안전성·유효성 심사결과

(□최초, ■변경)

2015년 6월 17일

담당자	연구관	과 장
정용주	송치원	최영주

① 회 사 명	바이엘코리아(주)	② 문서번호	접수번호: 20140208635 접수일자: 2014.12.01.
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.망막정맥폐쇄성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료(망막중심정맥폐쇄 또는 망막분지정맥폐쇄) 3.당뇨병성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료 4.병적근시로 인한 맥락막 신생혈관 형성에 따른 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 지		

	체 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 권장용량은 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. 망막정맥폐쇄성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료(망막중심정맥폐쇄 또는 망막분지정맥폐쇄) 이 약의 권장용량은 2mg(이 약 50μL와 동일)이다. 처음 주사 후, 1달에 1회 주사한다. 주사 간격은 1개월 미만이 되어서는 안된다. 시력 및 해부학적 검사결과(visual and anatomic outcomes)에서 환자가 지속적인 치료로 이익을 얻지 못할 경우 이 약 치료를 중단해야 한다. 망막중심정맥폐쇄성(CRVO) 황반부종에 의한 시력 손상의 경우 이 약을 처음 3회 연속 주사해도 개선이 나타나지 않을 시 더 이상의 치료는 권고되지 않는다. 최대 시력에 도달 및/또는 질병 활성의 징후가 없을 때까지 매달 투여한다. 3회 혹은 3회를 초과하는 연속적인 매월 투여가 필요할 수 있다. 이후, 안정적인 시력 및/또는 해부학적 검사결과를 유지하기 위하여 점진적으로 투여 간격을 연장하여 치료를 지속할 수 있으나, 이러한 투여 간격 연장 정도에 대한 충분한 자료는 없다. 시력 및/또는 해부학적 검사결과가 악화된다면, 치료 간격은 이에 따라 적절하게 단축되어야 한다. 모니터링 및 치료 계획은 개별 환자의 반응에 근거하여 반드시 처방의사에 의해 결정되어야 한다. 질병활성의 모니터링은 임상검사, 기능적 검사 혹은 조영기술(예:광간섭단층촬영(OCT) 혹은 형광안저조영술(FA))을 포함할 수 있다. 3. 당뇨병성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료 이 약의 권장용량은 2mg(이 약 50μL와 동일)이다. 이 약은 첫 5개월 동안 매월 1회 주사하고 이후 2개월마다 1회 주사한다. 4. 병적근시로 인한 맥락막 신생혈관 형성에 따른 시력 손상의 치료 이 약의 권장용량은 2mg(이 약 50μL와 동일)이다.

	이 약을 1회 투여 후 시력 및 해부학적 검사결과(visual and anatomic outcomes)에 따라 질병이 지속되는 경우 추가적으로 투여한다. 주사 간격은 1개월 미만이 되어서는 안된다. 시력 및 해부학적 검사결과(visual and anatomic outcomes)에서 환자가 지속적인 치료로 이익을 얻지 못할 경우 이 약 치료를 중단해야 한다. 투여 후 모니터링의 주기는 처방의사에 의해 결정되어야 한다.
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	전과 동일
⑩ 기원 및 개발경위	효능·효과 추가(병적근시로 인한 맥락막 신생혈관 형성에 따른 시력 손상 등)
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 '병적근시로 인한 맥락막 신생혈관 형성에 따른 시력 손상 치료 등'에 대한 효능·효과, 용법·용량 추가 및 사용상의 주의사항 업데이트 신청 건으로 신청 적응증에 대한 근거 자료로서 제출한 임상시험 결과는 타당함.

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 임상자료를 근거로 효능효과 추가 (병적근시로 인한 맥락막 신생혈관 형성에 따른 시력 손상 등) 및 이에 따른 용법·용량 변경

6. 임상시험에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

- 망막분지정맥폐쇄성 황반부종 및 병적근시로 인한 맥락막 신생혈관 생성 환자를 대상으로 한 2건의 임상시험성적이 제출되었음(3상 2건)
  - 제출된 주요 임상시험에 대한 자료 목록은 아래 표와 같음

연번	단계	시험번호	디자인	대상 질환	시험대상자수 (N)	용법용량	결과
1	3	VGFTe-RVO-1027 (VIBRANT)	무작위배정, 이중눈가림	망막분지정맥폐쇄성 황반부종으로 인한 시력 저하 환자(BRVO)	183명 시험군:91 대조군:92	0~48주 동안 ·시험군 (VEGF Trap Eye 2mg) :2Q4(6개월) 이후→ 2Q8(6개월) ·대조군(레이저군) : 레이저만 1년동안	·유효성 평가변수 :VEGF Trap-Eye 2Q4 는 제 24 주에 레이저 치료에 비해 유의하게 더 높은 비율의 대상자에게 BCVA 의≥ 15 글자 증가를 제공(시험군(52.7%) > 레이저군(26.7%)) :VEGF Trap-Eye 2Q4 는 베이스라인에서 24 주까지, 레이저에 비해 BCVA 의 평균 변화에서 통계적으로 유의한 개선을 입증. :VEGF Trap-Eye 2Q4 는 CRT 의 빠른 감소를 가져 왔으며, 감소 정도는 레이저 그룹보다 유의하게 더 큼. :이 약을 2Q8 용법으로 투여한 24

							주~52주 결과 제출되었으며, 2Q4로 달성된 유효성이 유지됨. • 52주까지 투여 결과, 이 약의 타 적응증과 안전성 프로필이 유사하고 내약성이 양호함.
2	3	15170 (MYRROR)	무작위배정, 이중눈가림	병적근시로 인한 맥락막 신생혈관 형성된 환자(mCNV)	181명 시험군:90 대조군:91	**1. 0~24주** **• 시험군(VEGF Trap Eye 2mg)** :단회투여→ 재차료 기준 만족 시 24주까지 최대 4주마다 투여 :IVT(유리체내) 투여 **• 대조군(Sham injection)** : 0~20주까지 sham injection : 24주에는 시험약 투여 **2. 24주~44주** :재차료 기준 만족 시 44주까지 시험약을 최대 4주마다 투여	• 유효성 평가변수 :허위 치료 대상자에 비해 제 24 주에 일차 결과 변수 (베이스라인으로부터 24 주까지의 평균 BCVA 글자 점수의 증가), 확증 이차 결과 변수 (베이스라인으로부터 24 주까지 최소 15 글자 이상 증가한 대상자 비율), 시력 및 형태학적 매개 변수와 QoL 척도를 포함한 대부분의 탐색적 결과 변수에서 우월한 결과 나타냄. :이 약을 1회 투여 후, PRN으로 투여한 24주~52주 결과 제출되었으며, 달성된 유효성이 유지됨. • 52주까지 투여 결과, 이 약의 타 적응증과 안전성 프로필이 유사하고 내약성이 양호함.

6.2.1. 검토의견

• 망막분지정맥폐쇄성 황반부종 및 병적근시로 인한 맥락막 신생혈관 생성 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

• 루센티스와의 허가사항 비교자료 제출