



건선과 건선성 관절염(Psoriasis and Psoriatic Arthritis) (2)

저자 **최병철**

약학정보원 학술자문위원

요약

피부장벽은 외부로부터 피부를 보호해주고 체내의 수분이 소실되지 않도록 방어하는 역할을 하는데 각질 형성세포의 분화과정이 비정상적으로 일어나게 되면 피부장벽 기능에 이상이 발생하게 된다. 건선은 피부의 각질세포가 너무 빨리 증식되어 각질층이 비정상적으로 두꺼워지는 만성 염증성 피부질환으로 인체의 면역 체계가 피부를 외부물질로 오인, 공격하는 일종의 자가면역질환이라 할 수 있다. 건선성 관절염은 건선 환자에서 생기는 인대, 건, 근막, 척추 및 말초관절의 자가면역성질환으로 피부 또는 조갑의 건선이 동반된 염증성 관절염이다. 국내에서 건선성 관절염추염은 희귀난치성질환으로 지정되어 있다.

건선 및 건선성 관절염에 사용하는 약제는 국소치료를 제외하고는 유사한 기전의 약제이라고 할 수 있다. 현재 건선에 사용하는 약제로 국소치료제(스테로이드제 등), retinoid 유도체(acitrein), 전신스테로이드제, csDMARDs(methotrexate, cyclosporine), bDMARDs로서 TNF- α 억제제(infliximab, adalimumab, etanercept), IL-12/23 억제제(ustakinumab), IL-17A 억제제(secukinumab, ixekizumab), tsDMARD로서 PDE-4 억제제(apremilast)가 있다.

또한 건선성 관절염에 사용하는 약제로 csDMARDs(methotrexate, sulfasalazine, leflunomide), bDMARDs로서 TNF- α 억제제(infliximab, adalimumab, etanercept, golimumab), IL-12/23 억제제(ustakinumab), IL-17A 억제제(secukinumab), tsDMARD로서 PDE-4 억제제(apremilast)가 있다.

이들 약제 중 ixekizumab(제품명: 탈츠 오토인젝터주, Taltz®)은 두 번째 IL-17A 억제제로 IL-17A에 결합하는 인간화 IgG4 단클론항체이다. 이 약제는 2016년 3월 미 FDA와 2017년 12월 국내에서 '광선 요법 또는 전신치료요법을 필요로 하는 중등도에서 중증의 성인 판상건선'에 승인되었다. 이 약제는 대규모 비교 임상 시험을 통해 etanercept와 ustekinumab과 직접비교를 통해 더 높은 수준의 효과와 유사한 수준의 안전성 프로파일을 확인한 바 있다.

또한 Apremilast(제품명 : 오테즐라 정, Otezla®)는 최초의 PDE-4 억제 경구약제로 2014년 미 FDA와 2017년 11월 국내에서 ‘이전 항류마티스(DMARD)요법에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 성인의 활동성 건선성 관절염의 치료’와 ‘광선치료 및 전신치료 대상성인 환자의 중등도~중증 판상건선 치료’에 승인되었다. 이 약제는 기존의 생물학제제들의 장기적 안전성 문제, 결핵, 기타 악성종양, 신경학적 반응 등의 우려가 감소되었으며 특히 잠복결핵에 대한 사전 검사와 모니터링이 필요하지 않은 것으로 되어 있다. 또한 경구투여를 통해 치료가 가능하기 때문에 주사 부위의 부종이나 알러지 반응, 감염 등이 없고 자가 주사에 대한 거부감이 심한 환자들에게도 사용할 수 있는 장점을 가지고 있다.

따라서 이 두 약제들이 국내에 소개되면서 건선 및 건선성 관절염 환자의 임상적 치료효과 및 순응도 측면에서 많은 진전이 있을 것이라 예상된다.

치료약제

■ 전신치료

■ 표적치료제(Targeted therapies)

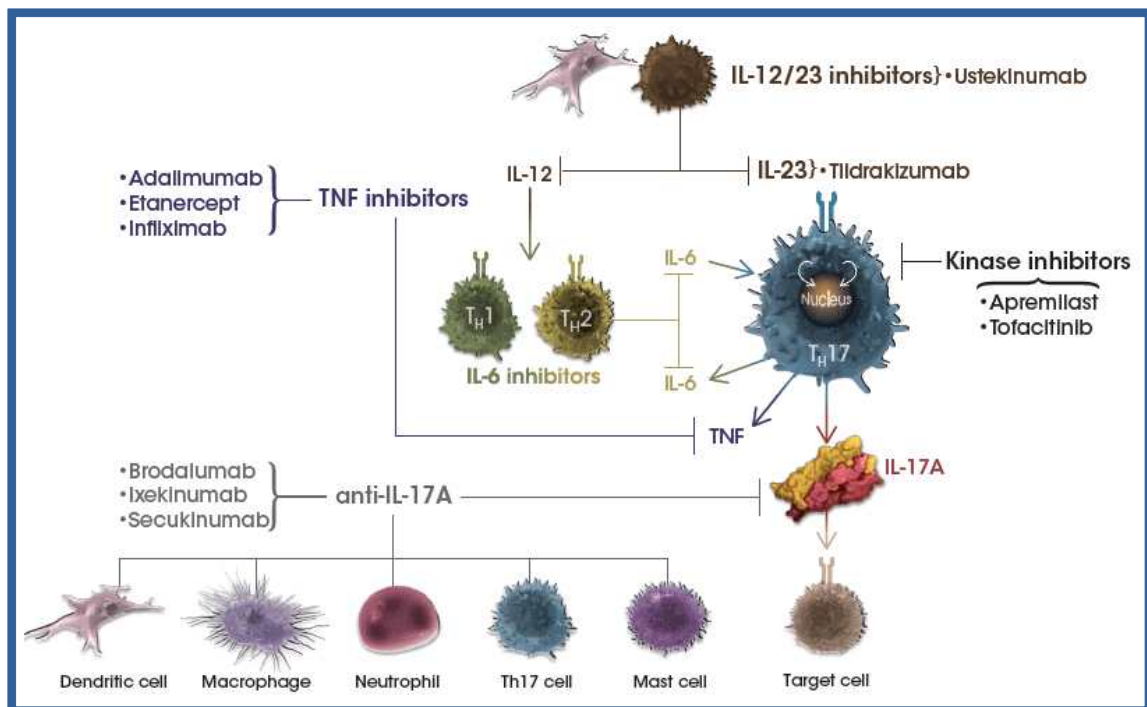


그림 8. Targeted Therapeutics in Psoriasis and Psoriatic Arthritis(출처:www.theartchics.com)

▲ 생물학적제제(Biologics, bDMARDs)

생물학적제제에는 TNF- α 억제제, IL-12/23 억제제와 IL-17 억제제가 있다. 이 약제들은 피부 또는 근육에 주사하거나 점적하는 치료법으로 다른 고식적 치료법에 효과를 보이지 않는 중증 건선 환자에게 사용되며 건선의 면역학적 병인에서 중요한 역할을 하는 특정 사이토카인을 억제하는 치료법이다. TNF- α 억제제에는 infliximab, adalimumab, etanercept, golimumab이 있다. IL-억제제에는 IL-12/23 억제제로 ustekinumab, IL-17A 억제제로는 secukinumab, ixekizumab이 있다. IL-12/23 억제제는 건선병인의 전기 과정에 관여하는 IL-12과 23을 억제하여 T 세포의 작용을 조절하며, IL-17A 억제제는 IL-12/23 억제제보다는 좀 더 중말 단계의 사이토카인에 작용한다. 최근 IL-23 억제제로 guselkumab, tildrakizumab이 미 FDA에서 승인되었다.

1. TNF- α 억제제

TNF- α 억제제들은 건선 병변에서 과도하게 증가된 TNF- α 에 의해 매개되는 사이토카인의 작용을 억제하여 건선 병변에서의 염증반응과 표피세포의 증식을 억제한다. 즉 염증성 사이토카인 또는 사이토카인 수용체를 표적으로 중화시키거나 공동자극(co-stimulation) 분자를 억제하여 세포용해(cytolysis), 세포자멸사(apoptosis)를 유도한다.

※ TNF- α 억제제의 주요 부작용

TNF- α 억제제는 면역억제 효과를 가지고 있기 때문에 경증 또는 중증 감염의 증가 가능성에 대해 주목 받아왔다. 다수의 임상시험에서 상기도 감염, 기관지염, 요로감염증 등의 위중하지 않은 감염의 빈도는 증가하는 것으로 되어 있으나 폐렴, 봉소염, 신우신염, 수술 후 감염과 같은 위중한 감염증의 빈도는 증가하지 않는 것으로 보고되고 있다.

TNF- α 억제제는 T 세포에 작용하는 생물학적제제와는 달리 잠복결핵의 재활성화에 대한 관심이 높다. 특히 infliximab과 etanercept는 류마티스 관절염과 같이 오랜 기간 면역억제 치료를 병행해 온 환자들에서 현증결핵이 나타나는 경우들이 다수 보고되었다. 잠복결핵의 재활성화는 TNF- α 에 대한 억제효과가 높은 약제에서 흔히 나타나는 것으로 알려져 있다. 따라서 현재 TNF- α 억제제 사용 시 잠복결핵 치료에 대한 지침이 제시되어 있어, 이 지침을 따르는 경우, 결핵 재활성화의 가능성은 거의 없을 것으로 판단된다.

또한 TNF- α 억제제는 면역억제에 따른 감염의 증가와 관련하여 B형 또는 C형 간염 보균자의 재발 가능성에 대한 후향적 조사를 통해 보고되었다. 하지만 생물학적제제는 건선의 재발을 예방하기 위해 장기간의

사용이 필요하기 때문에 반드시 치료 전에 B형 및 C형 간염에 대한 선별 검사를 해야 한다.

그밖에 TNF- α 억제제의 흔한 부작용으로는 피하주사 약물에서 나타나는 주사부위 홍반 반응을 들 수 있고 역설적 건선양 발진, 약물유발성 루푸스, 두드러기 등의 피부질환이 발생할 수 있는 것으로 알려져 있다.

1) Infliximab(레미케이드 주, Remicade®)

Infliximab은 생쥐와 인체 재조합 키메라 IgG 단클론항체로 세포막에 결합된 TNF- α 에 까지도 영향을 미쳐 매우 강력한 TNF- α 억제력을 가지고 있는 약제이다. 이 약제는 대규모 임상연구는 진행되지 않았으나 전신 고름물질 건선과 같이 매우 활성도가 높고 심한 형태의 건선에서 좋은 효과를 나타낸 보고들이 있으며 구조적 특성상 아나필락시스나 심각한 면역반응이 나타나는 경우가 있기 때문에 투여에 주의를 요한다.

2) Adalimumab(휴미라 주, Humira®)

Adalimumab은 TNF- α 에 대한 재조합 인간형 IgG1 단클론항체로 항체의 constant 및 variable region 모두가 인간 단백질로 이루어져 있다. 이 약제는 건선의 생물학적제제 중 1,000명 이상의 대규모 환자를 대상으로 체계적인 3상 임상시험을 거친 첫 번째 약제이다.

이 약제는 생물학적제제의 치료효과 기준으로 PASI75 개선율로 평가되었고 methotrexate와 비교 임상을 통해 기존 건선 치료법에 비해 생물학적제제 효과의 우위성을 확인하였다.

3) Etanercept(엔브렐 주, Enbrel®)

TNF- α 의 수용체에는 I형(p55)과 II형(p75)이 있는데, 세포외 영역(extracellular domain) 부분이 떨어져 나간 가용성 TNF 수용체(soluble TNF receptor, sTNFR)는 TNF- α 의 자연적인 억제 물질이 된다. Etanercept는 sTNFR(p75)와 인간 IgG1을 합친 단클론항체로 반감기와 친화력을 증가시킨다. 이 약제는 최초로 다수의 건선 환자를 대상으로 한 임상시험 결과가 발표된 생물학적제제로 TNF- α 수용체 재조합 단백질로 구성되어 세포외 체액에서 TNF- α 를 결합하여 작용을 억제하는 작용을 가지고 있다.

이 약제는 TNF와 결합하여 직접적으로 TNF의 작용을 억제하는 것 이외에도 유착 물질(adhesion molecule)의 발현, 기질 금속단백분해효소-3(matrix metalloproteinase-3, MMP-3) 농도 및 각종 cytokine 농도 등을 조절하는 과정에도 관여한다.

4) Golimumab(심포니 주, Symponi®)

Golimumab은 완전 인간 단클론항체로 2009년 미 FDA와 2015년 국내에서 류마티스관절염 치료로 승인되었고, 이 후 건선성 관절염, 축성 척추관절염 및 궤양성 대장염에도 승인되었다.

2. IL-12/23 억제제

• Ustekinumab(스텔라라 주, Stelara®)

Ustekinumab은 IL-12/23의 p40 subunit을 표적으로 하는 완전한 인간 단클론항체이며 ‘중증의 판상 건선, 건선성 관절염 치료’에 승인되었다. 2016년 9월 미 FDA에서 ‘크론병 치료’에도 승인되었다. 이 약제는 IL-12/23이 naïve T 세포상의 수용체에 결합하는 것을 차단하고 Th1/Th17 세포의 분화-클론성 확장을 예방하는 기전을 갖고 있다. 즉 건선의 발병 과정 중 중후기에 작용하는 TNF- α 와 달리 발병 과정의 초기에 naïve T 세포가 건선 병변 형성의 주축을 담당하는 Th17 세포로의 분화를 직접적으로 억제하여 이후의 병변의 형성과정을 억제하여 치료효과를 나타낸다.

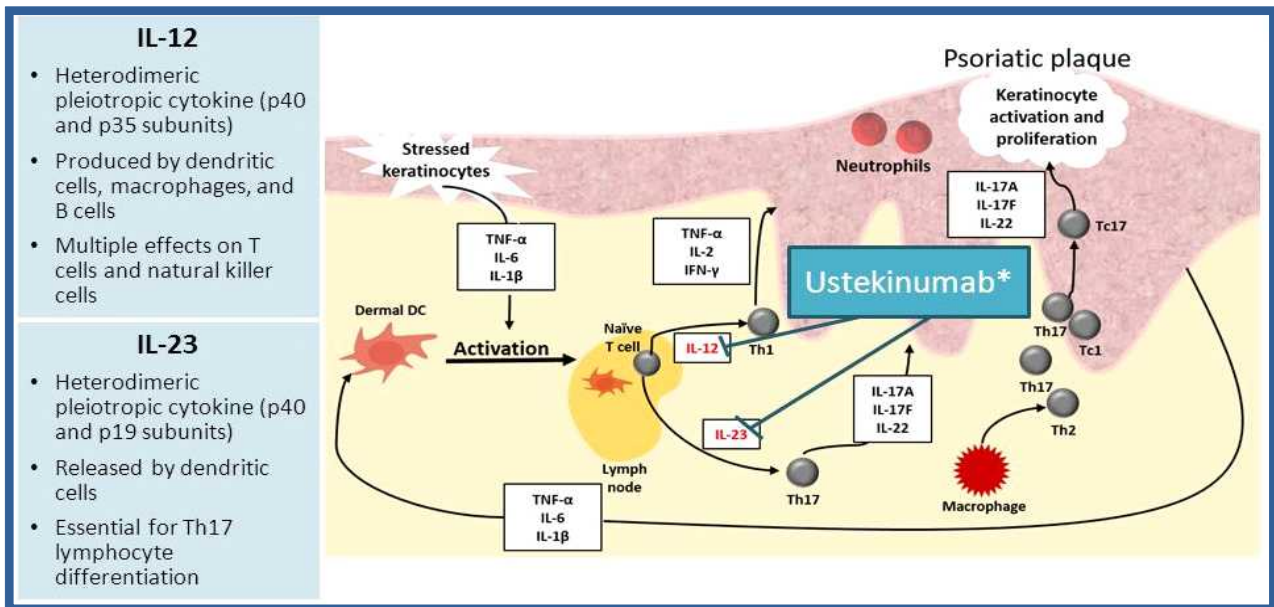


그림 9. Ustekinumab(출처: Dermatol Ther, 2015)

이 약제는 3상 임상시험에서 PASI 75도달 비율은 67.1%로 adalimumab에 비해 상대적으로 낮지만 약물의 투여간격이 0, 4주의 초기 주사 후의 유지요법이 12주라는 매우 긴 주사 간격으로 효과를 유지할 수 있다.

3. IL-17A 억제제

IL-17은 전염증성(pro-inflammatory) cytokine으로 IL-17A부터 IL-17F까지 6가지 종류가 있는데, 이들은 IL-17A 부터 IL-17E 까지 5개 수용체에 결합한다. 이 중 IL-17A이 전형적인 타입(prototype)이다. T 세포인 naïve CD4+(T naïve)는 TGF- β (transforming growth factor), IL-6 또는 IL-1 β 의 존재 하에 Th17를 분화시키고, Th17세포는 IL-17 싸이토카인을 생성한다. 이때 IL-17의 생존과 활성화는 IL-23에 의해 조절된다.

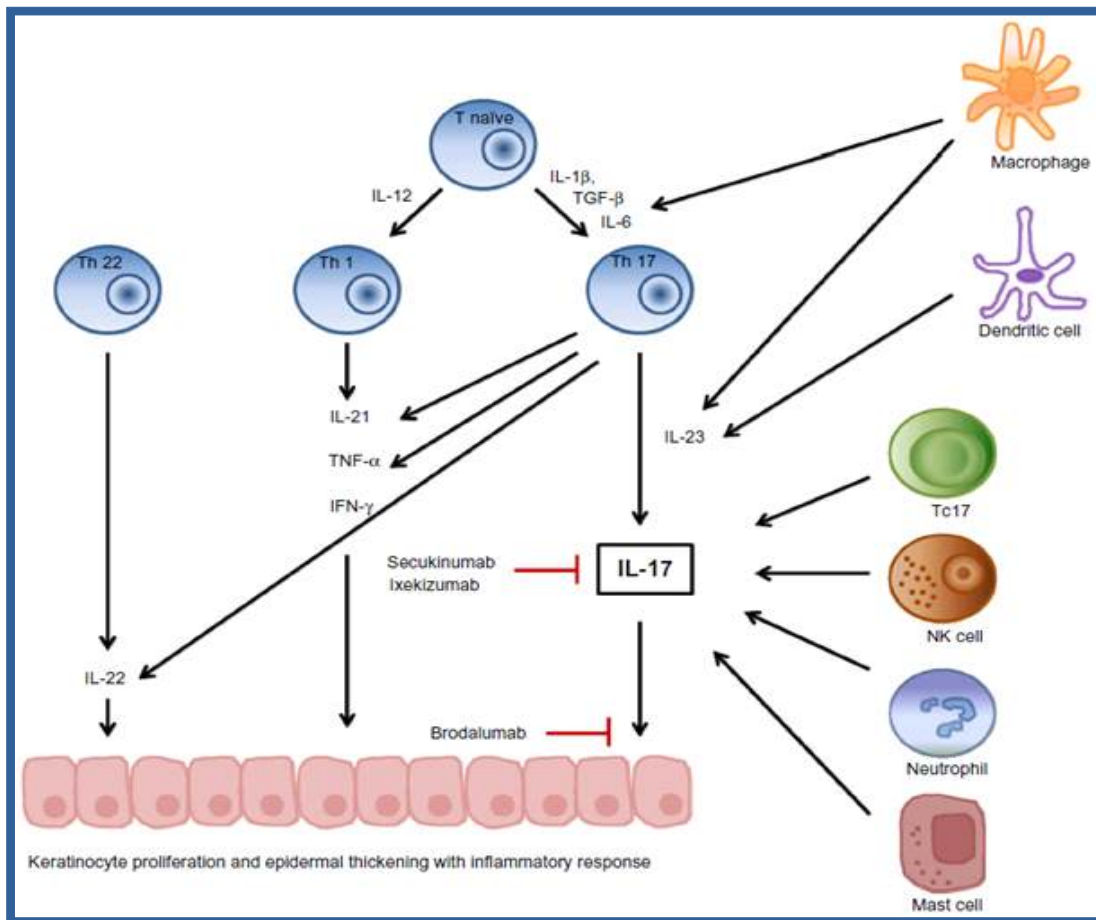


그림 10. Secukinumab, Ixekizumab and Brodalumab(출처 : www.dovepress.com)

T 세포에서 분화된 Th17에서 생성된 IL-17A는 IL-17A 수용체에 결합하여 각질형성세포의 과분화시키고 건선 병변을 두껍게 한다. IL-17A 억제제는 염증성 IL-17A를 중화시켜 병변의 각질화를 억제하는 작용을 한다.

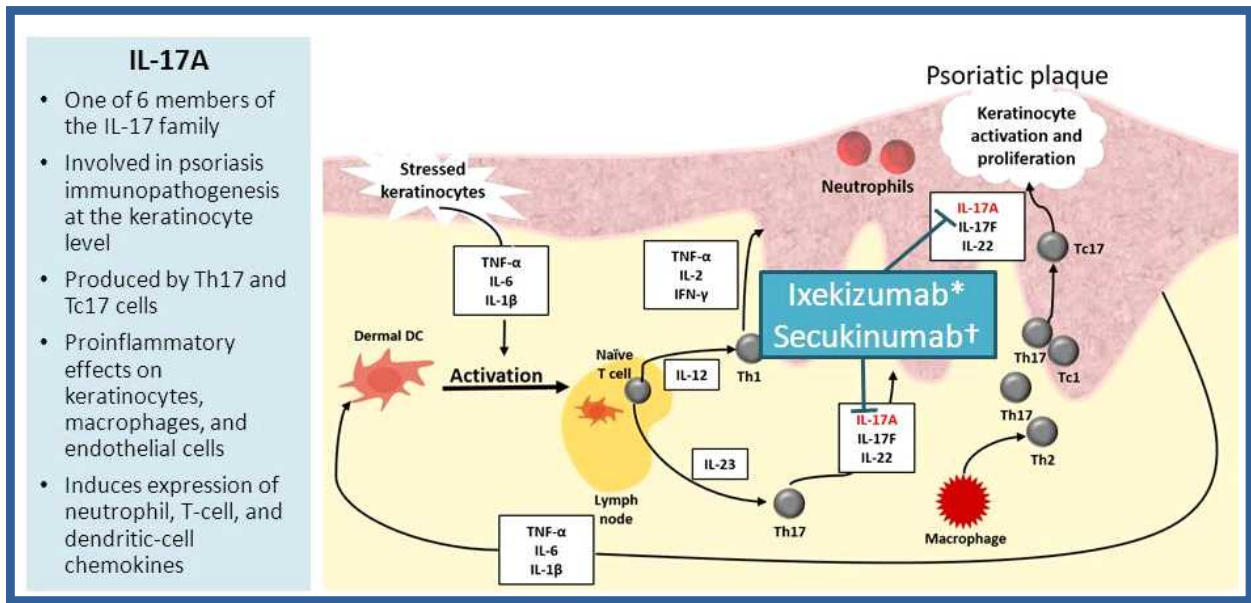


그림 11. Ixekizumab and Secukinumab(출처: Dermatol Ther, 2015)

1) Secukinumab(코센티스 주, Cosentyx®)

Secukinumab는 IL-17A에 결합하는 완전 인간 단클론항체로 2015년 1월 미 FDA에서 ‘중등도에서 중증의 판상 건선치료’, 11월 유럽 EMA에서 ‘건선성 관절염과 강직성 척추염’에 승인되었다. 이 후 2016년 미 FDA에서 ‘건선성 관절염과 강직성 척추염치료’에도 승인되었다. 국내에서는 2015년 ‘광선요법 또는 전신치료 요법(생물학적요법 포함)을 필요로 하는 성인에서 중등도에서 중증의 판상건선 치료’에 승인되었고 2016년 2월 ‘기존치료에 대한 반응이 적절하지 않은 활동성 건선성 관절염을 가진 성인 환자의 치료(이 약은 단독 또는 메토틀렉세이트와 함께 투여할 수 있다)’와 ‘기존치료에 대한 반응이 적절하지 않은 활동성 강직성 척추염을 가진 성인 환자의 치료’에 승인되었다.

2) Ixekizumab(탈츠 주, Taltz®)

Ixekizumab은 IL-17A에 결합하는 인간화 IgG4 단클론항체로 두 번째 IL-17A 억제제이며 2016년 3월 미 FDA와 2017년 12월 국내에서 ‘광선요법 또는 전신치료요법을 필요로 하는 중등도에서 중증의 성인 판상 건선’에 승인되었다. 이 약제는 대규모 비교 임상 시험을 통해 etanercept와 ustekinumab과 직접비교를 통해 더 높은 수준의 효과와 유사한 수준의 안전성 프로파일을 확인한 바 있다.

3) Brodalumab(브로다루맙, 제품명 : 실릭 주, Siliq®, 벨리언트)

Brodalumab은 IL-17A에 결합하는 인간 IgG4k 단클론항체로 세 번째 IL-17A 억제제이며 2017년 2월 미 FDA에서 ‘전신요법 또는 광선요법을 적용할 수 있고, 다른 전신요법제로 반응을 나타내는 데 실패했거나 더 이상 반응이 나타나지 않는 중등도에서 중증 성인 판상 건선의 치료’로 승인되었고 국내에는 아직 소개되지 않았다.

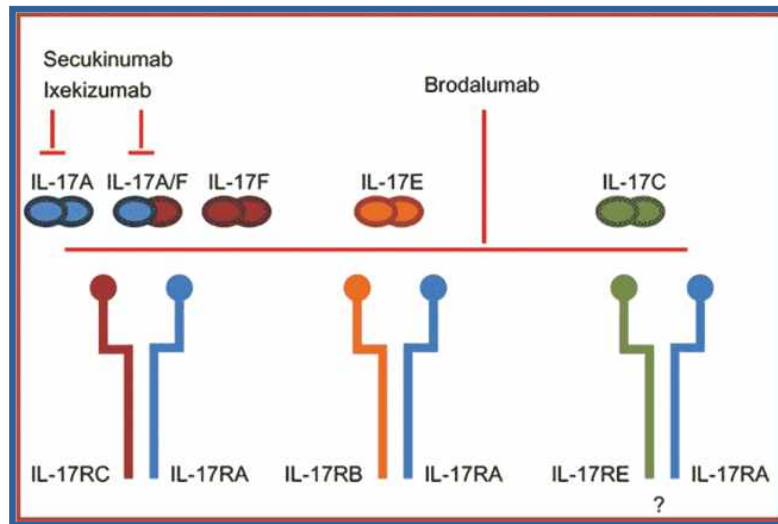


그림 12. Brodalumab

4. IL-23 억제제

1) Guselkumab(구셀쿠맙, 제품명: 트렘피야 주, Tremfya®, 얀센바이오텍)

Guselkumab은 완전 인간 IgG1λ 단클론항체로서 최초의 IL-23 선택적 억제제이며 2017년 7월 미 FDA에서 ‘전신요법 또는 광선요법을 진행할 수 있고 중등도에서 중증 성인 판상 건선의 치료’로 승인되었고 국내에는 아직 소개되지 않았다. 이 약제는 IL-23의 p19 subunit에 특이성과 친화성으로 결합한다. 결합후 세포 표면에 있는 IL-23 수용체와 세포외 IL-23의 결합을 억제하여 세포내 신호전달, 활성 및 사이토카인 생성을 차단한다.

2) Tildrakizumab-asmn(틸드라키주맙, 제품명: 일루미야 주, Ilumya®, Sun Pharma)

Tildrakizumab은 인간화 IgG1/k 단클론항체로서 2018년 3월 미 FDA에서 ‘전신요법 또는 광선요법을 진행할 수 있고 중등도에서 중증 성인 판상 건선의 치료’에 승인되었고 국내에는 아직 소개되지 않았다. 이 약제는 선택적으로 IL-23의 p19 subunit에 결합하여 IL-23 수용체를 억제한다. IL-23는 염증과 면역반응에 관여하는 사이토카인을 유도하는데 이 약제는 전염증성 사이토카인과 케모카인의 방출을 억제한다.

▲ tsDMARDs(Targeted synthetic DMARDs)

1. PDE(Cyclic nucleotide phosphodiesterase)-4 억제제

PDE는 cAMP나 cGMP의 3', 5'-cyclic phosphate 잔기를 가수분해하는 효소이다. 체내에서의 cAMP나 cGMP는 adenylyl 및 guanylyl cyclase을 통한 합성과 PDE를 통한 분해에 의해서 농도가 조절된다. 현재 알려진 PDE의 종류는 11개의 계열로 분류되고 있으며, 이들 11가지의 종류에 따라서 다양한 질병과 관련이 있는 것으로 알려져 있어, 이 효소에 대한 특이적 저해기능에 의해서 심혈관 질환, 천식, 성기능장애, 염증, 우울증 등과 같은 다양한 질환의 치료제가 개발되고 있다.

cAMP 특이적 PDE 계열은 PDE 4, 7 및 8가 있다. PDE 4는 cyclic AMP(cAMP) 분해 효소로서 호산구, 호중구, 대식세포, T세포 등의 염증세포와 각질세포, 섬유모세포에도 존재한다. PDE 4를 억제하면 싸이토카인의 생성 및 분비 억제, IgE의 생성 억제, 히스타민의 생성 억제 등을 통해 항염증 작용이 있을 것으로 알려져 있다. PDE 4 저해와 관련된 질환으로는 우울증(depression), 알츠하이머(Alzheimer's disease), 정신분열증(schizophrenia) 등이 있고 관련 개발 약제로는 rolipram, roflumilast 및 cilomilast 등이 있다.

• Apremilast(아프레밀라스트 정, 제품명 : 오테즐라 정, Otezla®, 세엘진)

오테즐라는 최초의 PDE-4 억제 경구용 건선성 관절염 치료제로서 2014년 미 FDA와 2017년 11월 국내에서 '이전 항류마티스(DMARD)요법에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 성인의 활동성 건선성 관절염의 치료'와 '광선치료 및 전신치료 대상성인 환자의 중등도~중증 판상건선 치료'에 승인되었다.

이 약제는 세포 내 작용을 통해 전염증(proinflammatory) 및 항염증성(anti-inflammatory) 매개체의 네트워크를 조절한다. 이 약제는 면역반응에서 작동하는 AMP가 cAMP로부터 생성될 때 관여하는 PDE-4를 억제하는 역할을 하며, 이로서 세포 내 cAMP 농도를 상승시켜 TNF- α , IL-23, IL-17 및 기타 염증성 싸이토카인을 조정함으로써 염증 반응을 하향조절한다. 또한 cAMP는 IL-10과 같은 항염증 싸이토카인의 농도도 조절한다. 이러한 전염증성 및 항염증성 매개체는 건선성 관절염 및 건선 발생의 원인이 된다.

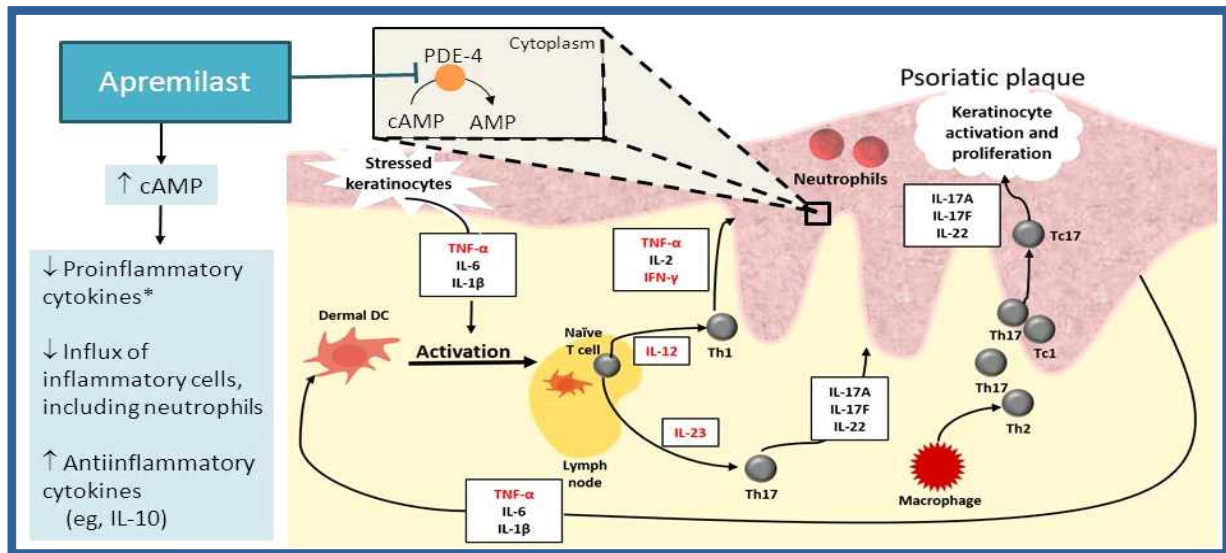
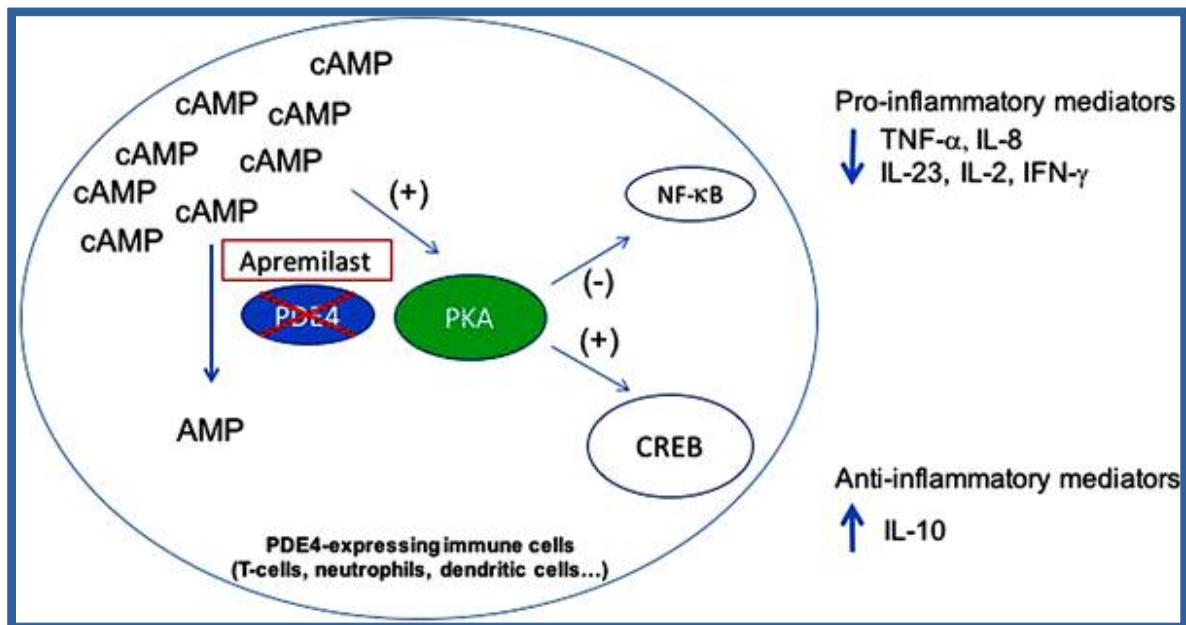


그림 13. Apremilast(출처: Dermatol Ther, 2015)

이 약제는 기존의 생물학제제의 기전과는 다른 작용기전으로 건선의 기전과 관련된 호중구의 억제, 단핵 세포에서의 toll-like receptor 4(TLR-4)를 통한 염증반응 억제, 다양한 전염증성 싸이토카인의 억제, 각질 세포의 반응 억제 등 다양한 경로를 조절하여 건선 및 건선성 관절염을 호전시킨다.



이 약제는 기존의 생물학제제들의 장기적 안전성 문제, 결핵, 기타 악성종양, 신경학적 반응 등의 우려가 감소되었으며 특히 잠복결핵에 대한 사전 검사와 모니터링이 필요하지 않은 것으로 되어 있다. 또한 경구 투여를 통해 치료가 가능하기 때문에 주사 부위의 부종이나 알러지 반응, 감염 등이 없고 자가 주사에 대한 거부감이 심한 환자들에게도 사용할 수 있는 장점을 가지고 있다.

2. JAK(Janus kinase) 억제제

JAK는 염증성 사이토카인이 수용체와 결합하면서 인산화된 후 STAT와 결합하여 신호를 세포 내로 전달하는 역할을 한다. 즉 정상적으로 JAK/STAT 경로는 사이토카인이 수용체와 결합하면서 수용체와 결합해 있던 JAK들이 활성화되면서 STAT가 인산화된다. 이때 인산화된 STAT이 수용체에서 떨어져 나오면서 이량체(dimer)를 이루어 핵 내로 이동되고 유전자 전사가 활성화된다. JAK 억제제는 JAK의 ATP 결합 부위에 가역적과 경쟁적으로 결합하여 STAT의 인산화를 차단하고 핵 안으로 STAT 이동과 유전자 전사의 활성을 차단하는 작용을 한다.

- Tofacitinib(토파시티닙 정, 제품명 : 젤잔즈 정, Xeljanz®, Xeljanz XR®, 화이자)

Tofacitinib는 최초의 JAK 억제제로 경구용 류마티스 관절염 치료제에 이어 미 FDA에서 2017년 12월 ‘메토트렉세이트 또는 기타 다른 항류머티스제들(DMARDs)로 치료를 진행했을 뿐 불충분한 반응을 나타냈거나 불내성을 내보인 성인 활동성 건선성 관절염 치료’에 승인되었고 국내에는 아직 소개되지 않았다.

이 약제는 두 제형으로 5mg(1일 2회 복용) 및 11mg(XR, 1일 1회 복용)가 있다. 두 제형은 중등도에서 중증에 이르는 류마티스 관절염 및 활동성 건선성 관절염에 모두 사용이 가능하게 되었다. 하지만 생물학적 제제 또는 azathioprine 및 cyclosporine 등의 면역억제제들과의 병용요법은 권고되지 않았다.

허가임상시험

■ Ixekizumab(Taltz®)

■ 판상 건선

임상시험(Trial 1, 2, 3)은 18세 이상의 판상 건선 환자로서 체표면적(BSA)의 건선 침범비율이 10% 이상이고 건선면적 및 중증도 지수(PASI) 점수가 12 이상이며 sPGA(판상 두께/홍반 경화, 인설)가 3이상(중등도 또는 중증)인 동시에 광선요법 또는 전신요법의 대상이 되는 환자를 대상으로 진행되었다.

판상 건선 환자에서 12주 시점에서의 유효성 결과

연구결과, Trial 1, 2, 3에서 각 TALTZ 투여군은 PASI 75/90/100 반응기준으로 위약군 대비 모두 통계적으로 유의하게 개선되었다. 또한 sPGA(0 깨끗한 1 최소)와 sPGA(깨끗함)에서도 모두 유의하게 개선되었다(Table 2).

Table 2: Efficacy Results at Week 12 in Adults with Plaque Psoriasis in Trials 1, 2, and 3; NRI^a

	Trial 1		Trial 2		Trial 3	
	TALTZ 80 mg ^c Q2W (N=433) n (%)	Placebo (N=431) n (%)	TALTZ 80 mg ^c Q2W (N=351) n (%)	Placebo (N=168) n (%)	TALTZ 80 mg ^c Q2W (N=385) n (%)	Placebo (N=193) n (%)
sPGA of "0" (clear) or "1" (minimal) ^b	354 (82)	14 (3)	292 (83)	4 (2)	310 (81)	13 (7)
sPGA of "0" (clear)	160 (37)	0	147 (42)	1 (1)	155 (40)	0
PASI 75 ^b	386 (89)	17 (4)	315 (90)	4 (2)	336 (87)	14 (7)
PASI 90	307 (71)	2 (1)	248 (71)	1 (1)	262 (68)	6 (3)
PASI 100	153 (35)	0	142 (40)	1 (1)	145 (38)	0

^a Abbreviations: N = number of patients in the intent-to-treat population; NRI = Non-Responder Imputation.

^b Co-primary endpoints.

^c At Week 0, subjects received 160 mg of TALTZ.

■ 건선성 관절염 : 국내에는 승인되지 않았음

임상시험(PsA1, A2)은 18세 이상 성인에서 NSAID, 스테로이드제 또는 DMARD를 사용한 과거 치료에도 불구하고 활동성 건선성 관절염(3개 이상의 부종 관절 및 3개 이상의 압통 관절)이 있는 성인 환자를 대상으로 진행되었다. 이 연구에서 TALTZ 80mg를 4주마다 투여하여 위약군과 비교하였다.

1. 제12주와 제24주 시점에서의 반응률

연구결과, PsA1(이전에 anti-TNF- α 사용 경험이 없는 환자군)와 PsA2(이전에 anti-TNF α 사용 경험이 있는 환자군) 모두에서 TALTZ 투여군은 ACR 20/50/70 반응 기준으로 위약군 대비 통계학적으로 유의하게 개선되었다(Table 3).

Table 3: Responses^a at Week 12 and 24; NRI^b

	PsA1 – anti-TNF α naïve			PsA2 – anti-TNF α – experienced		
	TALTZ 80 mg ^c Q4W (N=107)	Placebo (N=106)	Difference from placebo (95% CI)	TALTZ 80 mg ^c Q4W (N=122)	Placebo (N=118)	Difference from placebo (95% CI)
ACR20 response						
Week 12 (%)	57	31	26 (13, 39)	50	22	28 (16, 40)
Week 24 (%)	58	30	28 (15, 41)	53	20	34 (22, 45)
ACR50 response						
Week 12 (%)	34	5	29 (19, 39)	31	3	28 (19, 37)
Week 24 (%)	40	15	25 (14, 37)	35	5	30 (21, 40)
ACR70 response						
Week 12 (%)	15	0	15 (8, 22)	15	2	13 (6, 20)
Week 24 (%)	23	6	18 (9, 27)	22	0	22 (15, 30)

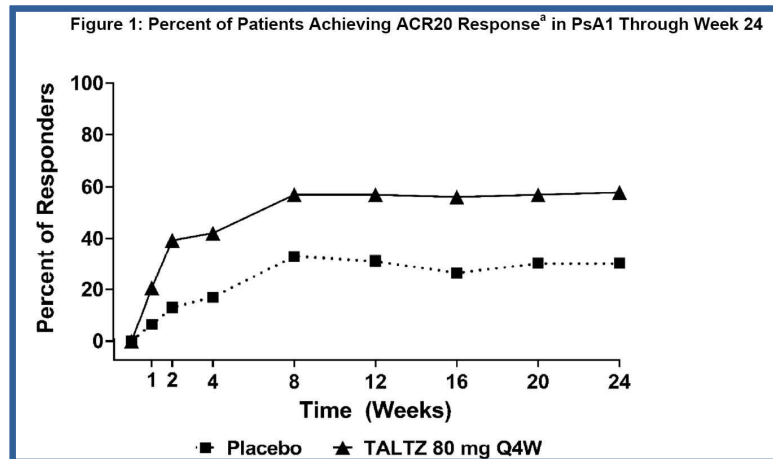
^a Patients who met escape criteria (less than 20% improvement in tender and swollen joint counts) at Week 16 or had missing data at Week 24 were considered non-responders at Week 24.

^b Abbreviations: N = number of patients in the intent-to-treat population; NRI = Non-Responder Imputation.

^c At Week 0, patients received 160 mg of TALTZ.

2. 제24주간 PsA1 환자군에서 ACR 20을 달성한 환자의 비율

연구결과, PsA1 환자군에서 TALZ 투여군은 24주간에 걸쳐 위약군 대비 ACR 20을 달성한 환자의 비율이 유의하게 차이가 있음이 확인되었다(Figure 1).



3. 제12주와 제24주 시점에서 ACR 항목에 따른 유효성 결과

연구결과, PsA1와 A2 모두에서 TALZ 투여군은 부종 관절 및 압통 관절의 수, 환자의 통증 판정, PGA, HAQ-DI(Health Assessment Questionnaire-Disability Index), CRP(C -reactive protein)이 위약군 대비 통계학적으로 유의하게 개선되었다(Table 4).

Table 4: Efficacy results in ACR Components at Week 12 and 16

	PsA1		PsA2	
	TALTZ 80 mg ^a Q4W (N=107)	Placebo (N=106)	TALTZ 80 mg ^a Q4W (N=122)	Placebo (N=118)
No. of Swollen Joints				
Baseline	11.4	10.6	13.1	10.3
Mean Change at Week 12	-6.2	-3.2	-5.8	-2.6
Mean Change at Week 16	-6.2	-3.0	-7.4	-2.6
No. of Tender Joints				
Baseline	20.5	19.2	22.0	23.0
Mean Change at Week 12	-10.3	-3.5	-9.4	-5.4
Mean Change at Week 16	-9.7	-4.0	-10.1	-3.0
Patient's Assessment of Pain				
Baseline	60.1	58.5	63.9	63.9
Mean Change at Week 12	-26.6	-9.1	-29.8	-11.9
Mean Change at Week 16	-26.1	-10.6	-30.1	-12.3
Patient Global Assessment				
Baseline	62.7	61.1	66.4	64.1
Mean Change at Week 12	-29.7	-11.1	-34.5	-10.7
Mean Change at Week 16	-30.4	-13.2	-35.3	-15.7
Physician Global Assessment				
Baseline	57.6	55.9	60.3	58.9
Mean Change at Week 12	-34.0	-16.6	-34.4	-15.9
Mean Change at Week 16	-35.5	-16.5	-32.9	-9.7
Disability Index (HAQ-DI)^b				
Baseline	1.2	1.2	1.2	1.2
Mean Change at Week 12	-0.4	-0.1	-0.4	-0.1
Mean Change at Week 16	-0.4	-0.1	-0.5	-0.1

CRP (mg/L)				
Baseline	12.8	15.1	17.0	12.1
Mean Change at Week 12	-8.8	-3.2	-11.4	-4.3
Mean Change at Week 16	-9.3	-3.2	-11.2	-5.9

^a At Week 0, subjects received 160 mg of TALTZ.
^b Disability Index of the Health Assessment Questionnaire; 0 = best, 3 = worst, measures the patient's ability to perform the following: dress/groom, arise, eat, walk, reach, grip, maintain hygiene, and maintain daily activity.

■ 아프레밀라스트(Apremilast, Otezla®); 식약처 허가사항 요약

■ 건선

임상시험(ESTEEM 1, 2)은 중증의 판상 건선 환자로서 체표면적(BSA)의 건선 침범비율이 10% 이상이고 건선면적 및 중증도 지수(PASI) 점수가 12 이상이며 sPGA가 3이상(중등도 또는 중증)인 동시에 광선요법 또는 전신요법의 대상이 되는 환자를 대상으로 진행되었다.

1. 아프레밀라스트의 제 16주의 임상적 반응

ESTEEM 1의 연구결과, 16주에 PASI 75 기준을 만족하는 환자의 비율은 아프레밀라스트 투여군(33.1%)에서 위약군(5.3%)보다 27.8% 더 높았다. ESTEEM 2의 연구결과, 16주에 PASI 75 기준을 만족하는 환자의 비율은 아프레밀라스트 투여군(28.8%)이 위약군(5.8%)보다 23.0% 더 높았다. 또한 cPGA(깨끗함 또는 거의 깨끗함)의 비율도 아프레밀라스트 투여군이 위약군 대비 두피건선의 유의하게 개선되었다.

전반적으로 PASI 50, 75, 90 반응을 달성한 환자에서 아프레밀라스트 투여군은 체표면적 변화율, 소양감 변화 VAS, DLQI(삶의 질적인 측면), SF-36 MCS(정신건강 측면) 변화 항목에서 위약군 대비 통계적으로 유의하게 개선되었다(표 5).

표5. 임상시험 ESTEEM 1과 ESTEEM 2에서 제16주의 임상적 반응(FASa, LOCFb)

	ESTEEM 1		ESTEEM 2	
	위약	이 약* 30mg 1일 2회	Placebo	이 약* 30mg 1일 2회
N	282	562	137	274
PASI ^c 75, n(%)	15 (5.3)	186 (33.1)	8 (5.8)	79 (28.8)
sPGA ^d 깨끗함 또는 거의 깨끗함 n(%)	11 (3.9)	122 (21.7)	6 (4.4)	56 (20.4)
PASI 50, n(%)	48 (17.0)	330 (58.7)	27 (19.7)	152 (55.5)
PASI 90, n(%)	1 (0.4)	55 (9.8)	2 (1.5)	24 (8.8)
체표면적 변화비율 ^e (%), mean±SD	-6.9±38.95	-47.8±38.48	-6.1±47.57	-48.4±40.78
소양감 변화 VAS ^f (mm), mean±SD	-7.3±27.08	-31.5±32.43	-12.2±30.94	-33.5±35.46
DLQI ^g 변화 mean±SD	-2.1±5.69	-6.6±6.66	-2.8±7.22	-6.7±6.95
SF-36 MCS ^h 변화 mean±SD	-1.02±9.161	2.39±9.504	0.00±10.498	2.58±10.129

* 이 약과 위약 대조 시 p<0.0001 (제외: ESTEEM 2 PASI 90 p=0.0042, Change in SF-36 MCS p=0.0078)

a FAS = Full Analysis Set b LOCF = Last Observation Carried forward c PASI = Psoriasis Area and Severity index d sPGA = Static Physician Global Assessment e BSA = Body Surface Area f VAS = Visual Analog Scale; 0 = 최고, 100 = 최악 g DLQI = Dermatology Life Quality Index; 0 = 최고, 30 = 최악

h SF-36 MCS = Medical Outcome Study Short Form 36-Item Health Survey, Mental Component Summary

2. 아프레밀라스트의 효과의 지속성

연구결과, 베이스라인 대비 PASI 변화는 ESTEEM 1(32주에 PASI-75 달성환자)와 ESTEEM 2(32주에 PASI-50 달성환자)에서 모두 32-52주까지 통계적으로 유의한 차이가 없어 아프레밀라스트의 효과가 지속적으로 유지되는 것으로 확인되었고, 베이스라인 대비 DLQI 변화에서도 ESTEEM 1와 2 모두 32-52주까지 통계적으로 유의한 차이가 없어 환자의 삶의 질도 지속적으로 유지되는 것으로 확인되었다.

또한 ScPGA(두피건선 담당의사 전반적 평가)의 깨끗함(0점) 또는 최소(1점)로 나타난 환자의 비율로 평가한 결과에서 ESTEEM 1와 2 모두 32-52주까지 통계적으로 유의한 차이가 없어 두피 건선의 청결함이 지속적으로 유지되는 것으로 확인되었다(표 6).

표 6. 제0주에 아프레밀라스트 30mg 1일 2회 군에 무작위 배정되고 제32-52주까지 아프레밀라스트 30mg 1일 2회 군에 다시 무작위 배정된 환자에서 효과의 지속성

	시점	ESTEEM 1	ESTEEM 2
		32주에 PASI-75 달성환자	32주에 PASI-50 달성환자
베이스라인 대비 PASI 변화 mean(%) ± SDa	16주	-77.7 ± 20.30	-69.7 ± 24.23
	32주	-88 ± 8.30	-76.7 ± 13.42
	52주	-80.5 ± 12.60	-74.4 ± 18.91
베이스라인 대비 DLQI 변화 mean(%) ± SDa	16주	-8.3 ± 6.26	-7.8 ± 6.41
	32주	-8.9 ± 6.68	-7.7 ± 5.92
	52주	-7.8 ± 5.75	-7.5 ± 6.27
Scalp Psoriasis PGA (ScPGA) 0 또는 1인 환자 비율 n/N (%) ^b	16주	40/48 (83.3)	21/37 (56.8)
	32주	39/48 (81.3)	27/37 (73.0)
	52주	35/48 (72.9)	20/37 (54.1)

a 평가된 주치의의 베이스라인과 비교 시점의 값에 제32주에 이 약 30mg 1일 2회 군에 다시 무작위 배정된 환자가 포함되었음.

b 환자 수는 제32주에 이 약 30mg 1일 2회 군에 다시 무작위 배정된 중등도 이상의 두피건선 환자에 기반하고 있음. 데이터가 없는 환자는 비반응자로 처리됨.

■ 건선성 관절염

임상시험(PALACE 1, 2, 3)은 저분자 또는 생물학적 DMARD를 이용한 과거 치료에도 불구하고 활동성 건선성 관절염(3개 이상의 부종관절 및 3개 이상의 압통관절)이 있는 성인 환자를 대상으로 진행되었다. 이 시험들에 참여한 환자들은 적어도 6개월 이상의 건선성 관절염 진단 기간을 보였으며, PALACE 3 시험에서는 1개의 입증된 건선 피부병변(최소 2cm 직경)이 요구되었다. 이 약은 단독(34.8%) 또는 안정 용량의 저분자 DMARD와 병용(65.2%) 투여되었다.

1. 제16주의 ACR 반응 및 ACR 반응 환자의 비율

연구결과, ACR 20/50/70 반응기준으로 PALACE 1, 2, 3 및 통합에서 아프레밀라스트 투여군이 위약군 대비 모두 통계적으로 유의하게 개선되었다(표 4).

표 4. 각 임상시험에서 제 16주의 ACR 반응 및 3개 시험의 통합데이터에서 ACR 반응 환자의 비율

	PALACE 1		PALACE 2		PALACE 3		통합	
N ^a	위약 +/- DMARDs N=168	아프레밀라 스트 30mg 1일 2회 + / - DMARDs N=168	위약 +/- DMARDs N=159	아프레밀라 스트 30mg 1일 2회 +/- DMARDs N=162	위약 +/- DMARDs N=169	아프레밀라 스트 30mg 1일 2회 +/- DMARDs N=167	위약 +/- DMARDs N=496	아프레밀라 스트 30mg 1일 2회 +/- DMARDs N=497
ACR 20 ^a								
16주	19.0%	38.1%**	18.9%	32.1%*	18.3%	40.7%**	18.8%	37.0%**
ACR 50								
16주	6.0%	16.1%*	5.0%	10.5%	8.3%	15.0%	6.5%	13.9%**
ACR 70								
16주	1.2%	4.2%	0.6%	1.2%	2.4%	3.6%	1.4%	3.0%

*p<0.01 아프레밀라스트 vs 위약

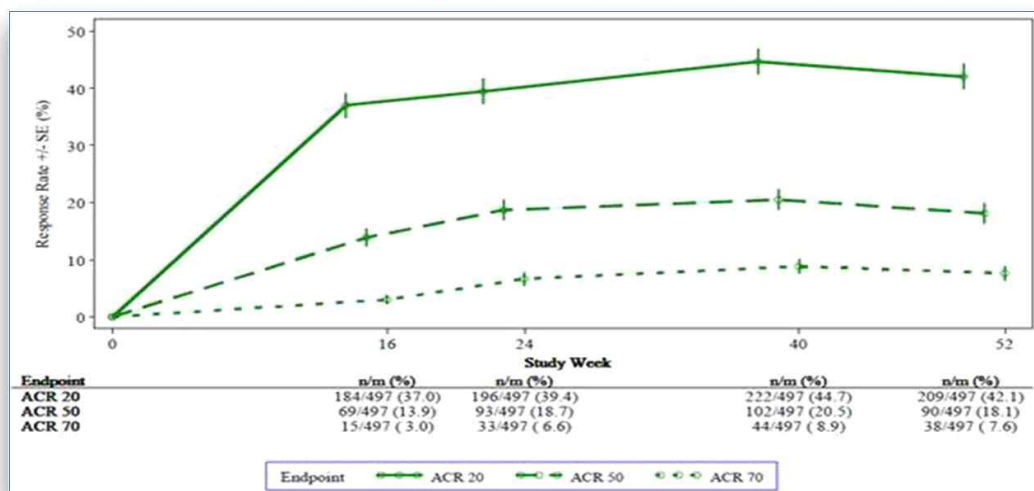
**p<0.001 아프레밀라스트 vs 위약

N^a: 무작위 배정되어 치료받은 환자 수

2. 제52주까지 반응이 지속된 ACR 20/50/70 반응자의 비율

연구결과, PALACE 1, 2 및 3에서 ACR 20/50/70 반응률은 모두 제52주까지 지속적으로 유지됨이 확인되었다(그림 1).

그림1 임상시험 PALACE 1, PALACE 2, PALACE 3의 통합분석에서 제52주까지 반응이 지속된 ACR 20/50/70 반응자의 비율(NRI*)



* NRI: 비반응자 대체법(None responder imputation). 조기탈락한 환자 또는 충분한 평가자료가 확보되지 못한 환자는 비반응자로 간주함

■ Guselkumab : 판상 건선

임상시험(VOYAGE 1, 2, NAVIGATE)은 중증의 판상 건선 환자로서 체표면적(BSA)의 건선 침범비율이 10% 이상이고 건선면적 및 중증도 지수(PASI) 점수가 12 이상이며 sPGA가 3이상(중등도 또는 중증)인 동시에 광선요법 또는 전신요법의 대상이 되는 환자를 대상으로 Guselkumab 투여군과 위약군 또는 adalimumab 투여군 대비 안전성과 유효성을 평가하였다.

VOYAGE 1에서 Guselkumab 투여군은 100mg을 0주와 4주 투여후 매 8주마다 투여하여 48주까지 진행하였고, VOYAGE 2에서 Guselkumab 투여군은 100mg을 0주와 4주 투여후 매 8주마다 투여하여 20주까지 진행하였다. VOYAGE 1에서 Adalimumab 투여군은 80mg을 0주와 1주에 투여후 40mg을 매 2주마다 투여하여 48주까지 진행하였고, VOYAGE 2에서 Adalimumab 투여군은 80mg을 0주와 1주에 투여후 40mg을 매 2주마다 투여하여 23주까지 진행하였다.

1. VOYAGE 1과 2의 임상 임상반응의 요약

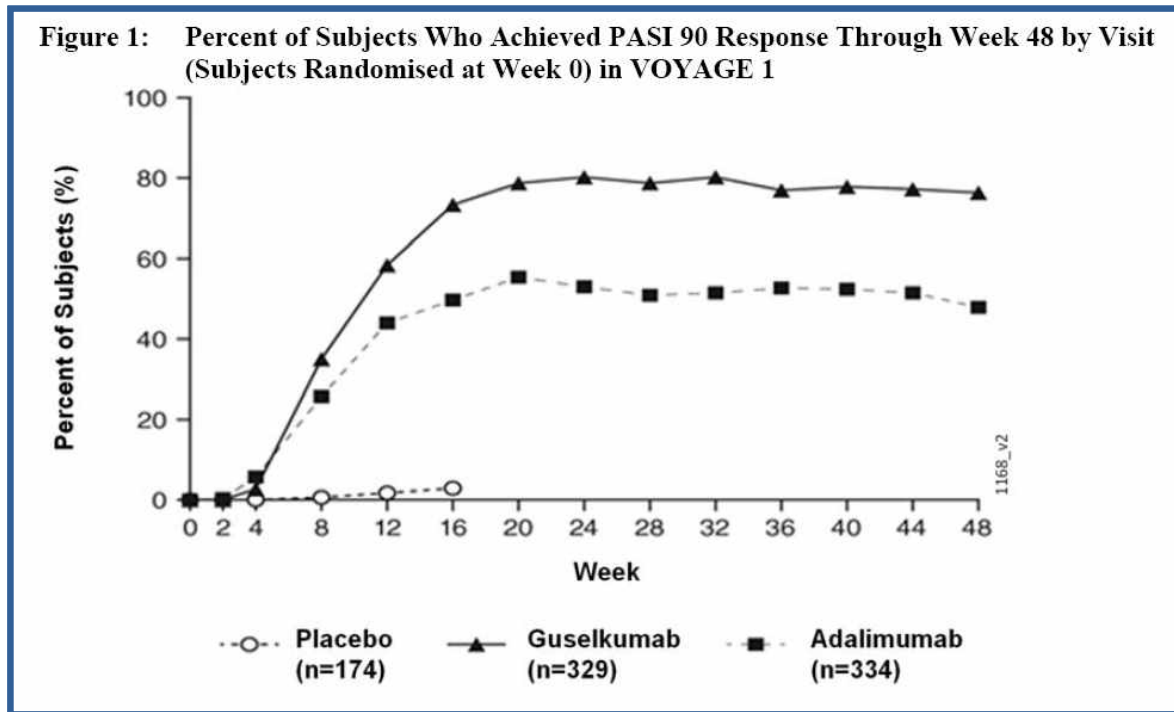
연구결과, Guselkumab 투여군은 16주 시점에서 위약군과 adalimumab 투여군과 24주 및 48주 시점에서 adalimumab 투여군 대비 현저하게 질병 활성도의 측정에서 개선효과가 나타났다(Table 2).

Table 2: Summary of Clinical Responses in VOYAGE 1 and VOYAGE 2						
	Number of patients (%)					
	Placebo (N=174)	VOYAGE 1 Guselkumab (N=329)	Adalimumab (N=334)	Placebo (N=248)	VOYAGE 2 Guselkumab (N=496)	Adalimumab (N=248)
Week 16						
PASI 75	10 (5.7)	300 (91.2) ^a	244 (73.1) ^b	20 (8.1)	428 (86.3) ^a	170 (68.5) ^b
PASI 90	5 (2.9)	241 (73.3) ^c	166 (49.7) ^b	6 (2.4)	347 (70.0) ^c	116 (46.8) ^b
PASI 100	1 (0.6)	123 (37.4) ^a	57 (17.1) ^d	2 (0.8)	169 (34.1) ^a	51 (20.6) ^d
IGA 0/1	12 (6.9)	280 (85.1) ^c	220 (65.9) ^b	21 (8.5)	417 (84.1) ^c	168 (67.7) ^b
IGA 0	2 (1.1)	157 (47.7) ^a	88 (26.3) ^d	2 (0.8)	215 (43.3) ^a	71 (28.6) ^d
Week 24						
PASI 75	-	300 (91.2)	241 (72.2) ^e	-	442 (89.1)	176 (71.0) ^e
PASI 90	-	264 (80.2)	177 (53.0) ^b	-	373 (75.2)	136 (54.8) ^b
PASI 100	-	146 (44.4)	83 (24.9) ^e	-	219 (44.2)	66 (26.6) ^e
IGA 0/1	-	277 (84.2)	206 (61.7) ^b	-	414 (83.5)	161 (64.9) ^b
IGA 0	-	173 (52.6)	98 (29.3) ^b	-	257 (51.8)	78 (31.5) ^b
Week 48						
PASI 75	-	289 (87.8)	209 (62.6) ^e	-	-	-
PASI 90	-	251 (76.3)	160 (47.9) ^b	-	-	-
PASI 100	-	156 (47.4)	78 (23.4) ^e	-	-	-
IGA 0/1	-	265 (80.5)	185 (55.4) ^b	-	-	-
IGA 0	-	166 (50.5)	86 (25.7) ^b	-	-	-

^a p < 0.001 for comparison between guselkumab and placebo.
^b p < 0.001 for comparison between guselkumab and adalimumab for major secondary endpoints.
^c p < 0.001 for the comparisons between guselkumab and placebo for the co-primary endpoints.
^d comparisons between guselkumab and adalimumab were not performed.
^e p < 0.001 for comparison between guselkumab and adalimumab.

2. VOYAGE 1에서 48주간 PASI 90을 달성한 환자의 백분율(%)

연구결과, Guselkumab 투여군과 Adalimumab 투여군 사이의 PASI 90 달성율은 8주 시점부터 차이를 보이면서 24주 부터 벌어진 현저한 차이는 48주까지 유지되었다(Figure 1).



3. VOYAGE 1와 VOYAGE 2에서 국소질환 반응

연구결과, 16주시점에서 VOYAGE 1군과 2군 모두 ss-IGAS(두피-특이성 관찰자 전반적인 판정, calp-specific Investigator Global Assessment), hf-PGA(손과/혹은 발의 의사의 전반적인 관찰 판정, Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet), f-PGA(손톱에 대한 의사의 전반적인 판정, Fingernail Physician's Global Assessment) 또는 NPSI(손톱건선 건선 중증도 지수, Nail Psoriasis Severity Index)에서 Guselkumab 투여군은 위약군 대비 현저하게 개선되었다($p < 0.001$). 또한 24주 시점에서 VOYAGE 1와 VOYAGE 모두 두피, 손과 발 건선에서 Guselkumab 투여군은 adalimumab 투여군 보다 우월하였다(Table 3).

Table 3: Summary of Regional Disease Responses in VOYAGE 1 and VOYAGE 2

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Placebo	Guselkumab	Adalimumab	Placebo	Guselkumab	Adalimumab
ss-IGA (N)^a	145	277	286	202	408	194
ss-IGA 0/1 ^b , n (%)						
Week 16	21 (14.5)	231 (83.4) ^c	201 (70.3) ^d	22 (10.9)	329 (80.6) ^c	130 (67.0) ^d
hf-PGA (N)^a	43	90	95	63	114	56
hf-PGA 0/1 ^b , n (%)						
Week 16	6 (14.0)	66 (73.3) ^c	53 (55.8) ^d	9 (14.3)	88 (77.2) ^c	40 (71.4) ^d
f-PGA (N)^a	88	174	173	123	246	124
f-PGA 0/1, n (%)						
Week 16	14 (15.9)	68 (39.1) ^c	88 (50.9) ^d	18 (14.6)	128 (52.0) ^c	74 (59.7) ^d
NAPSI (N)^a	99	194	191	140	280	140
Percent Improvement, mean (SD)						
Week 16	-0.9 (57.9)	34.4 (42.4) ^c	38.0 (53.9) ^d	1.8 (53.8)	39.6 (45.6) ^c	46.9 (48.1) ^d

^a Includes only subjects with ss-IGA, f-PGA, hf-PGA score ≥ 2 at baseline or baseline NAPSI score > 0 .

^b Includes only subjects achieving ≥ 2 -grade improvement from baseline in ss-IGA and/or hf-PGA.

^c $p < 0.001$ for comparison between guselkumab and placebo for the major secondary endpoint.

^d comparisons between guselkumab and adalimumab were not performed.

^e $p < 0.001$ for comparison between guselkumab and placebo.

4. VOYAGE 1과 VOYAGE 2에서 건강관련 삶의 질과 환자에 의해 보고된 치료효과요약

연구결과, 16주 시점에서 VOYAGE 1과 2군 모두 DLQI(Dermatology Life Quality Index)와 PSSD(Psoriasis Symptoms and Signs Diary)에서 Guselkumab 투여군은 위약군 대비 현저하게 개선되었다. DLQI는 건선의 주관적 증상(symptoms)인 소양감, 통증, 작열감, 찌르는 통증(sting)과 피부 조임(skin tightness)을 관찰하였고 PSSD는 개관적인 증상(signs)인 피부 건조, 균열(cracking), 인설(scaling), shedding 또는 flaking, 발적, 출혈을 관찰하였다(Table 4).

Table 4: Summary of Patient Reported Outcomes in VOYAGE 1 and VOYAGE 2

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Placebo	Guselkumab	Adalimumab	Placebo	Guselkumab	Adalimumab
DLQI, subjects with baseline score	170	322	328	248	495	247
Change from baseline, mean (standard deviation)						
Week 16	-0.6 (6.4)	-11.2 (7.2) ^c	-9.3 (7.8) ^b	-2.6 (6.9)	-11.3 (6.8) ^c	-9.7 (6.8) ^b
PSSD Symptom score, subjects with baseline score > 0	129	248	273	198	410	200
Symptom score = 0, n (%)						
Week 16	1 (0.8)	67 (27.0) ^a	45 (16.5) ^b	0	112 (27.3) ^a	30 (15.0) ^b
PSSD Sign score, subjects with baseline score > 0	129	248	274	198	411	201
Sign score = 0, n (%)						
Week 16	0	50 (20.2) ^a	32 (11.7) ^b	0	86 (20.9) ^a	21 (10.4) ^b

^a $p < 0.001$ for comparison between guselkumab and placebo.

^b comparisons between guselkumab and adalimumab were not performed.

^c $p < 0.001$ for comparison between guselkumab and placebo for major secondary endpoints.

■ Tildrakizumab-asnm(Ilumya®) : 판상 건선

임상시험(Trial 2, 3)은 중증의 판상 건선 환자로서 체표면적(BSA)의 건선 침범비율이 10% 이상이고 건선면적 및 중증도 지수(PASI) 점수가 12 이상이며 sPGA가 3이상(중등도 또는 중증)인 동시에 광선요법 또는 전신요법의 대상이 되는 환자를 대상으로 ILUMYA 투여군과 위약군과 adalimumab 투여군 대비 안전성과 유효성을 평가하였다. 다만 guttate, erythrodermic 혹은 pustular psoriasis 환자는 제외하였다.

두 연구시험은 모두 Ilumya 100mg을 0주, 4주에 투여하고 이후 매 12주 투여하여 64주까지 투여하였다. 두 임상시험은 시작점에서 12주시점까지 두 개의 1차 평가지표(PASI 75, PGA 0 혹은 1)로 판정하였다.

1. 12주 시점에서 임상반응

연구결과, 12주 시점에서 Ilumya 투여군은 위약군 대비 연령, 성, 이전에 생물학제제 사용 환자 모두에서 현저하게 개선되었다(Table 2).

Table 2: Efficacy Results at Week 12 in Adults with Plaque Psoriasis in Trials 2 and 3 (NRI*)

	Trial 2 (NCT01722331)		Trial 3 (NCT01729754)	
	ILUMYA 100 mg (N=309) n (%)	Placebo (N=154) n (%)	ILUMYA 100 mg (N=307) n (%)	Placebo (N=156) n (%)
PGA of 0 or 1 ^{†‡}	179 (58)	11 (7)	168 (55)	7 (4)
PASI 75 [†]	197 (64)	9 (6)	188 (61)	9 (6)
PASI 90	107 (35)	4 (3)	119 (39)	2 (1)
PASI 100	43 (14)	2 (1)	38 (12)	0 (0)

* NRI = Non-Responder Imputation

[†] Co-Primary Endpoints

[‡] PGA score of 0 ("cleared") or 1 ("minimal")

2. 반응 유지 및 지속성

Trial 2 시험군은 28주 시점에서 평가하여 반응을 보이는 시험자에 대해 다시 재무작위 배정하여 12주마다 ILUMYA 100mg 투여 36주 추가하였다.

연구결과, 28주시점에 PASI 75에 달성한 ILUMYA 투여군 229명(74%) 중 64주시점까지도 PASI 75를 유지한 ILUMYA 100mg 투여군은 84%이었으며 위약군은 22%이었다.

■ Brodalumab(Siliq®) : 건선

임상시험(Trials 1, 2, 3)은 18세 이상의 중등도에서 중증의 판상 건선 환자로서 체표면적(BSA)의 건선 침범비율이 10% 이상이고 건선면적 및 중증도 지수(PASI) 점수가 12 이상이며 sPGA가 3이상(중등도 또는 중증)인 동시에 광선요법 또는 전신요법의 대상이 되는 환자를 대상으로 진행되었다.

Trial 1은 SILIQ 210mg을 0주, 1주와 2주 투여후 매 2주마다 투여하여 12주 시점에서 위약군 대비 안전성과 유효성을 평가하였다. Trial 2와 3은 12주 시점에서 SILIQ 투여군과 Ustekinumab 투여군 대비 안전성과 유효성을 평가하였다.

Trial 1, 2 및 3에서 성인 판상 건선 환자에 대한 12주 시점에서의 유효성

연구결과, Trial 1, 2 및 3에서 모두 SILIQ 투여군은 위약군 및 Ustekinumab 투여군 보다 통계적으로 전 항목에서 유의하게 개선되었다. 또한 나이, 성, 인종, 이전에 전신 또는 광요법 사용 그리고 이전에 생물학적 제제의 사용한 예에서 SILIQ에 대한 반응에는 이들 시험군간 차이가 확인되지 않았다(Table 2).

Table 2: Efficacy Results at Week 12 in Adults with Plaque Psoriasis in Trials 1, 2, and 3 (NRI^a)

Endpoint	Trial 1		Trial 2			Trial 3		
	SILIQ 210 mg Q2W (N=222) n (%)	Placebo (N=220) n (%)	SILIQ 210 mg Q2W (N=612) n (%)	Ustekinumab (N=300) n (%)	Placebo (N=309) n (%)	SILIQ 210 mg Q2W (N=624) n (%)	Ustekinumab (N=313) n (%)	Placebo (N=315) n (%)
PASI 75 ^b response	185 (83)	6 (3)	528 (86)	210 (70)	25 (8)	531 (85)	217 (69)	19 (6)
PASI 100 response	93 (42)	1 (<1)	272 (44) ^b	65 (22)	2 (1)	229 (37) ^b	58 (19)	1 (<1)
sPGA success clear (0) or almost clear (1) ^b	168 (76)	3 (1)	481 (79)	183 (61)	12 (4)	497 (80)	179 (57)	13 (4)
sPGA of clear (0)	93 (42)	1 (<1)	274 (45)	65 (21)	2 (1)	229 (37)	58 (19)	1 (<1)

^aNRI = non-responder imputation

^bCo-primary endpoints

Examination of age, gender, race, use of prior systemic or phototherapy, and use of prior biologics did not identify differences in response to SILIQ among these subgroups.

At Week 12, compared to subjects in the placebo group, a greater proportion of subjects in SILIQ 210 mg Q2W group achieved a Psoriasis Symptom Inventory (PSI) score of 0 (not at all) or 1 (mild) on every item (itch, redness, scaling, burning, stinging, cracking, flaking, pain).

■ Tofacitinib(Xeljanz®) : 건선성 관절염

임상시험(PsA-I, II)은 Classification Criteria for Psoriatic Arthritis(CASPAR)에 따른 6개월 이상 활동성 건선성 관절염(3개 이상의 부종관절 및 3개 이상의 압통관절)과 판상 건선이 있는 18세 이상의 성인 환자를 대상으로 진행되었다.

시작시점에서 모든 대상 환자는 안정 용량의 nonbiologic DMARD(methotrexate 79%, sulfasalazine 13%, leflunomide 7%, 기타 약제 1%)를 사용하도록 요구되었다. 1차 치료지표는 ACR 20 반응과 3개월 시점에서 HAQ-DI의 변화였다.

1. Study PsA-I(이전에 TNFi 사용 경험 없이 nonbiologic DMARD에 반응이 불충분한 환자군)에서의 ACR 반응 비율

연구결과, 3개월 시점에서 ACR 20/50/70 반응기준에서 XELJANZ 5mg 또는 10mg 1일 2회 투여군 모두에서 위약군 대비 통계적으로 유의하게 개선되었다(Table 9).

Table 9: Proportion of Patients with an ACR Response in Study PsA-I* [Nonbiologic DMARD Inadequate Responders (TNFi-Naïve)]					
Treatment Group	Placebo	XELJANZ 5 mg Twice Daily		XELJANZ 10 mg [†] Twice Daily	
N [‡]	105	107		104	
	Response Rate	Response Rate	Difference (%) 95% CI from Placebo	Response Rate	Difference (%) 95% CI from Placebo
Month 3					
ACR20	33%	50%	17.1 (4.1, 30.2)	61%	27.2 (14.2, 40.3)
ACR50	10%	28%	18.5 (8.3, 28.7)	40%	30.9 (19.9, 41.8)
ACR70	5%	17%	12.1 (3.9, 20.2)	14%	9.7 (1.8, 17.6)

Subjects with missing data were treated as non-responders.
 * Subjects received one concomitant nonbiologic DMARD.
 † The recommended dose of XELJANZ is 5 mg twice daily.
 ‡ N is number of randomized and treated patients.

2. Study PsA-II(이전에 TNFi에 반응이 불충분한 환자군)에서의 ACR 반응 비율

연구결과, 3개월 시점에서 ACR 20/50/70 반응기준에서 XELJANZ 5mg 또는 10mg 1일 2회 투여군 모두에서 위약군 대비 통계적으로 유의하게 개선되었다(Table 10).

Table 10: Proportion of Patients with an ACR Response in Study PsA-II* (TNFi Inadequate Responders)

Treatment Group	Placebo	XELJANZ 5 mg Twice Daily		XELJANZ 10 mg [†] Twice Daily	
N [‡]	131	131		132	
	Response Rate	Response Rate	Difference (%) 95% CI from Placebo	Response Rate	Difference (%) 95% CI from Placebo
Month 3					
ACR20	24%	50%	26.0 (14.7, 37.2)	47%	23.3 (12.1, 34.5)
ACR50	15%	30%	15.3 (5.4, 25.2)	28%	13.5 (3.8, 23.3)
ACR70	10%	17%	6.9 (-1.3, 15.1)	14%	4.5 (-3.4, 12.4)

Subjects with missing data were treated as non-responders.

* Subjects received one concomitant nonbiologic DMARD.

[†] The recommended dose of XELJANZ is 5 mg twice daily.

[‡] N is number of randomized and treated patients.

3. 3개월 시점에서 Study PsA-I와 Study PsA-II에서의 ACR 반응

연구결과, 3개월 시점에서 ACR 20/50/70 반응기준에서 XELJANZ 5mg 또는 10mg 1일 2회 투여군 모두에서 위약군 대비 통계적으로 유의하게 개선되었다(Table 11).

Table 11: Components of ACR Response at Baseline and Month 3 in Studies PsA-I and PsA-II

Treatment Group	Nonbiologic DMARD Inadequate Responders (TNFi-Naïve)			TNFi Inadequate Responders		
	Study PsA-I [†]			Study PsA-II [†]		
	Placebo	XELJANZ 5 mg Twice Daily	XELJANZ 10 mg Twice Daily	Placebo	XELJANZ 5 mg Twice Daily	XELJANZ 10 mg Twice Daily
N at Baseline	105	107	104	131	131	132
ACR Component [‡]						
Number of tender/painful joints (0-68)						
Baseline	20.6	20.5	20.3	19.8	20.5	25.5
Month 3	14.6	12.2	9.9	15.1	11.5	14.5
Number of swollen joints (0-66)						
Baseline	11.5	12.9	11.7	10.5	12.1	12.8
Month 3	7.1	6.3	4.3	7.7	4.8	6.1
Patient assessment of arthritis pain [§]						
Baseline	53.2	55.7	54.4	54.9	56.4	59.5
Month 3	44.7	34.7	28.5	48.0	36.1	38.1
Patient global assessment of arthritis [§]						
Baseline	53.9	54.7	53.6	55.8	57.4	58.5
Month 3	44.4	35.5	29.8	49.2	36.9	38.8
HAQ-DI [¶]						
Baseline	1.11	1.16	1.08	1.25	1.26	1.37
Month 3	0.95	0.81	0.71	1.09	0.88	1.03
Physician's Global Assessment of Arthritis [§]						
Baseline	53.8	54.6	55.2	53.7	53.5	55.8
Month 3	35.4	29.5	23.6	36.4	27.0	25.6
CRP (mg/L)						
Baseline	10.4	10.5	8.1	12.1	13.8	15.0
Month 3	8.6	4.0	2.7	11.4	7.7	7.3

* Subjects received one concomitant nonbiologic DMARD.

[†] The recommended dose of XELJANZ is 5 mg twice daily.

[‡] Data shown are mean value at baseline and at Month 3.

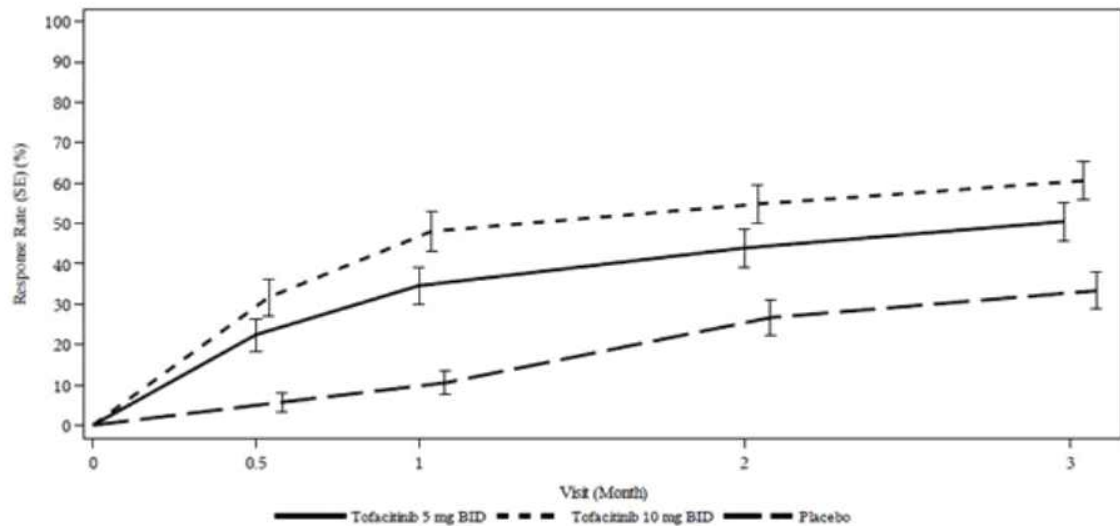
[§] Visual analog scale (VAS): 0 = best, 100 = worst.

[¶] HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire - Disability Index: 0 = best, 3 = worst; 20 questions; categories: dressing and grooming, arising, eating, walking, hygiene, reach, grip, and activities.

4. 3개월간 방문시 마다의 측정한 ACR 20 반응자의 %

연구결과, 첫 방문 2주 후 두 연구에서 XELJANZ 5mg 또는 10mg 1일 2회 투여군 모두에서 위약군 대비 통계적으로 유의하게 개선되었다(Figure 6).

Figure 6: Percentage of ACR20 Responders by Visit Through Month 3 in Study PsA-I¹



BID=twice daily; SE=standard error.

Subjects with missing data were treated as non-responders.

5. 3개월 시점에서 Study PsA-I와 Study PsA-II에서의 HAQ-DI(Health Assessment Questionnaire-Disability Index) 변화

연구결과, 두 연구에서 모두에서 XELJANZ 5mg 또는 10mg 1일 2회 투여군 모두에서 위약군 대비 통계적으로 유의하게 개선되었다(Table 12).

Table 12: Change from Baseline in HAQ-DI in Studies PsA-I and PsA-II

Treatment Group	Least Squares Mean Change from Baseline in HAQ-DI at Month 3					
	Nonbiologic DMARD Inadequate Responders* (TNFi-Naïve)			TNFi Inadequate Responders†		
	Study PsA-I‡			Study PsA-II‡		
	Placebo	XELJANZ 5 mg Twice Daily	XELJANZ 10 mg Twice Daily§	Placebo	XELJANZ 5 mg Twice Daily	XELJANZ 10 mg Twice Daily§
N¶	104	107	104	131	129	132
LSM Change from Baseline	-0.18	-0.35	-0.40	-0.14	-0.39	-0.35
Difference from Placebo (95% CI)	-	-0.17 (-0.29, -0.05)	-0.22 (-0.34, -0.10)	-	-0.25 (-0.38, -0.13)	-0.22 (-0.34, -0.09)

* Inadequate response to at least one nonbiologic DMARD due to lack of efficacy and/or intolerability.

† Inadequate response to at least one TNF inhibitor (TNFi) due to lack of efficacy and/or intolerability.

‡ Subjects received one concomitant nonbiologic DMARD.

§ The recommended dose of XELJANZ is 5 mg twice daily.

¶ N is the total number of subjects in the statistical analysis.

결론

현재까지 건선 및 건선성 관절염의 치료에서 TNF- α 억제제들이 주로 효과를 인정받았으나 30% 이상의 환자에서는 이들 약제들이 치료에 반응하지 않아 새로운 약제 또는 치료방법이 필요한 실정이 되었다. 따라서 TNF- α 억제제에 반응하지 않거나 불충분하게 반응을 보이는 환자에서 IL 억제제 등 다른 기전의 약제들이 제안으로 제기되고 있다.

현재 국내에는 IL 억제제로 IL-12/23 억제제로 ustekinumab(Stelara[®])과 IL-17A 억제제로 secukinumab(Cosentyx[®])이 있다. 이 중 IL-12/23 억제제는 건선 병인의 전기 과정을 억제하여 T 세포의 작용을 조절하며 IL-17A 억제제는 IL-12/23 억제제보다는 좀 더 말기 단계의 싸이토카인에 작용하는 것으로 알려져 있다. 최근 두 번째 IL-17A 억제제인 ixekizumab(Taltz[®])가 미 FDA와 국내에서 '건선'에 승인되었고 세 번째 IL-17A 억제제인 brodalumab(실릭 주, Siliq[®])이 2017년 2월 미 FDA에서 '건선'에 승인되었다. 이는 IL-17A 억제제들이 IL-12/23 억제제보다 좀 더 치료적으로 효과적임을 시사하고 있다.

이러한 IL-12/23 억제제와 IL-17A 억제제들 외에도 새로운 기전의 IL-23 억제제로 미 FDA에서 2017년 7월 guselkumab(트렘피아 주, Tremfya[®])와 2018년 3월 tildrakizumab(일루미야 주, Ilumya[®])이 '건선'에 승인되었다. 이와 같은 TNF- α 억제제의 새로운 대안으로 다양한 기전의 생물학적제제들이 소개되고 있어 건선 치료에 폭을 넓히고 있다. 하지만 이들 약제들은 모두 주사제라는 점에서 주사 부위의 부작용, 순응도 등에 대한 한계가 있다고 볼 수 있다.

이에 대해 최초의 PDE-4 억제 경구제인 apremilast(오테즐라 정, Otezla[®])가 미 FDA와 국내에서 '건선'과 '건선성 관절염'에 승인되었다. 이 약제는 생물학적제제와는 달리 세포 내 작용을 통해 전염증 및 항염증성 매개체의 네트워크를 조절하는 작용을 한다. 이 약제는 경구제로 환자의 복약 순응도를 높힐 수 있다는 장점이 있다. 또한 최초의 JAK 억제 경구제 tofacitinib(젤잔즈 정, Xeljanz[®], Xeljanz XR[®])가 미 FDA에서 2017년 12월 '건선성 관절염'에 승인되었다. 이 약제는 두 가지 제형이 있으며 '류마티스 관절염' 및 '건선성 관절염'에 모두 사용이 가능하다.

앞으로 다양한 IL 억제제들이 소개되고 있고, 이들 약제들은 건선성 관절염에도 추가 승인 될 것으로 예상할 수 있다. 또한 PDE-4 억제제, JAK 억제제 등 경구약제들도 계속 소개될 것으로 예상하므로 건선 및 건선성 관절염 환자의 치료 옵션이 많아 질것으로 판단된다. 이러한 치료제의 풍요 속에서 이들 약제간의 임상적 치료 효과 및 부작용 프로파일에 대한 차이에 대한 임상연구가 절실히 필요할 것으로 사료된다.

참고자료

식약처 허가사항

미 FDA 허가사항

유럽 EMA 허가사항

J Korean Med Assoc 2015 October; 58(10): 917-922

Kor. J. Aesthet. Cosmetol., Vol. 13 No. 6, 713-720, December 2015

Hanyang Med Rev 2013;33:17-26

Allergy Asthma Respir Dis 1(1):20-28, March 2013

Journal of the Korean Society for Psoriasis Vol. 10, No. 1, 11-14, 2013

Hanyang Medical Reviews Vol. 32, No. 2, 2012

Journal of the Korean Society for Psoriasis Vol. 4, No. 1, 1-5, 2007

Journal of the Korean Society for Psoriasis Vol. 4, No. 1, 11-15, 2007

Journal of the Korean Society for Psoriasis Vol. 4, No. 1, 6 - 10, 2007

기타 인터넷 자료