의약품 품목 허가보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2024-05-14</td><td>접수번호</td><td>20240089969</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">자료제출의약품(■ 최초, □ 변경)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">삼성바이오에피스(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">아필리부프리필드시린지(애플리버셉트)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">애플리버셉트</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">1 프리필드시린지(0.165 밀리리터) 중 애플리버셉트 6.60 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="7">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2025.03.13.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">밀봉용기, 차광하여 냉장보관(2~8℃), 제조일로부터 17개월</td></tr>
<tr><td>제조원</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">-</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>바이오의약품정책과
(바이오허가TF)</td><td>허가담당자</td><td>조아름, 도희정, 박현정</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과
바이오의약품품질관리과</td><td>심사담당자</td><td>김효진, 김영은, 진미령, 김호정
김성민, 김영림, 안광수</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>바이오의약품품질관리과</td><td>GMP 담당자</td><td>류정임, 문성은, 안광수</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 심사결과 : 붙임1 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·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

○ 용법·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. 수술 시 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, 광선공포증(photophobia), 시야 흐림(blurring of vision)]을 시사하는 증상이 있으면 지체 없이 보고하도록 지시하여야 한다. 각 프리필드시린지는 한쪽 눈 치료에만 사용해야 한다. 프리필드시린지에는 이 약의 권장용량인 애플리버셉트 2 mg(이 약 50 μL와 동일) 보다 더 많은 양이 들어 있다. 초과 용량은 주사 전에 배출되어야 한다 (사용상의 주의사항 11. 적용상의 주의 참조). 과량의 약물과 거품을 배출하기 위해 플런저를 천천히 밀어 플런저 돔(dome) 가장자리 모서리 (돔의 꼭대기(tip)가 아님)을 시린지의 반투명 용량 표시선(50 μL, 애플리버셉트 2mg)에 맞춘다. (사용상의 주의사항 10. 과량 투여시의 처치, 11. 적용상의 주의 참조). 이 약의 정확한 투여를 위해 사용상의 주의사항 11. 적용상의 주의를 참고한다. 주사 후 남은 제품은 폐기한다. 1. 신생혈관성 (습성) 연령 관련 황반변성의 치료 이 약의 권장용량은 2 mg(이 약 50 μL와 동일)이다.

이 약은 첫 3개월 동안 매월 1회 주사하고 이후 2개월마다 1회 주사한다.
단, 시력 및/또는 해부학적 검사결과에 대한 의사의 판단에 근거하여, 안정적인 시력 및/또는 해부학적 검사 결과의 유지를 위해 2주 또는 4주씩 투여 간격을 연장하는 treat-and-extend 용량 요법을 통해 투여 간격을 2개월로 유지하거나 더 늘릴 수 있다. 시력 및/또는 해부학적 검사결과가 악화된다면, 치료 간격은 단축되어야 하며 최소 투여간격을 4주로 한다.
주사 간격 사이에 모니터링은 필요하지 않다. 단, 의사의 판단에 따라 모니터링 방문 일정이 주사 일정 보다 더 빈번할 수도 있다.
16주보다 길거나 4주보다 짧은 투여간격은 연구되지 않았다(사용상의 주의사항 14. 전문가를 위한 정보 참조).
2. 망막정맥폐쇄성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료(망막중심정맥폐쇄 또는 망막분지정맥폐쇄)
이 약의 권장용량은 2 mg(이 약 50 μL와 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 못 할 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 형광안저조영 술(FA))을 포함할 수 있다.
3. 당뇨병성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료
이 약의 권장용량은 2 mg(이 약 50 μL와 동일)이다.
이 약은 첫 5개월 동안 매월 1회 주사하고 이후 2개월마다 1회 주사한다.
시력 및/또는 해부학적 검사결과에 대한 의사의 판단에 근거하여, 안정적인 시력 및/또는 해부학적 검사결과의 유지를 위해 일반적으로 한 번에 최대 4주씩 투여 간격을 연장하는 treat- and-extend 용량 요법을 통해 치료 간격을 2개월로 유지하거나 환자에 맞게 개별화할 수 있다. 4개월보다 긴 치료 간격에 대한 자료는 제한적이다.
시력 및/또는 해부학적 검사결과가 악화된다면 치료 간격은 이에 따라 단축되어야 하며, 최소 투여간격을 4주로 한다.
모니터링 계획은 처방의사에 의해 결정되어야 한다.
시력 및 해부학적 검사결과에서 환자가 지속적인 치료로 이익을 얻지 못할 경우 이 약 치료를 중단해야 한다.
4주보다 짧은 투여간격은 연구되지 않았다(사용상의 주의사항 14. 전문가를 위한 정보

참조).
4. 병적근시로 인한 맥락막 신생혈관 형성에 따른 시력 손상의 치료
이 약의 권장용량은 2 mg(이 약 50 μL와 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 못 할 경우 이 약 치료를 중단해야 한다.
투여 후 모니터링의 주기는 처방의사에 의해 결정되어야 한다.

○ 사용상의 주의사항

이 약은 아일리아프리필드시린지(애플리버셉트)를 대조약으로 한 동등생물의약품이다.

1. 다음 환자에게는 투여하지 말 것
1) 안구 또는 안구 주변 감염 환자
2) 활동성 중증의 안내 염증이 있는 환자
3) 이 약 성분에 과민증이 있는 환자

2. 다음 환자에는 신중하게 투여할 것
1) 유리체내 주사 관련
애플리버셉트를 포함하여, 유리체내 주사는 안구내염, 안구내 염증(intraocular inflammation), 열공망막박리, 망막열공 및 의인 외상성 백내장과 관련되어 있다(3. 이상사례 참조). 애플리버셉트를 투여할 때 적절한 무균 주사법을 이용해야 한다. 또한, 감염 발생 시 초기 치료가 가능할 수 있도록 주사한 주 동안 환자를 모니터링 해야 한다. 안구내염이 의심되거나 상기 언급한 사례가 의심되는 증상이 있을 시 지체없이 보고하도록 환자를 교육해야 한다.
애플리버셉트를 포함하여, 유리체내 주사는 투여 후 60분 이내에 안압의 상승이 나타났다(3. 이상사례 참조). 녹내장이 잘 조절되지 않는 환자에서는 특별한 주의가 필요하다. 따라서 모든 경우 안압과 시신경 유두 관류(perfusion of optic nerve head)를 모니터링 해야 하며 적절히 관리되어야 한다.
2) 동맥 혈전색전성 사건(Arterial thromboembolic events, ATE)
애플리버셉트를 포함하는 VEGF 억제제의 유리체내 주사 후 동맥 혈전색전성 사건의 잠재적 위험이 있다.

3. 이상사례
1) 습성황반변성 환자군
2개의 3상 임상시험에 참여하여 최대 96주 동안 애플리버셉트에 노출된 환자 중 안전성군은 1,824명이며, 이중 1,223 명이 2 mg 용량을 투여받았다.
애플리버셉트의 유리체내 주사 후 주사 절차와 관련된 중대한 이상반응은 주사 1,000건 당 1건 미만이었으며, 안구내염, 외상성 백내장, 일시적 안압 상승이었다(2. 다음 환자에는 신중하게 투여할 것 참조).

애플리버셉트 투여 환자의 5% 이상에서 발생한, 가장 흔한 이상반응은 결막 출혈, 눈 통증, 유리체 박리, 백내장, 유리체 부유물(vitreous floaters), 안압 상승이었다. 이러한 이상반응은 라니비주맙 투여군에서도 유사한 비율로 발생하였다.

2) 망막중심정맥폐쇄성 황반부종 환자군

2개의 3상 임상시험에 참여하여 최대 100주 동안 애플리버셉트에 최소 1회 노출된 환자인 안전성군은 총 317명이다.

주사 절차와 관련된 중대한 이상반응은 애플리버셉트 유리체내 주사 2,728건 중 3회 발생하였으며 안구내염(2. 다음 환자에는 신중하게 투여할 것 참조)과 백내장 및 유리체 박리를 포함한다.

애플리버셉트 투여 환자의 5% 이상에서 발생한, 가장 흔한 이상반응은 결막 출혈, 안압 상승, 눈 통증, 유리체 박리, 유리체 부유물(vitreous floaters), 눈물분비증가 및 눈충혈이었다.

3) 망막분지정맥폐쇄성 황반부종 환자군

3상 임상시험에 참여하여 52주까지 애플리버셉트에 최소 1회 노출된 환자인 안전성군은 총 158명이다.

주사 절차와 관련된 중대한 이상반응은 애플리버셉트 유리체내 주사 1,115건 중 1회 발생하였으며 외상성 백내장을 포함한다.

애플리버셉트 투여 환자의 5% 이상에서 발생한 가장 흔한 이상반응은 결막 출혈이었다.

4) 당뇨병성 황반부종 환자군

2개의 3상 임상시험에 참여하여 100주까지 애플리버셉트에 최소 1회 노출된 환자인 안전성군은 총 687명이다.

주사 절차와 관련된 중대한 이상반응은 애플리버셉트 유리체 내 주사 11,237건 중 3회 발생하였으며 백내장 및 망막박리를 포함한다.

애플리버셉트 투여 환자의 5% 이상에서 발생한, 가장 흔한 이상반응은 결막 출혈, 백내장, 눈 통증, 유리체 부유물 (vitreous floaters), 안압상승 및 유리체 박리였다.

5) 근시성 맥락막 신생혈관 형성 환자군

3상 임상시험에 참여하여 48주까지 애플리버셉트에 최소 1회 노출된 환자인 안전성군은 총 116명이다.

주사 절차와 관련된 중대한 이상반응은 애플리버셉트 유리체 내 주사 474건 중 1회 발생하였으며 황반원공을 포함한다.

애플리버셉트 투여 환자의 5% 이상에서 발생한 가장 흔한 이상반응은 결막 출혈, 점상 각막염, 눈 통증이었다.

아래 안전성 정보는 습성황반변성, 망막중심정맥폐쇄, 망막분지정맥폐쇄, 당뇨병성 황반부종 및 근시성 맥락막 신생혈관 형성 적응증에 대한 8건의 3상 연구에서의 주사 과정 또는 애플리버셉트와의 인과 관계에 대한 타당한 가능성 이 있는 중대한 이상반응 및 중대하지 않은 이상반응을 포함한 모든 이상반응을 담고 있다.

각각의 빈도 내에서, 약물이상반응은 중증도가 감소되는 순으로 나타내었다.

표1: 3상 연구들 또는 시판 후 조사 기간 동안 보고된 치료 관련(treatment-emergent) 모든 약물이상반응(습성황반변성,망막중심정맥폐쇄, 망막분지정맥폐쇄, 당뇨병성 황반부종 및 근시성 맥락막 신생혈관 형성 3상 임상연구의 통합 자료)

기관분류체계	매우 흔함 (≥1/10)	흔함 (≥1/100 ~ <1/10)	흔하지 않음 (≥1/1,000 ~<1/100)	드묾 (≥1/10, 000~ < 1/1, 000)
면역계장애			과민반응***	
안구장애	결막출혈, 눈 통증	망막색소상피열상(tear)*, 망막색소상피 박리, 백내장, 피질 백내장, 핵백내장, 낭하백내장, 각막미란, 각막찰과상 (abrasion), 안압 상승, 시력 흐림, 유리체 부유물, 유리체 박리, 주사부위 통증, 눈 이물감, 눈물분비 증가, 눈꺼풀 부종, 주사부위 출혈, 점상 각막염, 결막충혈, 눈충혈	안구내염**, 망막박리, 망막열상, 포도막염, 홍채염, 홍채모양체염, 수정체 불투명, 각막상피 손상, 전방흐림, 각막부종	외상성 백내장, 유리체염, 전방축농

* 습성황반변성 연구에서만 관찰된 습성황반변성과 관련이 있다고 알려진 상태

** 배양 양성 및 음성 안구내염

*** 시판 후 조사 기간 동안 발진, 가려움증, 두드러기 그리고 중증의 아나필락시스/아나필락시스양 반응의 독립된 사례들을 포함한 과민반응이 보고되었다.

6) 국내 시판 후 조사 결과(아일리아프리필드시린지(애플리버셉트))

국내에서 6년 동안 3,169명의 환자(신생혈관성(습성) 연령 관련 황반변성 환자 3,115명, 망막정맥폐쇄성 황반부종에 의한 시력손상 환자 3명, 당뇨병성 황반부종에 의한 시력손상 환자 44명, 병적근시로 인한 맥락막신생혈관 형성에 따른 시력손상환자 7명)를 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사 결과, 이상사례 발현율은 2.8% (90명, 113건)이었고, 이 중 애플리버셉트와 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 1.7%(54명, 62건)이며, 건성안, 유리체부유물 각각 0.2%(5명, 5건), 백내장, 안구내염, 비감염안구내염, 망막색소상피열상, 결막염 각각 0.1%(3명, 3건), 눈통증, 망막출혈, 안검염, 망막색소상피박리, 전립선암, 두통 각각 0.1%(2명, 2 건), 유리체출혈, 알레르기결막염, 각막미란, 후천성 누관폐쇄, 눈염증, 황반원공, 눈충혈, 광시증, 방광염, 상기도감염, 변비, 충치, 소화불량, 관절통, 허리통증, 인대염좌, 위암, 당뇨병성신경병증, 일과성허혈발작, 가슴통증, 열감, 혈뇨, 기침, 콧물, 기립성저혈압 각각 0.03%(1명, 1건)이 보고되었다. 중대한 이상사례 발현율은 0.4%(11명, 15건)이며, 유리체출혈 0.1%(2명, 2건), 안구내염, 황반원공, 망막출혈, 관절통, 척추골관절염, 서혜부탈장, 쇄골골절, 흉골골절, 경골골절, 방광암, 일과성허혈발작, 혈뇨, 혈흉이 각각 0.03%(1명, 1건)이 보고되었다. 이 중 애플리버셉트와 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 발현율은 0.1%(3명, 3건)이며, 안구내염, 황반원공, 일과성허혈발작 각각 0.03%(1명, 1건)이 보고되었다.

예상하지 못한 이상사례 발현율은 2.1%(66명, 83건)이었고, 건성안 0.3%(10명, 11건), 결막염 0.2%(5명, 5건), 유리체출혈 0.1%(4명, 4건), 망막출혈 0.1%(3명, 3건), 안검염, 알레르기결막염, 황반섬유증, 관절통, 전립선암, 두통, 혈뇨 각각 0.1% (2명, 2건), 후천성 누관폐쇄, 눈염증, 안구 소양증, 녹내장, 각막염, 광시증, 시력감소, 유리체 질환, 아데노바이러스성결막염, 기관지염, 방광염, 인플루엔자, 치주염, 편도염, 상기도감염, 복통, 변비, 충치, 소화불량, 위식도 역류, 서혜부 탈장, 구토, 허리통증, 사지통증, 척추골관절염, 쇄골골절, 뇌진탕, 발골절, 인대 염좌, 흉골골절, 경골골절, 방광암, 위암, 당뇨병성신경병증, 일과성허혈발작, 가슴통증, 열감, 발열, 신부전, 기침, 혈흉, 콧물, 고

혈압, 기립성저혈압, 갑상선덩어리, 피부염이 각각 0.03%(1명, 1건)이 보고되었다. 이 중 애플리버셉트와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 1.0%(32명, 38 건)이었고, 건성안 0.2%(5명, 5건), 결막염 0.1%(3명, 3건), 망막출혈, 안검염, 전립선암, 두통 각각 0.1%(2 명, 2건), 유리체출혈, 알레르기결막염, 후천성 누관폐쇄, 눈염증, 광시증, 방광염, 상기도감염, 변비, 충치, 소화 불량, 관절통, 허리통증, 인대염좌, 위암, 당뇨병성신경병증, 일과성허혈발작, 가슴통증, 열감, 혈뇨, 기침, 콧물, 기립성저혈압 각각 0.03%(1명, 1건)이 보고되었다. 중대하고 예상하지 못한 이상사례 발현율은 0.3%(9 명, 13건)이며, 유리체출혈 0.1%(2명, 2건), 망막출혈, 관절통, 척추골관절염, 서혜부탈장, 쇄골골절, 흉골골절, 경골골절, 방광암, 일과성허혈발작, 혈뇨, 혈흉이 각각 0.03%(1명, 1건)이 보고되었다. 이 중 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 0.03%(1명, 1건)이며, 일과성허혈발작 0.03%(1명, 1건)이었다.

4. 일반적 주의

1) VEGF의 전신 억제와 잠재적으로 관련성이 있는 이상반응은 동맥 혈전색전성 사건이다. 이론적으로 VEGF 억제제의 유리체내 투여 후 동맥 혈전색전성 사건의 발생 위험성이 있다.

Antiplatelet Trialists' Collaboration(APTC)에서 정의된 동맥 혈전색전성 사건은 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중 또는 심혈관성 사망(원인 미상의 사망포함)을 포함한다.

뇌졸중, 일과성 허혈 발작 또는 최근 6개월 이내 심근경색 병력이 있는 망막중심정맥폐쇄, 망막분지정맥폐쇄, 및 당뇨병성 황반부종 환자에서 애플리버셉트 치료 시의 안전성 자료는 제한적이다. 이러한 환자들에게 애플리버셉트를 투여할 때는 주의하여야 한다.

96주의 연구기간 동안의 습성황반변성 연구(VIEW1 및 VIEW2)의 APTC 동맥 혈전색전성 사건의 발생률은 애플리버셉트의 통합치료군에서 3.3%(1,824명 중 60명)이었으며, 대조군인 라니비주맙군에서 3.2%(595명 중 19명) 이었다. 76/100주의 연구기간 동안의 망막중심정맥폐쇄 연구(COPERNICUS 및 GALILEO)의 APTC 동맥 혈전색전성 사건의 발생률은 최소 애플리버셉트를 1회 투여 받은 환자에서 0.6%(317명 중 2명)이었으며, 가짜 치료를 받은 환자군에서 1.4%(142명 중 2명) 이었다. 52주의 연구기간 동안의 망막분지정맥폐쇄성 황반부종 연구 (VIBRANT)의 APTC 동맥 혈전색전성 사건의 발생률은 애플리버셉트의 치료군에서 0%(91명 중 0명)이었으며 대조군인 레이저 치료군에서 2.2%(92명 중 2명)이었다. 이 대조군 환자들 중 한명은 애플리버셉트 구조치료를 받았다.

100주의 연구기간 동안의 당뇨병성 황반부종 연구(VISTA DME 및 VIVID DME)의 APTC 동맥 혈전색전성 사건의 발생률은 애플리버셉트의 통합치료군에서 6.4%(578명 중 37명)이었으며 대조군인 레이저 치료군에서 4.2% (287명 중 12명)이었다. 애플리버셉트 2mg 매 8주 투여군에서 애플리버셉트와 관련성을 배제할 수 없는 사망 1건(고혈압성 심질환)이 보고되었다.

48주의 연구기간 동안의 근시성 맥락막 신생혈관 형성 연구(MYRROR)의 APTC 동맥 혈전색전성 사건의 발생률은 애플리버셉트의 치료군에서 1.1%(91명 중 1명)이었으며 대조군에서 0%(31명 중 0명)이었다.

2) 제1형 당뇨병으로 인한 당뇨병성 황반부종, HbA1c 12%를 초과하는 당뇨 환자 또는 증식성 당뇨병성 망막 병증을 가진 환자에서 애플리버셉트의 치료 경험은 제한적이다.
애플리버셉트는 활성 전신감염 또는 망막박리나 황반원공 등이 동반된 환자에서는 연구되지 않았다. 조절되지 않는 고혈압을 동반한 당뇨병 환자에서 애플리버셉트는 사용되지 않았다. 의사는 이러한 환자들을 치료함에 있어 정보가 부족함을 고려하여야 한다.
3) 다른 치료용 단백질 약물과 마찬가지로, 애플리버셉트는 잠재적인 면역원성이 있다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 애플리버셉트를 임부에게 사용한 자료는 없다. 동물 시험에서 전신 투여 후 생식독성이 나타났다. 잠재적 유익성이 태아에 대한 잠재적 위험성을 상회하는 경우가 아니라면 임신 동안 애플리버셉트를 투여하여서는 안 된다.
2) 임신 가능성이 있는 여성은 치료 기간 및 애플리버셉트를 마지막으로 주사한 뒤 최소 3개월 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다.
3) 애플리버셉트가 모유로 분비되는지 여부는 알려지지 않았다. 모유수유 아동에 대한 위험성을 배제할 수 없다. 수유하는 동안 애플리버셉트는 권고되지 않는다. 애플리버셉트의 치료를 중지할 것인지 또는 모유수유를 중단할 것인지 결정해야 한다.

6. 고령자에 대한 투여
고령자에서 애플리버셉트의 특별한 주의는 필요하지 않다. 75세를 초과하는 당뇨병성 황반부종 환자에 대한 투여 경험은 제한적이다.

7. 간장애 및 신장애 환자에 대한 투여
간장애 또는 신장애 환자를 대상으로 실시한 시험은 없다. 가용한 자료에 따르면 이러한 환자들에서 애플리버셉트의 용량 조절의 필요성을 시사하지 않는다.

8. 소아에 대한 투여
애플리버셉트의 소아에 대한 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다.

9. 운전 및 기계 조작
애플리버셉트의 유리체내 주사 및 관련된 눈 검진 후 일시적 시력 장애를 경험할 수 있다. 시력이 충분히 회복될 때까지 운전이나 기계 조작을 해서는 안된다.

10. 과량 투여시의 처치
1개월 마다 4 mg까지 투여한 임상시험과 8 mg을 과량 투여한 개별 사례에서 전반적으로 내약성은 우수하였다.
주사량 증가로 인한 과량 투여로 안압이 상승할 수 있다. 따라서 과량 투여시 안내압을 모니터링 해야 하며 담당 의사가 필요하다고 판단한 경우 적절한 치료를 시작해야 한다(11. 적용상의 주의 참조).

11. 적용상의 주의

1) 이 약을 다른 의약품과 혼합해서는 안된다.
2) 이 약은 일회 투여용으로만 사용하고 한 프리필드시린지는 한 쪽 눈에만 사용한다. 한 프리필드시린지에서 여러 번 용량을 취할 경우 오염과 뒤따르는 감염의 위험성이 증가할 수 있다.
3) 투여 전에 주사용액을 육안으로 검사한다. 미립자가 있거나, 흐리거나 색이 변한 경우 그 프리필드시린지는 사용하지 않는다.
4) 사용 전 미개봉된 이 약의 블리스터팩은 1개월까지 실온(30°C / 86°F)에서 보관할 수 있다. 개봉한 프리필드시린지는 무균 조건에서 조작한다.
5) 유리체내 주사에는 30G x ½인치 주사바늘을 사용해야 한다.
6) 조작 방법

1) 주사액이 무색 또는 엷은 황색인지 확인한다.
다음의 경우 프리필드시린지를 사용하지 않는다.
- 변색, 혼탁, 또는 미립자가 있는 경우
- 시린지가 손상된 경우
- 시린지 캡이 완전히 잠겨있지 않은 경우
- 시린지를 눈높이에 맞춰 수직으로 들었을 때 시린지 캡의 투명한 부분에 회색 고무가 확인될 경우



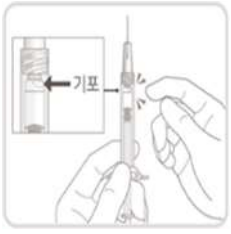
2) 한 손으로 시린지를 잡고, 다른 한 손의 엄지와 검지를 이용하여 시린지 캡을 돌려서 (당기거나 꺾지 않는다) 제거한다.



3) 30 G × 1/2인치의 멸균 주사침을 시린지의 루어락(Luer Lock) 위에서 돌려 시린지에 견고하게 장착한다.
4) 주사침 뚜껑을 위로 조심스럽게 잡아당겨 제거한다.
* 어떠한 경우에도 주사침을 닦지 않는다.



5) 주사침이 위로 향하도록 시린지를 잡는다. 만약 기포가 있는 경우, 기포가 시린지의 맨 윗부분으로 올라갈 때까지 손가락으로 시린지를 부드럽게 두드린다.
* 무균 상태를 유지하기 위해 어떠한 경우에도 밀대(Plunger rod)를 뒤로 당기지 않는다.
6) 시린지를 눈높이에 맞춰 든다.
7) 시린지의 반투명한 표선을 확인한다.
8) 플런저 고무마개(Rubber stopper) 돔 부분의 바로 아래 모서리가 시린지에 표시된 반투명한 0.05mL 표선과 일치될 때까지 밀대(Plunger rod)를 조심스럽게 밀어 올린다. (고무마개가 표선에 닿으면 걸리는 느낌이 들 수 있다.)
* 이 과정을 통해 공기 및 과량의 주사액을 배출하고 0.05mL의 투여량을 설정한다.





9) 주사바늘은 수평의 경선을 피하면서 안구의 중심을 향하여 각막 윤부 뒤 3.5-4.0mm 지점에서 유리체강 안으로 삽입되어야 한다.
주의: 반복적인 시술을 위해, 공막의 주사부위는 이전부위와 겹쳐지지 않도록 투여되어야 한

다.
10) 0.05 mL 분량의 주사액이 주입되도록 플런저 고무마개(Rubber stopper)가 시린지의 끝에 닿을 때까지 천천히 주사한다.
11) 주사 후, 주사침 뚜껑을 다시 닫거나, 시린지에서 주사침을 분리하지 않는다. 주사침과 함께 사용한 시린지를 폐기한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

이 약은 2~8℃에서 냉장 보관하며 얼리지 않는다. 차광을 위해 프리필드시린지를 원래의 상자와 블리스터 포장에 보관한다. 이 약은 냉장조건을 벗어난 경우 유통기한 내에 한하여 30℃ 이하에서 최대 1개월 간 보관할 수 있으며, 유통기한이 지난 제품은 사용하지 않는다.

13. 기타

1) 각 상자에는 주사용액 165 μL가 충전된 무균 type I 프리필드 시린지 (실리콘오일 프리)가 든 블리스터 팩이 포함되어 있다. 이 시린지는 루어락 어댑터 포장의 일부인 탄성 플런저 마개와 탄성 뚜껑으로 밀봉되어 있으며 플런저 로드와 좌판(finger plate)이 미리 장착되어 있다. 각 프리필드시린지는 겉보기 충전 용량 165 μL를 포함한다.

14. 전문가를 위한 정보

약력학적 성질

애플리버셉트는 사람 IgG1의 Fc 부분에 융합된 사람 VEGF 수용체 1 및 2 세포외 도메인의 일부로 구성된 재조 합 융합 단백질이다.

Chinese hamster ovary (CHO) K1 세포에서 재조합 DNA 기술을 사용해 애플리버셉트를 생산한다.

애플리버셉트는 자연 수용체보다 높은 친화도로 VEGF-A 및 PlGF와 결합하여 동종(cognate)의 VEGF 수용체의 결합 및 활성화 억제가 가능한 수용성 미끼 수용체(decoy receptor)로서 작용한다.

1) 작용 기전

혈관내피성장인자-A(VEGF-A) 및 태반성장인자(PlGF)는 내피 세포에 강력한 유사분열성, 화학주성, 혈관투과성 인자로 작용하는 VEGF 계열의 혈관신생인자이다. VEGF는 VEGFR-1 및 VEGFR-2 와 같이 내피세포 표면 에 존재하는 두 가지 수용체 티로신 키나제를 통해 작용한다. PlGF는 백혈구 표면에도 존재하는 VEGFR-1에만 결합한다. VEGF-A에 의해 이러한 수용체가 과도하게 활성화되면 병리적인 신생혈관증식 및 과도한 혈관 투과가 발생할 수 있다. PlGF는 이러한 과정에서 VEGF-A와 상승작용을 일으킬 수 있으며, 백혈구 침윤 및 혈관 염증을 촉진하는 것으로 알려져 있다.

2) 약력학적 효과

(1) 습성 연령 관련 황반 변성

습성 연령 관련 황반 변성은 병리적 맥락막 신생혈관(CNV)을 특징으로 한다. CNV에서 혈액 및 액체가 누출되어 망막 비후 또는 부종 및/또는 망막하/망막내 출혈로 이어질 수 있으며, 시력 상실을 일으킬 수 있다.

애플리버셉트를 투여 받은 환자(3개월 연속 매월 1회 주사, 이후 2개월마다 1회 주사)에서 치료 시작 직후 중심망막두께[CRT]가 감소하였으며, 평균 CNV 병변 크기가 줄

어들었고, 라니비주맙 0.5 mg을 매월 투여했을 때의 결과와 일관적이었다.
VIEW1 연구에서 광간섭단층촬영(OCT) 검사 결과 평균 CRT가 감소했다(52주 째에 애플리버셉트 2 mg 을 2개월마다 투여한 군의 경우 -130 μm, 라니비주맙 0.5 mg을 매월 투여한 군의 경우 -129 μm). VIEW2 연구에서도 52 주 째에 OCT 검사 결과 평균 CRT가 감소했다(애플리버셉트 2 mg 을 2개월마다 투여한 군의 경우 -149 μm, 라니비주맙 0.5 mg을 매월 투여한 군의 경우 -139 μm). CNV 크기의 감소 및 CRT의 감소는 연구 2년차에 대체로 유지되었다.
ALTAIR 연구는 습성 연령 관련 황반 변성 치료 경험이 없는 일본인 환자를 대상으로 수행되었으며, 애플리버셉트 2 mg을 첫 3개월 동안 매월 주사하고, 2개월 후 1회 주사, 이후 사전 지정된 기준에 따라 최대 16주 간격으로 각기 다른 투여 간격(2주 또는 4주 조정)의 treat-and-extend 용량 요법으로 지속한 결과 VIEW 연구와 유사한 결과를 나타냈다. 52주째 OCT 검사 결과, 2주 및 4주 간격조정군에서 중심망막두께(CRT)의 평균 감소치는 각각 -134.4 μm와 -126.1 μm이었다. 52주째 OCT 검사 결과, 체액이 없는 환자의 비율은 2주 및 4주 간격 조정군에서 각각 68.3% 및 69.1%였다. ALTAIR 연구 2년차에서 양쪽 치료군에서의 CRT 감소치는 대체로 유지되었다.
ARIES 연구는 1년 동안 고정 용량으로 치료한 후 treat-and-extend 용량요법을 시작한 군 (Late start) 대비 애플리버셉트 2 mg을 첫 3개월 동안 매달 주사하고 2개월 뒤 1회 주사 투여한 직후 treat-and-extend 용량요법을 시작한 군 (Early-start)의 비열등성을 탐색하기 위해 설계되었다.
52 주 및 104 주 째에, 베이스라인대비 CRT의 평균 감소는 이 군들 간에 유사했고 연구 2 년차에도 유지되었 다: 52 주째 -164.9 μm(Early start) 및 -167.1 μm(Late start); 104주째-161.6μm(Early start) 및 -158.6 μm(Late start). 연구 기간 동안 적어도 한 번 매 8 주 보다 더 빈번한 치료가 필요했던 환자에서, 베이스라인으로부터 104주까지의 평균 CRT감소는 -160.4 μm이었다.
(2) 망막중심정맥폐쇄 및 망막분지정맥폐쇄에 의한 황반 부종
망막중심정맥폐쇄(CRVO) 및 망막분지정맥폐쇄(BRVO)에서, 망막 허혈이 발생하고 VEGF 분비 신호가 전달되며 이는 밀착연접(tight junction)을 불안정화시키고 내피세포 증식을 촉진시킨다. 상향조정된 VEGF는 혈액 망막 장벽의 붕괴, 혈관투과성 증가, 망막 부종, 신생혈관증식 합병증과 연관이 있다.
6개월간 매월 연속으로 애플리버셉트 2 mg을 투여받은 환자에서, 일관적이고 신속하며 완건한(robust) 형태학적 반응(평균 CRT의 개선으로 측정)이 관찰되었다. 24주째, 3건의 모든 연구에서 CRT의 감소는 대조군 대비 통계적으로 우월했다(COPERNICUS의 CRVO: -457 대 -145 μm; GALILEO의 CRVO: -449 대 -169 μm; VIBRANT의 BRVO: - 280 대 -128 μm). 이러한 베이스라인 대비 CRT의 감소는 COPERNICUS의 경우 100주, GALILEO의 경우 76주, VIBRANT의 52주 등 각 연구의 종료 시점까지 유지되었다.
(3) 당뇨병성 황반부종
당뇨병성 황반부종은 당뇨병성 망막병증의 결과이며, 시력 상실로 이어질 수 있는 혈관투과성 증가 및 망막 모세혈관의 손상을 특징으로 한다.
애플리버셉트를 투여받은 환자의 경우 상당 수가 제2형 당뇨병 환자로 분류되었으며, 신속하고 완건한 형태학적 반응(CRT, DRSS 수치)이 관찰되었다.

VIVID^{DME} 및 VISTA^{DME}연구에서 레이저 대조군 대비 애플리버셉트를 투여 받은 환자에서 베이스라인으로부터 52주 까지의 CRT 평균 감소치가 통계적으로 유의하게 큰 것으로 관찰되었다.

2Q8 애플리버셉트군이 -192.4 및 -183.1 μm이었고 대조군은 -66.2 및 -73.3 μm이었다. VIVID^{DME} 및 VISTA^{DME} 연구에서 100주 째의 감소치는 2Q8 애플리버셉트군이 -195.8 및 -191.1 μm이었고 대조군은 -85.7 및 -83.9 μm이었다.

DRSS의 ≥2단계 개선이 VIVID^{DME}및 VISTA^{DME}에서 사전 지정된 방법으로 평가되었다. VIVID^{DME}환자의 73.7% 그리고 VISTA^{DME}환자의 98.3%에 대해 DRSS 점수를 매길 수 있었다. 52주 째에 애플리버셉트 2Q8군 의 27.7% 및 29.1% 그리고 대조군의 7.5% 및 14.3%가 DRSS의 ≥2단계 개선을 경험하였다. 100주째에 그 비율은 애플리버셉트 2Q8군의 경우 32.6% 및 37.1%였으며 대조군의 경우 8.2% 및 15.6%였다.

VIOLET 연구는 당뇨병성 황반부종 치료를 위해 첫 5개월 동안 매월 1회 투여하고 이후 2개월마다 1회 투여하여 최소 1년 동안 고정 간격으로 치료한 후, 애플리버셉트 2mg의 세 가지 다른 투여 요법을 비교했다. 환자는 VIOLET 연구의 베이스라인 방문 후 다음 투여요법 중 하나에 따라 애플리버셉트 2 mg으로 치료를 계속했다:

- 치료 간격을 최소 8주로 유지한 후 임상 및 해부학적 검사 결과에 근거하여 투여 간격을 점진적으로 연장한 treat-and-extend 용량 요법(2T&E)
- 4주마다 환자를 관찰 후 임상 및 해부학적 검사 결과에 따라 필요할 때 주입한 pro re nata (2PRN) 요법
- 치료 2년차 및 3년차에 8주마다 (2Q8) 투여한 요법

연구의 52주, 즉 최소 2년의 치료 후 베이스라인 대비 CRT의 평균 변화는 2T&E, 2PRN, 2Q8에서 각각 -2.1, 2.2, -18.8 μm이었다. 100주차, 즉 최소 3년 이상의 치료 후 베이스라인에서 CRT의 평균 변화는 각각 2.3,-13.9, -15.5 μm이었다. (임상적 유효성 및 안전성 항 참조)

(4) 근시성 맥락막 신생혈관

근시성 맥락막 신생혈관(근시성 CNV)은 병적 근시가 있는 성인에서 흔한 시력 상실의 원인이다. 이것은 브루크막(Bruch's membrane) 파열에 따른 상처 치유 기전으로 발생하며 병적 근시 중 가장 시력을 위협하는 사건이다.

MYRROR 연구에서 애플리버셉트를 투여받은 환자의 경우(치료 시작 시 1회 주사, 질병이 지속되거나 재발하는 경우 추가 주사), 투여 시작 후 곧 CRT가 감소하여 24주째 애플리버셉트에 대해 우호적인 결과를 보였으며(애플리버셉트 2 mg 투여 군 및 대조군의 경우 -79 μm 및 -4 μm), 48주째까지 유지되었다. 또한, 평균 CNV 병변 크기가 감소하였다.

3) 임상적 유효성 및 안전성

(1) 습성 연령 관련 황반 변성

애플리버셉트의 안전성 및 유효성은 습성 연령 관련 황반 변성 환자를 대상으로 한 2건의 무작위배정, 다기관, 이중눈가림, 활성 대조 연구(VIEW1 및 VIEW2)에서 평가되었으며, 총 2,412명의 환자가 투여 받았고 유효성 평가가 가능했다(애플리버셉트 1,817명). 환자 연령은 49세부터 99세였고 평균은 76세였다. 이러한 임상연구 중 애플리버셉트 투여 군에 무작위배정된 환자 약 89%(1,616명/1,817명)이 65세 이상이었고, 약 63%(1,139명/1,817명)가 75 세 이상이었다. 각 연구에서 4가지 투여 요법 중 한가지에

환자를 1:1:1:1 비율로 무작위배정했다.

① 첫 3개월 동안 매월 투여한 이후 8주마다 애플리버셉트 2 mg 투여(애플리버셉트 2Q8)

② 4주마다 애플리버셉트 2 mg 투여(애플리버셉트 2Q4)

③ 4주마다 애플리버셉트 0.5 mg 투여(애플리버셉트 0.5Q4)

④ 4주마다 라니비주맙 0.5 mg 투여(라니비주맙 0.5Q4)

연구 2년차에 환자들은 계속 최초 무작위배정된 군의 투여를 받았지만 시력 및 해부학적 결과의 평가에 따라 수정된 투여 일정을 따랐으며 최대 투여 간격은 연구계획서에 정의된 12주였다.

두 연구에서 일차 유효성 평가변수는 시력을 유지한 계획서 순응 임상시험대상자군(Per Protocol Set)의 환자, 즉 52주 째에 베이스라인 대비 15글자 미만의 시력을 소실한 환자의 비율이었다.

VIEW1 연구의 경우 52주 째에 라니비주맙 0.5Q4군의 환자 94.4% 대비 애플리버셉트 2Q8군 환자 95.1%가 시력을 유지하였다. VIEW2 연구의 경우 52주 째에 라니비주맙 0.5Q4군 환자 94.4% 대비 애플리버셉트 2Q8군의 환자 95.6%가 시력을 유지하였다. 두 연구에서 모두 라니비주맙 0.5Q4군 대비 애플리버셉트의 비 열등성과 임상적 동등성을 보였다.

두 연구의 자세한 통합 분석 결과는 아래 표 2 및 그림 1에서 확인할 수 있다.

표 2: 52주(일차 분석) 및 96주 째의 유효성 결과; VIEW1 및 VIEW2 연구[B]의 통합 데이터

유효성 결과	애플리버셉트 2Q8[E] (첫 3개월 동안 매월 투여 이후 8 주마다 2mg 투여) (N=607)		라니비주맙 0.5Q4 (4주마다 라니비주맙 0.5 mg 투여) (N = 595)	
	52주	96주	52주	96주
베이스라인 대비 평균 주사 횟수	7.6	11.2	12.3	16.5
52주부터 96주 째까지 평균 주사 횟수		4.2		4.7
베이스라인 대비 <15글자 소실 환자 비율(PPS[A])	95.33%[B]	92.42%	94.42%[B]	91.60%
차이[C]	0.9%	0.8%		
(95% CI)[D]	(-1.7, 3.5)[F]	(-2.3, 3.8)[F]		
베이스라인 대비 ETDRS[A]글자 점수로 측정한 BCVA의 평균 변화	8.40	7.62	8.74	7.89
LS[A]평균 변화의 차이(ETDRS글자)[C] (95% CI)[D]	-0.32	-0.25		
	(-1.87, 1.23)	(-1.98, 1.49)		
베이스라인 대비 ≥15글자 획득 환자 비율	30.97%	33.44%	32.44%	31.60%
차이[C]	-1.5%	1.8%		
(95% CI)[D]	(-6.8, 3.8)	(-3.5, 7.1)		

[A]BCVA: 최대교정시력

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study LS: ANCOVA에서 도출한 최소제곱 평균

PPS(Per Protocol Set): 계획서 순응 임상시험대상자군

[B] 모든 분석 대상자군(FAS), 모든 분석에서52주 째에 시력을 유지한 PPS 환자의 비율을 제외한 마지막 관찰 이월(Last Observation Carried Forward, LOCF)

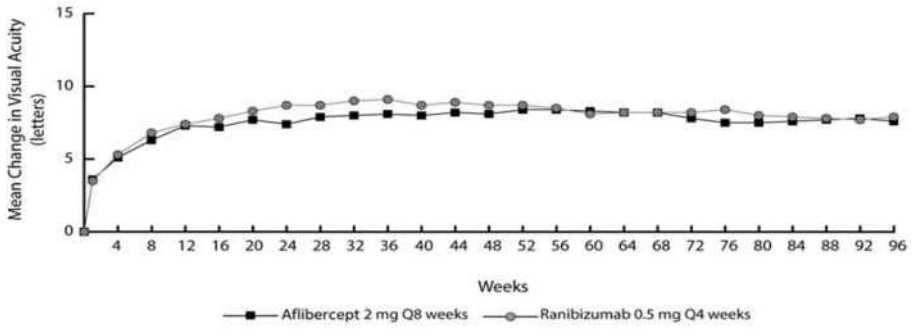
C)애플리버셉트군의 값에서 라니비주맙군의 값을 뺀 값이다. 양의 값은 애플리버셉트에 우호적인 결과이다.

D)정규 근사로 계산한 신뢰 구간(CI)

E)첫 3개월간 매월 투여 시작 후

F)전체적으로 -10% 위에 있는 신뢰 구간은 애플리버셉트가 라니비주맙보다 열등하지 않음을 나타낸다.

그림 1 : View1 및 View2 연구의 통합 데이터에 따른 베이스라인으로부터 96주까지 시력의 평균 변화



VIEW1 및 VIEW2의 통합 데이터 분석에서 사전 지정된 이차 유효성 평가변수인 국립안연구센터 시각기능설문지(NEI VFQ-25)를 통해 애플리버셉트는 라니비주맙과 임상적으로 의미 있는 차이 없이 베이스라인 대비 임상적으로 의미 있는 변화를 입증하였다. 이 변화의 정도는 출판된 연구들에서 확인된 것과 유사했으며 최대교정시력(BCVA) 15글자 획득에 해당했다.

연구 2년차에 96주 째의 마지막 평가까지 대체로 유효성이 유지되었고, 환자의 2~4%는 매달 모든 주사를 필요로 했으며, 환자 중 3분의 1은 주사 투여가 최소 1회 요구되었으며 투여 간격은 단 1개월이었다.

평균 CNV 면적의 감소는 두 연구의 모든 투여군에서 명확했다.

각 연구 및 통합 분석의 평가 가능한 모든 하위군(예: 연령, 성별, 인종, 베이스라인 시력, 병변 유형, 병변 크기)에서 유효성 결과는 전체 모집단의 결과와 일관적이었다.

ALTAIR 연구는 96주의 다기관, 무작위배정, 공개(open label) 4상 임상시험으로, 치료 경험이 없는 247명의 습성 연령 관련 황반변성 환자들이 등록되었고 treat-and-extend 용량 요법을 사용하여 2개의 서로 다른 간격 조정군(2주 간격 또는 4주 간격)에 대한 애플리버셉트의 안전성과 유효성을 평가하도록 설계되었다.

모든 환자들에게 첫 3개월 동안 매달 애플리버셉트 2 mg을 투여하고 2개월 뒤 1회 투여했다. 16주째, 환자들을 두 치료군으로 1:1 무작위 배정했다: 1) 2주 간격으로 조정한 treat-and-extend 군, 2) 4주 간격으로 조정한 treat- and-extend 군

간격 연장	간격 유지	간격 단축
-액체가 관찰되지 않음* 그리고 - 5자 이상의 ETDRS 글자 소실† 없음 - 100 μm 이상의 CRT 증가‡ 없음 - 새로운 신생혈관 형성 없음 - 새로운 황반출혈 없음	- 잔류 액체의 양 감소* 그리고 - 새로운 액체가 관찰되지 않음* 그리고 - 5자 이상의 ETDRS 글자 소실† 없음 - 100μm 이상의 CRT 증가‡ 없음 - 새로운 신생혈관 형성 없음	- 새로운 액체의 관찰* 또는 - 잔류 액체의 양이 변화가 없거나 증가* 또는 다음 중 어느 하나라도 해당하는 경우: -5자 이상의 ETDRS 글자 소실†

	- 새로운 황반 출혈 없음	-100 μm 이상의 CRT 증가‡ - 새로운 신생혈관 형성 - 새로운 황반 출혈

두 군 모두에 대해 계획서에 정의된 시력 및/또는 해부학적 기준에 근거하여, 투여 간격 8주 ~ 16주 범위 내에 서 투여 간격의 연장이나 단축을 결정했다. 16주차 무작위 배정 이후 치료 기간 동안, 다음 번 유리체내 주사 시점은 매 치료 방문 시 아래 기준을 참조하여 의료진이 결정하였다.

* 결정은 OCT로 평가한 T&E 용량 요법 기준에 근거하였다.

† OCT에서 재발된 액체의 관찰을 동반한 이전 치료 대비 5자 이상의 ETDRS 글자 소실.

‡ OCT로 측정한 이전 최저값 대비 100 μm 이상의 CRT 증가.

투여 간격 단축 후 재-연장 및 간격 연장 이후 재-단축은 2주 간격으로 조정되었다.

CRT, central retinal thickness; ETDRS, Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; OCT, optical coherence tomography; T&E, treat-and-extend.

일차 유효성 평가 변수는 베이스라인 대비 52 주째의 BCVA 평균 변화였다. 2 차 유효성 평가 변수는 15 자 이상 소실되지 않은 환자의 비율과 52 주까지 BCVA가 15글자 이상 개선된 환자의 비율이었다.

52주째, 2주 간격 조정군의 환자들에서 베이스라인으로부터 평균 9.0글자가 개선되었고 4주 간격 조정군의 환자들에서는 평균 8.4 글자가 개선되었다. [LS 평균 차 (95% CI): -0.4 (-3.8,3.0), ANCOVA]. 양 쪽 군에서 15 글자 이상이 소실되지 않은 환자의 비율은 비슷했다(2주 간격 조정군 96.7% 및 4 주 간격 조정군 95.9%). 52주째 15글자 이상이 개선된 환자의 비율은 2주 간격 조정군에서 32.5%였고 4주 간격 조정군에서 30.9% 이었다.

투여 간격을 12주 또는 그 이상까지 연장한 환자의 비율은 2주 간격 조정군에서 42.3%였고 4주 간격 조정군 에서 49.6% 이었다. 추가적으로, 4주 간격 조정군에서 40.7%의 환자들이 16주까지 투여 간격을 연장했다. 52주까지의 마지막 방문에서, 2주 간격 및 4주 간격 조정군의 각 56.8% 및 57.8%의 환자들은 12주 또는 그 이상의 간격으로 다음 주사 일정이 예정되었다.

연구 2년차에, 마지막 평가를 했던 96주까지 유효성은 대체로 유지되었고, 2주 간격 조정군은 베이스라인으로부터 평균 7.6글자, 4주 간격 조정군은 베이스라인으로부터 평균 6.1글자가 개선되었다. 투여 간격을 12주 또는 그 이상 연장한 환자들의 비율은 2주 간격 조정 군에서는 56.9%였고, 4주 간격 조정군에서는 60.2%이었다. 96주 이전에 마지막으로 방문하였을 때는 2주 간격의 조정군에서 64.9%, 4주 간격의 조정군에서 61.2%의 환자들이 각각 다음 주사 일정을 12주 후 또는 그 이후로 계획했다.

16주와 96주 사이에 최대 16주까지 투여 간격으로 최소 1회 이상 연장한 환자들의 비율은 2주 간격 조정군에 서는 43.1%였고, 4주 간격 조정군에서는 54.5%였다. 이들 환자 중 2주 간격 조정군의 96.2%, 4주 간격 조 정군의 77.6%는 연구가 끝날 때까지 16주 투여 간격을 유지했다.

96주의 연구 기간 동안 2주 및 4주 간격 조정군 환자의 41.5%와 46.3%는 최종 투여 간격이 16주였다.

치료 2년차에 주사 투여 횟수는 2주 간격 조정군이 평균 3.6회, 4주 간격 조정군이 평균 3.7회였다. 2년간의 치료 기간 동안 환자들의 평균 주사 투여 횟수는 10.4회였다.

눈 및 전신 안전성 프로파일은 주요 임상 시험인 VIEW1 과 VIEW2에서 관찰된 것과

유사했다.
ARIES는 치료 경험이 없는 습성 연령 관련 황반 변성 환자 269명을 대상으로 104 주 동안 진행된 다기관, 무작위 배정, 공개, 활성 대조 연구로, 치료 1년 이후 treat-and-extend 용량 요법을 시작한 군 대비 첫 3개월 동안 애플리버셉트 2 mg 을 매달 주사하고 2개월로 치료 간격을 연장한 후 treat-and-extend 용량요법을 시작한 군의 비열등성을 유효성과 안전성 측면에서 평가하도록 설계되었다.
1차 유효성 평가 변수는 16주 (무작위 배정)에서 104주까지의 BCVA의 변화였다. 16 주에서 104주까지의 평균 BCVA 변화는 Early start treat-and-extend 군에서 -2.1 ± 11.4 글자, Late start treat-and-extend 군에서 -0.4 ± 8.4 글자로 통계적 비열등성을 달성했다(p = 0.0162). BCVA(베이스라인으로부터 104 주까지, 2 차 평가 변수)는 Early start군의 경우 60.2에서 64.5 글자로 변했고, Late start군의 경우 61.3에서 69.2로 변했다. 16 주에서 52 주까지 BCVA의 개선은 치료군간에 유사했다(Early start군의 경우 1.3 ± 6.4 글자, Late start군의 경우 2.0 ± 5.3 글자).
ARIES 연구는 또한 연구자의 결정에 따라 매 8 주보다 더 빈번한 치료가 필요했던 환자의 비율을 연구했다. 연구 기간 동안 269명의 환자 중 62명이 적어도 한 번 더 빈번한 치료를 받았다. 이러한 환자는 연구에 남아 연구자의 최선의 임상적 판단에 따라 치료를 받았지만 매 4 주보다 더 자주 치료받지는 않았으며 이들의 치료 간격은 이후에 다시 연장될 수 있었다. 더 자주 치료하기로 결정한 후의 평균 투여 간격은 6.1주였다. 104주째, 연구 기간 동안 적어도 한 번 더 집중적인 치료를 필요로 했던 환자군의 BCVA는 그렇지 않았던 환자군 대비 낮았다. 베이스라인으로부터 연구 종료 시점까지의 BCVA 평균변화는 +2.3 ± 15.6 글자였다. 더 자주 치료받은 환 자들 중, 85.5%는 15글자 미만을 소실하여 시력을 유지했고, 19.4%는 15 글자 이상의 개선을 나타냈다.
눈 및 전신 안전성 프로파일은 확증적 임상시험 VIEW1과 VIEW2에서 관찰된 안전성 결과와 유사했다.
(2) 망막중심정맥폐쇄에 의한 황반부종
애플리버셉트의 안전성 및 유효성은 망막중심정맥폐쇄에 의한 황반부종 환자를 대상으로 한 2건의 무작위배정, 다기관, 이중눈가림, 샴(sham)-대조 연구(COPERNICUS 및 GALILEO)에서 평가되었으며, 총 환자 358명이 투여 받았고 유효성 평가가 가능했다(애플리버셉트 217명). 환자 연령은 22세부터 89세였고 평균은 64세였다. 망막중심정맥폐쇄 연구에서 애플리버셉트 투여군에 무작위배정된 환자 중 약 52%(112명/217명)가 65세 이상이었으며, 약 18%(38명/217명)가 75세 이상이었다. 두 연구에서 총 6회의 주사를 환자에게 투여했으며 애플리버셉트 2 mg (2Q4)을 매 4주마다 투여 받는 군 또는 샴(Sham) 주사를 매 4주마다 투여받는 대조군에 3:2 비율로 환자를 무작위배정했다.
6개월간 매월 연속으로 주사 이후, 52주째까지 계속 샴(Sham) 주사를 투여 받은 GALILEO 연구의 대조군 환자를 제외하고, 사전 명시된 재투여 기준을 만족한 환자에 한하여 투여했다. 이후 시점부터 모든 환자에 대해 사전 지정된 기준을 충족한 경우에만 투여했다.
두 연구에서 일차 유효성 평가변수는 24주째에 베이스라인 대비 BCVA에서 최소 15 글자를 획득한 환자의 비율이었다. 이차 유효성 변수는 베이스라인 대비 24주째의 시력 변화였다.

두 연구에서 투여군 간 차이는 애플리버셉트에 우호적이었으며 통계적으로 유의하였다. 시력의 최대 개선은 3개월째에 달성되었으며 이후 6개월까지 시력 및 CRT의 안정화가 유지되었다. 통계적으로 유의한 차이는 52주째동안 유 지되었다.

두 연구의 자세한 분석 결과는 아래 표 3 및 그림 2에서 확인할 수 있다.

표 3: COPERNICUS 및 GALILEO 연구의 24주, 52주, 76주/100주째의 유효성 결과 (LOCF[C)]에 따른 모든 분석 대상자군)

유효성 결과	COPERNICUS						GALILEO					
	24주		52주		100주		24주		52주		76주	
	애플리버셉트 2mgQ4 (N=114)	대조군 (N=73)	애플리버셉트 2 mg (N=114)	대조군[E)] (N=73)	애플리버셉트[F)] 2 mg (N=114)	대조군[E,F)] (N=73)	애플리버셉트 2 mg Q4 (N=103)	대조군 (N=68)	애플리버셉트 2 mg (N=103)	대조군 (N=68)	애플리버셉트[G)] 2 mg (N=103)	대조군[G)] (N=68)
베이스라인 대비 ≥15글자 획득 환자 비율	56%	12%	55%	30%	49.1%	23.3%	60%	22%	60%	32%	57.3%	29.4%
가중 차이[A,B,E)] (95% CI)	44.8% (33.0,56.6)		25.9% (11.8,40.1)		26.7% (13.1,40.3)		38.3% (24.4,52.1)		27.9% (13.0,42.7)		28% (13.3,42.6)	
p값	p<0.0001		p = 0.0006		p=0.0003		p<0.0001		p = 0.0004		p=0.0004	
베이스라인 대비 ETDRS[C)]글자 점수로 측정한 BCVA[C)]의 평균 변화(SD)	17.3 (12.8)	-4.0 (18.0)	16.2 (17.4)	3.8 (17.1)	13.0 (17.7)	1.5 (17.7)	18.0 (12.2)	3.3 (14.1)	16.9 (14.8)	3.8 (18.1)	13.7 (17.8)	6.2 (17.7)
LS 평균 차이[A,C,D,E)] (95% CI)	21.7 (17.4,26.0)		12.7 (7.7,17.7)		11.8 (6.7, 17.0)		14.7 (10.8, 18.7)		13.2 (8.2, 18.2)		7.6 (2.1, 13.1)	
p값	p<0.0001		p<0.0001		p<0.0001		p<0.0001		p <0.0001		p=0.0070	

[A)]애플리버셉트 2 mg Q4군의 값에서 대조군의 값을 뺀 값

[B)]차이 및 신뢰 구간(CI)은 지역(COPERNICUS는 미국 대 그 외 국가, GALILEO는 유럽 대 아시아/태평양) 및 베이스라인 BCVA 분류(> 20/200 및 ≤ 20/200)에 대해 조정된 Cochran-Mantel-Haenszel(CMH) 검정에 따라 계산

[C)]BCVA: 최대교정시력

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

LOCF: Last Observation Carried Forward

SD: 표준 편차

LS: ANCOVA에서 도출한 최소 제곱 평균

[D)]투여군, 지역(COPERNICUS는 미국 대 그 외 국가, GALILEO는 유럽 대 아시아/태평양), 베이스라인 BCVA 분류(> 20/200 및 ≤ 20/200) 등 요인별 ANCOVA 모델에 기반한 LS 평균 차이 및 신뢰 구간

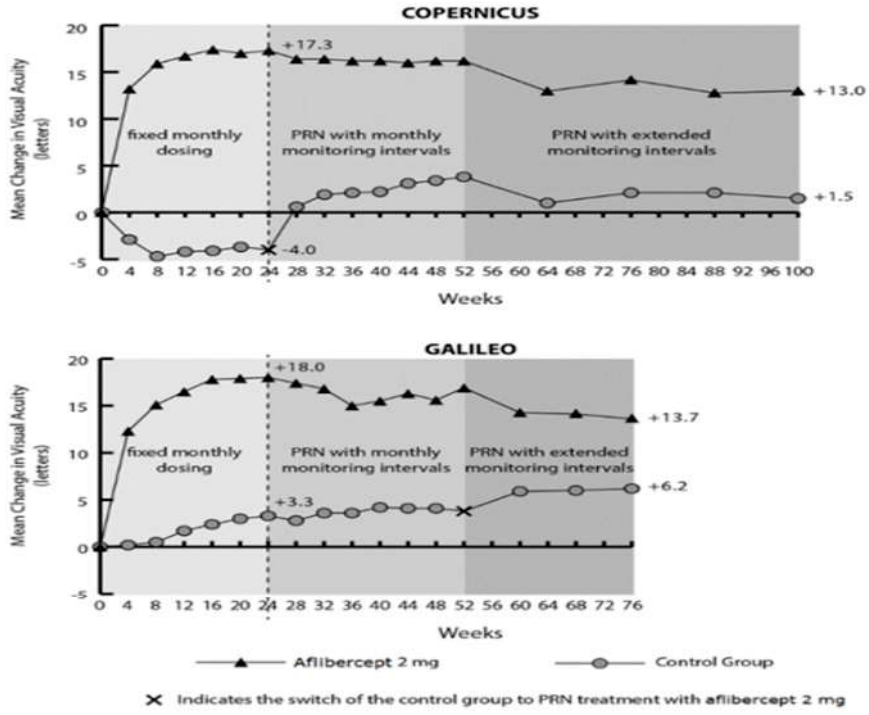
[E)]COPERNICUS 연구에서 대조군 환자는 24주부터 52주째까지 필요 시 애플리버셉트를 4주마다 투여 받을 수 있었다. 환자는 4주마다 방문했다.

[F)] COPERNICUS 연구에서 대조군 및 애플리버셉트 2 mg 투여군 환자는 52주부터 96주째까지 필요 시 애플리버셉트 2 mg을 4주마다 투여 받았다. 환자는 분기마다 필수

방문을 했지만, 필요 시 4주마다 방문할 수 있었다.

G) GALILEO 연구에서 대조군 및 애플리버셉트 2 mg 투여군 환자는 52주부터 68주째까지 필요 시 애플리버셉트 2 mg을 8주마다 투여 받았다. 환자는 8주마다 필수 방문을 했다.

그림 2: COPERNICUS 및 GALILEO 연구의 베이스라인으로부터 76주/100주까지 투여군별 평균 시력 변화 (모든 분석 대상자군)



GALILEO 연구의 베이스라인 시점에 애플리버셉트 투여군의 86.4%(n=89) 및 샴(sham)군의 79.4%(n=54)가 관류성 CRVO 환자였다. 24주째에 관류성 CRVO 환자의 비율은 애플리버셉트 투여군이 91.8%(n=89)였고 샴(Sham)군은 85.5%(n=47)였다. 이러한 비율은 76주째에 유지되었으며, 애플리버셉트 투여군이 경우 84.3%(n=75)였고 샴(Sham)군은 84.0%(n=42)였다.

COPERNICUS 연구의 베이스라인 시점에 애플리버셉트 투여군의 67.5%(n = 77) 및 샴(Sham)군의 68.5%(n = 50)가 관류성 망막중심정맥폐쇄 환자였다. 24주 째에 관류성 망막중심정맥폐쇄 환자의 비율은 애플리버셉트 투여군이 87.4%(n = 90)였고 샴(Sham)군은 58.6%(n = 34)였다. 이러한 비율은 100주째에 유지되었으며, 애플리버셉트 투여군이 76.8 %(n = 76)였고 샴(Sham)군은 78%(n = 39)였다. 샴(Sham)군의 환자는 24주째부터 애플리버셉트를 투여 받을 수 있었다.

시각 기능에 대한 애플리버셉트 투여의 유익한 효과는 관류성 및 비관류성 환자들로 구성된 베이스라인 하위군들에서 비슷하였다. 각 연구의 다른 하위군들(예: 연령, 성별, 인종, 베이스라인 시력, 망막중심정맥폐쇄 기간)에서 투 여 효과는 대체로 전체 모집단의 결과와 일관적이었다.

GALILEO 및 COPERNICUS의 통합 데이터 분석 결과 애플리버셉트는 사전 지정된 이차 유효성 평가변수인 국립안연구센터 시각기능설문지(NEI VFQ-25)에서 베이스라인 대비 임상적으로 의미 있는 변화를 입증하였다. 이러한 변 화의 정도는 출판된 연구들에서 확인된 것과 유사했으며 최대교정시력(BCVA) 15글자 획득에 해당했다.

(3) 망막분지정맥폐쇄에 의한 황반부종

애플리버셉트의 안전성 및 유효성은 절반-망막 정맥 폐쇄(Hemi-Retinal Vein Occlusion)를 포함한 망막분지정맥폐쇄에 의한 황반부종 환자를 대상으로 한 무작위 배정, 다기관, 이중눈가림, 활성 대조 연구(VIBRANT)에서 평가되었다. 총 181명의 환자가 투여 받았고 유효성 평가가 가능했다 (애플리버셉트 91명). 환자 연령은 42세부터 94세였고 평균은 65세였다. 망막분지정맥폐쇄 연구에서 애플리버셉트 투여군에 무작위배정된 환자 중 약 58%(53명/91 명)가 65세 이상이었으며, 약 23%(21명/91명)가 75세 이상이었다. 이 연구에서 환자들은 첫 6개월동안 매 월 주사 이후 8주마다 애플리버셉트 2 mg을 투여받는 군 또는 베이스라인 시점에 레이저 광응고 치료를 받는 군 (레이저 대조군)에 1:1 비율로 무작위배정되었다. 레이저 대조군의 환자는 12주째부터 최소 12주 간격으로 추가 레이저 광응고('구제 레이저 요법')치료를 받을 수 있었다. 사전 명시된 기준에 따라 레이저군의 환자는 24주째부 터 애플리버셉트 2 mg을 3개월 동안 4주간격으로 투여한 후 8주마다 투여하는 구제 요법을 받을 수 있었다.

VIBRANT 연구에서 일차 유효성 평가변수는 베이스라인 대비 24주째 BCVA에서 최소 15글자를 획득한 환자의 비율이었고, 애플리버셉트 투여군은 레이저 대조군보다 우월했다.

이차 유효성 평가변수는 베이스라인 대비 24주째의 시력 변화였고, VIBRANT 연구에서 애플리버셉트에 우호적이며 통계적으로 유의한 결과를 보였다. 시력 개선의 경과는 신속하였으며 3개월째에 최대 개선을 보인 후 12개월째까지 효과가 유지되었다.

레이저군에서 환자 67명이 24주째부터 애플리버셉트로 구제 요법을 받았으며(활성 대조군/ 애플리버셉트 2 mg군), 그 결과 24주부터 52주째까지 약 5글자의 시력이 개선되었다.

VIBRANT 연구의 자세한 분석 결과는 아래 표 4 및 그림 3에서 확인할 수 있다.

표 4: VIBRANT 연구의 24주 및 52주째 유효성 결과(LOCF에 따른 모든 분석 대상자군)

유효성 결과	VIBRANT			
	24주		52주	
	애플리버셉트 2 mg Q4 (N = 91)	활성대조군 (레이저) (N = 90)	애플리버셉트 2 mg Q8[D)] (N = 91)	활성 대조군 (레이저)/ 애플리버셉트2 mg[E)] (N= 90)
베이스라인 대비 ≥15글자 획득 환자 비율(%)	52.7%	26.7%	57.1%	41.1%
가중 차이[A,B)](%)	26.6%		16.2%	
(95% CI)	(13.0, 40.1)		(2.0, 30.5)	
p값	p=0.0003		p=0.0296	
베이스라인 대비 ETDRS 글자 점수로 측정한 BCVA의 평균 변화 (SD)	17.0 (11.9)	6.9 (12.9)	17.1 (13.1)	12.2 (11.9)
LS 평균 차이[A,C)]	10.5		5.2	
(95% CI)	(7.1, 14.0)		(1.7, 8.7)	
p값	p<0.0001		p=0.0035[F)]	

[A)]애플리버셉트 2 mg Q4군의 값에서 레이저 대조군의 값을 뺀 값

[B)]차이 및 95% CI는 지역(북미 대 일본) 및 베이스라인 BCVA 분류(> 20/200 및 ≤ 20/200)에 대해 조정된 Mantel-Haenszel 가중 방법에 따라 계산

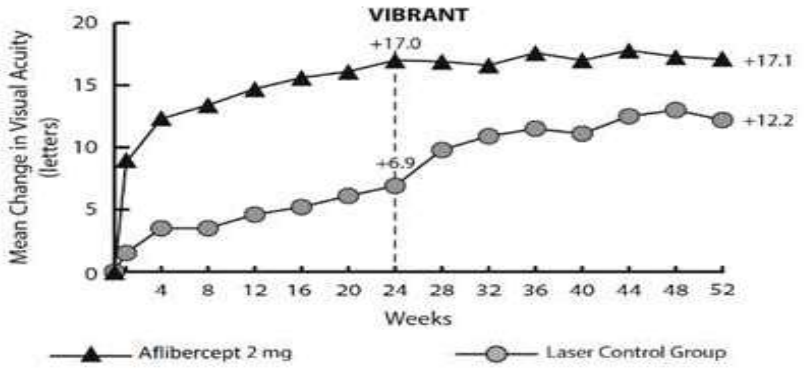
C)투여군, 베이스라인 BCVA 분류(> 20/200 및 ≤ 20/200), 지역(북미 대 일본)을 고정 효과(fixed effect)로 하고 베이스라인 BCVA를 공변량으로 한 ANCOVA 모델에 따른 LS 평균 차이 및 95% CI.

D) 애플리버셉트 투여군의 투여 간격은 24주부터48주째까지 모든 연구대상자에 대해4주에서 8주로 연장되었다.

E)24주째부터 레이저군의 연구대상자는 사전 명시된 적격성 기준 중 최소 하나를 만족하는 경우 애플리버셉트로 구제 요법을 받을 수 있었다. 이 군에서 총67의 시험대상자가 애플리버셉트로 구제 요법을 받았다. 애플리버셉트의 고정 구제 요 법은 4주마다 애플리버셉트2 mg을 3회 투여한 이후 8주마다 주사하는 것이었다.

F)명목(nominal) p값

그림 3: VIBRANT 연구에서 베이스라인으로부터 52주째까지 ETDRS 글자 점수로 측정한 평균 BCVA 변화



베이스라인에서 관류성 환자의 비율은 애플리버셉트 투여군 및 레이저군에서 각각 60% 및 68%였다. 24주째에 이 비율은 각각 80% 및 67%였다. 애플리버셉트 투여군에서 관류성 환자의 비율은 52주째동안 유지되었다. 레이저군에서, 24주째부터 애플리버셉트로 구제 요법을 받을 수 있는 관류성 환자의 비율은 52주째까지 78%까지 증가했다.

(4) 당뇨병성 황반부종

애플리버셉트의 안전성 및 유효성은 당뇨병성 황반부종 환자를 대상으로 한 2건의 무작위배정, 다기관, 이중눈가림, 활성 대조 연구(VIVID^{DME}및 VISTA^{DME})에서 평가되었다. 총 862명의 환자가 투여받았고 유효성 평가가 가능했다 (애플리버셉트 576명). 환자 연령은 23세부터 87세였고 평균은 63세였다. 당뇨병성 황반부종 연구에서 애플리버셉트 투여 군에 무작위배정된 환자 중 약 47%(268명/576명)가 65세 이상이었으며, 약 9%(52명/576명)가 75세 이상이었다. 두 연구에서 상당 수의 환자가 제II형 당뇨병 환자였다.

두 연구에서 3가지 투여 요법 중 한가지에 1:1:1 비율로 환자를 무작위배정했다.

1) 첫 5개월동안 매월 주사 후 8주마다 애플리버셉트 2 mg 투여(애플리버셉트 2Q8)
2) 4주마다 애플리버셉트 2 mg 투여(애플리버셉트 2Q4)
3) 황반 레이저 광응고(활성 대조군)

24주째부터 사전 지정된 시력 상실 임계값을 충족한 환자는 추가 투여를 받을 수 있었다: 애플리버셉트 투여군의 환자는 레이저 치료를 받을 수 있었고 대조군의 환자는 애플리버셉트 투여를 받을 수 있었다.

두 연구의 일차 유효성 평가변수는 52주째의 베이스라인 대비 평균 BCVA 변화였으며, 애플리버셉트2Q8군 및 애플리버셉트 2Q4군 모두 통계적 유의성을 입증하였고 대

조군에 비해 우월했다. 이러한 유익성은 100주째동안 유지되었다.

VIVID[DME]및 VISTA[DME] 연구의 자세한 분석 결과는 아래 표 5 및 그림 4에서 확인할 수 있다.

표 5: VIVID[DME]및 VISTA[DME]연구의 52주 및 100주째의 유효성 결과(LOCF에 따른 모든 분석 대상자군)

유효성 결과	VIVID[DME]						VISTA[DME]					
	52주			100주			52주			100주		
	애플리버셉트 2 mg Q8[A] (N=135)	애플리버셉트 2 mg Q4 (N=136)	활성 대조군 (레이저) (N=132)	애플리버셉트 2 mg Q8[A] (N=135)	애플리버셉트 2 mg Q4 (N=136)	활성 대조군 (레이저) (N=132)	애플리버셉트 2 mg Q8[A] (N=151)	애플리버셉트 2 mg Q4 (N=154)	활성 대조군 (레이저) (N=154)	애플리버셉트 2 mg Q8[A] (N=151)	애플리버셉트 2 mg Q4 (N=154)	활성 대조군 (레이저) (N=154)
베이스라인 대비 ETDRS[E]글자 점수로 측정한 BCVA의 평균 변화	10.7	10.5	1.2	9.4	11.4	0.7	10.7	12.5	0.2	11.1	11.5	0.9
LS 평균 차이[B,C,E](97.5% CI)	9.1 (6.3, 11.8)	9.3 (6.5, 12.0)		8.2 (5.2, 11.3)	10.7 (7.6, 13.8)		10.45 (7.7, 13.2)	12.19 (9.4, 15.0)		10.1 (7.0, 13.3)	10.6 (7.1, 14.2)	
베이스라인 대비 ≥15글자 획득 환자 비율	33%	32%	9%	31.1%	38.2%	12.1%	31%	42%	8%	33.1%	38.3%	13%
가중 차이[D,C,E] (97.5% CI)	24% (13.5, 34.9)	23% (12.6, 33.9)		19.0% (8.0, 29.9)	26.1% (14.8, 37.5)		23% (13.5, 33.1)	34% (24.1, 44.4)		20.1% (9.6, 30.6)	25.8% (15.1, 36.6)	

[A]첫 5개월 동안 매월 주사 투여 시작 후

[B] 베이스라인 BCVA 측정치를 공변량 및 투여군에 대한 요인으로 한 ANCOVA 모델에 따른 LS 평균 및 CI. 또한, 지역(유럽/호주 대 일본)이 VIVID[DME]에 대한 요인으로 포함되었으며 MI 및/또는 CVA 병력이 VISTA[DME]에 대한 요인으로 포함됨

[C]애플리버셉트 투여군에서 활성 대조군(레이저)의 값을 뺀 값

[D]신뢰 구간(CI) 차이 및 통계 검정의 경우 VIVID[DME]는 지역(유럽/호주 대 일본) VISTA[DME]는 MI 또는 CVA 병력에 대해 조정된 Mantel-Haenszel 가중 방법을 이용하여 계산

[E]BCVA: 최대교정시력

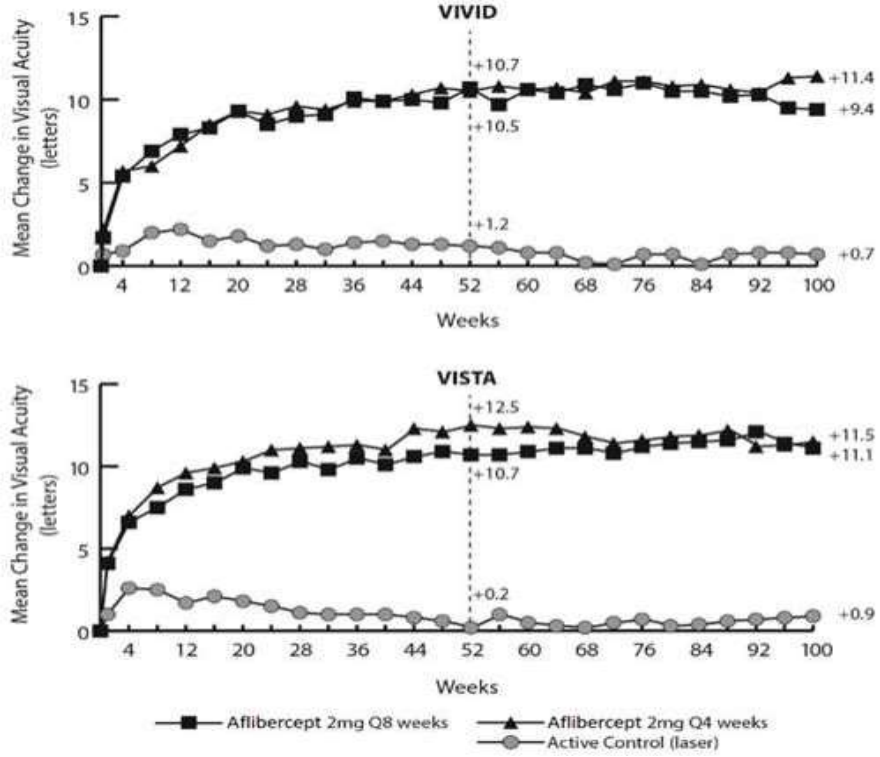
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

LOCF: Last Observation Carried Forward

LS: ANCOVA에서 도출한 최소 제곱 평균

CI: 신뢰 구간

그림 4: VIVID[DME]및 VISTA[DME]연구에서 베이스라인으로부터 100주째까지 ETDRS 글자 점수로 측정한 평균 BCVA 변화



각 연구 및 통합 분석의 평가 가능한 모든 하위군(예: 연령, 성별, 인종, 베이스라인 HbA1c, 베이스라인 시력, 이전 항-VEGF 요법)의 투여 효과는 전체 모집단의 결과와 대체로 일관적이었다.

VIVID^{DME}및 VISTA^{DME}연구에서 각각 환자 36명(9%) 및 197명(43%)이 이전에 항-VEGF 요법을 받았으며 3개월 이상의 휴약기가 있었다. 이전에 VEGF 억제제를 투여받은 하위군 환자에서의 투여 효과는 VEGF 억제제를 투여받은 적이 없는 환자에서의 결과와 비슷했다.

양측성 질환(bilateral disease)이 있는 환자는 의사가 필요하다고 판단한 경우 다른 쪽 눈에 항-VEGF 치료제 투여를 받을 수 있었다. VISTA^{DME}연구에서 애플리버셉트 투여군 환자 217명(70.7%)이 100주째까지 양쪽 눈에 애플리버셉트 투여를 받았다; VIVID^{DME} 연구에서는 애플리버셉트 투여군 환자 97명(35.8%)이 다른 쪽 눈에 다른 항-VEGF 치료제 투여를 받았다.

당뇨병성 망막병증 임상시험 네트워크(DRCR.net)에서 독립적으로 실시한 항-VEGF 치료제 비교 임상 시험(Protocol T)은 엄격한 광간섭 단층촬영(OCT) 및 시력 재치료 기준에 근거한 유연한 용량 요법(flexible dosing regimen)을 사용했다. 52주 시점의 유연한 용량용법을 적용한 이 약 투여군(n = 224)은 VIVID^{DME} 및 VISTA^{DME} 연구 아일리아 2Q8 군과 평균 투여 횟수와 전체적 유효성에서 유사하였다. 평균 투여횟수는 9.2회, 베이스라인 대비 BCVA 평균변화는 13.3글자, 베이스라인 대비 15글자 이상 획득한 환자비율은 42%였다. 안전성 결과로서, 눈 및 눈 이외의 부작용(동맥 혈전색전성 사건(ATEs)포함)의 전반적 발병률은 연구 간과 각 연구의 모든 치료 그룹 사이에서 유사하였다.

VIOLET은 당뇨병성 황반부종 환자 463명을 대상으로 100주 동안 진행된 다기관, 무작위배정, 공개(open- label), 활성 대조군 연구였다. 환자들은 당뇨병성 황반부종 치료를 위해 첫 5개월 동안 매월 1회 투여하고 이 후 2개월마다 1회 투여하여 최소 1년 동안 고정 간격으로 치료한 후 애플리버셉트 2mg의 세 가지 투여요법 중 하나에

1:1:1 비율로 무작위 배정되었다.
이 연구는 치료 2년차와 3년차에 대해 매 8주마다 투여한 요법(2Q8) 대비 아래 투여 요법의 비열등성을 평가하였다.
• 치료 간격을 최소 8주로 유지하고 임상 및 해부학적 검사 결과에 따라 점차 연장하는 treat-and-extend 용량 요법(2T&E)에 따라 애플리버셉트 2mg을 투여했다. 치료 간격의 증감은 연구자의 재량에 따라 결정되었으며, 연구에서 2주 간격의 증감이 권장되었다. 또한,
• 환자를 4주마다 관찰하고 임상 및 해부학적 검사 결과에 따라 필요 시 애플리버셉트 2mg을 투여(2PRN)했다.
1차 유효성 평가변수 (베이스라인 대비 52주의 BCVA변화)는 2Q8 군에서 0.4 ± 6.7 글자 대비 2T&E 군에서 0.5 ± 6.7 글자, 2PRN 군에서 1.7 ± 6.8 글자였으며, 통계적 비열등성(NI)을 달성하였다. (두 비교에 대해 P<0.0001; NI 한계 4글자)
베이스라인 대비 100주까지의 BCVA 변화도 52주까지의 결과와 일관되었다: 2Q8 군에서 0.1 ± 7.2글자, 2T&E군에서 -0.1 ± 9.1글자, 2PRN 군에서 1.8 ± 9.0 글자였다. 100주 동안 평균 주사 횟수는 2T&E, 2PRN, 2Q8에서 각각 10.0회, 11.5회, 12.3회였다. 모든 세 가지 투여군의 안구 및 전신 안전성 프로파일은 확증적 임상시험인 VIVID 및 VISTA에서 관찰된 것과 유사했다.
(5) 근시성 맥락막 신생혈관
애플리버셉트의 안전성 및 유효성은 치료 경험이 없는 아시아인 근시성 맥락막 신생혈관 환자를 대상으로 한 무작위배 정, 다기관, 이중눈가림 연구에서 평가되었다. 총 환자 121명이 투여 받았고 유효성 평가가 가능했다 (애플리버셉트 90명). 환자 연령은 27세부터 83세였고 평균은 58세였다. 근시성 맥락막 신생혈관 시험에서 애플리버셉트 투여군에 무작위배정된 환자 중 약 36%(33명/91명)가 65세 이상이었으며, 약 10%(9명/91명)가 75세 이상이었다.
환자들은 애플리버셉트 2 mg 유리체내 투여군 또는 샴(Sham) 주사 군에 3:1의 비율로 무작위 배정되었다. 연구 시작 시점에 1회 투여 받고 일차 평가변수 평가 시점인 24주째까지 질병이 지속되거나 재발하는 경우 매 월 추가 주사를 투여했다. 24주째에, 처음 샴(Sham)군에 무작위배정되었던 환자는 애플리버셉트를 처음으로 투여 받을 수 있었다. 이후, 두 군의 환자는 질병이 지속되거나 재발하는 경우 추가 주사 투여를 받을 수 있었다.
투여군 간 차이는 24주째에 베이스라인 대비 일차 평가변수(BCVA의 변화) 및 확증적 이차 유효성 평가변수 (BCVA에서 15글자를 획득한 환자의 비율)에 대해 애플리버셉트에 우호적이었으며 통계적으로 유의하였다. 두 평가변수의 차이는 48주째동안 유지되었다.
MYRROR 연구의 자세한 분석 결과는 아래 표 6 및 그림 5에서 확인할 수 있다.
표 6: MYRROR 연구의 24주(일차 분석) 및 48주째의 유효성 결과(LOCF[A])에 따른 모든 분석 대상자군)

유효성 결과	MYRROR			
	24주		48주	
	애플리버셉트 2mg (N = 90)	샴 (Sham) (N = 31)	애플리버셉트 2mg (N = 90)	샴 (Sham) /애플리버셉트 2mg (N = 31)
베이스라인 대비 ETDRS글자 점수로 측정한 BCVA[B)]의 평균 변화(SD)[B)]	12.1 (8.3)	-2.0 (9.7)	13.5 (8.8)	3.9 (14.3)
LS 평균 차이[C,D,E)] (95% CI)	14.1 (10.8, 17.4)		9.5 (5.4, 13.7)	
베이스라인 대비 ≥15글자 획득 환자의 비율	38.9%	9.7%	50.0%	29.0%
가중 차이[D,F)] (95% CI)	29.2% (14.4, 44.0)		21.0% (1.9, 40.1)	

[A)]LOCF: Last Observation Carried Forward

[B)]BCVA: 최대교정시력

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study SD: 표준 편차

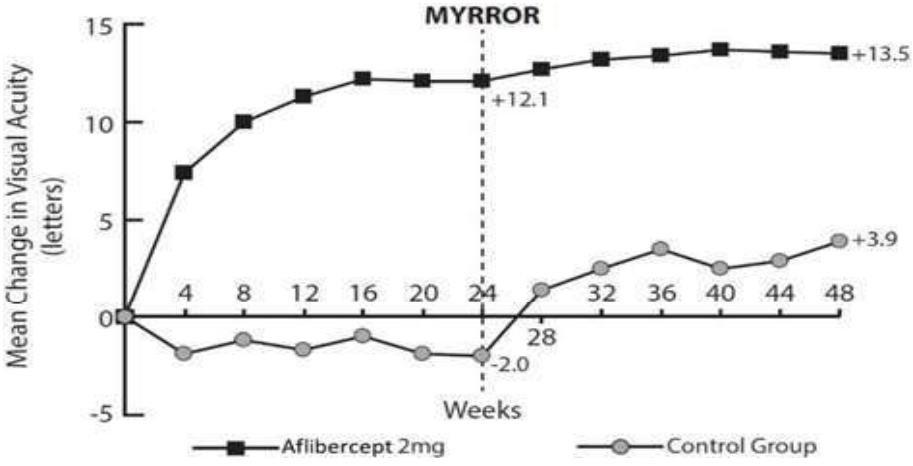
[C)]LS 평균: ANCOVA 모델에서 도출한 최소 제곱 평균

[D)]CI: 신뢰 구간

[E)]투여군, 국가(국가 지정)를 고정 효과로 하고 베이스라인 BCVA를 공변량으로 한 ANCOVA 모델에 따른 LS 평균 차이 및 95% CI.

[F)]차이 및 95% CI는 국가(국가 지정)에 대해 조정된 Cochran-Mantel-Haenszel(CMH) 검정을 사용하여 계산

그림 5: MYRROR 연구의 베이스라인에서 48주째까지 투여군별 평균 시력변화(모든 분석 대상자군, LOCF)



약동학적 특성

애플리버셉트는 눈의 국소 효과를 위해 유리체로 직접 투여한다.

1) 흡수/분포

애플리버셉트는 유리체 내 투여 후 눈에서 체순환으로 느리게 흡수되며 주로 체순환에서 VEGF와 비활성, 안정적 복합체로 관찰된다. 하지만 "유리된 애플리버셉트"만 내인성 VEGF와 결합할 수 있다.

신생혈관 습성 연령 관련 황반 변성 환자 6명에서 빈번한 샘플링이 수행된 약동학 하위연구에서 유리된 애플리버셉트의 최대 혈장 농도(전신 C_{max})는 2 mg을 유리체내 주사한 이후 1~3일 내 평균 약 0.02 μg/mL(범위 0~0.054)으로 낮았으며, 투여 이후 2주 동안 거의 모든 환자에서 검출되지 않았다. 애플리버셉트는 4주마다 유리체내 투여 시 혈장에 축적되지 않는다.

유리 애플리버셉트의 평균 최대 혈장 농도는 동물 모델에서 전신 VEGF의 생체 활성을 50% 저해하는데 필요한 애플리버셉트 농도보다 약 50~500배 낮았다. 동물 모델에서 유리 애플리버셉트의 혈중 농도(circulating level)가 약 10 μg/mL에 도달했을 때 혈압 변화가 관찰되었고 농도가 약 1 μg/mL 아래로 감소한 후 베이스라인으로 돌아왔다. 환자에게 2 mg을 유리체내 투여한 후 건강한 자원자 대상 연구에서 유리 애플리버셉트의 평균 최대 혈장 농도는 전신 VEGF와 최대의 절반만큼 결합(half-maximally bind)하는데 필요한 애플리버셉트의 농도(2.91 μg/mL)보다 100배 이상 낮았다. 따라서 혈압 변화 등 전신 약력학 효과의 가능성은 낮다.

망막중심정맥폐쇄, 망막분지정맥폐쇄, 당뇨병성 황반 부종 또는 근시성 맥락막 신생혈관 환자를 대상으로 한 약동학 하위연구에서 혈장 내 유리 애플리버셉트의 평균 C_{max}는 0.03~0.05 μg/mL의 범위와 유사했으며 개별 값은 0.14 μg/mL를 초과하지 않았다. 이후, 유리 애플리버셉트의 혈장 농도는 대체로 일주일 이내에 정량 하한 아래 또는 유사한 값으로 감소하였다; 모든 환자들은 4주 후 다음 투여 전에 미검출 수준의 농도에 도달했다.

2) 제거

애플리버셉트는 단백질 기반 치료제이므로, 대사 연구는 수행되지 않았다.

유리 애플리버셉트는 VEGF와 결합하여 안정적인 비활성 복합체를 형성한다. 다른 거대 단백질과 마찬가지로, 유리 및 결합 애플리버셉트는 모두 단백질 이화작용으로 제거될 것으로 예상된다.

3) 신장애

애플리버셉트로 신장애 환자를 대상으로 한 특정 연구는 수행되지 않았다.

40%(24% 경증, 15% 중등도, 1% 중증)의 신장애 환자를 포함했던 VIEW2 연구의 환자 약동학 분석 결과, 4 주 또는 8주마다 유리체내 투여한 후 활성 약물의 혈장 농도에는 차이가 없었다.

GALILEO 연구의 망막중심정맥 폐쇄환자, VIVID^{DME}연구의 당뇨병성 황반 부종 환자, MYRROR 연구의 근시성 맥락막 신생혈관 환자에서 유사한 결과를 보였다.

비임상 안전성 결과

비임상 연구에서의 반복 투여 독성에 대한 효과는 임상적 사용과의 관련성이 거의 없도록 의도된 임상 용량의 유리체내 투여 후 최대 사람 노출을 상당히 초과한 것으로 간주되는 전신 노출에서만 관찰되었다.

애플리버셉트를 유리체내 투여한 원숭이의 코선반(nasal turbinate)에서 최대 사람 노출을 초과한 전신 노출 시 호흡기 상피의 미란 및 궤양이 관찰되었다. C_{max}및 AUC에 따른 유리 애플리버셉트의 전신 노출은 사람에 서 유리체내 2 mg 투여 후 관찰된 값보다 각각 약 200배 및 700배 더 높았다. 원숭이에서 최대무독성량 (NOAEL) 인 0.5 mg/눈에서 전신 노출은 C_{max}및 AUC에 따라 각각 42배 및 56배 더 높았다.

애플리버셉트의 돌연변이 또는 발암 가능성에 대해 수행된 연구는 없다.

자궁 내 발생에 대한 애플리버셉트의 효과는 임신한 토끼를 대상으로 수행한 배태자 발생 연구에서 정맥 내 투여(3~60 mg/kg) 및 피하 투여(0.1~1 mg/kg)를 통해 확인되었다. 모성 NOAEL은 각각 3 mg/kg 또는 1 mg/kg이었다. 발생 NOAEL은 확인되지 않았다. 0.1 mg/kg 용량에서 유리 애플리버셉트의 C_{max}및 누적 AUC에 기반한 전신 노출은 유리체내 2 mg 투여 이후 사람에서 관찰된 값보다 각각 약 17배 및 10배 더

높았다.
수컷 및 암컷 생식력에 대한 효과는 애플리버셉트를 3~30 mg/kg의 용량 범위로 원숭이 정맥 내 투여한 6개월 간의 연구 중 일부로 평가되었다. 모든 용량 수준에서 암컷 생식 호르몬 농도 변화와 연관된 무월경 또는 불규칙한 월경 그리고 정자 형태 및 운동성의 변화가 관찰되었다. 3 mg/kg의 용량을 정맥내 투여 시 관찰된 유리 애플리버셉트의 C_{max}및 AUC에 따르면 사람에서 유리체내 2 mg 투여 후 관찰된 값보다 전신 노출이 각각 약 4,900배 및 1,500배 더 높았다. 모든 변화는 가역적이었다.

비교동등성 입증 정보
- 대조약과의 동등성: 이 약은 품질, 비임상, 임상 시험 결과 대조약과의 동등성이 입증되었다.
- 이 약과 대조약과의 동등성 입증을 위해 신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성 환자 449명을 대상으로 치료적 확증 임상시험을 수행하였다. 8주차 최대교정시력 (best corrected visual acuity, BCVA)의 베이스라인 대비 변화에 대한 LS 평균은 전체 분석군(Full anlaysis set)에서 분석 시, 이 약 투여군(6.7글자)과 대조약 투여군(6.6글자)이 통계학적으로 동등하게 나타났다.

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
수입(수입자)	삼성바이오에피스(주)	대한민국	인천광역시 연수구 송도교육로 76
전공정위탁제조(제조의뢰자)	삼성바이오에피스(주)	대한민국	인천광역시 연수구 송도교육로 76
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

1.3 허가조건

○ (위해성 관리계획) v2.0

* 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조의2

1.4 개량생물의약품 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토

○ 해당사항 없음

1.7 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리기준 관련 자료	RMP 관련 자료
신청일자	'24.05.14.	'24.05.14.	'24.05.14.	'24.05.14.
보완요청일자	'24.08.30.	'24.08.30.	'24.11.20.	'24.08.30.
보완접수일자	'24.10.22.	'24.10.22.	'25.01.20.	'24.10.22.
재보완요청일자	'25.01.22.	'25.01.21.	'25.02.03.	
재보완접수일자	'25.02.03.	'25.02.03.	'25.02.13.	
최종처리일자	'25.03.13.	'25.03.04.	'25.03.10.	'24.12.11.

<붙임 1> 안전성·유효성, 기준 및 시험방법 심사 결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식약처 고시) 제6조 [별표1/2/3] 에 따른 구분 [별표1] 제2부 Ⅱ. 자료제출의약품 3. 동등생물의약품

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																	
	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)														
동등생물의약품	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	△	△	X	△	X	X	X	X	○	X	△	X	○	X	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	X	○	○	○	X	○	X	X	X	X	○	X	X	X	○	X	○	○
면제사유	-																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 구조 또는 구성성분 등에 관한 자료
      2) 물리화학적·생물학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료
      4) 기준 및 시험방법
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 관한 자료
      7) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
      8) 용기 및 포장에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
      2) 제조방법에 관한 자료
      3) 기준 및 시험방법
      4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      5) 시험성적에 관한 자료
      6) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
      7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험
      2) 가속시험자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험
      2) 가속시험자료
      3) 가혹시험자료
4. 독성에 관한 자료
   나. 반복투여독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 품목은 아일리아프리필드시린지(애플리버셉트)의 동등생물의약품으로 허가 신청되었음. 기허가된 아필리부주40밀리그램/밀리리터(애플리버셉트)의 프리필드 제형을 추가하고자 하는 건으로 아필리부주40밀리그램/밀리리터(애플리버셉트)의 품목허가시 제출된 자료와 동일한 비임상 및 임상시험 자료를 제출하였음.
- 비임상 측면에서 대조약과 품질 비교 및 in vitro 약력학 비교를 실시하여 대조약과 차이가 없음을 확인하였음. 사이노몰구스 원숭이 대상 4주 반복투여 독성시험에서 시험약과 대조약 간에 유의한 독성의 차이는 없었음.
- 이 약은 유리체내로 투여되어 전신 노출이 낮으며, 투여경로의 침습성이 높아 윤리적인 사유로 인해 건강인 대상 약동학 시험을 수행하지 않았음. 임상3상 시험(SB15-3001)에서 두 치료군 간 혈중 애플리버셉트 농도의 차이는 없는 것으로 판단됨.
- 대조약과의 임상적 동등성 평가를 위하여 치료적 확증 임상시험 자료를 제출하였음.
  - 치료적 확증 임상시험에서 신생혈관성 연령 관련 황반변성 환자를 대상으로 1차 유효성 평가변수(기저치 대비 제8주 BCVA의 변화)의 통계적 분석 결과는 시험약과 대조약과의 동등성을 입증하여 임상적 유사성을 보였음.
  - 임상시험에서 안전성 프로파일은 대조약과 유사하였음.
  - 면역원성 측면에서 시험군은 대조약과 유사하였음.
- 애플리버셉트의 작용기전과 관련된 생물학적 특성에 대한 유사한 물리화학적, 생물학적 활성 비교동등성 결과는 신생혈관성 연령 관련 황반변성(AMD) 환자를 대상으로 한 임상시험 결과를 다른 적응증에 외삽할 수 있음을 뒷받침함.

[약어 및 정의]

ADA	anti-drug antibodies, 항약물 항체
AE	adverse event, 이상반응
AESI	adverse events of special interest, 특별 관심 대상 이상반응
AMD	Age-related macular degeneration, 연령 관련 황반변성
ATE	Arterial thromboembolic event, 동맥 혈전색전성 사건
BCVA	Best corrected visual acuity, 최대 교정 시력
BM	Bruch's membrane, 브루크막
CST	Central subfield thickness, 중심 영역 망막 두께
DA	Disc area
DME	Diabetic macular oedema, 당뇨병성 황반부종
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, 당뇨병성 망막병증 조기 치료 연구
FA	Fluorescein angiography, 형광안저조영술
FAS	Full Analysis Set, 전체 분석군
IOP	Intraocular pressure, 안압
IVT	Intravitreal 유리체 내
LSmean	Least Square mean, 최소제곱평균

OCT	Optical coherence tomography. 광간섭단층촬영
PlGF	Placental growth factor, 태반형성인자
PPS	Per-Protocol Set, 임상시험계획서 순응군
RPE	Retinal pigment epithelium, 망막 색소 상패
RVO	Retinal vein occlusion, 망막 정맥 폐쇄
TEAE	Treatment-emergent AE, 시험 종료까지 발생한 이상반응
VEGF	Vascular endothelial growth factor, 혈관내피세포성장인자
VEGFR	human vascular endothelial growth factor receptor, 인간 혈관내피세포성장인자 수용체

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 아필리부프리필드시린지(애플리버셉트)
- 약리작용 기전
  - 애플리버셉트는 인간 혈관내피세포성장인자 수용체-1과 2 (human vascular endothelial growth factor receptor-1, 이하 'VEGFR-1'; human vascular endothelial growth factor receptor-2, 이하 'VEGFR-2')의 세포외 도메인(extracellular domain)의 일부로 구성된 재조합 융합 단백질이며, 인간면역글로블린(Ig) G1의 Fc 부분에 결합되었다.
  - 혈관내피성장인자-A(VEGF-A)와 태반성장인자(PlGF)는 혈관내피세포의 세포분열촉진인자, 주화성인자, 혈관 투과성 인자로 작용할 수 있는 혈관신생인자 VEGF군에 속한다. VEGF는 혈관내피세포의 표면에 존재하는 두 개의 수용체티로신인산화효소인 VEGFR-1과 VEGFR-2를 통해 작용한다. PlGF는 VEGFR-1 에만 결합하는데, VEGFR-1은 백혈구의 표면에도 존재한다. VEGF-A에 의한 해당 수용체들의 과발현은 병리학적인 혈관신생과 과도한 혈관 투과성을 유발한다. PlGF는 이러한 과정에서 VEGF-A와 시너지를 일으킬 수 있으며, 백혈구의 투과와 혈관 염증을 촉진하는 것으로 알려져 있다. 애플리버셉트는 VEGF-A와 PlGF의 그들의 자연적인 수용체보다 높은 결합능으로 결합할 수 있으며, 이를 통해 VEGF 수용체와의 결합 및 발현을 억제할 수 있다.
  - 애플리버셉트에 의한 VEGF-A 와 PlGF의 결합 및 중화는 혈과내피세포 위에 존재하는 VEGFR-1 와 VEGFR-2의 활성을 저해하여 신생혈관성 AMD, 중심망막 정맥 폐쇄성(central retinal vein occlusion, CRVO) 황반부종, 망막정맥분지폐쇄(branch retinal vein occlusion, BRVO), 당뇨병성 황반부종(diabetic macular edema, DME)의 질병의 진행에 기여하는 것으로 알려져있는 혈관 신생을 감소시키고, 망막 수종 및 혈관투과도를 감소시킨다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 아필리부주40밀리그램/밀리리터(애플리버셉트)는 바이엘코리아(주) 아일리아주사(애플리버셉트)의 동등생물의약품으로서 2024년 2월 23일 허가를 받음. 아필리부의 새로운 제형인 아필리부프리필드시린지(애플리버셉트)의 신규 품목허가를 신청하고자함

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 아일리아프리필드시린지와 효능효과와 동일하게 신청
  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

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 사용상의 주의사항 참조

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당사항 없음

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 애플리버셉트
- 분자식 : $C_{2158}H_{3282}N_{562}O_{681}S_{12}$

2.1.2 원료의약품 시험항목

■pH ■단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가 ■확인 ■기타(성상, 삼투압, 순도, 미생물한도)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 인산이수소나트륨이수화물, 인산수소이나트륨이수화물, 백당, 폴리소르베이트20, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

완제의약품 ■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제 ■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성) ■기타(삼투압, 순도, 기능시험)

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제1항제2호, 제26조, 제29조에 따라 제출한 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- -70±10 ℃, 제조일로부터 48개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-70±10°C, 48개월	원료의약품 보관 용기와 동일 재질의 병	품질의 대표성이 인정되는 배치의 장기보존시험 결과 기준 내 적합하였음
중간조건시험	-20±5℃		품질의 대표성이 인정되는 배치의 중간조건시험 결과를 제출하였음
가속시험	5±3°C		품질의 대표성이 인정되는 배치의 가속시험 자료를 제출하였음

3.2. 완제의약품의 안정성

- 5±3 ℃, 제조일로부터 17개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3℃, 17개월	완제의약품 보관 용기	상업용 규모를 대표할 수 있는 배치의 17개월 장기보존 안정성 결과 제출

가속시험	25±2℃/ 60±5% RH		상업용 규모를 대표할 수 있는 배치의 6개월 가속시험 결과 제출
가혹시험	40℃±2℃/ 75±5% RH		상업용 규모를 대표할 수 있는 배치의 3개월 가혹시험 결과 제출
광안정성	ICH Q1B		공정을 대표할 수 있는 배치의 광안정성 자료 제출
사용중 안정성	30±2℃/ 65±5%RH		공정을 대표할 수 있는 배치의 사용중 안정성 시험 결과 제출

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제1항제3호에 따라 검토 결과 신청한 저장방법 및 사용기간에 적합한 안정성 시험자료를 제출하여 신청사항이 타당함.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량	결과	GLP 준수	study #
반복투여 독성시험	사이노몰구스 원숭이 (4F/군)	IVT	4주	2000μg/eye, Q2W (총 3번 투여; Day 1, 15, 29)	· 2,000 μg/eye 의 투여 용량에서 SB15와 US 아일리아의 독성학적 프로파일은 유사 · NOAEL 2000μg/eye	○	SBL327-008

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1)

- 해당사항 없음

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2)

- 암컷 cynomolgus 원숭이를 이용한 4 주 반복투여 독성시험에서, 대조액, 시험물질인 SB15 와 US 아일리아를 2,000 μg/eye 의 용량(50μL)으로 2 주에 1 회씩, 양안(bilateral) 에 총 4 주간 3 회 유리체 내 투여하였다.
- 결과
  - 시험 기간 동안 사망 및 빈사에 의한 안락사는 없었다. SB15 또는 US 아일리아 투여군의 모든 동물에서 시험물질의 투여에 의한 이상 소견 및 임상 증상은 관찰되지 않았다.
  - 시험기간 동안 SB15 또는 US 아일리아 투여군의 모든 동물에서 체중, 사료섭취, 체온, 호흡률, 혈액학적 소견이 관찰되지 않았다.
  - SB15 또는 US 아일리아가 투여된 모든 동물에서 육안 및 세극등 현미경검사, 안저 검사, 안압 및 망막전위도 검사를 포함한 모든 세부안과 검사 시 독성학적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았다.
- 본 시험의 조건하에, SB15 와 US 아일리아의 무독성량(NOAEL)은 2,000 μg/eye 인 것으로 판단되었다. 또한, 2,000 μg/eye 의 투여 용량에서 SB15 와 US 아일리아의 독성학적 프로파일은 유사한 것으로 확인되었다.

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3)

- 해당사항 없음

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5)

- 해당사항 없음

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4)

- 해당사항 없음

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7)

- 해당사항 없음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- **반복 독성시험**에서
  - **동물 종:** 인간과 유사한 표적(VEGF)의 상독성 및 약리활성 측면에서 독성동물 평가종으로서 원숭이 설정이 타당하다고 판단된다.
  - **투여 경로**: 약물 특성 상 전신 노출도가 매우 낮을 것으로 예상되므로 IVT 투여로 독성시험 평가하는 것에 대한 타당성이 인정된다.
  - **용량 설정 및 투여기간** : 원숭이 독성시험에서 적용한 안구당 2mg/50㎕은 임상 허가용량과 동일하다. 원숭이의 유리체 부피(약 2mL), 사람의 유리체 부피(약 4mL) 등을 고려했을 때 원숭이에서 독성 평가를 위한 용량 설정은 타당하다고 판단된다. 아일리아의 투여간격은 Q4W이나 반복투여독성시험은 Q2W로 2주간 수행하였다. 본 시험에서 독성동태를 평가하지는 않았으나 대조약인 아일리아의 TK 시험에서 Q4W로 투여시 2mg/안 용량에서 투여 후 2주시점에 혈장에서 약물농도가 확인되지 않은 점을 고려할 때 설정한 투여간격은 타당하다고 판단된다. 또한 Q2W로 3회 투여한 4주 독성시험은 동등생물의약품임을 고려할 때 임상시험에서의 예기치 않은 독성을 예측하는데 적절한 시험기간으로 판단된다.
  - **시험 결과**: 신청품목과 대조약 간 명백한 독성 차이를 보이지 않았으며, 새로운 독성도 관찰되지 않았다.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 약리작용시험은 일차 약력학시험에 중점을 두어 평가하였다. SB15와 US 아일리아 간의 생물학적 활성에서의 잠재적 차이를 평가하기 위해 일련의 시험관 내 시험들이 수행되었다. 이차 약력학시험, 안전성 약리시험은 수행되지 않았다.

5.2. 효력시험

- SB15과 US 아일리아 간 동등성을 입증하기 위해 일련의 시험관 내 시험을 여러 기능적 측면에서 수행하였다:
  - 생물학적 활성: 인간 제정맥 혈관내피 세포(human umbilical vein endothelial cells, HUVEC) 증식 억제 시험, 혈관내피 성장인자(VEGF)-A 165 중화, VEGF-A 165 결합, VEGF-A 121 결합, FcRn 결합시험
  - 부가적 생물학적 활성: VEGF-A 189 결합 시험, VEGF-A 121 중화 시험, VEGF-A 189중화시험, PlGF-1 결합시험, PlGF-2 결합시험, VEFG-B 167 결합시험, VEGF-C 와 VEGF-D 특이적 결합능 시험, FcγRIa 결합시험, FcγRIIa 결합시험, FcγRIIb 결합시험, FcγRIIIa 결합시험, C1q 결합시험, 항체의존성 세포독성 시험(ADCC), 보체의존성 세포독성시험(CDC)
- SB15와 US 아일리아의 시험관 내 약력학적 특성은 생물학적 활성 또는 부가적인 생물학적 활성 평가 시 동등하였으며 SB15와 US 아일리아 간의 FcγRIIIa 결합능에서 약간의 차이를 보였다. 그러나 이러한 차이는 SB15와 US

아일리아의 항체의존성 세포독성이 검출되지 않았으므로 임상적으로 의미를 가지지 않는 것으로 판단하였다.

- SB15와 US 아일리아 간 생물학적 활성 측면에서 차이점이 관찰되지 않은 시험관 내 약력학적 시험 결과를 근거로 하여 생체 내 비임상 시험은 필요하지 않은 것으로 판단하였다.

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 안전성약리시험은 수행되지 않았다.

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

- SB15와 US 아일리아의 독성학적 프로파일에 대한 동등성을 입증하기 위해 cynomolgus 원숭이 4주 반복 투여 독성시험을 수행하였으나, 약동학(pharmacokinetic, PK) 및 독성동태학(toxicokinetic, TK) 프로파일 평가는 포함되지 않았다. 애플리버셉트는 약리적 활성의 타겟 부위인 안구에 직접적으로 투여되며, 전신 순환계(systemic circulation)로는 느리게 흡수되어 혈중 농도는 매우 낮은 것으로 알려져 있다. 유리체 내 투여 후의 전신 노출(systemic exposure)과 임상적 유효성(clinical effectiveness) 간의 상관관계(correlation)가 부재한 것으로 고려되기 때문에, 약동학 및 독성동태학의 평가는 과학적으로 유의하지 않다고 판단되었다.

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 효력시험 : 1차 효력(HUVEC 증식 억제, VEGF-A 165 중화시험) 및 결합능 시험법(VEGF-A 165 결합 시험, VEGF-A 121 결합시험, FcRn 결합시험)을 포함한 시험관 내 약력학 시험에서 SB15의 효력이 US아일리아와 등등성을 평가하였다.
- ADME : 독성동태 시험은 수행되지 않았다. 애플리버셉트의 경우 유리체 내로 직접 투여되며 blood-ocular barrier로 인해 전신 노출은 매우 제한적인 점을 고려할 때 독성 동태 미수행은 인정가능하다.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- GCP 실태조사 실시 결과 적합함

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 1건, 3상 1건

6.3. 생물약제학시험

- 별도의 생물약제학 시험 미수행
- 생체시료 분석법 밸리데이션

6.4. 임상약리시험

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법 /투여기간	평가항목	결과
[SB15-3001] 신생혈관성 연령 관련 황반변성이 있는 시험대상자에서 **SB15**(애플리버셉트 동등생물의약품)과 **아일리아 간 유효성**, 안전성, 약동학 및 면역원성을 비교하는 제**3**상, 무작위 배정, 이중 눈가림, 평행군, **다기관 임상시험**							
3상	SB15-3001	유효성, 안전성, 약동학	무작위 배정, 이중맹	신생혈관성 AMD 환자	SB15 또는 US 아일리아 IVT 2mg(0.05mL)을 3개	<약동학> 투여 전 C_{trough} 투여 후 C_{max}	<약동학> 투여 후 시점에서 혈중 약물 농도가 큰 변동계수를 보였고 두 군의

		및 면역원성의 동등성	검, 평행군, 다기관 시험		월간 매4주(0, 4, 8주) 투여 후 48주까지 매 8주간격 투여 (총8회 투여) 제32주에, US 아일리아군의 시험대상자는 다시 1:1의 비로 US 아일리아 지속군(US Eylea+US Eylea 치료군) 또는 SB15 전환군(US Eylea+SB15 치료군)에 무작위 배정	56주에 측정한 전신노출 <면역원성> ADAs, NAbs	표준편차가 겹치는 점, 그리고 대부분의 최저 약물 농도가 BLQ 결과였음을 고려할 때, 두 치료군 간 투여 전과 투여 후의 약물 농도는 전반적으로 유사하였다고 할 수 있다. <ADA 발생률> SB15 치료군과 US 아일리아 치료군의 ADA 와 NAb 발생률은 제52주까지의 매 시점 대부분이 유사하였다.

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성

- 해당사항 없음

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

- 해당사항 없음

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

- 해당사항 없음

6.4.4. 집단 약동학시험

- 해당사항 없음

6.4.5. 약력학시험(PD)

- 해당사항 없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량 및 투여기간	평가항목	결과
[SB15-3001] 신생혈관성 연령 관련 황반변성이 있는 시험대상자에서 **SB15**(애플리버셉트 동등생물의약품)과 **아일리아 간 유효성**, 안전성, 약동학 및 면역원성을 비교하는 제**3**상, 무작위 배정, 이중 눈가림, 평행군, **다기관 임상시험**						
3상	SB15-3001	무작위 배정, 이중맹검, 평행군, 다기관 시험 활성대조군	신생혈관성 AMD 환자 무작위 배정 449명 · SB15 224명 · US아일리아 225명 · US아일리아+SB15 111명 · US아일리아+US 아일리아 108명	SB15 또는 US 아일리아 IVT 2mg(0.05mL)을 3개월간 매4주(0, 4, 8주) 투여 후 48주까지 매8주간격 투여 (총8회 투여) 제32주에, US 아일리아군의 시험대상자는 다시 1:1의 비로 US 아일리아 지속군(US Eylea+US Eylea 치료군) 또	1차 : 8주에 베이스라인으로부터 BCVA 변화	<유효성> FAS군에서 제8주 베이스라인 대비 BCVA 변화의 LSmean은 SB15군에서 6.7자, US 아일리아군에서 6.6자, 두 군간 차이는 0.1자였으며, 95% CI는 [-1.3, 1.4]이었으며, 사전에 정의된 동등성 한계인 [-3자, 3자]에 포함되어 동등성이 확인됨 <안전성>

				는 SB15 전환군(US Eylea + SB15 치료군)에 무작위 배정		두 군간에 안전성 프로파일은 유사함

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[SB15-3001] 신생혈관성 연령 관련 황반변성이 있는 시험대상자에서 **SB15**(애플리버셉트 동등생물의약품)과 **아일리아 간 유효**성, 안전성, 약동학 및 면역원성을 비교하는 제**3**상, 무작위 배정, 이중 눈가림, 평행군, 다기**관 임상시험**

- **시험기**간 : 2020.06.23 ~ 2022.03.16
- **시험목적**
  - 일차 목적
  · 신생혈관성 연령 관련 황반변성 (AMD)이 있는 시험대상자에서 US 아일리아와 비교하여 SB15의 유효성이 동등함을 입증함
  - 이차 목적
  · US 아일리아와 비교하여 SB15의 안전성을 평가함
  · 약동학 (PK) 평가에 참여하는 시험대상자에서 아일리아와 비교하여 SB15의 전신 노출을 평가함
  · 아일리아와 비교하여 SB15의 면역원성을 평가함
- **대상질환 및 환자수**
  - 신생혈관성 연령 관련 황반변성 (AMD)이 있는 시험대상자
  - 환자 수 :
  · 무작위배정 449명 (SB15 224명, US아일리아 225명)
  · 32주에 US아일리아군 1:1 무작위배정 : US아일리아+SB15 111명, US아일리아+US아일리아 108명
- **시험내용** (투여군, 투여방법(투여경로), 투여기간, 기타)

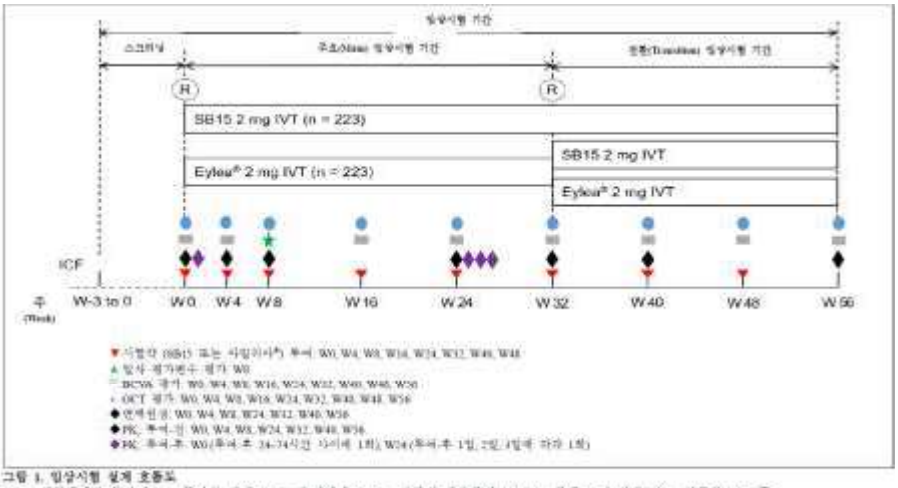


그림 1. 임상시험 설계 흐름도

ICF = 시험대상자 동의서; R = 무작위 배정; IVT = 유리체내; OCT = 빛간섭 단층촬영; BCVA = 최대 교정 시력; PK = 약동학; W = 주

- 시험대상자는 1:1의 비로 무작위 배정되어 SB15 또는 US 아일리아를 투여받았다 (첫 3개월 동안 IVT 주사로 2 mg [0.05 mL]을 4주마다 투여한 다음, 그 이후 2 mg [0.05 mL]을 8주마다 1회 투여).
  제32주에, 아일리아 치료군의 시험대상자는 다시 1:1의 비로 아일리아 지속군 또는 SB15 전환군에 무작위 배정되었다. SB15 또는 아일리아는 제48주까지 투여받았다. SB15 치료군 시험대상자의 경우, 제48주까지 SB15를 계속 투여받을 수 있지만 눈가림 유지를 위해 무작위 배정 절차를 따랐다.
  스크리닝 기간은 21일이다. 제48주까지 SB15 또는 아일리아를 투여하고, 제56주 (모든 시험대상자에 대한 추적관찰 종료 시점)에 마지막 평가를 완료하였다.
- **평가변수**

- 일차 유효성 평가변수: 베이스라인 대비 제8주 BCVA (최대 교정 시력)의 변화
- 이차 유효성 평가변수:
· 제32주까지 및 제56주까지 베이스라인 대비 BCVA의 시간에 따른 변화
· 제32주 및 제56주에 베이스라인 대비 BCVA의 소실이 15자 미만인 시험대상자의 비율 (BCVA가 유지된 시험대상자의 비율)
· 제32주 및 제56주에 베이스라인 대비 BCVA의 개선이 15자 이상인 시험대상자의 비율
· 제4주, 그리고 제32주까지 및 제56주까지 베이스라인 대비 중심 영역 망막 두께 (CST) 및 총 망막 두께 (TRT)의 시간에 따른 변화 (중앙 판독 센터의 평가에 기반함)
  › 1-mm 중심 영역에서 내부 경계막 (ILM)부터 망막 색소 상피 (RPE)까지 측정된 CST
  › 1-mm 중심 영역에서 ILM부터 브루크막 (BM)까지 측정된 TRT
· 제32주 및 제56주에 빛간섭 단층촬영 (OCT) 상 망막내 또는 망막밑 체액이 존재하는 시험대상자의 비율 (중앙 판독 센터의 평가에 기반함)
· 제32주 및 제56주에 베이스라인 대비 CNV 면적의 변화 (중앙 판독 센터의 평가에 기반함)
· 제32주와 제56주에 활동성 CNV 누출(leakage)이 존재하는 시험대상자의 비율 (중앙 판독 센터의 평가에 기반함)
- 안전성 평가변수
· 안구 이상반응 (AE) 또는 중대한 안구 AE의 발생률, 비-안구 AE 및 중대한 비-안구 AE의 발생률, 안구내 염증 및 IOP 증가의 발생률, 활력징후 및 임상검사 수치의 변화
- 약동학(PK) 평가변수
· PK 평가에 참여하는 약 40명의 시험대상자 (제0주 [제1일]에 최초 무작위 배정 시 각 치료군당 20명의 시험대상자)로부터 PK 평가용 혈액 검체를 수집할 것이다.
· 투여-전 (최저 혈청 농도 [C_{trough}])
제0주 (제1일), 제4주, 제8주, 제24주, 제32주 및 제40주에 투여-전에 측정된 전신 노출
· 투여-후 (최고 혈청 농도 [C_{max}] 근처)
제0주 (제1일)에 IP의 IVT 주사 후 24시간 ~ 72시간 사이에 1회 측정된 전신 노출
제24주에 IP의 IVT 주사일 이후 각각 1일, 2일 및 3일에 측정된 전신 노출 (즉, 연속 3일 동안 PK 검체를 총 3회 수집)
· 제56주 방문 시 (임상시험 종료 [EOS] 방문) 측정된 전신 노출
- 면역원성 평가변수
· 제0주 (제1일), 제4주, 제8주, 제24주, 제32주 및 제40주에 면역원성 평가를 위한 혈액 검체를 시험약 (IP) 투여-전에 수집할 것이다. 또한 제56주 (EOS 방문) 또는 조기 종료 (ET) 방문 동안 면역원성 평가를 위한 혈액 검체를 수집할 것이다.
· 애플리버셉트에 대한 항약물 항체 (ADA)의 발생률
· 애플리버셉트에 대한 중화 항체 (NAb)의 발생률
- 탐색적 평가변수
· 제32주 및 제56주에 OCT 상 RPE-밑 체액이 존재하는 시험대상자의 비율 (중앙 판독 센터의 평가에 기반함)
- 삶의 질 (QOL)은 미국 국립안연구센터 시력 기능 25 문항 설문지 (NEI VFQ-25)를 사용하여 평가한다.
· 제32주 및 제56주에 베이스라인 대비 NEI VFQ-25 세부항목 점수 및 총 점수의 변화

• **통계분석**

- 유효성 분석을 위한 분석군

· 전체 분석군(Full Analysis Set, FAS)은 무작위 배정된 모든 시험대상자로 구성된다. 배정된 대로 분석

(Intention-to-treat, ITT) 원칙에 따라, 무작위 배정 시 배정된 치료군에 따라 시험대상자를 분석할 것이다. 그러나, 무작위 배정 후 유효성 평가 결과가 없고 임상시험 기간 동안 IP를 투여받지 않은 시험대상자는 FAS에서 제외될 것이다.

· 임상시험계획서 순응군(Per-protocol-set, PPS)은 FAS 시험대상자 중에서 베이스라인 및 제8주에 측정된 BCVA 평가 결과가 있고, BCVA 평가에 영향을 미치는 중대한 임상시험계획서 위반 (Protocol deviation, PD)이 없는 모든 시험대상자로 구성된다.

- 유효성 분석

· 일차 유효성 분석은 제8주 베이스라인 대비 BCVA 변화에 대하여 공분산 분석 모델(analysis of covariance, ANCOVA)을 이용하여, 지역과 치료군을 요인(factor)으로, 베이스라인 BCVA를 공변량(covariate)으로 하여 무작위 결측 (missing at random) 가정 하에 다중 대체 (multiple imputation)를 사용하여 FAS를 대상으로 수행되었다.

· SB15 및 아일리아 간 BCVA의 동등성은 제8주 베이스라인 대비 BCVA의 LSmean 변화의 SB15 및 아일리아 간 차이의 양측 95% CI가 사전 정의된 동등성 범위인 [-3자, 3자] 이내에 포함되는 경우 선언된다.

· BCVA에 대하여, 결측값은 Markov-Chain Monte Carlo (MCMC)/모노톤 회귀(Monotone Regression) 가정 하 다중 대체(multiple imputation, 이하 'MI') 방법을 사용하여 대체되었다.

· 일차 유효성 평가변수의 민감도 분석

· BCVA에 대하여, 임상시험계획서 순응군(Per-Protocol Set, 이하 'PPS')(available case) 및 전체분석군(Full Analysis Set, 이하 'FAS')에 대하여 분석이 수행되었다.

· 일차 유효성 분석 접근법의 완건성을 평가하기 위하여, tipping-point 접근법을 사용한 추가적인 민감도 분석이 Missing-not-at-Random (MNAR) 방법을 이용하여 수행되었다.

· 90% CI 또는 95% CI가 SB15와 US 아일리아 사이의 제8주 베이스라인 대비 BCVA 변화에 의해 결정된 유효성의 허용할 수 없는 차이를 배제하지 않는다는 가정(tipping point)을 확인하고자 하였다.

- 표본 크기 계산

· 신생혈관성 AMD가 있는 시험대상자에 대한 아일리아의 VIEW1 임상시험에서 보고된 'BCVA의 평균 변화'에 기반하여, BCVA에 대한 동등성 한계(equivalence margin)를 계산하였다.

· 아일리아의 제품 특성 요약 (SmPC)에 보고된 VIEW1 임상시험에서, 4주마다 2mg 아일리아를 투여받은 치료군은 제12개월에 BCVA의 평균 변화 (표준 편차 [SD])가 '10.9 (13.8)자'였고 아일리아와 루센티스(라니비주맙) 간 LSMean 차이 및 95% CI는 '3.15 (0.92, 5.37)자'였다.

· 미국 FDA 가이드라인에 따르면, 활성 대조군 (본 임상시험에서 아일리아)이 과거에 다른 활성 치료 (VIEW1 임상시험에서 루센티스)에 비해 우월성을 보였다면 증명된 차이 (3.15자)는 약물 효과에 대한 민감성의 과거 증거에 대한 보수적인 추정치를 나타내므로 동등성 한계를 선택하기 위한 기초로 사용할 수 있다고 기술되어 있다. 따라서, 라니비주맙 대비 통계적 우월성이 증명된 VIEW1 임상시험에서 관찰된 LSMean 차이보다 적은 수치인 '3자'를 동등성 한계로 선택하였다.

· ETDRS 시력표는 한 줄당 5자 (즉, 시력 변화를 발견하기 위한 글자 수 측면에서 최소 한도)로 구성되어 있으므로, BCVA에서 5자 이상의 차이는 '임상적으로 중요한 최소 차이'로 간주할 수 있다. 또한, AMD에 대한 anti-VEGF 요법의 비열등성 임상시험에서 대부분 비열등성 한계로 '5자'를 사용하였다. 따라서, [-3자, 3자]의 동등성 한계는 SB15와 아일리아 간 임상적 동등성을 검정하기 위한 보수적인 동등성 한계로 여겨진다.

· 동등성 한계가 [-3자, 3자]일 때, 평균 차이가 0.5자이고 SD가 9.0이라는 가정 하에 전체 5% 유의 수준에서 귀무 가설을 기각할 80%의 검정력을 갖기 위한 시험대상자 수 (표본 크기)는 각 치료군당 216명으로 계산되었다. 무작위 배정된 시험대상자의 탈락이 발생할 수 있으므로 탈락률이 3%라고 가정하여, 총 446명 (각 치료군당 223명)의 시험대상자를 임상시험에 무작위 배정할 것이다.

• **결과**

- 분석**군**

· 무작위 배정된 449명의 환자들 중, 438 (97.6%)명의 환자가 32주의 시험을 완료하였고, 425 (97.0%)명의 환자가 56주의 시험을 완료하였다.

- 인구**학적 정보 및 베이스라인 질병 특성**

· 모든 치료군에 걸쳐 인구학적 특성은 유사하였다. 평균 연령은 74.0세(범위: 50-96세)이었으며, 대부분의 환자들은 백인이었다(76.2%). 남성 환자(44.3%) 대비 근소하게 높은 비율로 여성 환자(55.7%)가 본 임상시험에 참여하였다. 평균 체질량지수(body mass index, BMI)는 27.22 kg/m^2 (범위: 16.9-45.8 kg/m^2) 이었다.

· 기저 질병 특성은 치료군 간 고르게 분포되어 있었으며, 임상적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(중심영역 두께[central subfield thickness, 이하 'CST'][p-value = 0.0053]와 망막하액[intra-retinal fluid] [p-value = 0.0070] 제외).

- 유**효성 결과**

- 일차 **유효성 분석 결과**

· 제8주 베이스라인 대비 BCVA 변화에 대한 일차 분석

제8주 베이스라인 대비 BCVA 변화에 대하여 관찰된 LSmean은 FAS에서 SB15 및 US Eylea 치료군 간 동등하였다(SB15 치료군에서 6.7자, US Eylea 치료군에서 6.6자). 제8주 베이스라인 대비 BCVA 변화의 LSmean 차이는 0.1자였으며, 95% CI는 [-1.3, 1.4] 이었으며, 사전에 정의된 동등성 한계인 [-3자, 3자]에 완전히 포함되었다

표. 제 8주 베이스라인 대비 BCVA 변화에 대한 일차 분석(FAS, Study SB15-3001)

Timepoint	Treatment	n	LSM (SE)	Difference (SB15 - US Eylea)		
				LSM (SE)	90% CI	95% CI
Week 8	SB15 (N = 224)	224	6.7 (0.56)	0.1 (0.71)	[−1.1, 1.2]	[−1.3, 1.4]
	US Eylea (N = 224)	224	6.6 (0.57)			

BCVA = best corrected visual acuity (total letter score); CI = confidence interval; LSM = least square mean; MAR = Missing-at-Random; MI = multiple imputation; N = number of patients in the Full Analysis Set; n = total number of patients with available data at Week 8; SE = standard error.
Inferential statistics were based on analysis of covariance model with the baseline BCVA as a covariate and country and treatment as fixed factors.
BCVA letter scores at 4 meter and 1 meter were imputed by MI method with the assumption of monotone missing pattern and regression method under the MAR.

· 제8주 베이스라인 대비 BCVA 변화에 대한 FAS에서의 민감도 분석(Available Case)

FAS (available case)에 대하여 수행된 민감도 분석 결과는 SB15와 US 아일리아 간 LSmean 치료 효과 차이(0.1자)가 일차분석 결과(0.1자)와 유사함을 입증하였다. SB15와 US 아일리아의 LSmean 차이의 95% CI는 [-1.3, 1.5] 이었으며, 이 값은 사전에 정의된 동등성 한계인 [-3자, 3자]에 완전히 포함되었다.

표. 제 8주 베이스라인 대비 BCVA 변화에 대한 민감도 분석(Available Case)(FAS, Study SB15-3001)

Timepoint	Treatment	n	LSM (SE)	Difference (SB15 - US Eylea)		
				LSM (SE)	90% CI	95% CI
Week 8	SB15 (N = 215)	215	6.6 (0.57)	−0.2 (0.73)	[−1.4, 1.0]	[−1.6, 1.2]
	US Eylea (N = 214)	214	6.8 (0.58)			

BCVA = best corrected visual acuity (total letter score); CI = confidence interval; LSM = least square mean; N = number of patients in the Per-Protocol Set; n = total number of patients with available data at Week 8; SE = standard error.
Inferential statistics were based on analysis of covariance model with the baseline BCVA as a covariate and country and treatment as fixed factors.

· 제8주 베이스라인 대비 BCVA 변화에 대한 PPS에서의 민감도 분석

PPS에 대하여 수행된 민감도 분석 결과는 SB15와 US 아일리아 간 LSmean 치료 효과 차이(-0.2자)가 일차분석 결과(0.1자)와 유사함을 입증하였다. SB15와 US 아일리아의 LSmean 차이의 95% CI는 [-1.6, 1.2] 이었으

며, 이 값은 사전에 정의된 동등성 한계인 [-3자, 3자]에 완전히 포함되었다.

표. 제 8주 베이스라인 대비 BCVA 변화에 대한 민감도 분석(PPS, Study SB15-3001)

Timepoint	Treatment	n	LSM (SE)	Difference (SB15 - US Eylea)		
				LSM (SE)	90% CI	95% CI
Week 8	SB15 (N = 215)	215	6.6 (0.57)	−0.2 (0.73)	[−1.4, 1.0]	[−1.6, 1.2]
	US Eylea (N = 214)	214	6.8 (0.58)			

BCVA = best corrected visual acuity (total letter score); CI = confidence interval; LSM = least square mean; N = number of patients in the Per-Protocol Set; n = total number of patients with available data at Week 8; SE = standard error. Inferential statistics were based on analysis of covariance model with the baseline BCVA as a covariate and country and treatment as fixed factors.

일차 분석 접근법의 완건성을 평가하기 위해, FAS에 대하여 missing-not-at-random (MNAR)을 가정한 tipping-point 접근법을 사용한 추가적 민감도 분석이 수행되었다. 분석 결과, LSmean 차이의 90% CI 및 95% CI가 모두 사전에 정의된 동등성 한계인 [-3자, 3자]에 완전히 포함되었다.

따라서, 일차 유효성 평가변수에 대한 민감도 분석은 일차 유효성 평가변수에 있어 SB15 및 US 아일리아 간 동등성 결과의 완건성을 뒷받침하였다.

· 하위군 분석

베이스라인 대비 BCVA 변화에 대한 국가별 하위군 분석에서 한국 환자의 결과가 SB15 투여군(4.7글자)에 비해 아일리아(7.8글자)에서 더 좋았음. 군간 평균 차이 -3.1[95% CI -6.5, 0.2]. 다만 신뢰구간이 0을 포함하고 있으며, 통계적으로 차이를 볼 수 없는 수이기 때문에 한국인에서 SB15의 효과가 낮다고 할 수 없음

· 제8주까지의 Overall ADA 결과에 따른 제8주 베이스라인 대비 BCVA 변화(FAS)

FAS에서, ADA 양성 환자 부분집합군에서 제8주까지의 overall ADA 결과에 따른 제8주 베이스라인 대비 BCVA 변화에 대한 LSmean은 SB15 치료군에서 -1.0자(2명) vs US Eylea 치료군에서 계산 불가(0명)이었으며, ADA 음성 환자 부분집합군에서는 SB15 치료군에서 6.9자(205명) vs US Eylea 치료군에서 6.9자(208명)이었다(LSmean 차이 0.1자, 90% CI: [-1.1, 1.3]; 95% CI: [-1.4. 1.5])(MI-MAR).

· 베이스라인 병변 유형에 따른 제8주 베이스라인 대비 BCVA 변화(FAS)

FAS에서, 베이스라인 우세전형적 맥락막 신생혈관(predominantly classic CNV)을 보이는 환자 부분집합군에서 제8주 베이스라인 대비 BCVA 변화에 대한 LSmean은 SB15 치료군에서 8.8자(41명) vs US Eylea 치료군에서 5.3자(46명) 이었으며(LSmean 차이 3.5자, 90% CI: [0.3, 6.8]; 95% CI: [-0.3, 7.4]), 베이스라인 소수전형적 맥락막 신생혈관(minimally classic CNV)을 보이는 환자 부분집합군에서는 SB15 치료군에서 7.0자(40명) vs US Eylea 치료군에서 7.5자(56명)(LSmean 차이 -0.5자, 90% CI: [-3.2, 2.1]; 95% CI: [-3.7, 2.6]), 그리고 베이스라인 잠복 맥락막 신생혈관(occult CNV)을 보이는 환자 부분집합군에서는 SB15 치료군에서 6.2자(138명) vs US Eylea 치료군에서 6.1자(117명)(LSmean 차이 0.1자, 90% CI: -1.4, 1.7]; 95% CI: [-1.7, 1.9])이었다(MI-MAR).

· 베이스라인 총 병변 면적(≤ 4 DA vs > 4 DA)에 따른 제8주 베이스라인 대비 BCVA 변화(FAS)

FAS에서, 베이스라인 총 병변 면적이 4 DA 이하인 환자 부분집합군에서 제8주 베이스라인 대비 BCVA 변화에 대한 LSmean은 SB15 치료군에서 8.8자(81명) vs US Eylea 치료군에서 7.9자(88명) 이었으며(LSmean 차이 0.8자, 90% CI: [-0.9, 2.6]; 95% CI: [-1.3, 2.9]), 베이스라인 총 병변 면적이 4 DA 보다 큰 환자 부분집합군에서 제8주 베이스라인 대비 BCVA 변화에 대한 LSmean은 SB15 치료군에서 5.7자(143명) vs US Eylea 치료군에서 5.7자(136명) 이었으며(LSmean 차이 -0.1자, 90% CI: [-1.6, 1.5]; 95% CI: [-1.9, 1.8])이었다(MI-MAR).

· 국가에 따른 제8주 베이스라인 대비 BCVA 변화(FAS)

FAS에서, SB15 및 US Eylea 치료군에서 제8주 베이스라인 대비 BCVA 변화에 대한 LSmean은 각각 크로아티아에서 6.0자(10명) vs 5.8자(11명), 체코에서 8.1자(31명) vs 8.0자(30명), 에스토니아에서 5.0자(7명) vs 10.0자(5명), 헝가리에서 6.7자(43명) vs 4.1자(42명), 일본에서 7.4자(12명) vs 8.2자(9명), 한국에서 4.7자(40명) vs

7.8자(42명), 라트비아에서 9.4자(11명) vs 10.3자(12명), 폴란드에서 4.2자(36명) vs 3.3자(38명), 러시아에서 6.5자(20명) vs 5.1자(21명), 그리고 미국에서 7.5자(14명) vs 6.2자(14명) 이었다(MI-MAR).

· 베이스라인 BCVA 종합 점수(Total Letter Score)(< 50자 vs ≥ 50자)에 따른 제8주 베이스라인 대비 BCVA 변화(FAS)

FAS에서, 베이스라인 BCVA 종합 점수가 50자 미만인 환자 부분집합군에서 제8주 베이스라인 대비 BCVA 변화에 대한 LSmean은 SB15 치료군에서 7.2자(36명) vs US Eylea 치료군에서 8.0자(43명) 이었으며(LSmean 차이 -0.7자, 90% CI: [-4.7, 3.2]; 95% CI: [-5.5, 4.0]), 베이스라인 BCVA 종합 점수가 50자 이상인 환자 부분집합군에서 제8주 베이스라인 대비 BCVA 변화에 대한 LSmean은 SB15 치료군에서 6.6자(188명) vs US Eylea 치료군에서 6.4자(181명) 이었으며(LSmean 차이 0.2자, 90% CI: [-1.0, 1.4]; 95% CI: [-1.2, 1.6])이었다(MI-MAR).

· 나이(< 75세 vs ≥ 75세)에 따른 제8주 베이스라인 대비 BCVA 변화(FAS)

FAS에서, 75세 미만 환자 부분집합군에서 제8주 베이스라인 대비 BCVA 변화에 대한 LSmean은 SB15 치료군에서 8.4자(111명) vs US Eylea 치료군에서 7.2자(116명) 이었으며(LSmean 차이 1.2자, 90% CI: [-0.5, 2.9]; 95% CI: [-0.8, 3.2]), 75세 이상 환자 부분집합군에서 제8주 베이스라인 대비 BCVA 변화에 대한 LSmean은 SB15 치료군에서 4.8자(113명) vs US Eylea 치료군에서 5.7자(108명) 이었으며(LSmean 차이 -1.0자, 90% CI: [-2.6, 0.7]; 95% CI: [-2.9, 1.0])이었다(MI-MAR).

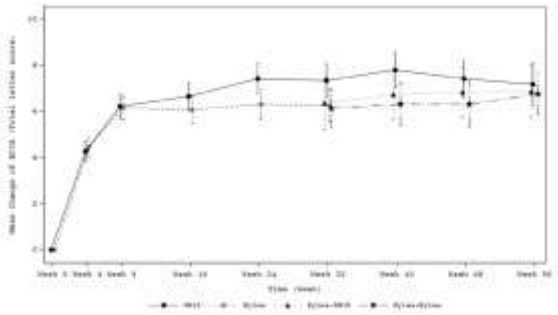
· 홍채 색(밝음 vs 어두움)에 따른 제8주 베이스라인 대비 BCVA 변화(FAS)

FAS에서, 홍채 색이 밝은 환자 부분집합군에서 제8주 베이스라인 대비 BCVA 변화에 대한 LSmean은 SB15 치료군에서 7.0자(129명) vs US Eylea 치료군에서 6.3자(131명) 이었으며(LSmean 차이 0.7자, 90% CI: [-0.9, 2.3]; 95% CI: [-1.2, 2.6]), 홍채 색이 어두운 환자 부분집합군에서 제8주 베이스라인 대비 BCVA 변화에 대한 LSmean은 SB15 치료군에서 5.5자(94명) vs US Eylea 치료군에서 5.8자(91명) 이었으며(LSmean 차이 -0.3자, 90% CI: [-2.1, 1.4]; 95% CI: [-2.5, 1.8])이었다.

- 이차 **유효성 평가변수**

· 제32주까지 및 제56주까지 베이스라인 대비 BCVA의 시간에 따른 변화

그림. 제56주까지 베이스라인 대비 BCVA 평균 변화(FAS, Study SB15-3001)



MAR 가정 하 MI method을 사용한 분석 시, FAS에서의 제32주 베이스라인 대비 BCVA 변화에 대하여 관찰된 LSmean은 SB15 및 US Eylea 치료군 간 유사하였다(SB15 치료군에서 7.6자, US Eylea 치료군에서 6.3자). 제32주 베이스라인 대비 BCVA 변화의 SB15 및 US Eylea 치료군 간 LSmean 차이는 1.3자였으며, 90% CI는 [-0.3, 3.0], 95% CI는 [-0.6, 3.3]이었다.

이와 유사한 결과가 available case를 사용한 FAS에서의 제32주 베이스라인 대비 BCVA 변화 분석에서도 관찰되었다(SB15 치료군에서 7.6자, US Eylea 치료군에서 6.5자). 제32주 베이스라인 대비 BCVA 변화의 SB15 및 US Eylea 치료군 간 LSmean 차이는 1.3자였으며, 90% CI는 [-0.5, 2.8], 95% CI는 [-0.8, 3.1]이었다.

MAR 가정 하 MI method을 사용한 분석 시, FAS에서의 제56주 베이스라인 대비 BCVA 변화에 대하여 관찰된 LSmean은 모든 치료군에 걸쳐 유사하였다: SB15 치료군에서 7.3자, US Eylea 치료군에서 6.4자, 두 치

료군 간 LSmean 차이 0.9자 (90% CI: [-1.4, 3.2], 95% CI: [-1.8, 3.6]); US Eylea+SB15 치료군에서 7.9자, US Eylea+US Eylea 치료군에서 7.5자, 두 치료군 간 LSmean 차이 0.4자(90% CI: [-1.9, 2.7], 95% CI: [-2.3, 3.2]); SB15 치료군에서 7.5자, US Eylea overall 치료군에서 6.8자, 두 치료군 간 LSmean 차이 0.7자(90% CI: [-1.2, 2.5], 95% CI: [-1.5, 2.9]).

이와 유사한 결과가 available case를 사용한 FAS에서의 제56주 베이스라인 대비 BCVA 변화 분석에서도 관찰되었다: SB15 치료군에서 7.4자, US Eylea 치료군에서 7.0자, 두 치료군 간 LSmean 차이 0.4자(90% CI: [-2.0, 2.8], 95% CI: [-2.5, 3.2]); US Eylea+SB15 치료군에서 7.9자, US Eylea+US Eylea 치료군에서 7.8자, 두 치료군 간 LSmean 차이 0.0자(90% CI: [-2.3, 2.4], 95% CI: [-2.8, 2.8]); SB15 치료군에서 7.6자, US Eylea overall 치료군에서 7.2자, 두 치료군 간 LSmean 차이 0.4자(90% CI: [-1.5, 2.3], 95% CI: [-1.8, 2.7])

Table 11-9 Analysis of Change from Baseline in BCVA at Week 32 and Week 56 (Full Analysis Set)

Timepoint	Treatment	n	LSM (SE)	Difference (A – B)		
				LSM (SE)	90% CI	95% CI
Available Case						
Week 32	SB15 [N=224] (A)	219	7.6 (0.78)	1.1 (1.00)	[−0.5, 2.8]	[−0.8, 3.1]
	Eylea [N=224] (B)	216	6.5 (0.80)			
Week 56	SB15[a] [N=224] (A)	216	7.4 (0.93)	0.4 (1.45)	[−2.0, 2.8]	[−2.5, 3.2]
	Eylea[a] [N=113] (B)	101	7.0 (1.29)			
	Eylea+SB15[b] [N=111] (A)	109	7.9 (1.13)	0.0 (1.42)	[−2.3, 2.4]	[−2.8, 2.8]
	Eylea+Eylea[b] [N=108] (B)	101	7.8 (1.15)			
	SB15[a] [N=224] (A)	216	7.6 (0.89)	0.4 (1.15)	[−1.5, 2.3]	[−1.8, 2.7]
	Eylea overall [N=224] (B)	210	7.2 (0.92)			
MI Assuming MAR						
Week 32	SB15 [N=224] (A)	224	7.6 (0.78)	1.3 (0.99)	[−0.3, 3.0]	[−0.6, 3.3]
	Eylea [N=224] (B)	224	6.3 (0.79)			
Week 56	SB15[a] [N=224] (A)	224	7.3 (0.91)	0.9 (1.39)	[−1.4, 3.2]	[−1.8, 3.6]
	Eylea[a] [N=113] (B)	113	6.4 (1.24)			
	Eylea+SB15[b] [N=111] (A)	111	7.9 (1.11)	0.4 (1.40)	[−1.9, 2.7]	[−2.3, 3.2]
	Eylea+Eylea[b] [N=108] (B)	108	7.5 (1.13)			
	SB15[a] [N=224] (A)	224	7.5 (0.88)	0.7 (1.12)	[−1.2, 2.5]	[−1.5, 2.9]
	Eylea overall [N=224] (B)	224	6.8 (0.90)			

BCVA = best corrected visual acuity (total letter score); CI = confidence interval; FAS = full analysis set; LSM = least square mean; MAR = Missing-at-Random; MI = multiple imputation; N = number of subjects in the Full Analysis Set; n = total number of subjects with available data at each timepoint; SE = standard error

[a] SB15 (SB15/SB15+SB15) and Eylea (Eylea/Eylea+Eylea) include subjects (SB15, Eylea) who were randomised to SB15 or Eylea respectively and discontinued from IP before transition at Week 32.

[b] Based on subjects who had re-randomisation at Week 32 among the FAS. Eylea+SB15 and Eylea+Eylea may not add up to Eylea Overall.

Inferential statistics were based on analysis of covariance model with the baseline BCVA as a covariate and country and treatment as fixed factors. LSM is adjusted mean of each treatment after adjusting covariates from the model based on data of treatments A and B.

· 제32주 및 56주에 베이스라인 대비 BCVA의 소실이 15자 미만인 환자의 비율(BCVA가 유지된 환자의 비율)

제32주에 베이스라인 대비 BCVA의 소실이 15자 미만인 환자의 비율은 SB15 및 US Eylea 치료군 간 유사하였다. 제32주에 베이스라인 대비 BCVA의 소실이 15자 미만인 환자의 비율은 SB15 치료군에서 97.7% (214/219), US Eylea 치료군에서 96.8% (209/215) 이었다. 제32주에서 두 치료군 간 보정된 위험 차(adjusted risk difference)는 1.0% 였으며, 95% CI는 [-2.04, 4.10] 이었다.

제56주에 베이스라인 대비 BCVA의 소실이 15자 미만인 환자의 비율은 모든 치료군에 걸쳐 유사하였다. FAS에서, 제56주에 베이스라인 대비 BCVA의 소실이 15자 미만인 환자의 비율은 SB15 치료군에서 95.8% (207/216), US Eylea 치료군에서 98.0% (99/101); US Eylea+SB15 치료군에서 96.3% (105/109), US Eylea+US Eylea 치료군에서 98.0% (99/101); SB15 치료군에서 95.8% (207/216), US Eylea overall 치료군에서 97.1% (204/210) 이었다. 제56주에서 SB15와 US Eylea, US Eylea+SB15와 US Eylea+ US Eylea, 그리고 SB15와 US Eylea overall 치료군 간 보정된 위험 차(adjusted risk difference)는 각각 -2.4% (95% CI [-6.18, 1.40]), -1.8%

(95% CI [-6.32, 2.63]), 그리고 -1.3% (95% CI [-4.81, 2.21]) 이었다.

Table 11-10 Analysis of Proportion of Subjects who Lost Fewer than 15 Letters in BCVA Compared to Baseline at Week 32 and Week 56 (Full Analysis Set)

Timepoint	Treatment	n'	n	(%)	Adjusted Risk Difference (A – B)	
					Estimate	95% CI
Week 32	SB15 (N=224) (A)	219	214	(97.7)	1.0	[−2.04, 4.10]
	Eylea (N=224) (B)	216	209	(96.8)		
Week 56	SB15[a] [N=224] (A)	216	207	(95.8)	−2.4	[−6.18, 1.40]
	Eylea[a] [N=113] (B)	101	99	(98.0)		
	Eylea+SB15[b] [N=111] (A)	109	105	(96.3)	−1.8	[−6.32, 2.63]
	Eylea+Eylea[b] [N=108] (B)	101	99	(98.0)		
	SB15[a] [N=224] (A)	216	207	(95.8)	−1.3	[−4.81, 2.21]
	Eylea overall [N=224] (B)	210	204	(97.1)		

BCVA = best corrected visual acuity (total letter score); CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel
N = number of subjects in the Full Analysis Set; n' = number of subjects with available assessment results at each timepoint; n = number of subjects having change from baseline in BCVA less than 15 letters loss
Percentages were based on n'.
[a] SB15 (SB15/SB15+SB15) and Eylea (Eylea/Eylea+Eylea) include subjects (SB15, Eylea) who were randomised to SB15 or Eylea respectively and discontinued from IP before transition at Week 32
[b] Based on subjects who had re-randomisation at Week 32 among the FAS, Eylea+SB15 and Eylea+Eylea may not add up to Eylea Overall
The adjusted risk difference and its 95% CI were analysed by a stratified CMH test with country as a factor

· 제32주 및 제 56주에 베이스라인 대비 BCVA의 개선이 15자 이상인 환자의 비율

제32주에 베이스라인 대비 BCVA의 개선이 15자 이상인 환자의 비율은 SB15 및 US Eylea 치료군 간 유사하였다. 제32주에 베이스라인 대비 BCVA의 개선이 15자 이상인 환자의 비율은 SB15 치료군에서 21.9% (48/219), US Eylea 치료군에서 18.5% (40/216) 이었다. 제32주에서 두 치료군 간 보정된 위험 차(adjusted risk difference)는 3.3% 였으며, 95% CI는 [-4.20, 10.83] 이었다.

제56주에 베이스라인 대비 BCVA의 개선이 15자 이상인 환자의 비율은 모든 치료군에 걸쳐 유사하였다. FAS에서, 제56주에 베이스라인 대비 BCVA의 개선이 15자 이상인 환자의 비율은 SB15 치료군에서 26.4% (57/216), US Eylea 치료군에서 17.8% (18/101); US Eylea+SB15 치료군에서 22.9% (25/109), US Eylea+US Eylea 치료군에서 17.8% (18/101); SB15 치료군에서 26.4% (57/216), US Eylea overall 치료군에서 20.5% (43/210) 이었다. 제56주에서 SB15와 US Eylea, US Eylea+SB15와 US Eylea+ US Eylea, 그리고 SB15와 US Eylea overall 치료군 간 보정된 위험 차(adjusted risk difference)는 각각 8.2% (95% CI [-1.38, 17.86]), 4.8% (95% CI [-6.07, 15.73]), 그리고 5.7% (95% CI [-2.28, 13.74]) 이었다.

Table 11-11 Analysis of Proportion of Subjects who Gained 15 Letters or More in BCVA Compared to Baseline at Week 32 and Week 56 (Full Analysis Set)

Timepoint	Treatment	n'	n	(%)	Adjusted Risk Difference (A – B)	
					Estimate	95% CI
Week 32	SB15 (N=224) (A)	219	48	(21.9)	3.3	[−4.20, 10.83]
	Eylea (N=224) (B)	216	40	(18.5)		
Week 56	SB15[a] [N=224] (A)	216	57	(26.4)	8.2	[−1.38, 17.86]
	Eylea[a] [N=113] (B)	101	18	(17.8)		
	Eylea+SB15[b] [N=111] (A)	109	25	(22.9)	4.8	[−6.07, 15.73]
	Eylea+Eylea[b] [N=108] (B)	101	18	(17.8)		
	SB15[a] [N=224] (A)	216	57	(26.4)	5.7	[−2.28, 13.74]
	Eylea overall [N=224] (B)	210	43	(20.5)		

BCVA = best corrected visual acuity (total letter score); CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; N = number of subjects in the Full Analysis Set; n' = number of subjects with available assessment results at each timepoint; n = number of subjects having change from baseline in BCVA equal to or greater than 15 letters gain
Percentages were based on n'.
[a] SB15 (SB15/SB15+SB15) and Eylea (Eylea/Eylea+Eylea) include subjects (SB15, Eylea) who were randomised to SB15 or Eylea respectively and discontinued from IP before transition at Week 32.
[b] Based on subjects who had re-randomisation at Week 32 among the FAS, Eylea+SB15 and Eylea+Eylea may not add up to Eylea Overall.
The adjusted risk difference and its 95% CI were analysed by a stratified CMH test with country as a factor.

· 제4주, 그리고 제32주까지 및 제56주까지 베이스라인 대비 중심 영역 망막 두께(CST) 변화

두 치료군 모두에서 제 4주 베이스라인 대비 CST 변화의 LSmean에 베이스라인 대비 감소세가 관찰되었다

(SB15 치료군 -101.763 µm, US Eylea 치료군 -112.903 µm). SB15 및 US Eylea 치료군 간 제4주 베이스라인 대비 CST 변화의 LSmean 차이는 11.140 µm 이었으며, 90% CI는 [2.148, 20.132], 95% CI는 [0.418, 21.861] 이었다.

FAS에서, 제32주 베이스라인 대비 CST 변화의 LSmean 또한 SB15 및 US Eylea 치료군 간 유사하였다(SB15 치료군 -110.915 µm, US Eylea 치료군 -116.162 µm). SB15 및 US Eylea 치료군 간 제32주 베이스라인 대비 CST 변화의 LSmean 차이는 5.246 µm 이었으며, 90% CI는 [-4.840, 15.332], 95% CI는 [-6.780, 17.273] 이었다.

FAS에서, 제56주 베이스라인 대비 CST 변화의 LSmean 또한 SB15 및 US Eylea 치료군 간 유사하였다(SB15 치료군 -119.221 µm, US Eylea 치료군 -126.642 µm; US Eylea+SB15 치료군 -136.400 µm, US Eylea+US Eylea 치료군 -143.659 µm; SB15 치료군 -123.301 µm, US Eylea overall 치료군 -127.506 µm). 제56주에서 SB15와 US Eylea, US Eylea+SB15와 US Eylea+ US Eylea, 그리고 SB15와 US Eylea overall 치료군 간 LSmean 차이는 각각 7.421 µm (90% CI: [?3.926, 18.768], 95% CI: [-6.113, 20.955]), 7.259 µm (90% CI: [-5.664, 20.181], 95% CI: [-8.162, 22.679]), 및 4.205 µm (90% CI: [-4.810, 13.220], 95% CI: [-6.544, 14.954]) 이었다.

Table 10: Analysis of Change from Baseline in CST at Week 4, Week 32, and Week 56 (Full Analysis Set, Study SB15-3001)

Timepoint	Treatment	n	LSM (SE)	Difference (A – B)		
				LSM (SE)	90% CI	95% CI
Week 4	SB15 (N = 224) (A)	220	−101.763 (4.2619)	11.140 (5.4549)	[2.148, 20.132]	[0.418, 21.861]
	US Eylea (N = 224) (B)	220	−112.903 (4.3344)			
Week 32	SB15 (N = 224) (A)	216	−110.915 (4.7329)	5.246 (6.1182)	[−4.840, 15.332]	[−6.780, 17.273]
	US Eylea (N = 224) (B)	213	−116.162 (4.8756)			
Week 56	SB15[a] (N = 224) (A)	215	−119.221 (4.3570)	7.421 (6.8774)	[−3.926, 18.768]	[−6.113, 20.955]
	US Eylea[a] (N = 113) (B)	99	−126.642 (6.1504)			
	US Eylea+SB15[b] (N = 111) (A)	109	−136.400 (6.1521)	7.259 (7.8192)	[−5.664, 20.181]	[−8.162, 22.679]
	US Eylea+US Eylea[b] (N = 108) (B)	99	−143.659 (6.3803)			
	SB15[a] (N = 224) (A)	215	−123.301 (4.2099)	4.205 (5.4683)	[−4.810, 13.220]	[−6.544, 14.954]
	US Eylea Overall (N = 224) (B)	208	−127.506 (4.3714)			

CI = confidence interval; CST = central field thickness; LSM = least square mean; MAR = Missing-at-Random; MI = multiple imputation; N = number of patients in the Full Analysis Set; n = total number of patients with available data at each timepoint; SE = standard error

[a] SB15 (SB15/SB15+SB15) and US Eylea (US Eylea/US Eylea+US Eylea) include patients (SB15, US Eylea) who are randomized to SB15 or US Eylea, respectively and discontinued from IP before transition at Week 32.

[b] Based on patients who had re-randomization at Week 32 among the Full Analysis Set, US Eylea+SB15 and US Eylea+US Eylea may not add up to US Eylea Overall.

Inferential statistics were based on analysis of covariance model with the baseline CST as a covariate and country and treatment as fixed factors.

Missing values were not imputed, available case was used for analysis.

제56주까지 시간이 경과함에 따라 두 치료군 간 30 µm 이상의 절대적 차이가 관찰되었는데, 이 차이는 아마도 베이스라인 CST에 있어 두 치료군 간 주목할 만한 차이(SB15 치료군 353.275µm, US Eylea 치료군 382.296µm, p-value = 0.0053)에 기인한 것으로 사료된다

그림. 제56주까지 베이스라인 대비 CST 평균 변화(FAS, Study SB15-3001)

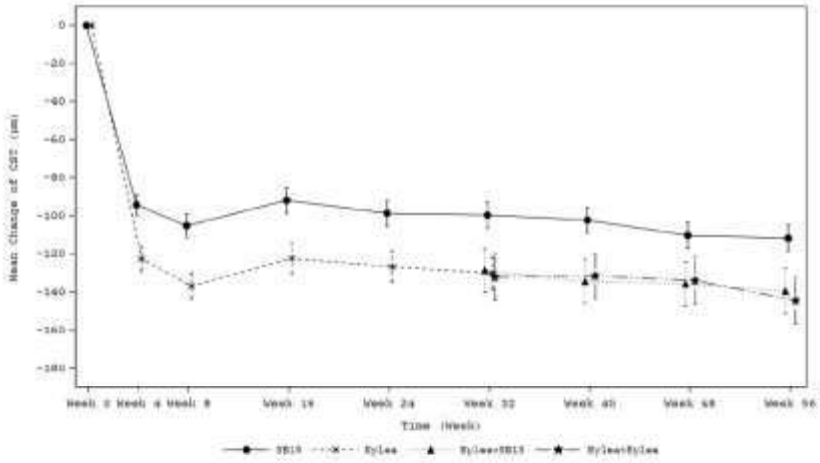


Figure 11-4 Mean Change from Baseline through Week 56 in CST (Full Analysis Set)

CST = central subfield thickness (μm)

The symbol and error bar represented mean and standard error at each timepoint.

Study SB15-3001에서의 제56주까지 베이스라인 대비 CST의 시간에 따른 LSmean 변화에 대하여, '베이스라인 CST'를 공변량으로, 그리고 '국가' 및 '치료'를 고정 인자로 하여 ANCOVA 모델을 적용한 ad-hoc 분석하였다. 본 분석에서 추론할 수 있듯, 제56주까지 모든 시점에 걸쳐 베이스라인 대비 CST의 LSmean 변화는 SB15 및 US Eylea 치료군 간 유사하였다.

Table 11: Analysis of Change from Baseline in CST up to Week 56 (Full Analysis Set, Study SB15-3001) (*Ad-hoc* Analysis)

Timepoint	Treatment	N	n	LSM (SE)
Week 4	SB15	224	220	−101.763 (4.2619)
	US Eylea	224	220	−112.993 (4.3344)
Week 8	SB15	224	221	−115.637 (4.1548)
	US Eylea	224	221	−125.927 (4.2545)
Week 16	SB15	224	222	−102.910 (4.7955)
	US Eylea	224	218	−110.673 (4.9230)
Week 24	SB15	224	218	−109.572 (4.6202)
	US Eylea	224	218	−114.849 (4.7345)
Week 32	SB15	224	216	−110.015 (4.7329)
	US Eylea	224	213	−116.162 (4.8776)
Week 40	SB15[b]	224	216	−107.852 (4.6061)
	US Eylea[b]	115	103	−113.708 (6.4642)
Week 48	SB15[b]	224	215	−116.626 (4.5918)
	US Eylea[b]	115	103	−117.886 (6.2003)
Week 56	SB15[b]	224	215	−119.221 (4.3570)
	US Eylea[b]	115	99	−120.942 (6.1504)

CST = central subfield thickness (μm); LSM = least square mean; N = number of patients in the Full Analysis Set; n = total number of patients with available data at each timepoint; SE = standard error

Inferential statistics were based on analysis of covariance model with the baseline CST as a covariate and country and treatment as fixed factors

Missing values were not imputed, available case was used for analysis

[b] Based on patients who had re-randomization at Week 32 among the Full Analysis Set

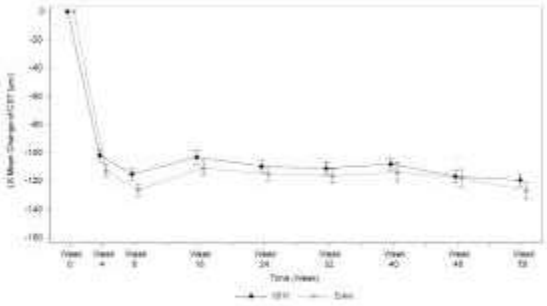


Figure 4: LSmean Change from Baseline Through Week 56 in CST (Full Analysis Set, Study SB15-3001) (*Ad-hoc* Analysis)

CST = central subfield thickness (μm); LSmean = least square mean

Inferential statistics were based on analysis of covariance model with the baseline CST as a covariate and country and treatment as fixed factors

LSmean is adjusted means of each treatment after adjusting covariates from the model based on data of treatments

The symbol and error bar represented LSmean and standard error at each timepoint

Missing values were not imputed, available case was used for analysis

· 베이스라인 CST(< 350 μm, ≥ 350 μm)에 따른 제4주 베이스라인 대비 CST의 변화에 대한 부분집합군 분석

베이스라인 CST(< 350μm, ≥ 350μm)에 따른 제4주 베이스라인 대비 CST의 변화에 대한 부분집합군 분석이 수행되었다.

베이스라인 CST가 350 μm 미만인 환자군의 경우, FAS에서 제4주 베이스라인 대비 CST 변화에 대한 LSmean이 SB15 및 US Eylea 치료군 간 유사하였다(SB15 치료군 -51.336 μm, US Eylea 치료군 -55.272 μm). 이 부분집합군에서, 제4주 베이스라인 대비 CST 변화의 SB15 및 US Eylea 치료군 간 LSmean 차이는 3.936 μm 이었으며, 95% CI는 [-6.119, 13.991] 이었다.

베이스라인 CST가 350 μm 이상인 환자군에서도, FAS에서 제4주 베이스라인 대비 CST 변화에 대한 LSmean이 SB15 및 US Eylea 치료군 간 유사하였다(SB15 치료군 -152.510 μm, US Eylea 치료군 -168.743 μm). 이 부분집합군에서, 제4주 베이스라인 대비 CST 변화의 SB15 및 US Eylea 치료군 간 LSmean 차이는 16.233 μm 이었으며, 95% CI는 [-3.330, 35.796] 이었다.

즉 제4주차 베이스라인 대비 CST 변화의 두 치료군 간 차이의 90% 및 95% CI 값이 모두 0을 포함하지 않

았으나, 개별 CST 결과에 영향을 미치는 것으로 알려져 있는 베이스라인 CST(< 350 μm, ≥ 350 μm)에 따른 ad-hoc 부분집합군 분석 수행 결과, LSmean 차이는 부분집합군 치료군 간 유사한 것으로 밝혀졌다.

Table 12: Subgroup Analysis of Change from Baseline in CST at Week 4 by Baseline CST (< 350 μm, ≥ 350 μm) (Full Analysis Set, Study SB15-3001) (*Ad-hoc* Analysis)

Subgroup	Timepoint	Treatment	n	LSM (SE)	Difference (A – B)	
					LSM (SE)	95% CI
CST < 350 μm	Week 4	SB15 (A)	117	−51.336 (4.2037)	3.936 (5.1003)	[−6.119, 13.991]
		US Eylea (B)	101	−55.272 (4.2863)		
CST ≥ 350 μm		SB15 (A)	103	−152.510 (7.4959)	16.233 (9.9238)	[−3.330, 35.796]
		US Eylea (B)	119	−168.743 (7.4637)		

CI = confidence interval; CST = central field thickness; LSM = least square mean; n = total number of patients with available data at each timepoint; SE = standard error
Inferential statistics were based on analysis of covariance model with the baseline CST as a covariate and country and treatment as fixed factors.
Missing values were not imputed, available case was used for analysis.

· 제4주, 그리고 제32주까지 및 제56주까지 베이스라인 대비 망막 두께(TRT) 변화

두 치료군 모두에서 제 4주 베이스라인 대비 TRT 변화의 LSmean에 베이스라인 대비 감소세가 관찰되었다(SB15 치료군 -128.227 μm, US Eylea 치료군 -132.866 μm). SB15 및 US Eylea 치료군 간 제4주 베이스라인 대비 TRT 변화의 LSmean 차이는 4.638 μm 이었으며, 90% CI는 [-6.775, 16.052], 95% CI는 [-8.970, 18.247]이었다.

FAS에서, 제32주 베이스라인 대비 TRT 변화의 LSmean 또한 SB15 및 US Eylea 치료군 간 유사하였다(SB15 치료군 -127.919 μm, US Eylea 치료군 -132.418 μm). SB15 및 US Eylea 치료군 간 제32주 베이스라인 대비 TRT 변화의 LSmean 차이는 4.499 μm 이었으며, 90% CI는 [-11.073, 20.071], 95% CI는 [-14.069, 23.067] 이었다.

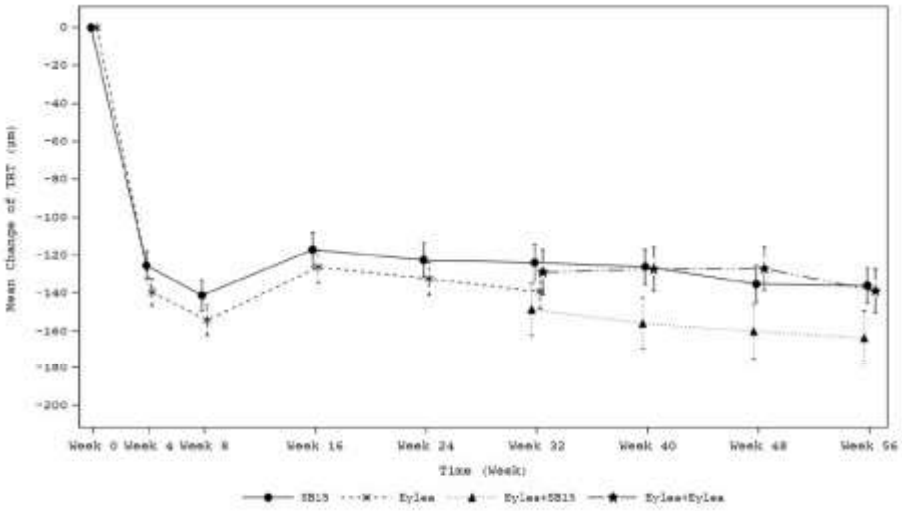
FAS에서, 제56주 베이스라인 대비 TRT 변화의 LSmean 또한 SB15 및 US Eylea 치료군 간 유사하였다(SB15 치료군 -132.376 μm, US Eylea 치료군 -136.251 μm; US Eylea+SB15 치료군 -151.070 μm, US Eylea+US Eylea 치료군 -149.369 μm; SB15 치료군 -137.765 μm, US Eylea overall 치료군 -142.637 μm). 제56주에서 SB15와 US Eylea, US Eylea+SB15와 US Eylea+ US Eylea, 그리고 SB15와 US Eylea overall 치료군 간 LSmean 차이는 각각 3.876 μm (90% CI: [-14.757, 22.508], 95% CI: [-18.348, 26.099]), -1.701 μm (90% CI: [-22.188, 18.787], 95% CI: [-26.149, 22.748]), 그리고 4.872 μm (90% CI: [-9.997, 19.740], 95% CI: [-12.857, 22.601])이었다.

Table 13: Analysis of Change from Baseline in TRT at Week 4, Week 32, and Week 56 (Full Analysis Set, Study SB15-3001)

Timepoint	Treatment	n	LSM (SE)	Difference (A – B)		
				LSM (SE)	90% CI	95% CI
Week 4	SB15 (N = 224) (A)	219	−128.227 (5.4352)	4.638 (6.9236)	[−6.775, 16.052]	[−8.970, 18.247]
	US Eylea (N = 224) (B)	219	−132.866 (5.5044)			
Week 32	SB15 (N = 224) (A)	216	−127.919 (7.3476)	4.499 (9.4462)	[−11.073, 20.071]	[−14.069, 23.067]
	US Eylea (N = 224) (B)	212	−132.418 (7.5420)			
Week 56	SB15[a] (N = 224) (A)	215	−132.376 (7.1928)	3.876 (11.2931)	[−14.757, 22.508]	[−18.348, 26.099]
	US Eylea[a] (N = 113) (B)	98	−136.251 (10.1017)			
	US Eylea+SB15[b] (N = 111) (A)	109	−151.070 (9.6794)	−1.701 (12.3964)	[−22.188, 18.787]	[−26.149, 22.748]
	US Eylea+US Eylea[b] (N = 108) (B)	98	−149.369 (10.0951)			
	SB15[b] (N = 224) (A)	215	−137.765 (6.9826)	4.872 (9.0190)	[−9.997, 19.740]	[−12.857, 22.601]
	US Eylea Overall (N = 224) (B)	207	−142.637 (7.2225)			

CI = confidence interval; LSM = least square mean; MAR = Missing-at-Random; MI = multiple imputation; N = number of patients in the Full Analysis Set; n = total number of patients with available data at each timepoint; SE = standard error; TRT = total retinal thickness
[a] SB15 (SB15/SB15+SB15) and US Eylea (US Eylea/US Eylea+US Eylea) include patients (SB15, US Eylea) who are randomized to SB15 or US Eylea, respectively and discontinued from IP before transition at Week 32.
[b] Based on patients who had re-randomization at Week 32 among the Full Analysis Set, US Eylea+SB15 and US Eylea+US Eylea may not add up to US Eylea Overall.
Inferential statistics were based on analysis of covariance model with the baseline TRT as a covariate and country and treatment as fixed factors.
Missing values were not imputed, available case was used for analysis.

그림. 제56주까지 베이스라인 대비 TRT 평균 변화(전체분석군, Study SB15-3001)



· 제32주 및 제56주에 빛간섭 단층촬영(OCT) 상 망막 내 또는 망막 밑 체액이 존재하는 환자의 비율(중앙 판독 센터의 평가에 기반함)

망막 내 또는 망막 밑 체액이 존재하는 환자의 비율은 전체 임상시험 기간에서 모든 치료군에 걸쳐 유사하였다.

FAS에서, 제32주에 OCT 상 망막 내 또는 망막 밑 체액이 존재하는 환자의 비율은 베이스라인에서의 비율(SB15 치료군 97.8% [219/224], US Eylea 치료군 99.1% [222/224]) 대비 감소하였다(SB15 치료군 58.4% [128/219], US Eylea 치료군 55.8% [120/215]). 제32주에서 두 치료군 간 보정된 치료 효과 차이는 2.6% 이었으며, 95% CI는 [-6.62, 11.84] 이었다.

FAS에서, 제56주에 OCT 상 망막 내 또는 망막 밑 체액이 존재하는 환자의 비율은 베이스라인에서의 비율(SB15 치료군 97.8% [219/224], US Eylea overall 치료군 99.1% [222/224], US Eylea+SB15 치료군 99.1% [110/111], US Eylea+US Eylea 치료군 99.1% [107/108]) 대비 감소하였다(SB15 치료군 47.2% [102/216], US Eylea overall 46.2% [97/210], US Eylea+SB15 치료군 44.0% [48/109], US Eylea+US Eylea 치료군 48.5% [49/101]). 제56주에서 SB15와 US Eylea, US Eylea+SB15와 US Eylea+ US Eylea, 그리고 SB15와 US Eylea overall 치료군 간 보정된 치료 효과 차이는 각각 -1.5% (95% CI [-13.25, 10.19]), -3.8% (95% CI [-17.20, 9.68]), 그리고 0.7% (95% CI [-8.71, 10.03])이었다.

· 제32주 및 제56주에 베이스라인 대비 CNV 면적의 변화(중앙 판독 센터의 평가에 기반함)

FAS에서의 제32주 베이스라인 대비 CNV 면적의 변화에 대한 LSmean은 SB15 치료군에서 -0.99578 mm^2, US Eylea 치료군에서 -0.38268 mm^2 이었다. 제32주 베이스라인 대비 CNV 면적의 변화에 대한 SB15 및 US Eylea 치료군 간 LSmean 차이는 -0.61310 mm^2 이었으며, 90% CI는 [-1.08988, -0.13633], 95% CI는 [-1.18162, -0.04459] 이었다.

FAS에서의 제56주 베이스라인 대비 CNV 면적의 변화에 대한 LSmean은 SB15 치료군에서 -1.25935 mm^2, US Eylea 치료군에서 -1.09380 mm^2; US Eylea+SB15 치료군에서 -0.67639 mm^2, US Eylea+US Eylea 치료군에서 -1.25426 mm^2; SB15 치료군에서 -1.26557 mm^2, US Eylea overall 치료군에서 -0.87937 mm^2 이었다. 제56주에서 SB15와 US Eylea, US Eylea+SB15와 US Eylea+ US Eylea, 그리고 SB15와 US Eylea overall 치료군 간 보정된 치료 효과 차이는 각각 -0.16554 mm^2 (90% CI: [-0.89539, 0.56430], 95% CI: [-1.03605, 0.70496]), 0.57787 mm^2 (90% CI: [-0.29243, 1.44817], 95% CI: [-0.46072, 1.61646]), 그리고 -0.38619 mm^2 (90% CI: [-0.97570, 0.20332], 95% CI: [-1.08914, 0.31675])이었다.

Table 14: Summary of Proportion of Patients without Intra-or Sub-retinal Fluid by Visit and Treatment Group (Full Analysis Set, Study SB15-3001)

	SB15	US Eylea			Total
		Overall	SB15	US Eylea	
	N = 224	N = 224	N = 113[a]	N = 108[b]	N = 448
Timepoint	n/n' (%)	n/n' (%)	n/n' (%)	n/n' (%)	n/n' (%)
Week 0 (BL)	219/224 (97.8)	222/224 (99.1)	110/111 (99.1)	107/108 (99.1)	441/448 (98.4)
Week 4	144/223 (64.6)	143/223 (64.1)	-	-	287/446 (64.3)
Week 8	113/222 (50.9)	101/223 (45.3)	-	-	214/445 (48.1)
Week 16	140/223 (62.8)	143/220 (65.0)	-	-	283/443 (63.9)
Week 24	129/220 (58.6)	128/219 (58.4)	-	-	257/439 (58.5)
Week 32	126/219 (58.4)	126/215 (55.8)	56/111 (52.3)	62/104 (59.6)	248/434 (57.1)
Week 40	121/219 (55.3)	115/214 (53.7)	55/110 (50.0)	60/104 (57.7)	236/433 (54.5)
Week 48	105/218 (48.2)	107/213 (50.2)	48/109 (45.0)	58/104 (55.8)	212/431 (49.2)
Week 56	102/216 (47.2)	97/210 (46.2)	48/109 (44.0)	49/101 (48.5)	199/426 (46.7)

BL = baseline; N = number of patients in the Full Analysis Set; n = number of patients with at least one of intra- or sub-retinal fluid is "Yes" at each timepoint; n' = number of patients with available assessment results at each timepoint
Percentages were based on n/n'.
[a] Based on patients who had re-randomization at Week 32 among the Full Analysis Set. US Eylea+SB15 and US Eylea+US Eylea may not add up to US Eylea Overall.

Table 15: Analysis of Proportion of Patients with Intra- or Sub-Retinal Fluid on OCT at Week 32 and Week 56 (Full Analysis Set, Study SB15-3001)

			Responder		Adjusted Difference (A – B)	
Timepoint	Treatment	n'	n	%	Estimate (%)	95% CI
Week 32	SB15 (N = 224) (A)	219	128	(58.4)	2.6	[−6.62, 11.84]
	US Eylea (N = 224) (B)	215	120	(55.8)		
Week 56	SB15[a] (N = 224) (A)	216	102	(47.2)	−1.5	[−13.25, 10.19]
	US Eylea[a] (N = 113) (B)	101	49	(48.5)		
	US Eylea+SB15[b] (N = 111) (A)	100	48	(44.0)	−3.8	[−17.20, 9.68]
	US Eylea+US Eylea[b] (N = 108) (B)	101	49	(48.5)		
	SB15[a] (N = 224) (A)	216	102	(47.2)	0.7	[−8.71, 10.03]
	US Eylea Overall (N = 224) (B)	210	97	(46.2)		

CI = confidence interval; N = number of patients in the Full Analysis Set; n' = number of patients with available assessment results at each timepoint; OCT = optical coherence tomography
The adjusted risk difference and its 95% CI were analyzed by a stratified Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test with country as a factor.
[a] SB15 (SB15/SB15+SB15) and US Eylea (US Eylea/US Eylea+US Eylea) include patients (SB15, US Eylea) who are randomized to SB15 or US Eylea, respectively and discontinued from IP before transition at Week 32.
[b] Based on patients who had re-randomization at Week 32 among the Full Analysis Set. US Eylea+SB15 and US Eylea+US Eylea may not add up to US Eylea Overall.

· 제32주 및 제56주에 베이스라인 대비 CNV 면적의 변화(중앙 판독 센터의 평가에 기반함)

FAS에서의 제32주 베이스라인 대비 CNV 면적의 변화에 대한 LSmean은 SB15 치료군에서 -0.99578 mm^2, US Eylea 치료군에서 -0.38268 mm^2 이었다. 제32주 베이스라인 대비 CNV 면적의 변화에 대한 SB15 및 US Eylea 치료군 간 LSmean 차이는 -0.61310 mm^2 이었으며, 90% CI는 [-1.08988, -0.13633], 95% CI는 [-1.18162, -0.04459] 이었다.

FAS에서의 제56주 베이스라인 대비 CNV 면적의 변화에 대한 LSmean은 SB15 치료군에서 -1.25935 mm^2, US Eylea 치료군에서 -1.09380 mm^2; US Eylea+SB15 치료군에서 -0.67639 mm^2, US Eylea+US Eylea 치료군에서 -1.25426 mm^2; SB15 치료군에서 -1.26557 mm^2, US Eylea overall 치료군에서 -0.87937 mm^2 이었다. 제56주에서 SB15와 US Eylea, US Eylea+SB15와 US Eylea+ US Eylea, 그리고 SB15와 US Eylea overall 치료군 간 보정된 치료 효과 차이는 각각 -0.16554 mm^2 (90% CI: [-0.89539, 0.56430], 95% CI: [-1.03605, 0.70496]), 0.57787 mm^2 (90% CI: [-0.29243, 1.44817], 95% CI: [-0.46072, 1.61646]), 그리고 -0.38619 mm^2 (90% CI: [-0.97570, 0.20332], 95% CI: [-1.08914, 0.31675])이었다.

Table 16: Analysis of Change from Baseline in Area of CNV at Week 32 and Week 56 (Full Analysis Set, Study SB15-3001)

				Difference (A – B)		
Timepoint	Treatment	n	LSM (SE)	LSM (SE)	90% CI	95% CI
Week 32	SB15 (N = 224) (A)	208	−0.99578 (0.22540)	−0.61310 (0.28919)	[−1.08988, −0.13633]	[−1.18162, −0.04459]
	US Eylea (N = 224) (B)	208	−0.38268 (0.22931)			
Week 56	SB15[a] (N = 224) (A)	208	−1.25935 (0.28078)	−0.16554 (0.44231)	[−0.89539, 0.56430]	[−1.03605, 0.70496]
	US Eylea[a] (N = 113) (B)	98	−1.09380 (0.39232)			
	US Eylea+SB15[b] (N = 111) (A)	104	−0.67639 (0.41536)	0.57787 (0.52653)	[−0.29243, 1.44817]	[−0.46072, 1.61646]
	US Eylea+US Eylea[b] (N = 108) (B)	98	−1.25426 (0.42312)			
	SB15[a] (N = 224) (A)	208	−1.26557 (0.27499)	−0.38619 (0.35756)	[−0.97570, 0.20332]	[−1.08914, 0.31675]
	US Eylea Overall (N = 224) (B)	202	−0.87937 (0.28484)			

CI = confidence interval; CNV = choroidal neovascularization; LSM = least square mean; MAR = Missing-at-Random; MI = multiple imputation; N = number of patients in the Full Analysis Set; n = total number of patients with available data at each timepoint; SE = standard error
[a] SB15 (SB15/SB15+SB15) and US Eylea (US Eylea/US Eylea+US Eylea) include patients (SB15, US Eylea) who are randomized to SB15 or US Eylea respectively and discontinued from IP before transition at Week 32.
[b] Based on patients who had re-randomization at Week 32 among the Full Analysis Set. US Eylea+SB15 and US Eylea+US Eylea may not add up to US Eylea Overall .
Inferential statistics were based on analysis of covariance model with the baseline CNV Area as a covariate and country and treatment as fixed factors.
Missing values were not imputed, available case was used for analysis.

· 제32주와 제56주에 활동성 CNV 누출(Leakage)이 존재하는 환자의 비율(중앙 판독 센터의 평가에 기반함)

베이스라인에서, FAS에서의 모든 환자가 활동성 CNV 누출을 보였다. 활동성 CNV 누출이 존재하는 환자의 비율은 제56주까지 시간이 경과함에 따라 감소하였다. 제32주에 활동성 CNV 누출이 존재하는 환자의 비율은 SB15 및 US Eylea 치료군 간 유사하였다(SB15 치료군 88.2% [187/212], US Eylea 치료군 91.4% [192/210]). 제32주 SB15 및 US Eylea 치료군 간 보정된 위험 차(adjusted risk difference)는 -3.5%이었으며,

95% CI는 [-9.00, 2.07] 이었다.

FAS에서의 제56주에 활동성 CNV 누출이 존재하는 환자의 비율은 모든 치료군에 걸쳐 유사하였다(SB15 치료군에서 77.8% [165/212], US Eylea 치료군에서 79.6% [78/98]; US Eylea+SB15 치료군에서 84.0% [89/106], US Eylea+US Eylea 치료군에서 79.6% [78/98]; SB15 치료군에서 77.8% [165/212], US Eylea overall 치료군에서 81.9% [167/204]). 제56주에서 SB15와 US Eylea, US Eylea+SB15와 US Eylea+ US Eylea, 그리고 SB15와 US Eylea overall 치료군 간 보정된 치료 효과 차이는 각각 -2.1% (95% CI: [-11.51, 7.27]), 4.6% (95% CI: [-5.67, 14.81]), 그리고 -4.2% (95% CI: [-11.60, 3.30])이었다.

Table 17: Analysis of Proportion of Patients with Intra- or Sub-Retinal Fluid on OCT at Week 32 and Week 56 (Full Analysis Set, Study SB15-3001)

Timepoint	Treatment	n'	Responder		Adjusted Difference (A – B)	
			n	%	Estimate (%)	95% CI
Week 32	SB15 (N = 224) (A)	212	187	(88.2)	-3.5	[-9.00, 2.07]
	US Eylea (N = 224) (B)	210	192	(91.4)		
Week 56	SB15[a] (N = 224) (A)	212	165	(77.8)	-2.1	[-11.51, 7.27]
	US Eylea[a] (N = 113) (B)	98	78	(79.6)		
	US Eylea+SB15[b] (N = 111) (A)	106	89	(84.0)	4.6	[-5.67, 14.81]
	US Eylea+US Eylea[b] (N = 108) (B)	98	78	(79.6)		
	SB15[a] (N = 224) (A)	212	165	(77.8)	-4.2	[-11.60, 3.30]
	US Eylea Overall (N = 224) (B)	204	167	(81.9)		

CI = confidence interval; CNV = choroidal neovascularization; N = total number of patients in the Full Analysis Set; n' = number of patients with available assessment results at each timepoint; n = number of patients with active CNV leakage
Percentages were based on n'.
[a] SB15 (SB15/SB15+SB15) and US Eylea (US Eylea/US Eylea+US Eylea) include patients (SB15, US Eylea) who are randomized to SB15 or US Eylea, respectively and discontinued from IP before transition at Week 32.
[b] Based on patients who had re-randomization at Week 32 among the Full Analysis Set, US Eylea+SB15 and US Eylea+US Eylea may not add up to US Eylea Overall.
The adjusted risk difference and its 95% CI were analyzed by a stratified Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test with country as a factor.

- 탐색적 유효성 평가변수

· 제32주 및 제56주에 OCT 상 RPE-밑 체액이 존재하는 환자의 비율

FAS에서, OCT 상 RPE-밑 체액이 존재하는 환자의 비율은 제56주까지 시간이 경과함에 따라 감소하였다. 제32주에 OCT 상 RPE-밑 체액이 존재하는 환자의 비율(SB15 치료군 31.1% [68/219], US Eylea 치료군 29.8% [64/215])은 베이스라인에서의 비율(SB15 치료군 47.3% [106/224], US Eylea 치료군 47.3% [106/224]) 대비 감소하였다.

제56주에 OCT 상 RPE-밑 체액이 존재하는 환자의 비율(SB15 치료군 24.1% [52/216], US Eylea overall 치료군 26.2% [55/210], US Eylea+SB15 치료군 27.5% [30/109], US Eylea+US Eylea 치료군 24.8% [25/101])은 베이스라인에서의 비율(SB15 치료군 47.3% [106/224], US Eylea overall 치료군 47.3% [106/224], US Eylea+SB15 치료군 44.1% [49/111], US Eylea+US Eylea 치료군 50.0% [54/108]) 대비 모든 치료군에서 유사하게 감소하였다.

· 제32주 및 제56주에 베이스라인 대비 NEI VFQ-25 세부항목 점수 및 총 점수의 변화

FAS에서, NEI VFQ-25 총 점수의 향상이 제32주에 두 치료군 모두에서 관찰되었다. 제 32주에 베이스라인 대비 NEI VFQ-25 총 점수의 평균 변화는 두 치료군 간 유사하였다(SB15 치료군 2.94, US Eylea 치료군 2.72).

FAS에서, NEI VFQ-25 총 점수의 향상이 제56주에서도 모든 치료군에 걸쳐 관찰되었다. 제 56주에 베이스라인 대비 NEI VFQ-25 총 점수의 평균 변화는 모든 치료군에 걸쳐 유사하였다(SB15 치료군 4.14, US Eylea overall 치료군 4.50, US Eylea+SB15 치료군 4.90, US Eylea+US Eylea 치료군 4.11).

- 안전성 결과

· 노출

안전성 분석군 1(Safety Set 1, 이하, 'SAF1')은 임상시험 기간 동안 임상시험용 의약품(investigational

product, 이하, 'IP')를 한 번이라도 투여 받은 환자로 구성되었다. 안전성 분석군 2(Safety Set 2, 이하, 'SAF2')은 32주에서의 재-무작위배정(re-randomization) 이후, IP를 한 번이라도 투여 받은 SAF1의 환자로 구성되었다. 따라서, 총 449명의 환자가 무작위 배정되어, 448 (99.8%)명의 환자가 SAF1에, 434 (96.7%)명의 환자가 SAF2에 포함되었다.

무작위 배정된 449명의 환자 중, 448 (99.8%)명의 환자가 최소한 한 번의 SB15 또는 US 아일리아를 투여 받았다. 제32주 및 56주까지의 IP 평균 투여 횟수 및 IP 노출(exposure) 기간은 치료군 간 유사하였다. 32주까지의 평균 노출 기간은 221.7일이었으며(SB15 치료군 221.7일, US Eylea 치료군 221.8일), 56주까지의 평균 노출 기간은 385.5일이었다(SB15 치료군 382.2일, US Eylea overall 치료군 390.9일, SB15 전환군[이하, 'US Eylea+SB15 치료군'] 391.8일, 그리고 US Eylea 지속군[이하, 'US Eylea+US Eylea 치료군'] 383.8일).

Table 12.1 Summary of Exposure to Investigational Product (Safety Set 1)

Exposure	SB15	Eylea			Total
		Overall	SB15	Eylea	
	N=224	N=224	N=111[a]	N=104[a]	N=448
Number of IP administration up to Week 32					
n	224	224	-	-	448
Mean	5.0	4.9	-	-	5.0
SD	0.31	0.34	-	-	0.32
Median	5.0	5.0	-	-	5.0
Min, Max	1, 5	2, 5	-	-	1, 5
Number of IP administration up to Week 56					
n	224	224	111	104	448
Mean	7.9	7.8	8.0	8.0	7.8
SD	0.68	0.88	0.21	0.17	0.79
Median	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0
Min, Max	1, 8	2, 8	6, 8	7, 8	1, 8
Duration of exposure to IP (Days) up to Week 32					
n	224	224	-	-	448
Mean	221.7	221.8	-	-	221.7
SD	15.93	16.75	-	-	16.33
Median	224.0	224.0	-	-	224.0
Min, Max	28, 254	112, 259	-	-	28, 259

Exposure	SB15	Eylea			Total
		Overall	SB15	Eylea	
	N=224	N=224	N=111[a]	N=104[a]	N=448
Duration of exposure to IP (Days) up to Week 56					
n	224	224	111	104	448
Mean	385.5	382.2	380.8	391.8	383.8
SD	37.11	47.17	32.31	6.94	42.43
Median	392.0	392.0	392.0	392.0	392.0
Min, Max	28, 424	112, 417	284, 413	343, 417	28, 424
Duration of exposure to IP up to Week 56, n (%)					
≥ 1 Day	224 (100.0)	224 (100.0)	111 (100.0)	104 (100.0)	448 (100.0)
≥ 29 Days	223 (99.6)	224 (100.0)	111 (100.0)	104 (100.0)	447 (99.8)
≥ 57 Days	223 (99.6)	224 (100.0)	111 (100.0)	104 (100.0)	447 (99.8)
≥ 113 Days	223 (99.6)	223 (99.6)	111 (100.0)	104 (100.0)	446 (99.6)
≥ 169 Days	222 (99.1)	219 (97.8)	111 (100.0)	104 (100.0)	441 (98.4)
≥ 225 Days	220 (98.2)	215 (96.0)	111 (100.0)	104 (100.0)	435 (97.1)
≥ 281 Days	219 (97.8)	215 (96.0)	111 (100.0)	104 (100.0)	434 (96.9)
≥ 337 Days	217 (96.9)	213 (95.1)	109 (98.2)	104 (100.0)	430 (96.0)

IP = investigational product; N = number of subjects in the Safety Set 1; n = number of subjects.
[a] Based on subjects in Safety Set 2. Eylea+SB15 and Eylea+Eylea may not add up to Eylea Overall.
Percentages were based on the number of subjects in the Safety Set 1.
Exposure duration (days) up to Week 32/Week 56 were calculated as follows:
If IP is completed or discontinued on or after Week 8, exposure duration up to Week 32 = Last IVT injection date before Week 32 – first IVT injection date + 56 days; exposure duration up to Week 56 = Last IVT injection date – first IVT injection date + 56 days.
If IP is discontinued before Week 8, exposure duration up to Week 32/Week 56 = Last IVT injection date + 28 days – first IVT injection date.

- 이상반응

· 전체 임상시험 기간에서의 IP 첫 투여 후 시험 종료까지 발생한 이상반응(TEAEs)(SAF1)

총 283 (63.2%)명의 환자(SB15 치료군 145 [64.7%]명, US Eylea overall 치료군 138 [61.6%]명, US Eylea+SB15 치료군 68 [61.3%]명, 그리고 US Eylea+US Eylea 치료군 64 [61.5%]명)가 전체 임상시험 기간동안 1건 이상의 이상반응(adverse event, AE)을 경험하였으며, 그 중 280 (62.5%)명의 환자에서 총 650건의 IP 첫 투여 후 시험 종료까지 발생한 이상반응(treatment-emergent adverse events, 이하 'TEAEs')가 발생하였다. 전반적으로, 전체 임상시험 기간에서 안구/비-안구 TEAEs 발생률, IP 중단으로 이어지는 안구/비-안구 TEAEs, 사망, 그리고 안구내 염증(intraocular inflammation) 및 다른 특별관심 대상 이상반응(adverse events of special interest, 이하 'AESI')과 같은 관련 파라미터는 모든 치료군에 걸쳐 유사하였다.

· 전체 임상시험 기간에서의 TEAE 발생률(SAF1)

총 280 (62.5%)명의 환자(SB15 치료군 144 [64.3%]명, US Eylea overall 치료군 136 [60.7%]명, US Eylea+SB15 치료군 66 [59.5%]명, 그리고 US Eylea+US Eylea 치료군 64 [61.5]명)가 전체 임상시험 기간동안 1건 이상의 TEAEs를 경험하였으며, 총 650건의 TEAE를 경험하였다.

대부분의 TEAEs는 mild에서 moderate 정도의 중증도를 보였으며, mild, moderate, 그리고 severe TEAEs 각각의 발생률(incidence)은 모든 치료군에 걸쳐 유사하였다. 대부분의 TEAEs의 발생은 IP와 연관이 없었으며(총 650건의 TEAEs 중 642건의 TEAEs가 IP와 연관이 없었음), 마찬가지로 IVT 주사 절차와도 연관되지 않았다(총 650건의 TEAEs 중 634건의 TEAEs가 IVT 주사 절차와 연관이 없었음).

PT 수준으로 볼 때, 가장 흔한 TEAEs는 '신생혈관성 연령관련 황반변성(Neovascular age-related macular degeneration)'(총 32 [7.1%]명, SB15 치료군 18 [8.0%]명, US Eylea overall 치료군 14 [6.3%]명, US Eylea+SB15 치료군 10 [9.0%]명, 그리고 US Eylea+US Eylea 치료군 4 [3.8%]명)이었으며, 그 다음으로는 '시

력 감소(Visual acuity reduced)'(총26 [5.8%]명, SB15 치료군 15 [6.7%]명, US Eylea overall 치료군 11 [4.9%]명, US Eylea+SB15 치료군 6 [5.4%]명, 그리고 US Eylea+US Eylea 치료군 4 [3.8%]명)이었다.

전반적으로, 대부분의 TEAEs의 발생률은 모든 치료군에 걸쳐 유사하였다.

· 전체 임상시험 기간동안 시험눈에 발생한 안구 TEAE (SAF1)

총 94 (21.0%)명의 환자(SB15 치료군 55 [24.6%]명, US Eylea overall 치료군 39 [17.4%]명, US Eylea+SB15 치료군 23 [20.7%]명, 그리고 US Eylea+US Eylea 치료군 15 [14.4%]명)가 전체 임상시험 기간동안 1건 이상의 안구 TEAEs를 보였으며, 총 120건의 안구 TEAE를 경험하였다(시험눈). PT 수준으로 볼 때, 시험눈에서 발생한 가장 흔한 안구 TEAEs는 '시력 감소(Visual acuity reduced)'(총18 [4.0%]명, SB15 치료군 12 [5.4%]명, US Eylea overall 치료군 6 [2.7%]명, US Eylea+SB15 치료군 2 [1.8%]명, 그리고 US Eylea+US Eylea 치료군 3 [2.9%]명)이었다..

전반적으로, 시험눈에 발생한 안구 TEAE 발생률은 치료군 간 유사하였으며, '시력 감소(Visual acuity reduced)'와 '결막 출혈(Conjunctival haemorrhage)'을 제외하고 모두 < 2% (3명 이하)의 발생률의 차이를 보였다. 모든 '시력 감소(Visual acuity reduced)' TEAEs는 중대한 이상반응이 아니었으며, mild에서 moderate 정도의 중증도를 보였고, 모두 IP와 연관되지 않았다. 대부분의 '결막 출혈(Conjunctival haemorrhage)' TEAEs는 IVT 주사 절차와 연관되었으며, mild의 중증도를 보였고, 어떠한 치료도 요하지 않았다.

· 전체 임상시험 기간동안 대조눈에 발생한 안구 TEAE (SAF1)

총 73 (16.3%)명의 환자(SB15 치료군 38 [17.0%]명, US Eylea overall 치료군 35 [15.6%]명, US Eylea+SB15 치료군 20 [18.0%]명, 그리고 US Eylea+US Eylea 치료군 15 [14.4%]명)가 전체 임상시험 기간동안 1건 이상의 안구 TEAEs를 경험하였으며, 총 87건의 안구 TEAE를 경험하였다(대조눈). PT 수준으로 볼 때, 대조눈에서 발생한 가장 흔한 TEAEs는 '신생혈관성 연령관련 황반변성(Neovascular age-related macular degeneration)' (총27 (6.0%)명, SB15 치료군 16 [7.1%]명, US Eylea overall 치료군 11 [4.9%]명, US Eylea+SB15 치료군 7 [6.3%]명, 그리고 US Eylea+US Eylea 치료군 4 [3.8%]명)이었다.

전반적으로, 대조눈에 발생한 안구 TEAE 발생률은 SOC 및 PT 모두에서 모든 치료군에 걸쳐 유사하였다.

· 전체 임상시험 기간 동안 발생한 비-안구 TEAE (SAF1)

총 206 (46.0%)명의 환자(SB15 치료군 104 [46.4%]명, US Eylea overall 치료군 102 [45.5%]명, US Eylea+SB15 치료군 47 [42.3%]명, 그리고 US Eylea+US Eylea 치료군 49 [47.1%]명)가 전체 임상시험 기간동안 1건 이상의 비-안구 TEAEs를 경험하였으며, 총 87건의 비-안구 TEAE를 경험하였다. PT 수준으로 볼 때, 가장 흔히 발생한 비-안구 TEAEs는 '고혈압(Hypertension)'(총13 [2.9%]명, SB15 치료군 7 [3.1%]명, US Eylea overall 치료군 6 [2.7%]명, US Eylea+SB15 치료군 3 [2.7%]명, 그리고 US Eylea+US Eylea 치료군 3 [2.9%]명)이었다.

전반적으로, 비-안구 TEAE 발생률은 SOC 및 PT 모두에서 모든 치료군에 걸쳐 유사하였다.

· 전체 임상시험 기간에서의 TEAE의 인과관계

전체 임상시험 기간에서, 시험눈에서 발생한 안구 TEAE 대부분은 IP(120건의 TEAEs 중 113건의 TEAEs가 IP와 연관이 없었음) 혹은 IVT 주사 절차(120건의 TEAEs 중 105건의 TEAEs가 IVT 주사 절차와 연관이 없었음)와도 연관되지 않았다. 시험눈에서 발생한 IP와 연관이 있는 안구 TEAEs는 7 (1.6%)명의 환자에서 7건이었으며(SB15 치료군 5 [2.2%]명, US Eylea overall 치료군 2 [0.9%]명, 그리고 US Eylea+SB15 치료군 2 [1.8%]명), 시험눈에서 발생한 IVT 주사 절차와 연관이 있는 안구 TEAEs는 15 (3.3%)명의 환자에서 15건이었다(SB15 치료군 11 [4.9%]명, US Eylea overall 치료군 4 [1.8%]명, US Eylea+SB15 치료군 2 [1.8%]명, US Eylea+US Eylea 치료군 2[1.9%]명). 전체 임상시험 기간 동안 '결막 출혈(Conjunctival haemorrhage)'을 제외하고, 시험눈에서 발생한 IP 혹은 IVT 주사 절차와 연관이 있는 모든 안구 TEAEs의 치료군 간 차이가 1% 이하(1명 이하)이었으므로, 이는 모든 치료군에 걸쳐 유사하다고 사료된다.

전체 임상시험 기간에서, 대조눈에서 발생한 모든 안구 TEAE는 IP 혹은 IVT 주사 절차와 연관이 없었다.

전체 임상시험 기간에서, 비-안구 TEAE 대부분은 IP 및 IVT 주사 절차(각각 443건의 TEAEs 중 442건의 TEAEs가 IP 및 IVT 주사 절차와 연관이 없었음)와 연관되지 않았다. 1 (0.2%)명의 환자(US Eylea overall 치료군 1 [0.4%]명)에서 발생한 1건의 '허혈성 뇌졸중(Ischaemic stroke)'이 IP와 연관이 있었으며, 1 (0.2%)명의 환자(SB15 치료군 1 [0.4%]명)에서 발생한 1건의 '두통(Headache)'이 IVT 주사 절차와 연관이 있었다.

· 전체 임상시험 기간에서의 TEAE의 중증도

전체 임상시험 기간 동안, 대부분의 TEAEs는 mild 혹은 moderate 이었다. 전체 임상시험 기간에서, 총 650건의 TEAEs 중, 162명 환자에서 456건이 mild로 보고되었으며(SB15 치료군 84 [37.5%]명, US Eylea overall 치료군 78 [34.8%]명, US Eylea+SB15 치료군 44 [39.6%]명, US Eylea+US Eylea 치료군 32 [30.8%]명), 총 89명의 환자들 중 155건이 moderate로 보고되었다(SB15 치료군 47 [21.0%]명, US Eylea overall 치료군 42 [18.8%]명, US Eylea+SB15 치료군 17 [15.3%]명, US Eylea+US Eylea 치료군 25 [24.0%]명).

전체 임상시험 기간 동안, 63 (14.1%)명의 환자의 시험눈에 mild 중증도의 안구 TEAE가 발생하였으며(SB15 치료군 38 [17.0%]명, US Eylea overall 치료군 25 [11.2%]명, US Eylea+SB15 치료군 18 [16.2%]명, US Eylea+US Eylea 치료군 6 [5.8%]명), 총 28 (6.3%)명의 환자의 시험눈에 moderate 중증도의 안구 TEAE가 발생하였다(SB15 치료군 15 [6.7%]명, US Eylea overall 치료군 13 [5.8%]명, US Eylea+SB15 치료군 5 [4.5%]명, US Eylea+US Eylea 치료군 8 [7.7%]명). 전체 임상시험 기간 동안, severe 중증도의 안구 TEAE는 3 (0.7%)명의 환자의 시험눈에 발생하였으며(SB15 치료군 2 [0.9%]명, US Eylea overall 치료군 1 [0.4%]명, US Eylea+US Eylea 치료군 1 [1.0%]명), 2명의 환자에서 '망막 출혈(Retinal haemorrhage)'이 발생하였으며(SB15 치료군 1 [0.4%]명, US Eylea overall 치료군 1 [0.4%]명, US Eylea+US Eylea 치료군 1 [1.0%]명), 1명의 환자에서 '유리체 출혈(Vitreous haemorrhage)'이 발생하였다(SB15 치료군 1 [0.4%]명).

전체 임상시험 기간 동안, 46 (10.3%)명의 환자의 대조눈에 mild 중증도의 안구 TEAE가 발생하였으며(SB15 치료군 25 [11.2%]명, US Eylea overall 치료군 21 [9.4%]명, US Eylea+SB15 치료군 11 [9.9%]명, US Eylea+US Eylea 치료군 10 [9.6%]명), 총 26 (5.8%)명의 환자의 대조눈에 moderate 중증도의 안구 TEAE가 발생하였다(SB15 치료군 13 [5.8%]명, US Eylea overall 치료군 13 [5.8%]명, US Eylea+SB15 치료군 8 [7.2%]명, US Eylea+US Eylea 치료군 5 [4.8%]명). 전체 임상시험 기간 동안, 1 (0.2%)명의 환자에 1건의 severe 중증도의 안구 TEAE '시력 감소(Visual acuity reduced')가 대조눈에 발생하였다(US Eylea overall 치료군 1 [0.4%]명, US Eylea+SB15 치료군 1 [0.9%]명).

전체 임상시험 기간 동안, 127 (28.3%)명의 환자에서 mild 중증도의 비-안구 TEAE가 발생하였으며(SB15 치료군 67 [29.96%]명, US Eylea overall 치료군 60 [26.8%]명, US Eylea+SB15 치료군 32 [28.8%]명, US Eylea+US Eylea 치료군 26 [25.0%]명), 총 54 (12.1%)명의 환자에 moderate 중증도의 비-안구 TEAE가 발생하였으며(SB15 치료군 26 [11.6%]명, US Eylea overall 치료군 28 [12.5%]명, US Eylea+SB15 치료군 11 [9.9%]명, US Eylea+US Eylea 치료군 17 [16.3%]명), 총 25 (5.6%)명의 환자에 severe 중증도의 비-안구 TEAE가 발생하였다(SB15 치료군 11 [4.9%]명, US Eylea overall 치료군 14 [6.3%]명, US Eylea+SB15 치료군 4 [3.6%]명, US Eylea+US Eylea 치료군 6 [5.8%]명).

· 전체 임상시험 기간 동안 제56주까지의 전체 항-약물 항체(Overall ADA)에 의한 TEAEs (SAF1)

전체 임상시험 기간 동안 제56주까지 전체 항-약물 항체(overall anti-drug antibody, 이하 'overall ADA') 양성(positive)인 환자는 총 3 (0.7%)명이었다(SB15 치료군 2 [1.0%]명, US Eylea overall 치료군 1 [0.5%]명, US Eylea+SB15 치료군 1 [1.0%]명, US Eylea+US Eylea 치료군 1 [0.5%]명).

제56주까지, overall ADA 음성(negative)인 환자는 총 412 (98.3%)명이었다(SB15 치료군 205 [97.6%]명, US Eylea overall 치료군 207 [99.0%]명, US Eylea+SB15 치료군 101 [99.0%]명, US Eylea+US Eylea 치료군 100 [99.0%]명).

· 제56주까지의 Overall ADA 결과에 따른 시험눈에서의 안구 TEAEs

전체 임상시험 기간 동안, 제56주까지 overall ADA 양성으로 판정된 환자들 중 시험눈에 안구 TEAE가 보고된 환자는 없었다. 전체 임상시험 기간 동안, 제56주까지 overall ADA 음성으로 판정된 환자들 중, 85 (20.6%)명의 환자에서 시험눈에 110건의 안구 TEAE가 보고되었다(SB15 치료군 51 [24.9%]명, US Eylea overall 치료군 34 [16.4%]명, US Eylea+SB15 치료군 18 [17.8%]명, US Eylea+US Eylea 치료군 15 [15.0%]명).

· 제56주까지의 Overall ADA 결과에 따른 대조눈에서의 안구 TEAEs

전체 임상시험 기간 동안, 제56주까지 overall ADA 양성으로 판정된 환자들 중 대조눈에 안구 TEAE가 보고된 환자는 없었다. 전체 임상시험 기간 동안, 제56주까지 overall ADA 음성으로 판정된 환자들 중, 66 (16.0%)명의 환자에서 대조눈에 78건의 안구 TEAE가 보고되었다(SB15 치료군 35 [17.1%]명, US Eylea overall 치료군 31 [15.0%]명, US Eylea+SB15 치료군 17 [16.8%]명, US Eylea+US Eylea 치료군 11 [11.0%]명)).

· 제56주까지의 Overall ADA 결과에 따른 비-안구 TEAEs

전체 임상시험 기간 동안, 제56주까지 overall ADA 양성으로 판정된 환자들 3명 중 1명의 환자에서 1건의 비-안구 TEAE '족관절 골절(Ankle fracture)'가 보고되었다(SB15 치료군에서 1 [50.0%]명). 전체 임상시험 기간 동안, 제56주까지 overall ADA 음성으로 판정된 환자들 중, 191 (46.4%)명의 환자에서 420건의 비-안구 TEAE가 보고되었다(SB15 치료군 94 [45.9%]명, US Eylea overall 치료군 97 [46.9%]명, US Eylea+SB15 치료군 43 [42.6%]명, US Eylea+US Eylea 치료군 49 [49.0%]명).

· 사망

주요 및 전환 임상시험 기간 동안, 총 3 (0.7%)명의 환자가 사망하였다. 주요 임상시험 기간 동안에는 US Eylea 치료군에서 1 (0.4%)명의 환자가 '순환 허탈(Circulatory collapse)'을 주 원인으로 사망하였다. 전환 임상시험 기간 동안에는 SB15+SB15 치료군에서 1 (0.5%)명의 환자가 알 수 없는 원인(unknown cause)으로, US Eylea+US Eylea 치료군에서 1 (1.0%)명의 환자가 '뇌혈관 사고(Cerebrovascular accident)'을 주 원인으로 사망하였다. 이 모든 사건들은 IP와 연관이 없다고 보고되었다.

· 중대한 이상반응

전체 임상시험 기간 동안 시험눈에서 보고된 안구 중대 이상반응 모든 치료군에 걸쳐 유사하였다. 전체 임상시험 기간 동안 시험눈에서 총6건의 안구 중대 이상반응이 6 (1.3%)명의 환자에서 보고되었다(SB15 치료군 4 [1.8%]명, US Eylea overall 치료군 2 [0.9%]명, US Eylea+US Eylea 치료군 2 [1.9%]명).

중증도와 관련하여, 전체 임상시험 기간 동안 2 (0.4%)명의 환자의 시험눈에 mild 중증도의 안구 중대 이상반응이 발생하였으며(SB15 치료군 1 [0.4%]명, US Eylea overall 치료군 1 [0.4%]명, US Eylea+US Eylea 치료군 1 [0.4%]명), SB15 치료군에서 1 (0.2%)명의 환자의 시험눈에 moderate 중증도의 안구 TEAE가 발생하였다. 또한, 전체 임상시험 기간 동안 3 (0.7%)명의 환자의 시험눈에 severe 중증도의 안구 TEAE가 발생하였다(SB15 치료군 2 [0.9%]명, US Eylea overall 치료군 1 [0.4%]명, US Eylea+US Eylea 치료군 1 [1.0%]명).

인과관계와 관련하여, 전체 임상시험 기간 동안 시험눈에서 발생한 모든 안구 중대 이상반응은 IP와 연관이 없었다. SB15 치료군 1 (0.2%)명의 환자의 시험눈에 발생한 안구 중대 이상반응 ('망막 혈관 장애[Retinal vascular disorder]')의 경우, IVT 주사 절차와 연관이 있다고 보고되었다.

Table 20: Ocular Serious TEAEs in the Study Eye by System Organ Class and Preferred Term in the Overall Period (Safety Set 1, Study SB15-3001)

System Organ Class	SB15 N = 224			US Eylea Overall N = 224			US Eylea SB15 N = 111[a]			US Eylea US Eylea N = 104[a]			Total N = 448		
Preferred Term	n	%	E	n	%	E	n	%	E	n	%	E	n	%	E
Any ocular serious TEAE in the study eye	**4**	**1.8**	**4**	**2**	**0.9**	**2**	**0**	**0.0**	**0**	**2**	**1.9**	**2**	**6**	**1.3**	**6**
Eye disorders	**3**	**1.3**	**3**	**1**	**0.4**	**1**	**0**	**0.0**	**0**	**1**	**1.0**	**1**	**4**	**0.9**	**4**
Retinal haemorrhage	1	0.4	1	1	0.4	1	0	0.0	0	1	1.0	1	2	0.4	2
Retinal vascular disorder	1	0.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.2	1
Vitreous haemorrhage	1	0.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.2	1
General disorders and administration site conditions	**1**	**0.4**	**1**	**0**	**0.0**	**0**	**0**	**0.0**	**0**	**0**	**0.0**	**0**	**1**	**0.2**	**1**
Disease progression	1	0.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.2	1
Injury, poisoning and procedural complications	**0**	**0.0**	**0**	**1**	**0.4**	**1**	**0**	**0.0**	**0**	**1**	**1.0**	**1**	**1**	**0.2**	**1**
Device placement issue	0	0.0	0	1	0.4	1	0	0.0	0	1	1.0	1	1	0.2	1

E = frequency of events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of patients in the Safety Set 1; n = number of patients with event TEAE = treatment-emergent adverse event
Adverse events were coded to System Organ Class and Preferred Term using MedDRA coding dictionary version 23.0
[a] Based on patients in Safety Set 2. US Eylea+SB15 and US Eylea+US Eylea may not add up to US Eylea Overall.
Percentages were based on number of patients in the Safety Set 1.
System Organ Classes were presented alphabetically. Preferred Terms were sorted within each System Organ Class in descending order of patient frequency of total treatment group. If the frequency of the Preferred Terms were tied, the Preferred Terms were ordered alphabetically.

· 전체 임상시험 기간 동안 대조눈에서 보고된 안구 중대 이상반응

전체 임상시험 기간 동안 대조눈에서 보고된 안구 중대 이상반응은 모든 치료군에 걸쳐 유사하였다. 전체 임상시험 기간 동안 대조눈에서 총3건의 중대 이상반응이 3 (0.7%)명의 환자에서 보고되었다(SB15 치료군 2 [0.9%]명, US Eylea overall 치료군 1 [0.4%]명, US Eylea+SB15 치료군 1 [0.9%]명). 전체 임상시험 기간 동안 대조눈에 발생한 이 3건의 안구 중대 이상반응들 중, 2건은 moderate, 나머지 1건은 severe 중증도를 보였으며, 이 3건 모두 IP 혹은 IVT 주사 절차와 연관이 없었다.

· 전체 임상시험 기간 동안 보고된 비-안구 중대 이상반응

전체 임상시험 기간 동안 보고된 비-안구 중대 이상반응 모든 치료군에 걸쳐 유사하였다. 전체 임상시험 기간 동안 총51건의 비-안구 중대 이상반응이 41 (9.2%)명의 환자에서 보고되었다(SB15 치료군 16 [7.1%]명, US Eylea overall 치료군 25 [11.2%]명, US Eylea+SB15 치료군 9 [8.1%]명, US Eylea+US Eylea 치료군 11 [10.6%]명)

전체 임상시험 기간 동안 총 2 (0.4%)명의 환자에서 mild 비-안구 중대 이상반응이 보고되었으며(SB15 치료군 1 [0.4%]명, US Eylea overall 치료군 1 [0.4%]명, US Eylea+US Eylea 치료군 1 [0.1%]명), 16 (3.6%)명의 환자에서 moderate 비-안구 중대 이상반응이 보고되었다(SB15 치료군 6 [2.7%]명, US Eylea overall 치료군 10 [4.5%]명, US Eylea+SB15 치료군 5 [4.5%]명, US Eylea+US Eylea 치료군 5 [4.8%]명). 또한, 23 (5.1%)명의 환자에서 severe 비-안구 중대 이상반응이 보고되었다(SB15 치료군 9 [4.0%]명, US Eylea overall 치료군 14 [6.3%]명, US Eylea+SB15 치료군 4 [3.6%]명, US Eylea+US Eylea 치료군 6 [5.8%]명).

인과관계와 관련하여, 전체 임상시험 기간 동안 대부분의 비-안구 중대 이상반응은 IP 및 IVT 주사 절차와 연관이 없었다. 전체 임상시험 기간 동안 US Eylea 치료군 1 (0.2%)명의 환자에 발생한 비-안구 중대 이상반응 ('허혈성 뇌졸중[Ischaemic stroke]')의 경우, IP와 연관이 있다고 보고되었다.

· 전체 임상시험 기간 동안 IP 투여 중단으로 이어진 TEAEs

전체 임상시험 기간 동안, 총 4 (0.9%)명의 환자들에서 IP 투여 중단으로 이어진 TEAEs가 보고되었으며 (SB15 치료군 3 [1.3%]명, US Eylea overall 치료군 1 [0.4%]명), PT 수준에서의 모든 이상반응은 각각 1 (0.2%)명의 환자에서 보고되었다.

Table 26: TEAEs Leading to IP Discontinuation by System Organ Class and Preferred Term in the Overall Period (Safety Set 1, Study SB15-3001)

System Organ Class / Preferred Term	SB15 N = 219			US Eylea Overall N = 215			US Eylea SB15 N = 111[a]			US Eylea US Eylea N = 104[a]			Total N = 434		
	n	%	E	n	%	E	n	%	E	n	%	E	n	%	E
Any TEAE leading to IP discontinuation	3	1.3	6	1	0.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0	4	0.9	7
Eye disorders	3	1.3	5	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	3	0.7	5
Diplopia	1	0.4	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.2	2
Macular hole	1	0.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.2	1
Retinal tear	1	0.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.2	1
Vitreous haemorrhage	1	0.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.2	1
General disorders and administration site conditions	1	0.5	1	1	0.5	1	1	0.9	1	0	0.0	0	2	0.5	2
Gait disturbance	1	0.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.2	1
Neoplasms benign, malignant, and unspecified (incl cysts and polyps)	0	0.0	0	1	0.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.2	1
Chronic myelomonocytic leukaemia	0	0.0	0	1	0.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.2	1

E = frequency of events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of patients in the Safety Set 1; n = number of patients with event; TEAE = treatment-emergent adverse event
Adverse events were coded to System Organ Class and Preferred Term using MedDRA coding dictionary version 23.0
[a] Based on patients in Safety Set 2. US Eylea+SB15 and US Eylea+US Eylea may not add up to US Eylea Overall.
Percentages were based on number of patients in the Safety Set 1.

· 특별관심 대상 이상반응(Adverse Events of Special Interest, AESI)

특별관심 대상 이상반응(adverse events of special interest, 이하 'AESI')은 임상시험 프로토콜에 사전 정의된 9가지 서로 다른 Category로 분류되었다.

· 시험눈의 안구 AESI Category:

› Category 1: 주사-전 IOP ≥ 25 mmHg가 새로 발현된 경우

› Category 2: 주사-후 IOP ≥ 35 mmHg

› Category 3: 안구내염과 같은 안구내 감염(의심되는 감염) 사례

› Category 4: 홍채염, 유리염 및 홍채낭염과 같은 비감염성 안구내 염증 사례

› Category 5: 외인 외상성 백내장

› Category 6: 망막 색소 상피 열공

› Category 7: 중심와의 중심을 침범한 1 DA 이상 크기의 망막밑 출혈 또는 출혈의 크기가 총 병변 면적의 ≥ 50%를 차지하는 경우

· 비-안구 AESI Category:

› Category 8: 비-심근 경색 동맥 혈전색전성 사건(ATE) 및 심혈관 허혈 사건 등 동맥 혈전색전성 사건

› Category 9: 비-안구 출혈

전체 임상시험 기간 동안, 총 24 (5.4%)명의 환자가 1건 이상의 AESI를 경험하였다 (SB15 치료군 15 [6.7%]명, US Eylea overall 치료군 9 [4.0%]명, US Eylea+SB15 치료군 2 [1.8%]명, US Eylea+US Eylea 치료군 5 [4.8%]명). 이 중, 9 (2.0%)명 환자의 시험눈에 안구 AESI가 보고되었다(SB15 치료군 6 [2.7%]명, US Eylea overall 치료군 3 [1.3%]명, US Eylea+SB15 치료군 1 [0.9%]명, US Eylea+US Eylea 치료군 2 [1.9%]명). 그리고 15 [3.3%]명 환자에서 비-안구 AESI가 보고되었다(SB15 치료군 9 [4.0%]명, US Eylea overall 치료군 6 [2.7%]명, US Eylea+SB15 치료군 1 [0.9%]명, US Eylea+US Eylea 치료군 3 [2.9%]명).

표. 전체 임상시험 기간 동안 시험눈에 발생한 SOC, PT에 따른 안구 AESIs (안전성 분석군 1, Study SB15-3001)

System Organ Class Preferred Term	SB15 N = 224			US Eylea									Total N = 448		
				Overall N = 224			SB15 N = 111[a]			US Eylea N = 104 [a]					
	n	%	E	n	%	E	n	%	E	n	%	E	n	%	E
Any ocular AESI in the study eye	**6**	**2.7**	**6**	**3**	**1.3**	**3**	**1**	**0.9**	**1**	**2**	**1.9**	**2**	**9**	**2.0**	**9**
Eye disorders	**5**	**2.2**	**5**	**3**	**1.3**	**3**	**1**	**0.9**	**1**	**2**	**1.9**	**2**	**8**	**1.8**	**8**
Retinal haemorrhage[b]	2	0.9	2	2	0.9	2	0	0.0	0	2	1.9	2	4	0.9	4
Retinal pigment epithelial tear[c]	2	0.9	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	2	0.4	2
Glaucoma[d]	1	0.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.2	1
Iridocyclitis[e]	0	0.0	0	1	0.4	1	1	0.9	1	0	0.0	0	1	0.2	1
Investigations	**1**	**0.4**	**1**	**0**	**0.0**	**0**	**0**	**0.0**	**0**	**0**	**0.0**	**0**	**1**	**0.2**	**1**
Intraocular pressure increased[d]	1	0.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.2	1

AESI = adverse event of special interest; E = frequency of events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of patients in the Safety Set 1; n = number of patients with event
Adverse events were coded to System Organ Class and Preferred Term using MedDRA coding dictionary version 23.0.
a Based on patients in Safety Set 2, US Eylea+SB15 and US Eylea+US Eylea may not add up to US Eylea Overall.
b AESI Category 7: Subretinal hemorrhage with the size of 1 DA or more involving the center of the fovea, or if the size of the hemorrhage is ≥ 50% of the total lesion area.
c AESI Category 6: Retinal pigment epithelial tear
d AESI Category 1: New onset pre-injection IOP of ≥ 25 mmHg
e AESI Category 4: Any case of non-infectious intraocular inflammation such as iritis, vitritis, and iridocyclitis
Percentages were based on number of patients in the Safety Set 1.
System Organ Classes were presented alphabetically; Preferred Terms were sorted within each System Organ Class in descending order of patient frequency of total treatment group.
If the frequency of the Preferred Terms were tied, the Preferred Terms were ordered alphabetically.

표. 전체 임상시험 기간 동안 발생한 SOC, PT에 따른 비-안구 AESIs (안전성 분석군 1, Study SB15-3001)

System Organ Class Preferred Term	**SB15 N = 224**			**US Eylea**									**Total N = 448**		
				Overall N = 224			**SB15 N = 111[a]**			**US Eylea N = 104 [a]**					
	n	**%**	**E**	**n**	**%**	**E**	**n**	**%**	**E**	**n**	**%**	**E**	**n**	**%**	**E**
Any non-ocular AESI	**9**	**4.0**	**10**	**6**	**2.7**	**6**	**1**	**0.9**	**1**	**3**	**2.9**	**3**	**15**	**3.3**	**16**
Cardiac disorders	**1**	**0.4**	**2**	**0**	**0.0**	**0**	**0**	**0.0**	**0**	**0**	**0.0**	**0**	**1**	**0.2**	**2**
Acute myocardial infarction[b]	1	0.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.2	1
Angina unstable[b]	1	0.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.2	1
Gastrointestinal disorders	**1**	**0.4**	**1**	**0**	**0.0**	**0**	**0**	**0.0**	**0**	**0**	**0.0**	**0**	**1**	**0.2**	**1**
Duodenal ulcer haemorrhage[c]	1	0.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.	0	1	0.2	1
General disorders and administration site conditions	**0**	**0.0**	**0**	**1**	**0.4**	**1**	**0**	**0.0**	**0**	**1**	**1.0**	**1**	**1**	**0.2**	**1**
Vessel puncture site haematoma[c]	0	0.0	0	1	0.4	1	0	0.0	0	1	1.0	1	1	0.2	1
Nervous system disorders	**4**	**1.8**	**4**	**3**	**1.3**	**3**	**0**	**0.0**	**0**	**2**	**1.9**	**2**	**7**	**1.6**	**7**
Ischaemic stroke[b]	0	0.0	0	2	0.9	2	0	0.0	0	1	1.0	1	2	0.4	2
Transient ischaemic attack[b]	2	0.9	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	2	0.4	2
Cerebral infarction[b]	1	0.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.2	1
Cerebrovascular accident[b]	0	0.0	0	1	0.4	1	0	0.0	0	1	1.0	1	1	0.2	1
Lacunar infarction[b]	1	0.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.2	1
Renal and urinary disorders	**1**	**0.4**	**1**	**2**	**0.9**	**2**	**1**	**0.9**	**1**	**0**	**0.0**	**0**	**3**	**0.7**	**3**
Haematuria[c]	1	0.4	1	1	0.4	1	1	0.9	1	0	0.0	0	2	0.4	2
Renal artery stenosis[b]	0	0.0	0	1	0.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.2	1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**1**	**0.4**	**1**	**0**	**0.0**	**0**	**0**	**0.0**	**0**	**0**	**0.0**	**0**	**1**	**0.2**	**1**
Epistaxis[c]	1	0.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.2	1
Vascular disorders	**1**	**0.4**	**1**	**0**	**0.0**	**0**	**0**	**0.0**	**0**	**0**	**0.0**	**0**	**1**	**0.2**	**1**
Peripheral arterial occlusive disease[b]	1	0.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.2	1

AESI = adverse event of special interest; E = frequency of events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of patients in the Safety Set 1; n = number of patients with event
Adverse events were coded to System Organ Class and Preferred Term using MedDRA coding dictionary version 23.0.
a Based on patients in Safety Set 2, US Eylea+SB15 and US Eylea+US Eylea may not add up to US Eylea Overall.
b AESI Category 8: ATEs including non-myocardial infarction ATEs and cardiovascular ischaemic events.

c AESI Category 9: Non-ocular haemorrhage
Percentages were based on number of patients in the Safety Set 1.
System Organ Classes were presented alphabetically; Preferred Terms were sorted within each System Organ Class in descending order of patient frequency of total treatment group.
If the frequency of the Preferred Terms were tied, the Preferred Terms were ordered alphabetically.

· Category 1: 주사-전 IOP ≥ 25 mmHg가 새로 발현된 경우

전환 임상시험 기간 동안 SB15+SB15 치료군 2명의 환자에서 발생한 2건의 AESIs가 이 Category 1에 해당한다. Mild 중증도의 한 AESI ('녹내장[Glaucoma]')가 IP와 연관이 있다고 보고되었으며, mild 중증도의 다른 AESI ('안내압 상승[Intraocular pressure increased]')는 IP와 연관이 없다고 보고되었다.

· Category 2: 주사-후 IOP ≥ 35 mmHg인 경우

보고된 바 없음.

· Category 3: 안구내염과 같은 안구내 감염(의심되는 감염) 사례

보고된 바 없음.

· Category 4: 홍채염, 유리염 및 홍채낭염과 같은 비감염성 안구내 염증 사례

주요 임상시험 기간 동안 US Eylea 치료군 1명의 환자에서 발생한 1건의 AESI ('홍채염[Iridocyclitis]')가 Category 4에 해당한다.

· Category 5: 외인 외상성 백내장

보고된 바 없음.

· Category 6: 망막 색소 상피 열공

2명의 환자(주요 임상시험 기간의 SB15 치료군에서 1 [0.4]명, 전환 임상시험 기간의 SB15+SB15 치료군에서 1 [0.5%]명)에서 보고된 2건의 AESIs ('망막 상피 세포 열공[Retinal pigment epithelial tear]')가 Category 6에 해당한다. 이 중 한 건의 AESI는 중증도가 mild이었으며, IP 및 IVT 주사 절차와 연관이 없었다. 다른 한 건은 중증도가 moderate이었으며, IP와 연관이 있다고 보고되었다.

· Category 7: 중심와의 중심을 침범한 1 DA 이상 크기의 망막밑 출혈 또는 출혈의 크기가 총 병변 면적의 ≥ 50%를 차지하는 경우

주요 임상시험 기간 동안 SB15 치료군 4명의 환자(주요 임상시험 기간의 SB15 치료군 2 [0.9%]명, 주요 임상시험 기간의 US Eylea 치료군 1 [0.4%]명, 전환 임상시험 기간의 US Eylea+US Eylea 치료군 1 [1.0%]명)에서 발생한 4건의 AESIs ('망막 출혈[Retinal haemorrhage]')가 Category 7에 해당한다. 이들 중, 한 건의 AESI는 mild 이었으며, 한 건의 AESI는 moderate, 그리고 두 건의 AESIs는 severe 이었다. 이들 4건 모두 IP 및IVT 주사 절차와는 연관이 없었다.

· Category 8: 비-심근 경색 동맥 혈전색전성 사건(ATE) 및 심혈관 허혈 사건 등 동맥 혈전색전성 사건

위험성 분석의 일관성을 위하여, AESI Category 8이 관련 동맥 색전 및 혈전 사건(Standard MedDRA Query, SMQ)에 해당하는 사건의 종류에 따라 정의되었다. 특히, 혈관 성형술 및 스텐 삽입(예를 들어, 동맥 협착증으로 인해)이 동맥 색전 및 혈전 사건과 함께 집계되었다. 따라서, 보수적 접근으로 혈관 성형술 및/또는 스텐트 삽입을 포함하는 치료를 받은 협착증과 같은 동맥 사건은 AESI Category 8에 포함된다고 판단되었다.

총 11건의 AESIs가 10명의 환자에서 발생하였다(주요 임상시험 기간과 전환 임상시험 기간 각각에서 SB15+SB15 치료군 1명의 환자; 주요 임상시험 기간에서 SB15 치료군에서 4명의 환자; 주요 임상시험 기간에서 US Eylea 치료군 2명의 환자; 전환 임상시험 기간에서 SB15+SB15 치료군 1명의 환자; 전환 임상시험 기간에서 US Eylea+US Eylea 치료군 2명의 환자).

주요 임상시험 기간에서, '일과성 허혈 발작[Transient ischaemic attack]', '뇌경색[Cerebral infarction], '불안정 협심증[Angina unstable]', '열공성 뇌경색[Lacunar infarction]', 그리고 '말초동맥폐색질환[Peripheral arterial occlusive disease]'가 각각 1 (0.2%)명의 환자(SB15 치료군에서 1 [0.4%]명의 환자)에서 발생하였다.

또한, '일과성 허혈 발작(Transient ischaemic attack)'과 '신동맥협착증[Renal artery stenosis]'가 각각 1 (0.2%)명의 환자(US Eylea 치료군에서 1 [0.4%]명의 환자)에서 발생하였다.

전환 임상시험 기간에서, '급성 심근경색증(Acute myocardial infarction)' 및 '일과성 허혈 발작(Transient ischaemic attack)' 가 발생하였으며 각각 1 (0.2%)명의 환자(SB15+SB15 치료군에서 1 [0.5%]명의 환자)에서 발생하였다. 또한, '뇌혈관 사고(Cerebrovascular accident)' 및 '허혈성뇌졸중(Ischaemic stroke)'가 발생하였으며, 각각 1 (0.2%)명의 환자(US Eylea+US Eylea 치료군에서 1 [1.0%]명의 환자)에서 발생하였다.

총 11건의 AESIs 중, 3건이 mild, 1건이 moderate, 그리고 7건이 severe이었다. 주요 임상시험 기간에서 US Eylea 치료군에서 보고된 한 건의 AESI ('허혈성뇌졸중[Ischaemic stroke]')가 IP와 연관이 있었다.

· Category 9: 비-안구 출혈

총 5명의 환자에서 발생한 5건의 AESIs가 Category 9에 해당된다(주요 임상시험 기간의 SB15 치료군 3명의 환자; 스크리닝 및 주요 임상시험 기간의 US Eylea 치료군 2명의 환자). 스크리닝 기간 중, '혈관 천자부위 혈종(Vessel puncture site haematoma)'가 US Eylea 치료군 1 (0.2%)명의 환자에서 보고되었다.

주요 임상시험 기간에서, 1건의 '십이지장 궤양 출혈(Duodenal ulcer haemorrhage)', '혈뇨(Haematuria)'과 '비출혈(Epistaxis)'가 SB15 치료군 1 (0.2%)명의 환자에서 보고되었으며, 1건의 '혈뇨(Haematuria)' 가 US Eylea 치료군 1 (0.2%)명의 환자에서 보고되었다.

전환 임상시험 기간에서, 비-안구 출혈은 보고되지 않았다.

5건의 AESIs 중, 4건은 mild, 1건 ('십이지장 궤양 출혈[Duodenal ulcer haemorrhage]')은 severe 중등도를 보였다. 이들 모두 IP와 연관이 없었다.

· 안구 내 염증(Intraocular Inflammation)

전체 임상시험 기간에서, US Eylea+SB15 치료군 1 (0.2%)명의 환자(주요 임상시험기간)에서 1건의 안구 내 염증('홍채염[Iridocyclitis]')이 시험눈에서 보고되었다.

- 임상실험적 평가

· 혈액검사, 일반화학 검사에서 베이스라인 대비 평균 값에 대한 변화는 모든 치료군에 걸쳐 유사하였다. 시험기간 동안, 대부분의 환자는 각 시점에서 요검사 지표에서 정상 수치였고 일부 환자만 비정상적, 임상적으로 의미 있는 수치를 가지고 있었다. 각 결과(정상[normal], 비정상[abnormal]이며 임상적으로 유의하지 않은[not clinically significant, NCS], 비정상이며 임상적으로 유의한[clinically significant, CS])에 해당하는 환자의 비율은 모든 치료군에 걸쳐 유사하였다

· 활력 징후

기저선에서 활력 징후의 측정값과 비교하였을 때, 활력 징후(수축기, 이완기 혈압, 맥박 및 체온)의 평균 변화는 모든 치료군에 걸쳐 유사하였다.

제56주까지, 3 (0.7%)명의 환자(US Eylea overall 치료군 3 [1.3%]명, US Eylea+SB15 치료군 1 [0.9%]명, US Eylea+US Eylea 치료군 2 [1.9%]명)에서 임상적으로 유의한 높은 수축기 혈압(systolic blood pressure)이, 8 (1.8%)명의 환자(SB15 치료군 2 [0.9%]명, US Eylea overall 치료군 6 [2.7%]명, US Eylea+SB15 치료군 , 3 [2.7%]명, US Eylea+US Eylea 치료군 3 [2.9%]명)에서 임상적으로 유의한 높은 이완기 혈압(diastolic blood pressure)이 관찰되었다.

총 21명의 환자에서 임상적으로 유의한 비정상 활력 징후가 보고되었다(주요 임상시험 기간에서 SB15 치료군 3명, US Eylea 치료군 6명; 전환 임상시험 기간에서 SB15+SB15 치료군 5명, US Eylea+SB15 치료군 1명, US Eylea+US Eylea 치료군 1명; main 및 전환 임상시험 기간 모두에서 임상적으로 유의한 비정상 활력 징후가 SB15+SB15 치료군 2명의 환자에서 보고됨; main 및 전환 임상시험 기간 모두에서 임상적으로 유의한 비정상 활력 징후가 US Eylea+US Eylea 치료군1명의 환자에서 보고됨; main 및 전환 임상시험 기간 모두에서 임상적으로 유의한 비정상 활력 징후가 US Eylea+US Eylea 치료군1명의 환자에서 보고됨). 임상적으로

유의한 비정상 활력 징후를 보이는 환자에서 보고된 관련 이상반응은 '혈압 상승(Blood pressure increased)' 및 '고혈압(Hypertension)' 이었다.

임상적으로 유의한 비정상적인 맥박과 체온은 극소수의 일부 환자에서만 보고 되었다.

· 안내압

측정된 안내압(intraocular pressure)은 스크리닝 및 주요 임상시험 기간, 전환 임상시험 기간, 그리고 전체 임상시험 기간에서 모든 치료군에 걸쳐 유사하였다.

· 세극등 검사

세극등 검사(slit lamp examination)는 시험눈과 대조눈에서 전방세포(anterior chamber cells) 및 전방흐림(anterior chamber flare)의 존재를 확인하기 위하여 수행되었다. 전체 임상시험 기간동안 어떠한 치료군에서도 전방 세포 및 전방 흐림을 보이는 환자가 관찰되지 않았다.

· 간접 검안경 검사

대부분의 환자의 시험눈에서 유리체 흐림(vitreous haze)는 모든 시점에서 Grade 0 이었다. 기저선에서, 2 (0.4%)명의 환자(SB15 치료군 1 [0.4%]명, US Eylea overall 치료군에서 1 [0.4%]명)의 시험눈에서 Grade 1+의 유리체 흐림(haze)이 관찰되었다. 56주차까지의 전반적 평가 시, 2 (0.4%)명의 환자(SB15 치료군 1 [0.4%]명, US Eylea overall 치료군에서 1 [0.4%]명)의 시험눈에서 Grade 1+의 유리체 흐림(haze)이 관찰되었다. 이 중 임상적으로 유의한 경우는 한 건도 없었다.

· 안구 수술 및 중재(Intervention)

제56주까지, 시험눈에 수행한 가장 흔한 안구 수술 및 중재(intervention)는 백내장 수술이었으며, 5 (1.1%)명의 환자를 대상으로 수행하였다(SB15 치료군 1 [0.4%]명, US Eylea overall 치료군 4 [1.8%]명, 그리고 US Eylea+SB15 치료군 4 [3.6%]명).

- 약동학 결과

· 무작위 배정된 총 449명의 환자들 중, 약동학 평가용 혈액 검체는 약동학 분석군(pharmacokinetics analysis set, 이하 'PKS')에서 수집되었다(SB15 치료군 (21 [9.4%] 명, US Eylea 치료군 19 [8.4%] 명).

PKS에서의 인구통계학적 특성은 두 치료군간 유사하였다.

제56주까지 각 시점에서 대부분의 약물의 혈중 약물 농도(투여 전)는 SB15 와 US 아일리아 모두 정량 한계 이하(below the limit of quantitation, 이하 'BLQ')(5.00 ng/mL)이었다. 제0주와 24주의 모든 시점에서, SB15의 평균 혈중 약물 농도(± 표준편차)는 28.058 (± 15.3292) ng/mL 에서 48.312 (± 42.1325) ng/mL 이었고, US 아일리아의 평균 혈중 약물 농도(± 표준편차)는 47.255 (± 39.4663) ng/mL 에서 57.418 (± 46.3844) ng/mL 이었다. 변동 계수(coefficient of variation, CV%)의 경우, 모든 투여 후 시점에 걸쳐 SB15는 54.6341% 에서89.3129%, US 아일리아는 76.9999% 에서100.1654%의 범위를 보였다.

투여 후 시점에서 혈중 약물 농도가 큰 변동계수를 보였고 두 군의 표준편차가 겹치는 점, 그리고 대부분의 최저 약물 농도가 BLQ 결과였음을 고려할 때, 두 치료군 간 투여 전과 투여 후의 약물 농도는 전반적으로 유사하였다고 할 수 있다.

- 면역원성 결과

· 224명의 환자 중 각 SB15 치료군3 (1.3%)명과 US Eylea 치료군1 (0.4%)명에서 투여 전 ADA 양성을 확인하였다. 52주까지의 매 시점 대부분의 환자들에서 ADA 음성이 확인되었으며 ADA 발생률은 양 군 간 유사하였다.

ADA 발생률의 범위는 SB15 치료군에서 1.3% (제0주)와 2.3% (제56주) 사이였으며 US Eylea 치료군에서는 0% (제32주) 와 1.1% (제40주와 제56주) 사이였다. 어느 시점에서도 양 군 간 통계학적 차이가 발견되지 않았다. 제52주까지 SB15 및 US Eylea 치료군 모두에서 측정된 ADA는 대부분 낮은 역가(50 이하)를 보였다.

56주까지 SB15 치료군에서 5명(2.2%), US Eylea+SB15 치료군에서 3명(2.7%), US Eylea+US Eylea 치료군에서

1명(1.0%)이 ADA 양성이었다.

· ADA가 유효성에 미치는 영향

베이스라인으로부터 8주차 BCVA의 변화 LSmean에 대하여 ADA 하위군에서 확인했다. ADA 상태가 양성인 대상자는 -1.0자(환자 2명) 대 적용되지 않음(환자 없음)이었고 음성 ADA 상태를 가진 환자의 하위 그룹은 6.9자(환자 205명) 대 6.9자(환자 208명)였다(LSmean 차이 0.1자) 90% CI [-1.1, 1.3] 및 95% CI [-1.4, 1.5]). 각 분석에 사용할 수 있는 환자의 수는 제한되어 있다. 따라서 SB15와 Eylea의 면역원성 차이가 임상적 효능에 미치는 영향에 대해 명확한 결론을 내리기는 어렵다.

· ADA가 안전성에 미치는 영향

56주차까지 전체 ADA 양성으로 결정된 환자 중 전체 기간에서 56주차까지 시험안에서 안구 TEAE를 보고한 환자는 없었다.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당사항 없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 해당사항 없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6)

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 신생혈관성 AMD는 SB15와 아일리아 간 잠재적인 차이를 감지하는 가장 민감한 적응증으로 간주되며, 아일리아가 승인된 치료 적응증 중 가장 대표적이다. 따라서, 신생혈관성 AMD는 SB15와 US 아일리아 간 치료적 동등성을 입증하기 위한 임상3상 시험(SB15-3001)의 환자군으로 선정되었다.
- 임상3상 시험(SB15-3001)은 SB15와 US 아일리아 간 유효성의 동등성을 입증하였으며, 결과는 다음과 같다:
  - 제8주 베이스라인 대비 BCVA 변화에 대하여 관찰된 LSmean은 FAS (MI-MAR)에서 SB15 및 US 아일리아 치료군 간 동등하였다. 제8주 베이스라인 대비 BCVA 변화의 LSmean 차이는 0.1자였으며, 95% CI는 [-1.3, 1.4]이었으며, 사전에 정의된 동등성 한계인 [-3자, 3자]에 완전히 포함되었다.
  - FAS(available case, imputation method: MI MNAR)와 PPS에서 수행된 민감도 분석 결과는 SB15 와 US 아일리아 치료군 간 LSmean 차이는 일차분석 결과와 유사한 것으로 나타내었다.
  - 이차 유효성 평가변수(예: BCVA의 베이스라인 대비 변화, BCVA에서 베이스라인 대비 15자 미만의 시력 소실을 보인 환자 비율, BCVA에서 베이스라인 대비 15자 이상의 시력 향상을 보인 환자 비율, CST 및 TRT의 베이스라인 대비 변화, OCT 상 망막내 또는 망막 밑 체액이 없는 환자의 비율, 총 CNV 크기의 베이스라인 대비 변화 및 활성 CNV 누출이 있는 환자 비율)는 SB15와 US 아일리아 치료군 간 유사하였으며, 이러한 결과는 일차 유효성 분석 결과에서 입증된 임상적 동등성을 추가적으로 뒷받침한다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 신생혈관성 연령관련 환자에서 SB15와 US 아일리아 간의 안전성 프로파일은 임상적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 또한, 전체 그리고 주요, 전환 시험 기간 동안 애플리버셉트의 잘 알려진 안전성 위험 외에 새롭거나 예상치 못한 안전성 위험 또한 관찰되지 않았다.
  - TEAE의 발생률(시험눈 및 대조눈에서의 안구 TEAE 와 비-안구 TEAE)는 SB15 및 US 아일리아 치료군 간 전반적으로 유사하였다. 대부분이 TEAE는 경증 내지 중등증의 중등도를 나타내었다.
  - 중대한 TEAE의 발생률(시험눈 및 대조눈에서의 안구 중대 이상반응과 비-안구 중대 이상반응)은 치료군 간 전반적으로 유사하였다.
  - 임상시험약 투여 중단으로 이어진 TEAE 발생률(시험눈 및 대조눈에서의 안구 TEAE 와 비- 안구 TEAE)의 경우 치료군 간 유사하였다. 사망을 야기한 TEAE도 치료군 간 전반적으로 유사하였다.
  - 시험 기간 동안 적어도 한 번의 AESI을 경험한 환자의 수는 치료군 간 전반적으로 유사하였다
  - 임상 병리평가(clinical laboratory data)에서의 치료군 간 평균 값과 중간 값에서 유의한 차이는 없었다.
  - 전체 시험 기간동안 활력 징후 및 다른 안전성 파라미터 검사 결과(안내압, 세극등 검사, 간접 검안경 검사)에서 치료군 간 임상적으로 유의한 차이는 발견되지 않았다.
- SB15 치료군과 US Eylea 치료군의 ADA 와 NAb 발생률은 52주까지의 매 시점 대부분의 유사하였다. 결과적으로 면역원성 측면에서의 SB15와 US 아일리아의 동등성이 임상3상 시험(SB15-3001)에서 입증되었다.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- 신생혈관성 AMD 환자에서 SB15와 US 아일리아 간 동등한 유효성 프로파일이 입증되었다. 본 임상3상 시험(SB15-3001)에서의 일차 평가변수(제8주 베이스라인 대비 BCVA 변화) 및 모든 이차 평가변수의 결과를 기반으로 하여, SB15과 아일리아 간 치료적 동등성을 뒷받침하는 강력한 근거가 제공되었다
  - 제8주 베이스라인 대비 BCVA 변화에 대하여 관찰된 LSmean은 FAS (MI-MAR)에서 SB15 및 US 아일리아 치료군 간 동등하였다. 제8주 베이스라인 대비 BCVA 변화의 LSmean 차이는 0.1자였으며, 95% CI는 [-1.3, 1.4]이었으며, 사전에 정의된 동등성 한계인 [-3자, 3자]에 완전히 포함되었다. 제8주 베이스라인 대비 BCVA 변화에 대한 민감도 분석을 FAS 와 PPS 그리고 MI-MNAR in FAS에서 수행하였다. 전체적으로 모든 민감도 분석에서의 LSmean 차이의 90% CI 및 95% CI가 모두 사전에 정의된 동등성 한계인 [-3자, 3자]에 완전히 포함되었다 .
  - 이차 유효성 평가변수(예; 제32주와 56주에서 BCVA의 베이스라인 대비 변화 , 제32주와 56주에서 BCVA 에서 베이스라인 대비 15자 미만의 시력 소실을 보인 환자 비율, 제32주와 56주에서 BCVA에서 베이스라인 대비 15자 이상의 시력 향상을 보인 환자 비율)는 SB15와 US 아일리아 치료군 간 유사하였다. 해부학적 이차 유효성 변수 또한 SB13와 US 아일리아의 동등성을 입증하였다. 제56주까지의 베이스라인 대비 CST 와 TRT의 변화에 대한 LSmean은 모든 치료군에서 유사하였다. 제32주와 56주에서 CNV 크기의 LSmean의 감소는 모든 치료군에서 보였으며 56주까지 치료군 간 전반적으로 유사하였다. 그리고 제32주와 56주에서 망막내 또는 망막- 하액을 가진 환자와 활성 CNV 누출을 가진 환자의 비율은 치료군 간 전반적으로 유사하였다.
  - 신생혈관성 AMD 환자에서 SB15와 US 아일리아 간 동등한 유효성 프로파일이 입증되었다. 본 임상3상 시험(SB15-3001)에서의 일차 평가변수(제8주 베이스라인 대비 BCVA 변화) 및 모든 이차 평가변수의 결과를 기반으로 하여, SB15과 아일리아 간 치료적 동등성을 뒷받침하는 강력한 근거가 제공되었다
- SB15의 안전성 및 면역원성 또한 US 아일리아와 비교되었다:
  - 스크리닝 기간과 주요 시험기간동안 전반적인 TEAE 와 중대 이상반응의 발생률은 두 치료군(SB15 vs US Eylea) 간 동등하였다. 또한 전환 기간 및 전체 시험기간 동안 전반적인 TEAE 와 중대 이상반응의 발생률은 모든 치료군에 걸쳐 동등하였다(SB15 vs US Eylea overall vs US Eylea+SB15 vs US Eylea+US Eylea).
  - 시험기간 동안 보고된 대부분의 시험눈의 안구 TEAE와 비-안구 TEAE의 중등도는 경증에서 중등증의 수준이

었다. 임상시험용 의약품과 관련되었다고 여겨지는 TEAE를 경험한 환자의 수는 낮았으며 전체 기간, 스크리닝 그리고 주요 시험기간, 전환 기간 동안 유사하였다.

- 임상3상 기간 동안 임상 병리평가(clinical laboratory data), 활력 징후 및 다른 안전성 파라미터 검사 결과에서 치료군 간 임상적으로 유의한 차이는 발견되지 않았다.
- SB15 치료군과 US Eylea 치료군의 ADA 와 NAb 발생률은 52주까지의 매 시점 대부분의 유사하였다.

• 임상3상 치료적 동등성 시험(SB15-3001)를 포함한 포괄적인 SB15의 동등성 평가를 통하여, SB15는 US 아일리아와의 생물학적 동등성을 입증하였다. 따라서, 제품 라벨에서 권고하고 있는 바에 따라 SB15를 사용할 시, SB15의 유익성/위험성 프로파일은 아일리아와 동등할 것이라고 여겨지는 것은 타당하다고 사료된다. 이는 임상시험된 적응증인 신생혈관성 AMD에만 적용되는 것이 아니라, 아일리아의 모든 적응증에도 확장 적용된다.

6.6. 가교자료

• 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

• 신생혈관성 AMD 환자를 대상으로 한 3상 임상시험 결과 FAS (MI-MAR)군에서 제8주 베이스라인 대비 BCVA 변화의 LSmean은 SB15군에서 6.7자, US 아일리아군에서 6.6자, 두 군간 차이는 0.1자였으며, 95% CI는 [-1.3, 1.4]으로 사전에 정의된 동등성 한계인 [-3자, 3자]에 포함되어 유효성에서 동등성을 확인하였다.

• 이 약은 유리체내로 투여되어 전신 노출이 낮으며, 투여경로의 침습성이 높아 윤리적인 사유로 인해 건강인 대상 약동학 시험을 수행하지 않았다. 임상3상 시험(SB15-3001)에서 SB15와 US 아일리아의 약동학 프로파일을 신생혈관성 AMD 환자의 하위군에서 비교/분석결과, 투여 후 시점에서 관찰된 큰 변동계수와 표준편차의 중첩, 그리고 대부분 최저 혈중농도가 정량한계 미만이었음을 고려할 때 두 치료군 간 혈중 애플리버셉트 농도의 차이는 없는 것으로 판단된다.

• 주요 이상사례의 발생 빈도, 양상 및 중증도는 시험약과 대조약간 유사하였으며 면역원성의 발생은 시험약과 대조약간에 유사하였다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

• 국외 품목허가 이력 없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

• 대조약와의 비교자료 제출

• 적응증 외삽:

- VEGF 과발현과 망막 질병에서의 VEGF의 역할은 애플리버셉트가 허가된 AMD, RVO, DME, 그리고 CNV에서의 병인에 대한 공통적인 발병 경로의 기초가 된다. VEGF에 결합하여 VEGF와 수용체의 상호작용을 저해함으로써 애플리버셉트는 망막에서 내피세포의 증식, 신생혈관 생성 및 혈관 누출을 저해한다. 전반적으로, 제시된 데이터는 애플리버셉트의 작용기전(MoA)이 아일리아가 승인받은 모든 적응증에 걸쳐 일관됨을 보여준다.
- SB15는 포괄적인 동등성 입증 시험들에서 아일리아와 매우 동등함이 입증되었다. 애플리버셉트의 유효성과 관련 있는 구조와 기능을 시험하기 위하여 다양한 분석이 수행되었다. SB15와 아일리아 간 품질 동등성을 입증하기 위하여 집약적인 특성규명(characterization) 시험들이 가장 최신의(state-of-the-art) 기법을 사용하여 수행되었으며 SB15의 임상 배치 및 PPQ 배치는 대조약과의 side-to-side 비교를 통해 구조적, 물리화학적 및 생물학적 특성에 관하여 완전히 규명되었다.

- 임상3상 시험 (SB15-3001)에서, SB15와 US 아일리아의 약동학 프로파일은 가장 대표적이고 적절한 환자군이라고 사료되는 신생혈관성 AMD 환자의 부분군을 대상으로 비교/분석되었다. 투여 후 시점에서 관찰된 큰 변동계수와 표준편차의 중첩, 그리고 대부분 최저 혈중농도가 BLQ였음을 고려할 때, 투여 전 및 투여 후 혈중 유리 애플리버셉트 농도는 두 치료군 간 유사하다고 할 수 있다.
- FAS에서의 제8주 베이스라인 대비 BCVA 평균 변화라는 임상적 유효성 결과는 모두 사전 설정된 동등성 범위 내 완전히 포함되었다. 이러한 결과에 기반하여 SB15과 US 아일리아 대비 SB15의 유효성에 대한 동등성이 입증되었다. 또한, SB15의 임상적 유효성은 신생혈관성 AMD 환자 대상의 US 아일리아의 주요 3상 임상 시험(예: VIEW1, VIEW2)에서 보고된 임상 데이터와 유사하였다. 애플리버셉트의 임상적 유익성은 다른 여러 적응증들에서도 일관된 양상을 보였으며, 이는 SB15의 임상적 유효성 데이터가 승인된 다른 적응증들로의 외삽을 뒷받침한다.
- 안전성 측면으로는, 두 임상 시험 모두 이상반응 발생률, 종류 및 중증도는 SB15 치료군과 US Eylea 치료군에서 유사하였고, SB15의 안전성 프로파일은 기 수행된 아일리아의 임상시험에서 보고된 안전성 결과와 유사하였다.
- ADA 및 NAb 발생률 측면에서 SB15와 US 아일리아 간 동등성을 입증하였다. 제시된 데이터를 기반으로 당사는 SB15와 US 아일리아 간 면역원성은 동등하며, 따라서 두 제품이 승인된 다른 적응증에서도 동등한 면역원성을 보일 것이라 판단한다.

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	삼성바이오에피스(주)	허가일	'25.03.
제품명	아필리부프리필드시린지 (애플리버셉트)	위해성관리계획 번호	v2.0
주성분 및 함량	애플리버셉트 6.60 밀리그램		
효능·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		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
· 안구내염(높은 가능성으로 감염성 원인) · 안구내 염증 · 일과성 안압 상승 · 망막색소 상피 파열 · 백내장(특히 외상성 원인)	· 일반적인 의약품 감시활동 · 추가적인 의약품 감시활동	· 첨부문서(안) · 환자용 사용설명서 · 전문가용 설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
· 투약 오류 · 허가사항 외 사용 및 오용 · 배태자 독성	· 일반적인 의약품 감시활동 · 추가적인 의약품 감시활동	· 첨부문서(안) · 환자용 사용설명서 · 전문가용 설명서
3. 중요한 부족정보		
-	-	-