

66. Tyruko

[출처]

- ① [FDA Approves First Biosimilar to Treat Multiple Sclerosis](#) (FDA, 2023.08.24.)
- ② [Package Insert - Tyruko](#)
- ③ [Approval Letter - Tyruko](#)
- ④ [ClinicalTrials.gov\(Antelope\(NCT04115488\), MS1\(NCT00027300\), MS2\(NCT00030966\), CD1\(NCT00032799\), CD2\(NCT00078611\), CD3\(NCT00032786\)\)](#)
- ⑤ NIH([Multiple Sclerosis](#), [Crohn's disease](#))
- ⑥ FDA([REMS](#))

제품명 (성분명)	Tyruko (natalizumab-sztn)
허가권자	Sandoz, Inc
허가일	2023.08.24. (FDA)
적응증	<ul style="list-style-type: none"> 재발성 다발성 경화증(MS)¹⁾ 성인 치료 <ul style="list-style-type: none"> 임상적 단독 증후군(CIS)²⁾ : 처음 다발성 경화증 관련 임상 증상 발생 재발 완화형 다발성 경화증(RRMS)³⁾ : CIS 후 안정기를 보일 때 발생하는 다발성 경화증의 한 종류 활동성 이차 진행성 질환 : RRMS 경과 후 환자가 점진적인 장애 악화를 경험하고 재발이 지속되는 질환 TNF-α⁴⁾ 억제제 등 기존 크론병(CD)⁵⁾ 치료에 부적절한 반응을 보이거나 내약성이 없는 중증 활동성 크론병 성인 환자 <p>1) MS(Multiple Sclerosis, 다발성 경화증) 2) CIS(Clinically isolated syndrome, 임상적 단독 증후군) 3) RRMS(Relapsing-remitting Multiple Sclerosis, 재발 완화형 다발성 경화증) 4) TNF-α(Tumor Necrosis Factor-alpha) : 염증을 일으키는 체내 물질인 종양괴사인자 5) CD(Crohn's disease, 크론병)</p>
대상 적응증 질환 특성	<ul style="list-style-type: none"> MS는 뇌와 신체의 다른 부분 사이의 의사소통을 방해하는 중추신경계의 만성 염증성 자가면역 질환 <ul style="list-style-type: none"> 임상적으로 재발과 완화를 반복하는 질환이며, 초기에는 재발한 후 장애 없이 증상이 호전되지만 시간이 지나고 재발이 반복되면 완전히 호전되지 않고 장애가 남음 젊은 성인에서 후천성 신경 장애의 가장 흔한 원인 중 하나이며 남성보다 여성에서 더 자주 발생함 CD는 소화관에 염증과 자극을 일으키는 만성 질병 <ul style="list-style-type: none"> CD의 가장 흔한 증상은 설사, 복부 경련 및 통증, 체중 감소임
작용 기전	<ul style="list-style-type: none"> 'Tyruko'는 'Tysabri'(natalizumab)의 바이오시밀러로 인테그린⁶⁾ $\alpha 4$ subunit에 결합하는 인간화 단일클론항체 <ul style="list-style-type: none"> 호중구를 제외한 모든 백혈구 표면에 발현되는 $\alpha 4 \beta 1$ 및 $\alpha 4 \beta 7$ 인테그린의 $\alpha 4$-subunit에 결합하고, 백혈구 counter-receptor의 $\alpha 4$-매개 부착을 억제함 $\alpha 4$ 발현 백혈구와 리간드의 상호작용을 억제하여 백혈구의 염증 실질조직 이동, 활성 면역 세포 모집 및 염증 활성 억제의 역할을 할 수 있음

	<ul style="list-style-type: none"> MS 및 CD에 효과를 발휘하는 구체적인 기전에 대한 완전한 정의 미비 <ul style="list-style-type: none"> MS는 T-림프구를 포함한 활성화된 염증 세포의 뇌혈관장벽(BBB)⁷⁾ 통과 시 병변이 발생하는 것으로 여겨짐 <ul style="list-style-type: none"> 'natalizumab'은 염증세포에서 발현되는 $\alpha 4\beta 1$-인테그린과 혈관 내피세포에서 발현되는 VCAM-1⁸⁾ 및 뇌 실질세포에서 발현되는 CS-1⁹⁾ 및/또는 오스테오폰틴¹⁰⁾과의 분자 상호작용의 차단에 의해 이차적으로 효과가 있을 것임 CD에서 $\alpha 4\beta 7$-인테그린과 내피 수용체 MAdCAM-1¹¹⁾의 상호작용은 이 질병의 특징인 만성 염증의 중요한 원인임 <ul style="list-style-type: none"> MAdCAM-1은 주로 장 내피 세포에서 발현되고 T 림프구가 페이에르판¹²⁾의 장 림프 조직으로 이동하는 데 중요한 역할로 MAdCAM-1 발현은 CD 환자의 염증 활성 부위에서 증가함 'natalizumab'이 $\alpha 4\beta 7$-인테그린 수용체와 염증성 병변의 정맥 내피에서 발현되는 MAdCAM-1의 분자 상호작용을 차단하는 데 이차적인 효과가 있을 것임 <p>6) integrin(인테그린) : 세포-세포 및 세포-세포의 기질의 접착을 촉진하는 막관통 단백질</p> <p>7) BBB(Blood-Brain Barrier, 뇌혈관장벽) : 뇌혈관을 통해 외부 물질이 뇌로의 이동을 제한하는 장벽</p> <p>8) VCAM-1(vascular cell adhesion molecule-1, 혈관 세포 접착 분자-1) : 백혈구가 혈관벽에 접착하는 과정과 경혈관 이주에 관여하는 부착 분자</p> <p>9) CS-1 : 세포 표면 당단백질</p> <p>10) OPN(osteopontin, 오스테오폰틴) : 골격을 구성하는 주요 인단백질</p> <p>11) MAdCAM-1(Mucosal vascular addressin cell adhesion molecule 1) : 점막 혈관세포의 접착체(addressin)</p> <p>12) Peyer's patches(페이에르판) : 장에 딸린 림프조직의 1형태</p>
임상시험 정보	<p>[Sandoz 사의 'Tyruko'(natalizumab-sztn) 비교 임상시험(Antelope)]</p> <ul style="list-style-type: none"> 264명의 RRMS 환자를 대상으로 수행한 임상 3상(이중 맹검, 활성 대조, 무작위, 병렬 그룹)에서 평가되었으며, 24주차에 바이오시밀러('Tyruko')와 대조약(FDA 기승인 'Tysabri')간의 새로운 활성 병변의 누적 수에 대한 모델 기반 평균 차이는 0.17이었으며 연간 재발률은 24주, 48주 모두 유사하여 안전성, 순도, 효능 측면에서 유의한 차이가 없음을 확인함 <p>[BIOGEN 사의 'Tysabri'(natalizumab) 임상시험]</p> <ul style="list-style-type: none"> (MS) 최소 한번의 임상적 재발을 경험하고 Kurtzke 확장 장애 상태 척도(EDSS)¹³⁾ 점수가 0~5.0인 환자를 대상으로 'natalizumab'의 안전성 및 유효성은 2건의 임상시험을 통해 평가됨 <ul style="list-style-type: none"> MS1 연구에서는 최대 28개월 동안 4주마다 'natalizumab'(627명), 위약(315명) 투여하였으며 12주마다 신경학적 평가를 실시한 결과 EDSS 증가 비율 및 연간 MS 재발률이 위약 투여군에 비해 'natalizumab' 투여군에서 낮았음(위약 투여군의 MS 연간 재발률 67%, 'natalizumab' 투여군의 MS 연간 재발률 22%)

- MS2 연구에서는 MS치료제 'AVONEX'(Interferon beta-1a)를 1년간 매주 1회 투여받는 동안 한번 이상의 재발을 경험한 환자를 대상으로 'natalizumab'(589명), 위약(582명) 투여한 후 모두 12주마다 신경학적 평가를 실시한 결과 EDSS 증가 비율 및 연간 MS 재발률이 위약 투여군에 비해 'natalizumab' 투여군에서 낮았음(위약 투여군의 MS 연간 재발률 33%, 'natalizumab' 투여군의 MS 연간 재발률 75%)
- **(CD) 중등도 또는 중증의 활동성 CD 성인 환자 1,414명(CD 활성도[CDAI]¹⁴⁾ 220~450 이내)를 대상으로 'natalizumab'의 안전성 및 유효성은 3건의 임상시험을 통해 평가됨**
 - CD1 연구에서는 896명의 환자가 4:1로 무작위 배정되어 'natalizumab' 또는 위약을 매월 3회 투여하여 10주차에 평가한 결과, 'natalizumab' 투여군(717명) 중 56%, 위약 투여군(179명) 중 49%가 임상적 반응(CDAI가 70점 이상 감소)을 보임
 - CD1 연구에서 혈청 CRP¹⁵⁾가 상승한 653명의 환자를 대상으로 한 사후 분석에서 'natalizumab' 투여군의 57%가 임상적 반응(CDAI가 70점 이상 감소)을 보인 반면 위약 투여군의 45%가 반응을 보임
 - CD2 연구에서는 혈청 CRP¹⁵⁾가 상승한 509명의 환자가 1:1로 무작위 배정되어 'natalizumab' 또는 위약을 매월 3회 투여받았으며 임상 결과를 8주, 12주차에 임상적 반응(CDAI가 70점 이상 감소) 및 관해(CDAI 150점 미만)를 평가한 결과, 'natalizumab' 투여군(259명) 중 48%, 위약 투여군(250명) 중 32%가 8주, 12주차 모두 반응을 보였고, 'natalizumab' 투여군(259명) 중 26%, 위약 투여군(250명) 중 16%가 8주, 12주차 모두 관해를 보였음
 - CD3 연구에서는 임상적 반응이 있었던 CD1 환자 331명의 환자가 1:1로 무작위 배정되어 'natalizumab' 또는 위약을 매월 투여하여 9개월, 15개월차에 임상적 반응(CDAI가 70점 이상 감소 및 220점 미만) 및 관해(CDAI가 150점 미만) 유지를 평가한 결과, 9개월차와 15개월차 각각 'natalizumab' 투여군(164명) 중 61%, 54%, 위약 투여군(167명) 중 29%, 20%가 반응을 보였고, 'natalizumab' 투여군(128명) 중 45%, 40%, 위약 투여군(118명) 중 26%, 15%가 관해를 보였음
 - 면역억제제나 코르티코스테로이드를 병용하지 않은 환자 하위군에서 치료 효과는 일반적으로 전체 연구 집단에서 나타난 것과 유사하였으며, TNF- α 억제제 효과가 부족한 환자는 'natalizumab' 투여군과 위약 투여군 모두에서 임상적 반응, 임상적 관해, 치료효과 유지가 낮은 것으로 나타남

13) EDSS(Kurtzke Expanded Disability Status Scale, Kurtzke 확장 장애 상태 척도) : MS 환자의 장애 상태를 측정하는 0~10 범위의 척도로 1.0~4.5는 보행 능력이 높은 사람, 5.0~9.5는 보행 능력 상실을 의미

14) CDAI(Crohn's Disease Activity Index, 크론병 질병 활성도) : 크론병 활성도 지수로 CDAI 150점 미만을 비활동성 크론병으로 규정

15) CRP(C-reactive Protein, C 반응 단백질) : 체내 급성 염증이나 조직 손상이 일어났을 때, 혈중 농도가 증가하는 급성 반응 물질로 염증 표지자로 활용

	<p>* 임상시험 설계 세부 정보 및 결과</p> <ul style="list-style-type: none"> - Antelope (NCT04115488, ▶ClinicalTrials.gov에서 상세보기) - MS1 (NCT00027300, ▶ClinicalTrials.gov에서 상세보기) - MS2 (NCT00030966, ▶ClinicalTrials.gov에서 상세보기) - CD1 (NCT00032799, ▶ClinicalTrials.gov에서 상세보기) - CD2 (NCT00078611, ▶ClinicalTrials.gov에서 상세보기) - CD3 (NCT00032786, ▶ClinicalTrials.gov에서 상세보기) <p>임상시험 결과 : "Package Insert – Tyruko"의 '14. Clinical Studies'에서 확인 가능</p>
부작용 등	<ul style="list-style-type: none"> • MS, CD에서 공통적으로 가장 흔한 부작용(10% 이상)은 두통과 피로 <ul style="list-style-type: none"> - MS의 'Tysabri' 부작용은 두통, 피로, 관절통, 요로 감염, 하기도 기관지 감염, 위장염, 질염, 우울증, 사지 통증, 복부 불편감, 설사, NOS 및 발진 등임 - CD의 'Tysabri' 부작용은 두통, 상부 호흡기 감염, 메스꺼움, 피로임 • 진행성 다초점 백질뇌병증(PML)¹⁶⁾의 위험 증가 가능 <ul style="list-style-type: none"> - 항-JCV항체(JCV¹⁷⁾에 대한 항체의 존재, 장기간의 치료기간, 면역억제제의 사전 사용으로 인하여 PML 발생의 위험이 있음 - 지속적으로 환자를 모니터링하고, PML를 암시하는 첫 번째 징후 또는 증상이 나타나면 즉시 치료를 보류해야 함 - 위험 평가 및 완화 전략(REMS)¹⁸⁾에 따라 제한된 약물 유통 프로그램을 통해서만 사용 가능(처방의, 조제약국, 환자 모두 REMS 인증 및 등록 필요) • 그 외 헤르페스 감염, 혈소판 감소증, 면역 억제, 아나필락시스, 간독성과 같은 심각한 과민 반응에 관한 위험 포함 <p>16) PML(progressive multifocal leukoencephalopathy, 진행성 다초점 백질뇌병증) : 뇌의 바이러스 감염으로 사망이나 심각한 장애가 발생하는 질병 17) JCV(JC virus, JC 바이러스) : 인간을 숙주로 삼는 폴리오마바이러스로 PML 원인 바이러스 18) REMS(risk evaluation and mitigation strategy, 위험 평가 및 완화 전략) : 심각한 안전성 문제가 있는 특정 약물에 대해 FDA가 요구하는 약물 안전 프로그램</p>
기타	<ul style="list-style-type: none"> • 'Tysabri'(natalizumab)의 첫 번째 바이오시밀러 • REMS