

# 의약품 품목 허가보고서

접수일자	2022-01-26	접수번호	20220015641, 20220016366, 20220015325
신청구분	자료제출의약품( <input checked="" type="checkbox"/> 최초, <input type="checkbox"/> 변경)		
신청인 (회사명)	알보젠코리아(주)		
제품명	심란디프리필드시린지주40mg/0.4mL(아달리무맙) 심란디프리필드시린지주80mg/0.8mL(아달리무맙) 심란디펜주40mg/0.4mL(아달리무맙)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	아달리무맙		
제조/수입 품목	<input type="checkbox"/> 제조 <input checked="" type="checkbox"/> 수입	전문/일반	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반
제형/함량	1 프리필드시린지(0.4 mL) 중 아달리무맙 40 밀리그램 1 프리필드시린지(0.8 mL) 중 아달리무맙 80 밀리그램 1 프리필드펜(0.4 mL) 중 아달리무맙 40 밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2024.10.15.	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	밀봉용기, 냉장보관(2~8℃), 차광보관, 제조일로부터 24개월	
	제조원	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황	EMA(21.11.15.)		
허가부서	첨단제품허가담당관	허가담당자	조아름, 도희정, 박현정
심사부서	유전자재조합의약품과 바이오의약품연구과 구강소화기과 바이오의약품품질관리과	심사담당자	최예진, 김영은, 오우용, 김호정 김지화, 전형욱, 류승렬 하민지, 류지혜, 유시형 안새롬, 김영립, 안광수
GMP* 평가부서	바이오의약품품질관리과	GMP 담당자	김해인, 문성은, 안광수

\* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

## 1.1 안전성·유효성 심사결과 : 붙임1 참조

## 1.2 최종 허가사항

### ○ 효능·효과

<심란디펜주40mg/0.4mL(아달리무맙), 심란디프리펠드시린지주40mg/0.4mL(아달리무맙)>  
성인

#### 1. 류마티스 관절염

메토트렉세이트를 포함한 DMARDs(disease-modifying anti-rheumatic drugs)에 대한 반응이 적절하지 않은 성인의 중등도에서 중증의 활동성 류마티스 관절염의 치료 이전에 메토트렉세이트로 치료받지 않은 성인의 중증의 활동성 및 진행성 류마티스 관절염의 치료

이 약은 단독투여 또는 메토트렉세이트나 다른 DMARDs와 병용투여할 수 있다. 메토트렉세이트에 내약성이 없거나 지속적인 병용투여가 부적절한 경우에는 단독투여한다.

이 약과 메토트렉세이트와의 병용투여는 관절손상 진행속도를 감소시키고(X-선측정 결과) 신체활동기능을 향상시킨다.

#### 2. 건선성 관절염

이전에 DMARDs(disease-modifying anti-rheumatic drugs)에 대한 반응이 적절하지 않은 성인의 활동성 및 진행성 건선성 관절염의 치료. 이 약은 다발성, 대칭성 아형을 지닌 환자의 말초 관절손상 진행속도를 감소시키고(X-선측정 결과), 신체활동기능을 향상시킨다.

#### 3. 축성 척추관절염

##### (1) 강직성 척추염

기존 치료에 대한 반응이 적절하지 않은 성인의 중증의 강직성 척추염의 치료

##### (2) 방사선학적으로 강직성 척추염이 확인되지 않는 중증 축성 척추관절염

방사선학적 검사에서 강직성 척추염이 확인되지 않으나, 상승된 CRP 수치 및/또는 MRI상 객관적인 염증의 징후를 보이는 중증 축성 척추관절염의 치료. 이 약은 비스테로이드성항염증제(NSAIDs) 약물에 대한 반응이 적절하지 않거나, 불내성인 환자에 사용한다.

#### 4. 성인 크론병(만 18세 이상)

코르티코스테로이드제나 면역억제제 등의 치료에 반응을 나타내지 않거나, 내약성이 없는 경우 또는 이러한 치료방법이 금기인 중등도에서 중증의 활성 크론병의 치료 유도 요법의 경우 이 약은 코르티코스테로이드제와 병용투여한다. 코르티코스테로이드제에 내약성이 없거나, 지속적인 병용투여가 부적절한 경우 단독투여할 수 있다.

#### 5. 건선

전신치료 또는 광선요법이 필요한 성인의 중등도에서 중증의 만성 판상 건선의 치료

#### 6. 궤양성 대장염

코르티코스테로이드 및 6-MP(6-mercaptopurine) 또는 AZA(azathioprine)를 포함한

통상적인 치료에 대해 반응이 적절하지 않거나 내약성이 없는 경우 또는 이러한 치료방법이 금기인 성인의 중등도에서 중증의 활성 궤양성 대장염의 치료

7. 베체트 장염

스테로이드 또는 면역억제제 등의 통상적인 치료에도 적절한 반응이 나타나지 않는 베체트 장염의 치료

8. 화농성 한선염

기존의 전신 요법에 적절한 반응을 나타내지 않는 중등도에서 중증의 활성 화농성 한선염의 치료

9. 포도막염

코르티코스테로이드에 적절한 반응을 나타내지 않은 성인의 비-감염성 중간 포도막염, 후포도막염 및 전체포도막염의 치료

소아

1. 소아 크론병(만 6 - 만 17세)

일차 영양요법, 코르티코스테로이드, 면역조절제 등의 치료에 적절한 반응을 나타내지 않거나, 내약성이 없는 경우 또는 이러한 치료방법이 금기인 소아 환자(만 6 - 만 17세)에서 중등도에서 중증의 활성 크론병의 치료

2. 소아 특발성 관절염

(1) 다관절형 소아 특발성 관절염

하나 이상의 DMARDs(disease-modifying anti-rheumatic drugs)에 대해 부적절한 반응을 보인 만 2세 이상의 소아 및 청소년에서 활성 다관절형 소아 특발성 관절염의 치료

(2) 골부착부위염 관련 관절염

기존 치료에 적절한 반응을 나타내지 않거나 내약성이 없는 만 6세 이상 어린이 및 청소년의 활성 골부착부위염 관련 관절염의 치료

3. 소아 판상 건선

국소 치료 및 광선요법에 적절한 반응을 나타내지 않거나 해당 치료가 부적절한 만 4세 이상의 어린이 및 청소년의 중증 만성 판상 건선의 치료

<심란디프리필드시린지주80mg/0.8mL(아달리무맙)>

성인

1. 류마티스 관절염

메토트렉세이트를 포함한 DMARDs(disease-modifying anti-rheumatic drugs)에 대한 반응이 적절하지 않은 성인의 중등도에서 중증의 활동성 류마티스 관절염의 치료 이전에 메토트렉세이트로 치료받지 않은 성인의 중증의 활동성 및 진행성 류마티스 관절염의 치료

이 약은 단독투여 또는 메토트렉세이트나 다른 DMARDs와 병용투여할 수 있다. 메토트렉세이트에 내약성이 없거나 지속적인 병용투여가 부적절한 경우에는 단독투여한다.

이 약과 메토트렉세이트와의 병용투여는 관절손상 진행속도를 감소시키고(X-선측정 결과) 신체활동기능을 향상시킨다.

2. 성인 크론병(만 18세 이상)

코르티코스테로이드제나 면역억제제 등의 치료에 반응을 나타내지 않거나, 내약성이 없는 경우 또는 이러한 치료방법이 금기인 중등도에서 중증의 활성 크론병의 치료 유도 요법의 경우 이 약은 코르티코스테로이드제와 병용투여한다. 코르티코스테로이드제에 내약성이 없거나, 지속적인 병용투여가 부적절한 경우 단독투여할 수 있다.

### 3. 건선

전신치료 또는 광선요법이 필요한 성인의 중등도에서 중증의 만성 판상 건선의 치료

### 4. 궤양성 대장염

코르티코스테로이드 및 6-MP(6-mercaptopurine) 또는 AZA(azathioprine)를 포함한 통상적인 치료에 대해 반응이 적절하지 않거나 내약성이 없는 경우 또는 이러한 치료방법이 금기인 성인의 중등도에서 중증의 활성 궤양성 대장염의 치료

### 5. 베체트 장염

스테로이드 또는 면역억제제 등의 통상적인 치료에도 적절한 반응이 나타나지 않는 베체트 장염의 치료

### 6. 화농성 한선염

기존의 전신 요법에 적절한 반응을 나타내지 않는 중등도에서 중증의 활성 화농성 한선염의 치료

### 7. 포도막염

코르티코스테로이드에 적절한 반응을 나타내지 않은 성인의 비-감염성 중간 포도막염, 후포도막염 및 전체포도막염의 치료

## 소아

### 1. 소아 크론병(만 6 - 만 17세)

일차 영양요법, 코르티코스테로이드, 면역조절제 등의 치료에 적절한 반응을 나타내지 않거나, 내약성이 없는 경우 또는 이러한 치료방법이 금기인 소아 환자(만 6 - 만 17세)에서 중등도에서 중증의 활성 크론병의 치료

## ○ 용법·용량

<심란디프리필드시린지주40mg/0.4mL(아달리무맙), 심란디펜주40mg/0.4mL(아달리무맙)> 환자가 자가 주사하는 것이 적절하며 필요시 치료 추적이 가능하다고 의사가 판단하는 경우, 환자는 주사방법에 대한 교육을 받은 후 이 약을 자가 주사할 수 있다.

80 mg의 투여는 하루에 40 mg을 2번 주사한다. 160 mg의 투여는 하루에 40 mg을 4번 주사하거나, 이틀에 걸쳐 40 mg을 2번씩 주사할 수 있다.

## 성인

### 1. 류마티스 관절염

성인 류마티스 관절염 환자에 대한 이 약의 권장 용량은 아달리무맙 40 mg을 2주에 1회 피하주사한다. 이 약을 투여하는 동안 메토틱렉세이트의 병용투여를 유지한다.

글루코코르티코이드, 살리실산염, 비스테로이드성항염증제(NSAIDs), 진통제, 다른 DMARDs의 병용투여를 유지할 수 있다.

단독요법의 경우 이 약에 대한 반응이 감소한 환자는 40 mg 매주 투여 또는 80 mg 격주 투여로 증량하면 유용한 효과를 얻을 수 있다.

## 2. 건선성 관절염, 강직성 척추염 및 방사선학적으로 강직성 척추염이 확인되지 않는 중증 축성 척추관절염

건선성 관절염, 강직성 척추염 및 방사선학적으로 강직성 척추염이 확인되지 않는 중증 축성 척추관절염 환자에 대한 이 약의 권장 용량은 아달리무맙 40 mg을 2주에 1회 피하주사한다.

상기 효능·효과에 대해 임상적인 반응은 보통 치료 12주 이내에 나타나며, 이 기간 내에 반응을 나타내지 않는 환자의 경우에는 투여 지속여부를 신중히 재고한다.

## 3. 성인 크론병

성인 중등도에서 중증 크론병에 대한 이 약의 권장 용량은 첫 주에 아달리무맙 80 mg을 투여하고 첫 투여 후 2주 후에 40 mg을 투여한다. 빠른 효과를 얻어야 할 필요가 있는 경우에는, 유도 요법동안 이상 반응에 대한 위험성이 증가한다는 것을 알리고, 첫 주에 160 mg을 투여하고 첫 투여 후 2주 후에 80 mg을 투여할 수 있다. 유도 요법의 경우 이 약은 코르티코스테로이드제와 병용투여한다. 코르티코스테로이드제에 내약성이 없거나, 지속적인 병용투여가 부적절한 경우 단독투여할 수 있다.

유도 요법 후, 아달리무맙 40 mg을 2주에 1회 피하주사한다. 만약 투여를 중지하고 재발의 증상과 징후가 나타나면 이 약을 재투여 할 수 있다. 8주 이상의 투여 중지 후 재투여에 대한 경험은 거의 없다.

유지 요법 동안 임상 지침에 따라 코르티코스테로이드제의 투여를 서서히 줄일 수 있다.

이 약에 대한 반응이 감소한 환자는 40 mg 매주 투여 또는 80 mg 격주 투여로 증량하면 유용한 효과를 얻을 수 있다.

4주까지 반응을 보이지 않는 환자의 경우 12주까지 투여하여 반응을 나타낼 수 있다. 이 기간 내에 반응을 나타내지 않는 환자의 경우에는 투여 지속여부를 신중히 재고한다.

## 4. 건선

성인에 대한 이 약의 권장 용량은 첫 회에 아달리무맙 80 mg을 피하로 투여하고, 이어서 첫 투여 후 1주일 후에 40 mg을 격주로 투여한다.

16주 이내에 반응을 나타내지 않는 환자의 경우에는 투여 지속여부를 신중히 재고한다.

충분한 반응이 나타나지 않는 환자는 40mg 매주 투여 또는 80 mg 격주 투여로 증량하여 유용한 효과를 얻을 수 있다. 증량 후 충분한 반응이 나타나지 않는 환자의 경우에는 이 약의 지속적 40 mg 매주 투여 또는 80 mg 격주 투여의 유용성과 위험성을 신중히 재고한다.

## 5. 궤양성 대장염

성인 중등도에서 중증의 궤양성 대장염에 대한 이 약의 권장 용량은 아달리무맙 160 mg을 투여하고 첫 투여 2주 후에 80 mg을 투여하는 것이다. 유도 요법 후 40 mg을 격주로 피하주사한다.

유지 요법 동안 임상 지침에 따라 코르티코스테로이드제의 투여를 서서히 줄일 수 있다.

이 약에 대한 반응이 감소한 환자 중 일부는 40 mg 매주 투여 또는 80 mg 격주 투여로 증량하여 유용한 효과를 얻을 수 있다.

지금까지 나온 데이터에 따르면 임상 반응은 대체로 투여 2-8주 이내에 도달한다. 이 기간 내에 반응을 보이지 않은 환자의 경우 투여 지속여부를 신중히 재고한다.

#### 6. 베체트 장염

성인에 대한 이 약의 권장 용량은 첫 회에 160 mg을 피하로 투여하고 이어서 첫 투여 2주 후에 80 mg을 투여한다. 첫 투여 4주 후부터는 40 mg을 격주로 투여한다. 12주 이내에 반응을 나타내지 않는 환자의 경우에는 투여 지속 여부를 신중히 재고한다.

#### 7. 화농성 한선염

이 약의 권장용량은 첫 회에 160 mg을 피하로 투여하고, 이어서 첫 투여 2주 후에 80 mg을 투여한다. 첫 투여 4 주 후 부터는 40 mg을 매주 투여 또는 80 mg을 격주 투여한다. 필요 시, 이 약의 치료 기간 동안 항생제를 계속 투여할 수 있다. 12주 이내에 반응을 나타내지 않는 환자의 경우에는 투여 지속 여부를 신중히 재고한다.

치료를 중단해야 하는 경우, 40mg 매주 투여 또는 80 mg 격주 투여로 재투여할 수 있다.

#### 8. 포도막염

성인에 대한 이 약의 권장 용량은 첫 회 80 mg 투여하고 이어서 첫 투여 1주 후부터 40mg을 격주로 투여한다.

이 약은 단독 또는 코르티코스테로이드 또는 면역억제제 (생물학적 면역억제제 제외)와 병용하여 사용할 수 있다. 코르티코스테로이드는 임상 경험에 따라 양을 줄일 수 있다.

### 소아

#### 1. 소아 크론병

만 6세 이상의 소아 크론병 환자에서 이 약의 권장 투여 용량은 체중을 기반으로 한다. 이 약은 피하 투여한다.

체중(kg)	유도 용량	유지 용량
40 kg 이상	<ul style="list-style-type: none"><li>첫 주에 80mg 투여하고 첫 투여 후 2주 후에 40mg 투여</li><li>빠른 효과를 얻어야 할 필요가 있는 경우에는, 고용량의 유도요법 동안 이상사례에 대한 위험성이 증가한다는 것을 알리고 아래 용량을 투여할 수 있다.</li><li>- 첫 주에 160mg 투여하고, 첫 투여 후 2주 후에 80mg 투여</li></ul>	40mg 격주 투여

충분한 반응이 나타나지 않는 환자의 경우 증량하여 유용한 효과를 얻을 수 있다.

- 40 kg 이상: 40 mg 매주 투여 또는 80 mg 격주 투여

12주까지 반응을 나타내지 않는 환자의 경우에는 투여 지속 여부를 신중히 재고한다.

#### 2. 소아 특발성 관절염

##### (1) 다관절형 소아 특발성 관절염

이 약은 만 2세 미만 소아 또는 체중 10 kg 미만 환자를 대상으로 연구된 바 없다.

이 약의 권장 투여 용량은 체중을 기반으로 한다. 이 약은 메토틀렉세이트와 병용하여 투여한다. 메토틀렉세이트에 내약성이 없거나 메토틀렉세이트와 함께 지속적으로 투여하는 것이 부적절할 경우에는 이 약을 단독요법으로 투여할 수 있다.

체중 (kg)	용량
30 kg 이상	40mg 격주 투여

지금까지 나온 데이터에 따르면 임상 반응은 대체로 투여 12주 이내에 도달한다. 이 기간 내에 반응을 보이지 않은 환자의 경우 투여 지속여부를 신중히 재고한다.

(2) 골부착부위염 관련 관절염

만 6세 이상의 골부착부위염 관련 관절염 환자에 대한 이 약의 권장 투여 용량은 체중을 기반으로 한다.

체중 (kg)	용량
30 kg 이상	40mg 격주 투여

이 약은 만 6세 미만의 골부착부위염 관련 관절염 환자를 대상으로 연구된 바 없다.

3. 소아 판상 건선

소아 판상 건선에 대한 이 약의 권장 투여 용량은 체중을 기반으로 한다. 16주 이후에도 반응을 나타내지 않는 환자의 경우에는 투여 지속여부를 신중히 재고한다.

체중 (kg)	용량
30 kg 이상	40mg을 처음 2회는 매주 피하주사하고, 이후에는 격주 투여

만약 이 약으로 다시 치료할 경우, 위에서 제시한 용량과 치료기간을 따라야 한다.

소아 판상 건선으로 만 4세 미만의 어린이에게 이 약을 사용한 적은 없다.

<심란디프리펠드시린지주80mg/0.8mL(아달리무맙)>

환자가 자가 주사하는 것이 적절하며 필요시 치료 추적이 가능하다고 의사가 판단하는 경우, 환자는 주사방법에 대한 교육을 받은 후 이 약을 자가 주사할 수 있다.

160 mg의 투여는 하루에 80 mg을 2번 주사하거나, 이틀에 걸쳐 80 mg을 1번씩 주사할 수 있다.

성인

1. 류마티스 관절염

성인 류마티스 관절염 환자에 대한 이 약의 권장 용량은 아달리무맙 40 mg을 2주에 1회 피하주사한다. 이 약을 투여하는 동안 메토틀렉세이트의 병용투여를 유지한다.

글루코코르티코이드, 살리실산염, 비스테로이드성항염증제(NSAIDs), 진통제, 다른 DMARDs의 병용투여를 유지할 수 있다.

단독요법의 경우 이 약에 대한 반응이 감소한 환자는 40 mg 매주 투여 또는 80 mg 격주 투여로 증량하면 유용한 효과를 얻을 수 있다.

2. 성인 크론병

성인 중등도에서 중증 크론병에 대한 이 약의 권장 용량은 첫 주에 아달리무맙 80 mg을 투여하고 첫 투여 후 2주 후에 40 mg을 투여한다. 빠른 효과를 얻어야 할 필요가 있는 경우에는, 유도 요법동안 이상 반응에 대한 위험성이 증가한다는 것을 알리고, 첫 주에 160 mg을 투여하고 첫 투여 후 2주 후에 80 mg을 투여할 수 있다. 유도 요법의 경우 이 약은 코르티코스테로이드제와 병용투여한다. 코르티코스테로이드제에 내약성이 없거나, 지속적인 병용투여가 부적절한 경우 단독투여할 수 있다.

유도 요법 후, 아달리무맙 40 mg을 2주에 1회 피하주사한다. 만약 투여를 중지하고 재발의 증상과 징후가 나타나면 이 약을 재투여 할 수 있다. 8주 이상의 투여 중지 후 재

투여에 대한 경험은 거의 없다.

유지 요법 동안 임상 지침에 따라 코르티코스테로이드제의 투여를 서서히 줄일 수 있다. 이 약에 대한 반응이 감소한 환자는 40 mg 매주 투여 또는 80 mg 격주 투여로 증량하면 유용한 효과를 얻을 수 있다.

4주까지 반응을 보이지 않는 환자의 경우 12주까지 투여하여 반응을 나타낼 수 있다. 이 기간 내에 반응을 나타내지 않는 환자의 경우에는 투여 지속 여부를 신중히 재고한다.

### 3. 건선

성인에 대한 이 약의 권장 용량은 첫 회에 아달리무맙 80 mg을 피하로 투여하고, 이어서 첫 투여 후 1주일 후에 40 mg을 격주로 투여한다.

16주 이내에 반응을 나타내지 않는 환자의 경우에는 투여 지속 여부를 신중히 재고한다. 충분한 반응이 나타나지 않는 환자는 40mg 매주 투여 또는 80 mg 격주 투여로 증량하여 유용한 효과를 얻을 수 있다. 증량 후 충분한 반응이 나타나지 않는 환자의 경우에는 이 약의 지속적 40 mg 매주 투여 또는 80 mg 격주 투여의 유용성과 위험성을 신중히 재고한다.

### 4. 궤양성 대장염

성인 중등도에서 중증의 궤양성 대장염에 대한 이 약의 권장 용량은 아달리무맙 160 mg을 투여하고 첫 투여 2주 후에 80 mg을 투여하는 것이다. 유도 요법 후 40 mg을 격주로 피하주사한다.

유지 요법 동안 임상 지침에 따라 코르티코스테로이드제의 투여를 서서히 줄일 수 있다. 이 약에 대한 반응이 감소한 환자 중 일부는 40 mg 매주 투여 또는 80 mg 격주 투여로 증량하여 유용한 효과를 얻을 수 있다.

지금까지 나온 데이터에 따르면 임상 반응은 대체로 투여 2-8주 이내에 도달한다. 이 기간 내에 반응을 보이지 않은 환자의 경우 투여 지속 여부를 신중히 재고한다.

### 5. 베체트 장염

성인에 대한 이 약의 권장 용량은 첫 회에 160 mg을 피하로 투여하고 이어서 첫 투여 2주 후에 80 mg을 투여한다. 첫 투여 4주 후부터는 40 mg을 격주로 투여한다.

12주 이내에 반응을 나타내지 않는 환자의 경우에는 투여 지속 여부를 신중히 재고한다.

### 6. 화농성 한선염

이 약의 권장용량은 첫 회에 160 mg을 피하로 투여하고, 이어서 첫 투여 2주 후에 80 mg을 투여한다. 첫 투여 4 주 후 부터는 40 mg을 매주 투여 또는 80 mg을 격주 투여한다. 필요 시, 이 약의 치료 기간 동안 항생제를 계속 투여할 수 있다.

12주 이내에 반응을 나타내지 않는 환자의 경우에는 투여 지속 여부를 신중히 재고한다. 치료를 중단해야 하는 경우, 40mg 매주 투여 또는 80 mg 격주 투여로 재투여할 수 있다.

### 7. 포도막염

성인에 대한 이 약의 권장 용량은 첫 회 80 mg 투여하고 이어서 첫 투여 1주 후부터 40mg을 격주로 투여한다.

이 약은 단독 또는 코르티코스테로이드 또는 면역억제제 (생물학적 면역억제제 제외)와 병용하여 사용할 수 있다. 코르티코스테로이드는 임상 경험에 따라 양을 줄일 수 있다.

소아

### 1. 소아 크론병

만 6세 이상의 소아 크론병 환자에서 이 약의 권장 투여 용량은 체중을 기반으로 한다. 이 약은 피하 투여한다.

체중 (kg)	유도 용량	유지 용량
40 kg 이상	<ul style="list-style-type: none"><li>• 첫 주에 80mg 투여하고 첫 투여 후 2주 후에 40mg 투여</li><li>• 빠른 효과를 얻어야 할 필요가 있는 경우에는, 고용량의 유도요법 동안 이상사례에 대한 위험성이 증가한다는 것을 알리고 아래 용량을 투여할 수 있다.<ul style="list-style-type: none"><li>- 첫 주에 160mg 투여하고, 첫 투여 후 2주 후에 80mg 투여</li></ul></li></ul>	40mg 격주 투여

충분한 반응이 나타나지 않는 환자의 경우 증량하여 유용한 효과를 얻을 수 있다.

- 40 kg 이상: 40 mg 매주 투여 또는 80 mg 격주 투여

12주까지 반응을 나타내지 않는 환자의 경우에는 투여 지속 여부를 신중히 재고한다.

### ○ 사용상의 주의사항

이 약은 휴미라프리필드시린지주40mg/0.4mL(아달리무맙)을 대조약으로 한 동등생물의약품이다.

#### 1. 경고

1) 감염 : 아달리무맙의 투여 전, 투여 동안 및 투여 후 결핵을 포함한 감염에 대해 면밀히 모니터링해야 한다. 아달리무맙의 배설에 5개월까지 소요될 수 있으므로 이 기간 동안 모니터링을 지속해야 한다. 만성 또는 국소화된 감염 등 활동성 감염 환자의 경우 감염이 조절될 때까지 아달리무맙의 투여를 시작해서는 안 된다. 결핵에 노출된 환자 및 결핵의 위험이 높은 지역 또는 히스토플라스마증, 콕시디오이데스진균증, 또는 분아균증(blastomycosis) 같은 풍토병성 진균증의 위험이 높은 지역을 여행한 환자들은, 치료를 시작하기 전 아달리무맙의 치료로 인한 위험 및 이익에 대하여 고려하여야 한다. 아달리무맙의 투여 동안 새로운 감염이 발생한 환자는 면밀히 모니터링해야 하며, 완벽한 진단 평가를 거쳐야 한다. 만약 새로운 심각한 감염 또는 패혈증이 발생한 환자의 경우 감염이 조절될 때까지 아달리무맙의 투여를 중단해야 하며, 적절한 항균 또는 항진균 치료를 시작해야 한다. 재발성 감염 병력 또는 감염되기 쉬운 기저상태(면역억제제를 병용 투여하는 경우 포함)에 있는 환자에게 아달리무맙의 투여를 고려하는 의사는 주의를 기울여야 한다.

세균성, 진균성, 침습적 진균(파종성 또는 폐외 히스토플라스마증, 아스페르길루스증, 콕시디오이데스진균증), 바이러스성으로 인한 중대한 감염, 기생충에 의한 감염 또는 기타 기회감염이 TNF 저해제를 투여 받고 있는 환자들에게서 보고되었다. 또한 패혈증, 드물게 결핵, 칸디다증, 리스테리아증, 레지오넬라증 및 뉴모시스티스(pneumocystis)가 아달리무맙을 포함한 TNF 저해제의 사용에서 보고되었다. 감염과 관련된 입원 또는 치명적인 결과가 보고되었으며, 심각한 감염은 대부분 선행 질환과 함께 감염을 일으키기 쉬운 면역억제제를 병용 투여한 환자에서 발생했다.

#### ① 심각한 감염

아달리무맙을 투여받고 있는 환자에게 심각한 감염의 위험이 증가되는 경우가 임상 시험에서 나타났으며, 시판 후 조사에서 이러한 사실을 뒷받침하는 보고가 있었다. 특히 폐렴, 신우신염, 패혈성 관절염, 패혈증과 같은 심각한 감염이 보고되었다.

## ② 결핵

아달리무맙을 투여받고 있는 환자에서 결핵(재활성화 및 발병 포함)이 보고되었으며, 폐결핵 및 폐외결핵(예, 파종성)이 포함되었다.

아달리무맙으로 치료를 시작하기 전 모든 환자의 활동성 또는 비활동성(잠복성) 결핵 감염에 대해 평가해야 한다. 이 평가에는 개인의 결핵 병력 또는 과거에 활동성 결핵 환자에 노출되었을 가능성과 과거 및 현재 면역억제요법에 대한 자세한 의학적 평가가 포함되어야 한다. 모든 환자에서 투베르쿨린 피부 검사와 흉부 X선과 같은 적절한 스크리닝 시험을 실시해야 한다 (국가별 권장사항을 적용할 수 있음).

특히 결핵이 널리 유행되는 지역에서 이민오거나 혹은 그곳을 여행한 환자들 또는 활동성 결핵 환자와 긴밀한 접촉이 있었던 환자들에서 진단되지 않은 잠복성 결핵이 가능하다는 것을 고려해야만 한다.

활동성 결핵으로 진단된 경우에는 아달리무맙의 투여를 시작해서는 안 된다.

잠복성 결핵으로 진단된 경우에는, 아달리무맙의 투여 시작 전 항결핵 예방요법과 함께 적절한 치료를 시작해야 하며, 국가별 권장사항에 따라야 한다. 결핵 테스트 결과가 음성일지라도 결핵의 중대한 위험인자를 갖고 있거나 여러 위험인자가 있는 환자 및 과거 활성 또는 잠복성 결핵의 병력이 있으나 적절한 치료가 확인되지 않은 환자 또한 아달리무맙의 투여 시작 전에 항결핵 예방요법을 고려해야한다. 이 환자에 대한 항결핵 치료 시작은 잠복성 결핵 감염에 대한 위험과 항결핵 치료의 위험 두 가지를 모두 고려한 후에 결정되어야만 한다. 만약 필요하다면, 결핵치료의 경험이 있는 의사와 상담하여야만 한다.

잠복성 결핵 감염 환자의 항결핵 치료는 아달리무맙을 투여받는 환자들의 결핵 재활성화 위험을 감소시킨다. 항결핵 예방요법에도 불구하고, 아달리무맙을 투여 받는 동안 활동성 결핵이 발생한 경우가 있었다. 또한 잠복성 결핵 결과가 음성이었던 환자에서 아달리무맙을 투여받고 활성 결핵이 발생하고, 활성 결핵 치료가 성공적으로 실시된 몇몇 환자에서도 TNF 저해제로 투여받는 동안 활성 결핵이 다시 나타난 바가 있다. 아달리무맙으로 치료받는 환자는 잠복성 결핵이 위음성일 수 있으므로, 활성 결핵의 증상 및 징후가 모니터링되어야 한다. 투베르쿨린 위음성(false negative) 결과의 위험은 중증 질환자나 면역기능저하환자에서 특히 고려해야한다.

만약 아달리무맙으로 치료하는 동안이나 치료 후 결핵을 암시하는 증상/징후(예. 지속성 기침, 쇠약/체중감소, 미열, 무기력)가 나타나는 경우 의사에게 즉시 알리도록 환자를 교육해야 한다.

## ③ 기타 기회감염

침습적 진균 감염을 포함한 기회감염이 아달리무맙을 투여 받고 있는 환자들에서 관찰되었다. 이 감염들은 TNF 저해제를 투여 받고 있는 환자들에게서 일관되게 나타나지는 않았으며, 이는 적절한 치료의 지연을 야기하였고, 때로는 치명적인 결과를 초래하였다.

TNF 저해제를 투여받고 있는 환자들은 히스토플라스마증, 콕시디오이데스진균증, 또는 분아균증(blastomycosis), 아스페르길루스증, 칸디다증 및 기타 기회감염들에 좀 더

감수성이 높다. 발열, 권태감, 체중 감소, 발한, 기침, 호흡곤란 및/또는 폐 침윤, 또는 기타 심각한 (쇼크를 동반하거나 동반하지 않은) 전신질환이 나타난 환자는 즉시 진단 평가를 위한 의학적 조치를 취해야 한다.

진균증이 풍토병인 지역에 머물거나 여행한 환자의 경우, 전신적인 진균 감염의 징후가 나타나면, 침습적인 진균 감염을 의심해야 한다. 환자들은 히스토플라스마증 및 기타 침습적 진균 감염의 위험이 있으므로, 임상 의사들은 병원균이 확인되기 전까지 실험적 항진균 치료를 고려해야 한다. 활성 감염 상태인 몇몇의 환자들은 히스토플라스마증의 항원 및 항체 검사에서 음성을 나타낼 수 있다. 이러한 환자들에게 실험적 항진균 치료제의 투여는, 침습적 진균 감염의 치료 및 진단에 전문가인 의사와 상담하여 결정되어야 하며, 심각한 진균 감염의 위험 및 항진균 치료의 위험을 모두 고려하여야 한다. 심각한 진균 감염이 발생한 환자 또한 감염이 조절되기 전까지 TNF 저해제의 사용 중단이 고려되어야 한다.

## 2) 악성종양과 림프증식성 질환

TNF 저해제에 대한 임상시험의 대조 시험동안 TNF 저해제를 투여받은 환자에서 대조군 환자에 비해 더 많은 림프종 사례가 관찰되었다. 그러나 발생이 드물었고 위약군 환자의 추적조사기간이 TNF 저해제를 투여받은 환자에 비해 더 짧았다. 더욱이 오래 지속된, 매우 활동성인, 염증성 질환을 가진 류마티스 관절염 환자는 림프종의 기저 위험(background risk)이 증가되어 있고 이는 위험 추정을 어렵게 한다. 아달리무맙을 이용한 장기간 공개 임상시험에서 악성종양의 전체 발현율은 나이, 성별, 인종이 맞춰진 전체 인구에서 예상되는 발현율과 유사했다. 현재의 지식으로 TNF 저해제를 투여받는 환자에서 림프종 또는 다른 악성종양의 발생 위험 가능성을 배제할 수 없다.

TNF 저해제를 투여받는 어린이와 청소년들에서 악성종양이 보고되었고, 일부는 치명적이었다. 이 보고된 경우 중 대략 절반의 경우는 호지킨 및 비호지킨 림프종을 포함한 림프종이었다. 나머지 다른 경우들에서는 여러 다양한 악성 종양들이 나타났으며, 일반적으로 면역억제와 연관되어 드물게 나타나는 악성종양도 포함되었다. 악성종양은 중간값으로 치료 30개월 후에 나타났으며, 대부분의 환자가 면역억제제를 병용 투여하고 있었다. 이는 시판 후 조사에서 보고되었으며, 등록과 자발적인 시판 후 보고서를 포함한 여러 경로에서 나타났다.

아달리무맙을 투여받은 환자에서, Hepatosplenic T-cell lymphoma(HSTCL)가 시판후 조사에서 매우 드물게 보고되었고, 공격적 림프종(종종 치명적임)이 드물게 확인되었다. 대부분의 환자들은 염증성대장질환의 치료를 위하여 아자티오프린 또는 6-메르캅토프린의 병용 투여는 물론이고 이전에 인플리시맙으로 치료를 받았었다. 아달리무맙과 아자티오프린 또는 6-메르캅토프린의 병용 투여 시의 잠재적인 위험성을 주의깊게 고려해야 한다. 아달리무맙 복용환자에서 HSTCL의 발생 위험 가능성은 배제할 수 없다. 악성종양의 병력이 있는 환자를 포함하거나 아달리무맙 투여 중 악성종양이 발생한 환자에게 투여를 지속한 시험은 실시되지 않았다. 따라서 이러한 환자군에 투여를 고려시 추가적인 주의를 기울여야 한다. 모든 환자, 특히 과도한 면역억제제 치료의 병력이 있는 환자나, PUVA 치료의 병력이 있는 건선 환자들은 아달리무맙의 투여 시작 전 및 투여 기간 동안 비흑색종 피부암 존재 여부에 대한 검사를 받아야 한다.

TNF 저해제를 류마티스 관절염과 다른 적응증에서 사용하여 급성 및 만성 백혈병이

나타난 경우가 보고되었다. 류마티스 관절염이 있는 환자들은 TNF 저해제를 투여받지 않더라도 다른 사람들에 비해 백혈병이 발병될 확률이 (2배까지) 높을 수 있다. 중등증에서 중증의 만성 폐쇄성 폐질환(COPD) 환자들을 대상으로 다른 TNF 저해제인 인플릭시맵을 사용하여 실시한 탐색적 임상시험에서, 현재 흡연중이거나 기존에 흡연하였던 사람의 경우 비교군의 환자보다 인플릭시맵 치료를 받은 환자군에서 악성 종양이 많이 보고되었다. 과도한 흡연으로 인해 악성종양의 위험성이 증가한 환자는 물론 만성 폐쇄성 폐질환(COPD) 환자에 대한 TNF- $\alpha$  저해제 치료 고려 시 주의가 필요하다.

아달리무맵이 형성이상증이나 대장암의 발생 위험에 영향을 미치는지 여부는 현재 알려지지 않았다. 형성이상증 또는 대장암종의 위험이 증가되었거나(예, 오래 지속되는 궤양성 대장염 또는 원발성 경화성 담관염), 형성이상증 또는 대장암종의 병력이 있는 모든 궤양성 대장염 환자들은 치료 시작 전 및 치료 중에 주기적으로 형성이상증에 대해 확인해야한다. 대장 내시경검사 및 생검 등 국가별 권장사항에 따라 평가한다.

### 3) B형 간염 재활성화

아달리무맵을 포함한 TNF 저해제의 사용으로 B형 간염 만성 보균자에서 병증이 재활성화 될 수 있으며, 일부는 치명적이었다. 이 보고내용의 대부분은 다른 면역억제제를 함께 투여받는 환자에서 나타났으며, 이는 또한 B형 간염 재활성화를 일으킬 수 있다. B형 간염의 감염 위험이 있는 환자는 아달리무맵을 투여 받기 전 감염 여부에 대한 검사를 하여야 한다. B형 간염 보균자로 확인된 환자에게 TNF 저해제를 처방하는 경우, 의사는 주의를 기울여야 한다. B형 간염 보균자이고, TNF 저해제의 치료를 요하는 환자는 아달리무맵을 투여 받는 동안과 투여가 끝난 후 수 개월 동안 감염의 증상/징후를 철저히 관찰해야 한다. B형 간염 보균자의 재활성화를 방지하기 위해 항바이러스제와 TNF 저해제를 함께 사용하는 것에 대한 적절한 치료법은 알려진 바 없다. B형 간염이 재활성화 된 경우 아달리무맵의 투여를 중지하고 적절한 치료와 함께 항바이러스제 치료를 시작해야 한다

### 4) 신경학적 반응

아달리무맵을 포함한 다른 TNF 저해제는 드물게, 다발성 경화증 및 시신경염을 포함한 중추신경계 탈수초성질환(demyelinating disease)과 길랑 바레 증후군(Guillian Barre syndrome)을 포함한 말초 탈수초성질환의 임상 증상 및/또는 방사선 증거의 새로운 발현 혹은 악화와 관련이 있다. 중추신경계 및 말초신경계 탈수초성질환의 기왕력이 있거나 최근에 발현된 환자에게 아달리무맵의 투여를 고려하는 경우 주의를 기울여야 한다. 이러한 이상이 진행되면 아달리무맵의 중단을 고려하여야 한다.

중등도 포도막염과 중추 신경계 탈수초성장애 간의 연관성은 알려져있다. 비-감염성 중등도 포도막염 환자에서 아달리무맵 치료 전 중추신경계 탈수초성 장애 여부를 측정하는 신경학적 평가를 하여야 한다.

## 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 아달리무맵 또는 이 약의 성분에 과민증인 환자
- 2) 활동성 결핵 또는 패혈증, 기회감염과 같은 다른 중증 감염이 있는 환자(경고항 참조)
- 3) 중등도 내지 중증의 심부전(NYHA class III/IV) 환자

### 3. 이상반응

1) 아달리무맙은 치료적 확증 대조 및 공개 임상시험을 통해 60개월 이상에 걸쳐 9,506명의 환자에 대하여 연구되었다. 이 임상시험들에는 단기 및 장기 질병상태를 보이는 류마티스 관절염 환자뿐만 아니라 건선성 관절염 및 축성 척추관절염(강직성 척추염 및 방사선학적으로 강직성 척추염이 확인되지 않는 중증 축성 척추관절염) 환자 및 크론병 환자, 궤양성 대장염 환자 및 건선 환자, 화농성 한선염 환자, 포도막염 환자와 소아 특발성 관절염 (다관절 소아 특발성 관절염 및 골부착부위염 관련 관절염) 환자가 포함되었다. 표 1의 자료는 대조 임상시험 기간 동안 아달리무맙을 투여 받은 6,089명의 환자와 위약 또는 활성 대조약을 투여받은 3,801명의 환자를 포함한 주요 대조 임상시험 결과를 근거로 한 것이다. 주요 임상시험 중 이중 눈가림, 대조 임상시험 기간 동안 이상사례로 인해 투여를 중단한 환자의 비율은 아달리무맙 투여군이 5.9%이고 대조군이 5.4%였다.

일반적으로 소아환자에서의 이상사례는 성인 환자에서 나타난 이상사례의 빈도 및 타입과 유사하였다.

아달리무맙을 이용한 대조 임상시험에서 가장 빈번히 나타났던 이상사례들 중 하나를 근거로 약 13%의 환자들이 주사부위반응을 경험할 것으로 예상할 수 있다.

아래 표 1은 주요 임상시험에서 임상적 및 실험실 검사 모두 적어도 아달리무맙과 인과관계의 가능성이 있는 약물이상반응을 발현부위와 빈도별(매우 자주-1/10 이상 ; 자주-1/100 이상 및 1/10 미만 ; 때때로-1/1,000 이상 및 1/100 미만 ; 드물게-1/1,000 미만)로 요약하였다. 각각의 발현빈도 그룹 안에, 약물이상반응은 심각성이 감소하는 순서로 배열되었다. 아달리무맙의 여러 적응증에서 가장 자주 나타난 약물 이상반응들이 포함되었다. 신체기관 열에서 (\*)로 표시된 부분은 1. 경고, 4. 일반적 주의 항에서 자세한 내용을 확인할 수 있다.

2) 베체트 장염 : 일본의 베체트 장염 연구에서의 안전성 프로파일은 이미 연구된 아달리무맙의 안전성 프로파일과 유사하였다.

3) 화농성 한선염: 이 약으로 매주 치료받은 화농성 한선염 환자의 안전성 프로파일은 이미 알려진 이 약의 안전성 프로파일과 유사하였다.

4) 포도막염: 이 약으로 치료받은 비-감염성 포도막염 환자의 안정성 프로파일은 이미 알려진 이 약의 안전성 프로파일과 유사하였다.

<표 1. 임상시험 중 약물이상반응>

신체기관	빈도	약물이상반응
감염	매우 자주	기도 감염(상기도 및 하기도 감염, 폐렴, 부비동염, 인두염, 비인두염, 폐렴 헤르페스 바이러스 포함)
	자주	전신 감염(패혈증, 칸디다증, 인플루엔자 포함), 장내 감염(위장염바이러스 포함), 피부 및 연조직 감염(손발톱주위염, 연조직염, 괴사성 근막염, 바이러스성 수막염, 계실염, 상처 감염, 농가진, 괴사근막염, 대상포진), 귀 감염, 구내감염(단순포진, 구강 헤르페스, 치아 감염 포함), 생식기 감염(진균성 외음부 및 질 감염 포함), 비뇨기계 감염(신우신염 포함), 진균 감염, 관절 감염
	때때로	기회감염과 결핵(콕시디오이데스진균증, 히스토플라스마증, 계형결핵균 복합체 감염), 신경 감염(바이러스성 수막염 포함), 눈 감염, 박테리아 감염

양성, 악성 및 미확 인 신생물(낭종 및 폴립 포함)(*)	자주	양성종양, 악성흑색종을 제외한 피부암(기저세포암, 편평세포 암을 포함)
	때때로	림프종, 실질기관종양(유방암, 폐종양, 갑상선 종양 포함), 악 성흑색종
혈액계 및 림프계 이상(*)	매우 자주	백혈구감소증(호중구감소증, 무과립구증 포함), 빈혈
	자주	저혈소판증, 백혈구증가증
	때때로	특발성 혈소판감소성 자반증
	드물게	범혈구감소증
면역계 이상	때때로	과민반응, 알레르기(계절성 알레르기 포함)
대사 및 영양계 이상	매우 자주	지질증가
	자주	저칼륨혈증, 고노산혈증, 혈중나트륨농도이상, 저칼슘혈증, 고혈당증, 저인산혈증, 탈수증
정신계 이상	때때로	감정이상(우울증 포함), 불안, 불면증
신경계 이상	매우 자주	두통
	자주	피부지각이상(감각저하증 포함), 편두통, 신경뿌리압박
	때때로	떨림, 신경병증
	드물게	다발성경화증
눈의 이상	자주	시각장애, 결막염, 눈꺼풀염, 눈부증
	때때로	복시
귀 및 미로 이상	자주	어지럼증
	때때로	난청, 이명
심장 이상	자주	빈맥
	때때로	부정맥, 율혈성 심부전
	드물게	심정지
혈관 이상	자주	고혈압, 홍조, 혈중
	때때로	혈관동맥 폐색증, 혈전정맥염, 대동맥류
호흡, 흉부 및 중격 이상	자주	기침, 천식, 호흡곤란
	때때로	만성 폐쇄성 폐질환, 간질성 폐질환, 폐렴
위장관계 이상	매우 자주	복통, 구역 및 구토
	자주	위장관출혈, 소화불량, 위식도역류 질환, 건조증후군
	때때로	췌장염, 연하곤란, 얼굴부종
간 및 담즙계	매우 자주	간 효소 상승
	때때로	담낭염, 담석증, 빌리루빈 상승, 지방간
피부 및 피하조직 이상	매우 자주	발진(박리성 발진 포함)
	자주	가려움증, 두드러기, 타박상(자색반증 포함), 피부염(습진 포 함), 조갑박리증, 다한증
	때때로	야간발한, 흉터
근골격계 및 결합조 직 이상	매우 자주	근골격통
	자주	근경련(혈중크레아틴인산활성효소 증가 포함)
	때때로	횡문근융해, 전신홍반루푸스
신장 및 비뇨 이상	자주	혈뇨, 신기능 손상
	때때로	야뇨증
생식기계 및 유방 이상	때때로	발기부전
전신이상 및 투여 부위 이상	매우 자주	주사부위반응(주사부위 홍반 포함)
	자주	홍통, 부종
	때때로	염증
임상 실험실 검사	자주	응고 및 출혈이상(활성화부분트롬보플라스틴시간 지연 포 함), 자가항체시험 양성(이중나선DNA항체 포함), 혈중 락트 산탈수효소 증가

## ◎ 기타 이상사례

아달리무맙으로 치료를 받은 류마티스 관절염 환자에게 5% 미만의 드문 발생률로 나타난 기타 중대한 이상사례는 다음과 같다.

전신 : 발열, 감염, 극심한 통증, 골반 통증, 패혈증, 수술, 가슴통증, 결핵의 재발

심혈관계 : 부정맥, 심방 세동, 심혈관 장애, 흉통, 울혈성 심부전, 관상동맥 이상, 심정지, 고혈압성 뇌병증, 심근경색증, 심계항진, 심낭삼출, 심낭염, 실신, 빈맥, 혈관 장애

콜라겐 질환 : 홍반성 루푸스 증후군

소화기계 : 담낭염, 담석증, 식도염, 위염, 위장장애, 위장출혈, 간 괴사, 구토

내분비계 : 부갑상선 장애

혈액계 : 무과립구증, 과립구감소증, 백혈구감소증, 림프종 유사반응, 범혈구감소증, 적혈구증가증

대사 및 영양장애 : 탈수증, 치유 이상, 케톤증, 파라프로테인혈증, 말초부종

근골격계 : 관절염, 뼈장애, 뼈골절(자연적인 경우가 아닌), 골괴사, 관절장애, 근육경련, 중증근무력증, 화농성 관절염, 윤활막염, 힘줄 장애

종양 : 샘종, 유방 · 위장관 · 피부 · 비노생식과 같은 암종 및 기타(림프종, 흑색종)

신경계 : 착란, 다발성 경화증, 감각이상, 경막하혈종, 떨림

호흡기계 : 천식, 기관지염, 호흡곤란, 폐 장애, 폐기능 감소, 흉막 삼출, 폐렴

피부 및 부속물 : 연조직염, 얇은 연조직염, 대상포진

특수감각 : 백내장

혈전증 : 다리혈전

비노생식기계 : 방광염, 신장 결석, 월경 장애, 신우신염

5) 주사부위반응 : 성인 및 소아에 대한 주요 대조 임상시험에서 아달리무맙을 투여한 환자의 12.9%가 아달리무맙을 투여했을 때 가장 흔히 나타난 이상사례인 주사부위반응(홍반 및/또는 가려움증, 출혈, 통증 또는 부종)을 나타낸 반면, 위약 또는 활성 대조군을 투여한 환자에서는 7.2%에서 이러한 반응이 나타났다. 주사부위반응은 일반적으로 투여 중단이 필요하지는 않았다.

6) 감염 : 성인 및 소아에 대한 주요 대조 임상시험에서, 감염률은 아달리무맙 투여군이 1.51/환자-년(patient year)이고 위약 및 활성 대조약 투여군은 1.46/환자-년이었다. 감염은 주로 비인두염, 상기도 감염 및 부비동염으로 구성되었다. 대부분의 환자들은 감염이 소실된 후 아달리무맙을 계속 투여하였다. 심각한 감염 발생률은 아달리무맙 투여군이 0.04/환자-년이고 위약 및 활성 대조약 투여군은 0.03/환자-년이었다. 아달리무맙을 이용한 성인 및 소아에 대한 대조 및 공개 임상시험에서 심각한 감염(드물게 발생한 치명적 감염을 포함)이 보고되었으며, 이는 결핵(속립성 및 폐 이외 부위 포함) 및 침습적 기회 감염(예. 과중성 히스토플라스마증, 폐포자충 폐렴, 아스페르길루스증 및 리스테리아증)을 포함한다. 결핵 사례의 대부분은 치료 시작 후 최초 8개월 이내에 발생하였으며, 이는 잠복 질환의 재발을 반영하는 듯하다.

7) 악성종양과 림프증식성 질환 : 소아 특발성 관절염(다관절형 소아 특발성 관절염 및 골부착부위염 관련 관절염) 환자를 대상으로 655.6 환자-년 노출된 249명에서의 임상시험 동안 악성종양이 관찰되지 않았다. 또한, 소아 크론병 환자를 대상으로 498.1

환자-년 노출된 192명에서의 임상시험 동안 악성종양이 관찰되지 않았다.

판상 건선 소아 환자를 대상으로 80.0 환자-년 노출된 77명의 소아 환자에서의 임상 시험 동안 악성 종양이 관찰되지 않았다. 중등도에서 중증의 류마티스 관절염, 건선 성 관절염, 축성 척추관절염(강직성 척추염 및 방사선학적으로 강직성 척추염이 확인 되지 않는 중증 축성 척추관절염), 크론병, 궤양성대장염, 화농성 한선염, 건선, 포도막염 환자를 대상으로 12주 이상 실시한 성인에 대한 주요 대조 임상시험에서 림프종, 비흑색종 피부암 이외에도 악성종양이 투여군 5,291명 중에서 6.8/1,000 환자-년, 대조군 3,444명 중에서 6.3/1,000 환자-년의 비율로 생성되었다(치료기간의 중간값은 아달리무맙의 투여군에서는 4.0개월, 대조군에서는 3.8개월이었다). 비흑색종 피부암은 투여군에서 8.8/1,000 환자-년 및 대조군에서 3.2/1,000 환자-년의 비율로 생성되었다. 피부암중에서 편평세포암종은 투여군에서 2.7/1,000 환자-년, 대조군에서 0.6/1,000 환자-년의 비율로 생성되었다. 림프종의 비율은 투여군에서 0.7/1,000 환자-년, 대조군에서 0.6/1,000 환자-년이었다.

대조 임상시험과 진행 중 또는 완료된 공개 연장 시험에서, 림프종 및 비흑색종 피부암 이외에 관찰된 악성종양의 발생률은 약 8.5/1,000 환자-년이다. 비흑색종 피부암의 관찰된 비율은 약 9.6/1,000 환자-년이며, 림프종이 관찰된 비율은 약 1.3/1,000 환자-년이다. 이 임상시험기간의 중앙값은 약 3.3년이며, 최소 1년 동안 아달리무맙을 투여 받은 6,427명의 환자들 또는 26,439.6 환자-년 투여를 초과하는 치료 시작 1년 이내에 악성종양으로 발전한 환자들을 포함했다.

2003년 1월부터 2010년 12월까지의 시판 후 경험 중 주로 류마티스 관절염 환자에서 보고된 악성종양의 발생 비율은 약 2.7/1,000 환자-년이었다. 비흑색종 피부암과 림프종의 발생 비율은 각각 약 0.2 및 0.3/1,000 환자-년이었다.

8) 자가항체 : 류마티스 관절염에 대한 5건의 임상시험 중 여러 시점에서 혈청 내 자가항체에 대한 검사를 실시했다. 이러한 적절히 디자인된 대조 임상시험에서 기저 항핵항체(ANA, anti-nuclear antibody)가 음성이었던 환자 중 아달리무맙 투여군의 11.9%와 위약 및 활성 대조군의 8.1%에서 24주째 양성을 나타냈다. 모든 류마티스 관절염과 건선성 관절염에 대해 아달리무맙을 투여받은 3,441명 중 2명에서 새롭게 발생된 루푸스양 증후군임을 시사하는 임상 증상이 나타났으며 이 환자는 투여 중단 후 개선되었다. 루푸스성 신장염이나 중추신경계 증상이 나타난 환자는 없었다.

9) 건선 : 발현 및 악화

아달리무맙을 포함하여 TNF 저해제를 사용 시, 농포성 건선 및 손발바닥 건선을 포함하여 건선이 첫 발현되는 경우와 이미 존재하던 건선이 악화되는 경우들이 보고되었다. 이 환자들의 대다수는 면역억제제(예. MTX, 코르티코스테로이드)를 병용하고 있었으며, 일부는 입원치료가 필요했다. 대부분의 환자는 TNF 저해제의 복용을 중단함으로써 건선이 호전되었다. 일부 환자들은 이후, 다른 TNF 저해제를 재 투여했을 때 건선이 재발하였다. 국소 치료에도 불구하고 증상이 호전되지 않거나, 악화되는 심각한 경우에는 아달리무맙의 투여 중지를 고려해야만 한다.

10) 간 효소 상승

- 류마티스 관절염 임상시험 : 류마티스 관절염에 대한 대조 임상시험에서(4건의 임상 시험), ALT의 상승은 아달리무맙 또는 위약을 투여한 환자에서 유사했다. 초기 류마티스 관절염 환자에서(3년 미만의 유병기간)(1건의 임상시험), ALT의 상승은 병용

투여군(아달리무맙/메토틀렉세이트)에서 메토틀렉세이트 단독군 또는 아달리무맙 단독군에 비해 더 자주 발생했다. 다관절형 소아 특발성 관절염 환자를 대상으로 한 임상시험에서 일부 트랜스아미나제의 상승이 나타났으나 위약과 아달리무맙 투여군에서 같거나 유사했으며, 대부분은 메토틀렉세이트와 병용 투여 시 나타났다.

- 건선성 관절염 임상시험 : ALT의 상승은 류마티스 관절염 임상시험의 환자에 비해 건선성 관절염 환자에 대한 임상시험(2건의 임상시험)에서 더 자주 발생하였다.
- 모든 류마티스 관절염, 다관절형 소아 특발성 관절염 및 건선성 관절염 임상시험에서, 상승된 ALT를 나타내는 환자들은 증상이 없었고, 대부분 상승이 일시적이며 투여 지속 시 소실되었다.
- 크론병 및 궤양성 대장염 임상시험 : 대조 임상시험에서 아달리무맙 투여군과 대조군간의 ALT상승은 유사하였다.

체중에 따라 조정된 유도 요법 후 체중에 따라 조정된 유지 요법(최대 52주)의 유효성과 안전성을 평가한 소아 크론병의 3상 임상시험에서, 시험대상자의 2.6%(5/192)에서  $\geq 3 \times \text{ULN}$ 의 ALT 상승이 발생하였고, 이 중 4명은 베이스라인에서 면역억제제를 병용 투여하였다.

- 건선 임상시험 : 건선에 대한 대조 임상시험에서, 투여군과 대조군간의 ALT 상승은 유사하였다.
- 화농성 한선염 임상시험 : 화농성 한선염에 대한 대조 임상시험에서, 투여군의 0.3%와 대조군의 0.6%에서  $\geq 3 \times \text{ULN}$ 의 ALT 상승이 발생하였다.
- 소아 특발성 관절염 임상시험 : 만 4 - 만 17세 다관절형 소아 특발성 관절염 환자와 만 6 - 만 17세 골부착부위염 관절염 환자의 3상 대조 임상 시험에서, 투여군의 6.1%와 대조군의 1.3%에서  $\geq 3 \times \text{ULN}$ 의 ALT 상승이 발생하였다. 대부분의 ALT 상승은 메토틀렉세이트 병용 사용에 따라 발생하였다. 만 2세에서 만 4세 미만의 다관절형 소아 특발성 관절염 환자에 대한 3상 임상시험에서,  $\geq 3 \times \text{ULN}$ 의 ALT 상승은 발생하지 않았다.
- 판상 건선 임상시험 : 판상 건선 소아 환자에 대한 3상 임상시험에서  $\geq 3 \times \text{ULN}$ 의 ALT 상승은 발생하지 않았다.
- 포도막염 임상시험: 포도막염에 대한 대조 임상시험에서, 투여군의 2.4%와 대조군의 2.4%에서  $\geq 3 \times \text{ULN}$ 의 ALT 상승이 발생하였다.

모든 적응증의 임상시험에서 상승된 ALT를 나타내는 환자들은 증상이 없었고, 대부분 상승이 일시적이며 투여 지속 시 소실되었다. 그러나 간부전을 포함한 중증의 간손상이 아달리무맙을 포함한 TNF 저해제를 투여받은 환자의 시판 후 보고에서 아주 드물게 나타났다. 아달리무맙 투여와의 관계는 명백하지 않다.

11) 아자티오프린 또는 6-메르캅토피리딘과의 병용 투여 : 성인 크론병 임상시험에서, 아자티오프린/6-메르캅토피리딘과 병용 투여 시 아달리무맙의 단독 투여에 비해 악성 종양 및 심각한 감염과 관련된 이상사례의 발생률이 더 높게 나타났다.

12) 시판 후 조사 또는 4상 시험에서 보고된 추가 이상사례 : 4상 시험과 시판 후 조사에서 보고된 추가 이상사례는 다음 표 2와 같다.

<표 2. 시판 후 조사 및 제4상 시험에서의 이상사례>

신체기관	이상사례
감염 및 기생충 감염	계실염

간담도계 이상*	B형 간염의 재활성화, 간부전, 간염
신경계 이상*	탈수초성 장애(예. 시신경염), 길랑-바레 증후군, 뇌혈관사고
호흡, 흉부 및 종격계 이상	폐색전증, 흉막삼출, 폐섬유증
피부 및 피하 조직 이상	피부 혈관염, 스티븐스-존슨 증후군, 혈관부종, 건선의 발생 또는 악화(손발바닥 농포성 건선 포함), 다형홍반, 탈모, 태선모양 피부 반응**
면역계 이상*	아나필락시스, 사르코이드증
위장관계 이상*	장 천공
양성, 악성 및 미확인 신생물*	Hepatosplenic T-cell lymphoma, 백혈병, 메르켈세포암(피부 신경 내분비 선암)
근골격계 및 결합조직 이상	루푸스 유사 증후군
심장 이상	심근경색증
전신 및 투여부위 이상	발열

\* 1. 경고, 4. 일반적 주의 항에서 자세한 내용을 확인할 수 있다.

\*\* 아달리무맙을 포함한 TNF 저해제를 투여 받고 있는 환자들에게서 발생하였다.

### 13) 국내 시판 후 조사 결과(휴미라주(아달리무맙))

① 국내에서 6년 동안 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 크론병, 건선 환자를 대상으로 실시한 시판 후 조사

국내에서 1,698명(류마티스 관절염 652명, 건선성 관절염 47명, 강직성 척추염 925명, 크론병 73명, 건선 1명)을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사 결과, 이상사례 발현율은 10.07%(171명/1,698명, 238건)이었고, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 6.83%(116명/1,698명, 141건)이며, 주사부위 반응 19건(1.11%), 가려움(증) 9건(0.53%), 발진 8건(0.47%), 대상포진, 상기도 감염, 두드러기 각 4건(0.24%), 신우신염, 홍반, 복통, 어지러움, 두통 각 3건(0.18%), 연조직염, 폐결핵, 결핵성 복막염, 폐렴, 결핵, 피부반응, 알레르기성 피부염, 림프종, 근육통, 기침, 림프절병증 각 2건(0.12%), 모낭염, 신장결핵, 비염, 편도염, 말라리아, 기관지 폐렴, B형 간염, 코 인두염, 감염성 유행낭염, 진균성 감염, 크립토코쿠스 폐렴, 농포성 발진, 가려움 발진, 피부염, 탈모(증), 피부병변, 무력(증), 구토, 설사, 복막염, 구역, 고창, 갑상선암, 기관지 신생물, 급성 골수성 백혈병, 골관절염, 관절종창, 폐출혈, 콧물, 간손상, 간독성, 간기능 이상, 췌립 알레르기, 현기증, 월경 장애, 포도막염 각 1건(0.06%)이 보고되었다.

중대한 이상사례 발현율은 2.77%(47명/1,698명, 63건)이며, 신우신염, 복통이 각 4건이었으며 폐렴, 폐 결핵, 대상포진, 결핵성 복막염, 결핵, 설사, 구토, 가려움(증)이 각각 2건이며 그 외 신장결핵, 말라리아, 감염성 유행낭염, 크립토코쿠스 폐렴, 항문 농양, 복막 농양, 결장염, 장관 천공, 복막염, 장관 경색, 장피부누공, 구역, 홍반, 발진, 대뇌출혈, 마비, 치매, 골관절염, 강직성 척추염, 등 통증, 갑상선암, 급성 골수성 백혈병, 직장암, 무력(증), 발열, 통증, 추골 탈구, 골절, 폐 출혈, 호흡곤란, 무릎 수술, 소장 절제(술), 혈중 크레아티닌 증가, 혈색소 감소, 간독성, 췌립 알레르기, 심근경색증, 빈혈, 탈수는 각 1건이 보고되었다.

이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 발현율은 1.47%(25명/1,698명, 30건)이며, 신우신염 3건, 복통, 폐결핵, 대상포진, 결핵성 복막염, 결핵, 가려움(증) 각 2건, 폐렴, 신장결핵, 말라리아, 감염성 유행낭염, 크립토코쿠스 폐렴, 복막염, 홍반, 발진, 골관절염, 갑상선암, 급성 골수성 백혈병, 폐출혈, 혈중 크레아티닌

증가, 간독성, 췌림 알레르기 각 1건이 보고되었다.

예상하지 못한 이상사례 발현율은 3.24%(55명/1,698명, 61건)이며, 설사, 콧물 각 5건, 관절 종창, 포도막염 각 3건, 등 통증, 사지 통증, 감각 이상, 무력(증), 림프절병증 각 2건, 결장염, 복막염, 장관 경색, 위장관 궤양, 장피부누공, 명치불쾌감, 치루, 고창, 모낭염, 비염, 편도염, 말라리아, 기관지 폐렴, 감염성 유행낭염, 크립토코쿠스 폐렴, 농포성 발진, 항문 농양, 복막 농양, 경부 통증, 강직성 척추염, 대뇌출혈, 마비, 치매, 신경근병증, 기억장애, 폐 출혈, 눈마름, 압통, 종양 절제(술), 간독성, 추골 탈구, 현기증, 피부병변은 각각 1건이 보고되었다.

이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 1.24%(21명/1,698명, 21건)이며, 림프절병증은 2건, 설사, 복막염, 고창, 모낭염, 비염, 편도염, 말라리아, 기관지 폐렴, 감염성 유행낭염, 크립토코쿠스 폐렴, 농포성 발진, 관절 종창, 콧물, 폐 출혈, 포도막염, 무력(증), 간독성, 현기증, 피부병변은 각각 1건이 보고되었다. 중대하고 예상하지 못한 이상사례 발현율은 1.12%(19명/1,698명, 20건)이며, 설사는 2건, 말라리아, 감염성 유행낭염, 크립토코쿠스 폐렴, 항문 농양, 복막 농양, 결장염, 복막염, 장관 경색, 장피부누공, 대뇌출혈, 마비, 치매, 강직성 척추염, 등 통증, 무력(증), 추골 탈구, 폐 출혈, 간독성은 각 1건이 보고되었고, 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 0.35%(6명/1,698명, 6건)이며, 복막염, 말라리아, 감염성 유행낭염, 크립토코쿠스 폐렴, 폐 출혈, 간독성 각 1건이 보고되었다.

② 국내에서 4년 동안 소아 특발성 관절염(다관절형 소아 특발성 관절염, 골부착부위염 관련 관절염) 환자 28명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사 결과, 이상사례 발현율은 21.43%(6명/28명, 8건)이었고, 이 중 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 17.86% (5명/28명, 7건) 이며, 독감 10.71% (3명/28명, 3건) 등 통증, 관절부기, 두드러기, 발열 각 3.57% (1명/28명, 1건)이 보고되었다. 중대한 이상사례 발현율은 3.57%(1명/28명, 1건)이며, 홍반이 3.57% (1명/28명, 1건) 보고되었다. 이 중 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 확인되지 않았다.

예상하지 못한 이상사례 발현율은 3.57% (1명/28명, 1건)이었고, 이 1건은 관절부기였으며 이는 본 제와 인과관계를 배제할 수 없다. 중대하고 예상하지 못한 이상사례 및 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응은 확인되지 않았다.

③ 국내에서 4년 동안 소아 크론병 환자 143명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사 결과, 이상사례 발현율은 18.18%(26명/143명, 47건)이었고, 이 중 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 14.69%(21명/143명, 26건)이며, 백혈구 감소증 2.80%(4명/143명, 4건), 발진 2.10%(3명/143명, 3건), 설사, ALT증가, AST증가 각 1.40%(2명/143명, 2건), 대변내혈액, 마비성장폐쇄, 장천공, 가려움증, 국소피부반응, 두드러기, 상세불명의간기능검사이상, 충수돌기염, 권태, 주사부위홍반, 칸디다증, 신우신염, 모낭염이 각 0.70%(1명/143명, 1건) 보고되었다.

중대한 이상사례 발현율은 5.59%(8명/143명, 13건)이며, 복통 1.40%(2명/143명, 2건), 창자괴사, 대변내혈액, 마비성장폐쇄, 장폐쇄, 장천공, 소장폐쇄, 충수돌기염, 복막염, 열, 칸디다증, 신우신염이 각 0.70%(1명/143명, 1건) 보고되었다. 이 중 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 발현율은 3.50%(5명/143명, 5건)이며, 마비성장폐쇄, 장천공, 충수돌기염, 칸디다증, 신우신염이 각 0.70%(1명/143명, 1건) 보고되었다.

예상하지 못한 이상사례 발현율은 6.29%(9명/143명, 17건)이며, AST증가 2.10%(3명/143명, 3건), 창자협착증 1.40%(2명/143명, 2건), 대장혈종, 위장염, 창자괴사, 마비성장폐쇄, 장폐쇄, 소장폐쇄, 충수돌기염, 헬리코박터파이로리위염, C반응단백질증가, 적혈구침강속도증가, 난치성통증, 명시안된수술후합병증이 각 0.70%(1명/143명, 1건) 보고되었다. 이 중 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 2.80%(4명/143명, 4건)이며, AST증가 1.40%(2명/143명, 2건), 마비성장폐쇄, 충수돌기염이 각 0.70%(1명/143명, 1건) 보고되었다.

중대하고 예상하지 못한 이상사례 발현율은 3.50%(5명/143명, 5건)이며, 창자괴사, 마비성장폐쇄, 장폐쇄, 소장폐쇄, 충수돌기염이 각 0.70%(1명/143명, 1건) 보고되었다. 이 중 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 1.40%(2명/143명, 2건), 마비성장폐쇄, 충수돌기염이 각 0.70%(1명/143명, 1건) 보고되었다.

④ 국내에서 4년 동안 성인 화농성 한선염 환자 및 소아 판상 건선 환자 19명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사 결과, 이상사례 발현율은 42.11%(8명/19명, 12건)이었고, 이 중 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 31.58%(6명/19명, 10건)이며, 한선염 15.79%(3명/19명, 4건), 여드름 5.26%(1명/19명, 2건), 소양증, 종기, 편도염, 발열이 각각 5.26%(1명/19명, 1건)으로 보고되었다. 중대한 이상사례 및 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 확인되지 않았다. 예상하지 못한 이상사례 발현율은 21.05%(4명/19명, 6건)이었고, 한선염 15.79%(3명/19명, 4건), 여드름 5.26%(1명/19명, 2건)으로 보고되었다. 이 중 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 21.05%(4명/19명, 6건)이었다. 중대하고 예상하지 못한 이상사례 및 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응은 확인되지 않았다.

⑤ 이 약에 대한 국내 재심사 이상사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품에 대상으로 보고된 이상사례 보고자료(1989-2018.1.31)와 재심사 종료시점에서 통합평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 이상사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계를 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- 근육-골격계 이상 : 관절통, 관절병증
- 대사 및 영양계 이상 : 체중증가, 고지혈증
- 전신 및 투여부위 이상 : C반응단백질증가, 주사부위 덩어리, 주사부위 멍듦, 상태악화
- 호흡기계 이상 : 가래증가
- 정신계 이상 : 식욕증가
- 중추 및 말초신경계 이상 : 보행이상
- 생식기계 이상(여성) : 월경과다
- 소화기계 이상 : 흑색변
- 감염 : 농양, 종기증
- 피부 및 피하조직계 이상 : 각화과다증

14) 국내 관찰연구 결과(휴미라주(아달리무맙))

국내에서 베체트장염에 대해 6년 동안 50명을 대상으로 관찰 연구한 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 72%(36/50, 총 122 건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 및 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

		중대한 약물이상반응 8%(4명/50명, 11건)	예상하지 못한 약물이상반응 14%(7명/50명, 9건)
때때로(0.1~5%미만)	각종 위장관 장애	복통, 상복부 통증, 설사, 오심	입 궤양 형성, 베체트 증후군, 상복부 통증, 변비
	감염 및 기생충 감염	급성 신우신염, 파종 결핵, 인두염	
	각종 정신 장애		수면 장애
	전신 장애 및 투여 부위 병태	발열	주사 부위 경화
	대사 및 영양 장애	섭식 저하	섭식 저하
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	기침	
	피부 및 피하 조직 장애		접촉 피부염

#### 4. 일반적 주의

- 알레르기 반응 : 임상시험 동안 아달리무맙의 피하주사로 인한 심각한 알레르기 반응은 드물게 보고되었다. 아달리무맙 투여 후 아나필락시스를 포함한 중대한 알레르기 반응이 보고된 바 있다. 만일 아나필락시스 반응이나 다른 심각한 알레르기 반응이 나타나면 아달리무맙의 투여를 즉시 중단하고 적절한 치료를 시작해야 한다.
- 면역억제 : 아달리무맙을 투여받은 64명의 류마티스 관절염 환자에 대한 시험에서 지연성 과민반응의 억제, 면역글로블린 억제 또는 effector T-와 B세포, NK-세포, 단핵세포/대식세포 및 호중구의 수적 변화의 증거는 없었다.
- 혈액학적 반응 : TNF 저해제에서 드물게 재생불량성빈혈을 포함한 범혈구감소증이 보고되었다. 의학적으로 중요한 혈구감소증(예. 저혈소판혈증, 백혈구감소증)을 포함한 혈액계의 이상사례가 아달리무맙에서 보고되었다. 이러한 보고의 아달리무맙에 대한 원인 상관관계는 불분명하다. 아달리무맙을 투여하는 동안 혈액질환을 암시하는 징후 또는 증상(예, 지속적인 발열, 타박상, 출혈, 창백)이 발현되는 경우 즉각적인 의학적 처치를 받도록 모든 환자를 교육해야 한다. 심각한 혈액학적 이상이 확정된 환자는 아달리무맙의 투여 중단을 고려해야 한다.
- 예방접종 : 아달리무맙 또는 위약을 투여한 226명의 성인 류마티스 관절염 환자에 대한 시험에서 표준 23가 폐구균 백신과 3가 인플루엔자 백신에 대한 항체반응과 유사한 반응이 관찰되었다. 아달리무맙을 투여받은 환자에게 생백신을 투여한 경우 이에 의한 이차적인 감염 전파에 대한 이용 가능한 자료는 없다. 아달리무맙을 투여 받고 있는 환자에게 생백신을 제외한 다른 백신을 병용 투여할 수 있다.
- 울혈성 심부전 : 다른 TNF 저해제를 사용한 임상시험에서 울혈성 심부전의 악화와 울혈성 심부전으로 인한 사망률 증가가 관찰되었다. 아달리무맙을 투여받은 환자에서도 울혈성 심부전이 악화된 사례가 보고되었다. 경증 심부전(NYHA class I/II) 환자에게 아달리무맙 투여시 주의해야 하며 중등도 또는 중증 심부전 환자에게 투여해서는 안 된다. 울혈성 심부전이 새롭게 발생하거나 증상이 악화된 환자의 경우 아달

리무맙의 투여를 중단해야 한다.

6) 자가면역 과정 : 아달리무맙의 투여로 자가면역 항체가 형성될 수 있다. 아달리무맙의 장기투여가 자가면역질환 발생에 미치는 영향은 알려지지 않았다. 만일 아달리무맙으로 치료 후 환자에게서 루푸스양 징후를 암시하는 증상을 나타내고 dsDNA에 대한 항체가 양성이라면 아달리무맙의 투여를 중지해야 한다.

7) 생물학적 DMARDs 또는 TNF 저해제와의 병용투여 : 에타너셉트(다른 TNF 저해제)와 아나킨라를 병용 투여한 임상 시험에서 심각한 감염이 관찰되었으며, 에타너셉트 단독 요법에 비해 추가적인 유익성이 없었다. 에타너셉트와 아나킨라의 병용 시 관찰된 이상사례의 특성 때문에, 아나킨라와 다른 TNF 저해제와의 병용으로 인해 유사한 독성이 있을 수 있다. 아달리무맙과 아나킨라의 병용 투여가 권장되지 않는다. 감염 및 기타 잠재적 약물학적 상호작용의 위험 증가 가능성으로 아달리무맙과 다른 생물학적 DMARDs (예. 아나킨라 및 아바타셉트) 또는 다른 TNF 저해제와의 병용투여는 권장되지 않는다.

8) 수술 : 아달리무맙을 투여받은 환자에서 수술 절차의 안전성 경험은 제한적이다. 만일 수술 절차가 계획된다면 아달리무맙의 긴 반감기를 고려해야 한다. 아달리무맙 투여동안 수술이 필요한 환자는 감염에 대해 면밀히 모니터링하고 적절한 조치를 취해야 한다. 아달리무맙 투여 동안 관절성형술을 받는 환자에 대한 안전성 경험은 제한적이다.

9) 소장 폐색증 : 크론병의 치료에 반응하지 않은 환자는 외과적 치료를 요하는 고정된 섬유성 협착을 보일 수 있다. 아달리무맙이 협착을 일으키거나 악화시키지 않는다는 것을 나타내는 자료가 있다.

10) 간•신장에 환자 : 이러한 환자군에 대해서 연구되지 않았으며 권장 용량이 없다.

11) 아달리무맙이 운전이나 기계 조작 능력에 미치는 영향에 대해서는 연구된 바 없다.

## 5. 상호작용

1) 아달리무맙은 류마티스 관절염 환자에서 단독요법 및 메토티렉세이트와의 병용 요법 모두에 대해 연구되었다. 시험결과 아달리무맙 또는 메토티렉세이트의 용량조절 필요성은 나타나지 않았다. 공식적인 약동학 시험에서 아달리무맙과 메토티렉세이트 이외의 약물과의 상호작용을 평가하지 않았다. 임상시험에서 아달리무맙과 일반적으로 사용되는 DMARDs(sulfasalazine, hydrochloroquine, leflunomide 및 parenteral gold), 글루코코르티코이드, 살리실산염, 비스테로이드성항염증제 또는 진통제를 병용 투여 시 상호작용이 나타나지 않았다.

아달리무맙 단독투여에 비해 메토티렉세이트와 병용 투여 시 항체 생성률이 더 낮았다. 메토티렉세이트를 투여하지 않고 아달리무맙 단독투여시 항체 생성률과 아달리무맙의 제거율이 증가했으며, 아달리무맙의 효과는 감소했다.

2) 생백신과 아달리무맙의 병용 투여는 권장되지 않는다.

3) 아나킨라와 아달리무맙의 병용 투여는 권장되지 않는다.

4) 약물/실험실 검사 상호작용 : 아달리무맙과 실험실 검사 사이에 알려진 간섭은 없다.

## 6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 원숭이에 대한 발생독성시험에서 모체 독성, 배아 독성 또는 최기형성이 나타나지

않았다. 출생후 독성과 수태능에 미치는 영향에 대한 비임상시험 자료는 없다. TNF 알파 저해 작용으로 인해 임신기간 중 아달리무맙 투여는 신생아의 정상 면역반응에 영향을 줄 수 있다. 임신기간 동안 아달리무맙은 태아에 대한 잠재적 유익성이 잠재적 위험성을 상회하는 경우에만 임부에게 투여해야한다. 임신할 가능성이 있는 여성은 임신을 예방하기 위한 적절한 피임요법 사용과 아달리무맙의 최종 투여 후 최소 5개월간 피임을 지속할 것을 고려하여야 한다.

임신 중 노출에 대한 전향적 코호트 등록 연구에서, 임신 1기 동안 아달리무맙을 최소 1 회 투여한 류마티스 관절염 또는 크론병이 있는 257명의 여성과 아달리무맙을 투여받지 않은 류마티스 관절염 또는 크론병이 있는 120명의 여성이 등록되었다.

일차 평가변수는 주요 출생결함의 발생률이었다. 주요 출생결함이 있는 한 명이상의 생존 신생아 출산으로 종료된 임신율은 아달리무맙을 투여받은 여성에서 6/69(8.7%), 치료를 받지 않은 류마티스 관절염 여성에서 5/74 (6.8%) (보정하지 않은 odd ratio 1.31, 95% 신뢰구간 0.38-4.52)이었고, 아달리무맙을 투여받은 크론병 16/152 (10.5%), 치료를 받지 않은 크론병 여성에서 3/32 (9.4%)(보정하지 않은 odd ratio 1.14, 95% 신뢰구간 0.31-4.16)이었다. 류마티스 관절염과 크론병의 베이스라인 차이를 보정한 odd ratio는 1.10 (95% 신뢰구간 0.45-2.73)이었다.

이차 평가변수인 경미한 출생결함, 조기분만, 저체중, 심각한 또는 기회 감염에서 유의한 차이가 관찰되지 않았다 (보정한 odd ratio 0.84, 95% 신뢰구간 0.34, 2.05). 사산이나 악성 종양은 보고되지 않았다.

이 등록연구는 적은 표본 크기와 무작위연구 설계가 아니라는 방법론적인 한계로 데이터 해석에 영향을 줄 수 있다.

아달리무맙은 임신 중 아달리무맙으로 치료받은 여성에서 태반을 통과하여 태아의 혈청으로 들어간다. 결과적으로 이 유아들은 감염의 위험이 증가될 수 있다. 자궁에서 아달리무맙에 노출된 유아의 경우, 임신 중 아달리무맙의 마지막 투여 후 5개월 동안 생백신 투여는 권장되지 않는다.

2) 출판된 문헌의 제한된 정보에서 모유로 분비되는 아달리무맙의 농도는 매우 낮으며, 인간의 모유 내 아달리무맙 농도는 모체 혈청 수치의 0.1%에서1% 정도이다. 경구로 섭취한 면역글로블린 G 단백질은 장내에서 단백질 분해되고 생체이용률이 낮으므로, 모유 수유하는 소아에 대한 아달리무맙의 전신 영향 가능성은 거의 없을 것이다. 모유수유의 발달 및 건강상 이익은 아달리무맙에 대한 수유부의 임상적 필요성과 아달리무맙 또는 수유부의 기존 상태로 인한 소아에 대한 잠재적인 유해성과 함께 고려해야 한다.

## 7. 소아에 대한 투여

아달리무맙은 소아 환자에 대해 연구되지 않았으므로 추가적인 자료를 얻을 때까지 만 18세 이하 소아에 대한 투여는 권장되지 않는다[소아 특발성 관절염(다관절형 소아 특발성 관절염, 골부착부위염 관련 관절염), 크론병(만 6 - 만 17세) 및 판상 건선 제외].

## 8. 고령자에 대한 투여

아달리무맙의 용량 조절이 요구되지 않는다. 아달리무맙의 임상시험에 참가한 환자

중 만 65세 이상이 9.4%이고 만 75세 이상이 약 2.0%였으며 이들 환자군과 더 젊은 환자군 사이에 전반적인 유효성의 차이는 관찰되지 않았다. 이 환자군에서 용량조절은 필요하지 않다.

## 9. 과량투여시의 처치

임상시험 중 용량제한독성은 관찰되지 않았다. 평가된 최고 용량은 10 mg/kg의 수회 정맥투여였다. 과량투여의 경우 이상사례의 증상이나 징후 또는 효과를 모니터링하고 적절한 대증적 처치를 한다.

## 10. 적용상의 주의사항

1) 주사방법에 대한 교육을 받은 후 환자가 자가주사 할 경우, 자가주사 부위는 대퇴부 또는 복부를 포함하며 주사부위는 교대로 바뀌어야 한다. 새로운 주사부위는 앞서 주사한 부위에서 최소 3 cm 정도 떨어져서 주사한다.

2) 새로운 주사부위가 약하거나, 멍들거나, 충혈되거나 딱딱한 경우에는 투여해서는 안 된다. 투여 전 변색 및 이물질에 대해 육안으로 관찰한다. 주사액은 무색투명해야 하며, 주사액이 변색 또는 불투명하거나 이물이 있을 경우 투여하지 않는다. 펜형 제품의 경우 몸체에 있는 창(window)을 통해 확인한다. 주사전 제품을 흔들거나 떨어뜨리지 않는다. 투명한 뚜껑을 주사 직전에 제거한다.

### 3) 프리필드시린지

주사부위를 알코올솜으로 닦는다. 주사바늘 덮개를 벗기고, 주사부위를 부드럽게 잡아 고정된 후 피부와 45도 각도로 주사한다.

### 4) 펜(pen)형

① 주사부위를 알코올솜으로 닦는다.

② 제품명을 확인하고, 펜의 회색부분을 위로 향하게 잡고, 투명한 창을 확인한다. 1개 혹은 몇 개의 버블은 정상이며, 무색투명한 액을 확인한다(Figure 1).

③ 아래의 투명한 뚜껑을 제거한다(Figure 2). 주사침에서 몇 방울의 액이 나오는 것은 정상이다. 제거한 투명한 뚜껑은 버리고, 다시 펜에 끼우지 않는다. 이는 주사침을 망가지게 할 수 있다. 투명한 뚜껑을 제거한 형태가 주사를 위해 준비된 형태이다. 노란색색의 주사침부위가 주사부위로 향하도록 한다.

④ 한 손으로 주사부위의 깨끗한 피부를 아래 그림처럼 부드럽게 잡아 고정시킨다. 오렌지색의 주사침부위가 주사부위와 90도 직각이 되도록 한다(Figure 3).

⑤ 펜의 회색부분 몸체를 잡고 주사부위에 가볍게 눌러 주사를 한다(Figure 4).

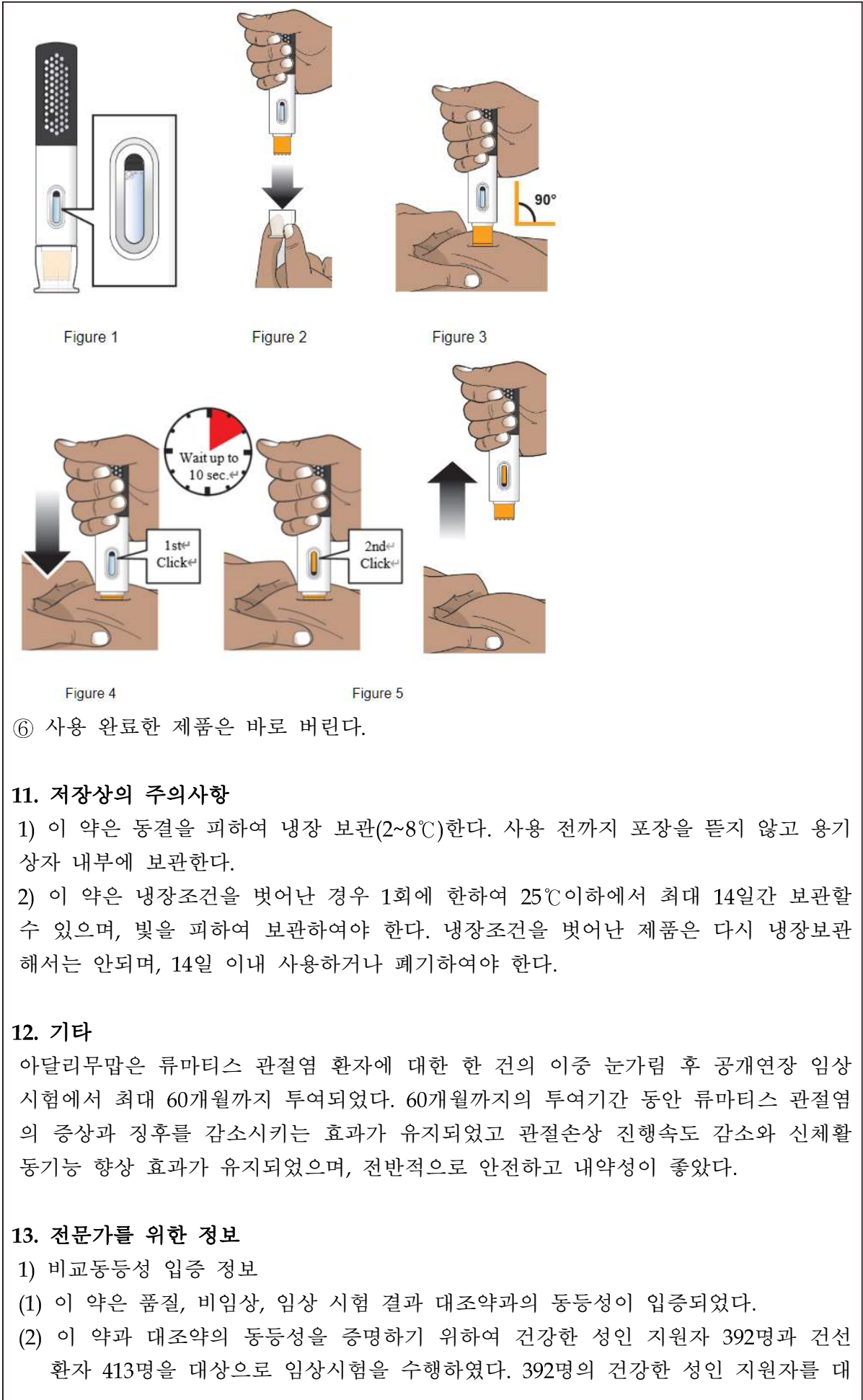
- 주사준비 후, 첫번째 “딸각” 소리가 난다.

- 딸각 소리 이후 약 10초간 유지한다

- 펜을 주사부위에 누른다. 주사가 진행된다.

- 주사가 완료되면, 창 부위에 노란색 표시가 보이고 두번째 “딸각” 소리가 들린다.

- 주사가 완료되었음을 확인 후, 주사기를 천천히 제거한다(Figure 5).



⑥ 사용 완료한 제품은 바로 버린다.

**11. 저장상의 주의사항**

- 1) 이 약은 동결을 피하여 냉장 보관(2~8℃)한다. 사용 전까지 포장을 뜯지 않고 용기 상자 내부에 보관한다.
- 2) 이 약은 냉장조건을 벗어난 경우 1회에 한하여 25℃이하에서 최대 14일간 보관할 수 있으며, 빛을 피하여 보관하여야 한다. 냉장조건을 벗어난 제품은 다시 냉장보관해서는 안되며, 14일 이내 사용하거나 폐기하여야 한다.

**12. 기타**

아달리무맙은 류마티스 관절염 환자에 대한 한 건의 이중 눈가림 후 공개연장 임상 시험에서 최대 60개월까지 투여되었다. 60개월까지의 투여기간 동안 류마티스 관절염의 증상과 징후를 감소시키는 효과가 유지되었고 관절손상 진행속도 감소와 신체활동기능 향상 효과가 유지되었으며, 전반적으로 안전하고 내약성이 좋았다.

**13. 전문가를 위한 정보**

- 1) 비교동등성 입증 정보
  - (1) 이 약은 품질, 비임상, 임상 시험 결과 대조약과의 동등성이 입증되었다.
  - (2) 이 약과 대조약의 동등성을 증명하기 위하여 건강한 성인 지원자 392명과 건선 환자 413명을 대상으로 임상시험을 수행하였다. 392명의 건강한 성인 지원자를 대

상으로 진행된 임상약리시험에서 혈중농도 곡선하면적(AUC<sub>0-t</sub>, AUC<sub>0-inf</sub>) 및 최대 혈청농도(C<sub>max</sub>)에서 이 약은 대조약1 및 대조약2와 약물동태학적으로 동등하게 나타났다. 413명의 건선 환자를 대상으로 진행된 치료적 확증시험에서 기저치 대비 16주차의 PASI 점수의 개선은 이 약을 투여한 군[89.2%]과 대조약군[86.7%]에서 통계학적으로 동등하게 나타났다.

○ 제조원

<심란디펜주>			
구분	제조원	제조국	소재지
수입(수입자)	알보젠코리아(주)	대한민국	충청남도 공주시 정안면 정안농공단지길 55-8
전공정위탁제조(제조의뢰자)	STADA Arzneimittel AG	독일	Stadastrasse 2 - 18, 61118 Bad Vilbel, Germany
일부공정위탁제조(제조자)	Alvotech hf	아이슬란드	Sæmundargata 15-19 101 Reykjavík
일부공정위탁제조(제조자)	Ivers-Lee AG	스위스	Kirchbergstrasse 160, 3400 Burgdorf
<심란디프리필드주>			
구분	제조원	제조국	소재지
수입(수입자)	알보젠코리아(주)	대한민국	충청남도 공주시 정안면 정안농공단지길 55-8
전공정위탁제조(제조의뢰자)	STADA Arzneimittel AG	독일	Stadastrasse 2 - 18, 61118 Bad Vilbel, Germany
일부공정위탁제조(제조자)	Alvotech hf	아이슬란드	Sæmundargata 15-19 Reykjavík, 101
일부공정위탁제조(제조자)	AndersonBrecon (UK) Limited	영국	Units 2-7, Wye Valley Business Park, Brecon Road, Hay-On-Wye, Hereford, HR3 5PG

1.3 허가조건

- (재심사) 4년
  - \* 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제22조제1항제2호 나목
- (위해성 관리계획) v1.0
  - \* 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조의2

1.4 개량생물의약품 지정 여부

- 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과

- 해당사항 없음

## 1.6 사전검토

- 해당사항 없음

## 1.7 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리기 준 관련 자료	RMP 관련 자료	시험법 관련 자료	첨부물 관련 자료
신청일자	'22.01.26.	'22.01.27.	'22.01.27.	'22.01.27.	'22.01.28.	'22.01.28.
보완요청일자	'22.08.16.	'22.08.10.	'24.03.07.	'22.08.16.		'22.03.03.
보완접수일자	'23.05.26.	'23.05.23.	'24.09.05.	'23.05.23.		'23.07.14.
재보완요청일자			'24.09.25.			
재보완접수일자			'24.10.07.			
최종처리일자	'24.10.15.	'24.03.15.	'24.10.14.	'24.04.12.	'22.06.24.	'23.08.17.

# <붙임 1> 안전성·유효성, 기준 및 시험방법 심사 결과

## 【제출자료 목록】

- 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식약처 고시) 제6조 [별표1/2/3] 에 따른 구분 [별표1] 제2부 II. 자료제출의약품 3. 동등생물의약품

구분	제출자료	자료번호 <sup>주1)</sup>																																			
		2								3						4				5				6		7	8										
		가				나				가			나			가	나	다	라	마	바	가	나	다	라			가	나								
1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나					
동등생물의약품	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	△	△	X	△	X	X	X	X	○	X	△	X	○	X	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
면제사유	4 나) - MoA와 관련된 in vitro시험에서 약리로 유사성이 입증되어 면제 5 가) - in vivo 시험은 in vitro에서 비교동등성이 입증되었으며, 품질자료를 통해 동등성이 입증되어 면제																																				

- 제출자료 목록
  1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
  2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
    - 가. 원료의약품에 관한 자료
      - 1) 구조 또는 구성성분 등에 관한 자료
      - 2) 물리화학적·생물학적 성질에 관한 자료
      - 3) 제조방법에 관한 자료
      - 4) 기준 및 시험방법
      - 5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      - 6) 시험성적에 관한 자료
      - 7) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
      - 8) 용기 및 포장에 관한 자료
    - 나. 완제의약품에 관한 자료
      - 1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
      - 2) 제조방법에 관한 자료
      - 3) 기준 및 시험방법
      - 4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      - 5) 시험성적에 관한 자료
      - 6) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
      - 7) 용기 및 포장에 관한 자료
  3. 안정성에 관한 자료
    - 가. 원료의약품에 관한 자료
      - 1) 장기보존시험
      - 2) 가속시험자료
      - 3) 가혹시험자료
    - 나. 완제의약품에 관한 자료
      - 1) 장기보존시험
      - 2) 가속시험자료
      - 3) 가혹시험자료
  4. 독성에 관한 자료

- 바. 기타독성시험자료
- 5. 약리작용에 관한 자료
  - 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
- 6. 임상시험성적에 관한 자료
  - 가. 임상시험자료집
- 7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료
- 8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

### [심사자 종합의견]

- 신청 품목인 심란디프리펠드시린지주40mg/0.4mL, 80mg/0.8mL 및 심란디펜주 40mg/0.4mL는 동등생물의약품으로 개발되었음. 대조약으로 사용한 유럽 휴미라는 국내 품목허가된 휴미라프리펠드시린지주40mg/0.4mL와 동등성을 입증하여 대조약으로 타당함.
- 주성분인 아달리무맙은 TNF- $\alpha$ 에 특이적으로 결합하는 단클론항체로 TNF- $\alpha$ 가 p55와 p75 세포 표면의 TNF 수용체와 상호작용하는 것을 억제함으로써, TNF- $\alpha$ 의 생물학적 기능을 중화시킨다.
- 대조약과의 비임상적 동등성 평가를 위하여 품질 비교 및 다양한 시험관내 시험을 수행하여 약리작용에 대한 비교를 실시하였으며 대조약과 동등함을 입증하였음. 이를 근거로 반복투여독성시험을 수행하지 않았으며 타당한 것으로 판단됨.
- 대조약과의 임상적 동등성 평가를 위하여 비교 약동학 임상시험 및 치료적 확증 임상시험 자료를 제출하였음.
  - 건강한 성인을 대상으로 한 1상 임상시험(AVT02-GL-101)에서 단회 피하 투여 후 이 약(AVT02), EU 휴미라, US 휴미라의 비교에서 일차 평가변수인  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$  및  $AUC_{0-inf}$ 는 사전 정의된 동등성 마진인 0.80에서 1.25 내 완전히 포함되어 약동학적 동등성을 입증하였음
  - 판상 건선 환자를 대상으로 한 3상 임상시험(AVT02-GL-301)에서 일차 평가변수인 제16주까지의 PASI 개선률은 사전에 정의된 동등성 기준을 만족하여 이 약과 EU 휴미라간의 유효성의 동등성을 입증하였다. 하였다. 기타 이차 유효성 평가변수 결과에서도 시험약과 대조약 간 유사함을 확인하였다.
- 이 약과 대조약의 안전성 프로파일은 임상적으로 의미 있는 차이를 보이지 않았고, 새로운 또는 예상하지 못한 안전성의 위험은 관찰되지 않았음.
- 적응증별 작용기전이 동일한 것으로 판단되며, 작용기전과 관련된 생물학적 특성에 대한 시험약과 대조약과의 동등성 및 판상 건선 환자를 대상으로 한 임상시험에서의 유효성 및 안전성 결과에서의 동등성은 다른 적응증에 대한 외삽을 뒷받침함.
- 건강한 성인 대상 1상에서 이 약의 프리펠드시린지와 오토인젝터(프리펠드펜)간의 약동학적 동등성을 확인하였음. 또한 류마티스 관절염 환자를 대상으로 한 임상시험에서 오토인젝터(프리펠드펜)의 자가투여 및 사용에 대하여 문제가 없음을 확인함. 시험약과 대조약간의 비교동등성은 프리펠드시린지를 이용하여 수행하였으나 상기의 자료를 통해 오토인젝터(프리펠드펜) 제형도 인정가능함.
- 이상의 결과를 종합하여 평가한 결과, 신청 적응증에 대한 타당성이 인정되며 효능효과는 휴미라와 동일함. 다만 신청 제품으로는 20mg 용량을 투약할 수 없어 용범용량에서 40kg 미만을 대상으로 한 20mg 투여 용범용량은 반영하지 않음.

## [약어 및 정의]

- ACR American College of Rheumatology
- ACR20           ACR 20% improvement criteria
- ACR50           ACR 50% improvement criteria
- ACR70           ACR 70% improvement criteria
- AI(Auto-injector) 오토인젝터(프리필드펜)
- CRP C-reactive protein
- DAS28           Disease activity score 28 joints
- ESR Erythrocyte sedimentation rate
- EU European Union
- MTX Methotrexate
- PASI Psoriasis assessment severity index
- PFS(Pre-filled Syringe) 프리필드시린지
- RA Rheumatoid arthritis
- SDAI Simplified disease activity index
- SF-36 36-item short form health survey

## 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

### 1.1. 제품정보

- 제품명 : 심란디프리펠드시린지주40mg/0.4mL(아달리무맙)  
심란디프리펠드시린지주80mg/0.8mL(아달리무맙)  
심란디펜주40mg/0.4mL(아달리무맙)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 면역억제제
- 약리작용 기전 : 아달리무맙은 TNF- $\alpha$ (tumour necrosis factor alpha)에 특이적으로 결합하여 TNF- $\alpha$ 가 p55와 p75 세포 표면의 TNF 수용체와 상호작용하는 것을 억제함으로써, TNF- $\alpha$ 의 생물학적 기능(biological function)을 중화시킴. 또한 아달리무맙은 TNF에 의해 유도되거나 조절되는 생물학적 반응을 조절

### 1.2. 기원 및 개발경위

- 동등생물의약품으로 신청하였음  
(대조약 : 휴미라프리펠드시린지주40mg/0.4mL, 80mg/0.8mL 및 휴미라펜주 40mg/0.4mL)

### 1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 대조약인 휴미라는 성인(류마티스 관절염, 건성성 관절염, 축성 척추관절염, 크론병(18세 이상), 건선 궤양성 대장염, 베체트 장염, 화농성 한선염, 포도막염), 소아(크론병(6~17세), 특발성 관절염, 판상건선)에 대하여 품목허가 되어있다. 신청한 '심란디프리펠드시린지주40mg/0.4mL, 80mg/0.8mL, 및 심란디펜주 40mg/0.4mL'은 '휴미라프리펠드시린지주40mg/0.4mL, 80mg/0.8mL 및 휴미라펜주 40mg/0.4mL'의 동등생물의약품으로 효능·효과, 용법·용량이 동일하게 작성되었음

### 1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 사용상의 주의사항 참고

### 1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당사항 없음

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

### 2.1. 원료의약품(Drug substance)

#### 2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 아달리무맙

#### 2.1.2 원료의약품 시험항목

■pH	■단백질	□무균	□발열성물질	■엔도독신	■역가	■확인
■기타(성상, 미생물한도, 순도(CE-SDS, SEC-HPLC, CEX-HPLC), 잔류 숙주세포 단백질, 잔류 숙주 세포 DNA, 잔류 단백질 A, Glycosylation)						

### 2.2. 완제의약품(Drug product)

#### 2.2.1. 첨가제의 종류

- 염화나트륨, 수크로오스, 폴리소르베이트 80, 주사용수

## 2.2. 완제의약품 시험항목

<p>완제의약품</p> <p> <input checked="" type="checkbox"/> pH   <input checked="" type="checkbox"/> 성장   <input checked="" type="checkbox"/> 단백질   <input checked="" type="checkbox"/> 무균   <input type="checkbox"/> 발열성물질   <input type="checkbox"/> 보존제(사용 보존제명)  <input checked="" type="checkbox"/> 엔도톡신   <input checked="" type="checkbox"/> 역가   <input type="checkbox"/> 이상독성부정   <input type="checkbox"/> 함습도   <input checked="" type="checkbox"/> 확인  <input checked="" type="checkbox"/> 주사제 관련 시험(<input checked="" type="checkbox"/> 불용성미립자   <input checked="" type="checkbox"/> 불용성이물   <input checked="" type="checkbox"/> 실용량   <input checked="" type="checkbox"/> 제제균일성)  <input checked="" type="checkbox"/> 기타(순도(CE-SDS, SEC-HPLC, CEX-HPLC), 삼투압, 폴리소르베이트 80) </p>
--

## 2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 생물학적제제 등의 품목허가심사 규정 제7조제1항제2호, 제26조, 제29조에 따라 제출한 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함

## 3. 안정성에 관한 자료

### 3.1. 원료의약품의 안정성

- -70±10 °C, 제조일로부터 24개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-70±10°C	백/EVA	공정을 대표할 수 있는 배치의 24개월 장기보존 시험 결과 기준내 적합하였음
가속시험	5±3°C		공정을 대표할 수 있는 배치의 최대 6개월 가속 시험 결과를 제출하였음
가혹시험	25±2°C/60±5% RH		공정을 대표할 수 있는 배치의 최대 3개월 가혹 시험 결과를 제출하였음

### 3.2. 완제의약품의 안정성

- 밀봉용기, 냉장보관 (2~8°C), 차광보관, 제조일로부터 24개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3°C	시린지/유리	공정을 대표할 수 있는 배치의 24개월 장기보존 시험 결과 기준내 적합하였음
가속시험	25±2°C/60±5% RH		공정을 대표할 수 있는 배치의 최대 6개월 가속 시험 자료를 제출하였음
가혹시험	40±2°C, 75±5% RH	-	공정을 대표할 수 있는 배치의 최대 3개월 가혹 시험 결과를 제출하였음
	고온, 빛, pH, 산화 등		공정을 대표할 수 있는 배치의 가혹시험 결과를 제출하였음

### 3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제1항제3호에 따라 검토 결과 신청한 저장방법 및 사용기간에 적합한 안정성 시험자료를 제출하여 신청사항이 타당함.

## 4. 독성에 관한 자료

### 4.1. 독성시험자료 개요

- 신청제품과 대조약(아달리무맙)의 비교를 위한 반복투여독성시험은 수행하지 않았다.
- 사이노몰거스 원숭이 대상 단회투여 PK 시험(AVT02-PC-001)에서 국소내성을 평가하였다.

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	study #	결과
국소내성시험	사이노몰거스 원숭이	피하	단회	8mg/kg	No	AVT02-PC-001	국소 독성은 나타나지 않았음

## 4.2. 독성시험자료 개별 요약

### 4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1)

- 해당사항 없음

### 4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2)

- 미실시

### 4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3)

- 해당사항 없음

### 4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5)

- 해당사항 없음

### 4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4)

- 해당사항 없음

### 4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7)

- 국소 내성(사이노몰거스 원숭이 대상 단회투여 약동학 시험(AVT02-PC-001)에서 평가)
  - 치료군당 6마리의 동물에게 8 mg/kg 피하 단회 용량으로 투여하였다.
  - 18마리의 투여 동물 중 3마리에서 5개의 주사부위 관찰소견이 확인되었고, 이 중 2마리는 대조약 EU-휴미라군이었으며 1마리는 AVT02군이였다. 이러한 소견은 4건의 매우 경미한 홍반(거의 인지할 수 없음)과 1건의 매우 경미한 부종(거의 인지할 수 없음)으로 구성되었다. 시노몰거스 원숭이의 중간-견갑골 부위에 단회 피하 투여된 AVT02는 내약성이 우수했으며, AVT02에 기인할 수 있는 국소적인 독성의 징후는 없었다.

투여군	Animal / Sex	Day(s)	결과	Score
EU-Humira	P0102 / male	1	Erythema	1
EU-Humira	P0401 / female	1	Erythema	1
		2	Edema	1
AVT02 batch DP180004	P0502 / female	2 and 6	Erythema	1

## 4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 대조약과 시험약의 동등성을 확인하기 위하여 품질 비교 및 다양한 시험관내 시험을 수행하여 약리작용에 대한 비교를 실시하였으며 동등함을 입증하였음. 이를 근거로 반복투여독성시험 자료의 면제는 타당한 것으로 판단함.
- 국소내성 시험에서 국소 독성은 나타나지 않았음. 해당 시험은 탐색적 시험으로 GLP에 따라 수행되지 않았음.

## 5. 약리작용에 관한 자료

### 5.1. 약리작용시험 개요

- 시험약과 대조약간의 생물학적 활성에서의 차이를 확인하기 위한 다양한 약리시험을 수행하였다. 해당 자료는 모듈 3에도 제출되었다.

### 5.2. 효력시험

- **In vitro**

- 다음의 시험이 실시되었고, 동등성 마진 범위 내 포함

#### **Fab Related Mechanism of Action : Potency**

- sTNF $\alpha$  Binding Assay
- Binding to mTNF $\alpha$  on Cells by Flow Cytometry
- sTNF $\alpha$  Neutralization Activity
- Cell Viability Assay
- IL-8 Assay
- Inhibition of Adhesion Molecule Expression in HUVEC cells
- Inhibition of Apoptosis in Intestinal Epithelial Cells (HCT116 Assay)
- Reverse Signaling

#### **Fc effector Related Mechanism of Action**

- Fc Effector-Related Mechanism of Action: Binding
- Fc $\gamma$ RIIIa (F158) Binding by SPR
- Fc $\gamma$ RIIIa (V158) Binding by SPR
- FcRn Binding by SPR
- Fc $\gamma$ RIa Binding by SPR
- Fc $\gamma$ RIIa Binding by SPR
- Fc $\gamma$ RIIb Binding by SPR
- Fc $\gamma$ RIIIb Binding by SPR
- C1q Binding by ELISA
- Classical ADCC Assay Using Primary PBMCs
- ADCC Reporter Assay
- CDC Activity
- Inhibition of proliferation in an MLR and induction of regulatory macrophages type II

### 5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 해당사항 없음

### 5.4. 흡수 · 분포 · 대사 · 배설에 관한 시험

- **사이노몰거스 원숭이 대상 단회투여 PK 시험(AVT02-PC-001)**

- 연구의 목적: 2개의 AVT02 배치와 대조약 EU-휴미라의 국소 내성과 PK를 조사
- AVT02 배치 00001DP는 초기 개발 동안 생산된 반면 AVT02 배치 DP180004는 공정 변경 후 생산되었으며 상업용 배치를 대표함. 이 연구는 탐색적 시험으로 수행됨.

구분	투여약물	적용경로	투여량
그룹1	AVT02 batch 00001DP*	피하	8mg/kg, 단회투여
그룹2	EU-Humira		
그룹3	AVT02 batch DP180004		

- 치료군당 6마리의 동물에게 AVT02 배치 00001DP(그룹 1), AVT02 배치 DP180004(그룹 3) 또는 EU-휴미라 (그룹 2)를 투여했다. 약동학적 변수의 분석을 위해 투여 후 최대 336시간까지 혈청 검체를 수집함.
- 아달리무맙 평균 최고혈중농도(Cmax) 및 0시간부터 336시간까지의 평균 농도-시간곡선하 면적(AUC0-336) 값의 성별 차이는 2배 미만이었으므로 결과와 고찰은 통합된 성별 값을 바탕으로 하였음.
- PK 결과는 다음과 같았음.

Figure 1 Mean ( $\pm$ SD) concentration-time profiles of adalimumab in combined male and female monkey serum following single s.c. administration

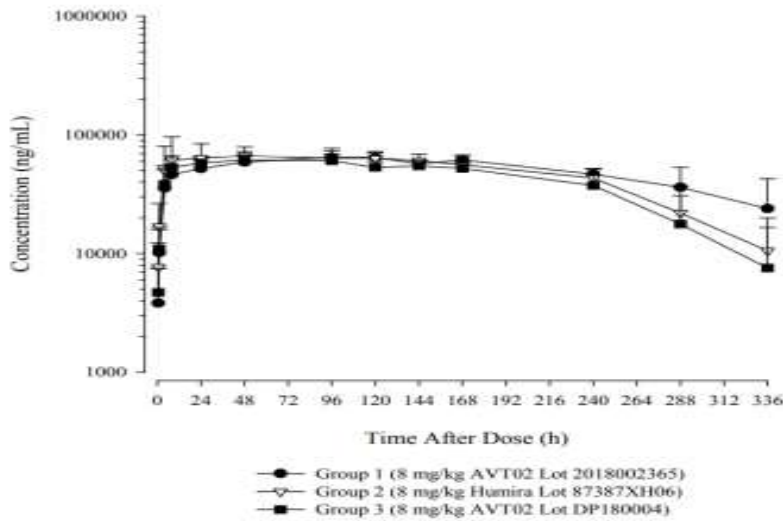


표4. Pharmacokinetic parameters of adalimumab (mean $\pm$ SD) in Cynomolgus monkeys after single s.c. administration of 8 mg/kg

PK parameter		AVT02 batch 00001DP§ (n=6)	AVT02 batch DP180004 (n=6)	EU-Humira batch 87387XH06 (n=6)
Cmax	(ng/mL)	70,900 $\pm$ 8,590	67,700 $\pm$ 7,950	79,000 $\pm$ 22,700
Tmax*	(h)	120 (96.0-168)	72.0 (8.00-144)	72.0 (8.00-120)
AUCo-t	(I $\mu$ ng/mL)	17,100,000 $\pm$ 2,600,000	14,600,000 $\pm$ 1,770,000	16,400,000 $\pm$ 2,850,000
AUCo-336	(I $\mu$ ng/mL)	17,100,000 $\pm$ 2,600,000	14,600,000 $\pm$ 1,690,000	16,400,000 $\pm$ 2,850,000
AUCo-inf	(I $\mu$ ng/mL)	17,400,000 $\pm$ 3,070,000#	15,800,000 $\pm$ 2,490,000	17,700,000 $\pm$ 2,800,000#
t1/2	(h)	58.9 $\pm$ 44.2#	52.5 $\pm$ 50.1	41.0 $\pm$ 25.2#
Frel	(%)	104	89.3	---

### 5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 약리시험 자료는 모듈3에 제출되었으며 시험약과 대조약 간 동등성에 대하여 검토되었음. 다양한 in vitro 약리 시험을 수행하여 시험약과 대조약간 생물학적 특성의 동등성을 입증했으며 타당함.
- 시노몰거스 원숭이에서 단회 피하투여 시험에서 탐색적으로 대조약과 시험약간의 약동학 및 국소 내성을 확인 하였음. 탐색적 시험으로 동등성 입증을 위해 설계된 것은 아님.

## 6. 임상시험성적에 관한 자료

### 6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 유럽(EMA) 허가신청 시 제출한 자료임을 공증한 자료를 제출함

### 6.2. 임상시험자료집 개요

- 1상 2건, 3상 2건
  - AVT02-GL-101 : 건강한 성인 지원자에 대한 단일 용량(40 mg 피하 주사)으로서 EU-승인 및 US-승인 휴미라®에 대한 AVT02의 약물동태, 안전성 및 내약성을 비교
  - AVT02-GL-102 : 건강한 성인 지원자에게 프리필드 시린지 또는 오토인젝터를 통해 피하 투여된 AVT02의 약물동태, 안전성 및 내약성을 비교
  - AVT02-GL-301: 중등도 내지 중증 만성 판상 건선 환자를 대상으로 휴미라®와 비교하여 AVT02의 유효성, 안전성 및 면역원성을 평가
  - AVT02-GL-303: 표준 치료 상황에서 제안되는 AI를 사용하여 자기 주사 AVT02에 대한 중등도 내지 중증 RA 환자의 능력을 평가하고 AVT02의 피하 주사용으로 제안된 AI의 신뢰성을 평가하기 위한 56주 다기관, 공개형, 단일군 AI 투여시험
- 시험약과 대조약 간의 비교를 위한 핵심 임상시험은 AVT02-GL-101 (1상) 및 AVT02-GL-301 (3상) 이다.

단계 (상)	시험 번호	디자인	시험목적	대상 환자	투여용량	시험대상자수	투여 기간	결과
1상	AVT02-GL-101	무작위배정, 이중맹검, 3개군, 평행군	건강한 성인을 대상으로 PFS 제형의 AVT02, EU-휴미라와 US-휴미라의 PK 동등성을 평가	건강한 대상자	AVT02 PFS, EU-휴미라 PFS 및 US-휴미라 PFS 40mg/0.4ml (100 mg/mL) SC 투여	312명 (AVT02 : 103명, EU-휴미라: 106명, US-휴미라: 103명)	단회 투여	(약동학) - 세 약제 간 평균 약물 노출과 최고 혈중 농도(AUC <sub>0-inf</sub> , AUC <sub>0-last</sub> , and C <sub>max</sub> )는 유사함 - 세 약제 간 t <sub>1/2</sub> , T <sub>max</sub> , λ <sub>z</sub> , CL/F, Vz/F, and %AUC <sub>extrap</sub> 는 유사함. - ADA 양성을 공변량으로 한 ANCOVA 결과 세 치료군의 ADA 양성 시험대상자 대부분의 약동학 평가 1차 변수는 생물학적으로 동등하였음. (안전성) - 40 mg CT-P17 SC 단회 투여는 건강한 시험대상자에게 내약성이 좋았으며 전반적으로 US-휴미라 및 EU-휴미라와 안전성 프로파일이 유사하였음. (면역원성) - ADA 양성 및 중화항체 양성인 시험대상자의 수는 세 약제 간 유사하였음.
1상	AVT02-GL-102	무작위배정, 공개라벨, 2개군, 2단계	건강한 성인을 대상으로 피하투여하는 AVT02 AI와 PFS 제형의 PK와	건강한 시험 대상자	AVT02 PFS, AI 40mg/0.4ml (100 mg/mL) SC 투여	180명 (AI: 90명, PFS: 90명)	단회 투여	(약동학) - 두 약제 간 평균 약물 노출과 최고 혈중 농도(AUC <sub>0-inf</sub> , AUC <sub>0-last</sub> , and C <sub>max</sub> )는 유사함. - T <sub>max</sub> 의 중위값은 두 약제 모두 132 시간이었음. - 두 약제 간 평균 t <sub>1/2</sub> , λ <sub>z</sub> , CL/F, V

			안전성을 비교				<p>z/F, and %AUC<sub>extrap</sub> 는 유사함.</p> <p>(안전성)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 두 제형 모두 건강한 시험대상자에게 내약성이 좋았으며 AI 투여 방식은 전반적으로 PFS 투여 방식의 안전성 프로파일과 유사하였음.</li> </ul> <p>(면역원성)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ADA 양성을 나타낸 피험자들의 비율은 두 제형 간 유사하게 나타남</li> <li>- 대부분의 ADA 양성 피험자들은 NAb 양성이었으며 ADA 역가 분포는 두 투여군 간 유사하게 나타났음.</li> </ul>
3상	AVT02-GL-301	무작위배정, 활성대조, 이중맹검	중등도 내지 중증 만성 관상 건선 환자를 대상으로 휴미라®와 비교하여 AVT02의 유효성, 안전성 및 면역원성을 평가	중등도 및 중증관상건선 환자	AVT02 PFS 및 EU-Humira PFS 40mg/0.4ml (100 mg/mL) SC EOW 투여 및; 52주	총2군 (206씩 2군)	<p>(유효성)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 이 시험은 1차 평가변수를 충족시켰고 제16주까지 PASI 평균 개선률 면에서 AVT02 및 휴미라의 치료 동등성을 입증</li> </ul> <p>(면역원성)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 제16주까지 BL부터 제50주까지 ADA 및 NAb의 발병까지 시간과 빈도는 AVT02군과 휴미라군 간에 비슷 (약동학 및 안전성)</li> <li>- 투여군간 혈중 농도(약동학적 차이) 및 안전성(이상반응) 차이가 있어 고찰자료 요구</li> </ul> <p>다회 투여</p>
3상	AVT02-GL-303	무작위배정, 단일군, 공개	AI를 사용하여 자기 주사 AVT02에 대한 투여 능력을 평가하고 AVT02의 피하 주사용으로 제안된 AI의 신뢰성을 평가	중등도 내지 중증 RA 환자	AVT02 AI	1군 107명	<p>(유효성, AI 투여 성공율)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 시험 기관 직원에게 훈련을 받은 후 이전에 오토인젝터로 자가 주사한 경험이 없는 모든 중등도 내지 중증 활성 RA 시험대상자는 AVT02 오토인젝터를 사용하여 AVT02를 피하에 성공적으로 자가 투여할 수 있었음.</li> <li>- 모든 시험대상자와 방문에서 100% 주사 성공률 보고(317/317건).</li> <li>- 검사한 110개의 사용된 오토인젝터 중 손상 또는 오작동 징후가 보인 것은 없음.</li> </ul> <p>(안전성)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- AVT02 치료는 안전성 프로파일(이상사례, 활력 징후, 신체 검사 및 ECG 결과)에 기초하여 시험대상자에게 내약성 좋고 예상하지 못한 반응은 관찰되지 않았음.</li> </ul> <p>다회투여 (56주)</p>

### 6.3. 생물약제학시험

- 임상시험시 수행된 다양한 분석시험법과 벨리데이션 자료가 제출됨

## 6.4. 임상약리시험

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

#### [AVT02-GL-101]

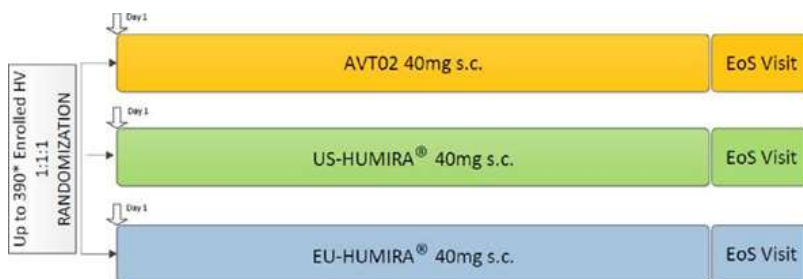
##### 1) 임상시험 설계

###### (1) 시험명

건강한 성인 지원자에 대한 단회 용량(40 mg 피하 주사)으로서 EU-허가 및 US- 허가 휴미라에 대한 AVT02의 약물동태, 안전성 및 내약성을 비교하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 3군, 평행군 시험(ALVOPAD FIRST)

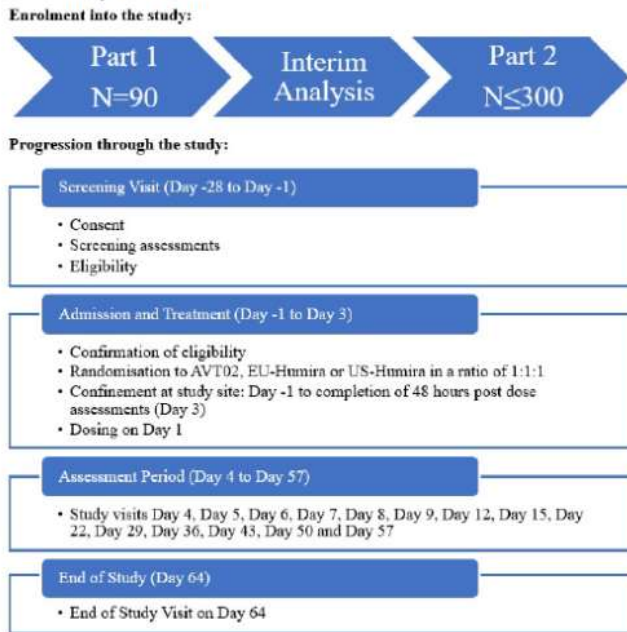
###### (2) 시험방법

- 각 투여군에서 모든 피험자는 CT-P13, EU-휴미라 또는 US-휴미라를 제 1일에 PFS를 통한 SC로 투여(40 mg) 받으며, 이후 64일 동안 PK, 안전성 및 면역원성을 평가.
- AVT02 PFS 40 mg/0.4 mL (100 mg/mL) SC
- US-휴미라 PFS 40 mg/0.4 mL (100 mg/mL) SC
- EU-휴미라 PFS 40 mg/0.4 mL (100 mg/mL) SC



- 용량 선정의 근거: 휴미라의 대부분 적응증에서 승인 받은 100 mg/mL(40mg/0.4mL)을 용량으로 선정함.
- 스크리닝 기간 (제 -28일 ~ 제 -2일)
- 입원 (제 -1일)
- 시험 기간 (제 1일 ~ 제 57일)
- 시험약은 피험자의 하복부 (배꼽 주변 5 cm 제외)에 투여됨.
- PK 분석을 위한 혈액 검체는 다음의 시점에 채취: 8 hours ( $\pm 15$  minutes), 24 hours ( $\pm 1$  hour), 48 hours ( $\pm 2$  hours), 72 hours ( $\pm 2$  hours), 96 hours ( $\pm 2$  hours), 120 hours ( $\pm 2$  hours), 144 hours ( $\pm 8$  hours), 168 hours ( $\pm 8$  hours), 192 hours ( $\pm 8$  hours), 264 hours ( $\pm 8$  hours), 336 hours ( $\pm 8$  hours), 504 hours ( $\pm 1$  day), 672 hours ( $\pm 2$  days), 840 hours ( $\pm 2$  days), 1008 hours ( $\pm 2$  days), 1176 hours ( $\pm 2$  days), 1344 hours ( $\pm 2$  days), and 1512 hours ( $\pm 2$  days).
- EOS 방문: 제 57일

**Figure 2 Study Schematic**



N = number of subjects; EU = Europe; US = United States.

**2) 등록된 환자군 정보**

**(1) 시험대상군 및 대상자 수**

- 건강한 시험 대상자
- 총 390명의 시험대상자가 계획됨 (각 투여군별로 130명)
- 총 392명이 무작위배정되었음.
  - AVT02: 130명, US-Humira: 132명, EU-Humira: 130명
  - 총 390명의 무작위 배정 및 투여 받은 시험대상자가 안전성 및 면역원성 분석군에서 안전성에 대하여 분석되었고 380명(AVT02군 130명, EU-휴미라군 125명, US-휴미라군 127명)이 PK 분석군에서 PK에 대하여 분석

**(2) 주요 선정기준**

- 19-55세의 건강한 남성 또는 여성
- BMI 17.0~32.0 kg/m<sup>2</sup>

**(3) 베이스라인 특성**

- 세 투여군 간 베이스라인과 인구학적 특성은 유사하였음.

**Table 9 Subject Demographics and Other Baseline Characteristics at Screening (Safety Population)**

Variable (Unit) Category	Statistic	AVT02 (N=130)	EU-Humira (N=129)	US-Humira (N=131)	Overall (N=390)	
Age (years)	N	130	129	131	390	
	Mean	27.1	28.5	27.8	27.8	
	SD	6.76	8.94	8.17	8.00	
Gender	Male	n (%)	57 (43.8)	55 (42.6)	63 (48.1)	175 (44.9)
	Female	n (%)	73 (56.2)	74 (57.4)	68 (51.9)	215 (55.1)
Females of Childbearing Potential	Yes	n (%)	72 (98.6)	72 (97.3)	64 (94.1)	208 (96.7)
	No	n (%)	1 (1.4)	2 (2.7)	4 (5.9)	7 (3.3)
Race	Asian	n (%)	28 (21.5)	26 (20.2)	28 (21.4)	82 (21.0)
	Black or African American	n (%)	-	3 (2.3)	-	3 (0.8)
	Caucasian/White	n (%)	84 (64.6)	78 (60.5)	88 (67.2)	250 (64.1)
	Native Hawaiian or other Pacific Islander	n (%)	4 (3.1)	4 (3.1)	3 (2.3)	11 (2.8)
	Multiple	n (%)	3 (2.3)	4 (3.1)	2 (1.5)	9 (2.3)
	Other	n (%)	11 (8.5)	14 (10.9)	10 (7.6)	35 (9.0)

<b>Ethnicity</b>					
Japanese	n (%)	17 (13.1)	17 (13.2)	18 (13.7)	52 (13.3)
Non-Japanese	n (%)	113 (86.9)	110 (85.3)	111 (84.7)	334 (85.6)
Not reported *	n (%)	-	2 (1.6)	1 (0.8)	3 (0.8)
Unknown *	n (%)	-	-	1 (0.8)	1 (0.3)
<b>Height (cm)</b>					
	n	130	129	131	390
	Mean	171.45	170.37	169.64	170.49
	SD	9.516	8.790	9.558	9.303
<b>Weight (kg) (at Screening)</b>					
	n	130	129	131	390
	Mean	71.00	70.52	69.62	70.38
	SD	13.123	12.626	13.690	13.135
<b>Weight Group (at Screening)</b>					
≤80 kg	n (%)	100 (76.9)	98 (76.0)	100 (76.3)	298 (76.4)
>80 kg	n (%)	30 (23.1)	31 (24.0)	31 (23.7)	92 (23.6)
<b>Strata * (at randomization)</b>					
Non-Japanese ≤80 kg	n (%)	84 (64.6)	83 (64.3)	85 (64.9)	252 (64.6)
Non-Japanese >80 kg	n (%)	29 (22.3)	29 (22.5)	28 (21.4)	86 (22.1)
Japanese	n (%)	17 (13.1)	17 (13.2)	18 (13.7)	52 (13.3)
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>					
	n	130	129	131	390
	Mean	24.04	24.19	24.07	24.10
	SD	3.295	3.265	3.557	3.368

### 3) 시험목적

- 일차 목적
  - 건강한 성인 시험대상자에게 단회 40 mg 피하 주사 후 AVT02와 EU-휴미라 및 US-휴미라의 PK를 비교하고 EU-휴미라와 US-휴미라를 비교
- 이차 목적
  - 건강한 성인 시험대상자에서 EU-휴미라 및 US-휴미라에 대하여 AVT02의 안전성(면역원성 포함) 및 내약성을 조사

### 4) 평가변수

- 1차 평가 변수
  - $AUC_{0-inf}$ ,  $AUC_{0-last}$ ,  $C_{max}$
- 2차 평가 변수
  - $\%AUC_{extrap}$ ,  $T_{max}$ ,  $V_z/F$ ,  $\lambda_z$ ,  $t_{1/2}$ ,  $CL/F$
- 안전성 평가변수
  - 이상사례, 중대한 이상사례, 특별관심 이상사례(주사주입반응, 과민반응, 감염, 악성종양), 면역원성 등

### 5) 통계분석방법

임상통계 심사 결과

#### (1) 대상자 수 설정

- 생물학적 동등성의 입증에 사용된 1차 PK 매개변수는  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$  및  $AUC_{0-inf}$ 이었다. 생물학적 동등성 분석은 각각의 쌍별 비교 및 각각의 PK 매개변수의 경우 기하 평균 비의 90% 신뢰구간(CI)을 계산하고 이러한 CI가 80% ~ 125% 범위 내에 포함되도록 요구함으로써 수행되었다. 분산 분석 모형은 각각의 PK 매개변수에 대한 분석에 대하여 무작위배정 계층과 치료를 모형의 요소로 포함한 자연 대수 스케일에서 사용되었다. 생물학적 동등성의 전체적인 평가는 Part 1과 Part 2에서 수집된 데이터를 사용했고 3가지 쌍별 치료 비교 각각에 대하여 독립적으로 유도된 단측 p-값(Part 1 및 Part 2에 대하여 각각 p1 및 p2) 및 동등성 범위의 하한과 상한 모두를 사용하여 피셔의 결합 검정에 기초하였다. 생물학적 동등성은 각각의 평가에 대하여  $p_{1p2}$ 가 >0.0087인 경우 단측 5% 수준에서 결론내린다.

#### (2) 통계적 방법

- 약동학 분석

- 로그 변환된 일차 평가변수 ( $C_{max}$ ,  $AUC_{0-inf}$ ,  $AUC_{0-last}$ )의 통계 분석은 투여군을 고정 효과로, 베이스라인 (제 -1 일)에 측정된 체중, 성별 (남성 또는 여성) 및 시험기관을 공변량으로 하는 공분산 분석 모델(ANCOVA)을 기반으로 실시한다. 각 비교의 기하평균비(ratios of geometric least square (LS) means)에 대한 90% CI가  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-inf}$  및  $AUC_{0-last}$ 에 대하여 80%~125% 내에 완전히 포함되는 경우, CT-P17 대 EU-휴미라, CT-P17 대 US-휴미라, EU-휴미라 대 US-휴미라의 PK 동등성이 입증되는 것으로 결론내린다.

### 6) 약동학/약력학 결과

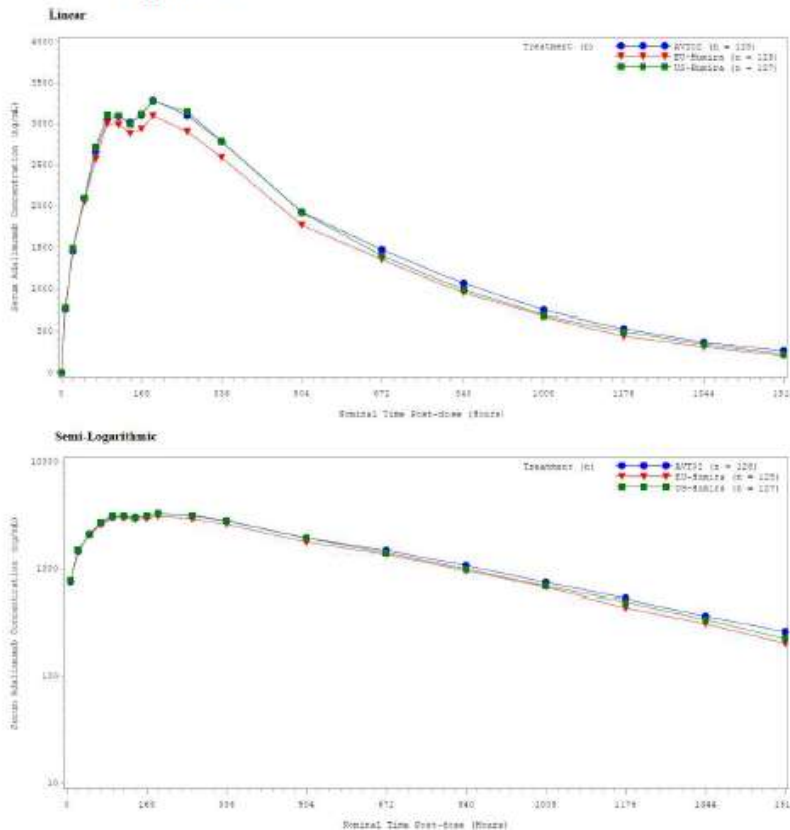
- 일차 약동학 평가변수

-  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-inf}$  및  $AUC_{0-last}$ 에 대한 CT-P17 대 EU-휴미라, AVT02 대 US-휴미라, US-휴미라 대 EU-휴미라의 각 기하 평균비에 대한 90% CI는 사전에 정의된 동등성 마진인 80%~125% 내에 있어, 세 투여군 (AVT02, EU-휴미라 및 US-휴미라) 간의 생물학적 동등성을 뒷받침함.

**Table 12 Overview of Bioequivalence Assessment of Adalimumab Primary Pharmacokinetic Parameters (Pharmacokinetic Population)**

Parameter (unit)	Combined Geometric Mean Ratio (90% CI) <sup>a</sup>		
	AVT02/EU-Humira	AVT02/US-Humira	EU-Humira/US-Humira
$C_{max}$ (ng/mL)	1.0500 (0.96, 1.13)	1.0100 (0.93, 1.09)	0.9650 (0.89, 1.05)
$AUC_{0-t}$ (ng·h/mL)	1.1000 (1.00, 1.23)	1.0300 (0.93, 1.15)	0.9350 (0.84, 1.04)
$AUC_{0-inf}$ (ng·h/mL)	1.1098 (0.99, 1.24)	1.0400 (0.92, 1.16)	0.9350 (0.84, 1.05)

**Figure 4 Mean Serum Concentration-Time Profile of Adalimumab by Treatment Group on Linear and Semilogarithmic Scales (Pharmacokinetic Population)**



- 기타 약동학 결과는 다음과 같았다.

**Table 10 Summary of Serum Pharmacokinetic Parameters for Adalimumab by Treatment (Pharmacokinetic Population)**

Treatment	Median (Range)	Geometric Mean (Geometric CV%)						
	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-t</sub> (h·ng/mL)	AUC <sub>0-inf</sub> (h·ng/mL)	K <sub>el</sub> (1/h)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL/F (mL/h)	V <sub>d</sub> /F (L)
AVT02 (N = 128)	192.0 (48-672)	3355 (41%)	2018000 (48%)	2159000 (53%)	0.00398 (107%)	174.1 (107%)	18.53 (53%)	4.654 (77%)
EU-Humira (N = 125)	168.0 (72-504)	3239 (38%)	1832000 (52%)	1971000 (52%)	0.00432 (95%)	160.6 (95%)	20.30 (52%)	4.702 (71%)
US-Humira (N = 127)	192.0 (24-506)	3365 (41%)	1954000 (51%)	2101000 (53%)	0.00416 (91%)	166.6 (91%)	19.04 (53%)	4.577 (60%)

7) 안전성 결과

**Table 18 Overview of Treatment-Emergent Adverse Events (Safety Population)**

Category	Statistic	AVT02 (N=130)	EU-Humira (N=129)	US-Humira (N=131)	Overall (N=390)
At least one TEAE	n (%) E	103 (79.2) 256	103 (79.8) 269	106 (80.9) 300	312 (80.0) 824
At least one related TEAE	n (%) E	45 (34.6) 84	49 (38.0) 71	41 (31.3) 71	135 (34.6) 226
Any TEAE of special interest	n (%) E	19 (14.6) 23	21 (16.3) 23	18 (13.7) 21	58 (14.9) 67
At least one related TEAE of special interest	n (%) E	19 (14.6) 23	20 (15.5) 21	18 (13.7) 21	57 (14.6) 65
At least one TEAE of laboratory abnormality of at least CTCAE Grade 3	n (%) E	2 (1.5) 2	1 (0.8) 1	3 (2.3) 3	6 (1.5) 6
At least one related TEAE of laboratory abnormality of at least CTCAE Grade 3	n (%) E	0	0	1 (0.8) 1	1 (0.3) 1
At least one local administration site reaction	n (%) E	18 (13.8) 20	14 (10.9) 15	17 (13.0) 19	49 (12.6) 54
At least one serious TEAE	n (%) E	0	0	0	0
At least one serious related TEAE	n (%) E	0	0	0	0
Any TEAE leading to death	n (%)	0	0	0	0
Any TEAE leading to discontinuation from the study	n (%)	0	0	0	0
At least one TEAE by severity					
Mild	n (%)	95 (73.1)	96 (74.4)	105 (80.2)	296 (75.9)
Moderate	n (%)	17 (13.1)	25 (19.4)	16 (12.2)	58 (14.9)
Severe	n (%)	2 (1.5)	0	2 (1.5)	4 (1.0)
Category	Statistic	AVT02 (N=130)	EU-Humira (N=129)	US-Humira (N=131)	Overall (N=390)
At least one related TEAE by severity					
Mild	n (%)	39 (30.0)	43 (33.3)	39 (29.8)	121 (31.0)
Moderate	n (%)	12 (9.2)	9 (7.0)	7 (5.3)	28 (7.2)
Severe	n (%)	0	0	0	0
At least one TEAE of special interest by severity					
Mild	n (%)	16 (12.3)	17 (13.2)	16 (12.2)	49 (12.6)
Moderate	n (%)	4 (3.1)	4 (3.1)	3 (2.3)	11 (2.8)
Severe	n (%)	0	0	0	0
At least one local administration site reaction by severity					
Mild	n (%)	15 (11.5)	13 (10.1)	15 (11.5)	43 (11.0)
Moderate	n (%)	4 (3.1)	1 (0.8)	2 (1.5)	7 (1.8)
Severe	n (%)	0	0	0	0

(1) 노출

- 셋 중 한가지의 임상시험의약품을 단회 피하투여하였음

(2) 이상사례

- AVT02 40 mg 단일 용량을 사용한 치료는 이 시험 동안 건강한 시험대상자에서 안전하고 내약성이 우수했으며

안전성 프로파일은 EU-휴미라 및 US-휴미라와 비슷하였음.

(3) 흔하게 발생하는 이상사례/ 기관계별 이상사례 분석

- 가장 빈번하게 보고된 TEAE(치료군에서 >20%)는 두통(AVT02군 28.5% 및 EU-휴미라군 24.8% 및 US-휴미라군 27.5%), 상기도 감염(AVT02군 26.9% 및 EU-휴미라군 26.4% 및 US-휴미라군 26.7%)임. 이러한 사건들의 빈도는 치료군 간에 유사하였음
- 주사 부위 홍반은 EU-휴미라(7.8%) 또는 US-휴미라(6.9%)에 비해 AVT02 치료군(12.3%)에서 더 빈번하게 치료군 보고됨. 구토는 AVT02(시험대상자 없음) 또는 EU-휴미라에 비해 US-휴미라 치료군(5.3%)에서 더 빈번하게 보고 됨.

(4) 이상사례의 중증도

- 3등급 이상 치료 후 발생한 AE 실험실 이상은 빈번하지 않았다(시험대상자의 1.5%). 3명은 중증의 사건, 즉 림프구수 감소와 저알부민혈증(AVT02군) 간기능 검사 증가(US-휴미라군)를 보고됨. 이러한 사건은 치료와 관련이 없었다. EU-휴미라군에서 보고된 1건의 중등도 2등급 사건(호중구감소증) 및 US-휴미라군에서 보고된 1건의 중등도 3등급 사건(호중구수 감소)는 시험자에 의해 치료와 관련이 있다고 판단되었음

**Table 22 Grade 3 Laboratory Abnormality TEAEs (Safety Population)**

Subject Number	TEAE (Severity)	Laboratory Parameter	Reference Range (Units)	Study Day	Result (Units)	Change from Baseline (Units)
<b>AVT02 group</b>						
101-035	Lymphocyte count decreased (Severe)	Lymphocytes	1.00 – 4.00 × 10 <sup>9</sup> /L	Day 29	0.49 × 10 <sup>9</sup> /L	-0.71 × 10 <sup>9</sup> /L
201-130	Hypoalbuminemia (Severe)	Albumin	32 – 48 g/L	Day 9	18 g/L	-20 g/L
<b>EU-Humira group</b>						
301-094	GGT increased (Moderate)	GGT	0 – 35 U/L	Day 29	246 U/L	+227 U/L
<b>US-Humira group</b>						
101-011	Liver function test increased (Severe)	AST	10 – 50 U/L	Day 64 (EOS)	401 U/L	+378 U/L
301-082	Neutrophil count decreased (Moderate)	Neutrophils	2.00 – 7.50 × 10 <sup>9</sup> /L	Day 12	0.90 × 10 <sup>9</sup> /L	-0.80 × 10 <sup>9</sup> /L
301-030	Blood triglycerides increased (Mild)	Triglycerides	0.0 – 2.0 mmol/L	Day 5	25.8 mmol/L	+24.7 mmol/L

(5) 임상시험약과의 연관성

- 시험자에 의해 IP와 관련이 있다고 판단된 TEAE의 빈도는 US-휴미라군(31.3%)에 비해 AVT02(34.6%) 및 EU-휴미라(38.0%)에서 약간 더 높았다. 가장 빈번하게 보고된 치료 관련 TEAE는 주사 부위 홍반, 두통, 상기도 감염, 주사 부위 통증, 구역 및 인플루엔자 유사 질병이었음.

(6) 사망 및 중대한 이상사례

- 사망은 보고되지 않았음
- 4명(전체적으로 1.0%, AVT02군 2명 및 US-휴미라군 2명)은 4건의 중증의 TEAE를 보고했음. 중증 TEAE 중 어느 것도 시험자에 의해 치료와 관련이 있다고 판단되지 않음

(7) 시험요법 중단으로 이어진 이상사례

- 시험 중단을 초래한 AE는 시험 동안 발생하지 않음

(8) 특별 관심대상 이상사례

- AESI의 빈도는 치료군 간에 비교 동등했다(AVT02군 14.6%, EU-휴미라군 16.3% 및 US-휴미라군 13.7%). EU-휴미라군에서 1명을 제외하고 AESI를 보고한 모든 시험대상자(전체적으로 14.6%)는 시험자에 의해 치료와 관련이 있다고 판단된 사건을 보고했다. 3개 치료군에서 가장 빈번히 보고된 AESI는 국소 투여 부위 반응임

- 국소 투여 부위 반응 AESI의 시험대상자 빈도는 낮았고(전체적으로 12.6%) 이러한 사건들의 빈도는 치료군 간에 비교 동등했다. AESI를 보고한 시험대상자의 대부분은 시험자에 의해 치료와 관련이 있다고 판단된 사건이었다. 가장 빈번하게 보고된 국소 투여 부위 반응은 주사 부위 홍반(전체적으로 9.0%)임

(9) 임상실험실적 평가, 신체검사

- 임상실험실적 또는 신체검사에서 임상적으로 관련된 결과 또는 주의할 만한 관찰사항은 없었다. ECG 매개변수의 분석에서는 건강한 시험대상자에 대하여 IP의 임상적으로 관련된 효과가 나타나지 않음.

8) 면역원성 결과

- 시간의 경과에 따른 ADA 및 NAb 발생 및 빈도는 모든 3개 치료군에서 비슷했다. 베이스라인(즉, 제1일 투여 전)에서 ADA 결합에 양성으로 보고된 시험대상자의 빈도는 AVT02군(6.2%), EU-휴미라군(3.9%) 및 US-휴미라군(5.3%)에서 비슷했다. ADA 양성 시험대상자의 빈도는 시험 기간 동안 점차적으로 증가했는데 제64일에 시험대상자의 95% 이상이 결합 ADA에 양성인 것으로 관찰되었다(즉, EOS 샘플). 제64일 후 ADA 양성 시험대상자의 빈도는 3개 치료군에서 비슷했다: AVT02군 96.1% 및 EU-휴미라군 96.0% 및 US-휴미라군 95.3%.
- ADA에 양성인 시험대상자에서 NAb에 양성으로 판정된 시험대상자의 빈도 역시 시험 기간에 걸쳐 증가했는데 세 치료군 모두에서 제64일에 NAb 양성 빈도가 가장 높게 보고되었다. 제64일 후, NAb-양성 시험대상자의 빈도는 치료군 간에 비교 동등했다: AVT02군 80.6% 및 EU-휴미라군 86.9% 및 US-휴미라군 87.0%.

Table 23 Summary of Immunogenicity (Immunogenicity Population)

Study Day	N	Number of Subjects (%)				
		ADA Detection		NAb Detection		
		Sample not collected/analyzed	Negative	Positive	Negative	Positive
<b>AVT02</b>						
Day 1 (predose)	130	0	122 (93.8%)	8 (6.2%)	8 (100%)	0
Day 9	130	1 (0.8%)	84 (64.6%)	45 (34.6%)	44 (95.7%)	2 (4.3%)
Day 15	130	0	41 (31.5%)	89 (68.5%)	88 (98.9%)	1 (1.1%)
Day 29	130	1 (0.8%)	24 (18.5%)	105 (80.8%)	90 (85.7%)	15 (14.3%)
Day 64-EOS	129	0	5 (3.9%)	124 (96.1%)	24 (19.4%)	100 (80.6%)
<b>EU-Humira</b>						
Day 1 (predose)	129	0	124 (96.1%)	5 (3.9%)	5 (100%)	0
Day 9	129	0	53 (41.1%)	76 (58.9%)	71 (93.4%)	5 (6.6%)
Day 15	128	4 (3.1%)	24 (18.8%)	100 (78.1%)	97 (97.0%)	3 (3.0%)
Day 29	127	1 (0.8%)	18 (14.2%)	108 (85.0%)	96 (88.9%)	12 (11.1%)
Day 64-EOS	126	0	5 (4.0%)	121 (96.0%)	16 (13.1%)	106 (86.9%)
<b>US-Humira</b>						
Day 1 (predose)	131	0	124 (94.7%)	7 (5.3%)	5 (71.4%)	2 (28.6%)
Day 9	131	0	89 (67.9%)	42 (32.1%)	40 (95.2%)	2 (4.8%)
Day 15	131	2 (1.5%)	42 (32.1%)	87 (66.4%)	85 (97.7%)	2 (2.3%)
Day 29	130	1 (0.8%)	24 (18.5%)	105 (80.8%)	88 (83.8%)	17 (16.2%)
Day 64-EOS	129	0	6 (4.7%)	123 (95.3%)	16 (13.0%)	107 (87.0%)

ADA = antidrug antibody; NAb = neutralizing antibody; EOS = End-of-study.

Notes: The NAb assay was only performed for samples positive for ADAs, except for 1 subject in the AVT02 group (Day 9 sample) and 1 subject in the EU-Humira group (EOS sample), whose ADA results were negative and NAb was performed (with negative NAb results).

Early termination samples were excluded from the data summary.

The denominator for the percent frequency of NAb detection is the total number of NAb results for the respective treatment and study day.

Source: Table 14.2.3.1

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

- 해당사항 없음

### 6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

- 해당사항 없음

### 6.4.4. 집단 약동학시험

- 해당사항 없음

### 6.4.5. 약력학시험(PD)

- 해당사항 없음

## 6.5. 유효성 및 안전성

### 6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- AVT02-GL-301은 핵심 임상시험으로, 중등도 내지 중증 만성 판상 건선 환자를 대상으로 AVT02와 휴미라® 간의 유효성, 안전성 및 면역원성을 비교 평가하였음.
- AVT02-GL-303은 중등도 내지 중증 류마티스 환자를 대상으로 오토인젝터(AI)의 자가 투여를 평가한 공개, 단일 군 임상시험임.

### 6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

#### [AVT02-GL-301]

#### 1) 임상시험 설계

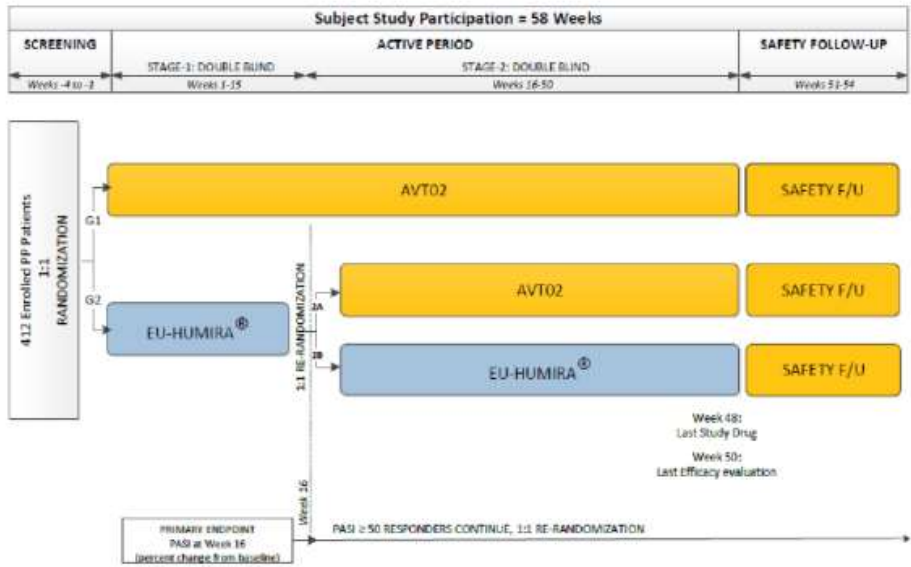
##### (1) 시험명

중등도 내지 중증 만성 판상 건선 환자를 대상으로 휴미라®와 비교하여 AVT02의 유효성, 안전성 및 면역원성을 비교하기 위한 다기관, 이중눈가림, 무작위배정, 평행군, 활성 대조 시험(ALVOPAD PS)

##### (2) 시험방법

- **1단계:** 제16주까지 이중눈가림 유효성 평가
  - 중등도 내지 중증 PsO 환자 412명이 이중눈가림 방식으로 AVT02(n=205) 또는 EU-휴미라(n=207)을 투여받기 위하여 1:1의 비율로 무작위 배정. 무작위배정은 PsA의 존재 또는 부재와 PsO 또는 PsA의 치료를 위한 생물학적 요법의 이전 사용 별로 분류됨
  - 치료군 1의 환자는 AVT02 80 mg(2 x 40 mg)의 초기 부하 용량을 피하 투여받은 뒤 부하 용량 투여 후 1주부터 시작하여 제14주까지 격주로 40 mg을 피하 투여
  - 치료군 2의 환자는 휴미라 80 mg(2 x 40 mg)의 초기 부하 용량을 피하 투여받은 뒤 부하 용량 투여 후 1주부터 시작하여 제14주까지 격주로 40 mg을 피하 투여
- **2단계: 시험 기간(제16주부터 제50주까지):** 이중눈가림, 장기 유효성 및 안전성 평가
  - 제16주 후 적어도 50% PASI 반응을 나타낸 환자로 정의된 반응자가 자격이 있었다.
  - 환자 392명이 2단계에 참여
  - 처음에는 치료군 1(AVT02)에 무작위 배정된 반응자는 제48주까지 격주로 AVT02 40 mg을 피하 투여 (AVT02/AVT02군, n=197).
  - 처음에는 치료군 2(휴미라)에 무작위 배정된 반응자는 치료군 2A 및 2B에 1:1로 다시 무작위 배정되었다. 치료군 2A는 AVT02 (40 mg EOW)을 투여받았고(휴미라군/AVT02, n=97) 치료군 2B는 제48주까지 휴미라(40 mg EOW)를 투여받았다(휴미라/휴미라군, n=98).

Figure 9.1 Study Schematic



Note: 412 enrolled patients received at least one dose of study medication  
 EU = European Union, F/U = follow-up, G = group; PP = plaque psoriasis

2) 등록된 환자군 정보

(1) 시험대상군 및 대상자 수

- 계획된 시험대상자
  - 무작위 배정된 시험대상자 413명 중 205명은 1단계(제16주까지) 동안 AVT02를 투여 받고 208명은 휴미라를 투여 받도록 무작위 배정
  - 대부분의 시험대상자(358명[91.3%])가 2단계를 완료(AVT02/AVT02: 180명[91.4%]; 휴미라/AVT02: 91명[93.8%]; 휴미라/휴미라: 87명[88.8%])

Table 11.1 Subject Disposition – Analysis Sets – Enrolled Set

	AVT02 n (%)	Humira n (%)	AVT02/AVT02 n (%)	Humira/AVT02 n (%)	Humira/Humira n (%)	Overall n (%)
Subjects in Randomized Set <sup>1</sup>	205	208	197	97	98	413
Subjects in Safety Analysis Set <sup>2</sup>	205 (100.0)	207 (100.0)	197 (100.0)	97 (100.0)	98 (100.0)	412 (100.0)
Subjects in Full Analysis Set <sup>3</sup>	205 (100.0)	207 (100.0)	197 (100.0)	97 (100.0)	98 (100.0)	412 (100.0)
Subjects in Per-Protocol Set <sup>4</sup>	199 (97.1)	199 (96.1)	NA	NA	NA	398 (96.6)

(2) 주요 선정/제외 기준

- 이 시험에 적절한 최소 1건의 전신 항건선 요법에 대하여 이전에 실패, 부적절한 반응, 불내성 또는 금기를 보이고 최소 2개월 동안 안정적인 중등도 내지 중증 만성 판상 건선이 있는 18 ~ 75세의 남녀 시험대상자
- 베이스라인 시점 2-4주 내에 건선 치료를 위해 2가지 이상의 생물학적 제제 또는 특정 약물을 사용한 시험대상자 제외
- 결핵, 간염 또는 인간 면역결핍 바이러스에 양성이고 심부전을 겪었거나 임신 또는 수유 중인 시험대상자 제외

(3) 베이스라인 특성

- 인구학적 특성 및 베이스라인 특성은 스크리닝 당시 두 치료군 간에 비슷했다.
- 유럽의 4개 국가에서 환자를 모집함. 완전 분석군(FAS)에는 백인만 포함되었으며(평균 연령 42.8세, 범위: 18, 71세) 대부분은 남성이었고(>61%) 노인은 거의 없었음(<6%).

**Table 11.4 Demographics and Baseline Characteristics – Full Analysis Set**

	AVT02 (N=205)	Humira (N=207)	AVT02/AVT02 (N=197)	Humira/AVT02 (N=97)	Humira/Humira (N=98)	Overall (N=412)
<b>Age (years) at Informed Consent</b>						
n	205	207	197	97	98	412
Mean (SD)	42.5 (12.39)	43.2 (13.24)	42.4 (12.26)	43.6 (13.40)	42.3 (13.03)	42.8 (12.81)
Median	42.0	43.0	42.0	43.0	42.0	42.0
Min, Max	20, 71	18, 70	20, 71	22, 69	18, 70	18, 71
<b>Age group, n (%)</b>						
<65 years	195 (95.1)	195 (94.2)	188 (95.4)	90 (92.8)	95 (96.9)	390 (94.7)
≥65 years	10 (4.9)	12 (5.8)	9 (4.6)	7 (7.2)	3 (3.1)	22 (5.3)
<b>Gender, n (%)</b>						
Male	125 (61.0)	129 (62.3)	122 (61.9)	56 (57.7)	67 (68.4)	254 (61.7)
Female	80 (39.0)	78 (37.7)	75 (38.1)	41 (42.3)	31 (31.6)	158 (38.3)
<b>Ethnicity, n (%)</b>						
Hispanic or Latino	2 (1.0)	2 (1.0)	2 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	4 (1.0)
Not Hispanic or Latino	203 (99.0)	205 (99.0)	195 (99.0)	96 (99.0)	97 (99.0)	408 (99.0)
<b>Race, n (%)</b>						
White	205 (100.0)	207 (100.0)	197 (100.0)	97 (100.0)	98 (100.0)	412 (100.0)
Black or African American	0	0	0	0	0	0
Asian	0	0	0	0	0	0

	AVT02 (N=205)	Humira (N=207)	AVT02/AVT02 (N=197)	Humira/AVT02 (N=97)	Humira/Humira (N=98)	Overall (N=412)
<b>Height (cm) at Screening</b>						
n	205	207	197	97	98	412
Mean (SD)	172.87 (10.077)	172.90 (9.708)	173.00 (10.160)	172.20 (10.624)	174.09 (8.705)	172.88 (9.881)
Median	174.00	174.00	175.00	172.00	175.00	174.00
Min, Max	150.0, 195.0	147.0, 194.0	150.0, 195.0	147.0, 194.0	152.0, 190.0	147.0, 195.0
<b>Weight (kg) at Screening</b>						
n	205	207	197	97	98	412
Mean (SD)	85.81 (21.737)	84.62 (17.691)	85.41 (21.629)	83.10 (18.419)	85.71 (16.733)	85.21 (19.792)
Median	84.20	82.90	84.10	81.70	84.50	83.85
Min, Max	45.0, 204.1	43.1, 135.0	45.0, 204.1	43.1, 134.0	57.4, 135.0	43.1, 204.1
<b>Country, n (%)</b>						
Estonia	28 (13.7)	29 (14.0)	27 (13.7)	14 (14.4)	14 (14.3)	57 (13.8)
Georgia	31 (15.1)	29 (14.0)	30 (15.2)	12 (12.4)	15 (15.3)	60 (14.6)
Poland	123 (60.0)	126 (60.9)	117 (59.4)	59 (60.8)	58 (59.2)	249 (60.4)
Ukraine	23 (11.2)	23 (11.1)	23 (11.7)	12 (12.4)	11 (11.2)	46 (11.2)

- 베이스라인 질병 특성은 치료군 간에 비슷함. 등록된 분석군은 중등도 내지 중증 PsO 분석군과 일치했는데 평균 베이스라인 PASI 점수는 23.08이었고 평균 베이스라인 BSA는 32.0%이었음. 정적 의사 종합평가(sPGA)에서 시험대상자의 56.1%는 베이스라인 점수가 중등도였으며 44.0%는 베이스라인 점수가 중증 또는 매우 중증이었음.

**Table 14.1.4.1**  
**Baseline Characteristics**  
**Full Analysis Set**

	AVT02 (N=205)	Humira (N=207)	AVT02/AVT02 (N=197)	Humira/AVT02 (N=97)	Humira/Humira (N=98)	Overall (N=412)
<b>Psoriasis Area and Severity Index (PASI)</b>						
n	205	207	197	97	98	412
Mean (SD)	23.17 (8.538)	22.98 (8.553)	22.79 (8.062)	22.74 (9.174)	23.10 (7.915)	23.08 (8.535)
Median	21.60	20.80	21.60	19.80	21.25	21.20
Min, Max	12.1, 55.9	12.0, 55.2	12.1, 51.0	12.1, 55.2	12.0, 46.0	12.0, 55.9
<b>Static Physicians Global Assessment (sPGA), n (%)</b>						
Minimal	0	0	0	0	0	0
Mild	0	0	0	0	0	0
Moderate	112 ( 54.6)	119 ( 57.5)	108 ( 54.8)	60 ( 61.9)	51 ( 52.0)	231 ( 56.1)
Severe	76 ( 37.1)	73 ( 35.3)	74 ( 37.6)	29 ( 29.9)	40 ( 40.8)	149 ( 36.2)
Very Severe	17 ( 8.3)	15 ( 7.2)	15 ( 7.6)	8 ( 8.2)	7 ( 7.1)	32 ( 7.8)
<b>Percentage of Body surface Area (%BSA) Affected (%)</b>						
n	205	207	197	97	98	412
Mean (SD)	32.3 (17.84)	31.7 (17.88)	31.9 (17.65)	30.2 (18.03)	32.3 (16.51)	32.0 (17.84)
Median	28.0	26.0	28.0	25.0	28.0	28.0
Min, Max	10, 86	10, 84	10, 83	10, 84	11, 82	10, 86
<b>Months from Diagnosis of Chronic Plaque Psoriasis to Informed Consent</b>						
n	205	207	197	97	98	412
Mean (SD)	195.2 (131.43)	198.6 (130.23)	196.4 (131.80)	193.0 (128.78)	196.1 (127.20)	196.9 (130.68)
Median	183.0	183.0	183.0	184.0	172.5	183.0
Min, Max	6, 688	7, 593	6, 688	20, 593	20, 593	6, 688
<b>Psoriatic Arthritis (PsA), n (%)</b>						
Presence	43 ( 21.0)	41 ( 19.8)	40 ( 20.3)	19 ( 19.6)	18 ( 18.4)	84 ( 20.4)
Absence	162 ( 79.0)	166 ( 80.2)	157 ( 79.7)	78 ( 80.4)	80 ( 81.6)	328 ( 79.6)
<b>Months from Diagnosis of Psoriatic Arthritis to Informed Consent</b>						
n	43	41	40	19	18	84
Mean (SD)	65.9 (62.68)	79.2 (67.68)	70.5 (62.60)	81.6 (74.56)	81.0 (66.63)	72.4 (65.12)
Median	45.0	62.0	58.0	64.0	57.0	56.5
Min, Max	0, 243	5, 276	0, 243	5, 276	9, 255	0, 276

### 3) 시험목적

- 일차 목적
  - AVT02와 EU-휴미라와 동등하다는 점을 입증하기 위해, 유효성 관점에서 제 16주에 건선 면적 및 중증도 지수 (PASI)에 비교
- 이차 목적
  - AVT02와 또는 EU-휴미라의 다회 단일용량투여(40 mg)에 따른 추가적인 유효성 평가.
  - 약동학, 약력학, 생체표지자와 면역원성을 포함한 전반적인 안전성

### 4) 평가변수

#### (1) 유효성 평가변수

- 1차 평가변수
  - 베이스라인 수치 대비 제16주까지 PASI의 개선률
- 유효성 2차 평가변수
  - 베이스라인 수치 대비 제8주, 제12주, 제24주, 제32주, 제42주 및 제50주까지 PASI의 개선률.
  - 제 16주 및 제50주 후 PASI 50, PASI 75, PASI 90 및 PASI 100 반응률, PGA 변화, DLQI 변화

#### (2) 안전성 평가변수

- 안전성 평가변수
  - 이상반응 (AE, 심각한 이상반응 포함), 특별한 이상반응 (AESIs; 과민성/알러지반응, 주입 부위 반응, 감염, 중

양), 임상 실험실 분석, 활력 징후 및 체중 측정, 과민성 모니터링 (혈압, 심박수 및 호흡률, 체중을 포함한 활력 징후 모니터링), 면역원성 평가

(3) 기타 평가변수

- 약동학 평가변수
- 정상상태에서 AVT02 및 EU-휴미라의 혈청 농도

5) 통계분석방법

- 354명(치료군당 177명)의 대상자 수는 16주차 PASI 개선에서 동등성 마진  $\pm 10\%$ , 90% 양측 CI에 근거한 2.5% 수준에서 90% 검정력을 가진다. 총 400명(치료군당 200명)이 동일한 마진과 95% 양측 CI에 근거한 2.5% 수준에서 87.5%의 검정력을 가진다.

6) 유효성 결과

- 일차 유효성 평가 변수 결과
  - FAS 모집단의 제 16 주에 PASI 반응을 달성한 환자수는 두 투여군 사이에서 동등하였음.
  - FAS에 기초하여 제16주 후 PASI의 개선 퍼센트는 두 치료군에서 비슷했는데 AVT02 치료군에서 89.2% 및 휴미라 치료군에서 86.9%
  - 베이스라인 대비 PASI의 개선 퍼센트의 ANCOVA 분석은 AVT02가 FAS의 경우 제16주 후 95% Ci에 대하여 사전 정의된 동등성 한계인  $\pm 10\%$  이내에 완전히 포함된다는 것을 보여준다(Table 11.9). 비슷한 결과가 PPS에서 관찰

Table 11.5 Baseline Characteristics – Full Analysis Set

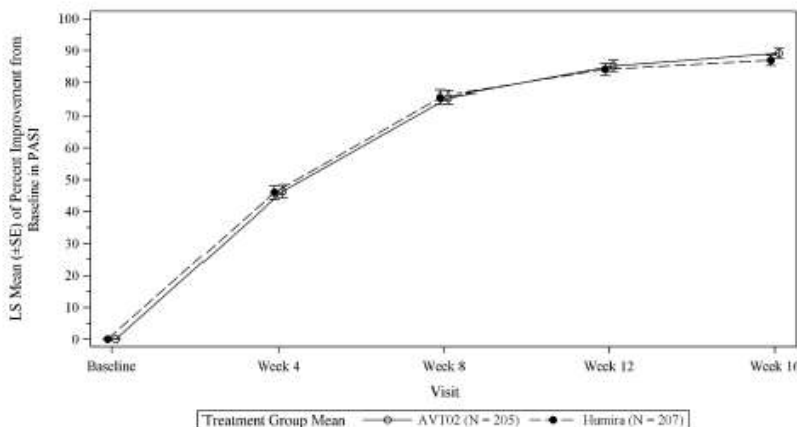
	AVT02 (N = 205)	Humira (N = 207)	AVT02/AVT02 (N = 197)	Humira/AVT02 (N = 97)	Humira/Humira (N = 98)	Overall (N = 412)
<b>Psoriasis Area and Severity Index (PASI)</b>						
n	205	207	197	97	98	412
Mean (SD)	23.17 (8.538)	22.98 (8.553)	22.79 (8.062)	22.74 (9.174)	23.10 (7.915)	23.08 (8.535)
Median	21.60	20.80	21.60	19.80	21.25	21.20
Min, Max	12.1, 55.9	12.0, 55.2	12.1, 51.0	12.1, 55.2	12.0, 46.0	12.0, 55.9
<b>Static Physicians Global Assessment, (sPGA) n (%)</b>						
Minimal	0	0	0	0	0	0
Mild	0	0	0	0	0	0
Moderate	112 (54.6)	119 (57.5)	108 (54.8)	60 (61.9)	51 (52.0)	231 (56.1)
Severe	76 (37.1)	73 (35.3)	74 (37.6)	29 (29.9)	40 (40.8)	149 (36.2)
Very Severe	17 (8.3)	15 (7.2)	15 (7.6)	8 (8.2)	7 (7.1)	32 (7.8)
<b>Percentage of Body Surface Area (%BSA) Affected (%)</b>						
n	205	207	197	97	98	412
Mean (SD)	32.3 (17.84)	31.7 (17.88)	31.9 (17.65)	30.2 (18.03)	32.3 (16.51)	32.0 (17.84)
Median	28.0	26.0	28.0	25.0	28.0	28.0
Min, Max	10, 86	10, 84	10, 83	10, 84	11, 82	10, 86
<b>Months from Diagnosis of Chronic Plaque Psoriasis to Informed Consent</b>						
n	205	207	197	97	98	412
Mean (SD)	195.2 (131.43)	198.6 (130.23)	196.4 (131.80)	193.0 (128.78)	196.1 (127.20)	196.9 (130.68)
Median	183.0	183.0	183.0	184.0	172.5	183.0
Min, Max	6, 688	7, 593	6, 688	20, 593	20, 593	6, 688
<b>Psoriatic Arthritis, (PsA) n (%)</b>						
Presence	43 (21.0)	41 (19.8)	40 (20.3)	19 (19.6)	18 (18.4)	84 (20.4)
Absence	162 (79.0)	166 (80.2)	157 (79.7)	78 (80.4)	80 (81.6)	328 (79.6)

**Table 11.9 Primary Analysis: Analysis of Covariance of Percent Improvement in Psoriasis Area and Severity Index from Baseline to Week 16 (Last Observation Carry-forward Data) – Full Analysis Set – Through Week 16**

Time Point	AVT02 (N = 205)	Humira (N = 207)
Week 16 LOCF		
n	205	207
LS Mean (SE)	89.2 (1.61)	86.9 (1.65)
LS Mean Difference (SE) (AVT02 vs Humira)	2.3 (1.84)	
90% Confidence Interval	-0.76, 5.29	
95% Confidence Interval	-1.34, 5.88	

- 일차 유효성 평가변수에 대한 민감도 분석 결과
  - 무작위 효과로서 시험기관을 포함한 ANCOVA 분석, FAS에서 제16주 후 완료자를 대상으로 한 ANCOVA 분석 및 FAS에서 MMRM 분석과 BL부터 제16주까지 PASI의 개선 퍼센트에 대해 PPS에 기초한 ANCOVA 분석. 2차 분석: 제8주 및 제12주 후 건선 부위 및 중증도 지수의 개선 퍼센트
  - 제8주 및 제12주 후 PASI 개선은 두 치료군에서 비슷했다(제8주: AVT02군 75.6% 및 휴미라군 75.7%, 제12주: AVT02군 85.2% 및 휴미라군 84.1%- FAS, LS 평균).
  - BL 부터 제8주 및 제12주까지 PASI의 개선 퍼센트의 ANCOVA 분석은 95% CI에 대하여 사전 정의된 동등성 한계인  $\pm 10\%$  이내에 완전히 포함

**Figure 11.1 Least Squares Mean ( $\pm$ Standard Error) of Percent Improvement from Baseline in Psoriasis Area and Severity Index by Visit (Last Observation Carry-forward Data) - Full Analysis Set - Through Week 16**



- 이차 유효성 결과
  - 시험대상자가 2단계에 다시 무작위 배정되었을 때(즉 시험대상자가 AVT02 또는 휴미라에 남아 있거나 휴미라에서 AVT02로 전환한 경우), 제50주까지 각각의 시점에서 PASI의 개선 퍼센트는 모든 치료군에서 유사하였다.
  - PASI 50, PASI 75, PASI 90 또는 PASI 100에 도달한 시험대상자의 비율 및 sPGA 반응
    - 휴미라/AVT02 전환자를 포함하여 모든 AVT02 및 휴미라 치료군에서 비슷한 결과가 관찰됨. 제16주 후 AVT02 및 휴미라 치료군에서 PASI 50 (98.0% vs. 97.0%), PASI 75 (92.0%, 88.6%), PASI 90 (76.1%, 78.6%) 및 PASI 100 (42.8%, 44.8%)에 도달한 AVT02군 및 휴미라군의 시험대상자 비율은 비슷. 제50주 후 AVT02/AVT02, 휴미라/AVT02 및 휴미라/휴미라군에서 PASI 50 (96.1%, 96.7%, 95.4%), PASI 75 (90.1%, 86.7%, 89.7%), PASI 90 (79.0%, 71.1%, 72.4%) 및 PASI 100 (49.7%, 47.8%, 51.7%)에 도달한 시험대상자 비율은 비슷
    - 명백한(0) 또는 거의 명백한(1) sPGA 반응을 달성한 시험대상자의 비율도 제16주(AVT02, 휴미라: 90.5%, 90.5%) 및 제50주(AVT02/AVT02, 휴미라/AVT02, 휴미라/휴미라: 84.5%, 77.8%, 77.0%) 후 모든 치료군에 대해서 비슷했음
    - BL부터 제16주, 제24주 및 제50주까지 DLQI의 변화는 치료군 간에 비교 동등했다. PsA가 있는 시험대상자 하위군 분석에서, DLQI의 BL 대비 제16주까지 변화의 크기는 AVT02 치료군과 휴미라 치료군 간에 비슷했고 전체 시험 분석군에 대하여 비슷했음

- 1차 평가변수의 하위군 분석

제16주 후 PASI에서 1차 평가변수 개선 퍼센트에 대한 하위군 분석은 다음의 하위군에 대하여 수행되었다. PsA(존재, 부재), PsO 또는 PsA의 치료를 위한 생물학적 요법의 이전 사용(예, 아나오), 연령군(< 65세, > 65세), 성별(남성, 여성), ADA(양성, 음성) 및 nAb(양성, 음성).

이러한 시험대상자 하위군에서 수행한 하위군 분석은 이러한 요인과 관련하여 FAS와 PPS에 대해 BL부터 제16주까지 PASI 개선의 평균 퍼센트 측면에서 AVT02 치료군과 휴미라 치료군 간에 일관성을 보여주었다. 이 일관성은 이러한 요인과 관련하여 FAS에서 시험 전반에 걸쳐(제16주부터 제50주까지) 유지되었다.

7) 안전성 결과

[16주까지]

Table 12.2 Adverse Events, Overview of Treatment-emergent Adverse Events – Safety Analysis Set – Through Week 16

	AVT02 (N=205)		Humira (N=207)	
	Subjects n (%)	Events n	Subjects n (%)	Events n
Any TEAE	92 (44.9)	192	91 (44.0)	245
Maximum Severity of TEAEs				
Mild	61 (29.8)	117	51 (24.6)	114
Moderate	27 (13.2)	37	37 (17.9)	52
Severe	4 (2.0)	5	3 (1.4)	3
Treatment-related TEAEs	44 (21.5)	84	41 (19.8)	89
TESAEs	2 (1.0)	3	5 (2.4)	5
Treatment-related TESAEs	1 (0.5)	1	0	0
TEAE Leading to ET	3 (1.5)	3	3 (1.4)	3
Treatment-related TEAE Leading to ET	2 (1.0)	2	3 (1.4)	3
TESAEs Leading to ET	0	0	0	0
Treatment-related TESAEs Leading to ET	0	0	0	0
TEAEs of Special Interest	38 (18.5)	77	34 (16.4)	76
Death	0	0	0	0

(1) 이상사례

- 16주까지 적어도 1건의 이상사례를 보고한 시험대상자의 비율은 비슷했다: AVT02군에서 92명(44.9%) 및 휴미라군에서 91명(44.0%)에서 보고되었다. 전반적으로 AVT02는 휴미라와 안전성 프로파일이 유사하였다.

(2) 흔하게 발생하는 이상사례/ 기관계별 이상사례 분석

- 치료군 시험대상자의 최소 5% 이상이 보고한 유일한 이상사례는 주사부위반응(AVT02: 34명[16.6%]; 휴미라: 33명[15.9%]) 및 비인두염(AVT02: 11명[5.4%]; 휴미라: 11명[5.3%])이었다.

(3) 이상사례의 중증도

- 이상사례의 대부분은 경도였다. 치료군에서 경도 또는 중등도인 이상사례를 보고한 시험대상자 비율은 비슷했다. 중증 이상사례는 AVT02군에서 4명(2%) 및 휴미라군에서 3명(1.4%)에서 보고되었다(51명, 24.6%).

(4) 임상시험약과의 연관성

- 대부분의 이상사례는 치료와 관련이 없었다. 두 치료군 모두에서 시험자에 의해 치료와 관련이 있다고 평가된 이상사례를 보고한 시험대상자 비율은 비슷했다. AVT02군에서 44명(21.5%)은 84건의 치료 관련 이상사례를 보고했고 휴미라군에서 41명(19.8%)은 89건의 치료 관련 이상사례를 보고했다.

- 주사부위반응(ISR)은 모든 치료군에서 시험대상자의 5% 이상에서 보고된 유일한 치료 관련 이상사례였다. AVT02로 치료받은 시험대상자 30명(14.6%)은 62건의 치료 관련 ISR을 보고했고 휴미라로 치료받은 31명(15.0%)은 69건의 관련 ISR을 보고했다. 경화/부종 및 가려움증/소양증은 모든 치료군에서 시험대상자의 5% 이상이 보고한 ISR 특징이었으며 이러한 ISR 특징의 빈도는 치료군 간에 비슷했다. 이상사례로 보고된 ISR은 경도 또는 중등도였다.

(5) 사망

- 이 시험에서 사망은 보고되지 않았다.

(6) 중대한 이상사례

- AVT02군 2명(1.0%)에서 3건의 중대한 이상사례를 보고했고 휴미라군 5명(2.4%)에서 5건의 중대한 이상사례를 보고했다.

(7) 시험요법 중단으로 이어진 이상사례

- 시험요법 중단으로 이어진 이상사례를 나타낸 시험대상자의 비율은 비슷했다(AVT02: 3명[1.5%]이 3건; 휴미라: 3명[1.4%]이 3건 보고).

(8) 임상실험실적 평가, 신체검사 등

- 실험실, 활력 징후, 신체 검사 및 ECG 결과에 대하여 치료군 간에 BL부터 시간의 경과에 따른 임상적으로 의미 있는 변화는 관찰되지 않았다.

[16주에서 54주까지]

**Table 12.3 Adverse Events, Overview of Treatment-emergent Adverse Events – Safety Analysis Set – from Week 16 Through Week 54**

	AVT02/AVT02 (N=197)		Humira/AVT02 (N=97)		Humira/Humira (N=98)	
	Subjects n (%)	Events n	Subjects n (%)	Events n	Subjects n (%)	Events n
Any TEAE	116 (58.9)	315	46 (47.4)	153	49 (50.0)	131
Maximum Severity of TEAEs						
Mild	62 (31.5)	175	28 (28.9)	95	31 (31.6)	76
Moderate	50 (25.4)	79	18 (18.6)	28	18 (18.4)	34
Severe	4 (2.0)	5	0	0	0	0
Treatment-related TEAEs	40 (20.3)	135	17 (17.5)	66	14 (14.3)	39
<b>Serious TEAEs</b>	<b>4 (2.0)</b>	<b>6</b>	0	0	0	0
Treatment-related Serious TEAEs	1 (0.5)	1	0	0	0	0
TEAE Leading to Early Withdrawal	6 (3.0)	6	3 (3.1)	3	1 (1.0)	1
Treatment-related TEAE Leading to Early Withdrawal	4 (2.0)	4	3 (3.1)	3	1 (1.0)	1
Serious TEAE Leading to Early Withdrawal	0	0	0	0	0	0
Treatment-related Serious TEAE Leading to Early Withdrawal	0	0	0	0	0	0
TEAEs of Special Interest	45 (22.8)	137	17 (17.5)	64	13 (13.3)	37
Death	0	0	0	0	0	0

(1) 이상사례

- 16주부터 제54주까지 적어도 1건의 이상사례를 보고한 시험대상자 비율은 휴미라/AVT2군과 휴미라/휴미라군에 비해 AVT02/AVT02군에서 약간 더 높았다: AVT02/AVT02군에서 116명(75.0%), 휴미라/AVT02군에서 46명(47.4%) 및 휴미라/휴미라군에서 49명(50.0%).

(2) 흔하게 발생하는 이상사례/ 기관계별 이상사례 분석

- 치료군을 막론하고 5% 이상에서 보고된 특별한 주의를 요하는 유일한 이상사례는 주사부위반응(ISR)이었다. AVT02/AVT02군에서 31명(15.7%), 휴미라/AVT02군에서 10명(10.3%), 휴미라/휴미라군에서 10명(10.2%)이 보고하였다. 통증, 홍반, 경화/부종 및 가려움증은 모든 치료군에서 시험대상자의 5% 이상이 보고한 ISR 특징이었으며 이러한 ISR 특징의 빈도는 치료군 간에 비슷하였다. 이상사례로 보고된 ISR은 경도 또는 중등도였다.

(3) 이상사례의 중증도

- 이상사례의 대부분은 경도였다. 치료군에서 경도인 이상사례를 보고한 시험대상자 비율은 비슷했다. 중등도 이상사례를 보고한 시험대상자 비율은 휴미라/AVT2군과 휴미라/휴미라군에 비해 AVT02/AVT02군에서 약간 더 높음. 중증 TEAE는 4명(2.0%)이 보고했는데 모두 AVT02/AVT02 치료군이었다.

(4) 임상시험약과의 연관성

- 치료와 관련이 있다고 평가된 TEAE를 보고한 시험대상자의 비율은 휴미라/AVT02군 및 휴미라/휴미라군과 AVT02/AVT02군에서 비슷했다. AVT02/AVT02 치료군의 40명(20.3%)은 135건, 휴미라/AVT02 치료군의 17명(17.5%)은 66건, 휴미라/휴미라 치료군의 14명(14.3%)은 39건의 치료 관련 TEAE를 보고되었다.

(5) 사망

- 이 시험에서 사망은 보고되지 않았다.

(6) 중대한 이상사례

- AVT02/AVT02군에서 4명(0.5%)은 6건의 중대한 이상사례를 보고했고 휴미라/AVT02군 또는 휴미라/휴미라군에

서는 중대한 이상사례를 보고한 시험대상자가 없었다.

(7) 시험요법 중단으로 이어진 이상사례

- 조기종료를 초래한 이상사례를 보고한 시험대상자의 비율은 비슷했다(AVT02/AVT02: 6명[3.0%]이 6건 보고; 휴미라/AVT02: 3명[3.1%]이 3건 보고; 휴미라/휴미라: 1명[1.0%]이 1건 보고).

(8) 임상실험실적 평가, 신체검사 등

- 실험실, 활력 징후, 신체 검사 및 ECG 결과에 대하여 치료군 간에 BL부터 시간의 경과에 따른 임상적으로 의미 있는 변화는 관찰되지 않았다.

8) 면역원성 결과

- 면역원성 평가를 위한 혈청 샘플(ADA 및 NAB)은 제1주/제1일에 투여 전, 제4주, 제8주, 제16주, 제24주, 제32주, 제50주 및 추적조사 또는 시험종료 제54주 방문 시 수집되었다. ADA 또는 NAB에 양성인 시험대상자의 백분율은 제16주까지 및 제54주까지 치료군 간에 비슷했다. 제54주까지 ADA와 NAB의 치료 후 발생한 항체 발생률은 다른 치료군에 비해 휴미라/AVT02군에서 더 낮았다. 대부분의 시험대상자는 제16주까지(AVT02: 88.8%; 휴미라: 90.8%) 및 제54주까지(AVT02/AVT02: 93.4%; AVT02/휴미라: 91.8%; 휴미라/휴미라: 95.9%) ADA 양성이었다. 이 중에서 대부분의 시험대상자는 제16주까지(AVT02: 66.3%; 휴미라: 73.4%) 및 제54주까지(AVT02/AVT02: 84.3%; AVT02/휴미라: 83.5%; 휴미라/휴미라: 80.6%) NAB에도 양성이었다.

Table 11.22 Confirmed Positive Antibody Frequency - Safety Analysis Set - from Week 16 Through Week 54

Results	AVT02/AVT02 (N=197) n (%)	Humira/AVT02 (N=97) n (%)	Humira/Humira (N=98) n (%)
Total Antibody Incidence <sup>1</sup>	m=197	m=97	m=98
Binding (ADA)	184 (93.4)	89 (91.8)	94 (95.9)
Neutralizing Antibodies	166 (84.3)	81 (83.5)	79 (80.6)
Antibody Incidence Before Week 16 <sup>2</sup>	m=197	m=97	m=98
Binding (ADA)	174 (88.3)	87 (89.7)	91 (92.9)
Neutralizing Antibodies	129 (65.5)	73 (75.3)	68 (69.4)
Treatment-emergent Antibody Incidence <sup>3</sup>	m1=23	m1=10	m1=7
Binding (ADA)	10 (43.5)	2 (20.0)	3 (42.9)
Treatment-emergent Antibody Incidence <sup>3</sup>	m2=67	m2=22	m2=29
Neutralizing Antibodies	36 (53.7)	6 (27.3)	10 (34.5)

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

[AVT02-GL-303]

- 시험명

표준 치료 상황에서 제안되는 AI를 사용하여 자기 주사 AVT02에 대한 중등도 내지 중증 RA 환자의 능력을 평가하고 AVT02의 피하 주사용으로 제안된 AI의 신뢰성을 평가하기 위한 56주 다기관, 공개형, 단일군 AI 취급 시험

- 시험목적

일차 목적

- AVT02-AI가 의도된 사용자(환자, 간병인 및 HCP)에게 중대한 해를 입힐 수 있는 예방 가능한 사용 오류 또는 어려움의 패턴 없이 안전하고 효과적으로 사용 가능한지 결정한다.

- 시험대상군 및 대상자 수

- 중등도에서 중증 활성 류마티스 관절염 환자 107명

- 평가변수

일차 평가변수

- 제8주 주사까지 자가 주사에 성공한 비율(AVT02를 자가 피하 주사하는 중등도 내지 중증 활성 RA 환자에서 AI를 사용한 실제 환자 취급 경험을 평가

이차 평가변수

- 오토인젝터 취급 사건을 동반한 자가 주사의 횟수
- 오토인젝터의 사용 용이성과 사용설명서의 적합성
- 오토인젝터의 견고성

기타 평가변수

- ACR 반응
- 간이 질병 활성 지수(SDAI)
- DAS28(CRP)
- 안전성
- 약동학

● **결과**

- 1차 평가는 자기 주사를 훈련받은 후부터 제8주 주사까지 발생한 모든 자기 주사를 분석하는 설문지에서 시험 기관 직원(관찰자 평가 도구[OAT], 질문 1)과 환자(참가자 평가 도구[PAT], 질문 1)가 작성한 대로 자가 주사 성공 백분율이었음. 모든 시험대상자와 방문에 걸쳐 높은 주사 성공률을 보고했으며 AI 자가주사 성공률은 FAS와 PPS 둘 다에서 100%였음.

**6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서**

- 해당사항 없음

**6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6)**

- 해당사항 없음

**6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론**

- 건강한 성인을 대상으로 한 1상 임상시험 결과 AVT02, EU 휴미라간의 약동학적 결과는 사전에 정의된 동등성 범위내에 포함되었음
- AI 및 PFS 제형간의 약동학적 결과도 사전에 정의된 동등성 범위내에 포함되어 동일한 혈중농도를 보였음
- 3상 임상시험 결과 건선 환자에서 대조약과의 약동학적 분석 및 안전성 유효성, 면역원성을 비교하였을 때 대조약과의 동등성을 입증하였음.

**6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론**

- 만성 판상 건선 환자를 대상으로 한 3상 임상시험에서 시험약과 대조약간 안전성 프로파일은 전반적으로 유사하였음.

**6.5.9. 유의성-위해성 평가(CTD 2.5.6)**

- 해당사항 없음

**6.6. 가교자료**

- 해당사항 없음

## 6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 대조약과의 임상적 동등성 평가를 위하여 비교 약동학 임상시험 및 치료적 확증 임상시험 자료를 제출하였으며 약동학, 약력학, 유효성 및 안전성 결과에서 시험약은 대조약과 동등함을 입증하였음.
- 건강한 성인을 대상으로 한 1상 임상시험(AVT02-GL-101)에서 시험약과 대조약 간의 약동학적 동등성을 입증하였다. 단회 피하 투여 후 이 약(AVT02), EU 휴미라, US 휴미라의 비교에서 일차 평가변수인  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$  및  $AUC_{0-inf}$ 는 사전 정의된 동등성 마진인 0.80에서 1.25내에 포함되어 약동학적 동등성을 입증하였음
- 3상 임상시험(AVT02-GL-301)에서 판상 건선 환자를 대상으로 이 약과 EU 휴미라간의 유효성 프로파일의 동등성을 입증하였음. 일차 평가변수인 제16주까지의 PASI 개선률은 사전에 정의된 동등성 기준을 만족하였음. 기타 이차 유효성 평가변수 결과에서도 시험약과 대조약 간 유사함을 확인하였음.
- 시험약과 대조약의 안전성 프로파일은 임상적으로 의미 있는 차이를 보이지 않았고, 새로운 또는 예상하지 못한 안전성의 위험은 관찰되지 않았음.
- 면역원성과 관련하여 항약물 항체 및 중화항체의 발생 빈도는 시험약과 대조약간 유사하였음.
- 건강한 성인 대상 1상에서 이 약의 프리필드시린지와 오토인젝터(프리필드펜)간의 약동학적 동등성을 확인하였음. 또한 류마티스 관절염 환자를 대상으로 한 임상시험에서 오토인젝터(프리필드펜)의 자가투여 및 사용에 대하여 문제가 없음을 확인함. 시험약과 대조약간의 비교동등성은 프리필드시린지를 이용하여 수행하였으나 상기의 자료를 통해 오토인젝터(프리필드펜) 제형도 인정가능함.
- 적응증 외삽
  - 본제품의 경우 확증 임상시험에서 판상건선을 선택하였음. 해당 모델이 민감함(위약 보정 반응률이 가장 높은 적응증은 제안된 바이오시밀러와 대조약 간에 잠재적인 차이를 확인하는 데 있어 가장 민감한 항목이며, 휴미라에 대해 허가된 모든 적응증 중에서, 위약 보정 반응률은 PsO에서 가장 높은 것으로 확인 (61 - 64%) 되었고, 병용약물 투약 없이 허가된 질환)을 나타내는 타당성에 대한 근거자료를 제출하였으며 타당함.

## 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- EMA 허가 : 2021.11.15.

## 8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목과의 허가사항 비교

## <붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

### □ 품목 개요

회사명	알보젠코리아(주)	허가일	'24.10.15.
제품명	심란디펜주40mg/0.4mL(아달리무맙) 심란디프리필드시린지주40mg/0.4mL (아달리무맙) 심란디프리필드시린지주80mg/0.8mL (아달리무맙)	위해성관리계획 번호	v1.0
주성분 및 함량	1 프리필드시린지(0.4 mL) 중 아달리무맙 40 밀리그램 1 프리필드시린지(0.8 mL) 중 아달리무맙 80 밀리그램 1 프리필드펜(0.4 mL) 중 아달리무맙 40 밀리그램		
효능·효과	성인 - 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 축성 척추관절염(강직성 척추염, 방사선학적으로 강직성 척추염이 확인되지 않은 중증 축성 척추관절염), 성인 크론병(18세 이상), 건선, 궤양성 대장염, 베체트 장염, 화농성 한선염, 포도막염) 소아 - 소아 크론병(6~17세), 소아 특발성 관절염(다관절형 소아 특발성 관절염(2세 이상), 골부착부위염 관련 관절염(6세 이상)), 소아 판상 건선(4세 이상)		

### □ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
<b>1. 중요한 규명된 위해성</b>		
심각한 감염 결핵 악성종양 탈수초질환(다발성 경화증, 길랑 바레 증후군, 시신경염 포함) 자궁 내 아달리무맙에 노출된 유아에서 BCG 생백신 접종 후 BCG 감염증	· 일반적인 의약품 감시활동 · 추가적인 의약품 감시활동	첨부분서(안) 환자용 사용설명서 전문가용 설명자료
<b>2. 중요한 잠재적 위해성</b>		
진행성 다병소성 백질뇌증(PML) 가역적 후백질 뇌병증 증후군(RPLS) 궤양성 대장염 환자의 대장 선암증	· 일반적인 의약품 감시활동 · 추가적인 의약품 감시활동	전문가용 설명자료  첨부분서(안) 환자용 사용설명서 전문가용 설명자료

3. 중요한 부족정보		
면역 저하 환자		첨부문서(안) 전문가용 설명자료
6세~18세 소아 크론병 치료에서의 장기 투여 안전성 정보	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 일반적인 의약품 감시활동</li> <li>· 추가적인 의약품 감시활동</li> </ul>	-
건선, 궤양성 대장염, 소아 특발성 관절염에서의 일시적 치료		
소아 포도막염 치료에서의 장기 투여 안전성 정보		
6-18세 소아 궤양성 대장염 치료에서의 장기 투여 안전성 정보		