안전성·유효성 심사결과

(□최초, ■변경)

2014년 9월 19일

담당자	연구관	과 장
정용주	송치원	최영주

① 회 사 명	바이엘코리아(주)	② 문서번호	접수번호: 20140055245 접수일자: 2014.03.26.
③ 제 품 명	아일리아주사 (애플리버셉트)	④ 구분	전문의약품, 수입, 기타의 조직세포의 치료 및 진단 (분류번호 : 439)
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1바이알 (0.278 ml) 중 애플리버셉트(별규) 11.12 밀리그램		
⑥ 성 상	무색 ~ 연한 황색의 투명한 액이 무색투명한 유리 바이알에 든 주사제		
⑦ 신청효능·효과	1.신생혈관성 (습성) 연령 관련 황반변성의 치료 2.중심망막정맥폐쇄성 황반부종의 치료 3.당뇨병성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료		
⑧ 신청용법·용량	이 약은 유리체내 주사로 투여되어야 한다. 이 약 투여 시 자격을 갖춘 유리체내 주사 경험이 있는 의사에 의해 투여되어야 한다. 유리체내 주사는 의학적 표준 및 적용 가능한 지침에 따라 실시되어야 한다. 일반적으로, 적절한 마취제와 국소 적용 광범위 살균제(예: 포비돈 아이오다인)를 포함한 무균법이 사용되어야 한다. 수술시 적용하는 손 소독, 무균 장갑, 무균 천(sterile drape), 무균 개검기(Eyelid speculum) (또는 동등한 장비)가 권장된다. 유리체내 주사 직후, 환자의 안압 상승을 모니터링 해야 한다. 적절한 모니터링은 시신경 유두 관류(perfusion of optic nerve head) 조사 또는 안압 측정법(tonometry)으로 이루어질 수 있다. 필요한 경우, 무균 천자술(sterile paracentesis)을 실시할 수 있어야 한다. 유리체내 주사 후 환자에게 안구내염 [예: 눈 통증, 눈 충혈, 눈부심(photophobia), 시력 흐림(blurring of vision)]을 시사하는 증상이 있으면 지체 없이 보고하도록 지시하여야 한다. 각 바이알은 한쪽 눈 치료에만 사용해야 한다.		

	주사 후 남은 제품은 폐기한다. 1. 신생혈관성 (습성) 연령 관련 황반변성의 치료 이 약의 투여량은 2mg(이 약 50μL와 동일) 이다. 이 약은 첫 3개월 동안 매월 1회 주사하고 이후 2개월마다 1회 주사한다. 투여시점 외의 별도 모니터링은 필요하지 않다. 장기사용(처음 12개월 사용 이후) 시, 계속해서 이 약을 2개월마다 주사하는 것이 권장된다. 2. 중심망막정맥폐쇄성 황반부종의 치료 이 약의 투여량은 2mg(이 약 50μL와 동일)이다. 처음 주사 후, 1달에 1회 주사한다. 주사 간격은 1개월 미만이 되어서는 안된다. 시력 및 해부학적 검사(visual and anatomic outcomes)를 1개월 간격으로 3회 평가하여 안정될 때까지 주사한다. 만약 이 약을 처음 3회 연속 주사해도 개선이 나타나지 않는 경우 더 이상의 치료는 권고되지 않는다. 주사를 지속해야 하며 필요하다면 주사 간격은 시력 및 해부학적 검사결과(visual and anatomic outcomes)에 근거하여 연장될 수 있다. 통상적으로, 주사를 위한 방문 시에 모니터링을 한다. 3. 당뇨병성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료 이 약의 투여량은 2mg(이 약 50μL와 동일)이다. 이 약은 첫 5개월 동안 매월 1회 주사하고 이후 2개월마다 1회 주사한다.
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	전과 동일
⑩ 기원 및 개발경위	효능·효과 추가(당뇨병성 황반부종에 의한 시력 손상)
⑪ 약리작용기전	사람 VEGF 수용체(VEGFR)을 포함하는 재조합융합 단백질
⑫ 국내외 사용현황	품목허가 : 2013.03.20
⑬ 관련조항	생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전처 고시 제2013-193호, 2013.07.05.) 제6조, 제23조 제1항 [별표1] II. 자료제출의약품
⑭ 검토결과	적합
붙임 1. 안전성·유효성 검토 요약 보고서	

(붙임 1) 안전성·유효성 검토 요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료 목록>

○ **관련규정** : 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전처 고시 제2013-193호, 2013.07.05.) 제6조, 제23조 제1항, [별표 1] II. 자료제출의약품 2) 당해품목 허가변경 1. 새로운 효능·효과

구분 \ 자료번호	1	2															3						4						5				6		7	8
		가								나							가			나			가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
		(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(1)	(2)	(3)	(1)	(2)	(3)														
자료범위 1. 새로운 효능·효과	○	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	○	X	△	X	○	X	○	○
제출여부	○	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	○	X	○	○
면제사유	5. 가. 효력시험자료 및 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설 시험자료는 이전 허가 시 제출된 자료로 갈음함																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료(기타 WHO 가이드라인 및 공정서 수재내용 등의 자료 등)

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료(천연물과의 동질성을 확인 할 수 있는 자료 등)

<안전성·유효성 검토 요약>

[심사자 종합 검토의견]

- 기허가 품목인 아일리아주사의 '당뇨병성 황반부종(DME)에 의한 시력 손상의 치료'에 대한 효능·효과, 용법·용량 추가 및 사용상의 주의사항 업데이트 신청 건임.
- 허가를 위해 확증 임상시험(VISTA, VIVID)의 1년 결과를 제출하였으며, 그 자료는 타당하나 임상시험 3년 결과를 포함한 최종 결과보고서를 2015년 12월 31일까지 제출할 것(허가 조건).

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 임상자료를 근거로 효능효과 추가 (당뇨병성 황반부종, DME) 및 이에 따른 용법·용량 변경

6. 임상시험에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

- 당뇨병성 황반부종 환자를 대상으로 한 4건의 임상시험성적이 제출되었음(1상 1건, 2상 1건, 3상 2건)
  - 제출된 주요 임상시험에 대한 자료 목록은 아래 표와 같음

연번	단계	시험번호	디자인	대상 질환	시험대상자수 (N)	용법용량	결과
1	3	VGFT-OD-1009 (VISTA)	다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성 대조군	당뇨병성 황반부종 (DME)	총 461 (계획:402)	IVT(유리체내) 투여 <시험군>:305명 -2Q4: 154 -2Q8: 151 <대조군>:154명 -레이저광응고술	• **1차 유효성 결과** :두 가지 VEGF Trap-Eye 치료 용법(2Q4 및 2Q8)은 기저치 대비 BCVA 평균 변화에 대해 레이저 광응고화 치료와 비교 시 통계적으로 우수함.
2	3	PH-37284 (VIVID)	다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성 대조군	당뇨병성 황반부종 (DME)	총 403 (계획:375)	IVT(유리체내) 투여 <시험군>:271명 -2Q4: 136 -2Q8: 135 <대조군>:135명 -레이저광응고술	• **1차 유효성 평가변수** :두 가지 VEGF Trap-Eye 그룹들은 week 52에 BCVA에서의 평균 변화에 대해 레이저 광응고화 치료와 비교하여, 유의하게 개선됨. :BCVA에 대한 개선은 day 3에 빠르게 관찰됨.

6.2.1. 검토의견

- 당뇨병성 황반부종 환자에 대한 기존 치료 대비 임상적 유효성이 인정됨.

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

- 유럽 및 미국 허가사항 제출

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

- 해당사항 없음