮은 관절 반응을 보이므로 관절 반응(ACR 반응)이 충분하지 않는 환자군에서는 160mg Q4W 투여가 더 나은 개선을 유도할 수 있을 것으로 판단된다. 따라서 관절에서 충분한 임상 반응을 유지할 수 없는 경우 4주마다 160mg으로 전환할 수 있도록 용법용량에 기재하는 것은 타당하다.
- 활동성 건선성 관절염 임상시험(PA0010, PA0011)에서 비메키주맙 160mg Q4W 투여는 위약 대비 ACR50 반응률을 유의미하게 개선했으며, 이러한 효과는 52주까지 유지되었다. 축성 척추관절염 임상시험(AS0010, AS0011)에서도 160mg Q4W 투여는 위약 대비 ASAS40 반응률을 유의미하게 향상시켰고, 효과는 52주까지 지속되었다. 중등도에서 중증 화농성 한선염 임상시험(HS0003, HS0004)에서는 비메키주맙 320mg Q2W 투여가 위약 대비 HiSCR50 반응률을 유의미하게 개선하였다.
- 활동성 건선성 관절염, 축성 척추관절염 및 중등도에서 중증의 화농성 한선염 환자에서 비메키주맙의 안전성 프로파일은 기허가 적응증과 일치하며 높은 내약성을 보였다. 중대한 이상사례, 시험 중단으로 이어

진 이상사례 발생률은 낮았으며 대부분 경증 또는 중등증이었다. 비메키주맙에 대한 노출기간이 증가함에 따른 이상사례 발생률의 증가는 확인되지 않았다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 건선성 관절염과 축성 척추 관절염은 EMA(2023년 6월 5일) 및 FDA(2024년 9월 20일) 허가를 받았으며, 화농성 한선염 적응증의 경우 2024년 4월 19일 EMA, 2024년 11월 19일에 FDA로부터 허가되었다.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 해당사항 없음

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국유씨비제약(주)	허가일	2025.12.24.
제품명	빔젤릭스오토인젝터주(비메키주맙)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	v2.3
주성분 및 함량	1 오토인젝터(1 밀리리터) 중 비메키주맙 160 밀리그램		
효능·효과	1) 판상 건선: 광선 요법 또는 전신치료요법을 필요로 하는 성인 환자의 중등도에서 중증의 판상 건선의 치료 2) 건선성 관절염: 이전에 DMARD 치료에 대한 반응이 적절하지 않거나 내약성이 없는 성인 환자의 활동성 건선성 관절염의 치료. 이 약은 단독 또는 메토트렉세이트와 함께 투여할 수 있다. 3) 축성 척추관절염 - 강직성 척추염: 기존치료에 대한 반응이 적절하지 않거나 내약성이 없는 성인 환자의 활동성 강직성 척추염의 치료 - 비-방사선학적 축성 척추관절염: 비스테로이드성항염증제(NSAIDs) 약물에 대한 반응이 적절하지 않거나 내약성이 없고, 상승된 CRP 수치 및/또는 MRI상 객관적인 염증의 징후를 보이는 성인 환자의 활동성 비-방사선학적 축성 척추관절염의 치료 4) 화농성 한선염: 기존의 전신요법에 적절한 반응을 나타내지 않는 성인 환자의 중등도에서 중증의 화농성 한선염의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
- 중대한 감염 - 염증성 장질환(크론병 및 궤양성 대장염)	- 일반적인 의약품 감시활동 - 추가적인 의약품 감시활동	- 첨부문서 - 환자용 사용설명서

2. 중요한 잠재적 위해성		
- 중대한 과민반응	- 일반적인 의약품 감시활동 - 추가적인 의약품 감시활동	- 첨부문서 - 환자용 사용설명서
- 주요 심혈관계 이상사례 - 악성종양	- 일반적인 의약품 감시활동 - 추가적인 의약품 감시활동	- 첨부문서
3. 중요한 부족정보		
- 임신 및 수유부에 투여	- 일반적인 의약품 감시활동	- 첨부문서 - 환자용 사용설명서
- 장기 안전성	- 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)**