사용상의주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

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

2) 임상적으로 중요한 활성 감염이 있는 환자

2. 이상사례

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

1) 판상 건선

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

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

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

- 매우 흔하게 (≥1/10)

- 흔하게 (≥1/100에서 <1/10)

- 흔하지 않게 (≥1/1,000에서 <1/100)

- 드물게 (≥1/10,000에서 <1/1,000)

- 매우 드물게 (<1/10,000)

표 1. 건선 임상시험[1)] 중 발생한 약물이상반응

약물이상반응	세쿠키누맙		위약 (N=694) n (%)	빈도 범주[2)]
	300 mg (N=690) n (%)	150 mg (N=692) n (%)		
감염				
상기도감염	117(17.0)	129 (18.6)	72 (10.4)	매우 흔하게
구강 헤르페스	9 (1.3)	1 (0.1)	2 (0.3)	흔하게
구강 칸디다증	4 (0.6)	1 (0.1)	1 (0.1)	흔하지 않게
무좀	5 (0.7)	5 (0.7)	0 (0)	흔하지 않게
혈액 및 림프계 질환				
호중구감소증	2 (0.3)	1 (0.1)	0 (0)	흔하지 않게
눈 질환				

결막염	5 (0.7)	2 (0.3)	1 (0.1)	흔하지 않게
호흡기, 흉부 및 종격 질환				
콧물	8 (1.2)	2 (0.3)	1 (0.1)	흔하게
위장관 질환				
설사	28 (4.1)	18 (2.6)	10 (1.4)	흔하게
피부 및 피하조직 질환				
두드러기	4 (0.6)	8 (1.2)	1 (0.1)	흔하게
피부염 (습진 포함)[3]	12 (1.7)	8 (1.2)	3 (0.4)	흔하게

[1] 12주 치료 기간 동안 이 약 300 mg, 150 mg 또는 위약에 노출된 판상 건선 환자 대상의 위약 대조 임상시험들 (제3상)
* 비 건선 임상시험에서 1건의 아나필락시스 반응이 관찰되었음.

[2] 약물이상반응의 빈도는 모든 세쿠키누맙 그룹에서 관찰된 최고 백분율에 근거한다.

[3] 이 증상은 습진성 발진과 관련 있음.

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

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

- 자발보고 및 문헌에 따른 약물이상반응 (빈도 미상)

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

• 감염 및 기생충 감염 : 점막 및 피부 칸디다증

• 피부 및 피하조직 장애 : 혈관부종, 습진성 발진 (아토피 피부염 유사 발진, 발한 이상 습진, 홍색 피부증 포함), 과민성 혈관염, 괴저화농 피부증

• 위장관질환 : 염증성 장질환 (크론병 및 궤양성 대장염 포함)

- 선택된 약물이상반응에 대한 설명

성인 환자

● 감염

판상 건선 대상 임상시험의 위약 대조 기간에 (최대 12주 동안 이 약을 투여 받은 총 1,382명의 환자와 위약을 투여 받은 694명의 환자) 감염은 위약을 투여 받은 환자의 18.9%와 비교하여 이 약을 투여 받은 환자의 28.7%에서 보고되었다. 이들 대부분은 경증 또는 중등증이었다. 심각한 감염은 이 약을 투여 받은 환자의 0.14%와 위약을 투여 받은 환자의 0.3%에서 발생했다.

전체 치료 기간에 걸쳐 (대다수의 환자에서 최대 52주 동안 이 약을 투여 받은 총 3,430명의 환자) 감염은 이 약을 투여 받은 환자의 47.5%에서 보고되었다 (추적조사에서 환자-년 당 0.9). 심각한 감염은 이 약을 투여 받은 환자의 1.2%에서 보고되었다 (추적조사에서 환자-년 당 0.015).

건선성 관절염과 축성 척추관절염(강직성 척추염 및 비방사선학적 축성 척추관절염)의 임상시험에서 관찰된 감염의 발생 비율은 건선 임상에서 관찰된 비율과 유사하였다.

병변의 특성으로 인해, 화농성 한선염 환자는 감염에 더 취약하다. 화농성 한선염에 대한 임상시험 중 위약대조 기간(최대16주 동안 721명의 세쿠키누맙 투여군 및 363명의 위약 투여군)에서 감염은 건선 연구에서 관찰된 수치(세쿠키누맙 투여군 30.7% 및 위약 투여군 31.7%)보다 수치적으로 더 높았다. 대부분의 경우 심각하지 않거나 경증 또는 중등도였으며 치료중지나 중단이 필요하지 않았다.

● 호중구감소증

위약보다 이 약을 투여한 환자에서 호중구감소증이 더 빈번하게 관찰되었으나 대부분의 경우 경증이고 일시적이었으며 회복되었다. 0.5~1.0 x 10^9/L 미만 (CTCAE 3등급)의 호중구 감소증이 이 약을 투여한 3,430명 중 18건 (0.5%)에서 보고되었으며 18건 중 15건에서는 용량 의존성과 시간 관련성이 없었다. 좀 더 중증의 호중구감소증은 보고되지 않았다. 표준 치료에 일반적인 반응을 보이며 이 약의 투여 중단을 필요로 하지 않은 심각하지 않은 감염이 3건이었다.

● 과민반응

임상시험 중 이 약을 투여받은 환자에서 두드러기와 드문 아나필락시스 반응 그리고 혈관 부종이 관찰되었다. 시판 후 조사에서도 혈관 부종 사례가 보고되었다.

● 면역원성

건선, 건선성 관절염 및 축성 척추관절염(강직성 척추염 및 비방사선학적 축성 척추관절염), 화농성 한선염의 임상시험에서, 세쿠키누맙에 대한 항체는 52주의 치료에서 이 약을 투여 받은 환자의 약 1%미만에서 발생하였다. 약물 투여 후 발생한 항-약물 항체의 약 절반은 중화 항체였으나 이는 임상적 유효성의 소실 또는 비정상적인 약동학과는 관련이 없었다.

2) 건선성 관절염

2,754명의 (이 약 1,871명과 위약 883명) 환자를 대상으로 한 5 개의 위약 대조 건선성 관절염 시험에서 총 4,478명의 환자-년 노출로 약이 연구되었다. 이 약으로 치료한 건선성 관절염 환자들에서 관찰된 안전성 프로파일은 건선에서의 안전성 프로파일과 일관되었다.

3) 축성 척추관절염(강직성 척추염 및 비방사선학적 축성 척추관절염)

이 약은 816명의 (이 약 544명과 위약 272명) 강직성 척추염 환자를 대상으로 한 3개의 위약 대조 시험에서 연구되었다. 이 약으로 치료한 환자에 대한 노출 기간 중앙값은 AS 1 임상시험에서 469일, AS 2 임상시험에서 460일, AS 3 임상시험에서 1,142일이였다. 이 약은 555명의 비방사선학적 축성 척추관절염 환자를 대상으로 위약 대조 시험에서 연구되었고 (이 약 369명과 위약 186명), 이는 총 588명의 환자-년(patient-year) 노출에 해당한다 (이 약 치료 환자의 노출기간 중앙값: 395일). 이 약으로 치료한 축성 척추관절염(강직성 척추염 및 비방사선학적 축성 척추관절염) 환자들에서 관찰된 안전성 프로파일은 건선에서의 안전성 프로파일과 일관되었다.

4) 화농성 한선염

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

5) 재심사에 따른 국내 시판 후 조사결과

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

표 2. 시판 후 조사에서 수집된 약물이상반응

	중대한 약물이상반응	

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

6) 국내 시판 후 이상사례 분석평가 결과

국내 시판 후 이상사례(재심사 이상사례 포함) 보고자료(1989-2021.12.31.)를 토대로 실마리정보 분석·평가 결과 추가적으로 확인된 이상사례는 다음과 같다.

다만, 이로써 곧 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- 전신 장애 및 투여 부위 병태 - 주사 부위 타박상

3. 일반적 주의

1) 감염

이 약은 감염 위험성을 증가시킬 가능성이 있다. 임상시험에서 이 약을 투여 받은 환자에서 감염이 관찰되었다. 이들 대부분은 경증이나 중등증의 감염이었다. 만성 감염이나 재발성 감염 과거력이 있는 환자를 대상으로 이 약의 사용을 고려할 때에는 주의를 기울여야 한다.

환자들이 감염을 시사하는 징후 또는 증상이 발생하면 진찰을 받도록 하여야 한다. 환자에게 중대한 감염이 발생하는 경우 해당 환자를 면밀하게 모니터링해야 하고 감염이 치료될 때까지 이 약을 투여해서는 안 된다.

2) 결핵환자의 치료 전 평가

이 약을 투여 받은 환자에게 잠복 결핵의 재발 혹은 활동성 결핵이 발생할 수 있다. 이 약은 활동성 결핵 환자에게 투여해서는 안 된다. 이 약의 투여를 시작하기 전 환자들은 결핵 감염 여부를 우선적으로 검사 받아야 하고, 잠복 결핵 혹은 활동성 결핵의 과거력을 가진 환자 중 적절한 치료 경과를 확정할 수 없는 환자는 항결핵의 치료가 고려되어야 한다. 치료 도중 혹은 치료 후에 환자들에게 나타날 수 있는 활동성 결핵의 징후 또는 증상을 면밀하게 모니터링 해야 한다.

3) B형 간염 재활성화

이 약은 B형 간염 바이러스를 재활성화 시킬 가능성이 있다. 이 약은 활성 B형 간염 환자에게 투여해서는 안 된다. 현행의 면역억제제 관련 임상 지침에 따라, 이 약의 투여를 시작하기 전에 환자의 B형 간염 바이러스 감

염 검사를 고려해야 한다. B형 간염 바이러스 혈청 검사 결과가 양성인 환자는 이 약을 투여 받는 중에 B형 간염 바이러스 재활성화의 임상 및 실험실적 징후를 모니터링해야 한다. 이 약을 복용하는 동안 B형 간염 바이러스가 재활성화 된다면 치료 중단을 고려해야 하며 환자는 현행의 임상 지침에 따라 치료되어야 한다.

4) 염증성 장질환 (IBD)

임상시험에서 염증성 장질환의 악화가 (일부 사례는 중대함) 이 약과 위약 투여군 모두에서 관찰되었기 때문에 염증성 장질환 (예, 크론병 및 궤양성 대장염)이 있는 환자에게 이 약을 처방할 때에는 주의해야 한다. 시판 후 조사에서 새로 발현되는 염증성 장질환이 보고되었다. 이 약을 투여 받는 염증성 장질환 환자들은 면밀하게 추적관찰 되어야 한다.

5) 과민반응

임상시험 중 이 약을 투여 받은 환자에게서 아나필락시스 반응 및 혈관 부종이 드물게 관찰되었다. 시판 후 조사에서도 혈관 부종 사례가 보고되었다. 아나필락시스 또는 그 밖의 심각한 알레르기 반응이 발생하는 경우 이 약의 투여를 즉시 중단하고 적절한 치료를 시작해야 한다.

6) 습진성 발진

시판 후 보고에 따르면 이 약을 투여받은 환자에서 피부염과 유사한 발진, 발한 이상 습진 및 홍피증(탈락 피부염)을 포함한 중증 습진성 발진 사례가 보고되었으며, 일부 사례는 입원 치료로 이어졌다. 습진성 발진의 발현 시기는 처음 이 약 투여 후 며칠에서 몇 달까지 다양했다. 습진성 발진을 해결하기 위해 이 약의 사용을 중단해야 할 수도 있다. 일부 환자는 이 약의 투여를 지속하면서 습진성 발진을 성공적으로 치료받았다.

7) 라텍스에 민감한 환자

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

8) 백신 접종

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

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

9) 병용한 면역억제제의 영향

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

4. 상호작용

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

5. 임부, 수유부 및 가임 여성에 대한 투여

1) 임부에 대한 투여

임신한 여성에서 이 약의 사용에 대한 적절한 자료는 존재하지 않는다. 동물시험에서는 임신, 배자/태자 발생, 분만, 또는 출생 후 발달에 대해 직접 또는 간접적인 유해 영향을 보여 주지 않는다. 동물에서의 생식발생독성시험이 항상 인간 반응을 예측하는 것은 아니기 때문에 예방적인 차원에서 임부에서는 이 약의 사용을 피하는 것이 낫다.

- 동물 연구

사이노몰거스 원숭이에 대한 태아 발달 연구에서, 세쿠키누맙을 기관형성기와 후기 임신기에 투여했을 때 모체독성, 태아독성 또는 최기형성을 보이지 않았다.

마우스에 대한 출생 전/후 발달 연구에서 항뮤린 IL-17A 항체의 바람직하지 않은 영향은 관찰되지 않았다. 이 연구에서 사용된 높은 용량은 IL-17A 억제 및 활동 측면에서 최대 유효 용량을 초과하였다.

2) 수유부에 대한 투여

이 약이 모유로 이행되는지 여부는 알려져 있지 않다. 면역글로불린은 모유로 분비되고 이 약이 모유 섭취 후 전신적으로 흡수되는지 여부는 알려져 있지 않다. 영아에 대한 이 약의 이상사례의 잠재적인 가능성이 있기 때문에 이 약을 투여하는 도중이나 이 약 투여 20주 후까지는 수유를 중단할지 또는 이 약의 투여를 중단할지 여부를 수유의 유익성과 모체에 대한 이 약 투여에 대한 유익성을 고려하여 결정해야 한다.

3) 가임 여성에 대한 투여

가임 여성은 이 약을 투여하는 동안과 투여 후 20주 이상 효과적인 피임 방법을 사용해야 한다.

4) 생식능력

이 약의 인간의 생식능력에 미치는 영향은 평가된 바 없다. 동물 시험은 생식능력 측면에서 직접 또는 간접적인 유해 영향을 보여 주지 않았다.

6. 신장애 환자 및 간장애 환자에 대한 투여

이 약은 신장애 환자 및 간장애 환자를 대상으로 특별히 연구된 바 없다.

7. 소아에 대한 투여

소아 판상 건선에 대하여 6세 미만의 소아 환자에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

소아 특발성 관절염 범주의 소아 건선성 관절염 및 부착부염 관련 관절염에 대하여 6세 미만의 소아 환자에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

이 외의 적응증에서 18세 미만의 소아 환자에서 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 노인에 대한 투여

65세 이상 노인에서의 용량조절은 필요하지 않다.

9. 과량투여 시의 처치

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

10. 적용상의 주의

1) 이 약은 피하주사로 투여한다.

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

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

11. 저장상의 주의사항

1) 이 약은 2 ~ 8℃에서 냉장보관한다.

2) 이 약은 냉동보관하지 않는다.

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

4) 이 약은 빛으로부터 보호하기 위해 외부 포장 그대로 보관한다.

5) 어린이의 손에 닿지 않는 곳에 보관한다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보

이 약은 염증성 사이토카인인 interleukin-17A (IL-17A)에 선택적으로 결합하여 중화시키는 인간 IgG1 항체이다. 이 약은 IL-17A를 표적으로 작용하여 IL-17 수용체와의 상호 작용을 억제하는데, 이 수용체는 각질 형성 세포 및 활막 세포를 포함하는 다양한 세포 표면에 발현된다. 결과적으로 이 약은 염증성 사이토카인, 케모카인 및 조직 손상 유발 물질의 발현을 억제하고 IL-17에 의한 자가면역 반응 및 염증성 질환을 감소시킨다. 임상적으로 적절한 양의 이 약이 피부에 도달하고 국소 염증 지표들을 감소시킨다. 이 약 투여의 직접적인 결과로서, 판상 건선 상처 부위에 나타나는 홍반, 피부 경화 및 표피 탈락을 감소시킨다. IL-17A는 자연적으로 만들어지는 사이토카인으로서 정상적인 염증 및 면역 반응과 관련되어 있다. IL-17A는 판상 건선, 건선성 관절염 및 축성 척추관절염(강직성 척추염 및 비방사선학적 축성 척추관절염), 화농성 한선염 에서 주요 역할을 한다. 판상 건선, 건선 관절염, 축성 척추관절염 환자의 혈액 및 판상 건선 환자의 발병 부위인 피부에서 IL-17A 분비 림프구와 선천성 면역 세포 수 및 IL-17A 수치가 증가하였다. IL-17A는 정상 피부에서보다 판상 건선 환자의 환부에서 매우 높게 발현된다. 또한, 건선성 관절염 환자의 관절 활막액 속에서 IL-17을 분비하는 세포가 더 많이 관찰된다. 건선 환자 및 건강한 대조군과 비교하여 화농성 한선염 병변에서 IL-17A는 상당히 높게 발현되며, 영향을 받은 환자에서 유의하게 증가된 IL-17A 혈청 농도가 관찰되었다. 축성 척추관절염 환자의 경추후관절의 연골 하 골수에서 IL-17 분비 세포의 수가 현저하게 더 높았다. IL-17A의 억제가 강직성 척추염의 치료에 효과가 있는 것으로 확인되어, 축성 척추관절염에서 이 사이토카인의 중요한 역할을 확립하였다 [3)임상시험 정보 참조].

또한, IL-17A는 조직 염증, 호중구 침습, 골 및 조직 손상, 그리고 혈관 신생 및 섬유화와 같은 조직 재구성을 유발한다.

2) 약동학적 정보

● 흡수

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

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

● 분포

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

● 배설

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

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

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

● 용량 선형성

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

● 고령 환자

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

● 소아 환자

- 판상 건선

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

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

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

● 신장 및 간 손상이 있는 환자

간 손상 및 신장 손상이 있는 환자에 대한 약동학적 자료는 없다.

3) 임상시험 정보

(1) 판상 건선

(1-1) 성인 환자

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

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

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

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

건선 임상시험 4 (JUNCTURE)에서는 펜과 위약을 이용하여 182 명의 환자들을 평가하였는데, 이 임상시험에서는 12 주 간의 투약 후 펜을 이용한 이 약의 자가 투약의 안전성, 내약성 및 사용 적합성을 평가하고자 하였다. 이 약에 무작위 배정된 환자들은 150 mg 또는 300 mg을 0, 1, 2, 3 및 4 주에 투여 받고 그 이후 월 1회 동일 용량을 투여 받았다. 위약에 무작위 배정된 환자들도 0, 1, 2, 3 및 4주에 투여 받고 그 이후 월 1회 동일 용량을 투여 받았다.

위약 및 기존 치료제 대비 임상시험의 일차 유효성 평가 변수는 12 주 후 위약 대비 PASI 75 반응 및 IGA mod 2011 '완치' 또는 '거의 완치' 반응에 도달한 환자의 비율이었다.

추가적인 건선 임상시험 (CLEAR)에서는 676 명의 환자들을 평가하였다. 이 약 300 mg은 16 주 후 PASI 90 반응률 (일차 유효성 평가 변수), 치료 4 주 후 PASI 75 반응에 도달하는 시간 및 52 주 후 PASI 90 장기간 반응률에 대해서 우스테키누맙 대비 우월성을 보임으로써 일차 및 주요 이차 유효성 평가 변수를 충족하였다. 유효성 평가 변수인 PASI 75/90/100 및 IGA mod 2011 반응 0 또는 1 ('완치' 또는 '거의 완치')에 있어서 우스테키누맙 대비 이 약의 월등한 우월성이 초기에 관찰되었고 이후 52 주 간 지속되었다. 이러한 임상시험에서 300 mg 용량 투여는 150 mg 피하주사를 2회 투여한 것이었다.

● 판상 건선의 특정 위치/형태

추가 위약 대조 임상시험 2 건에서 조갑 건선 (TRANSFIGURE, 198 명) 및 손발바닥 판상 건선 (GESTURE, 205 명)에서 증상 개선이 나타났다. TRANSFIGURE 임상시험에서 손발톱이 관련된 중등도에서 중증의 판상 건선 환자에 대해 손톱 건선 중증도 지수 (NAPSI%)의 베이스라인 대비 개선으로 평가하였을 때, 16 주 후 이 약은 위약 보다 우월하였다 (300 mg 46.1%, 150 mg 38.4% 및 위약 11.7%). GESTURE 임상시험에서 중등도에서 중증의 손발바닥 건선 환자에 대해서 ppIGA 0 또는 1 반응률 ('완치' 또는 '거의 완치')의 개선으로 평가하였을 때, 16 주 후 위약 대비 이 약이 우월하였다 (300 mg 33.3%, 150 mg 22.1% 및 위약 1.5%). 이러한 임상시험에서 300 mg 용량 투여는 150 mg 피하주사를 2회 투여한 것이었다.

위약 대조 SCALP 임상시험에서는 Psoriasis Scalp Severity Index (PSSI) 지수 ≥12, IGA mod 2011 두피 지수 3 이상, 두피의 30% 이상이 질환의 영향을 받은 환자로 정의되는 중등도에서 중증의 두피 건선이 있는 환자 102 명을 평가하였다. 이 임상시험에서 62%의 환자들이 최소 50% 이상의 두피 면적에 병변이 있었다. 베이스라인으로부터 12주까지 각각의 PSSI 90 반응률 (52.9% vs 2.0%) 및 IGA mod 2011 두피 반응 0 또는 1 (56.9% vs 5.9%)을 개선 정도를 평가하였을 때 이 약 300 mg이 위약 대비 우월하였다. 두 가지 유효성 평가 지표에 대해서 이 약 300 mg이 위약 대비 3 주 후에 훨씬 더 큰 효능을 보이는 것으로 관찰되었다. 24 주까지 치료를 지속한 이 약 환자들의 경우 두 가지 유효성 평가 지표의 개선 효과가 유지되었다 (PSSI 90 반응 58.8% 및 IGA mod 2011 두피 반응 0 또는 1 62.7%). 이러한 임상시험에서 300 mg 용량 투여는 150 mg 피하주사를 2회 투여한 것이었다.

● 삶의 질 / 환자 성과 보고

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

Scalpdex로 평가한 HRQoL (Health Related Quality of Life Index)에서 12 주 후 위약에 비해서 베이스라인 대비 통계적으로 유의한 개선이 나타났다. 이러한 개선은 4 주 후부터 관찰되기 시작하였고24 주까지 유지되었다.

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

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

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

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

(1-2) 소아 환자

● 중증 판상 건선

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

환자들은 다음 4가지 투여 중 하나를 받도록 무작위 배정되었다.

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

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

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

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

또한, 제12주 및 제52주에 PASI 75, IGA 0 또는 1, PASI 90 반응률은 세쿠키누맙 저용량 및 고용량군 모두에서 에타너셉트를 투여받은 환자의 반응률보다 더 높았다.

제12주 이후, 저용량 및 고용량 세쿠키누맙의 유효성은 유사했지만, 고용량의 유효성은 ≥50kg 환자에서 더 높았다. 저용량과 고용량의 안전성 프로파일은 유사했다.

제12주 및 제52주 시 유효성 결과는 표 3에 제시되어 있다.

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

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

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

* 비반응자 대치를 사용하여 결측값을 처리했다.
** n은 반응자 수, m = 평가 가능한 환자 수
*** 제12주에 연장 방문 허용범위

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

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

● 중등도에서 중증의 판상 건선

공개, 2개군, 평행군, 다기관 제3상 시험에는 전신 요법의 후보였던 중등도에서 중증의 판상 건선(PASI 점수 ≥12, IGA mod 2011 점수 ≥3점, 체표면적의 ≥10% 침범으로 정의됨)이 있는 만 6세 이상 18세 미만의 소아 환자 84명이 등록되었다.

환자들은 제0, 1, 2, 3, 4주에 세쿠키누맙을 투여받도록 무작위 배정된 후, 다음과 같이 4주마다 동일한 용량을 투여받았다.

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

공동 일차 평가변수는 베이스라인부터 제12주까지 PASI 점수의 최소 75% 감소(PASI 75) 및 최소 2점 개선을 보여 IGA mod 2011 '완치' 또는 '거의 완치'(0 또는 1)를 달성한 환자의 비율이었다. 이차 및 추가 평가변수에는 제12주에 PASI 90 반응, 투여 종료 시까지 시간의 경과에 따른 PASI 75, 90, 100, IGA mod 2011 '완치' 또는 '거의 완치'(0 또는 1), CDLQI 반응이 포함되었다.

세쿠키누맙 저용량과 고용량의 유효성은 유사했으며, 공동 일차 평가변수에서 과거 위약에 비해 통계적이고 임상적으로 의미 있는 개선을 보였다. 두 세쿠키누맙 용량 모두에 유리한 오즈비 추정치는 과거 위약 대비 PASI 75 및 IGA mod 2011 0 또는 1 반응 모두에 대해 임상적으로 유의하고 통계적으로 유의했다. 양성 투여 효과의 추정 사후 확률은 100%였다.

모든 환자는 첫 투여 후 최소 24주 동안 유효성에 대한 추적관찰을 받았다. 유효성(PASI 75 반응 및 IGA mod 2011 '완치' 또는 '거의 완치'[0 또는 1]로 정의됨)은 빠르게는 제2주에 관찰되었으며, PASI 75 반응 및 IGA mod 2011 '완치' 또는 '거의 완치'(0 또는 1)를 달성한 환자의 비율은 24주 기간 전체에서 증가했다. PASI 90 및 PASI 100의 개선은 또한 제12주에 관찰되었으며 24주 기간 전체에서 증가했다.

제12주 이후, 저용량 및 고용량 세쿠키누맙의 유효성은 유사했다. 저용량과 고용량의 안전성 프로파일은 유사했다.

제12주 및 제24주의 유효성 결과는 표 4에 제시되어 있다.

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

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

* 비반응자 대치를 사용하여 결측값을 처리했다.

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

(2) 건선성 관절염

이 약의 유효성 및 안전성은 비스테로이드성항염증제(NSAIDs), 코르티코스테로이드 또는 항류마티스제(DMARD) 치료에도 불구하고 (≥3 압통 관절 및 ≥3 동통 관절이 있는) 활성 건선성 관절염이 있는 1,999명의 환자들에 대한 3 개의 무작위, 이중 눈가림, 위약 대조 임상 3 상 시험을 통해서 평가하였다. 베이스라인에서 골부착부위 염증 및 손발가락 염증을 보이는 PsA 환자 비율은 각각 61% 및 42% 이상이었다.

이 약 75 mg, 150 mg 및/또는 300 mg의 유효성 및 안전성을 정맥투여 또는 피하투여 용법에 대해서 위약과 비교하여 평가하였다. 건선성 관절염 1 임상시험 (PsA1 임상시험), 건선성 관절염 2 임상시험 (PsA2 임상시험) 및 건선성 관절염 3 임상시험 (PsA3 임상시험)에서, 각각 29%, 35% 및 30%의 환자들이 이전에 항-TNF-알파 치료제를 사용하였지만 약효 부족이나 내약성 부족으로 항-TNF-알파 치료제 사용을 중단하였다 (항-TNF-알파-IR 환자).

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

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

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

● 임상 반응

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

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

	PsA2			PsA3		
	위약	150 mg[1]	300 mg[1]	위약	150 mg[1]	300 mg[1]
무작위 배정 환자 수	98	100	100	332	220	222
ACR 20 반응 비율 (%)						
16 주	18 (18.4%)	60 (60.0%**)	57 (57.0%**)	91◇ (27.4%)	122◇ (55.5%**)	139◇ (62.6%**)
24 주	15◇	51◇	54◇	78	117	141

	(15.3%)	(51.0%**)	(54.0%**)	(23.5%)	(53.2%**)	(63.5%**)
ACR 50 반응 비율 n (%)						
16 주	6 (6.1%)	37 (37.0%**)	35 (35.0%**)	27 (8.1%)	79 (35.9%**)	88 (39.6%**)
24 주	7 (7.1%)	35 (35.0%**)	35 (35.0%**)	29 (8.7%)	86 (39.1%**)	97 (43.7%**)
ACR 70 반응 비율 n (%)						
16 주	2 (2.0%)	17 (17.0%*)	15 (15.0%*)	14 (4.2%)	40 (18.2%**)	45 (20.3%**)
24 주	1 (1.0%)	21 (21.0%*)	20 (20.0%*)	13 (3.9%)	53 (24.1%**)	57 (25.7%**)
베이스라인에서 건선 환부가 BSA 3% 이상인 환자 수	43 (43.9%)	58 (58.0%)	41 (41.0%)	162 (48.8%)	125 (56.8%)	110 (49.5%)
PASI 75 반응 비율 n (%)						
16 주	3 (7. 0%)	33 (56.9%**)	27 (65.9%**)	20 (12.3%)	75 (60.0%**)	77 (70.0%**)
24 주	7 (16.3%)	28 (48.3%**)	26 (63.4%**)	29 (17.9%)	80 (64.0%**)	78 (70.9%**)

위약 대비; * p<0.01, ** p<0.001
모든 p-values는 미-조정 값임.
누락 된 이항 (binary) 평가 변수의 경우 미-반응자로 대체함
NA: 자료 없음; ACR: American College of Rheumatology; PASI: 건선 중증도 지수; BSA: 체표면적

◇일차 유효성 평가변수

[1]이 약 150 mg 또는 300 mg을 0, 1, 2, 3, 및 4주에 피하투여 후 같은 용량을 매 달 투여

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

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

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

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

● 방사선 영상 반응

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

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

무작위 배정 시점에서부터 24주까지 질환이 진행되지 않은 환자의 비율 (베이스라인 대비 mTSS 변화가 0.5이하인 경우로 정의됨)은 이 약 150 mg, 300 mg 투여군 및 위약 투여군에서 각각 79.8%, 88.0% 및 73.6%이었다. 구조적 손상 억제 효과는 MTX 병용 투여 또는 TNF 상태와 관계없이 관찰되었다.

구조적 손상 역시 PsA1 임상시험에서 평가되었다. 베이스라인, 환자가 이 약 또는 위약을 투여 중이던 이중 눈가림 기간인 24주 및 모든 환자가 공개된 라벨의 이 약을 투여 받고 있었던 52 주에 환자의 손, 손목, 및 발의 방사선 영상을 수집하였다.

베이스라인 대비 24주까지 mTSS 변화를 측정하였을 때, 이 약 150 mg 치료는 위약 치료보다 말초 관절 손상의 진행 비율을 유의하게 억제했다 (표 6 참조). 이 약의 투여로 인한 구조적 손상의 억제는 104 주까지 유지되었다.

표 6. PsA3 및 PsA1 임상시험에서 mTSS 점수의 변화

	PsA3			PsA1	
	위약 n=296	150 mg[1] n=213	300 mg[1] n=217	위약 n=179	150 mg[2] n=185
총점 베이스라인 (SD) 24주 차 평균 변화	15.0 (38.2) 0.5	13.6 (25.9) 0.17*	12.9 (23.7) 0.08*	28.4 (63.5) 0.57	22.3 (48.0) 0.13*
* $p<0.05$ 명목 기반, 그러나 미-조정 p-value 임 [1]이 약 150 mg 또는 300 mg를 0, 1, 2, 3, 및 4주에 피하투여 후 같은 용량을 매 달 투여 [2]10 mg/kg 용량으로 0, 2, 4주에 피하투여 후, 75 mg 또는 150 mg을 투여					

● 신체 기능 및 건강 관련 삶의 질

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

(3) 축성 척추관절염

(3-1) 강직성 척추염

이 약의 안전성과 유효성 평가는 비스테로이드성항염증제(NSAIDs), 코르티코스테로이드 또는 항류마티스제(DMARD) 요법에도 불구하고 Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)가 4 이상인 활동성 강직성 척추염 (AS) 환자를 대상으로 한 세 건의 무작위, 이중 눈가림, 위약 대조 3 상 임상시험에 참여한 816명의 환자에서 이루어졌다. AS1 및 AS2 임상시험에 참여한 환자들은 AS 진단 기간이 평균 2.7 ~ 5.8년이었다.

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

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

International Society (ASAS20) 수치로 20% 개선 수준이었다.

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

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

● 임상 반응

AS2 임상시험에서 이 약 150 mg 치료 시 16 주에 확인된 ASAS20, ASAS40, high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), ASAS 5/6 및 BASDAI 점수가 위약에 비해 더 향상되었다 (표 7 참조).

표 7. AS2 임상시험에서 16주차 임상 반응

결과 변수 (위약 대비 p-value)	위약 (n = 74)	150 mg (n = 72)
ASAS20 반응, %	28.4	61.1*
ASAS40 반응, %	10.8	36.1*
*p< 0.001 대비 위약 사전 정의된 계층 구조에 따라 모든 p 값이 테스트의 다양성을 위해 조정되었음. 누락된 이항 (binary) 평가 변수의 경우 미-반응자로 대체함. ASAS: 강직성 척추염 국제 협회 평가 기준		

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

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

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

● 신체 기능 및 건강 관련 삶의 질

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

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

(3-2) 비방사선학적 축성 척추관절염

이 약의 안전성과 유효성은 무작위, 이중 눈가림, 위약 대조 3 상 임상시험에 참여한 555명의 ASAS 분류 기준을 충족하고, 천장관절 변화에 대한 방사선학적 증거가 없는 강직성 척추염에 대한 변경된 뉴욕 기준을 충족한, 비방사선학적 활성 축성 척추관절염 환자에서 평가되었다. 참여한 환자는 활성 질환을 가지고 있고, BASDAI

지표가 4 이상이고, 현재 또는 이전에 NSAID 약물 치료를 받았음에도 총 등통증에 대한 VAS(Visual Analogue Scale, 1-100mm을 나타내는 등급)가 40이상이고, CRP 증가를 보이고, 또는 MRI로 천장관절염이 확인되었다. nr-axSpA 1 임상시험(PREVENT)에서, 9.7%의 환자가 이전에 항-TNF-알파 치료제로 치료 받은 후 유효성 부족 또는 내약성 부족으로 치료를 중단한 경우(항-TNF-알파-IR 환자)였다.Nr-axSpA 1 임상시험에서 평가된 555명의 환자 중 각각 9.9%, 14.8%의 환자가 MTX 또는 설파살라진과 병용투여했다. 이중 눈가림 기간 동안, 환자들은 위약 또는 이 약을 52주간 투여받았다. 이 약 투여군에 배정된 환자들은 1회 150 mg을 0, 1, 2, 3, 4주에 피하투여하고 이후 매달 투여했거나, 또는150 mg를 1개월에 한번 피하투여했다.

● 임상 반응

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

표 8. Nr-axSpA1 임상시험의 16주차에서의 임상 반응

결과(위약 대비 p-값)	위약	이 약 150 mg [1]
무작위 배정된, 이전에 TNF로 치료받지 않은 환자의 수	171	164
ASAS 40 반응, %	29.2%	41.5%*
총 무작위배정된 환자의 수	186	185
ASAS 20 반응, %	45.7	56.8%*
*p< 0.05 대비 위약 사전 정의된 계층 구조에 따라 모든 p-값이 테스트의 다양성을 위해 조정되었음. 누락된 이항 (binary) 평가 변수의 경우 미-반응자로 대체함. 1: 0, 1, 2, 3, 4주에 이 약 150 mg 피하투여하고 이후 매달 동일용량 투여 ASAS: 강직성 척추염 국제 협회 평가 기준		

Nr-axSpA 1 임상시험에서 이 약 150 mg의 작용은 이전에 항-TNF-알파로 치료받은 적 없는 환자에서 ASAS40기준으로 빠르게는 3주째에 일어났다 (위약 대비 우수). 이 약으로 치료받은 환자에서 위약과 비교되는 반응은 52주까지 지속되었다.

ASAS40 반응도 16주차에 항-TNF-알파-IR 환자에서 향상되었다 (이 약 150 mg 28.6% 대비 위약 13.3%). 16주차의 증상과 증후에 대한 반응의 magnitude (위약 대비 치료차이)는 이전에 항-TNF-알파로 치료받은 적 없는 환자와 항-TNF-알파-IR 환자에서 비슷했다.

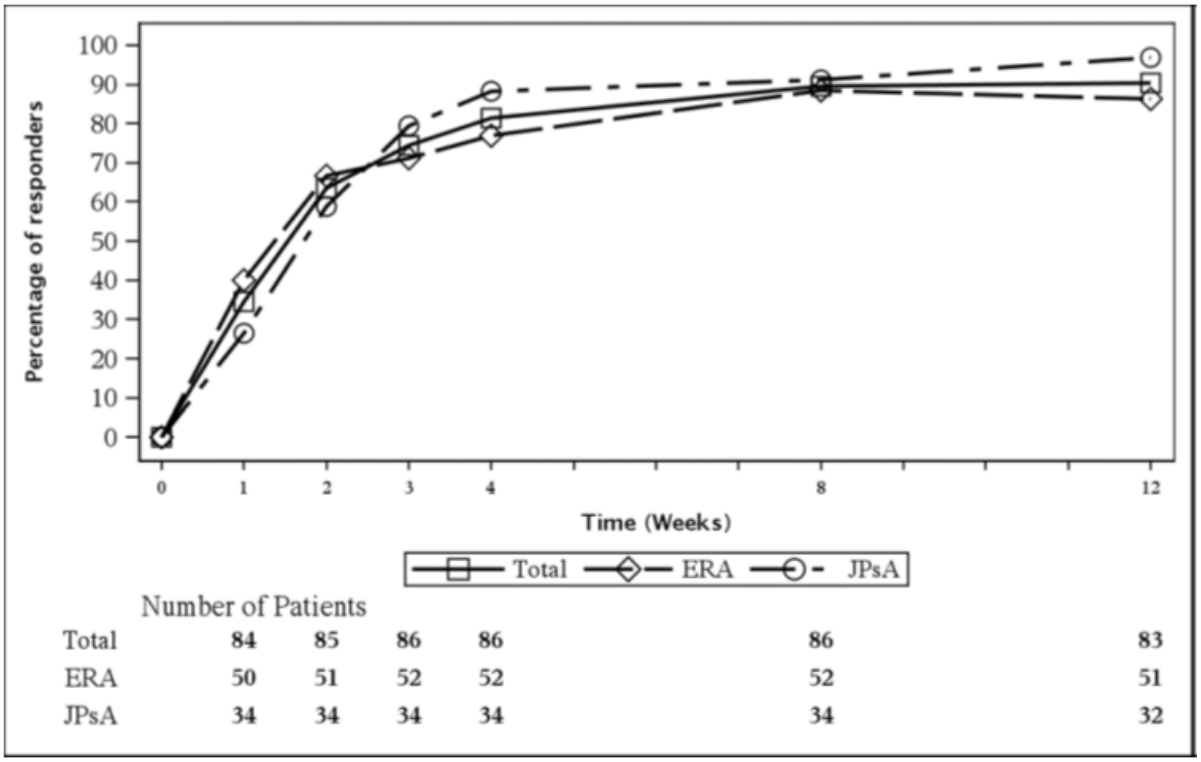
이 약 150 mg 으로 치료받은 환자들은 16주차에 위약으로 치료받은 환자들에 비해 BASFI로 평가한 신체기능에서 통계적으로 유의한 개선을 보였다 (16주차에 1.75 대비 -1.01, p<0.01). 이 약으로 치료받은 환자들은 16주차에 위약으로 치료받은 환자들에 비해 ASQoL로 측정한 건강 관련 삶의 질 (LS 평균 변화 : 16주차 : -3.45 대비 -1.84, p<0.001) 및 Physical Component Summary (SF-36 PCS) (LS 평균 변화 : 16주차 : 5.71 대비 2.93, p<0.001)에서 통계적으로 유의한 개선을 보였다. 이러한 개선은 52주까지 지속되었다.

(4) 소아 특발성 관절염 : 부착부염 관련 관절염(ERA) 및 소아 건선성 관절염 (JPsA)

이 약의 유효성과 안전성은 수정된 국제 류마티스 협회 연맹 (ILAR, International League of Associations for Rheumatology)의 JIA 분류 기준에 따라서 진단된 활동성 부착부염 관련 관절염 및 소아 건선성 관절염을 가진 2세 이상 18세 미만 환자 86명에 대한, 3 파트, 이중 눈가림, 위약대조, 사건 중심, 무작위 배정 3상 임상시험에서 평가되었다. 이 임상시험은 공개라벨 부분(파트1), 이후 무작위 철회 (파트 2), 이후 공개 라벨 투여 (파트3)로 이루어져 있다. 연구 시작 시점의 JIA환자의 하위 유형은 ERA 60.5%, JPsA 39.5% 이었다. 임상연구에서 67.6%의 JPsA 환자 및 63.5%의 ERA 환자가 MTX와 병용 투여하였다. 환자의 몸무게가 50 kg 미만인 경우 75 mg의 용량을 투여하였고, 50 kg 이상의 경우 150 mg의 용량을 투여하였다. 파트2의 일차 평가변수는 flare까지의 시간이다. 질병 flare는 6개의 JIA ACR 반응 기준 중 최소 3개 기준에서 30% 이상 악화되고, 1개 이하 기준 및 최소 2개의 활성 관절에서 30% 이상 개선을 보이는 것으로 정의된다.

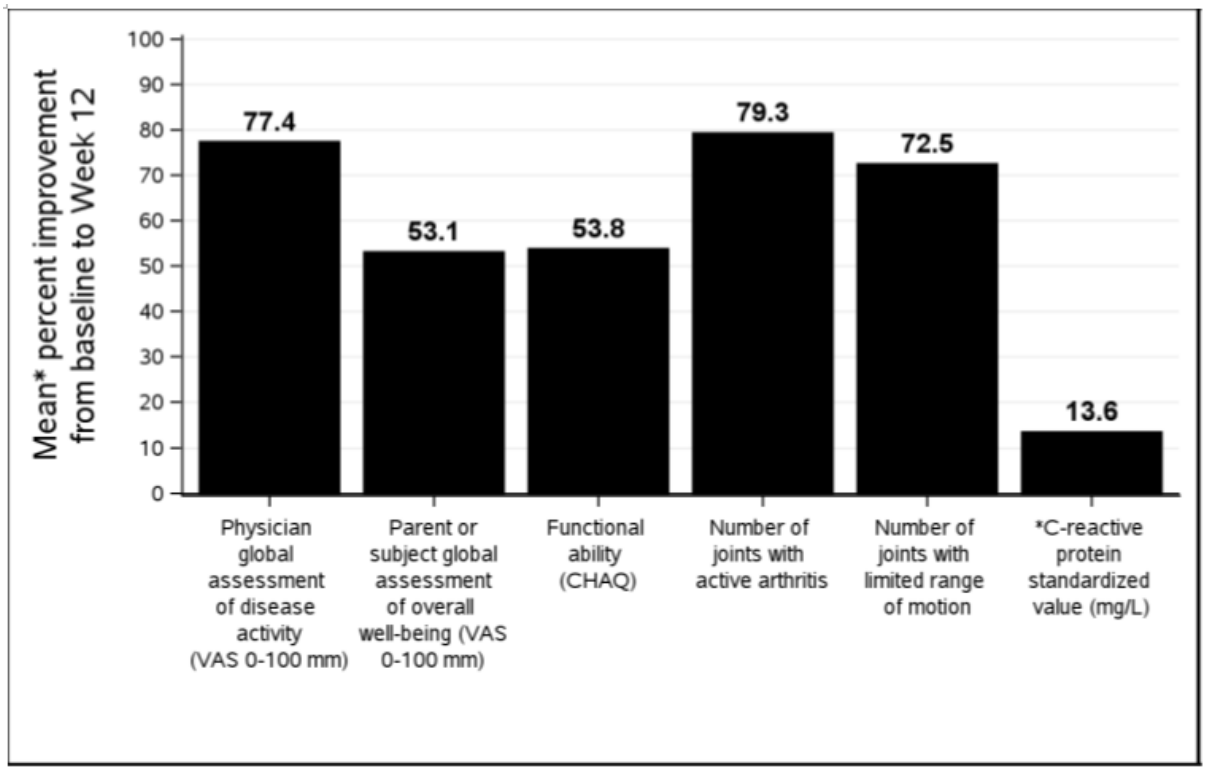
공개 라벨 파트1에서, 모든 환자들은 12주차까지 이 약을 투여받았다. 12주차에 반응자로 분류된 환자들은 파트2 이중 눈가림 단계에 들어갔고, 이 약 투여군 또는 위약군에 1:1로 무작위 배정되었다. 파트 1의 종료 시점에 86명의 환자 중 75명(90.4%)이 JIA ACR 30반응을 보여 파트 2로 들어갔다. 각 JIA 하위 유형 (JPsA 및 ERA)에서 유사한 반응이 나타났다. 12주차에 86.7%, 69.9%, 및 39.8%의 환자들이 JIA ACR 50, 70, 90 반응자였다. 또한 12주차에, 소아 환자의 36.1%가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

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



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

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

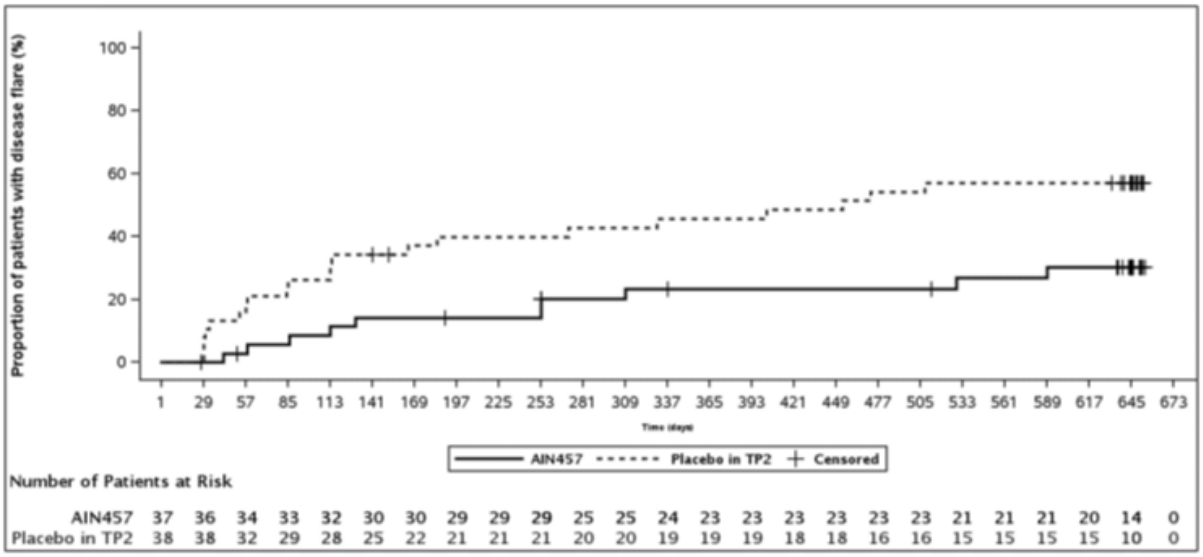


*c-활성단백질은 아웃라이어로 인하여 베이스라인으로부터 개선의 중앙값을 나타내었다.

임상시험에서 위약과 대비하여 이 약으로 치료받은 환자에서 질병 flare까지의 시간이 통계적으로 유의하게 연장됨을 입증함으로써 일차 평가변수를 충족하였다. Flare 위험은 위약 환자에 비해 이 약 환자에서 72% 감소하였다(Flare 사례의 위험 비율=0.28, 95% CI: 0.13 to 0.63, p<0.001). 파트 2에서는 위약 군에서 총 21명의

환자들이(JPsA 11명, ERA 10명)이 flare 사례를 경험한 반면 이 약 투여군에서는 총 10명의 환자들이(JPsA 4명, ERA 6명) flare사례를 경험하였다. JIA ACR 핵심 요소 중 각 구성요소는 이 약을 계속 투여한 환자에서 안정적으로 유지되거나 개선되었다.

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



(5) 화농성 한선염

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

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

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

두 연구(HS 임상시험 1 및 HS 임상시험 2)의 일차 평가변수는 16주차에 베이스라인 대비 농양 수 그리고/또는 배액 루의 수가 증가 없이 농양 및 염증성 결절 수의 최소 50% 감소로 정의된 화농성 한선염 임상 반응(HiSCR50)을 달성한 환자의 비율이었다. HS 임상시험 1 및 HS 임상시험 2의 통합 데이터에서 초기 베이스라인 점수가 3점 이상인 연구 참여 환자에 대해 수치평가척도(NRS, Numerical Rating Scale)를 사용하여 화농 한선염 관련 피부 통증의 감소를 2차 평가변수로 평가했다.

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

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

	HS 임상시험 1			HS연구 2		
	위약	300 mg Q4W	300 mg Q2W	위약	300 mg Q4W	300 mg Q2W
무작위 배정된 환자수	180	180	181	183	180	180

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

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

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

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

HiSCR50 반응은 생물학적 제제의 비노출 환자와 생물학적 제제 노출 환자 모두에서 16주차에 개선되었다(통합 데이터; 생물학적 제제 비노출: 300 mg Q2W 및 300 mg Q4W 각각 45.6% 및 45.4%, 위약 34.2%; 생물학적 제제 노출 : 300 mg Q2W 및 300 mg Q4W 각각 37.0% 및 38.8%, 위약 27.3%).

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

4) 비임상 정보

이 약 또는 마우스 항-마우스 IL-17A 항체를 이용한 조직 교차반응 시험, 안전성 약리 시험, 반복투여 및 생식독성 시험에서 인체에 특별한 위험이 없음을 보였다.

이 약은 사이노몰거스 원숭이 및 인간 IL-17A에 결합하므로 안전성은 사이노몰거스 원숭이에서 시험되었다. 사이노몰거스 원숭이에 최대 13 주간의 피하투여 및 최대 26주간의 정맥투여 후에도 이 약의 바람직하지 못한 효과는 관찰되지 않았다 (약동학, 약력학, 면역원성 및 면역 독성 평가 포함). 13 주간 매주 150 mg/kg 피하투여한 원숭이의 평균 혈청 농도는 가장 높은 임상 용량이 투여된 건선 환자의 예상 평균 혈청 농도보다 48 배 더 높았다.

26 주 정맥투여 독성 시험에서의 사이노몰거스 원숭이의 평균 혈청 농도를 고려할 때, 노출 배수는 훨씬 더 높다. 이 약의 항체는 101 마리 중 1마리에서만 검출되었다. 이 약이 정상 인체 조직에 적용되었을 때 비특이적인 조직 교차 반응은 나타나지 않았다. 이 약의 발암성을 평가하기 위한 동물시험은 수행되지 않았다. 마우스의 수태능 및 초기배 발생시험, 배태자발생 독성시험, 출생 전후 발생 및 모체기능시험에서 마우스 항-마우스 IL-17A 항체의 바람직하지 못한 효과는 관찰되지 않았다. 이 시험에 이용된 고농도 투여량은 IL-17A 억제 및 활성의 최대 유효 투여량을 초과한다.