

아토피 피부염과 함께 성장: 중등도에서 중증 질병에 대한 지속적인 결과 달성



Melinda Gooderham 박사
SKiN Centre for Dermatology
Probity Medical Research, Queen's University
캐나다 온타리오주 피터보로

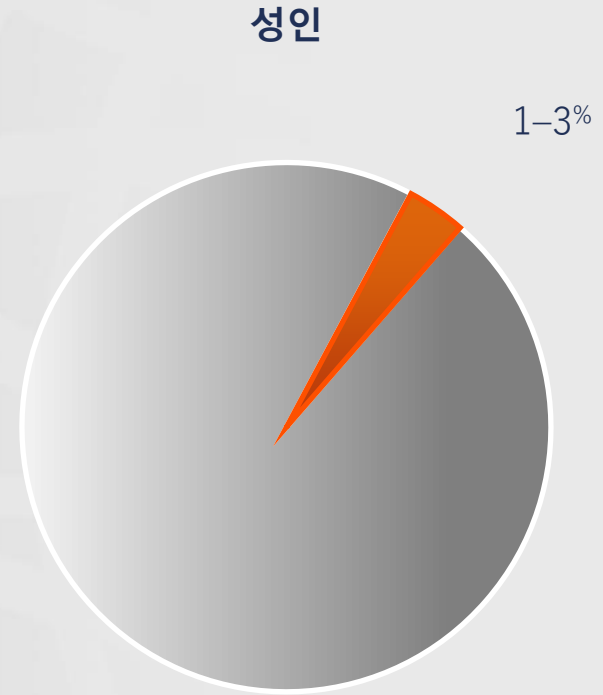
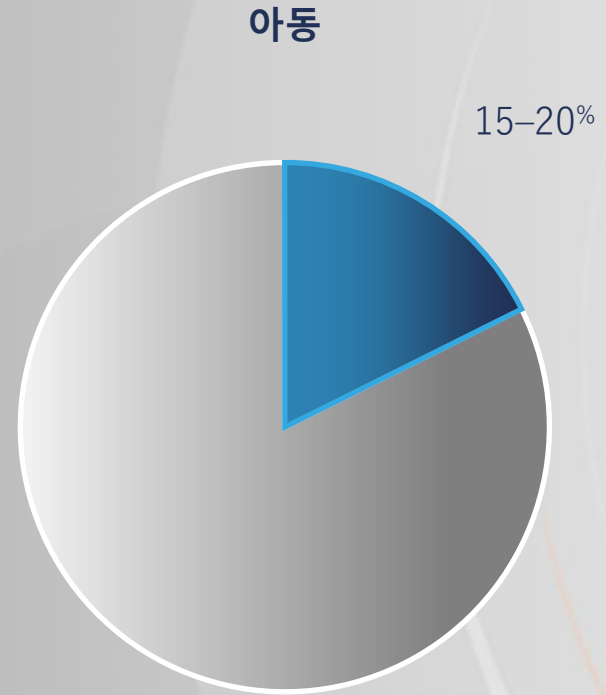
면책 조항

- 미승인 제품을 사용하거나 승인 제품을 미승인 용도로 사용할 수 있을지의 여부는 교수진과 의논해 결정할 수 있습니다. 이러한 상황은 하나 이상의 관할권에서의 승인 상태를 반영할 수 있습니다
- 발표자로 나서는 교수진은 USF Health와 touchIME®로부터 발표 시 참조로 제시하는 사례는 식별 가능한 라벨을 지정하지 않거나 미승인 용도임을 밝히는 표식을 하여 공개해야 한다는 주의 사항을 들었습니다
- USF Health와 touchIME®의 활동에서 이런 제품이나 용도를 언급한다고 해서 미승인 제품 또는 미승인 용도에 대해 USF Health와 touchIME®가 보증하거나 그런 의도를 암시하는 것은 결코 아닙니다
- USF Health와 touchIME®는 오류 또는 누락에 대해 어떤 책임도 지지 않습니다

중등도에서 중증의 아토피 피부염에 대한 정확한 평가가 중요한 이유는 무엇입니까?

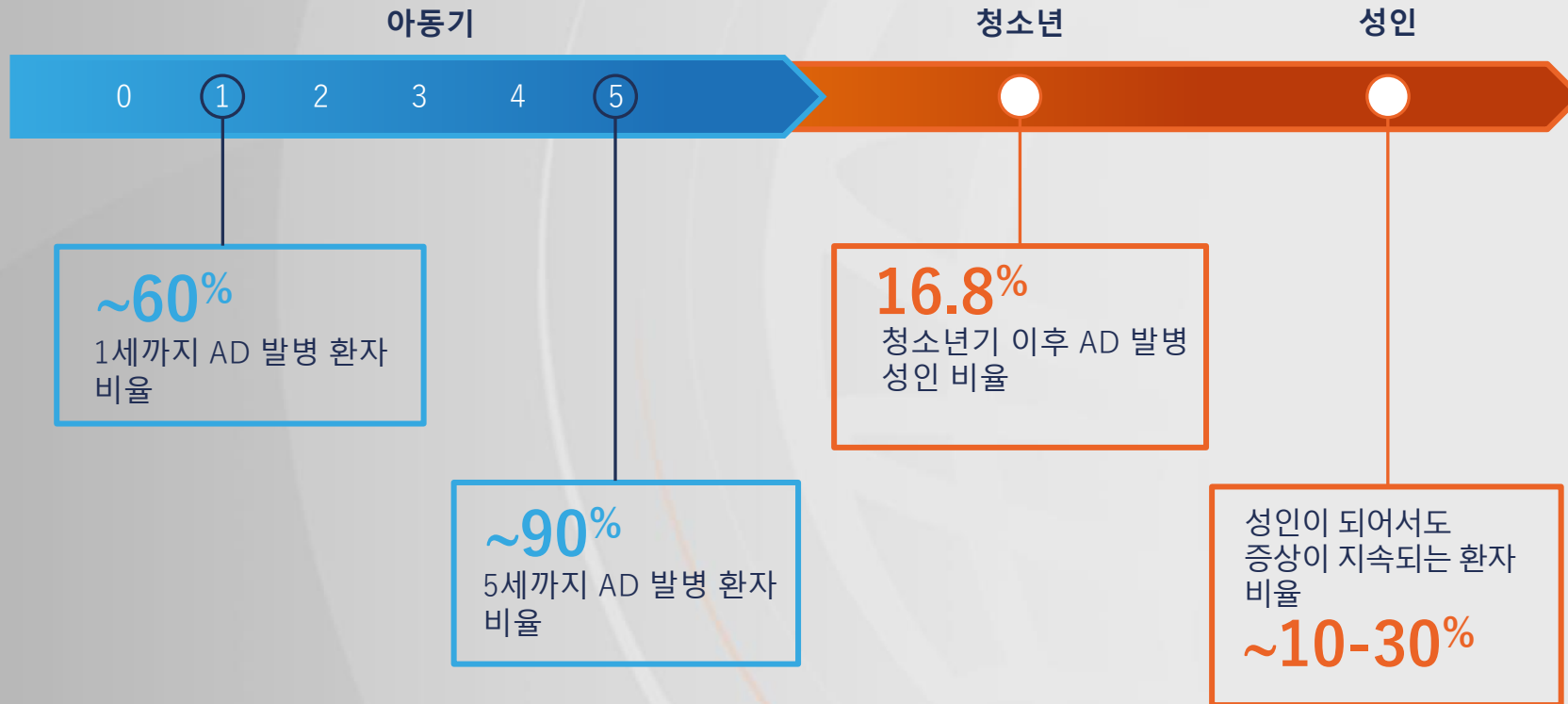
아토피 피부염

전 세계 발병률



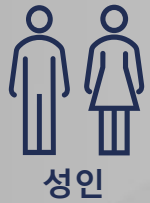
아토피 피부염

증상의 시작과 지속



환자 여정

중요 임상 소견¹



- 가려움증
- 홍반성 피부 병변과 수포
 - 굴측 침범 이력
 - 서혜부 및 겨드랑이 부위에 없음



- 가려움증
- 홍반성 피부 병변과 수포
 - 얼굴, 목, 신근 침범
 - 굴측 침범 이력
 - 서혜부 및 겨드랑이 부위에 없음

초기 증상 및 진단

만성 재발성 염증 상태²

3가지 임상 단계:

- 급성(수포성, 진물, 딱지성 발진)
- 아급성(건조, 비늘, 홍반 구진 및 플라크)
- 만성(태선화, 비후)

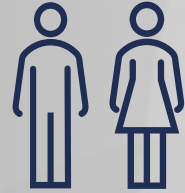
임상 발현

환자 여정

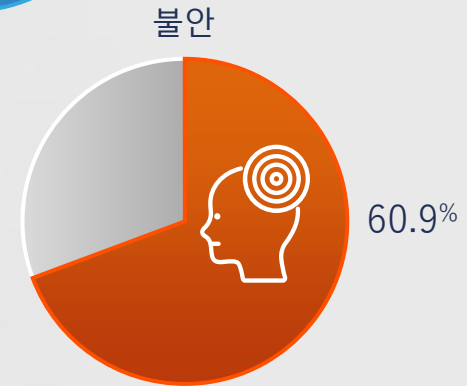
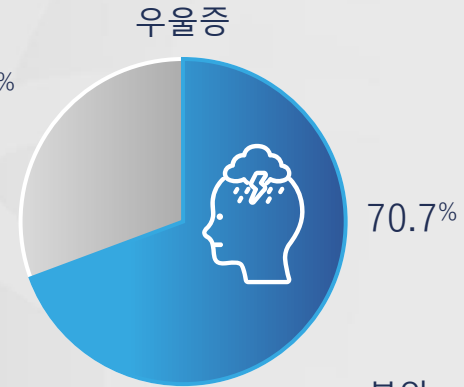
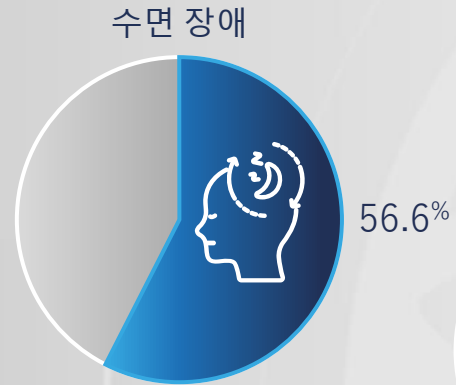


1. Eichenfield LF, et al. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70:338–51; 2. Avena-Woods C. *Am J Manag Care.* 2017;23:S115–23;
3. Eichenfield LF, et al. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71:116–32; 4. Simpson EL, et al. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77:623–33.

재발성 AD 증상의 부담



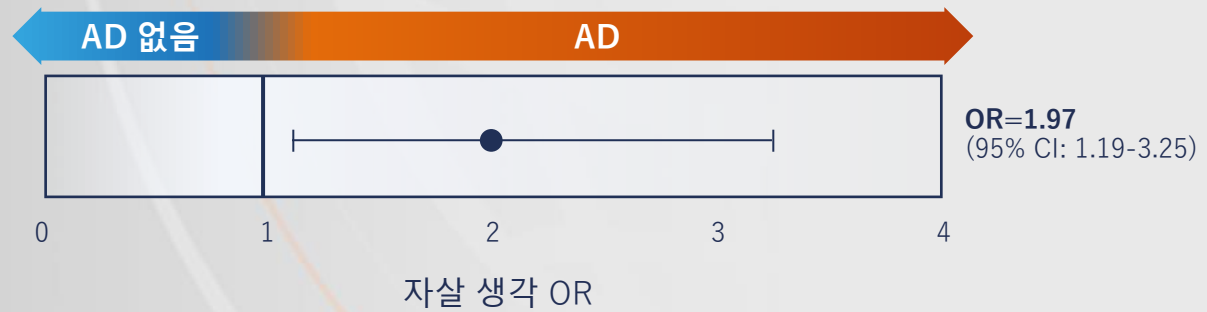
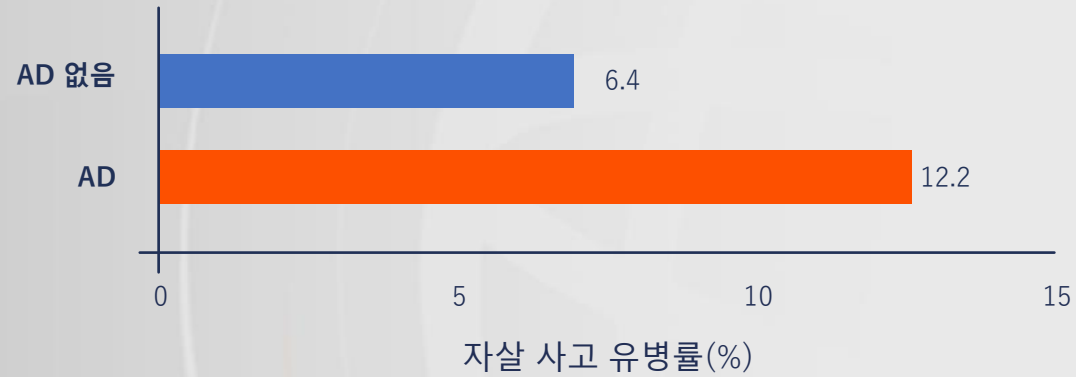
중증도에서 중증 AD
를 가진 성인 DLQI점수 ≥ 6 ,
(N=1,017)



- 신체적 및 정신적 건강 저하
- 업무 장애 증가

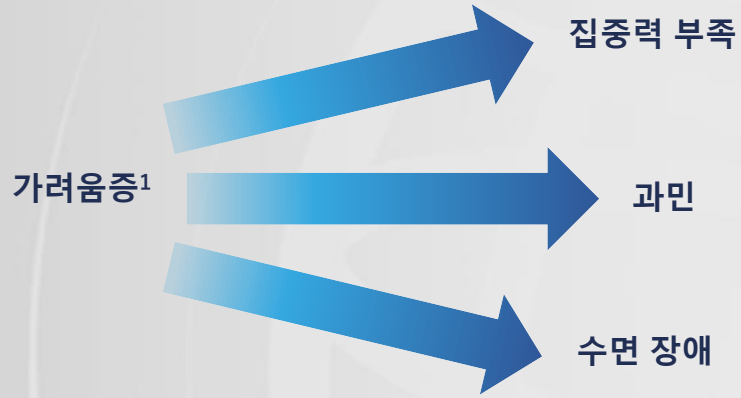
재발성 AD 증상의 부담

자살 경향성: 14개 연구의 메타 분석

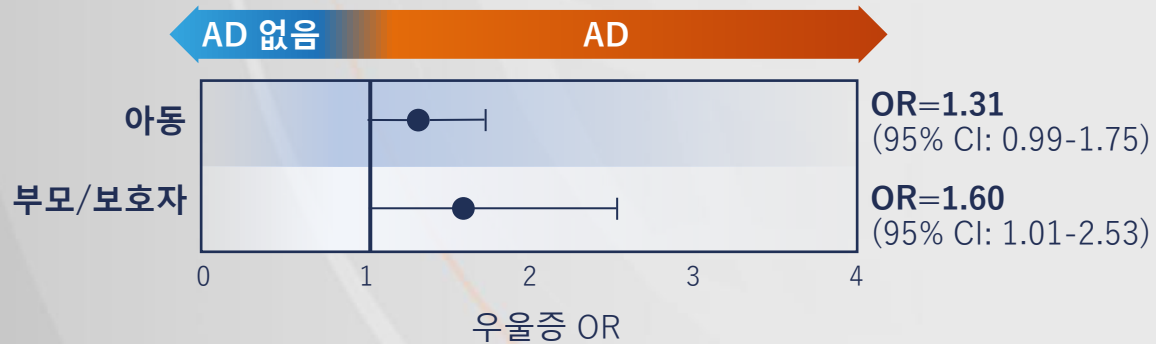


재발성 AD 증상의 부담

아동과 그들의 가족에게 미치는 영향

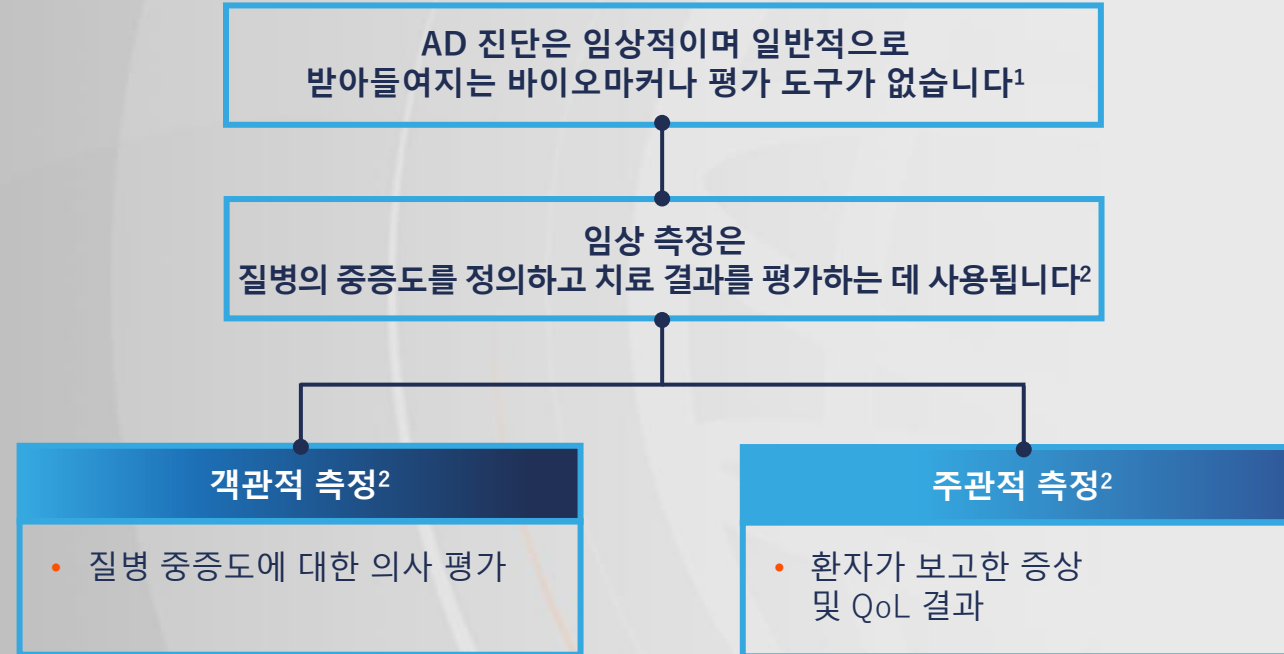


AD 아동과 부모의 우울증 OR 증가²



1. Na CH, et al. *Children*. 2019;6:133; 2. Patel KR, et al. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80:402-10.

AD의 중증도와 그것이 환자의 삶의 질에 미치는 영향 평가



AD의 중증도와 그것이 환자의 삶의 질에 미치는 영향 평가

질병 중증도 그룹은 임상 시험 및 실제 관리에 사용됩니다



질병 중증도 그룹을 정의하는 표준은 없습니다

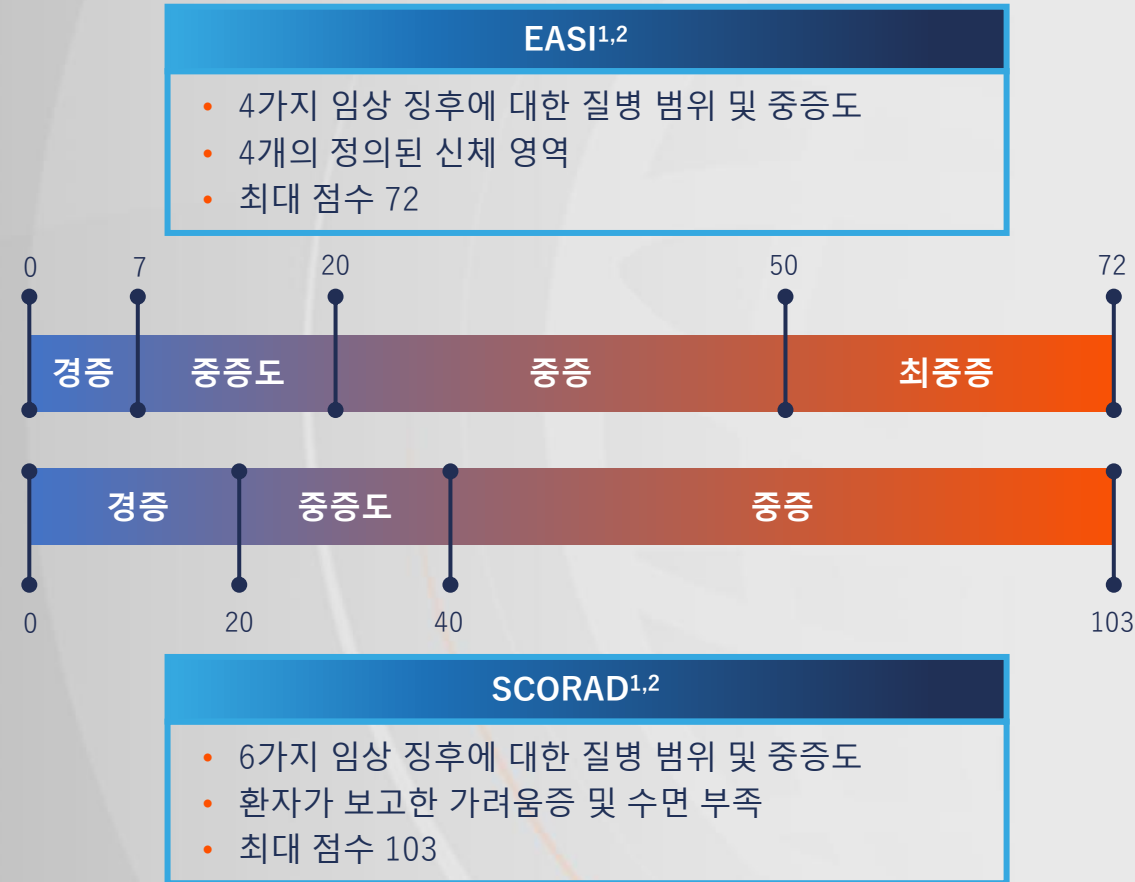
AD의 중증도와 그것이 환자의 삶의 질에 미치는 영향 평가

객관적 측정

도구	설명
EASI	<ul style="list-style-type: none">• 4가지 임상 징후에 대한 질병 범위 및 중증도• 4개의 정의된 신체 영역• 최대 점수 72
SCORAD	<ul style="list-style-type: none">• 6가지 임상 징후에 대한 질병 범위 및 중증도• 환자가 보고한 가려움증 및 수면 부족• 최대 점수 103
PGA	<ul style="list-style-type: none">• 주어진 시점에서의 전반적인 질병 중증도• 6점 중증도 척도
BSA	<ul style="list-style-type: none">• 전체 체표면적의 백분율로 나타낸 질병 정도
ADSI	<ul style="list-style-type: none">• 홍반, 찰과상, 삼출, 태선화, 가려움증• 각각 4점 척도
SASSAD	<ul style="list-style-type: none">• 6가지 임상 징후• 신체의 6개 부위

EASI 및 SCORAD는 임상 시험 및 임상 환경 모두에서 사용하도록 검증된 유일한 결과 측정입니다

AD의 중증도와 그것이 환자의 삶의 질에 미치는 영향 평가



AD의 중증도와 그것이 환자의 삶의 질에 미치는 영향 평가

주관적인, 환자가 보고한 측정

증상의 중증도

도구	설명
POEM ¹	<ul style="list-style-type: none">이전의 주에 경험한 7가지 증상의 중증도 및 지속 기간
가려움증 NRS ¹	<ul style="list-style-type: none">환자가 보고한 가려움증의 0-10 척도
피부 통증 NRS ²	<ul style="list-style-type: none">환자가 보고한 가려움증의 0-10 척도

삶의 질

도구	설명
DLQI ¹	<ul style="list-style-type: none">일상 활동, 수면 및 전반적인 삶의 질에 대한 영향을 평가하는 10개 항목의 설문지

POEM, DLQI, 가려움증 NRS는 AD 임상 시험에서 자주 사용됩니다

AD의 중증도와 그것이 환자의 삶의 질에 미치는 영향 평가

소아 환자 및 그 부모/보호자의 QoL

일반 피부과 도구

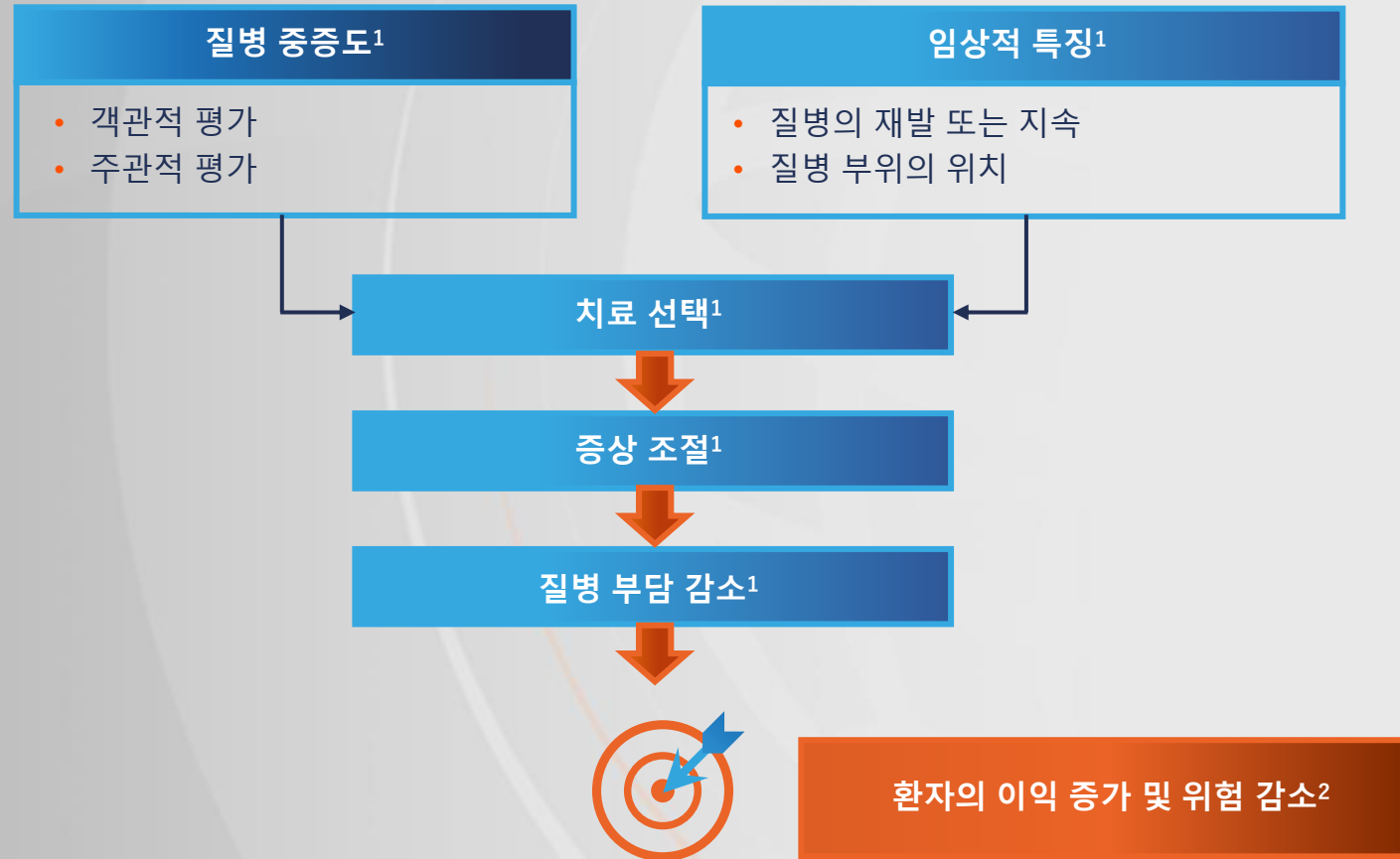
- 피부과 삶의 질 지수(DLQI)
- 아동의 피부과 삶의 질 지수(CDLQI)
- 가족의 피부과 삶의 질 지수(FLQI)
- 유아의 피부염 삶의 질 지수(IDQoL)
- Skindex-10대
- 유아 QoL 설문 조사

AD 관련 도구

- 피부염 가족 지수(DFI)
- 아동기 AD 영향 척도(CADIS)
- AD(CIAD)의 아동기 영향
- DISABKIDS AD 모듈
- 부모의 AD QoL 지수(PIQoL-AD)
- AD 아동의 주보호자의 QoL(QPCAD)
- AD 아동의 부모의 QoL

요약 및 결론

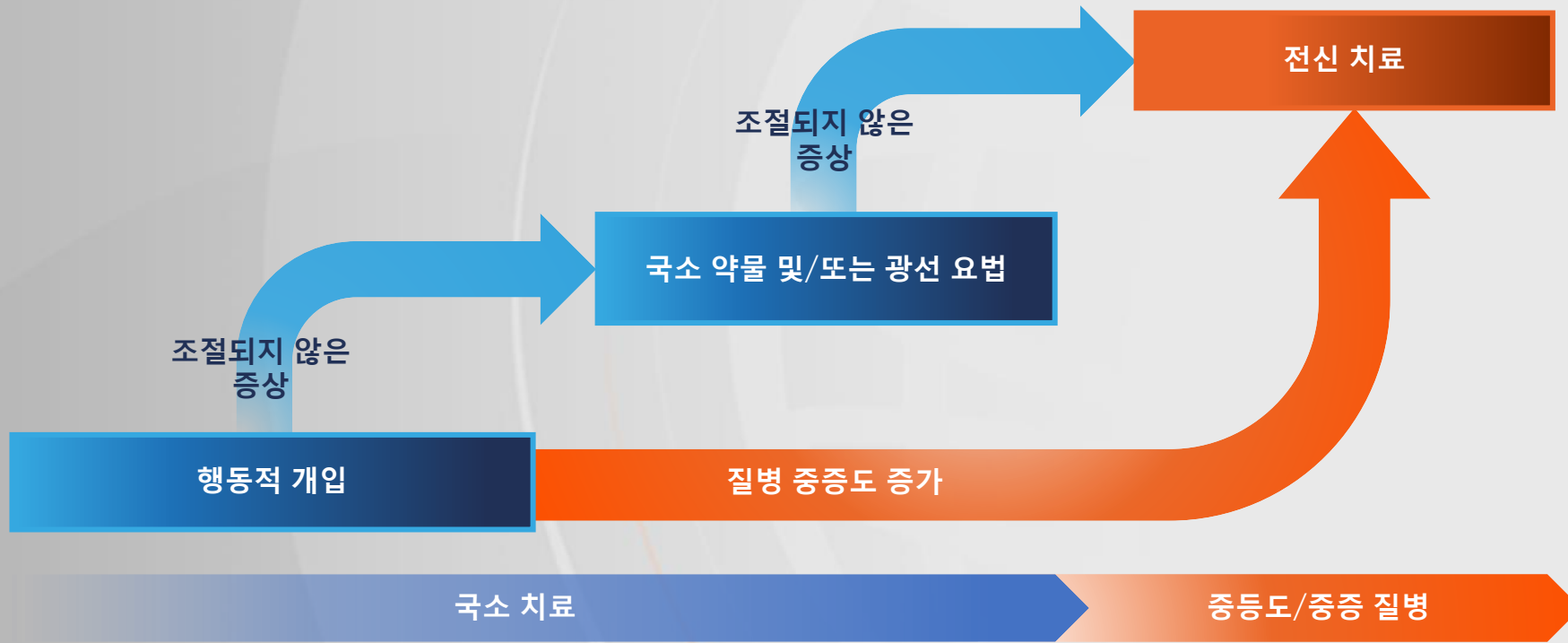
질병의 중증도를 평가하는 것은 왜 중요합니까?



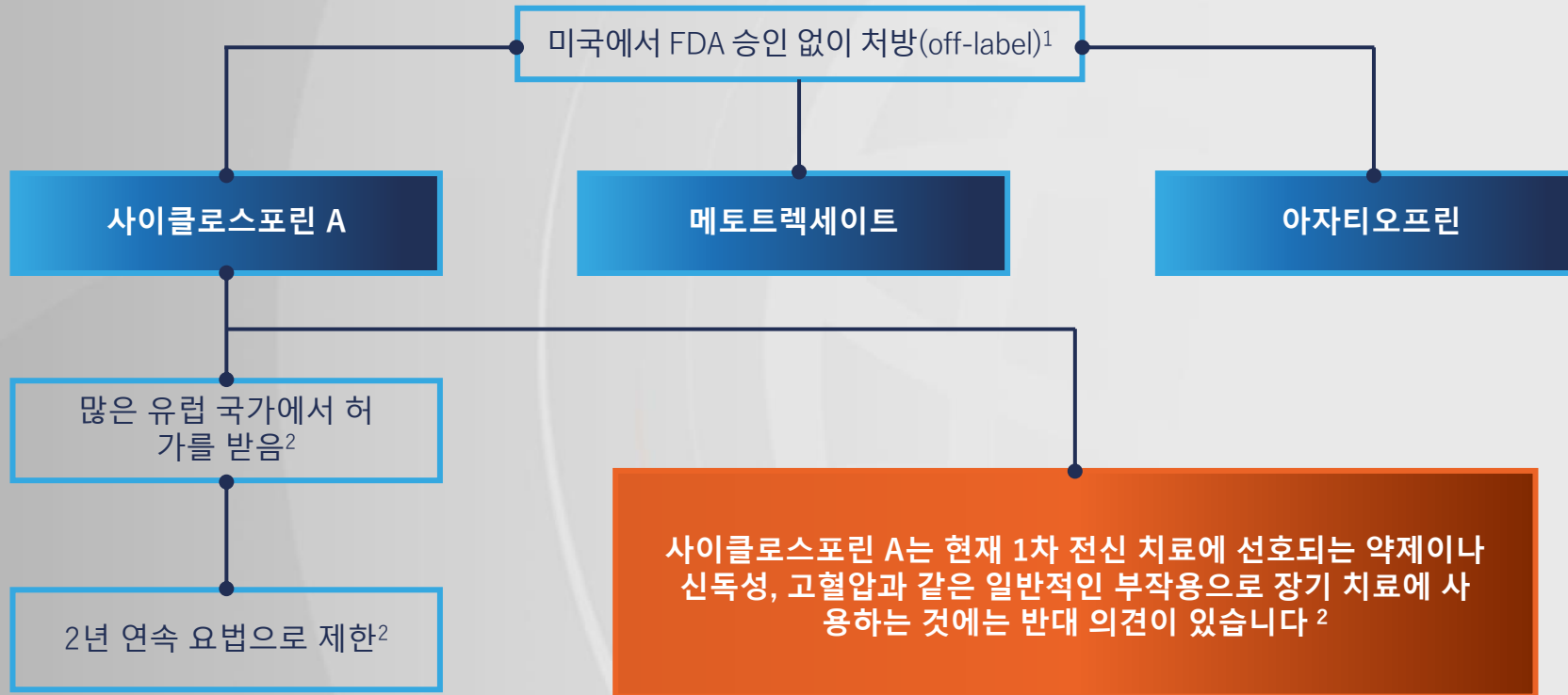
1. Gooderham MJ, et al. *J Cutan Med Surg*. 2018;22:10S-16S; 2. Simpson EL, et al. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77:623-33.

전신 치료가 아토피 피부염의 징후, 증상 및 삶의 질을 지속적으로 조절할 수 있습니까?

AD에 대한 현재 치료 경로에서의 전신 치료



AD에 대한 기존의 전신 치료



1. Davari DR, et al. *J Asthma Allergy*. 2021;14:595-607; 2. Wollenberg A, et al. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2018;32:850-78.

승인된 AD 전신 치료

생물제제

두필루맵¹

- IL-4R α 에 대한 mAb
- IL-4 및 IL-13 신호 전달 억제

국소 치료로 조절되지 않는 중등도에서 중증 AD에 대한 두필루맵 사용에 대한 FDA 승인 이력²

성인
(≥18세)



2017

청소년
(≥12세)



2019

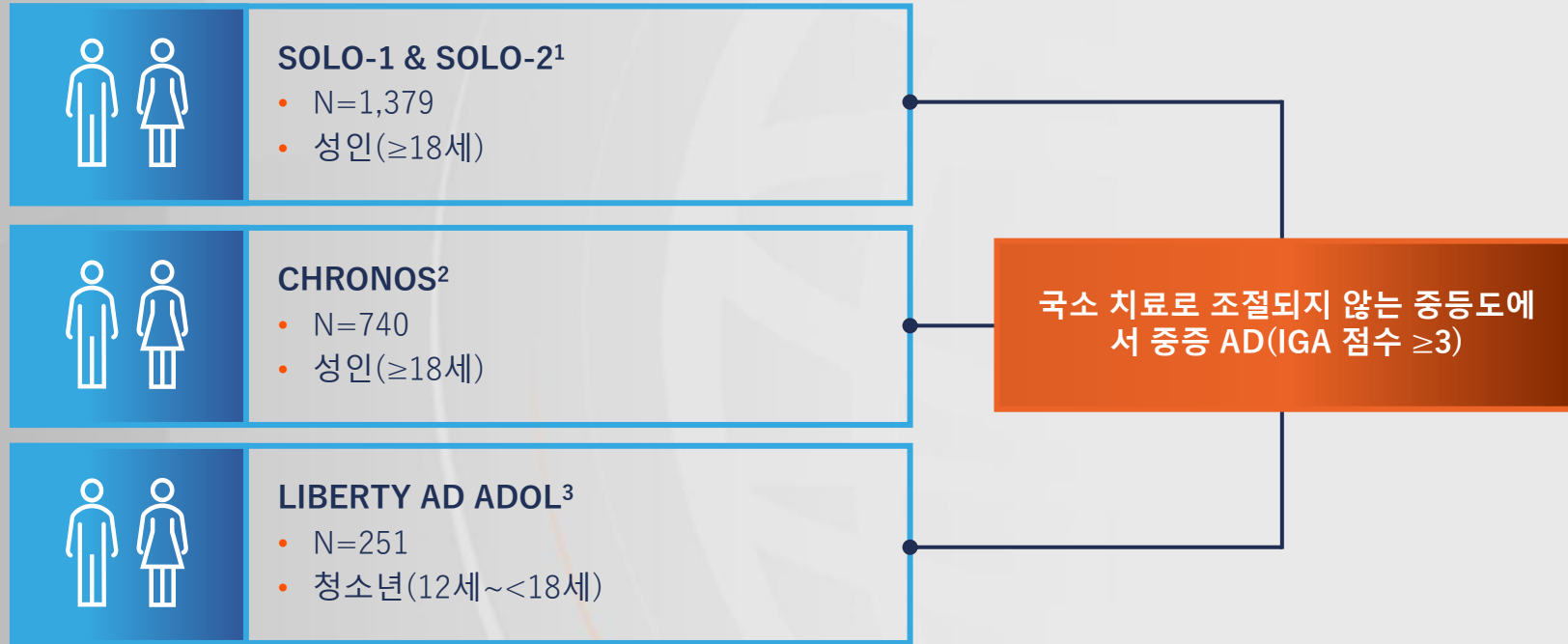
아동
(≥6세)



2020

성인 및 청소년에 대한 두필루맵 3상 시험

연구 설계: 환자 모집단



IGA, 연구자의 종합 평가.

1. Simpson EL, et al. *N Engl J Med.* 2016;375:2335-48; 2. Blauvelt A, et al. *Lancet.* 2017; 389:2287-303; 3. Simpson ET, et al. *JAMA Dermatol.* 2020;156:44-56;

4. Paller AS, et al. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83:1282-93.

성인 및 청소년에 대한 두필루맵 3상 시험

연구 설계: 치료



SOLO-1 및 SOLO-2¹

- 두필루맵 300mg QW 또는 Q2W
- 국소 약물 없음



CHRONOS²

- 두필루맵 300mg QW 또는 Q2W
- 모든 그룹에 투여하는 국소 약물



LIBERTY AD ADOL³

- 두필루맵 200mg 또는 300mg Q2W(중량 계층형) 또는 300mg Q4W
- 긴급용으로만 국소 치료

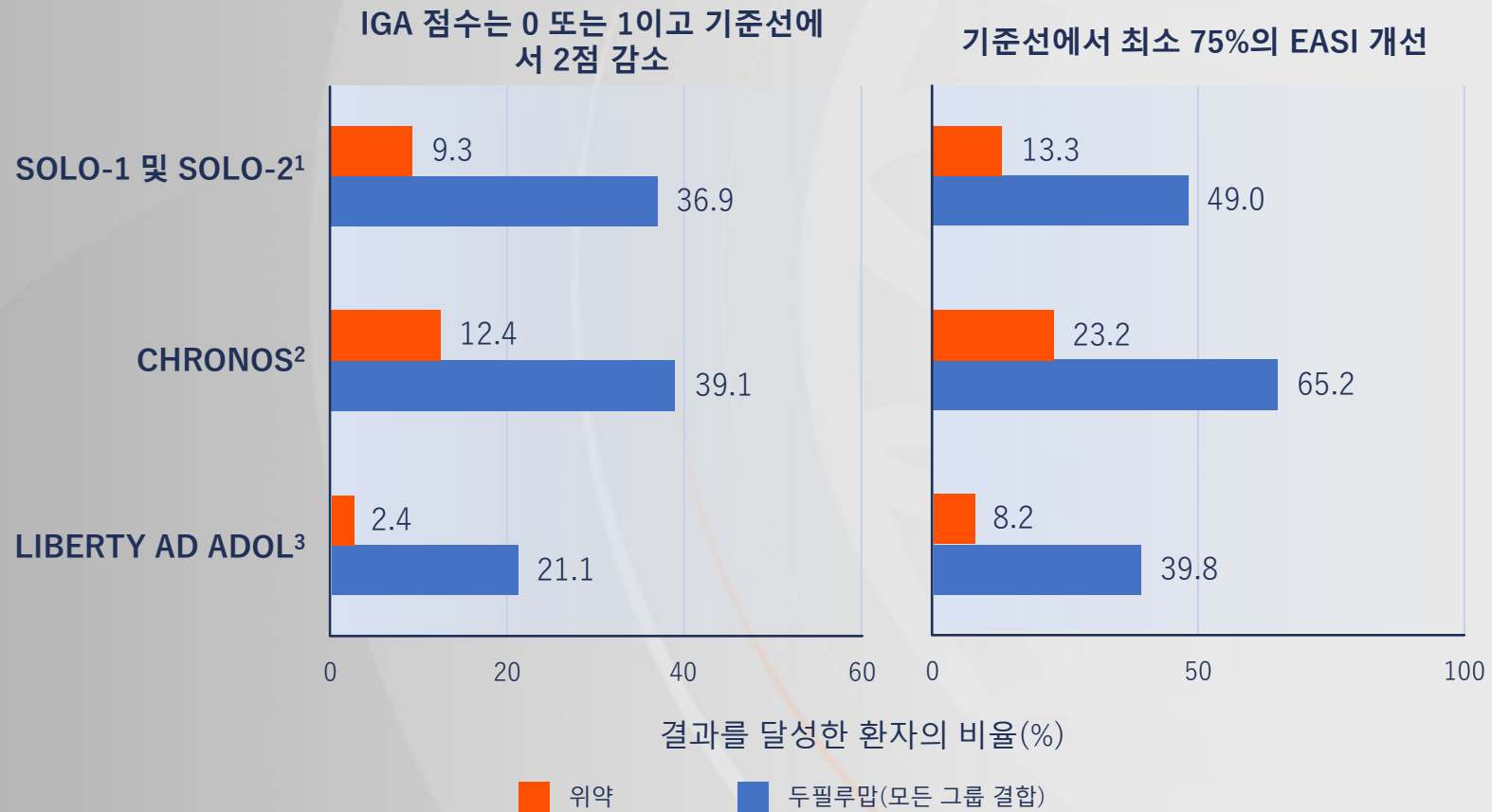


기본 엔드포인트:¹⁻³

- IGA 점수는 0 또는 1이고 16주에 기준선에서 2점 이상 감소
- 16주에 EASI-75

성인 및 청소년에 대한 두필루맵 3상 시험

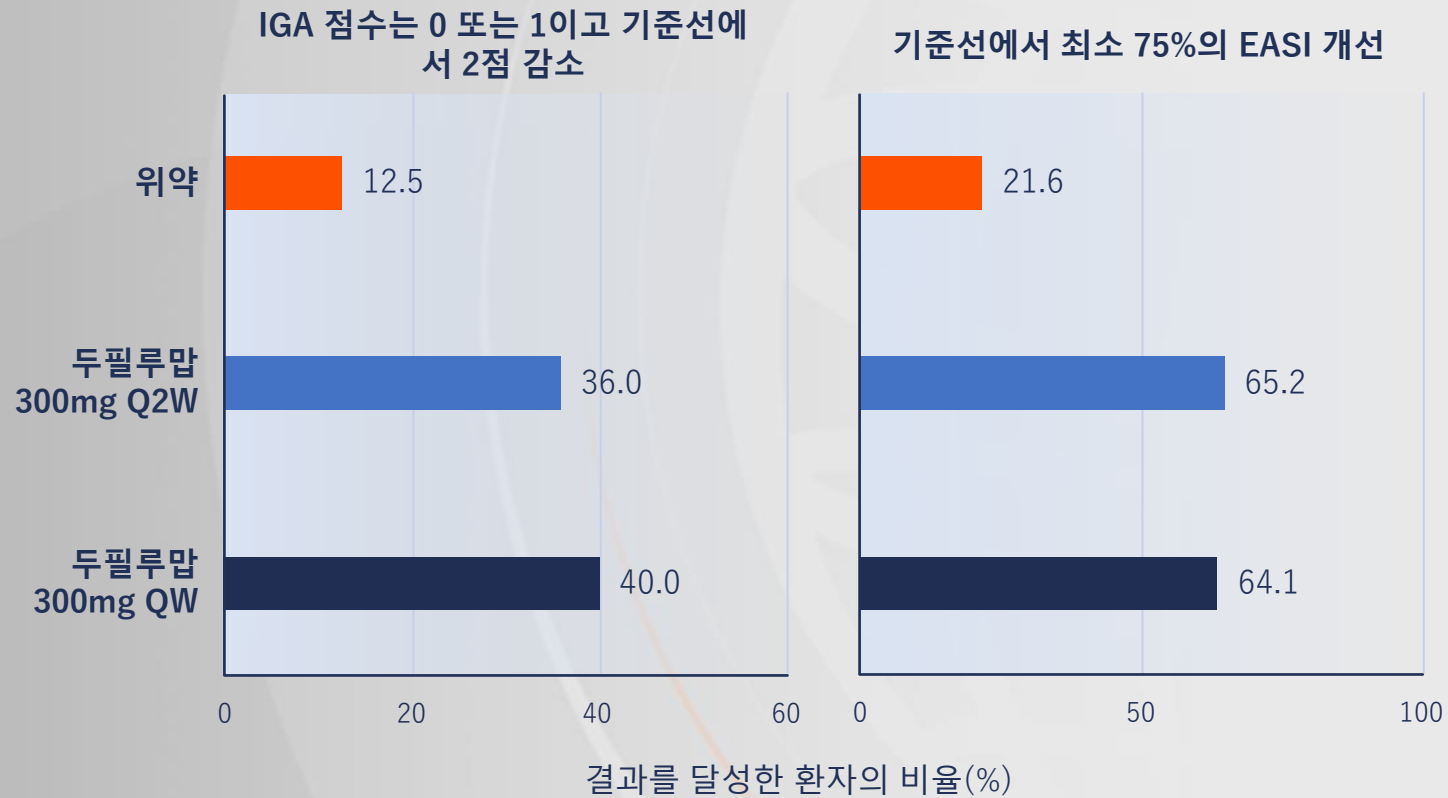
효과: 16주



1. Simpson EL, et al. *N Engl J Med.* 2016;375:2335-48; 2. Blauvelt A, et al. *Lancet.* 2017; 389:2287-303; 3. Simpson ET, et al. *JAMA Dermatol.* 2020;156:44-56.

두필루맙의 장기적 효과: CHRONOS

효과: 52주



두필루맙의 장기적 효과: SOLO CONTINUE

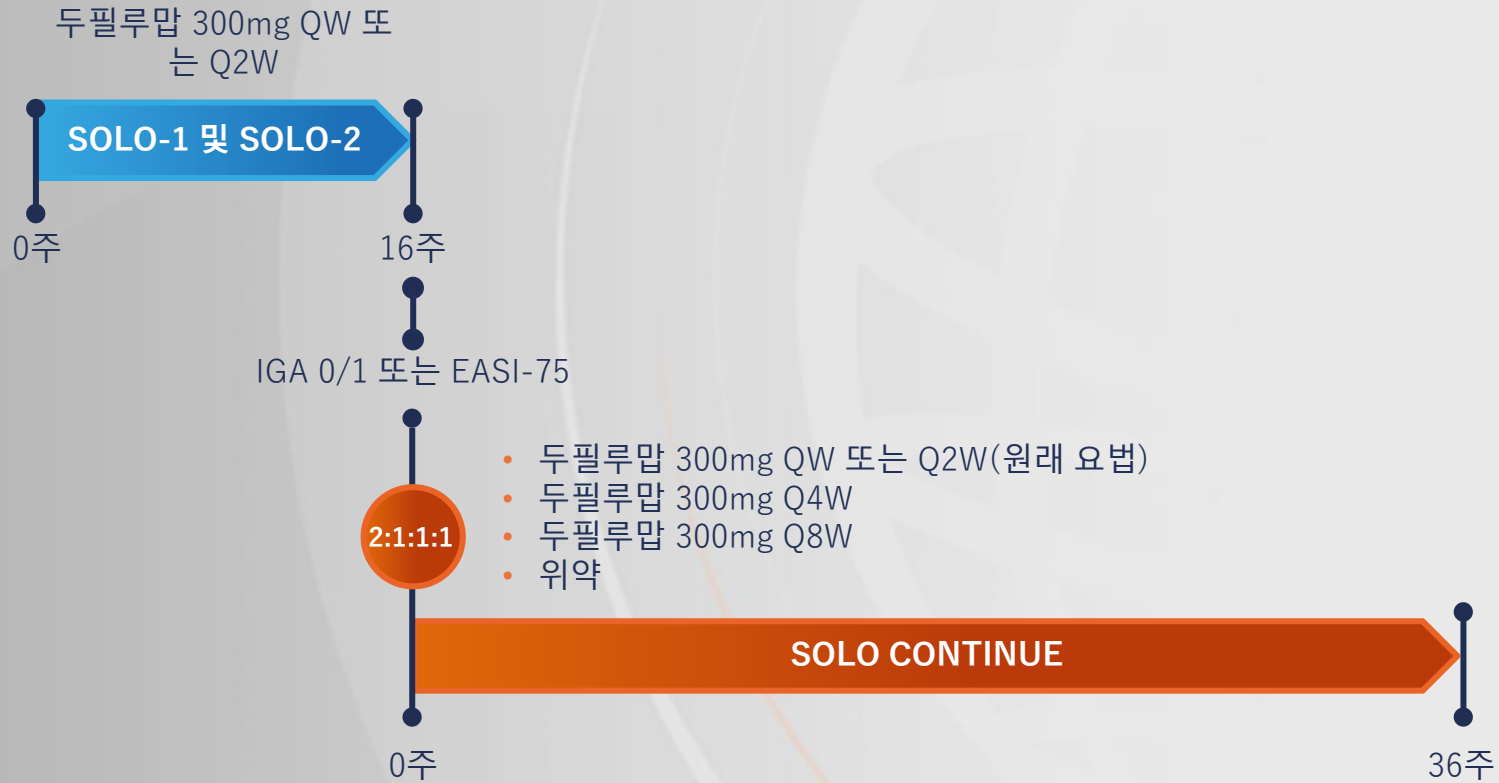
연구 설계



- 중등도에서 중증의 AD 환자
- 두필루맙으로 치료
- 0 또는 1의 IGA 점수 달성, 또는 SOLO-1 및 SOLO-2에서 16주에 최소 75%의 EASI 점수 개선
- N=422

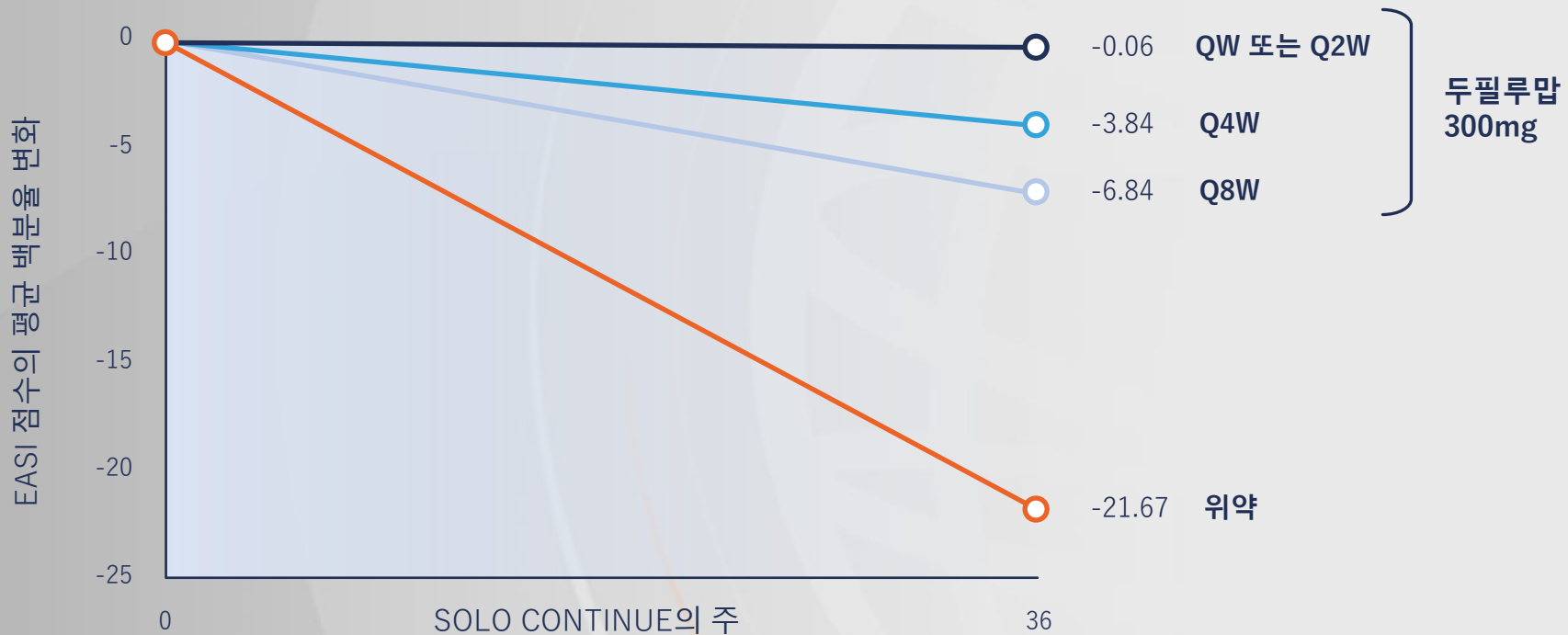
두필루맙의 장기적 효과: SOLO CONTINUE

연구 설계



두필루맙의 장기적 효과: SOLO CONTINUE

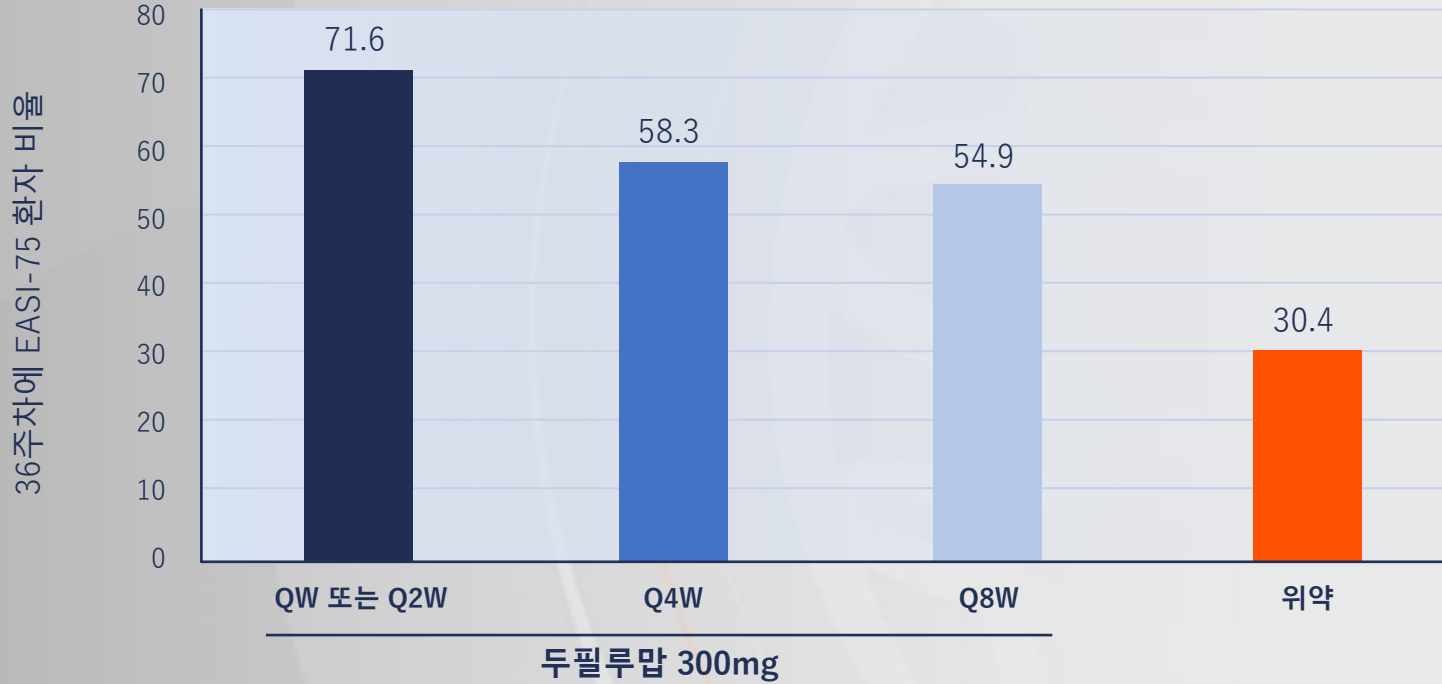
효과: 36주 - EASI 점수의 평균 변화



시간 경과에 따른 지속적인 반응은 매주 또는 2주마다 투여된 두필루맙에서 가장 일관되게 유지되었습니다

두필루맙의 장기적 효과: SOLO CONTINUE

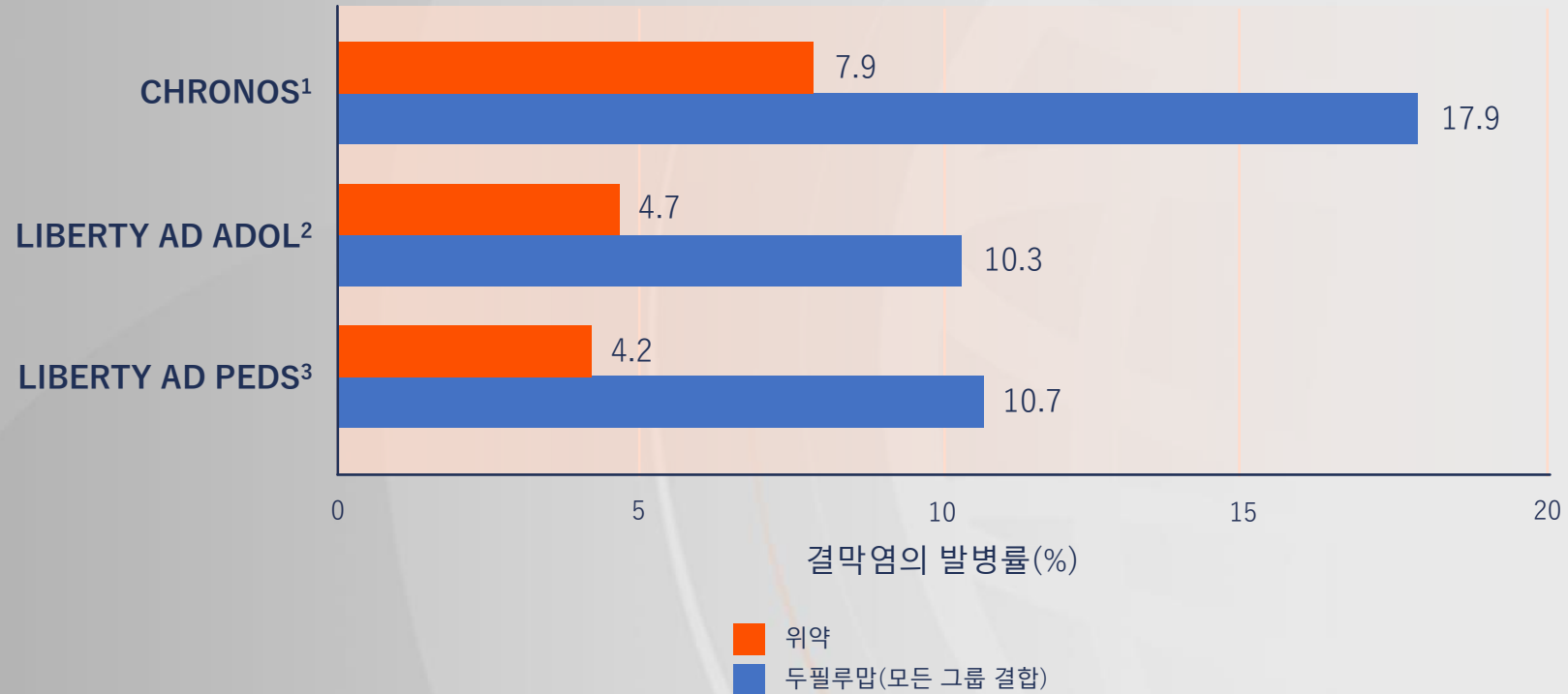
효과: 36주 - EASI-75 환자 비율



투여 간격을 늘리거나 위약으로 전환하면 치료에 대한 반응이 감소했습니다

두필루맵 안전성 프로파일

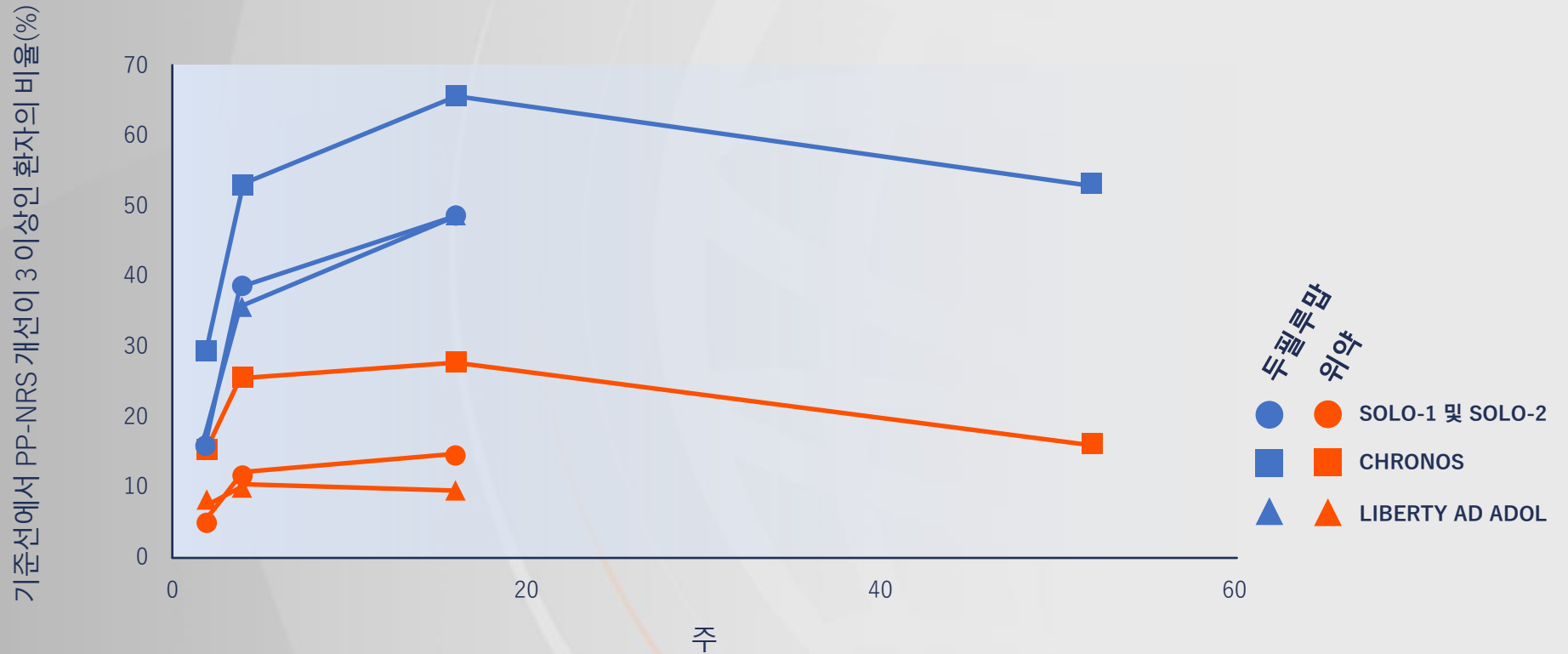
결막염의 발병률



다양한 시험 결과 모든 연령대에서, 두필루맵을 투여 받은 환자의 결막염 발생률이 더 높은 것으로 관찰되었습니다

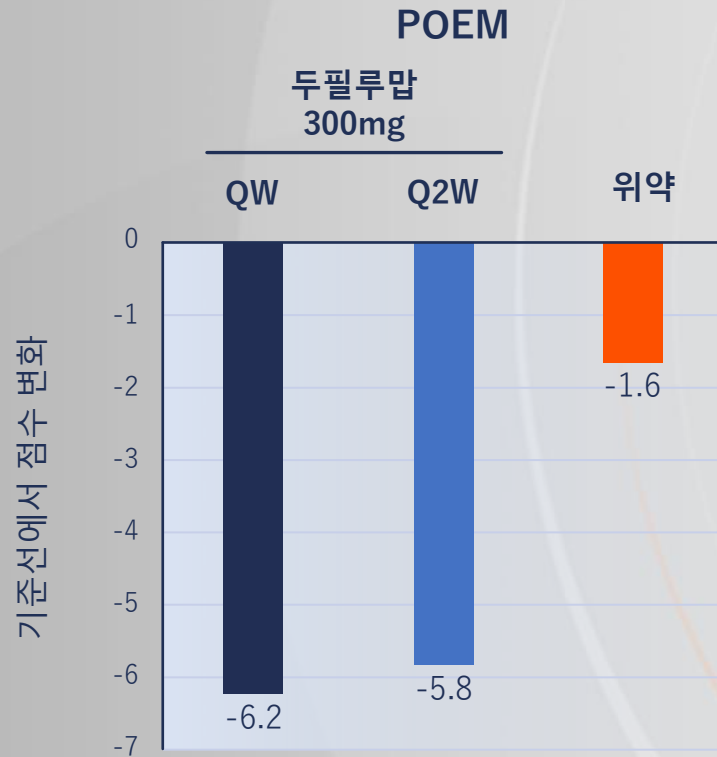
효과적인 전신 치료가 환자의 삶의 질에 미치는 영향

성인 및 청소년의 가려움증: SOLO-1, SOLO-2, CHRONOS, AD ADOL



효과적인 전신 치료가 환자의 삶의 질에 미치는 영향

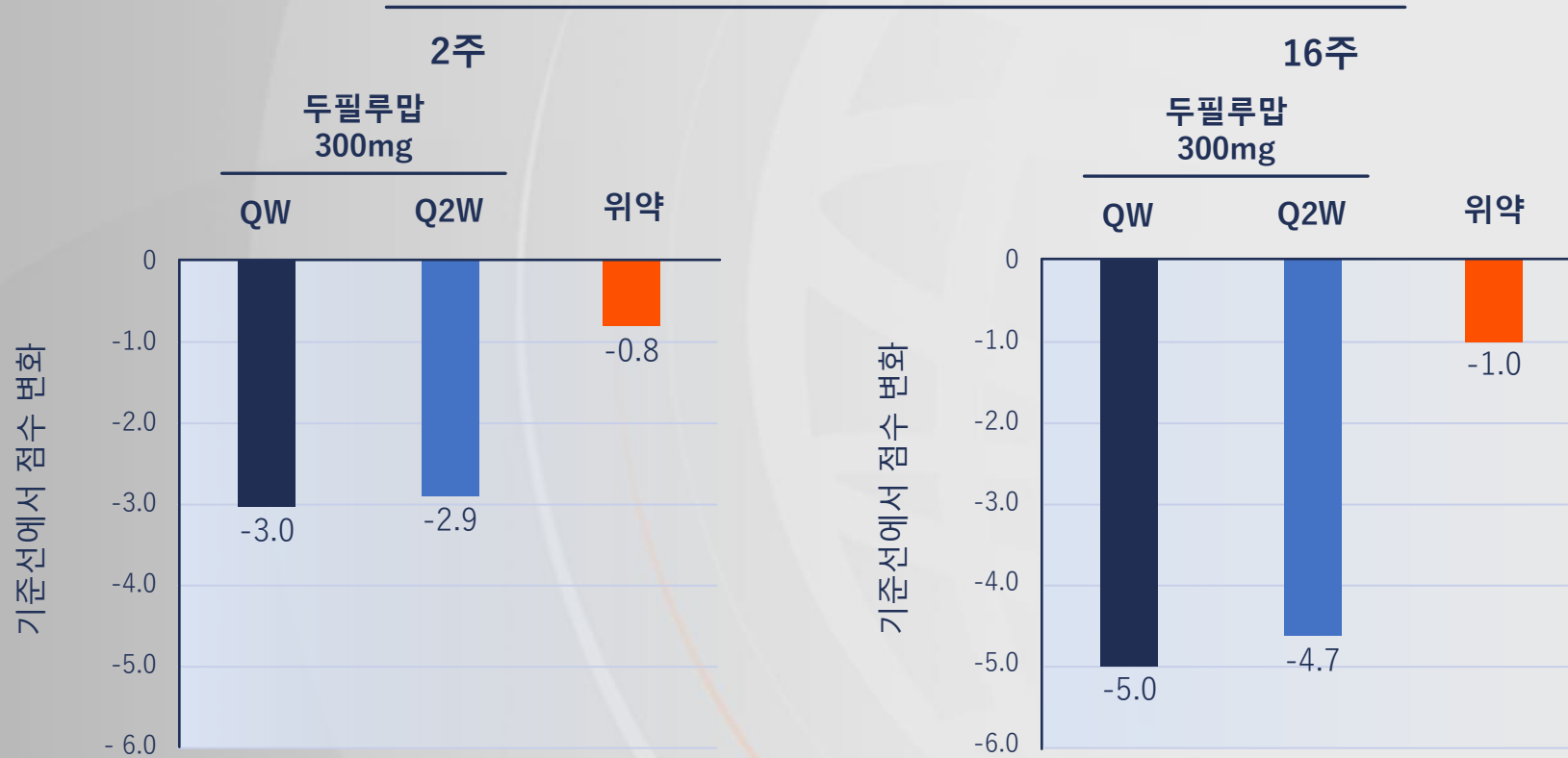
성인 환자 보고 결과: SOLO-1 및 SOLO-2



효과적인 전신 치료가 환자의 삶의 질에 미치는 영향


성인의 불안 및 우울증: SOLO-1 및 SOLO-2

HADS 점수



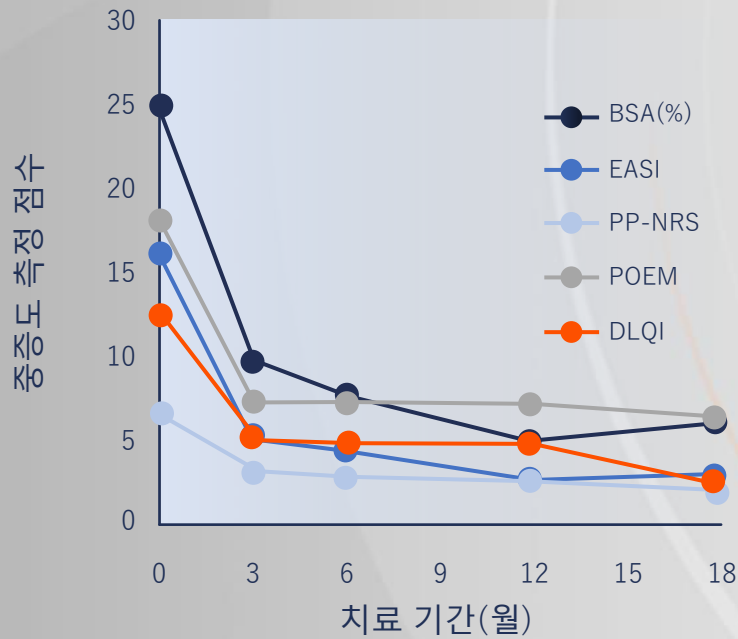
삶의 질에 대한 두필루맵의 실제 효과

PROSE 등록(NCT03428646): 미국 및 캐나다

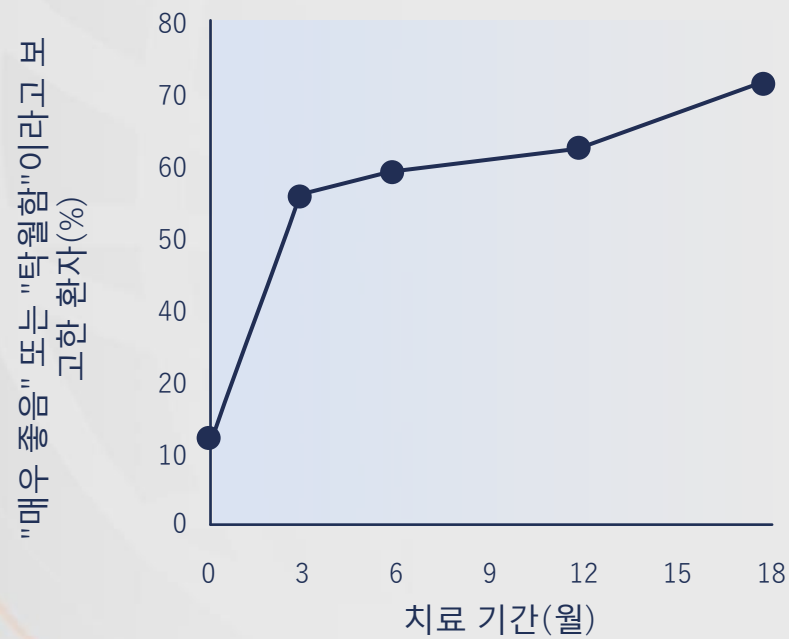


- N=563
- 성인 및 청소년(≥12세)
- 중등도에서 중증의 AD
- 승인된 PI에 따라 두필루맵 시작

AD 중증도



PGAD 설문지



승인된 AD 전신 치료

생물제제

두필루맵¹

- IL-4R α 에 대한 mAb
- IL-4 및 IL-13 신호 전달 억제

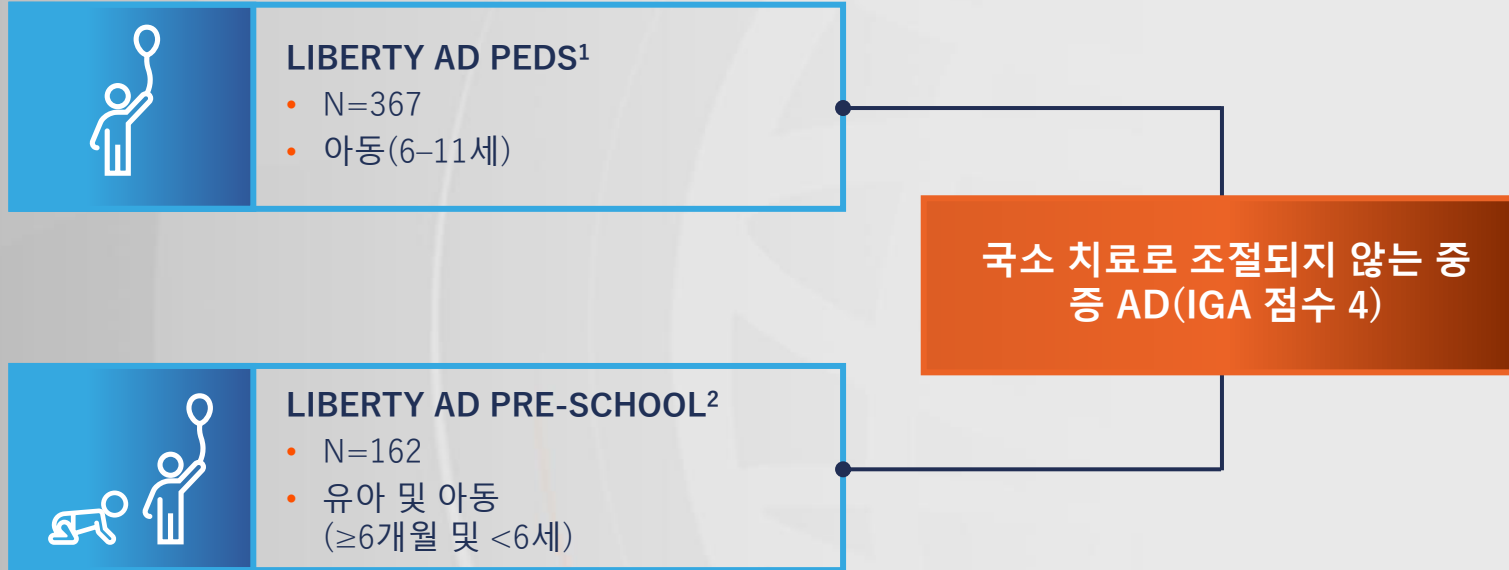
국소 치료로 조절되지 않는 중등도에서 중증 AD에 대한 두필루맵 사용에 대한 FDA 승인 이력²



1. Davari DR, et al. *J Asthma Allergy*. 2021;14:595-607; 2. FDA. 두필루맵 승인 이력은 다음 주소에서 확인할 수 있습니다. www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=761055 (2021년 9월 13일 접속).

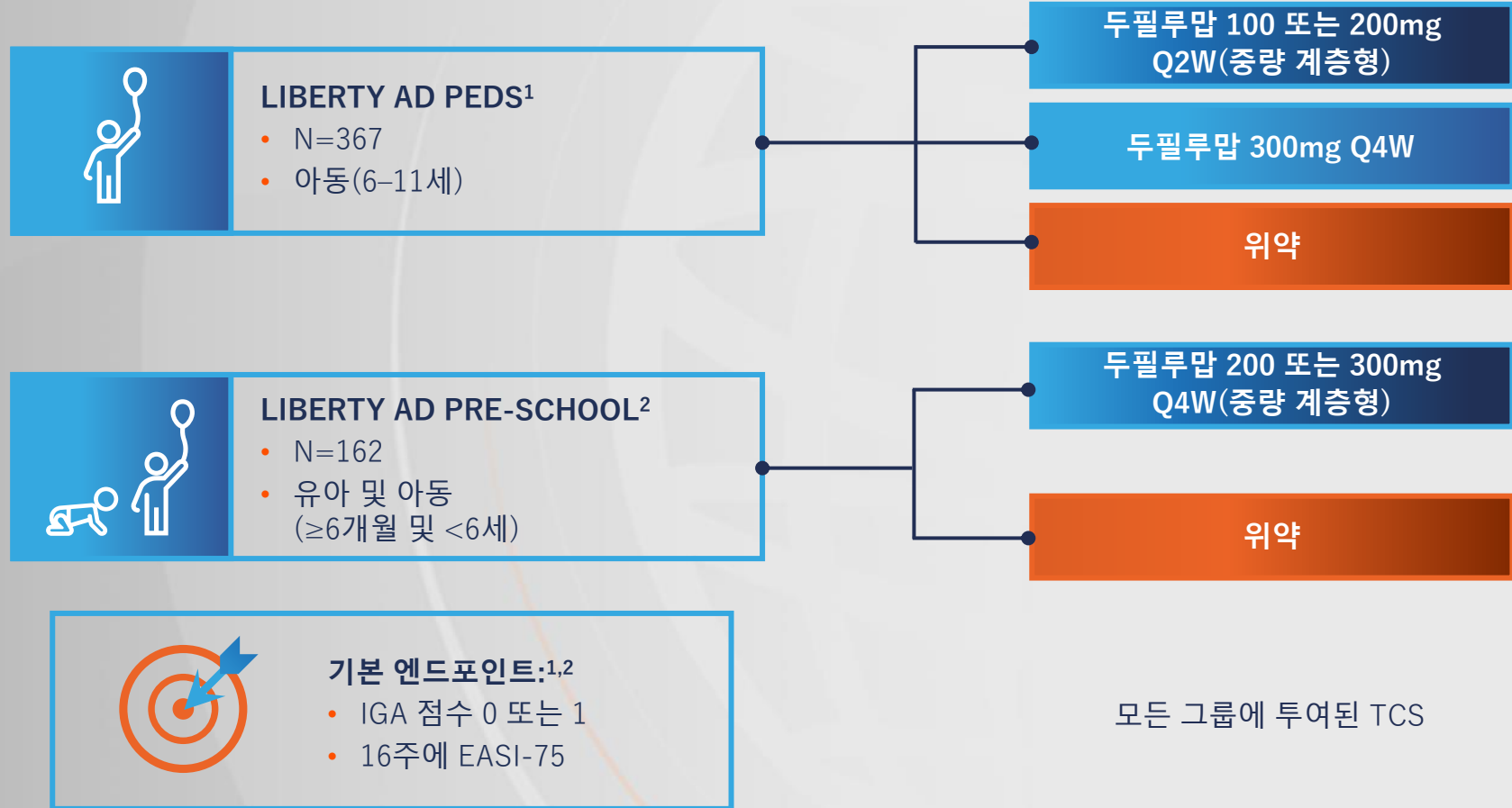
아동 및 유아에 대한 두필루맵 3상 시험

연구 설계



아동 및 유아에 대한 두필루맵 3상 시험

연구 설계



아동 및 유아에 대한 두필루맵 3상 시험

효과: 16주

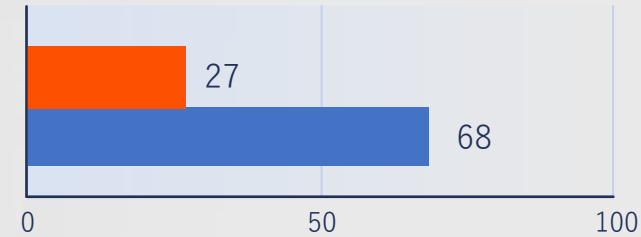
LIBERTY AD PEDS¹

- 6-11세
- FDA 승인²

IGA 점수
0 또는 1



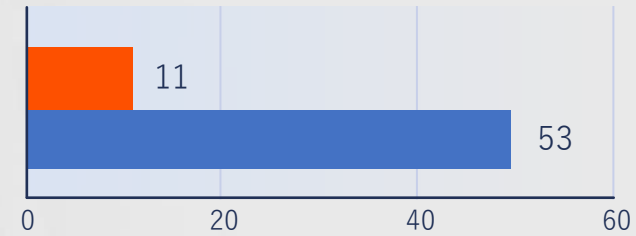
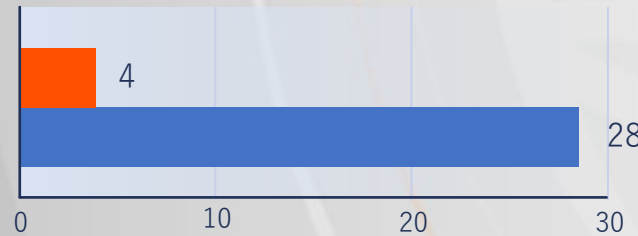
기준선에서 최소 75%의 EASI 개선



결과를 달성한 환자의 비율(%)

LIBERTY AD PRE-SCHOOL³

- ≥6개월 및
- <6세
- 아직 승인되지 않음



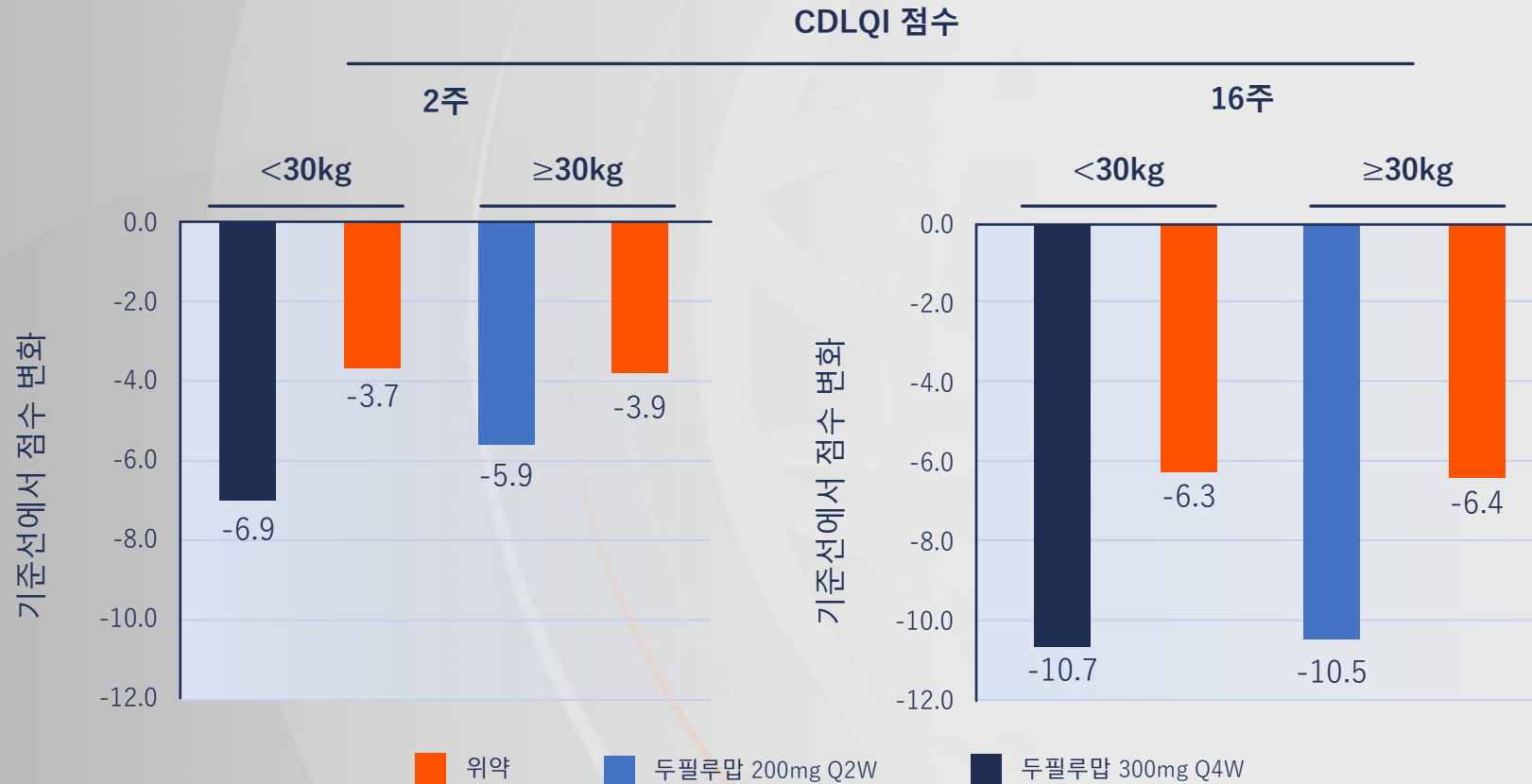
결과를 달성한 환자의 비율(%)

- 위약
- 두필루맵(모든 그룹 결합)

1. Paller AS, et al. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83:1282-93; 2. FDA. 두필루맵. 처방 정보. 2021. 출처: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/761055s035lbl.pdf; 3. Sanofi. 보도 자료: 두필루맵 본시험(pivotal trial)은 모든 1차 및 2차 평가변수를 충족하여 생후 6개월 미만 유아의 중등도에서 중증 아토피 피부염의 징후와 증상을 유의하게 감소시키는 최초의 생물학적 의약품이 되었습니다. 2021. 출처: www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2021/2021-08-30-07-00-00-2288011. 모든 링크는 2021년 10월 4일에 접속되었습니다.

효과적인 전신 치료가 아동의 삶의 질에 미치는 영향

아동의 QoL: LIBERTY AD PEDS



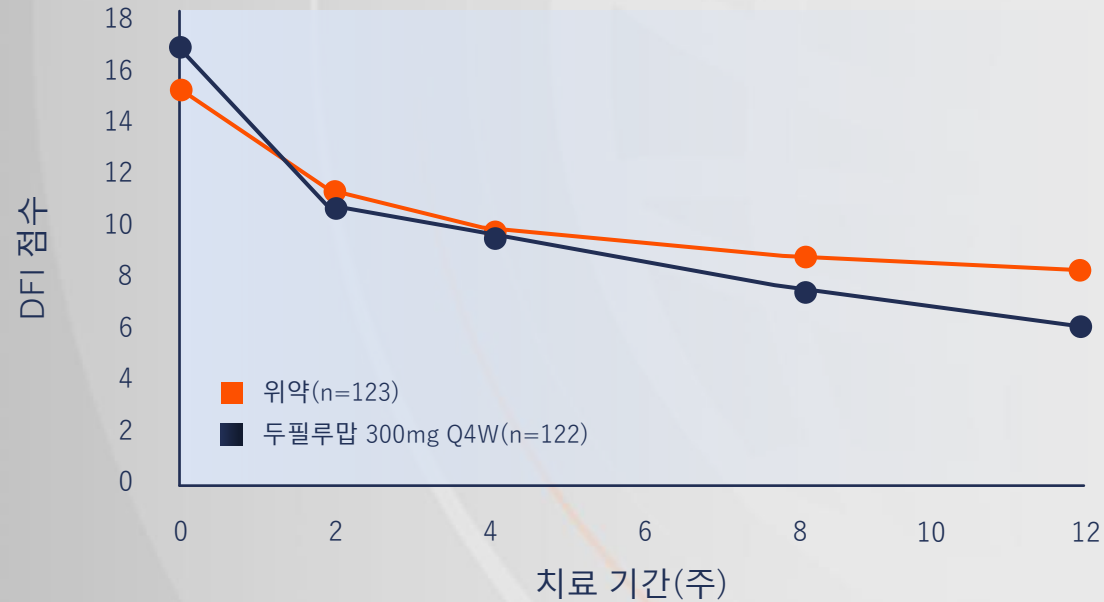
효과적인 전신 치료가 가족의 삶의 질에 미치는 영향

아동 가족의 QoL: LIBERTY AD PEDS

DFI 설문지: 가정 생활에 미치는 AD의 영향¹

- 집안일
- 음식 준비
- 수면
- 가족의 레저 활동
- 쇼핑
- 지출
- 피로
- 정신적 고통
- 관계
- 치료에 도움

전신 치료에 따른 DFI 점수 변화²



DFI, 피부염 가족 지수(DFI)

1. Paller AS, et al. 2021년 유럽 피부과학회 30차 학회에서 발표되었습니다. 초록 #1648;

2. Paller AS, et al. 2021년 유럽 피부과학회 30차 학회에서 발표되었습니다. 초록 #P0239.

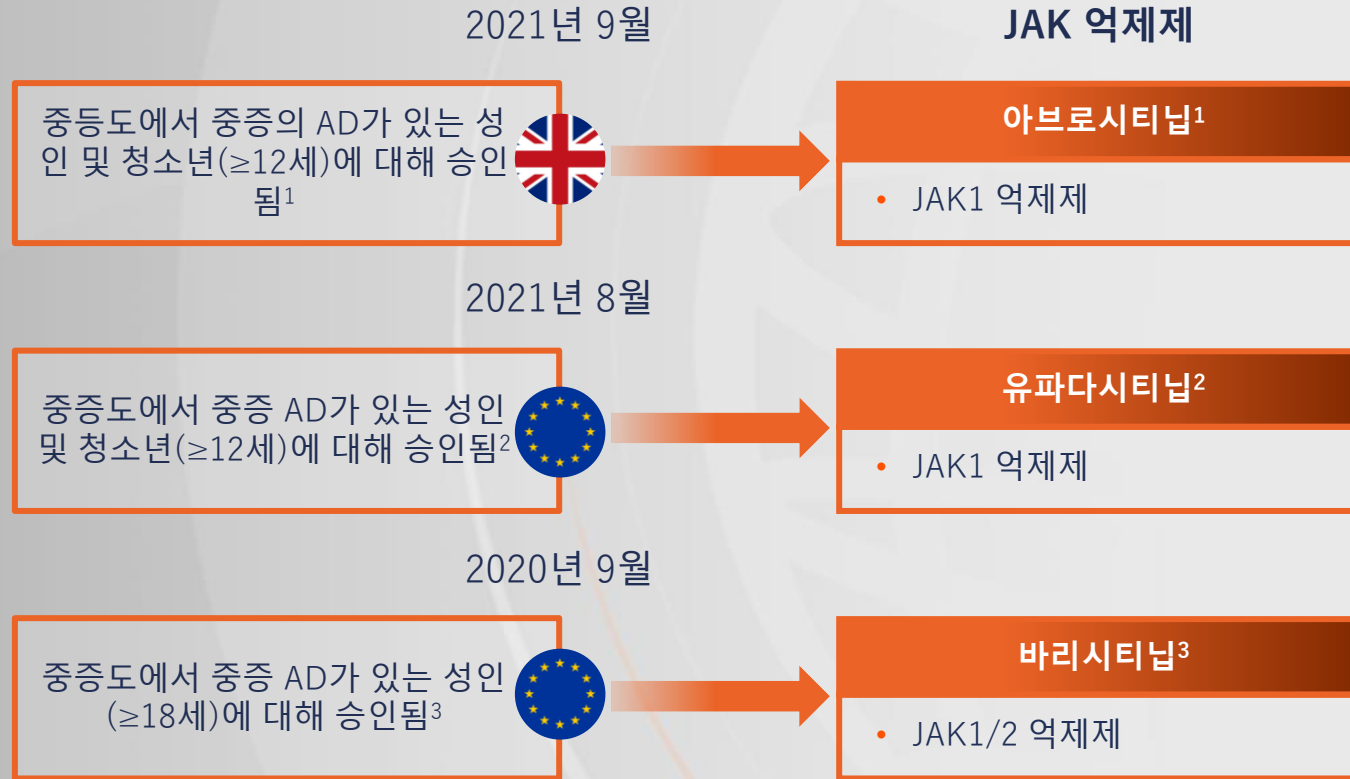
발전하는 AD 임상 환경

생물제제



발전하는 AD 임상 환경

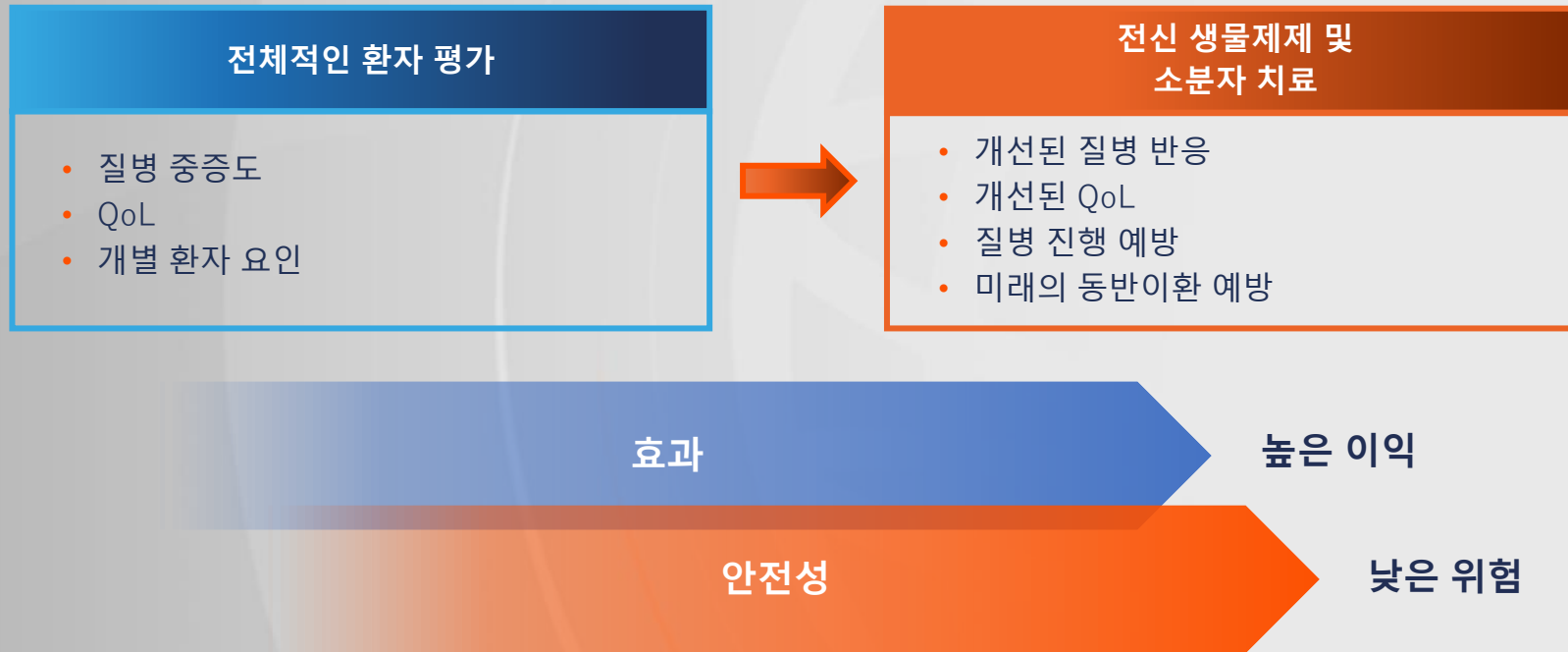
JAK 억제제



JAK, 야누스 키나아제.

1. MHRA. 아브로시티닙. SmPC. 2021. 출처: www.medicines.org.uk/emc/product/12873/smpc#gref; 2. EMA. 유파다시티닙. SmPC. 2021. 출처: www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_en.pdf; 3. EMA. 바리시티닙. SmPC. 2020. 출처: www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_en.pdf. 모든 링크는 2021년 10월 4일에 접속되었습니다.

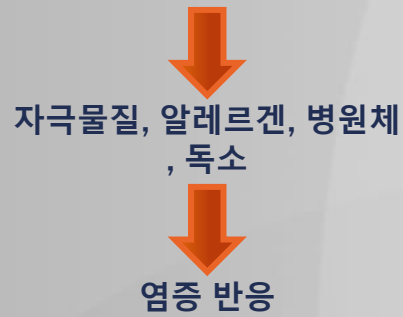
요약 및 결론



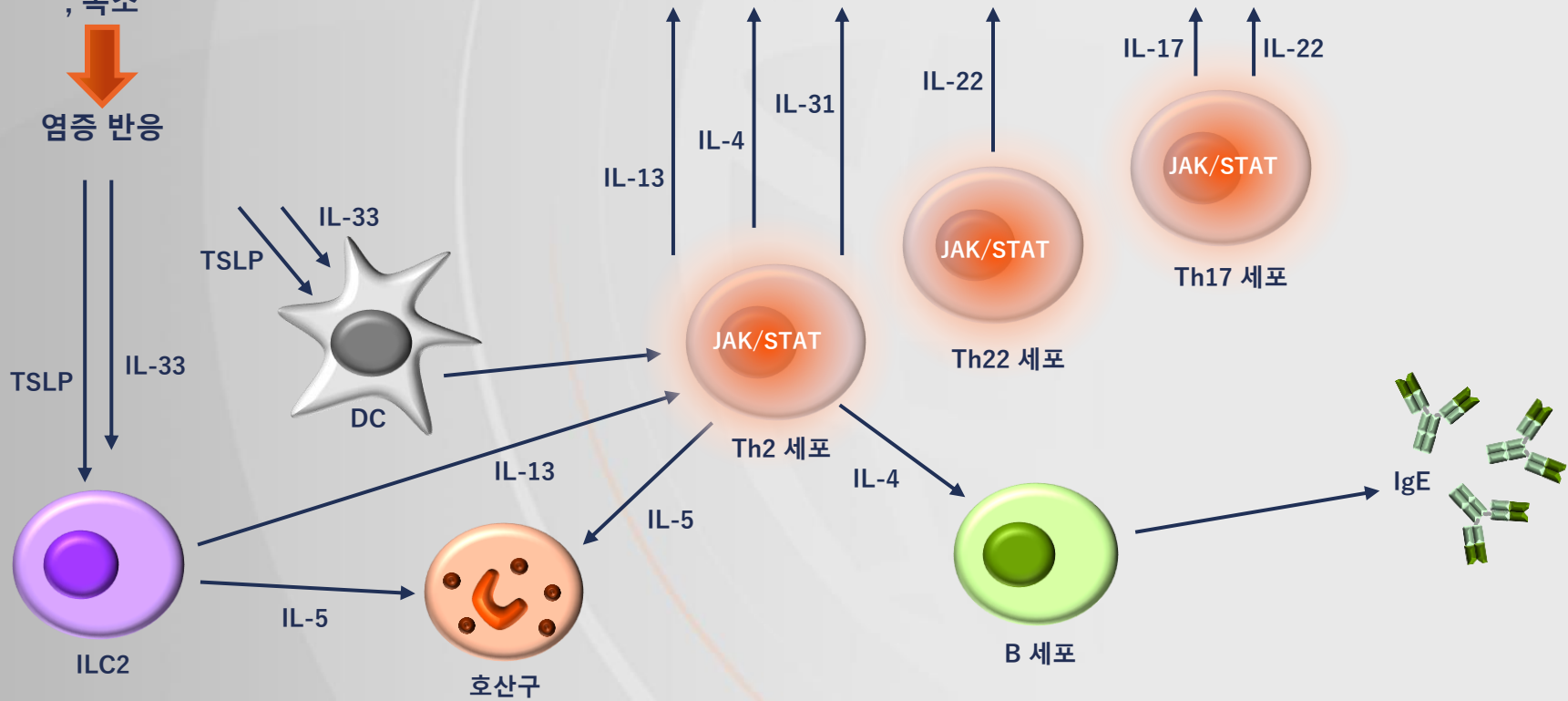
새로운 전신 치료는 중등도에서 중증 아토피 피부염의 관리를 어떻게 변화시킬 수 있습니까?

AD의 병태생리학

표피 장벽 기능 장애



- 장벽 기능 장애
- 가려움증
- 각질 세포 과증식



AD, 아토피성 피부염; DC, 수지상 세포; IgE, 면역글로불린 E; IL, 인터루킨; ILC2, 제2형 선천성 림프구 세포; JAK, 야누스 키나아제; STAT, 신호 변환기 및 전사 활성화제; Th, 도움 T세포; TSLP, 흉선 기질 림프포이에틴.
 Puar N, et al. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2021;126:21-31.

제2형 염증을 표적으로 하는 새로운 전신 치료

AD에 대한 임상 3상 시험의 제제

생물제제

트랄로키누맙

- IL-13에 대한 mAb

레브리키주맙

- IL-13에 대한 mAb

네몰리주맙

- IL-31R α 에 대한 mAb

JAK 억제제

아프로시티닙

- JAK1 억제제

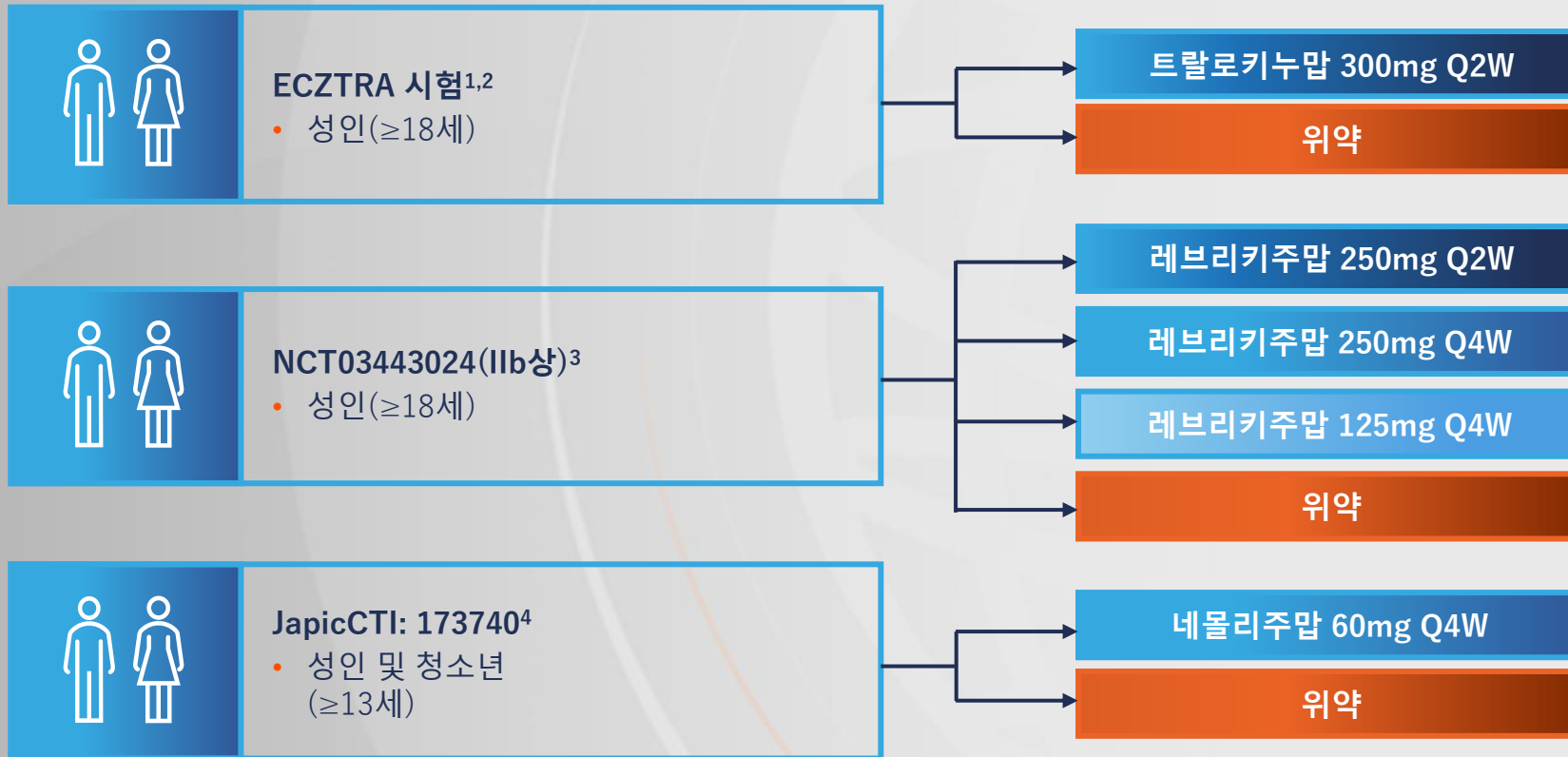
유파다시티닙

- JAK1 억제제

바리시티닙

- JAK1/2 억제제

AD에 대한 생물제제를 테스트한 선별된 임상 시험



Q2W, 2주에 한 번; Q4W, 4주에 한 번.

1. Wollenberg A, et al. *Br J Dermatol.* 2021;184:437-92; 2. Silverberg JI, et al. *Br J Dermatol.* 2021;184:450-63; 3. Thyssen JA, et al. 2021년 유럽 피부과학회 30차 학회에서 발표되었습니다. 초록 1055; 4. Kabashima K, et al. *N Engl J Med.* 2020;386:141-50.

AD에 대한 새로운 전신 생물제제: 트랄로키누맙

ECZTRA 시험: 연구 설계

ECZTRA-1 및 ECZTRA-2¹



- N=1,596
- 성인(≥ 18 세)
- 1년 이상 동안 중등도에서 중증 AD
- 국소 치료에 대한 부적절한 반응
- 무작위 배정 전에 워시아웃된 AD 치료

ECZTRA-3²



- N=380
- 성인(≥ 18 세)
- 1년 이상 동안 중등도에서 중증 AD
- 국소 또는 전신 치료에 대한 부적절한 반응
- 시험 중 투여된 TCS

AD에 대한 새로운 전신 생물제제: 트랄로키누맙

ECZTRA 시험: 연구 설계

ECZTRA-1 및 ECZTRA-2¹



ECZTRA-3²



기본 엔드포인트:

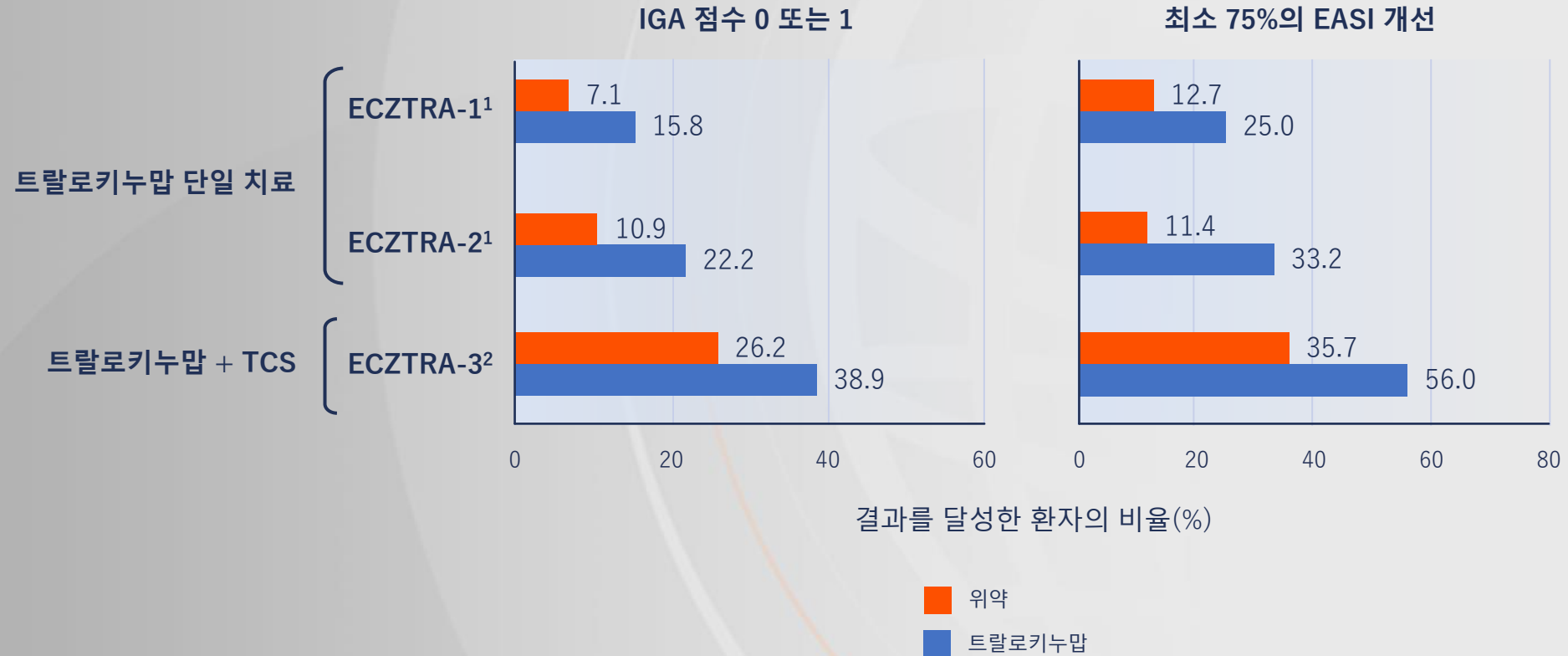
- 16주에 IGA 점수 0 또는 1
- 16주에 EASI-75

EASI, 습진 부위 및 중증도 지수; IGA, 연구자 종합 평가.

1. Wollenberg A, et al. *Br J Dermatol.* 2021;184:437-92; 2. Silverberg JI, et al. *Br J Dermatol.* 2021;184:450-63.

AD에 대한 새로운 전신 생물제제: 트랄로키누맙

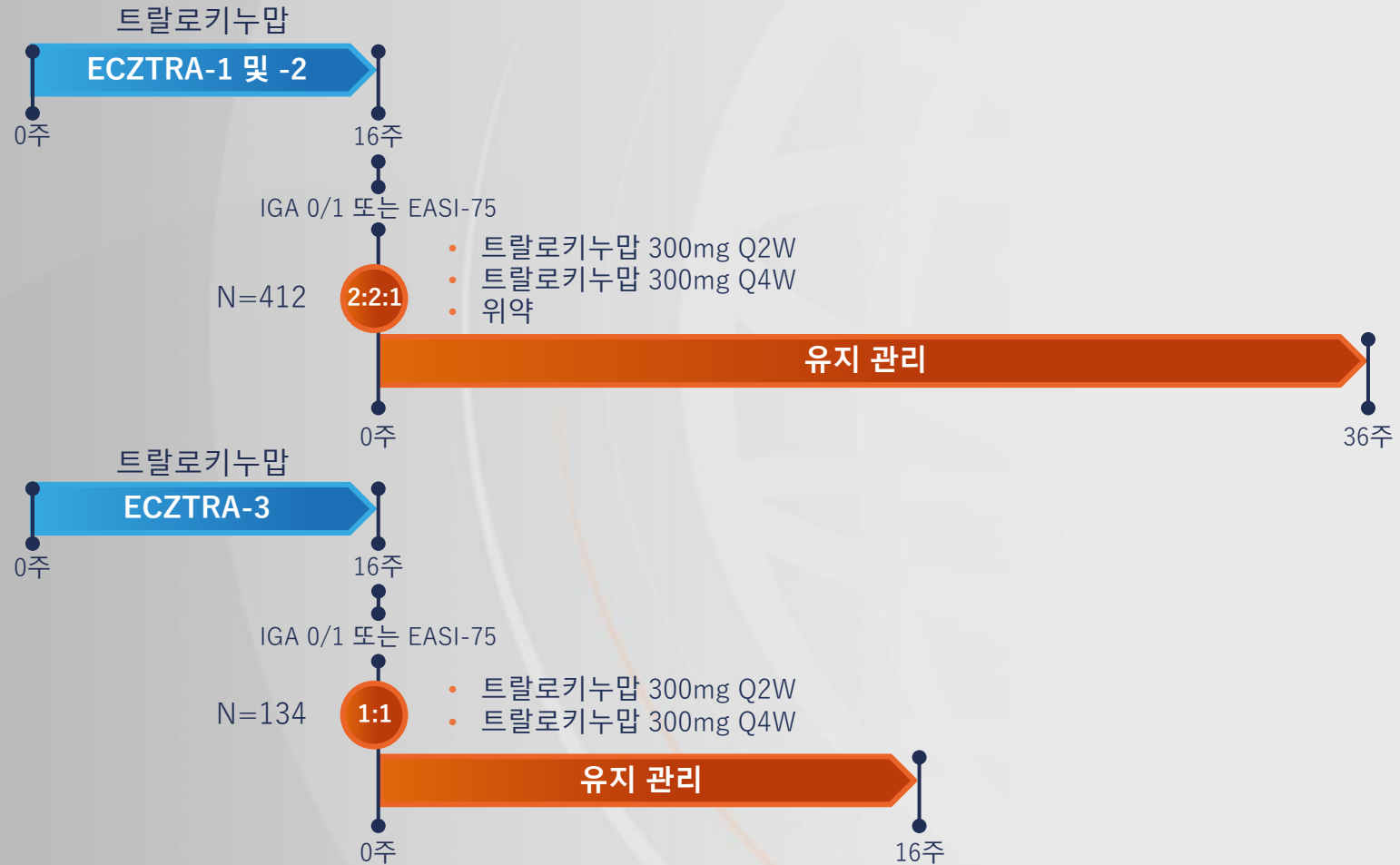
ECZTRA 시험: 1차 효과 결과



1. Wollenberg A, et al. *Br J Dermatol.* 2021;184:437-92; 2. Silverberg JI, et al. *Br J Dermatol.* 2021;184:450-63.

AD에 대한 새로운 전신 생물제제: 유지 치료

ECZTRA 시험: 유지 관리 연구 설계

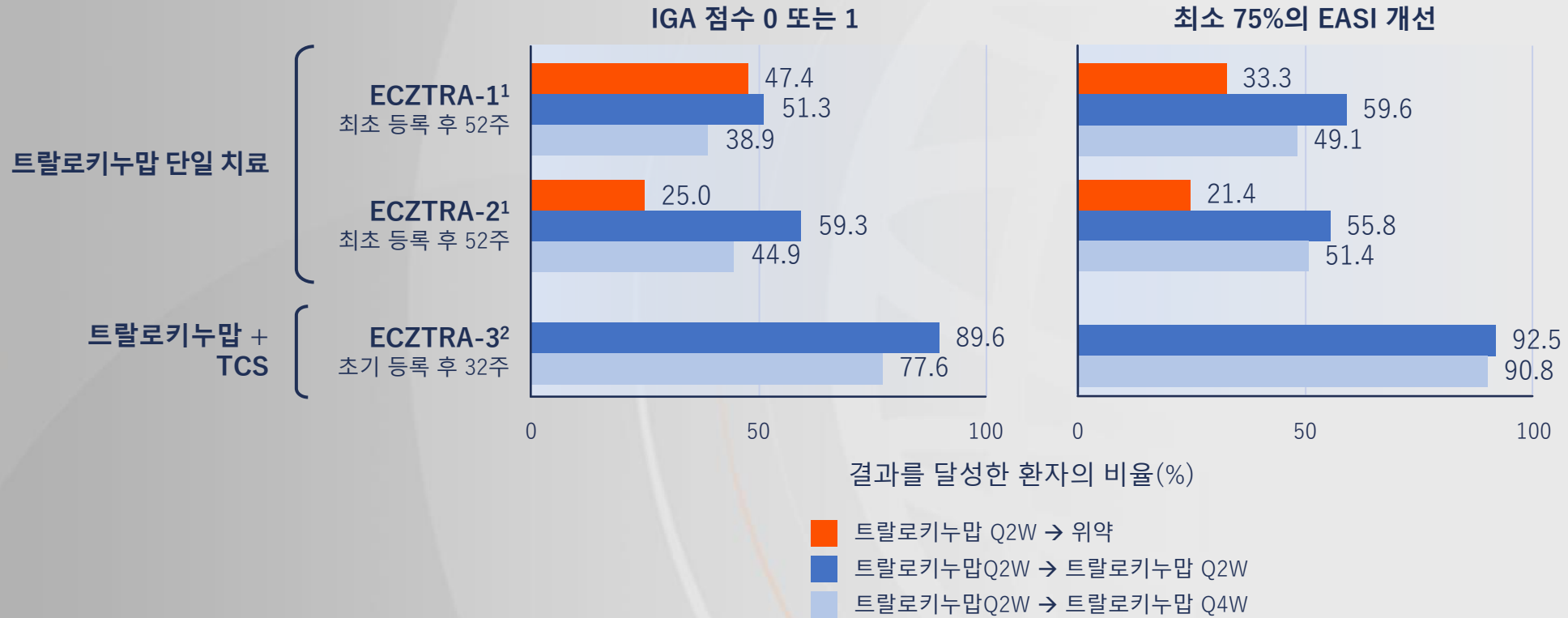


Q4W, 4주에 한 번.

1. Wollenberg A, et al. *Br J Dermatol.* 2021;184:437-492; 2. Silverberg JI, et al.. *Br J Dermatol.* 2021;184:450-63.

AD에 대한 새로운 전신 생물제제: 유지 치료

ECZTRA 시험: 유지 관리 효과 결과

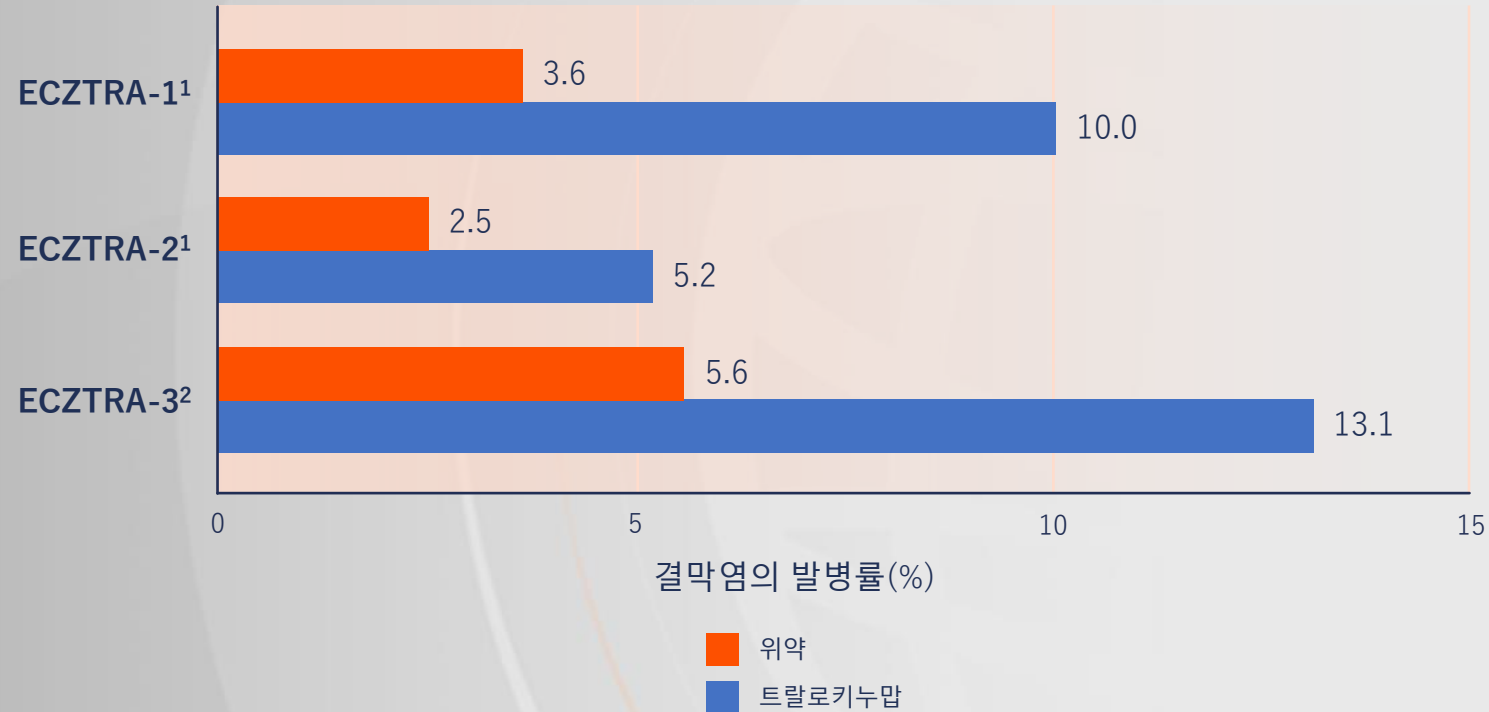


! EASI-75 반응은 2년 이상 동안 트랄로키누맙으로 치료받은 ECZTRA-1 및 -2 환자의 74-84.1%에서 유지되었습니다(ECZTEND 시험)³

1. Wollenberg A, et al. *Br J Dermatol.* 2021;184:437-92; 2. Silverberg JI, et al. *Br J Dermatol.* 2021;184:450-63; 3. Blauvelt A, et al. 2021년 유럽 피부과학회 30차 학회에서 발표되었습니다. 초록 #153.

AD에 대한 새로운 전신 생물제제: 안전성 프로파일

ECZTRA 시험: 결막염의 발병률

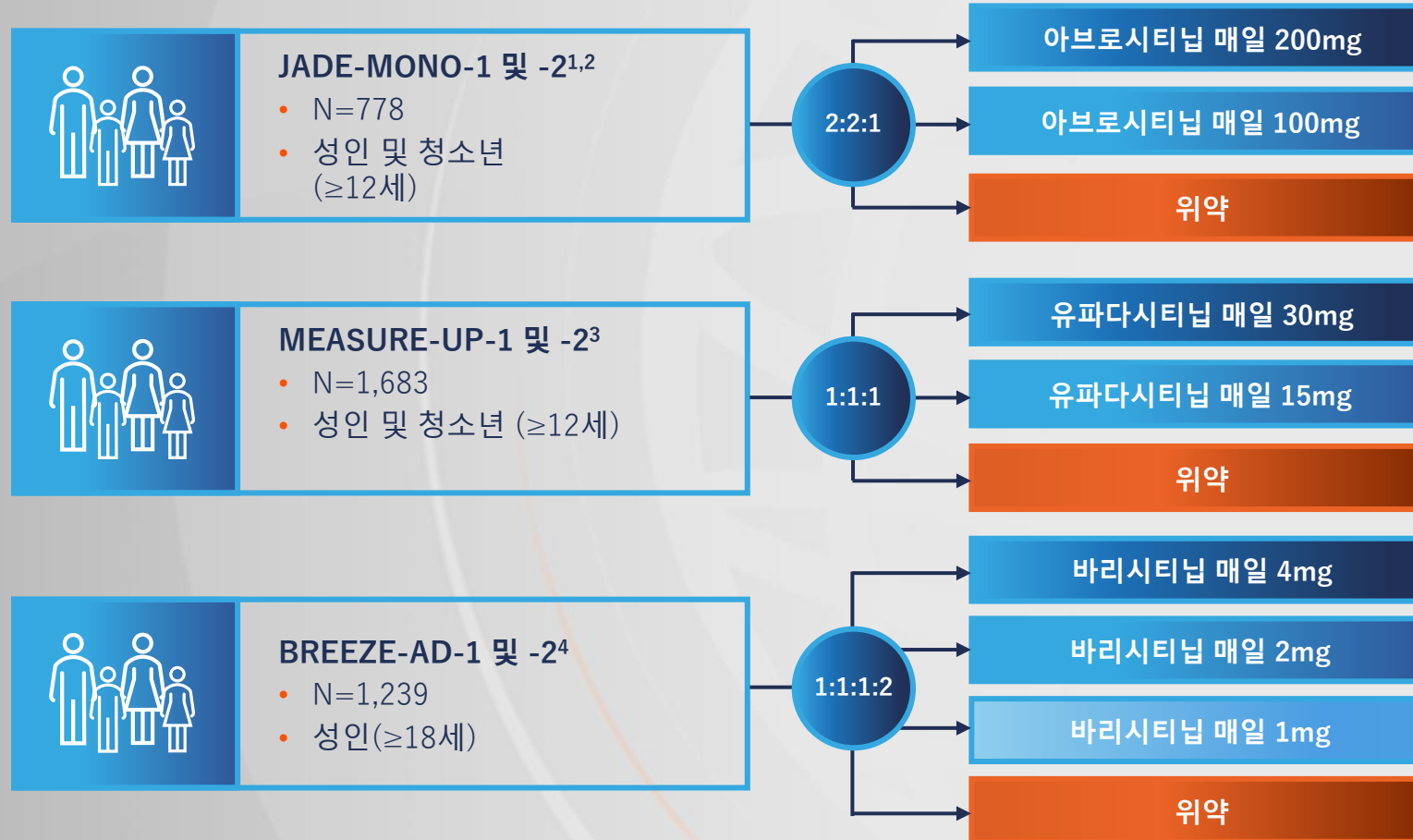


! 트랄로키누맙을 투여받은 환자에서 결막염의 더 높은 발병률이 관찰되었습니다

1. Wollenberg A, et al. *Br J Dermatol.* 2021;184:437–92; 2. Silverberg JI, et al.. *Br J Dermatol.* 2021;184:450–63.

AD에 대한 JAK 억제제 단독 치료 3상 시험

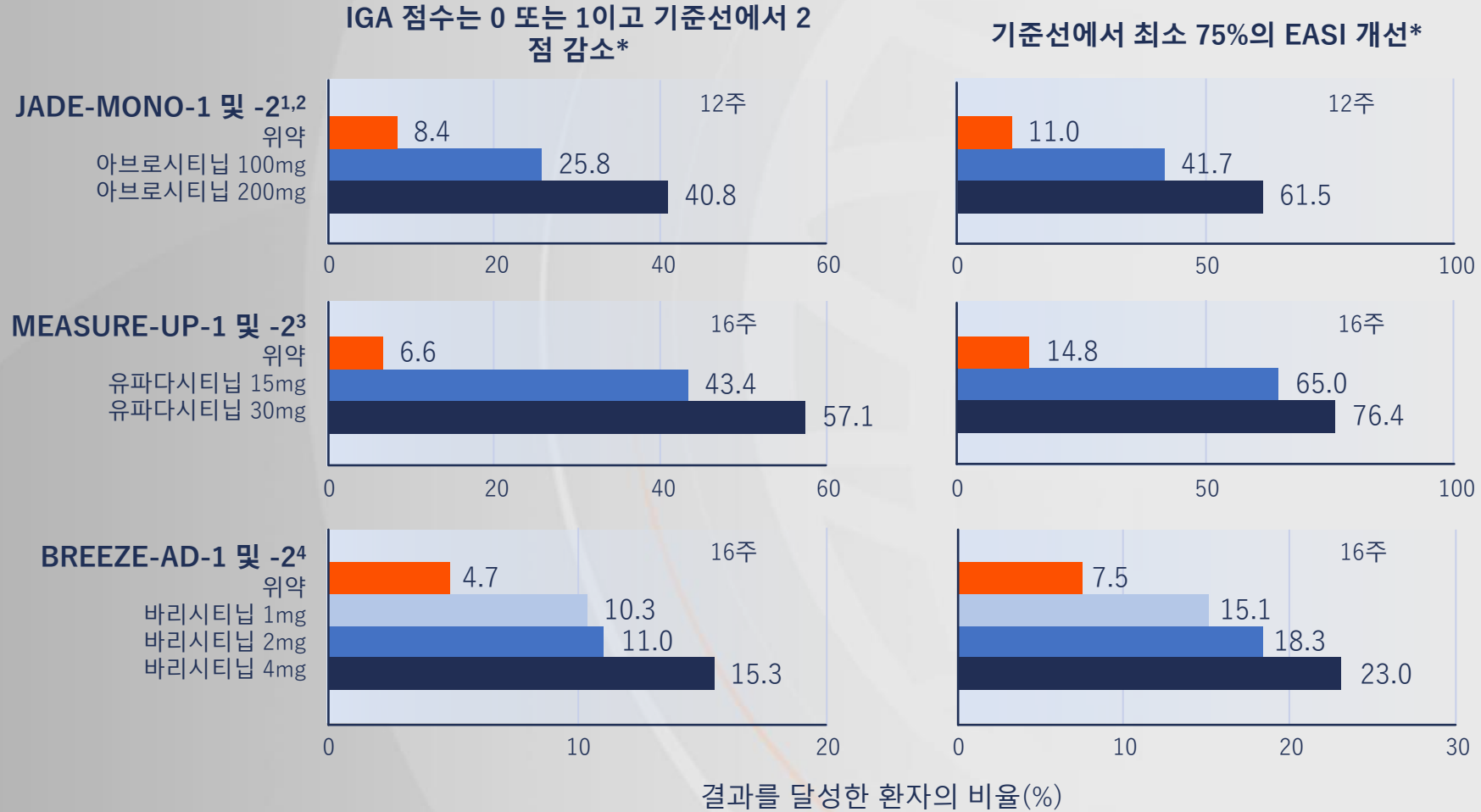
연구 설계



1. Simpson EL, et al. *Lancet*. 2020;396:255–66; 2. Silverberg JI, et al. *JAMA Dermatology*. 2020;156:863–73; 3. Guttman-Yassky E, et al. *Lancet*. 2021;397:2151–68; 4. Simpson EL, et al. *Br J Dermatol*. 2020;183:242–55.

AD에 대한 JAK 억제제 단독 치료 3상 시험

연구 결과

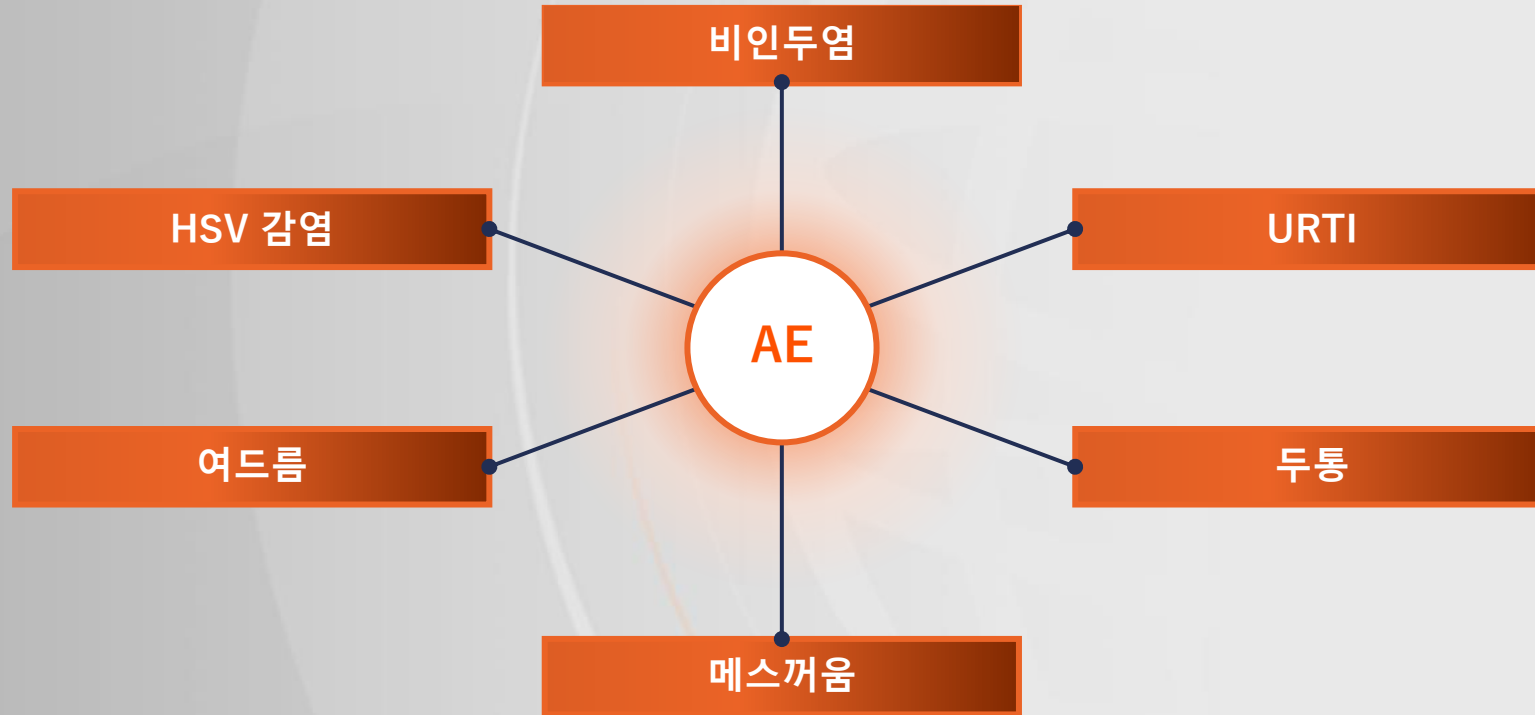


*교차 시험 비교는 할 수 없습니다.

1. Simpson EL, et al. *Lancet*. 2020;396:255-66; 2. Silverberg JI, et al. *JAMA Dermatology*. 2020;156:863-73; 3. Guttman-Yassky E, et al. *Lancet*. 2021;397:2151-68;

4. Simpson EL, et al. *Br J Dermatol*. 2020;183:242-55.

JAK 억제제: 일반적으로 보고되는 AE



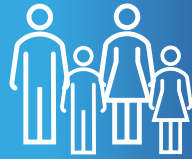
AE, 이상 반응; HSV, 단순포진바이러스; URTI, 상기도감염.

1. Simpson EL, et al. *Lancet*. 2020;396:255-66; 2. Silverberg JI, et al. *JAMA Dermatology*. 2020;156:863-73; 3. Guttman-Yassky E, et al. *Lancet*. 2021;397:2151-68; 4. Simpson EL, et al. *Br J Dermatol*. 2020;183:242-55.

JAK 억제제: 유지 치료

JADE REGIMEN

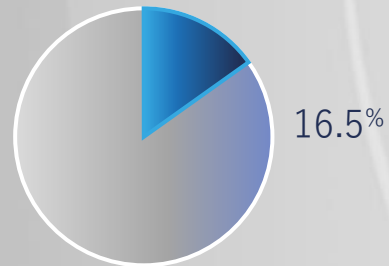
연구 설계¹



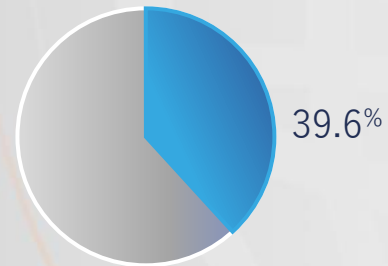
- N=1,233
- 성인 및 청소년(≥12세)
- 12주 동안 아브로시티닙 200mg을 사용한 공개(open-label) 유도
- 유도에 반응한 환자는 1:1:1로 무작위 배정되었습니다

유지 관리 중 발적을 경험한 환자의 비율²

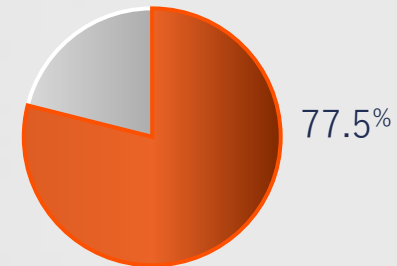
아브로시티닙 200mg



아브로시티닙 100mg



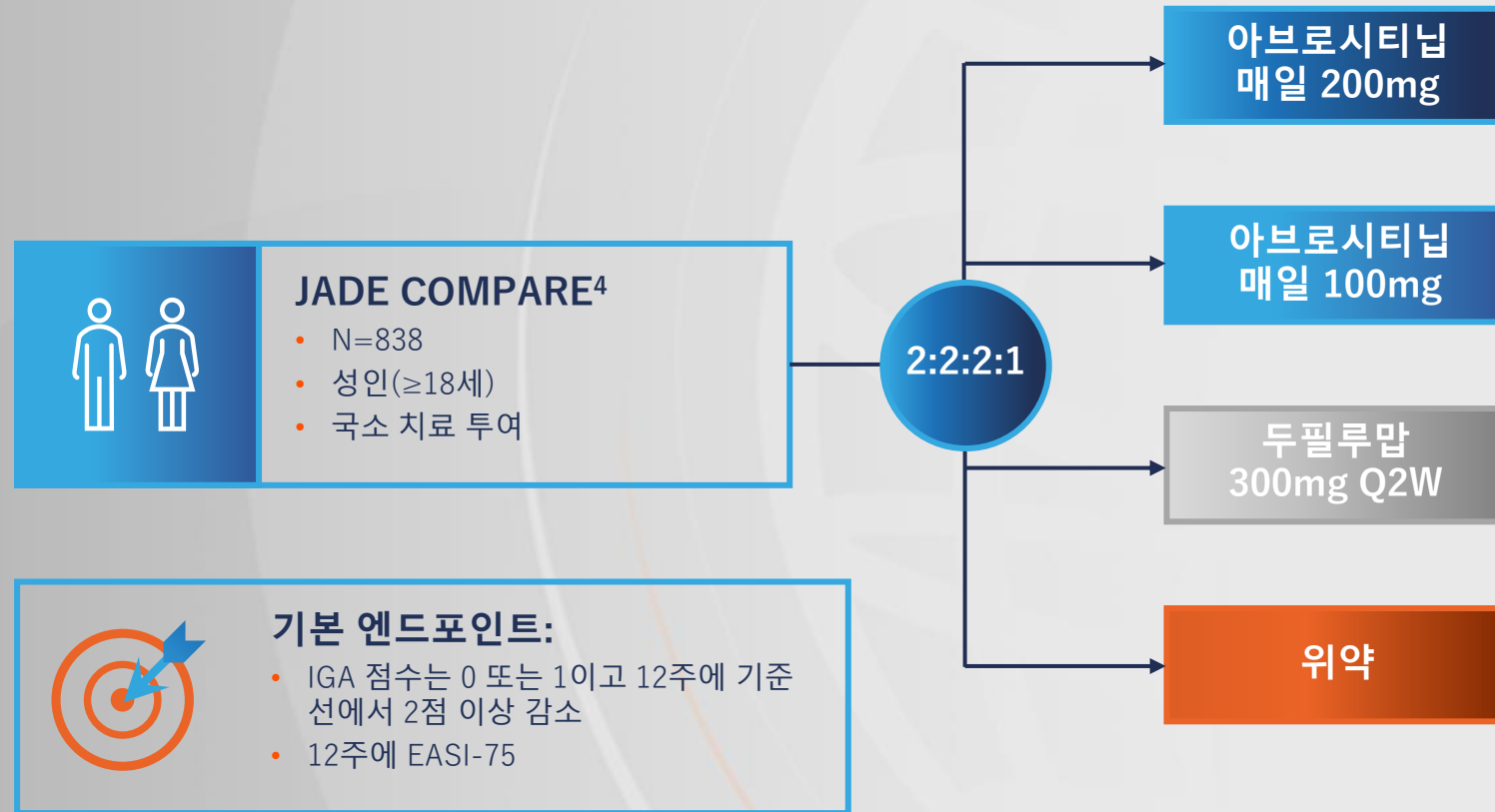
위약



아브로시티닙의 유지 치료는 AD 환자의 발적 위험을 용량 의존적인 방식으로 감소시켰습니다²

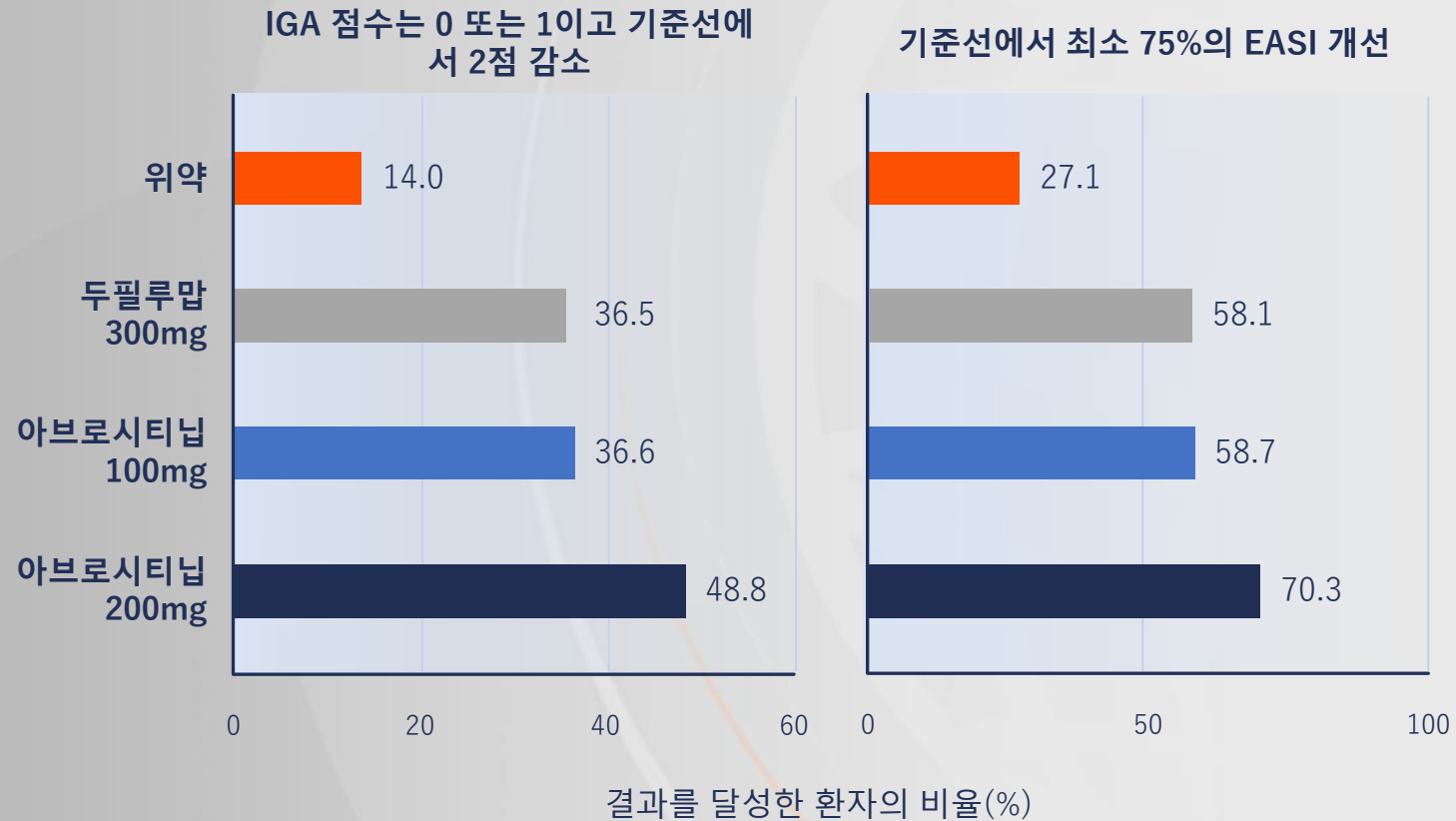
JAK 억제제 vs 생물제제: 아브로시티닙 vs 두필루맙

JADE COMPARE: 연구 설계



JAK 억제제 vs 생물제제: 아브로시티닙 vs 두필루맙

JADE COMPARE: 효과



중등도에서 중증 AD에 대한 전신 치료의 미래

사이클로스포린 A

두필루맙

새로운 생물제제

JAK 억제제