

스카이리치® 프리필드시린지주 (리산키주맵, 유전자재조합)
SKYRIZI® Pre-filled Syringe Injection (Risankizumab)

피하주사용 전문의약품

[성상]

무색 내지 옅은 노란색의, 투명하거나 약간 불투명한 액이 주사침이 부착된 무색투명한 유리 프리필드시린지에 든 주사제

[원료약품 및 분량]

1 프리필드시린지(0.83mL) 중
리산키주맵(별규).....75.0mg

[효능효과]

1. 판상 건선

광선요법 또는 전신치료요법(생물학적 요법 포함)을 필요로 하는 중등도에서 중증의 성인 판상 건선의 치료

2. 건선성 관절염

이전에 DMARDs(disease-modifying anti-rheumatic drug)에 대한 반응이 적절하지 않거나 내약성이 없는 성인의 활동성 건선성 관절염의 치료

3. 손발바닥 농포증

보편적인 치료에 반응이 불충분하거나, 또는 내약성이 없는 중등도에서 중증의 성인(18 세 이상) 손발바닥 농포증의 치료

[용법용량]

1. 판상 건선

이 약은 1 회 150mg (75mg 을 2 회 주사)을 0 주, 4 주, 그 이후에는 12 주마다 한 번씩 피하투여한다.

2. 건선성 관절염

이 약은 1 회 150mg (75mg 을 2 회 주사)을 0 주, 4 주, 그 이후에는 12 주마다 한 번씩 피하투여한다.

이 약은 단독투여 또는 비생물학적 DMARDs 와 병용투여할 수 있다.

3. 손발바닥 농포증

이 약은 1 회 150mg (75mg 을 2 회 주사)를 0 주, 4 주, 그 이후에는 12 주마다 한 번씩 피하투여한다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고

1) 감염

이 약은 감염의 위험을 증가시킬 수도 있다.

만성 감염이 있거나 재발성 감염 병력이 있는 환자들에서는 이 약을 처방하기 전 위험성과 유익성을 고려해야 한다. 환자들에게 임상적으로 중요한 감염의 증상이나 징후가 발생하면 의학적 조언을 구하도록 환자들을 교육해야 한다. 환자에서 이러한 감염이 발생하거나 환자가 감염에 대한 표준 치료에 반응하지 않는 경우, 이 환자를 면밀하게 모니터하고 감염이 해결될 때까지 이 약을 투여해서는 안 된다.

결핵

3 상 건선 임상시험들에서, 시험 기간 동안 이 약과 적절한 결핵 예방 요법으로 병용 치료받은 잠복 결핵 시험대상자 72 명 중 이 약 투여 후 평균 61 주의 추적 기간 동안 활동성 결핵이 발생한 시험대상자는 없었다. 잠복 결핵 환자에서는 이 약을 시작하기 전에 항결핵 치료를 고려한다. 활동성 결핵 환자에게 이 약을 투여해서는 안 된다.

2) 예방 접종

이 약으로 치료를 시작하기 전에, 현행 접종 지침에 따라 모든 적절한 예방 접종이 완료되었는지를 고려해야 한다. 이 약은 생백신과 함께 사용해서는 안 된다. 생백신이나 불활성화 백신에 대한 반응에 관하여 이용 가능한 자료는 없다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약의 주성분 또는 이 약의 첨가제에 중증 과민성이 있는 환자

3. 약물이상반응

1) 임상 시험 경험

(1) 판상 건선

총 2234 명의 시험대상자가 판상 건선에 대한 임상 개발 시험들에서 이 약으로 치료를 받았으며, 이는 2167 시험대상자-년 노출을 나타낸다. 이러한 시험대상자들 중, 건선 시험대상자 1208 명이 이 약에 적어도 1 년 동안 노출되었다.

위약- 및 활성약-대조 임상시험들에서 얻은 자료를 통합하여 최대 16 주 동안 이 약의 안전성을 평가했다. 총 1306 명의 시험대상자가 이 약 150 mg 군에서 평가되었다. 중대한 이상 사례는 이 약 투여군의 경우 2.4%에서 발생한 것에 비해(100 시험대상자-년 당 9.9 건) 위약군의 경우 4.0% (100 시험대상자-년 당 17.4 건), 우스테키누맙군의 경우 5.0%(100 시험대상자-년 당 18.4 건), 아달리무맙군의 경우 3.0%(100 시험대상자-년 당 14.7 건)에서 발생했다.

임상 시험들에서 이 약에 대하여 보고된 이상 사례들(표 1)은 MedDRA 기관 장기 분류에 따라 나열되어 있으며, 다음 빈도에 근거하여 제시되어 있다: 매우 흔하게($\geq 1/10$); 흔하게 ($\geq 1/100 \sim < 1/10$); 때때로($\geq 1/1,000 \sim < 1/100$); 드물게 ($\geq 1/10,000 \sim < 1/1,000$); 매우 드물게 ($< 1/10,000$).

표 1. 임상시험에서 보고된 약물 이상 반응 목록

| 기관장기 분류 | 빈도 | 이상 사례 |
|--|--------|--|
| 감염 및 기생충 감염 | 매우 흔하게 | 상기도 감염 ^a |
| | 흔하게 | 백선 감염 ^b |
| | 때때로 | 모낭염 |
| 신경계 이상 | 흔하게 | 두통 ^c |
| 피부 및 피하 조직 장애 | 흔하게 | 습진 발진 |
| | 때때로 | 두드러기 |
| 전신 이상 및 투여 부위 상태 | 흔하게 | 피로 ^d 주사 부위 반응 ^e |
| ^a 호흡기 감염(바이러스성, 세균성 또는 상세 불명), 부비동염(급성 포함), 비염, 비인두염, 인두염 (바이러스성), 편도선염 포함 ^b 발 백선, 살 백선, 체부 백선, 어루러기, 손 백선, 손발톱진균증 포함 ^c 두통, 긴장성 두통, 부비동 두통 포함 ^d 피로, 무력증 포함 ^e 주사 부위 멍, 홍반, 혈종, 출혈, 자극, 통증, 가려움증, 반응, 부종 포함 | | |

특정 이상 사례

감염

첫 16 주 동안, 감염은 이 약 투여군의 22.1%에서 발생한 것에 비해(100 시험대상자-년 당 90.8 건) 위약군의 14.7% (100 시험대상자-년 당 56.5 건), 우스테키누맙 군의 20.9%(100 시험대상자-년 당 87.0 건), 아달리무맙 군의 24.3%(100 시험대상자-년 당 104.2 건)에서 발생했다. 대부분의 사례가 중대하지 않았고 중증도가 경증 ~ 중등증이었으며 이 약 중단을 유발하지 않았다.

이 약에 대한 장기 노출을 포함하는 전체 건선 프로그램에 걸친 감염의 발생률(100 시험대상자-년 당 75.5 건)은 치료 첫 16 주 동안 관찰된 발생률과 비슷했다.

장기 안전성

52 주차까지, 이상 사례의 빈도는 치료 첫 16 주 동안 관찰된 안전성 프로파일과 비슷했다. 52 주차까지, 중대한 이상 사례에 대한 100 시험대상자-년 당 노출-보정 발생률은 이 약으로 치료받은 시험대상자의 경우 9.4 였고, 우스테키누맙으로 치료받은 시험대상자의 경우 10.9 였다.

판상 건선 3 상 임상 시험 중 일부를 완료한 환자는 라벨 공개 연장 시험인 LIMMITLESS 에 등록할 기회를 가졌다. LIMMITLESS 시험에서 총 2170 명의 시험대상자가 이 약으로 치료받았고, 이는 9953 시험대상자-년 노출을 나타낸다. 이 약에 처음 노출된 시점부터, 건선 시험대상자 2139 명이 최소 1 년 동안 이 약에 노출되었고, 시험대상자 892 명이 5 년 이상 이 약에 노출되었다.

이 약에 5 년 이상 노출된 시험대상자들에 대하여, 치료 첫 16 주 동안과 비교했을 때 새로운 이상 사례는 확인되지 않았다.

(2) 건선성 관절염

전반적으로, 이 약을 투여한 건선성 관절염 환자에서 관찰된 안전성 프로파일은 판상 건선 환자에서 관찰된 안전성 프로파일과 일치하였다. 최대 52 주 동안 노출된 이 약의 안전성 프로파일은 최대 24 주 동안 관찰된 프로파일과 일치하였다.

(3) 손발바닥 농포증

전반적으로, 이 약을 투여한 손발바닥 농포증 환자에서 관찰된 안전성 프로파일은 판상 건선 환자에서 관찰된 안전성 프로파일과 일치하였다. 최대 76 주 동안 노출된 이 약의 안전성 프로파일은 첫 16 주 동안 관찰된 프로파일과 일치하였다.

2) 면역원성

모든 치료용 단백질과 마찬가지로, 이 약 투여 시 면역원성이 발생할 잠재성이 있다. 항체 형성 검출은 시험법의 민감성과 특이성에 매우 의존적이다. 또한, 분석에서 관찰된 항체(중화 항체 포함) 양성 발생률은 여러 가지 인자에 의해 영향을 받을 수 있으며, 이러한 인자들에는 분석 방법, 검체 취급, 검체 채취 시점, 병용 약물 및 기저 질환이 포함된다. 이러한 이유 때문에, 이 약에 대한 항체의 발생률을 다른 제품에 대한 항체 발생률과 비교하는 것은 오해의 소지가 있을 수 있다.

(1) 판상 건선

건선 임상시험들에서 최대 52 주 동안 이 약을 권장 임상 용량으로 투여받은 시험대상자의 경우, 치료 중 발생한 항-약제 항체 및 중화 항체는 평가된 시험대상자 중 각각 24% (263/1079) 및 14% (150/1079)에서 검출되었다. 이 약에 장기 투여(연장 시험에서 최대 204 주) 노출된 시험대상자에서 관찰된 면역원성 프로파일은 치료 첫 52 주와 비교하여 일관되었다.

(2) 건선성 관절염

건선성 관절염 임상 시험에서 최대 28 주 동안 이 약을 권장 임상 용량으로 투여한 시험대상자의 경우, 치료 중 발생한 항-약제 항체 및 중화 항체는 평가된 시험대상자 중 각각 12.1% (79/652) 및 0% (0/652)에서 검출되었다.

(3) 손발바닥 농포증

손발바닥 농포증 임상 시험에서 최대 68 주 동안 이 약을 권장 임상 용량으로 투여한 시험대상자의 경우, 치료 중 발생한 항-약제 항체 및 중화 항체는 평가된 시험대상자 중 각각 11.7% (7/60) 및 10% (6/60)에서 검출되었다.

모든 적응증에서, 중화 항체를 포함한 이 약에 대한 항체는 임상 반응이나 안전성 변화와 관련이 없었다.

4. 일반적 주의

1) 과민성

중증 과민반응이 발생하면 이 약의 사용을 즉시 중단하고 적절한 치료를 시작해야 한다.

5. 상호작용

이 약은 간 효소에 의한 대사나 신장 배설을 거치는 것으로 예상되지 않는다. 이 약과 약물 대사 효소 억제제/유도제 간의 약물 상호작용은 예상되지 않는다.

판상 건선 시험대상자에서의 약물-약물 상호작용 시험 및 판상 건선 및 건선성 관절염의 집단 약동학 분석의 결과에 근거할 때, 이 약은 약물-약물 상호작용을 유발하지도, 약물-약물 상호작용에 의해 영향을 받지 않을 것이다.

이 약을 사이토크롬 P450 기질과 병용 투여하는 경우 용량 조절은 필요하지 않다.

이 약으로 치료하는 동안 생백신을 투여해서는 안된다. (1. 경고, 2) 예방접종 항 참조)

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

임부

임신 여성에서의 이 약 사용에 관하여 이용 가능한 자료는 제한적이며, 약물-관련 위험에 관한 정보를 제공하기에 충분하지 않다. 이 약은 이익이 위험을 명백히 상회하는 경우에만 임부에게 투여할 수 있다.

1) 동물 및/또는 사람에서의 자료

시노물구스 원숭이에서 출생 전/후 발달 독성 강화(enhanced) 시험이 수행되었다. 임신한 시노물구스 원숭이에게 임신 20 일째부터 분만 시까지 이 약 5 및 50 mg/kg 을 매주 피하 투여하고, 시노물구스 원숭이(모체 및 영아)를 분만 후 6 개월(180 일) 동안 추적 조사했다. 이러한 용량들은 인체에 대한 최대 권장 용량(maximum recommended human dose; MRHD)에서의 임상 노출보다 최대 약 70 배 더 높은 노출을 유발했다. 약물-관련 태아/영아 사망 및/또는 기형은 관찰되지 않았다. 영아 성장 및 발달에 대한 영향은 없었으며, 이러한 평가에는 외형, 내장, 골격 및 신경행동학적 변수 및 발달 면역 독성 결과변수에 대한 평가가 포함되었다. 영아에서, 평균 혈청 농도는 용량-의존적 양상으로 증가했고 각 모체 농도의 약 20-90%였다. 분만 후, 리산키주맙-치료군에서 대부분의 성체 암컷 시노물구스 원숭이와 모든 영아는 분만 후 91 일차까지 혈청 리산키주맙 농도가 측정 가능했다. 분만 후 180 일째에 혈청 농도는 검출 가능 한계 미만이었다.

2) 가임 여성

가임 여성은 치료 기간 동안 및 치료 후 적어도 20 주 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

수유

사람의 모유 중 이 약의 존재로 인한 수유 중인 영아에 대한 영향, 또는 모유 생성에 대한 영향에 관한 자료는 없다. 사람 IgG 가 사람의 모유로 분비되기는 하지만, 출판된 자료는 모유 중에 존재하는 항체가 많은 양으로 신생아 및 영아의 순환혈로 들어가지 않음을 제시한다. 영아에 대한 모유 수유의 이점과 수유부에 대한 이 약 치료의 이점을 고려하여 치료의 중단 또는 종료 여부를 결정해야 한다.

7. 소아에 대한 투여

18 세 미만 소아 환자에서 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

65 세 이상 환자에 대한 정보는 제한적이다.

9. 간장애 또는 신장애 환자에 대한 투여

이 약의 약동학에 대한 간장애 또는 신장애의 영향을 평가한 특정한 시험은 수행되지 않았다(13. 전문가를 위한 정보, 2) 약동학적 정보 참고).

10. 과량투여시 처치

과량 투여가 발생한 경우, 이상 사례의 모든 징후 및 증상에 대하여 환자를 모니터하고 적절한 대증 치료를 즉시 실시하는 것이 권장된다.

11. 적용상의 주의

환자들은 피하 주사 방법을 훈련 받은 후에 이 약을 스스로 주사할 수 있다.

환자들에게 전체 용량이 150 mg 인 경우 2 개의 프리필드시린지를 주사해야 하며, 투여 전에 사용 지시사항을 읽도록 지시해야 한다. 각 프리필드시린지는 한 번만 사용한다.

각 투여 시, 서로 다른 해부학적 위치(예, 허벅지 또는 복부)에 주사해야 하며 피부가 압통이 있거나, 멍들었거나, 홍반이 있거나, 경화되었거나, 건선으로 인해 영향을 받은

부위에는 투여하지 않는다. 의료 전문가나 간병인만이 이 약을 외측 상완에 투여할 수 있다.

사용하지 않은 의약품이나 폐기물은 규정에 따라 폐기해야 한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

냉장고에 넣어 2° C ~ 8° C 에서 보관한다. 얼리지 않도록 한다. 프리필드시린지를 포장 상자에 넣어 차광 보관한다.

13. 전문가를 위한 정보

1) 약리학적 정보

작용기전

이 약은 인체 인터루킨 23(interleukin 23; IL-23) 사이토카인의 p19 아단위(subunit)에 높은 친화력을 가지고 선택적으로 결합하여 IL-23 과 IL-23 수용체 복합체와의 상호작용을 저해하는 인간화 면역글로불린 G1(immunoglobulin G1; IgG1) 단일클론 항체이다. IL-23 은 자연적으로 발생하는 사이토카인으로 염증 및 면역 반응에 관여한다. IL-23 은 Th17 세포의 생성, 유지 및 활성화를 지원하며, Th17 세포는 IL-17A, IL-17F, 및 IL-22 뿐 아니라 다른 전(pro)-염증 사이토카인들을 생산하여 건선과 같은 염증성 자가 면역 질환을 유발하는 데 중요한 역할을 한다. IL-23 은 판상 건선 시험대상자의 비-병변 피부에 비해 병변 피부 내에서 상향-조절되어 있다. 이 약은 IL-23 이 수용체에 결합하는 것을 차단함으로써, IL-23-의존적 세포 신호전달 및 전-염증 사이토카인의 분비를 억제한다.

이 약은 IL-23 과 p40 아단위를 공유하는 인체 IL-12 에는 결합하지 않는다.

약력학

건선 환자에 대한 시험에서, 이 약을 단회 투여한 후 피부에서 IL-23/IL-17 축(axis)과 관련된 유전자의 발현이 감소되었다. 건선 병변에서 표피 두께, 염증 세포 침윤, 및 건선 질환 표지자의 발현 감소도 관찰되었다.

건선성 관절염 환자에 대한 시험에서, 이 약 150mg 을 0 주, 4 주, 그 이후에는 12 주마다 한 번씩 피하 투여한 후, 24 주차에 혈청 IL-17A, IL-17F, IL-22 를 포함한 IL-23 및 IL-17

관련 바이오마커에서 베이스라인 대비 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있는 감소가 관찰되었다.

2) 약동학적 정보

이 약의 약동학은 판상 건선, 건선성 관절염 및 손발바닥 농포증 시험대상자 간 비슷하였다.

① 흡수

이 약은 피하 투여 시 18 ~ 300 mg 및 0.25 ~ 1 mg/kg 용량 범위에서, 정맥 투여 시 200 ~ 1200 mg 및 0.01 ~ 5 mg/kg 용량 범위에서 노출이 용량에 비례하여 증가하는 선형 약동학을 나타냈다.

이 약을 피하 투여한 후, 투여 후 3-14 일 사이에 최고 혈장 농도에 도달했고 추정된 절대 생체이용률은 89%였다. 건선 시험대상자에 대한 투여 용법(0 주차, 4 주차, 및 이후 12 주마다 150 mg)으로 투여한 경우, 추정된 항정상태 최고 및 최저 혈장 농도는 각각 12 및 2 µg/mL 이다.

② 분포

체중 90 kg 의 전형적인 건선 시험대상자에서, 항정상태 분포 용적(V_{ss})은 11.2 L 였고, 이는 이 약의 분포가 주로 혈관 및 간질 영역에 한정됨을 나타낸다.

③ 대사

치료용 IgG 단일클론 항체는 내인성 IgG 와 마찬가지로 일반적으로 이화 경로를 통해 소분자 펩티드와 아미노산으로 분해된다. 이 약은 사이토크롬 P450 효소에 의해 대사되는 것으로 예상되지 않는다.

④ 배설

체중 90 kg 의 전형적인 건선 시험대상자에 대하여 이 약의 전신 청소율(CL)은 0.31 L/day 였고 최종 제거 반감기는 28 일이었다.

이 약은 IgG1 단일클론 항체이기 때문에 신장 내 사구체 여과를 통해 여과되거나 온전한 분자로서 소변 중으로 배설되는 것으로 예상되지 않는다.

⑤ 약물 상호 작용

이 약의 반복 투여가 사이토크롬 P450 (CYP)에 민감한 탐침 기질들의 약동학에 미치는 효과를 평가하기 위해 판상 건선 시험대상자들에서 약물 상호작용 임상시험이 수행되었다. 이 약의 투여 후 카페인(CYP1A2 기질), 와파린(CYP2C9 기질), 오메프라졸(CYP2C19 기질), 메토프롤롤(CYP2D6 기질) 및 미다졸람(CYP3A 기질)의 노출은 이 약의 치료 전 노출과 동등했으며, 이는 이러한 효소들을 통해 임상적으로 유의미한 약물 상호작용이 없음을 나타낸다.

집단 약동학 분석은 이 약의 노출이 임상 시험 기간 동안 일부 판상 건선 시험대상자들이 사용한 병용 약물에 의해 영향을 받지 않았음을 나타낸다. 이와 유사한 영향 없음이 건선성 관절염 집단 약동학 분석에서 관찰되었다.

특수 집단에서의 약동학

① 소아

소아 시험대상자에서 이 약의 약동학은 확립되지 않았다.

② 노인

이 약에 노출된 2234 명의 판상 건선 시험대상자 중, 243 명이 65 세 이상이었고 24 명은 75 세 이상이었다. 이 약을 투여받은 나이가 더 많은 시험대상자와 더 젊은 시험대상자 간에 이 약의 노출, 안전성 및 유효성 면에서 전체적인 차이는 없었다.

③ 간장애 또는 신장애

이 약의 약동학에 대한 간장애 또는 신장애의 영향을 결정하기 위해 특별히 수행된 시험은 없다. 집단 약동학 분석에 근거할 때, 혈청 크레아티닌 수치, 크레아티닌 청소율, 또는 간기능 지표(ALT/AST/빌리루빈)는 건선 또는 건선성 관절염 시험대상자에서 이 약의 청소율에 유의미한 영향을 미치지 않았다.

IgG1 단일클론 항체이기 때문에, 이 약은 주로 세포 내 이화 작용에 의해 제거되며, 간의 사이토크롬 P450 효소에 의한 대사나 신장 배설을 거칠 것으로 예상되지 않는다.

④ 체중

이 약의 청소율과 분포 용적은 체중이 증가함에 따라 증가한다. 그러나, 이 약의 유효성과 안전성 면에서 체중 증가에 따른 임상적으로 유의미한 변화는 관찰되지 않았으며, 따라서 체중에 따라 용량을 조절할 필요는 없다.

⑤ 성별 또는 인종

이 약의 청소율은 성인 판상 건선 또는 건선성 관절염 시험대상자들에서 성별이나 인종에 의해 유의한 영향을 받지 않았다. 임상 약동학 시험에서 백인 시험대상자와 중국인 또는 일본인 시험대상자를 비교했을 때 이 약의 노출 면에서 임상적으로 유의미한 차이는 관찰되지 않았다.

3) 임상시험 정보

(1) 판상 건선

네 건의 다기관, 무작위 배정, 이중-눈가림 임상시험(ULTIMMA-1, ULTIMMA-2, IMMANCE, 및 IMMVENT)에서 중등증에서 중증 판상 건선 시험대상자 2109 명에 대해 이 약의 안전성과 유효성을 평가했다. 이 시험들을 완료한 환자는 라벨 공개 연장 시험인 LIMMITLESS 에 등록할 기회를 가졌다. 등록된 시험대상자는 체표면적(body surface area; BSA)의 $\geq 10\%$ 에 판상 건선이 있고, 건선의 중증도를 0 점에서 4 점으로 나타내는 전체적인 평가(건선 두께/경화, 홍반, 낙설)에서 의료진의 전반적 평가(static Physician Global Assessment; sPGA) 점수가 3 점 이상이고, 건선 면적 및 중증도 지수 (Psoriasis Area 및 Severity Index; PASI) 점수가 12 점 이상인 18 세 이상의 환자였다.

전반적으로, 시험대상자들은 베이스라인에서의 PASI 점수 중앙값이 17.8 이었고, BSA 중앙값이 20.0%였다. 시험대상자 중 19.3%에서 베이스라인 sPGA 점수가 중증이였다. 시험대상자 중 총 9.8%가 건선성 관절염을 진단받은 이력이 있었다.

모든 임상시험들에 걸쳐, 시험대상자 중 30.9%는 이전에 비-생물학적 전신 요법 및 생물학적 요법 모두 받은 적이 없고, 38.1%가 건선 치료를 위해 이전에 광선요법을 받았고, 48.3%는 이전에 비-생물학적 전신 요법을, 42.1%는 생물학적 요법을 투여받았다. 이전에 생물학적 요법을 투여받았던 시험대상자 중, 23.7%가 적어도 한 가지의 항-TNF 알파 약제를 건선치료를 위해 투여받았다.

ULTIMMA-1 및 ULTIMMA-2

ULTIMMA-1 및 ULTIMMA-2 에는 997 명의 시험대상자가 등록되었다(598 명은 이 약 150 mg 에, 199 명은 우스테키누맙 45 mg 또는 90 mg 에, 200 명은 위약에 무작위 배정되었다). 시험대상자들은 0 주차, 4 주차, 그리고 이후 12 주마다 치료를 받았다. 결과가 표 2 와 그림 1 에 제시되어 있다.

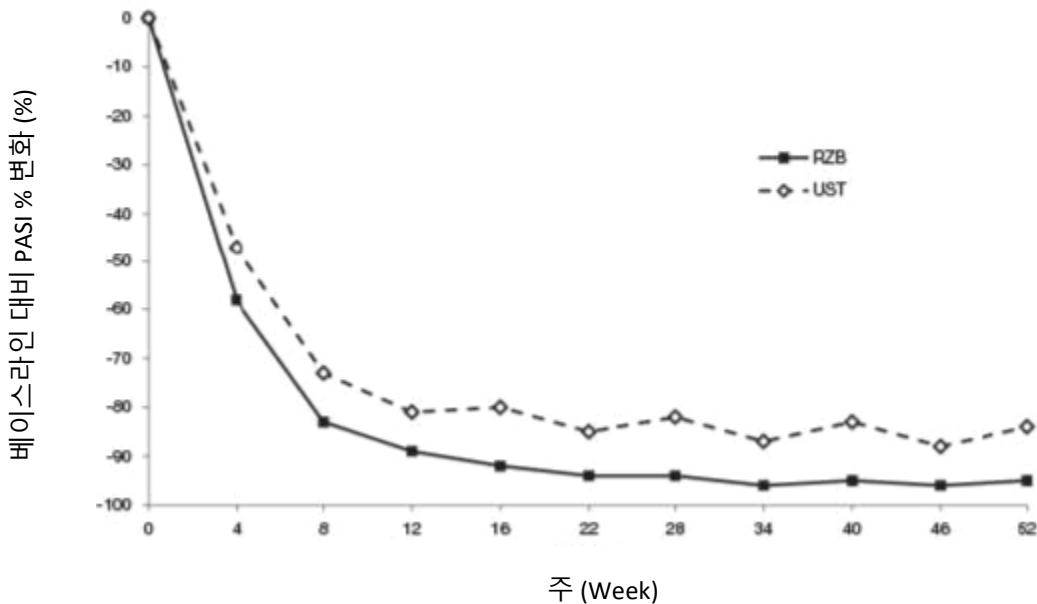
표 2. ULTIMMA-1 및 ULTIMMA-2 에서 판상 건선 성인에 대한 유효성 결과

| | ULTIMMA-1 | | | ULTIMMA-2 | | |
|---|----------------------------|---------------------------|-----------------------|----------------------------|--------------------------|----------------------|
| | 이 약 (N=304) n(%) | 우스테키누맙 (N=100) n(%) | 위약 (N=102) n(%) | 이 약 (N=294) n(%) | 우스테키누맙 (N=99) n(%) | 위약 (N=98) n(%) |
| 병변이 전혀 없거나(clear) 거의 없는(almost clear) sPGA (0 또는 1) | | | | | | |
| Week 12 | 250 (82.2) | 65 (65.0) | 9 (8.8) | 242 (82.3) | 64 (64.6) | 9 (9.2) |
| Week 16 | 267 (87.8) ^a | 63 (63.0) | 8 (7.8) | 246 (83.7) ^a | 61 (61.6) | 5 (5.1) |
| Week 52 | 262 (86.2) | 54 (54.0) | - | 245 (83.3) | 54 (54.5) | - |
| 병변이 전혀 없는(clear) sPGA (0) | | | | | | |
| Week 16 | 112 (36.8) | 14 (14.0) | 2 (2.0) | 150 (51.0) | 25 (25.3) | 3 (3.1) |
| Week 52 | 175 (57.6) | 21 (21.0) | - | 175 (59.5) | 30 (30.3) | - |
| PASI 75 | | | | | | |
| Week 12 | 264 (86.8) | 70 (70.0) | 10 (9.8) | 261 (88.8) | 69 (69.7) | 8 (8.2) |
| Week 52 | 279 (91.8) | 70 (70.0) | - | 269 (91.5) | 76 (76.8) | - |
| PASI 90 | | | | | | |
| Week 16 | 229 (75.3) ^a | 42 (42.0) | 5 (4.9) | 220 (74.8) ^a | 47 (47.5) | 2 (2.0) |
| Week 52 | 249 (81.9) | 44 (44.0) | - | 237 (80.6) | 50 (50.5) | - |
| PASI 100 | | | | | | |
| Week | 109 | 12 (12.0) | 0 (0.0) | 149 | 24 (24.2) | 2 (2.0) |

| | | | | | | |
|---------|---------------|-----------|---|---------------|-----------|---|
| 16 | (35.9) | | | (50.7) | | |
| Week 52 | 171 (56.3) | 21 (21.0) | - | 175 (59.5) | 30 (30.3) | - |

ULTIMMA-2 임상시험의 Week 52 주째 PASI 75 (p=0.001)를 제외하고, 이 약과 우스테키누맙, 위약의 비교 모두에서 p<0.001 을 획득하였다.
^a 위약 대비 공동 일차 평가 변수

그림 1. ULTIMMA-1 및 ULTIMMA-2 에서 베이스라인 이후 시간에 따른 PASI 의 평균 변화율



RZB = 이 약(리산키주맙)

UST = 우스테키누맙

각 시점에서 p<0.001

연령, 성별, 인종, 체중, 베이스라인 PASI 점수, 병발 건선성 관절염, 이전의 비-생물학적 전신 치료, 이전의 생물학적 치료, 및 이전의 생물학적 치료 실패에 대한 조사에서 이러한 하위군들 간에 이 약에 대한 반응 차이는 확인되지 않았다.

이 약으로 치료받은 시험대상자들에서 16 주차 및 52 주차에 두피, 손톱, 손바닥 및 발바닥 부위의 건선이 개선된 것이 관찰되었다.

IMMHANCE

IMMHANCE 에는 507 명의 시험대상자가 무작위 배정되었다(407 명은 이 약 150 mg 에, 100 명은 위약에 무작위 배정되었다). 시험대상자들은 0 주차, 4 주차, 그리고 이후 12 주마다 치료를 받았다.

16 주차에, 이 약은 공동 일차 결과변수인 병변이 없거나 또는 거의 없는 sPGA 반응(이 약 83.5% vs 위약 7.0%)과 PASI 90(이 약 73.2% vs 위약 2.0%)에 대하여 위약보다 우월했다. 이 약을 투여받은 시험대상자 중 더 많은 사람들이 16 주차에 병변이 없는 피부[sPGA 0] (이 약 46.4% vs 위약 1.0%) 또는 PASI 100 (이 약 47.2% vs 위약 1.0%)]를 나타냈다. 이 약을 투여받은 시험대상자들은 또한 위약에 비해 PASI 75 반응을 나타낼 가능성이 더 높았다(이 약 88.7% vs 위약 8.0%).

IMMHANCE 시험에서 잠복 결핵이 있었으나 시험 기간 동안 예방치료를 받지 않았던 31 명의 시험대상자 중, 이 약 투여 후 평균 55 주의 추적 기간 동안 활동성 결핵이 발병한 사람은 없었다.

IMMVENT

IMMVENT 에는 605 명의 시험대상자가 등록되었다(301 명은 이 약에, 304 명은 아달리무맙에 무작위 배정되었다). 이 약에 무작위 배정된 시험대상자들은 0 주차, 4 주차, 그리고 이후에는 12 주마다 150 mg 을 투여받았다. 아달리무맙에 무작위 배정된 시험대상자들은 0 주차에 80 mg, 1 주차에 40 mg, 그리고 이후 15 주차까지 2 주마다 40 mg 을 투여받았다. 16 주차부터, 아달리무맙을 투여받았던 시험대상자들은 반응에 근거하여 해당 치료를 계속하거나 치료를 전환했다:

- PASI 50 미만인 경우에는 이 약으로 전환했다.
- PASI 가 50 이상 ~ 90 미만인 경우에는 아달리무맙을 계속하거나 이 약으로 전환하는 군에 재-무작위 배정되었다.
- PASI 90 인 경우에는 아달리무맙을 계속 투여받았다.

다른 임상시험들에서와 마찬가지로 IMMVENT 에서 16 주차에 이 약에 대하여 비슷한 결과가 관찰되었다(표 3 및 그림 2).

표 3. IMMVENT 에서 판상 건선 성인에서의 16 주차 유효성 결과

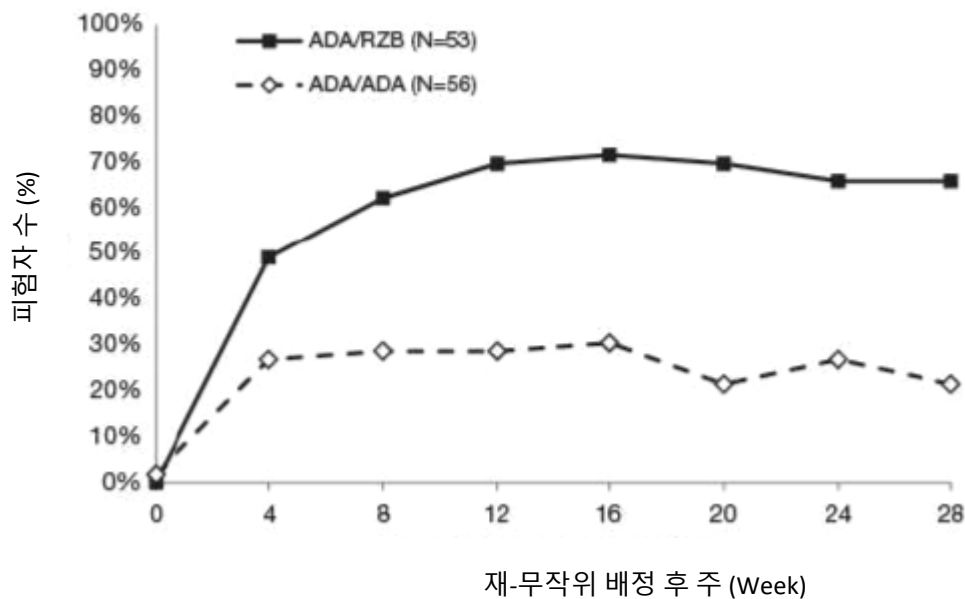
| | 이 약 | 아달리무맙 |
|--|-----|-------|
|--|-----|-------|

| | (N=301) n(%) | (N=304) n(%) |
|-----------------------------------|-----------------|-----------------|
| 병변이 없는 또는 거의 없는 sPGA ^a | 252 (83.7) | 183 (60.2) |
| PASI 75 | 273 (90.7) | 218 (71.7) |
| PASI 90 ^a | 218 (72.4) | 144 (47.4) |
| PASI 100 | 120 (39.9) | 70 (23.0) |

모든 비교에서 p<0.001 을 획득하였다.
^a공동 일차 평가변수

아달리무맙을 투여받고 16 주차에 PASI 가 50 이상 ~ 90 미만이어서 재-무작위 배정된 시험대상자들의 경우, 이 약으로 전환한 군과 아달리무맙을 계속한 군 간의 PASI 90 반응률 차이는 빠르면 재-무작위 배정 후 4 주차에 관찰되었다(각각 49.1% vs 26.8%). 이 약을 28 주간 투여받은 후 PASI 90 을 달성한 시험대상자의 비율은 66.0% (35/53)였던 것에 비해, 아달리무맙을 계속 투여받은 시험대상자들에서는 21.4% (12/56)였다. 다른 반응 수준 역시 이 약 투여 후에 더 높았다: PASI 100, 병변이 없는 sPGA, 병변이 없거나 또는 거의 없는 sPGA 반응 달성 비율은 이 약으로 전환한 후 39.6%, 39.6% 및 73.6%였던 것에 비해, 아달리무맙을 계속 투여받은 경우에는 각각 7.1%, 7.1% 및 33.9%였다.

그림 2. IMMVENT 에서 재-무작위 배정 후 시간에 따른 PASI 90 달성률



ADA/ADA: 아달리무맙 군으로 무작위 배정된 이후 아달리무맙을 계속 투여한 시험대상자

ADA/RZB: 아달리무맙 군으로 무작위 배정된 이후 이 약으로 변경한 시험대상자
Week 4 에서 $p < 0.05$ 및 Week 8 이후 $p < 0.001$

휴약기 없이 아달리무맙에서 이 약으로 전환한 환자 270 명에서, 안전성 프로파일은 이전의 전신 요법을 받다가 휴약기를 거친 후 이 약을 시작한 환자들에서의 안전성 프로파일과 비슷했다.

반응의 유지 및 지속성

ULTIMMA-1 및 ULTIMMA-2 에서 이 약을 투여받은 시험대상자들을 16 주차에서의 PASI 100 반응자에 대하여 통합 분석했을 때, 이 약을 계속 투여받은 시험대상자 중 79.8% (206/258)가 52 주차에 반응이 유지되었다. 16 주차에서의 PASI 90 반응자의 경우, 시험대상자 중 88.4% (398/450)가 52 주차에 반응이 유지되었다.

IMMHANCE 에서 원래 이 약을 투여하여 28 주차에 sPGA 가 병변이 없음 또는 거의 없음이었던 시험대상자들에서, 이 약의 투여를 88 주차 ($n = 111$)까지 12 주마다 계속하거나 치료를 중단 ($n = 225$)하도록 재-무작위 배정되었다. 52 주차 및 104 주차 (마지막 이 약 투여 후 16 주)에, 이 약 치료를 지속한 시험대상자의 87.4% 및 81.1%가 sPGA 가 병변이 없음 또는 거의 없음을 획득하였으며, 이 약을 중단한 시험대상자에서는 61.3% 및 7.1% 이었다. 52 주차 및 104 주차에서 sPGA 병변이 없음인 시험대상자 비율은 이 약 투여를 지속한 군에서는 각각 64.9 % 및 63.1 %이었으며, 이에 비해 이 약의 투여를 중단한 환자의 경우 30.7 % 및 2.2 %였다. 28 주차에 sPGA 가 병변이 없음 또는 거의 없음이었다가 이 약 투여 중단 후에 재발 ($sPGA \geq 3$) 한 시험대상자 중 83.7 % (128/153)는 재투여 16 주 후 sPGA 가 병변이 없음 또는 거의 없음을 회복하였다.

LIMITLESS 에서 이 약으로 치료를 계속한 시험대상자들의 경우, PASI 90 및 병변이 없거나(clear) 또는 거의 없는(almost clear) sPGA 반응의 비율이 160 주까지 유지되었다. 52 주차에 우스테키누맙에서 이 약으로 전환한 시험대상자들의 경우, PASI 90 및 병변이 없거나 또는 거의 없는 sPGA 비율이 52 주부터 76 주까지 증가했으며, 이는 160 주까지 유지되었다(그림 3 및 4).

그림 3. LIMMITLESS 에서 방문별 PASI 90 반응을 달성한 시험대상자 비율(LOCF)

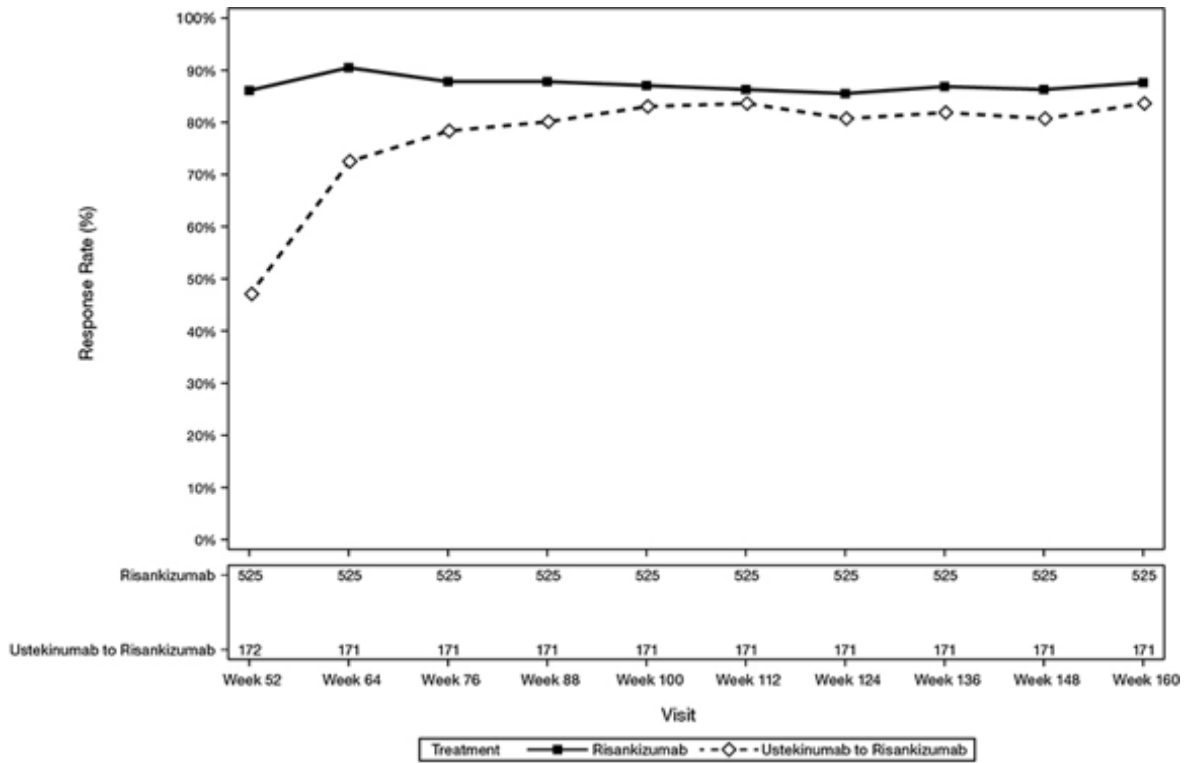
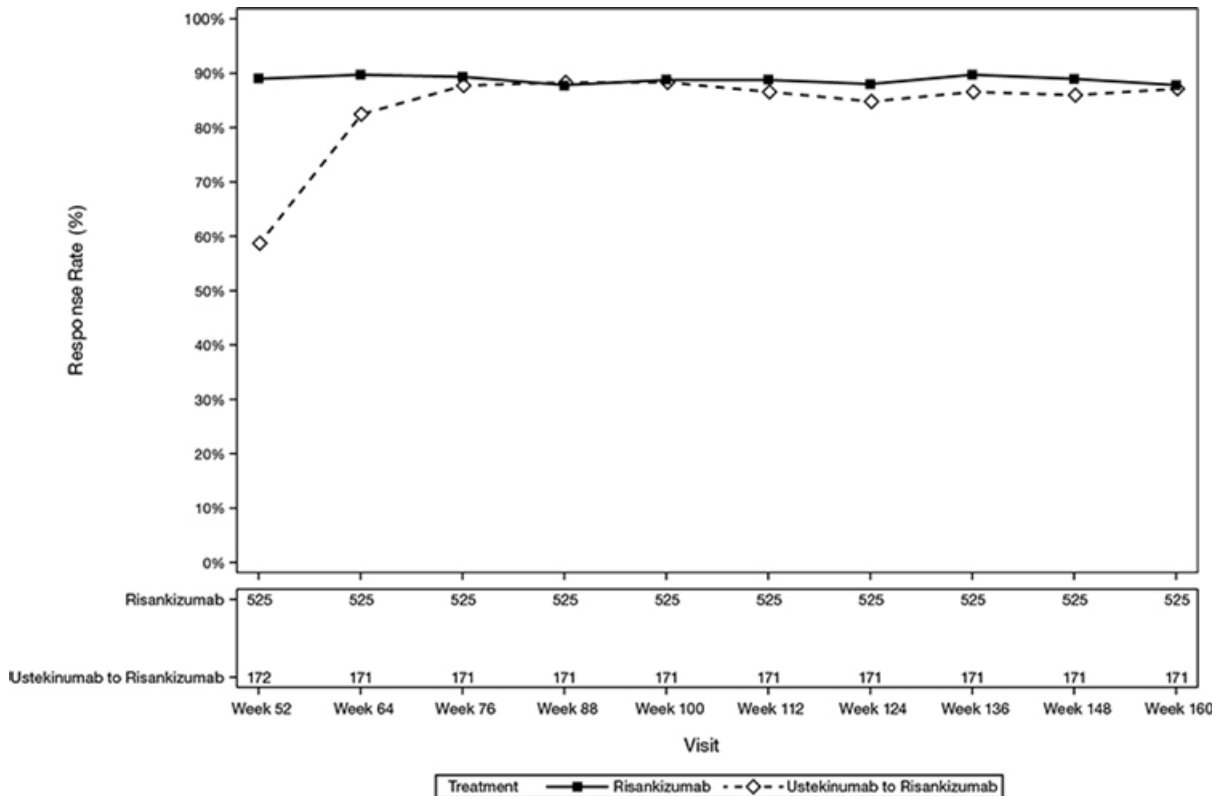


그림 4. LIMMITLESS 에서 방문별 병변이 없거나 거의 없는 sPGA 반응을 달성한 시험대상자 비율(LOCF)



삶의 질/환자-보고 결과

위약, 아달리무맙 또는 우스테키누맙에 비해 이 약으로 치료받은 시험대상자 중 유의하게 더 많은 시험대상자가 16 주차에 피부과 삶의 질 지수(Dermatology Life Quality Index; DLQI) 0 점 또는 1 점[건강-관련 삶의 질에 아무런 영향을 미치지 않음]을 달성했다(표 4). 건강-관련 삶의 질 개선은 52 주차까지 계속되었다 (ULTIMMA-1 및 ULTIMMA-2). 이러한 개선은 라벨 공개 연장 시험인 LIMMITLESS 에서 280 주 동안 이 약을 지속적으로 투여받은 환자들에서 유지되었다.

표 4. ULTIMMA-1, ULTIMMA-2, 및 IMMVENT 에서의 건강-관련 삶의 질

| | ULTIMMA-1 | | | ULTIMMA-2 | | | IMMVENT | |
|---|------------------------|-------------------------------|----------------------------|------------------------|------------------------------|---------------------------|------------------------|----------------------------|
| | 이 약 (N=304) n(%) | 우스테키누 맙 (N=100) n(%) | 위약 (N=10) 2) n(%) | 이 약 (N=294) n(%) | 우스테키누 맙 (N=99) n(%) | 위약 (N=9) 8) n(%) | 이 약 (N=301) n(%) | 위약 (N=304)) n(%) |
| DLQI 0 또는 1 | | | | | | | | |
| Week 16 | 200 (65.8) | 43 (43.0) | 8 (7.8) | 196 (66.7) | 46 (46.5) | 4 (4.1) | 198 (65.8) | 148 (48.7) |
| Week 52 | 229 (75.3) | 47 (47.0) | - | 208 (70.7) | 44 (44.4) | - | - | - |
| 우스테키누맙, 아달리무맙 및 위약과 이 약의 대조에서 모두 p<0.001 이었다. | | | | | | | | |

ULTIMMA-1 및 ULTIMMA-2 에서, 위약에 비해 이 약으로 치료한 경우 16 주차에 건선 증상(가려움증, 통증, 발적 및 화끈거림, 건선 증상 점수[Psoriasis Symptom Score; PSS]로 측정)이 유의하게 더 크게 개선된 것으로 나타났다. 우스테키누맙 및 위약에 비해 유의하게 더 많은 비율의 시험대상자가 16 주차에 PSS 0 점(증상이 없음)을 달성했다. 52 주차까지, 이 약을 투여받은 시험대상자 중 55.7% (333/598)가 가려움증, 통증, 발적, 또는 화끈거림을 전혀 보고하지 않았다.

병원 불안 및 우울 척도(Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS)를 이용하여 측정했을 때 ULTIMMA-1 및 ULTIMMA-2 에서 16 주차에 불안 및 우울은 위약을 투여받은 시험대상자들에 비해 이 약 투여군에서 개선되었다.

IMMVENT 에서 16 주차에서의 업무 제약 설문(Work Limitations Questionnaire; WLQ)에서 아달리무맙을 투여받은 시험대상자들에 비해 이 약을 투여받은 시험대상자들에서 더 큰 개선이 달성되었다.

(2) 건선성 관절염

이 약은 활동성 건선성 관절염(PsA) 성인에서 징후와 증상, 신체 기능, 건강-관련 삶의 질, 방사선학적 진행이 없는 시험대상자의 비율을 개선하는 것으로 나타났다.

이 약의 안전성과 효능은 활동성 PsA 가 있는 만 18 세 이상의 시험대상자에서의 두 건의 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조 시험(KEEPSAKE1 에서 964 명, KEEPSAKE2 에서 443 명)의 1407 명의 시험대상자에서 평가되었다.

이 시험의 시험대상자는 건선성 관절염 분류 기준 (CASPAR)에 따라 최소 6 개월 동안의 PsA 진단을 받았고, 베이스라인에서 PsA 기간 중앙값이 4.9 년이었고, 베이스라인에서 5 개 이상의 압통 관절 및 5 개 이상의 종창 관절, 활동성 판상 건선 또는 손발톱 건선이 있었다. 시험대상자의 55.9% 가 3% 이상의 BSA 에 활동성 판상 건선이 있었다. 각각 63.4%와 27.9%의 시험대상자는 골근 부착부염과 손발가락염이 있었다. 손발톱 건선을 추가로 평가한 KEEPSAKE1 에서는 67.3%가 손발톱 건선이 있었다.

KEEPSAKE1 에서, 모든 시험대상자는 이전에 비생물학적 DMARD 요법에 부적절한 반응이나 불내성을 보였고 생물학적 요법을 받은 적이 없었다. KEEPSAKE2 에서, 시험대상자의 53.5%는 이전에 비생물학적 DMARD 요법에 부적절한 반응이나 불내성을 보였고, 시험대상자의 46.5%는 이전에 생물학적 요법에 부적절한 반응이나 불내성을 보였다.

두 시험 모두에서, 시험대상자는 0, 4, 16 주차에 이 약 150mg 또는 위약을 투여받도록 무작위 배정되었다. 28 주차부터 시작하여 모든 시험대상자는 12 주마다 이 약을 투여받았다. 두 시험 모두 추가 204 주차까지의 장기 연장을 포함한다. 두 시험의 시험대상자의 59.6%는 메토틱렉세이트 (MTX)를 병용하고 있었고, 11.6%는 MTX 이외의 비생물학적 DMARD 를 병용하고 있었고, 28.9%는 이 약 단독요법을 받고 있었다.

두 시험에서, 일차 결과변수는 24 주차에 미국 류마티스 학회 (ACR) 20 반응을 달성한 시험대상자의 비율이었다.

임상 반응

두 시험에서, 이 약 투여는 24 주차에 위약에 비해 질병 활성도 지표에서 유의한 개선을 가져왔다. 주요 유효성 결과는 표 5 에 나타냈다.

유효성 발현 시점은 위약 대비 더 높은 반응과 함께 지표 전반에서 빨랐으며, 4 주차에 이미 KEEPSAKE1 및 KEEPSAKE2 의 ACR20 에 대해 각각 시험대상자의 25.7% 및 19.6%에서 확인되었다.

이 약 투여 결과 기존에 손발가락염 또는 골근 부착부염이 있는 환자에서 손발가락염과 골근 부착부염이 통계적으로 유의하게 개선되었다 (표 5 참조).

두 시험에서, 비생물학적 DMARD 의 병용, 이전의 비생물학적 DMARD 의 수, 연령, 성별, 인종 및 BMI 와 관계없이 유사한 반응이 나타났다. KEEPSAKE2 에서, 이전의 생물학적 요법과 관계없이 반응이 나타났다.

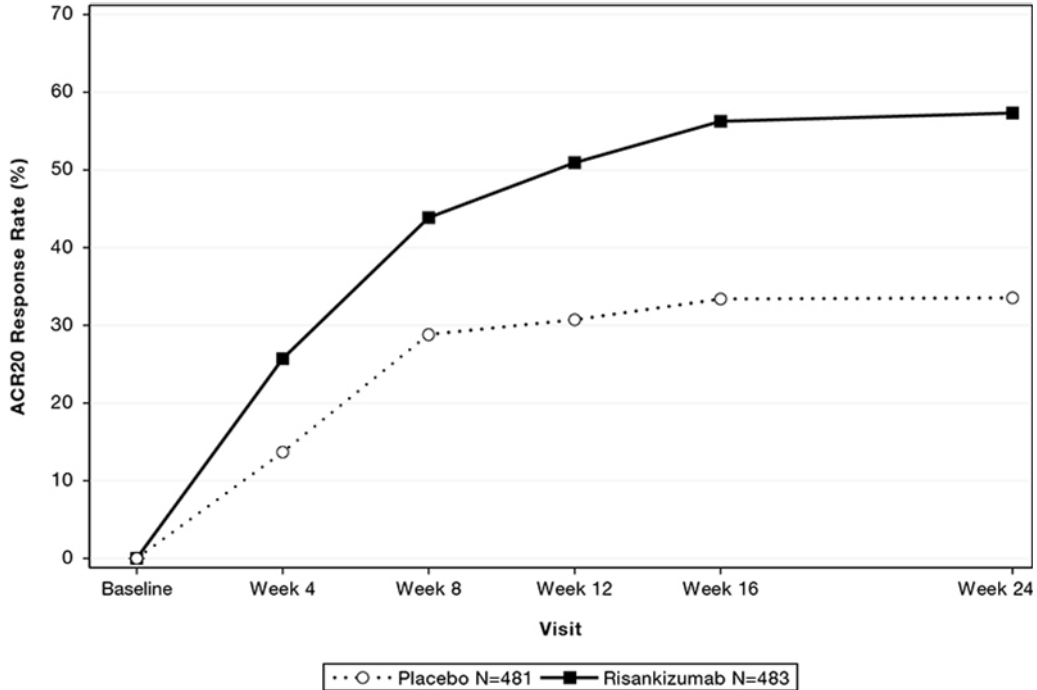
표 5. KEEPSAKE1 및 KEEPSAKE2 시험에서 유효성 결과

| | KEEPSAKE1 | | KEEPSAKE2 | |
|-----------------|---------------------|-------------------------|---------------------|-------------------------|
| 결과변수 | 위약 N=481 n(%) | 이 약 N=483 n(%) | 위약 N=219 n(%) | 이 약 N=224 n(%) |
| ACR20 반응 | | | | |
| 16 주차 | 161 (33.4) | 272 (56.3) ^a | 55 (25.3) | 108 (48.3) ^a |
| 24 주차 | 161 (33.5) | 277 (57.3) ^a | 58 (26.5) | 115 (51.3) ^a |
| 52 주차* | - | 338/433 (78.1) | - | 131/191 (68.6) |
| ACR50 반응 | | | | |
| 24 주차 | 54 (11.3) | 162 (33.4) ^b | 20 (9.3) | 59 (26.3) ^b |
| 52 주차* | - | 209/435 (48.0) | - | 72/192 (37.5) |
| ACR70 반응 | | | | |
| 24 주차 | 23 (4.7) | 74 (15.3) ^b | 13 (5.9) | 27 (12.0) ^c |
| 52 주차* | - | 125/437 (28.6) | - | 37/192 (19.3) |

| 골근 부착부염의 해결 (LEI=0) | | | | |
|--|-----------------------------|--------------------------------|-----------|------------------------|
| 24 주차* | 156/448 (34.8) ^d | 215/444 (48.4) ^{a, d} | - | - |
| 52 주차* | - | 244/393 (62.1) ^d | - | - |
| 손발가락염의 해결 (LDI=0) | | | | |
| 24 주차* | 104/204 (51.0) ^e | 128/188 (68.1) ^{a, e} | - | - |
| 52 주차* | - | 143/171 (83.6) ^e | - | - |
| 최소 질병 활성도 (MDA) 반응 | | | | |
| 24 주차 | 49 (10.2) | 121 (25.0) ^a | 25 (11.4) | 57 (25.6) ^a |
| 52 주차* | - | 183/444 (41.2) | - | 61/197 (31.0) |
| * 데이터는 활용 가능한 시험대상자에 대해 관찰된 n/N (%)의 형식으로 표시된다. | | | | |
| ^a 다중성-조정 $p \leq 0.001$ 이 약 vs 위약 비교. | | | | |
| ^b 명목 $p \leq 0.001$ 이 약 vs 위약 비교. | | | | |
| ^c 명목 $p \leq 0.05$ 이 약 vs 위약 비교. | | | | |
| ^d 베이스라인 LEI > 0 인 시험대상자에 대한 KEEPSAKE1 및 KEEPSAKE2 의 통합 데이터를 요약. | | | | |
| ^e 베이스라인 LDI > 0 인 시험대상자에 대한 KEEPSAKE1 및 KEEPSAKE2 의 통합 데이터를 요약. | | | | |

그림 5 에 KEEPSAKE1 시험에서 24 주차까지 ACR20 반응을 달성한 시험대상자의 비율을 나타냈다.

그림 5. KEEPSAKE1 시험에서 24 주차까지 ACR20 반응을 달성한 시험대상자의 비율



두 시험에서 24 주차에 수정된 PsA 반응 기준 (PsARC)을 달성한 시험대상자의 비율은 위약에 비해 이 약을 투여한 시험대상자에서 더 높았다. 또한, 두 시험에서 이 약을 투여한 시험대상자는 위약에 비해 24 주차에 CRP 를 사용한 질병 활성도 점수 (28 개 관절) (DAS28-CRP)에서 더 큰 개선을 달성했다. 두 시험에서 PsARC 및 DAS28-CRP 의 개선은 52 주차까지 유지되었다.

두 시험에서 시험대상자의 통증 평가를 포함한 ACR 점수의 모든 구성 요소에서 개선이 나타났다 (표 6 참조).

표 6. ACR 구성 요소의 베이스라인 대비 평균 변화

| | KEEPSAKE1 | | KEEPSAKE2 | |
|------------------------|-------------|--------------------|-------------|--------------------|
| | 위약 N=481 | 이 약 N=483 | 위약 N=219 | 이 약 N=224 |
| 중창 관절의 수 (0-66) | | | | |
| 베이스라인 | 12.2 | 12.1 | 13.6 | 13.0 |
| 24 주차에서 평균 변화 | -6.2 | -8.4 ^a | -5.5 | -8.6 ^a |
| 압통 관절의 수 (0-68) | | | | |
| 베이스라인 | 20.5 | 20.8 | 22.3 | 22.8 |
| 24 주차에서 평균 변화 | -7.1 | -11.2 ^a | -6.3 | -11.6 ^a |

| 환자의 통증 평가 ^c | | | | |
|---|-------|--------------------|-------|--------------------|
| 베이스라인 | 57.1 | 57.1 | 57.0 | 55.0 |
| 24 주차에서 평균 변화 | -10.2 | -21.0 ^a | -6.5 | -14.7 ^a |
| 환자의 전반적 평가 ^c | | | | |
| 베이스라인 | 57.4 | 57.9 | 56.2 | 56.2 |
| 24 주차에서 평균 변화 | -10.5 | -21.6 ^a | -7.7 | -16.5 ^a |
| 의사의 전반적 평가 ^c | | | | |
| 베이스라인 | 62.4 | 61.3 | 60.7 | 63.0 |
| 24 주차에서 평균 변화 | -21.1 | -33.9 ^a | -19.3 | -32.4 ^a |
| 건강 평가 설문 - 장애 지수 (HAQ-DI) ^d | | | | |
| 베이스라인 | 1.17 | 1.15 | 1.13 | 1.10 |
| 24 주차에서 평균 변화 | -0.11 | -0.31 ^b | -0.05 | -0.22 ^b |
| hs-CRP (mg/L) | | | | |
| 베이스라인 | 11.33 | 11.88 | 8.16 | 7.45 |
| 24 주차에서 평균 변화 | -0.20 | -4.32 ^a | 0.25 | -1.14 |
| ^a 명목 $p \leq 0.001$ 이 약 vs 위약 비교 ^b 다중성-조정 $p \leq 0.001$ 이 약 vs 위약 비교 ^c 왼쪽 끝은 "통증 없음"(환자의 통증 평가용), "매우 양호"(환자의 전반적 평가용) 또는 "관절염 활성 없음"(의사의 전반적 평가용)을 나타내고, 오른쪽 끝은 "가능한 최악의 통증"(환자의 통증 평가용), "나쁨"(환자의 전반적 평가용) 또는 "극도로 활동성인 관절염"(의사의 전반적 평가용)을 나타내는 시각적 아날로그 척도 (100mm)를 기준으로 평가. ^d 건강 평가 설문 of 장애 지수; 0 = 어려움 없음 ~ 3 = 수행 불가능, 환자가 다음을 수행할 수 있는 능력을 측정: 옷 입기, 일어나기, 먹기, 걷기, 위생, 손 씻기, 잡기, 일상 생활 활동 | | | | |

이 약 투여 결과 건선성 관절염 시험대상자에서 건선의 피부 증상이 통계적으로 유의하게 개선되었다.

이 약 투여 결과 KEEPSAKE1 에서 베이스라인에 손발톱 건선이 있는 시험대상자(67.3%)에서, 수정된 손발톱 건선 중증도 지수 (mNAPSI) 및 5-점 손톱 건선에 대한 의사의 전반적 평가 (PGA-F)로 측정된 손발톱 건선이 통계적으로 유의하게 개선되었다. 이러한 개선은 52 주차까지 유지되었다 (표 7 참조).

표 7. KEEPSAKE1 에서 손발톱 건선 유효성 결과

| | 위약 N=338 | 이 약 N=309 |
|--|-------------|------------------------|
| 베이스라인 대비 mNAPSI 변화^a | | |
| 24 주차 | -5.57 | -9.76 ^b |
| 52 주차 | — | -13.64 |
| 베이스라인 대비 PGA-F 변화^c | | |
| 24 주차 | -0.4 | -0.8 ^b |
| 52 주차 | — | -1.2 |
| PGA-F 개선(clear)/최소(minimal) 및 2 등급 이상 개선^c | | |
| 24 주차 n (%) | 30 (15.9) | 71 (37.8) ^d |
| 52 주차 n (%) | — | 105 (58.0) |
| ^a 베이스라인 손발톱 건선 시험대상자에 대한 요약 (위약 N=338; 이 약 N=309; 52 주차에서 mNAPSI 에 대해 관찰된 이 약 N=290, PGA-F 에 대해 관찰된 이 약 N=291). ^b 다중성-조정 $p \leq 0.001$ 이 약 vs 위약 비교. ^c 베이스라인에서 손발톱 건선이 있고 PGA-F 종합 전반적 평가 점수가 '경증', '중등증' 또는 '중증'인 시험대상자에 대한 요약 (위약 N=190; 이 약 N=188 , 52 주차에서 관찰된 이 약 N=181). ^d 명목 $p \leq 0.001$ 이 약 vs 위약 비교. | | |

방사선학적 반응

KEEPSAKE1 시험에서 구조적 손상의 진행 억제는 방사선학적으로 평가되었으며, 베이스라인 대비 24 주차에서 수정된 전체 샤프 점수(mTSS)의 변화로 표현되었다. mTSS 점수는 손 원위지 (DIP) 관절을 추가하여 건선성 관절염에 대해 수정되었다. 이 약은 위약에 비해 24 주차에 구조적 손상의 평균 진행을 수치적으로 감소시켰다 (베이스라인 대비 mTSS 점수 평균 변화는 위약군에서 0.32 였던 것에 비해 이 약 투여군에서 0.23 이었다 [통계적으로 유의하지 않음]). 방사선학적 진행이 없는 (베이스라인 대비 mTSS ≤ 0 변화로 정의됨) 시험대상자의 비율은 이 약 (92.4%)이 위약 (87.7%)에 비해 24 주차에 더 높았다 (명목 p-값 = 0.016). 이러한 반응은 52 주까지 유지되었다.

신체 기능 및 건강 관련 삶의 질

KEEPSAKE1 및 KEEPSAKE2 에서 신체 기능 및 장애는 건강 평가 설문-장애 지수 (HAQ-DI), 36- 항목 약식 건강 조사 (SF-36) V2 로 평가되었다. 피로는 만성 질환 치료 피로의 기능적 평가 척도 (FACIT-Fatigue)를 사용하여 평가되었다.

KEEPSAKE 1 에서 이 약 (-0.31)을 투여한 시험대상자는 위약 (-0.11)에 비해 24 주차에 HAQ-DI 로 평가한 신체 기능에서 베이스라인 대비 통계적으로 유의한 개선을 보였다 (p-값 \leq 0.001). KEEPSAKE 2 에서 이 약 (-0.22)을 투여한 시험대상자는 위약 (-0.05)에 비해 24 주차에 HAQ-DI 에서 베이스라인 대비 통계적으로 유의한 개선을 보였다 (p-값 \leq 0.001). 두 시험의 이 약 투여군에서 위약에 비해 더 많은 비율의 시험대상자가 24 주차에 HAQ-DI 점수에서 베이스라인 대비 최소 0.35 의 임상적으로 의미 있는 감소를 달성했다. 두 시험에서 신체 기능의 개선은 52 주차까지 유지되었다.

두 시험의 24 주차에, 이 약을 투여한 시험대상자는 위약을 투여한 시험대상자에 비해 SF-36 V2 물리적 구성 요소 요약 점수와 FACIT-Fatigue 점수에서도 상당한 개선을 보였다. 두 시험에서 SF-36 물리적 구성 요소와 FACIT-Fatigue 점수의 개선은 52 주차까지 유지되었다.

베이스라인에서, 건선성 척추염은 KEEPSAKE1 과 KEEPSAKE2 시험대상자의 각각 19.6%와 19.6%에서 보고되었다. 이 약을 투여한 건선성 척추염이 있는 시험대상자는 위약에 비해 24 주차에 강직성 척추염 질병 활성도 지수(BASDAI) 및 강직성 척추염 질병 활성도 점수(ASDAS)에서 베이스라인 대비 개선을 보였다. 개선은 52 주차까지 유지되었다.

(3) 손발바닥 농포증

일본인 시험대상자에서의 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험 (jumPPP 임상시험)에서 중등도에서 중증의 손발바닥 농포증 환자 119 명을 대상으로 이 약의 유효성과 안전성이 평가되었다. 등록된 시험대상자는 총 PPPASI 점수가 12 점 이상이고 손바닥 또는 발바닥의 농포/소수포의 PPPASI 중증도 점수가 2 점 이상이었다.

시험대상자들은 0 주차와 4 주차에 이 약을 150mg 피하투여 또는 위약을 피하투여받도록 무작위 배정되었다. 위약 투여군의 시험대상자들은 0 주차, 4 주차에 위약을 투여받은 후 16 주차, 20 주차 및 그 후 12 주마다 이 약 150mg 을 투여받았다. 0 주차 및

4 주차에 이 약 150mg 을 피하 투여받은 환자들은 그 후 12 주마다 이 약을 계속 투여받았다.

시험대상자들의 특성은 두 투여군 간에 유사하였다. 모든 시험대상자들은 이전에 광선요법, 면역억제제 및/또는 전신 코르티코스테로이드를 포함한 손발바닥 농포증 치료를 받은 적이 있었다.

이 약을 투여받은 시험대상자들은 위약에 비해 16 주차에 PPPASI 점수에서 통계적으로 유의한 개선을 보였다. 이러한 개선은 68 주차까지 유지되었다. 이 약 투여군에서 PPPASI 50 을 달성한 시험대상자의 비율은 16 주차에 41.4%, 68 주차에 85.5% 였으며, PPPASI 75 를 달성한 시험대상자의 비율은 16 주차에 12.1%, 68 주차에 56.4% 였다.

표 8. 16 주차에서의 임상적 반응 [Mean (SE)]

| | 위약 (N=58) | 이 약 150 mg (N=60) | P-value |
|-------------------------------|----------------------|------------------------------|----------------|
| PPPASI 점수의 베이스라인 대비 변화* | -8.48 (1.244) | -11.96 (1.223) | p<0.05 |
| PPPASI 50 을 달성한 환자의 비율** | 24.1%(14/58) | 41.4%(24/58) | p<0.05 |
| PPPASI 75 를 달성한 환자의 비율** | 15.5%(9/58) | 12.1%(7/58) | p>0.05 |

*16 주차 결과는 MMRM 모델을 기반으로 하였으며, MMRM 방법을 사용하여 누락된 데이터를 처리함.

**16 주차 결과는 CMH 모델을 기반으로 하였으며, OC 방법을 사용하여 누락된 데이터를 처리함. P-value 는 명목값으로 다중성을 제어하지 않음.

4) 비임상 정보

비임상 자료는 안전성 약리학 평가, 시노물구스 원숭이에 최대 50 mg/kg/week 용량(최대 인체 권장 용량[maximum recommended human dose; MRHD]에서의 임상 노출의 약

70 배에 해당하는 노출을 유발함)을 투여한 생식 및 발달 독성 시험을 포함하는 반복-투여 독성 시험들에 근거할 때 인체에 대하여 특별한 위해가 없음을 입증했다.

발암성

이 약을 이용한 발암성 시험은 수행되지 않았다. 시노몰구스 원숭이에 최대 50 mg/kg/week 용량(MRHD 에서의 임상 노출의 약 70 배)을 투여한 26 주 만성 독성 시험에서, 전(pre)-신생물성 또는 신생물성 병변은 관찰되지 않았다.

돌연변이원성

이 약을 이용한 돌연변이원성 시험은 수행되지 않았다.

수태능 손상

시노몰구스 원숭이에 이 약을 최대 50 mg/kg/week 용량(MRHD 에서의 임상 노출의 약 70 배)으로 투여한 시험들에서 수컷이나 암컷의 수태능에 대한 직접적 또는 간접적인 유해 효과는 없었다. 26 주 반복 투여 독성 시험에서, 수컷 및 암컷 시노몰구스 원숭이 모두의 생식 기관에 대한 조직 병리학은 어떠한 관련된 유해 소견도 나타내지 않았다. 성적으로 성숙한 수컷 시노몰구스 원숭이를 대상으로 한 26 주 반복 투여 독성 시험에서, 수컷의 수태능 변수에 대하여 아무런 영향이 관찰되지 않았다.

동물 약리학 및/또는 독성학

50 mg/kg 까지의 용량을 매주 피하 투여한 26 주 독성학 시험에서, MRHD 에서의 임상 노출보다 약 70 배 더 높은 노출에서 수컷 및 암컷 시노몰구스 원숭이에서 유해한 영향은 관찰되지 않았다.

[포장단위]

2 프리필드시린지/상자 ((75mg/0.83mL)/1 프리필드시린지)

[저장방법] 밀봉용기, 차광하여 냉장(2~8°C)보관, 얼리지 말 것

[사용기한] 제조일로부터 24 개월

[수입·판매원] 한국애브비(주), 서울특별시 강남구 영동대로 421 삼탄빌딩 6 층

전화: (02)3429-9300, www.abbvie.co.kr

본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 사용기한이 경과되었거나, 변질, 변패 또는 오손된 제품이 발견될 경우에는 구입한 경로를 통하여 교환하여 드립니다.

이 설명서 작성일자 이후 변경된 내용은 식품의약품안전처 의약품안전나라 (<http://nedrug.mfds.go.kr>)에서 확인하실 수 있습니다.

부작용 피해구제 신청: 한국의약품안전관리원(1644-6223 또는 14-3330)

작성일자: 2024 년 04 월 09 일