의약품 품목 허가보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2023-12-01</td><td>접수번호</td><td>20230204414</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">삼천당제약(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">비젠프리프리필드시린지(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 6.600 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="6">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2025.09.22.</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, 냉장보관(2~8℃), 제조일로부터 24개월</td></tr>
<tr><td>제조원</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">캐나다('25.07.02.)</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
바이오의약품연구과
바이오의약품품질관리과</td><td>심사담당자</td><td>김효진, 전설희, 진미령, 김호정
손상현, 오호경, 이철현
김성민, 김영림, 안광수</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>바이오의약품품질관리과</td><td>GMP 담당자</td><td>석화연, 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. 수술시 적용하는 손 소독, 무균 장갑, 무균 천(sterile drape), 무균 개검기(Eyelid speculum) (또는 동등한 장비)가 권장된다. 유리체내 주사 직후, 환자의 안압 상승을 모니터링 해야 한다. 적절한 모니터링은 시신경 유두 관류(perfusion of optic nerve head) 조사 또는 안압 측정법(tonometry)으로 이루어질 수 있다. 필요한 경우, 무균 천자술(sterile paracentesis)을 실시할 수 있어야 한다. 유리체내 주사 후 환자에게 안구내염[예: 눈 통증, 눈 충혈, 눈부심(photophobia), 시력 흐림(blurring of vision)]을 시사하는 증상이 있으면 지체 없이 보고하도록 지시하여야 한다. 각 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)의 맨 아래 부분(돔의 끝(tip)이 아님)을 시린지의 검은색 용량 표시선(50 μL, 애플리버셉트 2 mg)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 검사결과의 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 주의사항14. 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 못할 경우 이 약 치료를 중단해야 한다. 망막중심정맥폐쇄성(CRVO) 황반부종에 의한 시력 손상의 경우 이 약을 처음 3회 연속 주사해도 개선이 나타나지 않을 시 더 이상의 치료는 권고되지 않는다.
최대 시력에 도달 및/또는 질병 활성의 징후가 없을 때까지 매달 투여한다. 3회 혹은 3회를 초과하는 연속적인 매월 투여가 필요할 수 있다.
이후, 안정적인 시력 및/또는 해부학적 검사결과를 유지하기 위하여 점진적으로 투여 간격을 연장하여 치료를 지속할 수 있으나, 이러한 투여 간격 연장 정도에 대한 충분한 자료는 없다. 시력 및/또는 해부학적 검사결과가 악화된다면, 치료 간격은 이에 따라 적절하게 단축되어야 한다.
모니터링 및 치료 계획은 개별 환자의 반응에 근거하여 반드시 처방의사에 의해 결정되어야 한다.
질병활성의 모니터링은 임상검사, 기능적 검사 혹은 조영기술(예:광간섭단층촬영(OCT) 혹은 형광안저조영술(FA))을 포함할 수 있다.

3. 당뇨병성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료
이 약의 권장용량은 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 못할 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 환자에는 투여하지 말 것
1) 안구 또는 안구 주변 감염 환자
2) 활동성 중증의 안내 염증이 있는 환자
3) 애플리버셉트 또는 이 약 성분에 과민증이 있는 환자

2. 다음 환자에는 신중히 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 혈전 색전증 사건(Arterial thromboembolic events, ATE)
애플리버셉트를 포함하는 VEGF 억제제의 유리체내 주사 후 동맥 혈전 색전증 사건의 잠재적 위험이 있다.

3. 이상사례
1) 습성황반변성 환자군
2개의 3상 임상시험에 참여하여 최대 96주 동안 애플리버셉트에 노출된 환자 중 안전성군은 1,824명이며, 이중 1,223명이 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 신중히 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 신중히 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 유리체내 주사 11,237건 중 3회 발생하였으며 백내장 및 망막 박리를 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 유리체내 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 가능성이 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)

기관 분류체계	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, 피질백내장, 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.

시판 후 관찰

다음의 약물이상반응이 애플리버셉트의 유리체 내 주사 시에 시판 후 관찰에서 확인되었다.

- 안구 질환: 공막염

6) 국내 시판 후 조사 결과 (아일리아프리필드시린지(애플리버셉트))

국내에서 6년 동안 3,169명의 환자(신생혈관성 (습성) 연령 관련 황반변성 환자 3,115명, 망막정맥폐쇄성황반부종에 의한 시력손상 환자 3명, 당뇨병성황반부종에 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, 2건), 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, 2

건), 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, 고혈압, 기립성저혈압, 갑상선덩어리, 피부염이 각각 0.03%(1명, 1건)이 보고되었다. 이 중 애플리버셉트와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 1.0%(32명, 38건)이었고, 건성안 0.2%(5명, 5건), 결막염 0.1%(3명, 3건), 망막출혈, 안검염, 전립선암, 두통 각각 0.1%(2명, 2건), 유리체출혈, 알레르기결막염, 후천성 누관폐쇄, 눈염증, 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. 중대하고 예상하지 못한 이상사례 발현율은 0.3%(9명, 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 혈전 색전증 사건이다. 이론적으로 VEGF 억제제의 유리체내 투여 후 동맥 혈전 색전증 사건의 발생 위험성이 있다.

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

최근 6개월 이내 뇌졸중, 일과성 허혈 발작 또는 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 혈전 색전증 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 혈전 색전증 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 망막분

지정맥폐쇄성 황반부종 연구(VIBRANT)의 APTC 동맥 혈전 색전증 사건의 발생률은 애플리버셉트의 치료군에서 0%(91명 중 0명)이었으며 대조군인 레이저 치료군에서 2.2%(92명 중 2명)이었다. 이 대조군 환자들 중 한 명은 애플리버셉트 구조치료를 받았다.
100주의 연구기간 동안의 당뇨병성 황반부종 연구(VISTA DME 및 VIVID DME)의 APTC 동맥 혈전 색전증 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 혈전 색전증 사건의 발생률은 애플리버셉트의 치료군에서 1.1%(91명 중 1명)이었으며 대조군에서 0%(31명 중 0명)이었다.
2) 제 1형 당뇨병으로 인한 당뇨병성 황반부종, HbA1c 12%를 초과하는 당뇨 환자 또는 증식성 당뇨병성 망막병증을 가진 환자에서 애플리버셉트의 치료 경험은 제한적이다.
애플리버셉트는 활성 전신감염 또는 망막박리나 황반원공 등이 동반된 환자에서는 연구되지 않았다. 조절되지 않는 고혈압을 동반한 당뇨병 환자에서 애플리버셉트은 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 환자들에 대한 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. 프리필드시린지의 일부가 손상되거나 헐거워지거나 주사침과 주사기 연결부위(Luer-lock)에서 주사기 캡이 분리된 경우에는 사용하지 않는다.

4) 사용 전 미개봉된 이 약의 블리스터팩은 24시간까지 실온(25 °C / 77 °F)에서 보관할 수 있다. 개봉한 블리스터팩은 무균 조건에서 조작한다.

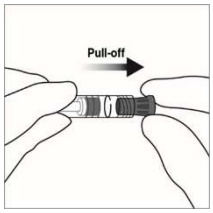
5) 유리체내 주사에는 30 G x ½인치 주사바늘을 사용해야 한다.

6) 조작 방법

(1) 이 약 투여를 준비할 때, 상자를 개봉하고 멸균 블리스터팩을 꺼낸다. 내용물의 무균성을 유지하면서 주의하여 블리스터팩을 개봉한다. 조립 준비가 될 때까지 시린지를 무균 트레이에 보관한다.

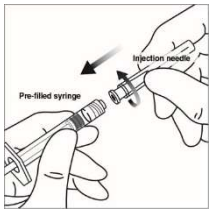
(2) 무균 조작법을 사용하여 멸균된 블리스터팩으로부터 시린지를 꺼낸다.

(3) 한 손으로 시린지를 잡고 다른 손의 엄지와 검지로 시린지 캡을 잡아 시린지 캡을 제거한다.
주의: 시린지 캡을 (꺾지 말고) 그림과 같이 뽑아서 연다.

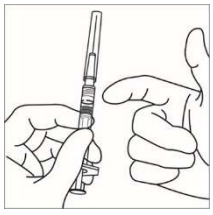


(4) 제품의 무균 상태를 유지하기 위해, 플런저를 뒤로 당기지 않는다.

(5) 무균 조작법으로 주사침을 루어락 시린지 끝부분 방향으로 단단하게 돌려 끼운다.

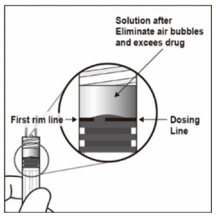


(6) 주사침이 위쪽으로 향하도록 시린지를 잡고, 시린지에 거품이 있는지 확인한다. 거품이 있으면 거품이 위로 올라갈 때까지 시린지를 부드럽게 두드린다.



(7) 초과 용량은 투여 전에 폐기해야 한다. 거품을 모두 제거하고 과량의 약물을 배출시키기 위해, 플런저를 천천히 밀어 플런저 돔(dome)의 맨 아래 부분(돔의 끝(tip)이 아님)을 시린지의 검은색 용량 표시선(50 μL, 즉 2 mg과 동일)에 맞춘다.





주의 : 플런저를 정확히 위치시키는 것은 매우 중요하다. 플런저의 위치가 잘못되면 투여해야 할 용량보다 많거나 더 적은 양이 투여될 수 있기 때문이다.

(8) 플런저를 조심스럽게 밀어서 일정한 힘으로 주사한다. 플런저가 시린지 바닥에 도달하면 더 이상 힘을 가해서는 안된다. 시린지에 남은 어떠한 잔류 용액도 투여해서는 안된다.

(9) 프리필드시린지는 일회용으로만 사용한다. 주사 이후 모든 미사용 제품은 폐기해야 한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

이 약은 2~8 ℃에서 냉장 보관하며 얼리지 않는다.

차광을 위해 프리필드시린지를 원래의 상자와 블리스터 포장에 보관한다.

13. 기타

1) 각 상자에는 주사용액 165 μL가 충전된 무균 프리필드 시린지가 든 블리스터 팩이 포함되어 있다. 이 시린지는 루어락 어댑터 포장의 일부인 탄성 고무 시린지캡과 고무 플런저 스토퍼로 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 재조합 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 표면에 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. CNV에

서 혈액 및 액체가 누출되어 망막 비후 또는 부종 및/또는 망막하/망막내 출혈로 이어질 수 있으며, 시력 상실을 일으킬 수 있다.
애플리버셉트을 투여 받은 환자(3개월 연속 매월 1회 주사, 이후 2개월마다 1회 주사)에서 치료 시작 직후 중심망막두께[CRT]가 감소하였으며, 평균 CNV 병변 크기가 줄어들었고, 라니비주맙 0.5 mg을 매월 투여했을 때의 결과와 일관적이었다.
VIEW1 연구에서 광간섭단층촬영(OCT) 검사 결과 평균 CRT가 감소했다(52주 째에 애플리버셉트 2 mg을 2개월마다 투여한 군의 경우 -130 μm, 라니비주맙 0.5 mg을 매월 투여한 군의 경우 -129 μm). VIEW2 연구에서도 52주 째에 OCT 검사 결과 평균 CRT가 감소했다(애플리버셉트 2 mg을 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 매 월 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 ㎛와 －126.1 ㎛이었다. 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 mg 을 첫 3개월 동안 매 달 주사하고 2개월 뒤 1회 주사 투여한 직후 treat-and-extend 용량요법을 시작한 군(Early-start)의 비열등성을 탐색하기 위해 설계되었다.
52주 및 104주 째에, 베이스라인대비 CRT의 평균 감소는 이 군들 간에 유사했고 연구 2년차에도 유지되었다: 52주 째 -164.9 μm(Early start) 및 -167.1 μm(Late start); 104주 째 -161.6μm(Early start) 및 -158.6 μm(Late start). 연구 기간 동안 적어도 한 번 매 8주 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 매 월 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.
애플리버셉트을 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 애플리버셉트을 투여 받은 환자에서 베이스라인으로부터 52주까지의 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 2Q8군의 27.7% 및 29.1% 그리고 대조군의 7.5% 및 14.3%가 DRSS의 ≥2단계 개선을 경험하였다. 100주 째에 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 애플리버셉트을 투여받은 환자의 경우(치료 시작 시 1회 주사, 질병이 지속되거나 재발하는 경우 추가 주사), 투여 시작 후 곧 CRT가 감소하여 24주 째 애플리버셉트에 대해 우호적인 결과를 보였으며(애플리버셉트 2 mg 투여군 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 평가되

었으며, 총 2,412명의 환자가 투여 받았고 유효성 평가가 가능했다(애플리버셉트 1,817명). 환자 연령은 49세부터 99세였고 평균은 76세였다. 이러한 임상연구 중 애플리버셉트 투여군에 무작위배정된 환자 약 89%(1,616명/1,817명)이 65세 이상이었고, 약 63%(1,139명/1,817명)가 75세 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 8주마다 2 mg 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] (95% CI)[D]	0.9% (-1.7, 3.5)[F]	0.8% (-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 (-1.87, 1.23)	-0.25 (-1.98, 1.49)		
베이스라인 대비 ≥15글자 획득 환자 비율	30.97%	33.44%	32.44%	31.60%

차이[C] (95% CI)[D]	-1.5% (-6.8, 3.8)	1.8% (-3.5, 7.1)		

[A] BCVA: 최대교정시력

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

LS: ANCOVA에서 도출한 최소 제곱 평균

PPS(Per Protocol Set): 계획서 순응 임상시험대상자군

[B] 모든 분석 대상자군(FAS), 모든 분석에서 52주 째에 시력을 유지한 PPS 환자의 비율을 제외한 마지막 관찰 이월(Last Observation Carried Forward, LOCF)

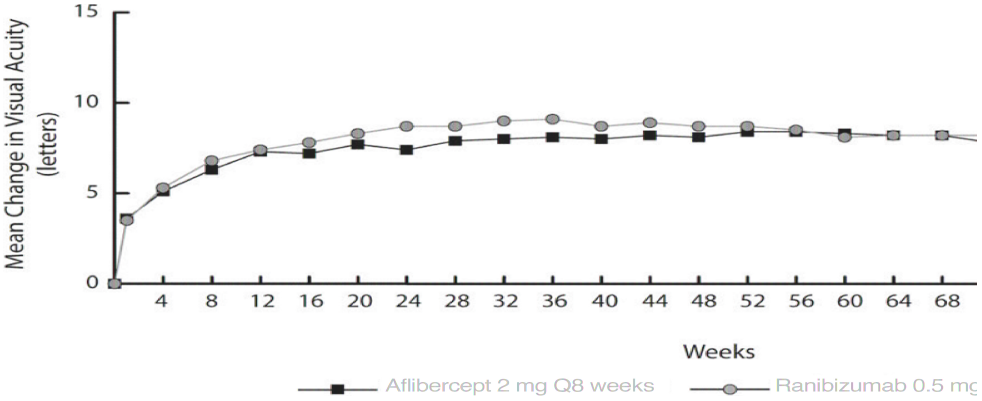
[C] 애플리버셉트군의 값에서 라니비주맙군의 값을 뺀 값이다. 양의 값은 애플리버셉트에 우호적인 결과이다.

[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 애플리버셉트은 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, 치료경험이 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 조

정한 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 - 100μm 이상의 CRT 증가‡ 없음 - 새로운 신생혈관 형성 없음 - 새로운 황반 출혈 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 황반 출혈 없음	- 새로운 액체의 관찰* 또는 - 잔류 액체의 양이 변화가 없거나 증가* 또는 다음 중 어느 하나라도 해당하는 경우: - 5자 이상의 ETDRS 글자 소실† - 100μm 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 내에서 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 52주째의 BCVA 평균 변화였다. 2차 유효성 평가 변수는 15자 이상 소실되지 않은 환자의 비율과 52주까지 BCVA가 15글자 이상 개선된 환자의 비율이었다.

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

에 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 조정군에서는 43.1%였고, 4주 간격 조정군에서는 54.5%였다. 이들 환자 중 2주 간격 조정군의 96.2%, 4주 간격 조정군의 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 104주 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 매 달 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. 16주에서 104주까지의 평균 BCVA 변화는 Early start treat-and-extend군에서 -2.1 ± 11.4글자, Late start treat-and-extend군에서 -0.4 ± 8.4글자로 통계적 비열등성을 달성했다(p = 0.0162). BCVA(베이스라인으로부터 104주까지, 2차 평가 변수)는 Early start 군의 경우 60.2에서 64.5글자로 변했고, Late start군의 경우 61.3에서 69.2로 변했다. 16주에서 52주까지 BCVA의 개선은 치료군간에 유사했다(Early start군의 경우 1.3 ± 6.4글자, Late start군의 경우 2.0 ± 5.3글자).
ARIES 연구는 또한 연구자의 결정에 따라 매 8주보다 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 4주보다 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 종료시점까지의 BCVA 평균변화는 +2.3 ± 15.6글자였다. 더 자주 치료받은 환자들 중, 85.5%는 15글자 미만을 소실하여 시력을 유지했고, 19.4%는 15글자 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 15글자를 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 유지되었다.
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 2 mg Q4 (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)		28.0% (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

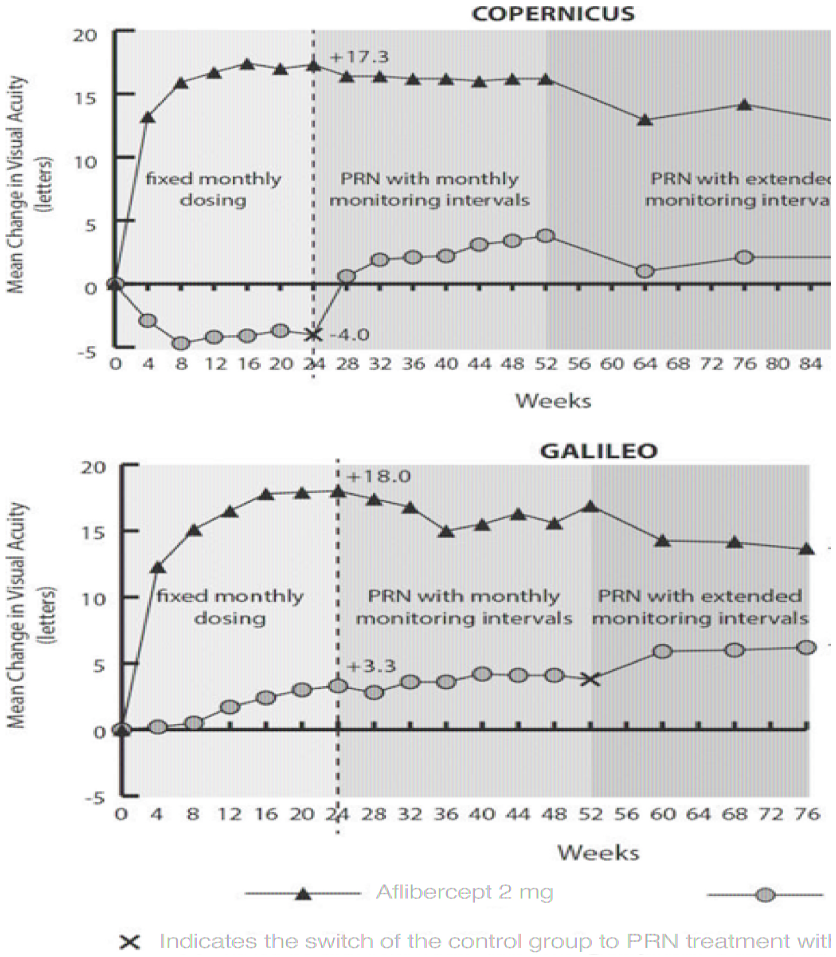
D) 투여군, 지역(COPERNICUS는 미국 대 그 외 국가, GALILEO는 유럽 대 아시아/태평양), 베이스라인 BCVA 분류(> 20/200 및 ≤ 20/200) 등 요인별 ANCOVA 모델에 기반한 LS 평균 차이 및 신뢰 구간

E) COPERNICUS 연구에서 대조군 환자는 24주부터 52주째까지 필요 시 애플리버셉트을 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. 이러

한 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 애플리버셉트을 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 투여 효과는 대체로 전체 모집단의 결과와 일관적이었다.
GALILEO 및 COPERNICUS의 통합 데이터 분석 결과 애플리버셉트은 사전 지정된 이차 유효성 평가변수인 국립안연구센터 시각기능설문지(NEI VFQ-25)에서 베이스라인 대비 임상적으로 의미 있는 변화를 입증하였다. 이러한 변화의 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 무작위배정, 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/91명)가 65세 이상이었으며, 약 23%(21명/91명)가 75세 이상이었다. 이 연구에서 환자들은 첫 6개월동안 매월 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 24주째부터 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 애플리버셉트으로 구제 요법을 받았으며(활성 대조군/ 애플리버셉트 2 mg군), 그 결과 24주부터 52주째까지 약 5글자의 시력이 개선 되었다.
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 (N = 91)[D]	활성 대조군 (레이저)/ 애플리버셉트 2 mg[E] (N= 90)
베이스라인 대비 ≥15글자 획득 환자 비율(%)	52.7%	26.7%	57.1%	41.1%
가중 차이[A,B](%) (95% CI) p값	26.6% (13.0, 40.1) p=0.0003		16.2% (2.0, 30.5) 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] (95% CI) p값	10.5 (7.1, 14.0) p<0.0001		5.2 (1.7, 8.7) 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

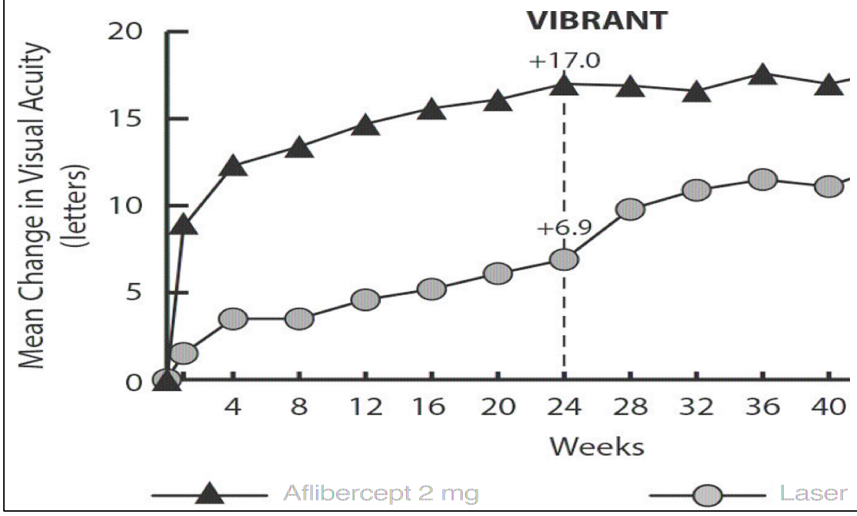
[C] 투여군, 베이스라인 BCVA 분류(> 20/200 및 ≤ 20/200), 지역(북미 대 일본)을 고정 효과(fixed effect)로 하고 베이스라인 BCVA를 공변량으로 한 ANCOVA 모델에 따른 LS 평균 차이 및 95% CI.

[D] 애플리버셉트 투여군의 투여 간격은 24주부터 48주째까지 모든 연구대상자에 대해 4주에서 8주로 연장되었다.

[E] 24주째부터 레이저군의 연구대상자는 사전 명시된 적격성 기준 중 최소 하나를 만족하는 경우 애플리버셉트으로 구제 요법을 받을 수 있었다. 이 군에서 총 67의 시험대상자가 애플리버셉트으로 구제 요법을 받았다. 애플리버셉트의 고정 구제 요법은 4주마다 애플리버셉트 2 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 애플리버셉트으로 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 862의 환자가 투여받았고 유효성 평가가 가능했다(애플리버셉트 576명). 환자 연령은 23세부터 87세였고 평균은 63세였다. 당뇨병성 황반부종 연구에서 애플리버셉트 투여군에 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 대조군에 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%	13.0%

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

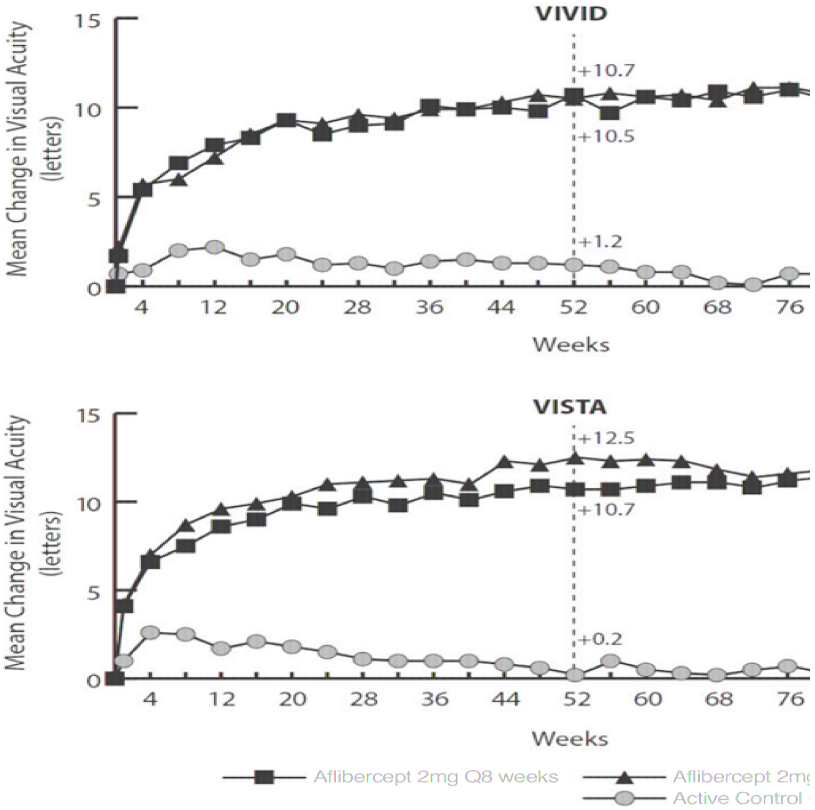
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

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 애플리버셉트 투여군(n = 224)은 VIVID^{DME} 및 VISTA^{DME} 연구 애플리버셉트 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(동맥혈전색전성 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 이후 2개월마다 1회 투여하여 최소 1년 동안 고정 간격으로 치료한 후 애플리버셉트 2 mg의 세 가지 투여요법 중 하나에 1:1:1 비율로 무작위 배정되었다.
이 연구는 치료 2년차와 3년차에 대해 매 8주마다 투여한 요법(2Q8) 대비 아래 투여요법의 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 2 mg을 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 2 mg을 투여(2PRN)했다.
1차 유효성 평가변수 (베이스라인 대비 52주의 BCVA변화)는 2Q8군에서 0.4 ± 6.7글자 대비 2T&E군에서 0.5 ± 6.7글자, 2PRN 군에서 1.7 ± 6.8글자였으며, 통계적 비열등성(NI)을 달성하였다. (두 비교에 대해 P<0.0001 ; NI 한계 4글자)
베이스라인 대비 100주까지의 BCVA 변화도 52주까지의 결과와 일관되었다: 2Q8군에서 0.1 ± 7.2글자, 2T&E군에서 -0.1 ± 9.1글자, 2PRN군에서 1.8 ± 9.0글자였다. 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 무작위배정, 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 애플리버셉트을 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 2 mg (N = 90)	샴(Sham) (N = 31)	애플리버셉트 2 mg (N = 90)	샴(Sham) / 애플리버셉트 2 mg (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

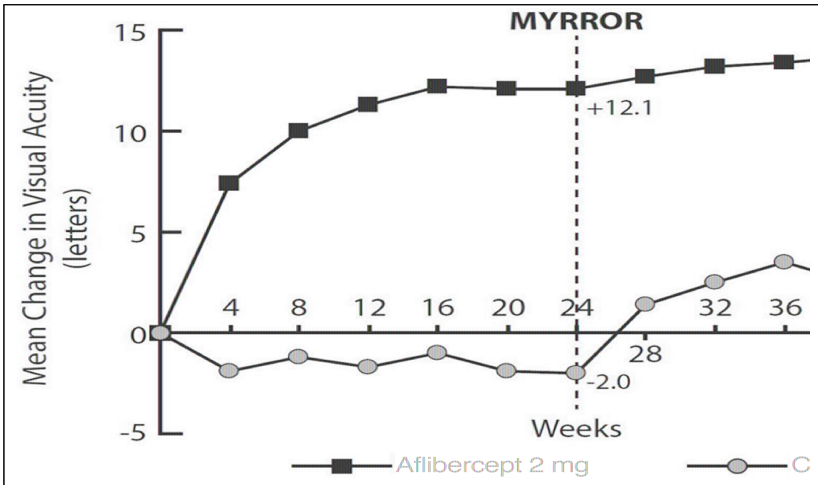
C) LS 평균: ANCOVA 모델에서 도출한 최소 제곱 평균

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

애플리버셉트은 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.

신생 혈관 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/mL 의 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

애플리버셉트은 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

애플리버셉트으로 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, 4주 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 사람에서 유리체내 2 mg 투여 후 관찰된 값보다 각각 약 200배 및 700배 더 높았다. 원숭이에서 최대무독성량(NOAEL) 인 0.5mg/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/kg 이었다. 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 6개월간의 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 정맥 내 투여 시 관찰된 유리 애플리버셉트의 C_{max}및 AUC에 따르면 사람에서 유리체 내 2 mg 투여 후 관찰된 값보다 전신 노출이 각각 약 4,900배 및 1,500배 더 높았다. 모든 변화는 가역적이었다.

비교동등성 입증 정보

1) 이 약은 품질, 비임상, 임상 시험 결과 대조약과의 동등성이 입증되었다.

2) 이 약과 대조약의 동등성을 증명하기 위하여 신생혈관성(습성) 연령 관련 황반변성 환자 573명을 대상으로 치료적 확증 임상시험을 수행하였다. 치료 후 8주차에 측정된 최대 교정시력의 베이스라인 대비 변화 값을 통해 치료적 동등성이 확인되었다.

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
수입(수입자)	삼천당제약(주)	대한민국	경기도 화성시 향남읍 제약공단2길 71
일부공정위탁제조(제조의뢰자)	Mycenax Biotech Inc.	대만	1, 2, 3, 5F No. 8, and 2F No. 10, Kedung 3rd Road, Jhunan Township, Miaoli County 35053, Taiwan
일부공정위탁제조(제조자)	ADIMMUNE Corporation	대만	No. 3, Sec. 1, Tanxing Road Tanzi District Taichung City, 42743, Taiwan

1.3 허가조건

○ **(위해성 관리계획)** v2.1

* 「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 품질 관리기준 관련 자료	RMP 관련 자료	시험법 관련 자료	임상통계 관련 자료
신청일자	‘23.12.01.	‘23.12.04.	‘23.12.04.	‘23.12.04.	‘23.12.11.	‘23.12.07.
보완요청일자	‘24.03.22.	‘24.03.22.	‘24.06.26.	‘24.03.22.	‘24.03.08.	‘24.02.29.
보완접수일자	‘25.05.19.	‘25.05.20.	‘24.11.04.	‘25.05.20.	‘25.05.20.	25.05.22.
재보완요청일자	‘25.07.10.	‘25.07.08.			‘25.06.17.	
재보완접수일자	‘25.07.21.	‘25.07.22.			‘25.07.23.	
최종처리일자	‘25.09.22.	‘25.09.01.	‘25.08.20.	‘25.07.08.	‘25.09.01.	‘25.06.05.

<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	5.다 : 품질 평가 자료(in vitro 결합 및 역가 시험)에서 입증된 동등성으로 갈음함																																	

○ 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
      3) 가혹시험자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험
      2) 가속시험자료
      3) 가혹시험자료
4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 항원성시험

2) 면역독성시험

3) 국소독성시험(국소내성시험 포함)

4) 의존성

5) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

라. 기타 약리작용에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 비젠프리주사 및 비젠프리프리필드시린지는 아일리아(애플리버셉트)의 동등생물의약품으로 허가신청되었음. 전반적으로 비임상, 임상시험에서 사용한 대조약 EU-아일리아는 KR-아일리아와 동등성을 입증하여 대조약으로 타당함
- 애플리버셉트는 혈관내피 성장인자A(VEGF-A) 및 태반성장인자(PlGF)에 결합함으로써 이러한 동족 VEGF 수용체의 결합 및 활성화를 억제하는 재조합 융합 단백질임
- 비임상 측면에서 품질 비교, in vitro 약력학 비교, 반복투여 독성시험을 수행하여 대조약과 차이가 없음을 확인하였음
- 대조약과의 임상적 동등성 평가를 위하여 치료적 확증 임상시험 자료를 제출하였음

- 국소투여 제제로 전신 노출에 대한 PK 비교가 유의미하지 않아 1상 동등성 평가는 수행되지 않음
- 신생혈관성 (습성) 연령 관련 황반변성 환자를 대상으로한 치료적 확증 임상시험에서 1차 유효성 평가변수(제 8 주에 ETDRS 차트를 사용한 BCVA 의 베이스라인 대비 평균 변화)의 통계적 분석 결과, 신청품목은 대조약과 임상적으로 동등함을 보였음
- 안전성 프로파일은 대조약과 유사하였음
- 면역원성 측면에서 항약물항체(ADA), 중화항체(NAb) 양성 비율은 대조약과 차이를 보이지 않았음

- 애플리버셉트의 작용기전과 관련된 생물학적 특성, 물리화학적, 생물학적 활성에 대한 비교동등성 결과는 신생혈관성 (습성) 연령 관련 황반변성 환자를 대상으로 한 임상시험결과를 다른 적응증에 외삽할 수 있음을 뒷받침함
- 국외 동일 성분 품목의 위해성 관리계획을 참조하여 위해성 중점검토항목을 설정하였으며 타당함, 규정에 따라

4년간 목표증례수 600례의 시판 후 조사(PMS)를 수행할 예정임

- 이상의 결과에서 비젠프리주사 및 비젠프리프리필드시린지는 국내 허가된 아일리아의 동등생물의약품으로서 효능·효과, 용법·용량 및 사용상의 주의사항 신청사항은 타당함

[약어 및 정의]

- FP fundus photography(안저촬영술)
- IOP intraocular pressure(안압)
- IVT intravitreal(유리체내)
- LOCF last observation carried forward(마지막 관찰 값으로 결측값 대체)
- MMRM mixed-effects model for repeated measures(반복측정 혼합효과 모델)
- OCT optical coherence tomography(광간섭 단층촬영)
- PlGF placental growth factor(태반 성장 인자)
- VEGF vascular endothelial growth factor(혈관 내피 성장 인자)
- wAMD wet age-related macular degeneration(습성 연령 관련 황반변성)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 비젠프리프리필드시린지(애플리버셉트)
- 약리작용 기전 : 혈관내피 성장인자A(VEGF-A) 및 태반성장인자(PlGF)에 결합함으로써 이러한 동족 VEGF 수용체의 결합 및 활성화를 억제하여 치료 효과를 발휘한다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 아일리아(애플리버셉트)의 동등생물의약품
- VEGF 억제제의 약리학적 분류에 속하는 애플리버셉트(aflibercept)를 원료의약품(DS)으로 하는 아일리아(Eylea)®의 동등생물의약품으로서 제안된다. 재조합 융합 단백질인 애플리버셉트는 각각 사람 VEGF 수용체 1의 두 번째 면역글로불린(Ig) 영역과 사람 VEGF 수용체 2의 세 번째 Ig 영역으로 이루어지는 2개의 동일한 폴리펩티드 사슬로 구성되며, 두 폴리펩티드 사슬은 사람 IgG1 의 결정화 가능 분절(Fc) 영역에 융합한다(Avery et al 2017).

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 아일리아(애플리버셉트)에 대해 승인된 적응증과 동일하다.

- 제안 적응증

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

- 신생혈관 AMD(습성 AMD, wAMD)는 선진국에서 시력 상실과 실명의 주요한 원인이다. CNV 를 포함하는 신생혈관(습성) AMD 는 망막 부종과 관련되어 있으며, 황반하 혈관에서 누출 또는 출혈이 시작되어 중심 시야에 영향을 미친다(Arcinue et al 2015). 현재, VEGF-A 는 신생혈관 AMD 에서 핵심적인 역할을 하는 것으로 잘 알려져 있다. AMD 가 있는 사람에서 수술적으로 확보한 CNV 검체에서 VEGF-A 가 확인되어, 신생혈관 AMD 를 치료하기 위한 항-VEGF-A 제제의 개발이 신속하게 이루어졌다(Ambati and Fowler 2012). 유리체내(IVT) 경로를 통한 항-VEGF 치료는 황반하 혈관의 누출 또는 출혈을 제한하며, 환자의 시력을 복구할 가능성이 있다. 루센티스(Lucentis)®와 아일리아는 신생혈관 AMD 의 치료에 대해서 규제기관의 승인을 받은 항-VEGF-A 제제이다. 이들 제제 중에서, 아일리아(애플리버셉트)는 루센티스에 비해 요구되는 투여 빈도가 더 낮기 때문에 용법용량 측면에서 이점이 있다.
- SCD411은 아일리아의 바이오시밀러로 신생혈관 AMD 가 있는 시험대상자에서 SCD411 및 아일리아 간의 유효성, 안전성 및 면역원성을 입증하기 위한 제 3 상 시험이 수행되었다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 사용상의 주의사항 참조

- 안구관련 이상사례(결막 출혈, 눈 통증, 유리체 박리, 백내장, 유리체 부유물(vitreous floaters), 안압 상승)

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 임상시험계획 승인

승인일자	계획서 번호	시험제목
2020.09.02.	SCD411-CP101	신생혈관 연령 관련 황반변성 시험대상자들에서 SCD411과 Eylea® 간의 유효성, 안전성, 내약성, 약동학, 면역원성을 비교하는 제3상 무작위 배정, 이중 눈가림, 병행군, 다기관 임상시험

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 애플리버셉트
- 분자식 : $C_{4318}H_{6788}N_{1164}O_{1304}S_{32}$

2.1.2 원료의약품 시험항목

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

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 아세트산나트륨삼수화물, 아세트산, 염화나트륨, 백당, 폴리소르베이트20, 아세트산, 수산화나트륨, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■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

- -80 ℃, 제조일로부터 36개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-80±10°C, 36개월	병/PC(폴리카보네이트)	품질의 대표성이 인정되는 배치의 장기보존시험 결과 기준 내 적합하였음
가속시험	5±3℃, 6개월		품질의 대표성이 인정되는 배치의 가속시험 결과를 제출하였음

3.2. 완제의약품의 안정성

- 밀봉용기, 냉장보관(2~8℃), 제조일로부터 24개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3℃, 24개월	프리필드시린지/ COP(사이클로 올레핀 폴리머)	상업용 규모를 대표할 수 있는 배치의 24개월 장기보존 안정성 결과 제출
가속시험	25±2℃/ 60±5% RH		상업용 규모를 대표할 수 있는 배치의 6개월 가속시험 결과 제출
가혹시험	45±4℃/75±10% RH		상업용 규모를 대표할 수 있는 배치의 가혹시험 결과 제출
광안정성	ICH Q1B		공정을 대표할 수 있는 배치의 광안정성 자료 제출
사용중 안정성	25±2℃		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 (mg/kg)	GLP 준수	study #	결과
반복투여 독성시험	사이노몰구스 원숭이	유리체 내 주사	4주마다 총 4회 (제1, 29, 57 및 85일)	2mg/우안	Y	8385460	경미한 염증 외 이상반응 발생 없음

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)

- (안과검사소견) 4일(15마리), 15일(9마리), 29일(3마리) 관찰

시험약	4일:3개의 눈에서 경증(1+) 결막충혈, 1개의 눈 경증(1+) 결막부종, 1개의 눈 경증(0.5+) 유리체 세포 15일:1개눈 경증(0.5+) 유리체 세포 29일: 안구변병 없음
대조약	4일: 2개의 눈에서 경증(1+) 결막충혈, 1개의 눈에서 경증(1+) 결막부종 15일:6개의 눈 경증(0.5~1+) 유리체 세포 29일: 안구변병 없음

- (TK) 원숭이 혈청에서 평균 유리 SCD411 및 평균 SCD411 VEGF 복합체 독성동태 매개변수 요약

분석물	간격	투여군	SCD411 용량 (mg/눈)	성별	C_{max}(ng/mL)	T_{max}(h)	AUC_{0-672}(h*ng/mL)	AUC_{0-168}(h*ng/mL)	$T_{1/2}$(h)
유리 SCD411	제 1 일	2	2	M	2180	24.0	297000	220000	106
				F	2140	72.0	370000	245000	90.5
				MF	2160	48.0	333000	232000	98.3
	제 85 일	2	2	M	1830	72.0	328000	219000	104
				F	2120	72.0	280000	246000	90.3
				MF	1980	72.0	304000	232000	96.9
SCD411 VEGF 복합체	제 1 일	2	2	M	691	168	350000	64800	NA
				F	785	336	373000	62000	NA
				MF	738	168	361000	63400	NA
	제 85 일	2	2	M	1130	168	664000	141000	NA
				F	1130	168	598000	144000	NA
				MF	1130	168	631000	143000	NA

- 원숭이 혈청에서 평균 유리 Eylea 및 평균 Eylea VEGF 복합체 독성동태 매개변수 요약

분석물	간격	투여군	Eylea 용량 (mg/눈)	성별	C_{max}(ng/mL)	T_{max}(h)	AUC_{0-672}(h*ng/mL)	AUC_{0-168}(h*ng/mL)	$T_{1/2}$(h)
유리 Eylea	제 1 일	3	2	M	2280	24.0	333000	252000	108
				F	2940	24.0	353000	275000	98.2
				MF	2610	24.0	343000	264000	103
	제 85 일	3	2	M	2260	24.0	364000	263000	108
				F	2610	72.0	382000	297000	97.7
				MF	2440	24.0	373000	280000	103
Eylea VEGF 복합체	제 1 일	3	2	M	660	168	320000	57100	199[a]
				F	736	168	361000	66700	299[a]
				MF	698	168	341000	61900	249
	제 85 일	3	2	M	1130	168	681000	142000	NA
				F	1150	168	689000	144000	310[a]
				MF	1140	168	685000	143000	310[a]

그림 6. 4 주마다 1 회 SCD411 또는 Eylea 의 유리체 내 주사 후 통합 수컷 및 암컷 원숭이에서 유리 SCD411 및 유리 Eylea 의 평균(+SD) 농도(ng/mL): 제 1 일 및 제 85 일

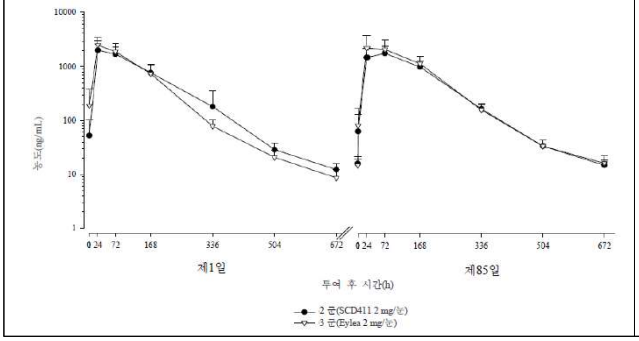
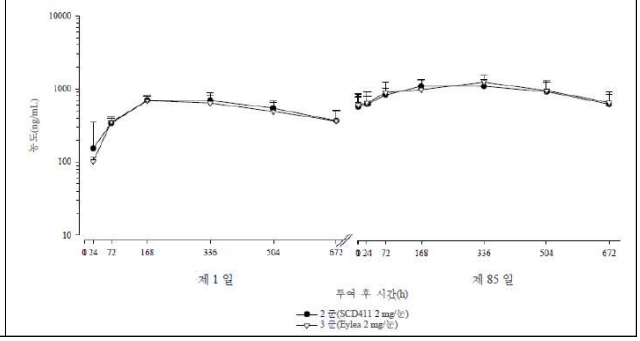


그림 7. 4 주마다 1 회 SCD411 또는 Eylea 의 유리체 내 주사 후 통합 수컷 및 암컷 원숭이에서 SCD411 VEGF 복합체 및 Eylea VEGF 복합체의 평균(+SD) 농도(ng/mL): 제 1 일 및 제 85 일



- 항약물항체

	투여전	45일	92일	120일
0 mg/눈	40% (4/10마리)	30% (3/10마리)	30% (3/10마리)	25% (3/10마리)
SCD411, 2 mg/눈	0% (0/10마리)	100% (10/10마리)	100% (10/10마리)	75% (3/4마리)
Eylea, 2 mg/눈	20% (0/10마리)	100% (10/10마리)	100% (10/10마리)	75% (3/4마리)

- 투여기 동안 2 mg/눈의 SCD411 및 2 mg/눈의 Eylea를 투여받은 거의 모든 동물이 ADA에 대해 양성이었으므로, 혈청 독성동태 결과에 대한 예외는 없었다. 원숭이가 아니라 토끼에서 얻은 양성 대조 ADA를 사용하여 원숭이에서 ADA 존재를 검출하기 위해 이용한 방법을 개발하고 검증했으며, 보고된 ADA 결과는 스크리닝 단계에서만 얻은 것이므로(확인 단계는 실시하지 않음), 위양성 결과가 정상 발생보다 더 높을 가능성으로 인해 ADA 결과 분석은 신중하게 해석해야 한다.

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

- 동물종의 선택 : 인간과 유사한 표적(VEGF)의 상동성 및 약리활성 측면에서 독성동물 평가종으로서 원숭이 설정이 타당하다고 판단됨. 또한 안구 구조가 인간과 원숭이가 가장 유사함
- 투여경로의 타당성 : 약물 특성 상 전신 노출도가 매우 낮을 것으로 예상되므로 임상시험투여예정 경로(유리체 내 투여)로 독성시험 평가하는 것에 대한 타당성 인정됨
- 독성평가 결과 : 시험군과 대조군 모두 투여 안구의 경미한 염증은 있으나, 일시적으로 보이는 것으로 판단되어 독성의 징후라고 판단하지 않음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 효력시험

- in-vitro 시험결과 품질평가 시 이루어짐

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 해당사항 없음

5.4. 흡수 · 분포 · 대사 · 배설에 관한 시험

- 토끼를 대상으로 한 약동학 시험(8414104)

- US 대조 제품 Eylea에 대해 실시한 비임상시험 VGFT-PK-03028과 유사한, 색소침착 토끼에게 유리체 내 투여 후 PK 특성 및 안구 분포를 평가하는 시험을 수행했다. 목적은 유리체 내 주사를 통해 더치 벨티드 토끼에게 Eylea 또는 각 대조약인 SCD411을 단회 투여했을 때 유리 및 VEGF 복합체 모두로서 Eylea 및 SCD411의 PK를 확인하는 것이었다. 이 시험에서 2개 군에 토끼를 배정했다. 투여 후 지정된 시점에 혈액 및 안구 조직을 채취했다. 투여군 지정, 동물 수, 목표 용량 및 목표 투여량은 표 6에 제시되어 있다.

표 6. 시험 설계: 색소침착 토끼를 대상으로 한 단회 투여 약동학 시험

투여군	시험물질	수컷 동물 수	목표 용량(mg/눈)	목표 투여량(µL/눈)	투여 경로[a]	채취한 검체
1	Eylea	21	2	50	유리체 내	혈액 및 안구 조직
2	SCD411	21	2	50	유리체 내	혈액 및 안구 조직

a 용량은 우안에만 투여한 것이다.

- 용량은 단회 유리체 내 주사로 우안에만 투여했다. 모든 생존 동물로부터 투여 전 및 최종 희생과 함께 투여 후 약 0.5, 1, 3, 6, 12, 24, 72, 168, 336(15일), 504(22일) 및 672(29일)시간째에 혈액 검체를 채취했으며, 3마리 동물/군/시점에서 투여 후 약 1, 24, 72, 168, 336, 504 및 672시간째에 혈액을 채취했다. 혈청을 채취하기 위해 혈액 검체를 처리했으며, Covance-Chantilly에서 유리 및 VEGF 복합체 모두로서 1군의 경우 Eylea를, 2군의 경우 SCD411을 분석했다.
- 투여 후 약 1, 24, 72, 168, 336, 504 및 672시간째에 3마리 동물/군/시점에서 최종 희생 시 양안을 적출했으며, 100 µL의 신선 유리체액을 채취했고, 나머지는 냉동하여 희 생 약 5일 이내에 채취했다. 우안 및 좌안 모두의 유리체액을 처리했으며, Covance-Chantilly에서 유리 및 VEGF 복합체 모두로서 1군의 경우 Eylea를, 2군의 경우 SCD411을 분석했다.
- 혈청 및 유리체액 내 통합 Eylea 및 SCD411(유리 및 VEGF 복합체) 농도 자료에 비구획 분석을 적용했다.
- 명목 용량 및 검체 채취 시간을 사용했다. 기술 통계에 대해 정량하한(혈청 및 유리체액 모두에서 Eylea 및 SCD411 VEGF 복합체, 혈청에서 유리 Eylea 및 SCD411, 그리고 유리체액에서 유리 Eylea 및 SCD411에 대해 각각 <5.00 ng/mL, <40.0 ng/mL, 그리고 <62.5 ng/mL) 미만의 농도 값을 0으로 처리했다
- 혈청 및 유리체액 모두에서 유리 및 VEGF 복합체로서의 Eylea 및 SCD411 확인을 위한 방법은 적합하거나 적격한 것으로 간주되었으며, 전기화학발광(ECL) 분석을 이용하여 성공적으로 검증되었다.

• 결과 : 혈청에서 Eylea 및 SCD411 VEGF 복합체, 투여한 눈(우안)에서 채취한 유리체액에서 Eylea VEGF 복합체, 투여하지 않은 눈(좌안)에서 채취한 유리 Eylea 및 SCD411, 그리고 좌안에서 채취한 Eylea 및 SCD411 VEGF 복합체에 대한 모든 농도 값은 모두 정량하한 미만이었다(<5.00 ng/mL 및 <62.5 ng/mL, 각각 혈청과 유리체액 모두에 대해 VEGF 복합체 및 유리 유리체액).

토끼 혈청에서 유리 Eylea 및 유리 SCD411 의 평균 농도-시간 프로파일은 그림 4 에 도표로 제시되어 있다. 투여한 눈(우안)에서 채취한 토끼 유리체액에서 유리 Eylea, 유리 SCD411 및 SCD411 VEGF 복합체의 평균 농도-시간 프로파일은 그림 5 에 제시되어 있다.

그림 4. 단회 유리체 내 주사 후 토끼 혈청에서 유리 Eylea 및 유리 SCD411 의 평균(+SD) 농도(ng/mL)

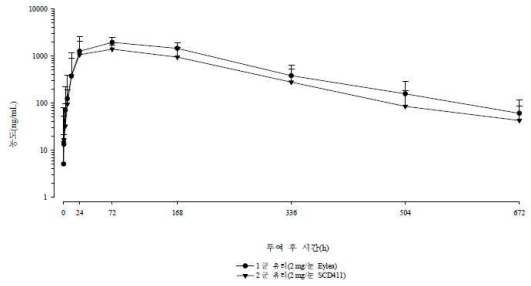
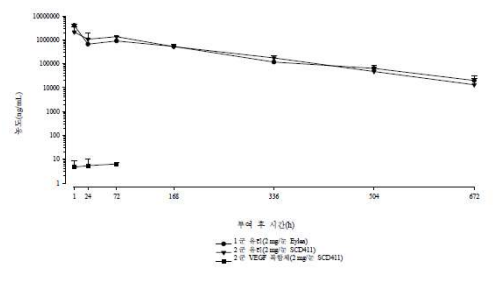


그림 5. 단회 유리체 내 주사 후 토끼 유리체액(우안)에서 유리 Eylea, 유리 SCD411 및 SCD411 VEGF 복합체의 평균(+SD) 농도(ng/mL)



- 유리체내 투여후, 투여후 1시간 시점에 유리체내 유리 SCD411의 C_{max}(2140000 ng/mL)가 관찰되었으며, 이는 혈청에서 관찰된 C_{max}(1390 ng/mL)보다 약1500배 더 높았다. 또한 유리체액내 유리SCD411의 노출(AUC_{0-672})(271000000 h*ng/mL)은 약836배로 혈청에서의 노출(325000 h*ng/mL)보다 상당히 더 높았다. Eylea의 유리체내 투여 후, 투여 후 1시간 및 72시간 시점에 각각 유리체액(4040000 ng/mL) 및 혈청(1940 ng/mL) 내 유리Eylea의 C_{max} 또한 관찰되었다. 유리체액내 유리 Eylea의 노출(AUC_{0-672}) (242000000 h*ng/mL)은 혈청에서의

노출(468000 h*ng/mL)보다 약518배 더 높았다. 유리체액 및 혈청에서 SCD411 및Eylea의 소실 반감기는 길었다. 혈청 및 유리체액에서의 값은 SCD411의 경우 각각 111 및 94.3시간, Eylea의 경우 각각 127 및 111시간이었다.

- 우안의 유리체액: 혈청 비

- Eylea 및 SCD411 C_{max} 및 AUC_{0-627}에 대한 우안의 유리체액(VHR) 대 혈청비는 다음과 같음

표 9. 단회 유리체 내 주사 후 토끼에서 Eylea 및 SCD411 에 대한 우안의 유리체액 대 혈청 C_{max} 및 AUC_{0-672} 비

분석물	매개변수	VHR:혈청 비
유리 Eylea	C_{max}	2090
	AUC_{0-672}	518
유리 SCD411	C_{max}	1540
	AUC_{0-672}	836

- 유리 아일리아의 경우, VHR 대 혈청비는 C_{max} 및 AUC_{0-627}에 대해 각각 2090 및 518이었다. 유리 SCD411의 경우, VHR대 혈청비는 C_{max} 및 AUC_{0-627}에 대해 1540 및 836이었다. 이러한 비는 혈청 대비 VHR에서의 더 높은 노출을 입증함

- Eylea:SCD411 비

- 토끼 혈청 및 우안의 유리체액에서 C_{max} 및 AUC_{0-627}에 대한 Eylea대 SCD411비(유리/유리) 비교는 다음과 같음

표 10. 단회 유리체 내 주사 후 토끼 혈청 및 우안의 유리체액에서 Eylea 대 SCD411 C_{max} 및 AUC_{0-672} 비(유리/유리)

기질	매개변수	유리 Eylea:유리 SCD411 비
혈청	C_{max}	1.39
	AUC_{0-672}	1.44
유리체액(우안)	C_{max}	1.89
	AUC_{0-672}	0.893

- C_{max} 및 AUC_{0-627}에 대한 Eylea 대 SCD411 비는 혈청에서 각각 1.39 및 1.44, 우안의 유리체액에서 각각 1.89 및 0.893이었다. 이는 유리 Eylea 및 유리 SCD411 노출이 혈청 및 유리체액에서 비교적 유사했음을 입증했다.

- 우안의 유리체액에서 Eylea VEGF 복합체의 농도는 측정 불가능했으며, 투여 후 72시간까지 SCD411 VEGF 복합체에 대해 낮은 농도(4.65~6.31 ng/mL의 평균범위)가 관찰되었다. 또한, 혈청에서 Eylea VEGF 복합체 또는 SCD411 VEGF 복합체의 농도는 측정 불가능했으며, 좌안(투여하지 않은 눈)의 유리체액에서는 측정 가능한 분석물이 없었다.

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 토끼에서 유리체내의 노출도를 비교하여 시험약과 대조약간의 유리체내 노출이 거의 유사함을 확인하였으며, 결합형 보다 유리형의 노출이 500-800배 이상 많았음.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 임상시험 실태조사 : 임상정책과-3122(2024.07.15.), 적합

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상 1상 0건, 2상 0건, 3상 1건 제출
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 SCD411-CP101임

6.3. 생물약제학시험

1) 분석법 밸리데이션

- 전기화학발광(ECL) 분석법을 사용해 인간 혈장 내 유리 SCD411를 측정하기 위해 밸리데이션된 분석법

ECL-0358(CB-2277)이 적용되었다. 비오티닐화 재조합 인간 VEGF 아형 165 는 포획 시약으로 사용되었으며 설포-태그(Sulfo-Tag) 표지 마우스 단클론 항-SCD411(15B2) 항체는 검출 시약으로 사용되었다. 정량하한(LLOQ)은 20.000 ng/mL 였으며 정량상한(ULOQ)은 250.000 ng/mL 였다. 정도관리용 시료 농도는 200.000 ng/mL(고농도), 75.000 ng/mL(중농도) 및 45.000 ng/mL(저농도)였다.

- ECL 분석법을 사용해 인간 혈장 내 유리 아일리아를 측정하기 위해 밸리데이션된 분석법 ECL-0435(CB-2517)가 적용되었다. 비오티닐화 재조합 인간 VEGF 아형 165 는 포획 시약으로 사용되었으며 설포-태그 표지 마우스 단클론 항-SCD411(15B2) 항체는 검출 시약으로 사용되었다. LLOQ 는 20.000 ng/mL 이었으며 ULOQ 는 250.000 ng/mL 였다. 정도관리용 시료 농도는 200.000 ng/mL(고용량), 75.000 ng/mL(중용량) 및 45.000 ng/mL(저용량)이었다.
- ECL 분석법을 사용해 인간 혈장 내 VEGF-SCD411 복합체 및 VEGF-아일리아 복합체를 측정하기 위해 밸리데이션된 분석법 22PK016 이 적용되었다. 이 면역측정법은 메소 스케일 디스커버리(Meso Scale Discovery) 기술에 기반을 둔 샌드위치(sandwich) ECL 분석법이다. 비오티닐화 항-인간 VEGF165 는 포획 시약으로 사용되었으며 루테닐화(설포-태그 접합) 단클론 항-SCD411(15B2) 항체는 검출 시약으로 사용되었다. LLOQ 는 20.000 ng/mL 였으며 ULOQ 는 250.000 ng/mL 였다.

6.4. 임상약리시험

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

- Study SCD411-CP101 은 신생혈관 (습성) AMD 가 있는 성인 시험대상자에서 SCD411 및 아일리아 간의 유효성, 안전성, 내약성, PK 및 면역원성을 비교하는 진행 중 제 3 상 무작위배정, 이중눈가림, 병행군, 다기관 시험이었다.
- 이 시험에서는 14 개 국가의 약 155 개 시험기관에서 습성 AMD 가 있는 약 560 명의 시험대상자를 등록할 계획이었다. 모든 선정 기준에 부합하고 제외 기준에 부합하지 않는 시험대상자가 1:1 비율로 무작위배정되어 제 1 일에 SCD411 또는 아일리아의 IVT 주사를 투여받았다. 시험대상자는 첫 3 회 주사 동안(제 8 주까지) 4 주마다, 이후 제 48 주까지 8 주마다 시험약 투여를 투여받았다.
- 이 시험에는 최대 3 주의 스크리닝 기간, 최대 48 주의 치료 기간, 그리고 최대 4 주의 추적관찰 기간이 포함되었으며, 총 시험 참여 기간은 최대 55 주이다.
- 모든 시험대상자는 4 주마다 1 회 평가되었다. 시험대상자가 시험에서 철회하기로 결정하거나, 시험자의 소견에 따라 시험대상자가 영구적으로 철회해야 하는 경우, 시험약 투여 중단 후 가능한 신속하게, 늦어도 중단 후 28 일까지 조기 종료 방문을 완료해야 했다. 시험 참여 종료 방문은 제 52 주 투여 종료 후 28 일에 시행해야 했다. 시험 참여 종료는 시험에서 마지막 시험대상자의 마지막 방문일로 정의되었다.
- SCD411 을 사용한 완료된 제 3 상 임상시험(Study SCD411-CP101)에서는 다음 PK 매개변수를 평가하기로 되어 있었다. 즉, 'SCD411 및 아일리아의 0 시간부터 마지막 정량화 가능한 시점까지의 농도-시간 곡선하 면적(AUC_{0-t}), 0 시간부터 투여 기간 종료까지의 AUC(AUC_{0-tau}), 0 시간부터 무한대 시간까지의 AUC(AUC_{0-inf}), 최대 혈장 농도(C_{max}), C_{max} 도달 시간(t_{max}), 그리고 소실 반감기($t_{1/2}$).' 투여 전, 그리고 첫 번째(제 1 일) 및 세 번째(제 8 주) 투여 후 +1 일, +3 일, +7 일, +14 일 및 +28 일에 혈액 검체를 사용하여 혈장 내 유리 및 결합 아일리아 및 SCD411 의 정량화가 수행되었다.
- SCD411 및 아일리아의 유리 혈장 PK 프로파일 요약은 Table 2.5.3-1 나와 있다. 유리 SCD411 의 경우, 기하 평균 피크(C_{max}) 및 총(AUC_{0-t}) 혈장 노출 값은 제 1 일(첫 번째 주사)과 제 8 주(세 번째 주사)에 각각 58.9 ng/mL 및 250 day*ng/mL, 그리고 50.7 ng/mL 및 401 day*ng/mL 이었다. 유리 아일리아의 경우, 기하 평균 피크(C_{max}) 및 총(AUC_{0-t}) 혈장 노출 값은 제 1 일(첫 번째 주사)과 제 8 주(세 번째 주사)에 각각 49.3 ng/mL

및 413 day*ng/mL, 그리고 43.0 ng/mL 및 200 day*ng/mL 이었다.

- SCD411 및 아일리아의 결합 혈장 PK 프로파일 요약은 Table 2.5.3-2 에 나와 있다. 결합 SCD411 의 경우, 기하 평균 피크(C_{max}) 및 총(AUC_{0-t} 및 AUC_{0-tau}) 혈장 노출 값은 제 1 일(첫 번째 주사)과 제 8 주(세 번째 주사)에 각각 48.7 ng/mL, 1030 day*ng/mL 및 996 day*ng/mL, 그리고 87.8 ng/mL, 1930 day*ng/mL 및 1680 day*ng/mL 이었다. 결합 아일리아의 경우, 기하 평균 피크(C_{max}) 및 총(AUC_{0-t} 및 AUC_{0-tau}) 혈장 노출 값은 제 1 일(첫 번째 주사)과 제 8 주(세 번째 주사)에 각각 55.2 ng/mL, 1260 day*ng/mL 및 1160 day*ng/mL, 그리고 94.7 ng/mL, 2080 day*ng/mL 및 1960 day*ng/mL 이었다.
- 제 1 일(첫 번째 주사) 및 제 8 주(세 번째 주사)에 2 mg 의 단회 SCD411 또는 아일리아 IVT 주사 후, 유리 및 결합 SCD411 에 대한 피크(C_{max}) 및 총 노출(AUC_{0-t})은 유리 및 결합 아일리아에서 관찰된 것과 마찬가지로 유사했다.

1) 면역원성

- 베이스라인에서 면역원성 평가를 위해 혈액 검체를 제공한 시험대상자의 약 7%는 SCD411 군과 아일리아군에서 베이스라인 항약물 항체(ADA) 양성이었다. 베이스라인 후 시점에 면역원성 평가를 위해 혈액 검체를 제공한 SCD411 군의 시험대상자의 약 20% ~ 40%와 아일리아군의 시험대상자의 19% ~ 52%는 시험 제 52 주 동안 ADA 양성이었다. 베이스라인 GMT 는 SCD411 및 아일리아 치료군의 경우 각각 2.1 및 2.3 이었다. 제 4 주부터 제 52 주까지의 GMT 는 SCD411 군의 경우 1.87 과 2.31 사이에서, 그리고 아일리아군의 경우 1.66 과 2.14 사이에서 변동을 보였다.
- NAb 양성 시험대상자의 발생률은 낮았다. 베이스라인에서 면역원성 평가를 위해 혈액 검체를 제공한 시험대상자 중 SCD411 군의 시험대상자 1.1%와 아일리아군의 시험대상자 2.2%는 베이스라인에서 NAb 양성이었다. 베이스라인 후 NAb 양성 시험대상자의 발생률은 SCD411 군에서 <3%로 유지되었고 아일리아군에서 대체로 <4%로 유지되었다.
- 일본인 하위군에서 ADA 양성 시험대상자의 베이스라인 후 시점의 발생률(SCD411 군에서 3.4% ~ 16.7%, 아일리아군에서 3.3% ~ 33.3%)은 비일본인 하위군(SCD411 군에서 22.2% ~ 44.2%, 아일리아군에서 20.8% ~ 54.6%) 및 전체군(SCD411 군에서 20.2% ~ 40.0%, 아일리아군에서 18.8% ~ 52.3%)보다 더 낮았다. 베이스라인 후 GMT 는 일본 하위군(GMT 는 SCD411 군의 경우 1.0 과 2.3 사이에서, 그리고 아일리아군의 경우 0.5 와 1.7 사이에서 변동을 보였음)과 비일본인 하위군(GMT 는 SCD411 군의 경우 1.8 과 2.3 사이에서, 그리고 아일리아군의 경우 1.7 과 2.2 사이에서 변동을 보였음) 간에 유사했다. SCD411 군에서 제 36 주 시점의 시험대상자 1 명을 제외하고 일본 하위군 시험대상자 중 누구도 NAb 양성 반응을 보이지 않았다. NAb 양성 시험대상자의 발생률은 비일본인 하위군에서 낮게 유지되었으며 전체 군과 일치했다.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

단계 임상시험 (번호/저널명)	임상시험 제목 및 디자인	투여용량 투여기간	평가항목	평가결과
SCD411-CP101	신생혈관 연령 관련 황반변성 시험대상자들에서 SCD411과 Eylea® 간의 유효성, 안전성, 내약성, 약동학, 면역원성을 비교하는 제3상 무작위배정, 이중 눈가림, 병행군, 다기관 임상	제 1일 및 4, 8, 16, 24, 32, 40, 48주(EOT) 후에 IVT 주사를 투여 (1달 간격 3회, 2달 간격 5회, 총 8회 투여)	일차 평가변수: • 제 8 주 시험 눈의 BCVA 점수 베이스라인 대비 변화 이차 평가변수: • 제 52 주 시험 눈의 BCVA 점수 베이스라인 대비 변화 • 제 8 주에 광간섭 단층촬영(optical coherence tomography, OCT)으로 평가한 CRT 의 베이	제 8 주 시험 눈의 BCVA 점수 베이스라인 대비 변화에서 사전계획한 동등성 한계(90% 신뢰구간에서 3글자)를 만족하였음 : -0.4 글자점수, 90% CI 는 -1.6 ~ 0.9

	시험		스라인 대비 변화 • 제 52 주에 OCT 로 평가한 CRT 의 베이스라인 대비 변화 등	

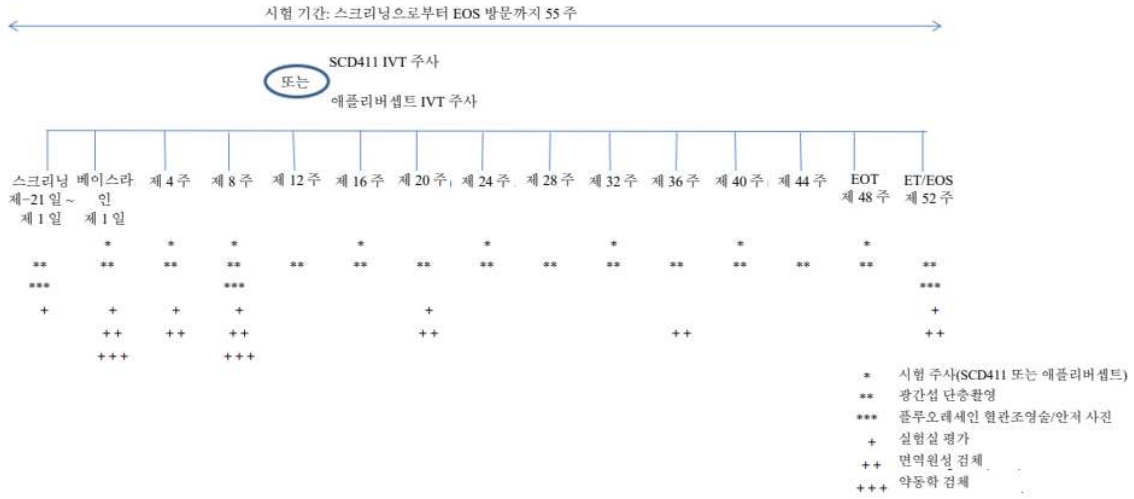
6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 임상시험설계

1) 일반사항

- Study SCD411-CP101 은 신생혈관 (습성) AMD 가 있는 시험대상자에서 SCD411 및 아일리아 간의 유효성, 안전성, 내약성, PK 및 면역원성을 비교하는 제 3 상 무작위배정, 이중눈가림, 병행군, 다기관 시험이었다. 시험대상자는 첫 3 회 주사 동안 4 주마다, 이후 제 48 주까지 8 주마다 시험약 투여를 투여받아야 했다. 이 시험의 일차 목적은 습성 AMD 가 있는 시험대상자의 시험약 투여 8 주 후 최대교정시력(BCVA)에서 아일리아(애플리버셉트)에 대한 SCD411 의 동등성을 입증하는 것이었다. 이차 유효성 목적은 시험약 투여 8 주 및 52 주 후 BCVA, 중심 망막 두께(CRT) 및 CNV 로 제시되는 SCD411 및 아일리아(애플리버셉트)의 유효성을 비교하는 것이었다.

그림 3-1: 임상시험 개요도



약어: EOS, end-of-study (시험 종료); EOT, end-of-treatment(투여 종료); ET, early termination(조기 종료); IVT, intravitreal(유리체 내).

2) 표본크기와 동등성 한계

- EMA 및 PMDA 와 합의한 동등성 한계는 MARINA(및 ANCHOR)와 VIEW 시험들로부터 제공된 자료를 사용하여 결정했다. 이 자료는 습성 AMD 시험대상자들에서 위약 투여와 비교해 애플리버셉트 유효성을 추정하는 데 사용되었다. MARINA 에서 시험대상자들은 위약 투여 대조군에서 2 개월 동안 BCVA 의 평균 2.5 글자 저하와 2 mg 용량 투여군에서 5 글자 개선을 보였으며, VIEW 시험에서 습성 AMD 시험대상자들은 2 mg 용량을 투여받은 제 8 주에 6.8 ~ 7.5 글자 개선을 보인 것으로 나타났다. 두 시험 자료를 통합할 때, 위약과 비교한 투여 효과는 약 9.3 ~ 10 글자인 것으로 추정된다. 3.8 글자 한계는 Eylea 와 위약 간 차이의 59% ~ 62% 보존으로 나타날 것이고, VA 에서 1 줄 미만의 변화이다. EMA 와 PMDA 의 동등성 논의는 95% CI 접근방식 또는 α =0.025 수준에서 양 단측 검정(TOST)에 기반했다.
- 3.8 글자 동등성 한계의 통계적 정당성이 임상시험 계획서 현행 버전에 포함되어 있지 않음을 고려하여, 이를 SAP 에 추가하고 요청 시 규제기관에 제공할 것이다.
- FDA 는 3 글자의 보다 엄격한 동등성 한계를 요청했으나, 90% CI 접근방식(α=0.05 수준에서의 TOST 와 동일)으로부터 동등성을 평가할 수 있음에 동의했다.
- FAS 의 관찰된 자료에 기반하여 초기 방문들(제 4~12 주)에서 베이스라인 대비 평균 변화의 표준편차(SD)는

VIEW1 의 모든 투여군들을 고려할 때 8.73 ~ 11.99 글자였고, VIEW2 시험의 경우 7.4 ~ 11.0 글자였다(DHHS 2011). 보수적이고 관찰된 자료에서 얻은 대부분의 큰 SD 값을 포용하는 것으로 검정력 계산을 위해, 10.4 ~ 11.8 의 SD 범위가 추정되었다.

- 병행군 설계로부터 얻은 자료에 TOST 를 사용할 때 고려한 SD 범위에서 FDA, EMA, PMDA 분석에 최소 80% 검정력을 제공하기에, 투여군 당 266 명의 표본 크기가 선택되었다. α=0.05 유의 수준(90% CI)에서 -3.0 ~ 3.0 글자의 동등성 한계에 기반한 FDA 분석의 경우, 평균들 간 실제 차이가 0.0 이라고 가정할 때 91% 검정력은 10.4 글자의 SD 에서 달성하고 80% 검정력은 11.8 글자의 SD 에서 달성한다. α=0.025 유의 수준(95% CI)에서 -3.8 ~ 3.8 글자의 동등성 한계에 기반한 EMA 와 PMDA 분석의 경우, 평균들 간 실제 차이가 0.0 이라고 가정할 때 투여군 당 266 명의 표본 크기에서 98% 검정력은 10.4 글자의 SD 에서 달성하고 92% 검정력은 11.8 글자의 SD 에서 달성한다. 무작위 배정부터 제 8 주까지 약 5% 탈락을 고려할 때, 필요한 총 표본 크기는 560 이다.

	FDA	PMDA	EMA	MFDS
동등성 마진	3	3.8	3.8	3
신뢰구간	90%	95%	95%	90%
일차유효성분석군	FAS	FAS	FAS, PP	FAS

- PK 검체 채취를 위해 40 명의 시험대상자 하위군(군당 20 명)을 선택할 것이다. PK 매개변수에 대한 동등성 검정을 실시하지 않을 것이기에, 표본 크기는 검정에 의해 결정되지 않는다.

3) 중간분석

- 유효성의 일차 분석과 모든 다른 유효성과 안전성 분석은 제 8 주 데이터베이스 잠금 시 실시할 것이다. 즉 모든 시험대상자들이 제 8 주 방문을 완료하거나 이 방문 전 시험을 중단한 후 실시할 것이다. 제 8 주 분석의 배포는 시험 종료까지 비뚤림을 최소화하기 위해 IDMC 위원들로만 제한될 것이다.
- 안전성, 이차 유효성 평가변수, PK 매개변수의 중간 분석은 약 200 명의 시험대상자들이 제 52 주 방문을 완료하고 모든 시험대상자들이 제 24 주 방문을 완료하거나 시험을 조기에 중단한 후 실시할 것이다.
- 일차 시험 평가변수는 제 8 주에 생물학적 동등성 비교이기에, 제 8 주 데이터베이스 잠금 후 실시한 분석은 일차 유효성 평가변수의 최종 분석으로 간주되므로 제 I 종 오류 보정은 필요하지 않다. 이차 유효성 평가변수에 대한 제 I 종 오류 보정은 계획되어 있지 않다. 따라서 제 8 주 데이터베이스 잠금 시 일차 분석 후 모든 분석은 이차 분석으로 간주되기에, 중간 분석으로 인해 오류 보정을 실시하지 않을 것이다.

• 등록된 환자군 정보

1) 선정제외기준

- 선정기준 -
3. 스크리닝시에 시험 눈에 플루오레세인 혈관조영술(FA)로 입증되고 중앙 판독 센터가 확인한 AMD 에 이차적인 활동성 황반하, 황반부 또는 황반외 맥락막 신생혈관 병변 존재
4. 스크리닝과 무작위 배정 전 제 0 주(제 1 일)에 시험 눈에서 ETDRS 원본 시리즈 차트 또는 2702 시리즈 숫자 차트를 사용한 BCVA 글자 점수가 73 ~ 35. 또한 ETDRS 차트 또는 2702 시리즈 숫자 차트를 사용한 다른 눈의 글자 점수는 35 미만이 아니어야 한다.
7. CNV 부위가 총 병변 부위의 50% 이상을 차지하고, 중앙 판독 센터에서 확인되었다.

- 제외기준-
7. 총 병변 부위의 50% 또는 그 이상인 망막하 출혈, 또는 시험 눈에서 중앙 판독 센터가 확인한 출혈이 망막중심오목 하에서 발생하고 그 크기가 하나 이상의 원반 구역인 경우. (출혈이 망막중심오목 하에서 발생하는 경우, 망막중심오목은 가시적인 CNV 로 270 도 둘러싸여 있어야 한다.)
9. 시험 눈에서 중앙 판독 센터가 확인한 망막중심오목의 중앙을 침범하는 흉터, 섬유증 또는 위축
10. 시험 눈에서 중앙 판독 센터가 확인한 황반을 침범하는 망막색소상피 열공 또는 째짐의 존재
11. 시험 눈에 수정체 혼탁 분류 시스템 II(Lens Opacity Classification System II, LOCS II) IV 등급 백내장 또는 시험자가 판단하기에 망막 시각화를 방해하거나 망막 영상검사를 방해하는 시험 눈의 다른 유의한 백내장

12. 한쪽 눈에 활동성 안구내/안구주위 감염 및 염증
13. 스크리닝 방문 전 4 주 내에 시험 눈의 유리체 출혈 병력
14. 중앙 판독 센터가 확인한 시험 눈에 CNV 의 다른 원인 존재
15. 한쪽 눈에 당뇨망막병증, DME 또는 AMD 이외에 망막에 영향을 미치는 일체의 다른 혈관 질환의 병력 또는 임상 증거
16. 시험 눈에 선행 유리체절제술
17. 시험 눈에 망막 박리, 치료 또는 망막 박리로 인한 수술 병력
18. 중앙 판독 센터가 확인한 시험 눈에 2 기 및 그 이상의 황반 원공 병력
19. 눈꺼풀 수술을 제외하고, 제 1 일로부터 3 개월 내에 시험 눈에 단순 안구내 또는 안구주위 수술 병력. 눈꺼풀 수술은 제 1 일로부터 1 개월 내에 받을 수 없다.
20. 시험 눈에 무수정체증 존재
21. 시험 눈에 제 1 일로부터 3 개월 내에 녹내장 여과 수술 병력 항-녹내장 레이저 수술은 제외 대상으로 간주되지 않을 것이다.
22. 시험 눈에 각막 이식 병력
23. 시험자의 소견상 시험대상자 안전에 위험을 가하거나 시험 평가, 절차 또는 합병증에 지장을 주는 시험 눈의 기타 임상적으로 유의한 장애, 상태 또는 질병(예, RVO, 방사선망막병증, 당뇨망막병증, 치료 중인 녹내장의 공존)의 병력 또는 증거
30. 시험 눈의 황반 부위에 레이저 요법 병력
31. 스크리닝 방문 전 6 개월 내에 시험 눈에 IVT 코르티코스테로이드 주사, IVT 코르티코스테로이드 이식, 테논낭하 코르티코스테로이드 또는 안구주위 코르티코스테로이드로의 선행 또는 병용 치료
32. 시험 눈에 베르테포르핀 광역학요법(photodynamic therapy, PDT), 동공경유온열요법, 방사선요법 또는 망막 레이저 치료(예, 국소 레이저 광응고술)로 황반의 선행 또는 병용 치료
33. 스크리닝 방문 전 90 일 내에 시험 눈의 범망막 광응고술로의 선행 또는 병용 치료
34. 에탐부톨(무작위 배정 전 2 주), 데페록사민과 토피라메이트(무작위 배정 전
4 주), 타목시펜, 히드록시클로로퀸, 클로로퀸 또는 비가바트린(무작위 배정 전
8 주), 아미오다론(무작위 배정 전 12 주)으로의 병용 또는 선행 치료
35. 식이 보충제 또는 비타민을 제외하고, 무작위 배정 전 30 일 또는 5 배 반감기(둘 중 긴 기간)와 전체 시험 기간 동안 (한쪽 눈의) 안구 질환과 전신 질환의 치료를 위한 IP.
36. 항-녹내장 치료에도 불구하고 ≥25 mmHg 의 안내압

2) 인구통계

Table S-1 Analysis Sets (All Randomized Subjects)

	SCD411 (N=288) n (%)	Eylea (N=288) n (%)	Total (N=576) n (%)
Full Analysis Set[a]	287 (99.7)	286 (99.3)	573 (99.5)
Modified Full Analysis Set[b]	286 (99.3)	285 (99.0)	571 (99.1)
Safety Set[c]	287 (99.7)	286 (99.3)	573 (99.5)
Per Protocol Set[d]	275 (95.5)	283 (98.3)	558 (96.9)
Pharmacokinetic Analysis Set[e]	23 (8.0)	21 (7.3)	44 (7.6)

- 이 시험에서는 습성 AMD 가 있는 약 560 명의 시험대상자를 등록할 예정이었다. 총 576 명의 시험대상자가 2 개 치료군 중 하나에 무작위로 할당되었으며, SCD411 군과 아일리아군에 각각 288 명이 할당되었다. 총 515 명(89.4%)의 시험대상자가 시험약 투여를 완료했고, SCD411 군 시험대상자가 259 명(89.9%), 아일리아군 시험대상자가 256 명(88.9%)이었다. 시험약 투여를 중단한 시험대상자는 총 61 명(10.6%이었고, SCD411 군 시험대상자가 29 명(10.1%), 아일리아군 시험대상자가 32 명(11.1%)이었다. 치료군 전반에서 가장 흔한 시험약 투여 중단 사유는 AE(14 명[23.0%]), 시험대상자의 동의 철회(13 명[21.3%]) 및 기타(10 명[16.4%]였다.
- 총 566 명(98.3%)의 시험대상자가 시험의 제 8 주를 완료했고, SCD411 군의 시험대상자가 281 명(97.6%), 아일리아군 시험대상자가 285 명(99.0%)이었다. 총 522 명(90.6%)의 시험대상자가 시험 참여를 완료하였으며 SCD411 군과 아일리아군 시험대상자가 각각 261 명(90.6%)이었다. 총 54 명(9.4%)의 시험대상자가 시험 참여를 조기에

중단했으며, SCD411 군과 아일리아군 시험대상자가 각각 27 명(9.4%)이었다.

치료군 전반에서 가장 흔한 시험 참여 중단 사유는 시험대상자의 동의 철회(14 명[25.9%]), AE (9 명[16.7%]) 및 기타(9 명[16.7%])였다.

조기 시험약 투여 중단뿐만 아니라 조기 시험참여 중단 발생률의 사유는 치료군 간에 유사하였다.

- 시험에서 60 명의 일본인 시험대상자(SCD411 및 아일리아군 각각 30 명)와 516 명의 비일본인 시험대상자(SCD411 군과 아일리아군 각각 258 명)가 무작위배정되었다.

  총 53 명의 일본인 시험대상자(88.3%)(SCD411 군 25 명[83.3%] 및 아일리아군 28 명[93.3%])와 462 명의 비일본인 시험대상자(89.5%)(SCD411 군 234 명[90.7%] 및 아일리아군 228 명[88.4%])가 시험약 투여를 완료했다. 중간 데이터베이스 잠금 시점에 총 56 명의 일본인 시험대상자(93.3%)(SCD411 군 27 명[90.0%] 및 아일리아군 29 명[96.7%])와 466 명의 비일본인 시험대상자(90.3%)(SCD411 군 234 명[90.7%] 및 아일리아군 232 명[89.9%])가 시험 참여를 완료했다.

- 전체 분석군(FAS)의 시험대상자의 인구통계 및 베이스라인 특성은 Table 2.7.4.1-4 에 요약되어 있다. 시험대상자의 평균(표준편차[SD]) 연령은 73.5(8.27)세였다. 대부분의 시험대상자는 ≥65 세였다. 시험에서 남성은 277 명(48.3%), 여성은 296 명(51.7%)이었고, 모든 여성은 가임 여성에 해당하지 않았다. 대부분의 시험대상자는 백인(382 명[66.7%]) 또는 아시아인(187 명[32.6%]) 인종이었고, 비히스패닉 또는 비라틴계(554 명[96.7%]) 민족이었다. 시험대상자의 평균(SD) 체중은 72.32 (14.757) kg 이었으며, 체질량 지수(BMI)는 26.67 (4.424) kg/m^2였다.

  전체적으로, 치료군 간 인구통계 및 베이스라인 특성은 유사했다.

- 베이스라인에서, 평균(SD) 최대 교정 시력(BCVA) 점수는 59.3(10.69) 글자점수, 중심망막 두께(CRT)는 490.1(172.65) μm, 총 병변 면적은 5.5069(4.72374) mm2, 맥락막 신생혈관(CNV) 면적은 4.5685(4.23108) mm2, 누출 면적은 6.6884(4.77559) mm2, 그리고 시험눈의 안압(IOP)은 15.2(2.87) mmHg 였다.

  시험눈의 전방 발적, 전방 세포 및 유리체 세포는 모든 시험대상자에서 0 등급이었다. 유리체 흐림도 567 명(99.0%)의 시험대상자에서 0 등급이었고 6 명(1.0%)의 시험대상자에서 1 등급이었다. 시험눈의 전체적인 세극등 검사, 유리체, 망막 및 시신경 평가는 대부분의 시험대상자에서 정상이었다. 시험 적응증과 일관되게, 시험눈의 전반적인 황반 평가는 대부분의 시험대상자에서 비정상으로 보고되었고, 346 명(60.4%)의 시험대상자에서 임상적으로 유의한(CS) 비정상이었다.

  전체적으로, 시험눈의 베이스라인 안구 특성은 치료군 간에 유사했다.

- 모든 시험대상자(573 명[100%])는 시험눈에 최소 1 건의 안구 병력이 있었다. 가장 흔한 병력은 안구 질환이었으며, (대표용어[PT]별로) 562 명(98.1%)의 시험대상자에서 보고된 신생혈관 AMD 와 257 명(44.9%)의 시험대상자에서 보고된 백내장이 포함되었다. 총 442 명(77.1%)의 시험대상자는 다른 눈에 최소 1 건의 안구 병력이 있었다. 가장 흔한 병력은 안구 질환이었으며, 250 명(43.6%)의 시험대상자에서 보고된 백내장과 209 명(36.5%)의 시험대상자에서 보고된 건성 AMD 가 포함되었다.

  총 476 명(83.1%)의 시험대상자가 시험눈에 대해 최소 1 개의 병용 약물을 투여받았고, 해부 치료 화학(ATC) 수준별로 가장 흔한 병용 약물(시험대상자의 >20.0%)은 국소 마취제(416 명[72.6]), 항콜린제(288 명[50.3%]), 플루오로퀴놀론(263 명[45.9%]) 및 기타 항감염제(236 명[41.2%])였다. 시험눈에 사용된 대부분의 병용 약물은 임상시험 계획서에서 허용된 것과 일치했다. 이 시험 동안 구제 요법으로 또는 AEs 관리를 위해 전체적으로 6 명(1.0%)의 시험대상자에서 혈관신생억제제(베바시주맙, 애플리버셉트 및 라니비주맙)를 사용하였다.

  총 326 명(56.9%)의 시험대상자가 다른 눈에 대해 최소 1 개의 병용 약물을 투여받았고, 가장 흔한 병용 약물(시험대상자의 >20.0%)은 항콜린제(227 명[39.6%]) 및 국소 마취제(124 명[21.6%])였다.

- 유효성 결과

1) 일차 유효성 평가변수(제 8 주 시험 눈의 BCVA 점수 베이스라인 대비 변화)

- 베이스라인 BCVA 점수는 치료군(FAS) 간에 유사했다. 제 8 주에 두 치료군 의 베이스라인 대비 BCVA 점수가 유사하게 개선되었다(SCD411 군과 아일리아군에서 각각 평균 5.5 및 5.8 글자점수, MMRM 분석의 경우 LS 평균 5.5 및 5.9 글자점수, ANCOVA 의 경우 LS 평균 5.5 및 5.9 글자점수). MMRM 분석에 따른 제 8 주차의 BCVA 점수 베이스라인 대비 변화의 추정 평균에서 치료군 간 LS 평균 차이(SCD411-아일리아)는 -0.4 글자점수였으며 90% CI 는 -1.6 ~ 0.9, 95% CI 는 -1.8 ~ 1.1 이었다. ANCOVA 에 따른 제 8 주차의 BCVA 점수의 베이스라인 대비 변화의 추정 평균에서 치료군 간 LS 평균 차이(SCD411-아일리아)는 -0.4 글자점수였으며 90% CI 는 -1.6 ~ 0.8, 95% CI 는 -1.8 ~ 1.1 이었다. MMRM 분석과 ANCOVA 모두의 경우 90% CI 는 US FDA 에서 요구한 한계(-3.0 및 3.0 글자점수)에 포함되었으며, 95% CI 는 치료군 간 동등성을 주장하기 위해 EMA 및 PMDA 에서 요구한 한계(-3.8 및 3.8 글자점수)에 포함되었는데, 이는 SCD411 이 아일리아와 동등하다는 것을 시사한다.
- 베이스라인 BCVA 점수는 치료군(PPS) 간에 유사했다. 제 8 주 시점의 PPS 에 기초한 분석에서는 FAS 와 유사한 결과가 도출되었다. MMRM 분석에 따른 제 8 주차의 BCVA 점수 베이스라인 대비 변화의 추정 평균에서 치료군 간 LS 평균 차이(SCD411-아일리아)는 -0.5 글자점수였으며 90% CI 는 -1.7 ~ 0.8, 95% CI 는 -1.9 ~ 1.0 이었다. ANCOVA 에 따른 제 8 주차의 BCVA 점수 베이스라인 대비 변화의 추정 평균에서 치료군 간 LS 평균 차이(SCD411-아일리아)는 -0.5 글자점수였으며 90% CI 는 -1.7 ~ 0.7, 95% CI 는 -2.0 ~ 1.0 이었다. MMRM 분석과 ANCOVA 모두의 경우 95% CI 는 치료군 간 동등성을 주장하기 위한 EMA 에서 요구한 동등성 한계(-3.8 및 3.8 글자점수)에 포함되었는데, 이는 SCD411 이 아일리아와 동등하다는 것을 시사한다.

2) 이차 유효성 평가변수

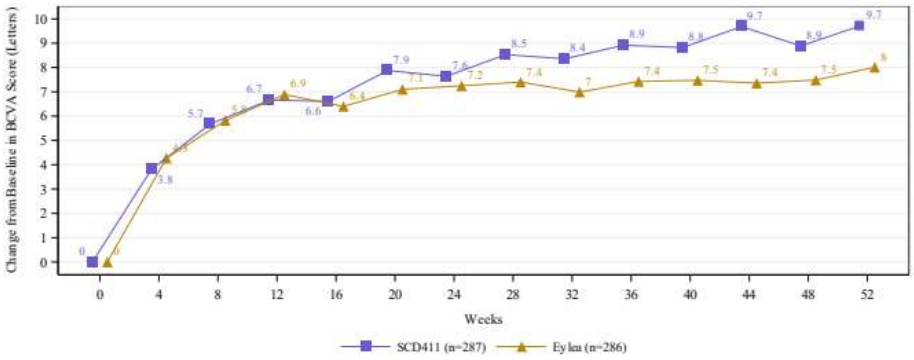
① 제52주 시험 눈의 BCVA 점수 베이스라인 대비 변화

- 제 52 주에, FAS 의 BCVA 점수 베이스라인 대비 LS 평균 변화는 SCD411 군의 경우 MMRM 분석에 따라 9.0 글자점수, ANCOVA 에 따라 8.9 글자점수의 개선을 보였으며, 아일리아군의 경우 MMRM 분석에 따라 7.7 글자점수, ANCOVA 에 따라 7.8 글자점수의 개선을 보였다. MMRM 분석에 따른 제 52 주차의 BCVA 점수 베이스라인 대비 변화의 추정 평균에서 치료군 간 LS 평균 차이(SCD411-아일리아)는 1.3 글자점수였고, 90% CI 는 -0.4 ~ 2.9, 95% CI 는 -0.7 ~ 3.2 였다. ANCOVA 에 따른 제 52 주차의 BCVA 점수 베이스라인 대비 변화의 추정 평균에서 치료군 간 LS 평균 차이(SCD411-아일리아)는 1.1 글자점수였으며, 90% CI 는 -0.5 ~ 2.8, 95% CI 는 -0.8 ~ 3.1 이었다.
- 제 52 주에, PPS 에 기반한 분석에서 FAS 와 유사한 결과가 도출되었다. MMRM 분석에 따른 제 52 주차의 BCVA 점수 베이스라인 대비 변화의 추정 평균에서 치료군 간 LS 평균 차이(SCD411-아일리아)는 1.2 글자점수였으며, 90% CI 는 -0.5 ~ 2.9, 95% CI 는 -0.8 ~ 3.2 였다. ANCOVA 에 따른 제 52 주차의 BCVA 점수 베이스라인 대비 변화의 추정 평균에서 치료군 간 LS 평균 차이(SCD411-아일리아)는 1.1 글자점수였으며, 90% CI 는 -0.6 ~ 2.7, 95% CI 는 -0.9 ~ 3.1 이었다.

② 방문별 두 눈 BCVA 점수의 베이스라인 대비 변화

- 시험 눈에서, BCVA 점수는 제 4 주의 이른 시점에 베이스라인 대비 증가를 보였으며, 제 24 주까지 두 치료군에서 계속해서 증가했다. BCVA 점수의 최대 증가는 SCD411 군 에서 제 44 주와 52 주에, 그리고 아일리아군에서 제 52 주에 관찰되었다(SCD411 군 9.7 글자점수 및 아일리아군 8.0 글자점수의 베이스라인 대비 평균 변화). 다른 눈의 경우, 베이스라인부터 제 52 주까지 BCVA 점수는 두 치료군 모두에서 대부분의 베이스라인 후 시점에 약 1 글자점수의 베이스라인 대비 소폭 증가만이 나타났다.

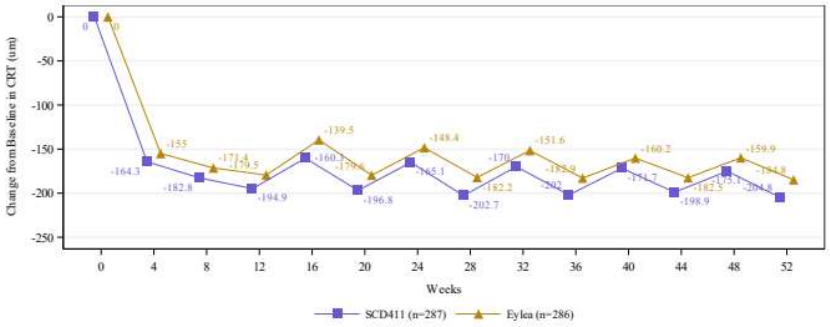
Figure 2.7.3.2-1 Mean Change From Baseline in BCVA Score for Study Eye by Visit (Full Analysis Set)



③ 방문별 시험 눈의 CRT 베이스라인 대비 변화

- CRT 는 제 4 주의 이른 시점에 베이스라인 대비 감소했으며, 제 52 주까지 치료군 모두에서 계속 감소했다. 제 8 주에, 두 치료군의 CRT 에서 유사한 베이스라인 대비 변화가 나타났고, 평균은 SCD411 및 아일리아군에서 각각 -182.8 μm 및 -171.4 μm, LS 평균은 -176.7 μm 및 -177.2 μm 이었다. 제 8 주 CRT 베이스라인 대비 변화의 추정 평균에서 치료군 간 LS 평균 차이(SCD411-아일리아)는 0.5 μm 였으며, 90% CI 는 -11.8 ~ 12.9, 95% CI 는 -14.2 ~ 15.2 였다. 제 52 주 CRT 베이스라인 대비 변화의 LS 평균은 SCD411 군의 경우 -200.6 μm 이었으며 아일리아군의 경우에는 -189.9 μm 이었다. 제 52 주 CRT 베이스라인 대비 변화의 추정 평균에서 치료군 간 LS 평균 차이는 -10.7 μm 이었으며, 90% CI 는 -22.8 ~ 1.5, 95% CI 는 -25.1 ~ 3.8 이었다.

Figure 2.7.3.2-3 Mean Change From Baseline in CRT for Study Eye by Visit (Full Analysis Set)



④ CNV 면적의 베이스라인 대비 변화

- CNV 면적은 제 8 주의 이른 시점에 베이스라인 대비 감소했으며, 제 52 주에 두 치료군에서 계속 감소했다. 제 8 주에, 두 치료군의 CNV 면적에서 유사한 베이스라인 대비 변화가 나타났고, SCD411 및 아일리아군에서 각각 평균은 -1.1987 mm2 및 -1.3409 mm2, LS 평균은 -1.1607 mm2 및 -1.3754 mm2였다. 제 8 주차 CNV 면적 베이스라인 대비 변화의 추정 평균에서 치료군 간 LS 평균 차이(SCD411-아일리아)는 0.2146 mm2였으며 90% CI 는 -0.1152 ~ 0.5444, 95% CI 는 -0.1785 ~ 0.6078 이었다. 제 52 주에, SCD411 및 아일리아군의 제 52 주차 CNV 면적에서 각각 -2.3578 mm2 및 -2.0352 mm2의 베이스라인 대비 평균 변화가 나타났으며, LS 평균은 -2.3764 mm2 및 -2.0927 mm2였다. 제 52 주 CNV 면적 베이스라인 대비 변화의 추정 평균에서 치료군 간 LS 평균 차이(SCD411-아일리아)는 -0.2837 mm2였으며 90% CI 는 -0.6593 ~ 0.0919, 95% CI = -0.7313 ~ 0.1639 였다.

⑤ BCVA 점수의 베이스라인 대비 15이상 글자점수 개선

- 제 8 주에, BCVA 점수에서 ≥15 글자점수의 개선이 있었던 시험대상자의 비율은 SCD411 군에서 34 명(11.8%), 아일리아군에서 35 명(12.2%)이었다. 반응률 차이(SCD411-아일리아)는 -0.4(95% CI = -5.8 ~ 5.0)였다.
- 제 52 주에, BCVA 점수에서 ≥15 글자점수의 개선이 있었던 시험대상자의 비율은 SCD411 군에서 86 명(30.0%), 아일리아군에서 66 명(23.1%)이었다. 반응률 차이(SCD411-아일리아)는 6.9(95% CI = -0.4 ~ 14.1)였다.

• 안전성 결과

1) 노출정도

- 안전성군(SAF) 시험눈의 시험약 노출 기간 및 투여 순응도는 Table 2.7.4.1-2 에 요약되어 있다. 노출 기간 중앙값은 SCD411 및 아일리아군에서 각각 337.0 일이었으며, 전체 범위는 1 ~ 372 일이었다. SCD411 및 아일리아군에서 투여 순응도의 중앙값은 각각 100.0%였고 전체 범위는 66.7 ~ 100.0%였다. 대부분 시험대상자(99.8%)는 시험약 투여에서 ≥75 ~ ≤100%의 투여 순응도를 보였다.

2) 이상사례

- 시험 대상 눈에서의 안구 TEAE

· 전체적으로, 시험눈의 TEAE 는 140 명(24.4%)의 시험대상자에서 보고되었다. 안구 TEAE 와 관련한 사망은 없었다. 시험약과 관련된 TEAE 및 주사 절차와 관련된 시험약 투여 후 발생 AE(TEAE)는 각각 27 명(4.7%) 및 39 명(6.8%)의 시험대상자에서 보고되었다. 시험눈의 중대한 비치명적 안구 TEAE 는 8 명(1.4%)의 시험대상자에서 보고되었고, 2 명(0.3%)의 시험대상자에서 보고된 중대한 TEAE 은 각각 시험약 및 주사 절차와 관련이 있었다. 투여 일시중지로 이어진 시험눈의 TEAE 는 없었다.

· 시험약 투여 중단으로 이어진 시험눈의 시험약 투여 후 발생 AE (TEAE)는 9 명(1.6%)의 시험대상자에서 보고되었고, 시험 참여 중단으로 이어진 시험약 투여 후 발생 AE (TEAE)는 4 명(0.7%)의 시험대상자에서 보고되었다. 시험눈의 대부분 TEAE 는 경증 또는 중등증 강도였으며, 중증 TEAE 는 4 명(0.7%)의 시험대상자에서 보고되었다. 특별 관심 대상 이상사례(AESI)는 32 명(5.6%)의 시험대상자에서 보고되었다.

- 반대쪽 눈에서의 안구 TEAE

· 전체적으로, 다른 눈의 TEAE 는 102 명(17.8%)의 시험대상자에서 보고되었다. 다른 눈의 경우, 치명적 TEAE, 또는 시험약 투여 중단이나 시험 중단으로 이어진 TEAE 는 없었다. 시험약과 관련된 TEAE 및 주사 절차와 관련된 시험약 투여 후 발생 AE (TEAE)는 각각 1 명(0.2%) 및 3 명(0.5%)의 시험대상자에서 보고되었다. 다른 눈의 비치명적인 중대한 안구 TEAE 는 1 명(0.2%)의 시험대상자에서 보고되었다. 투여 일시중지로 이어진 다른 눈의 시험약 투여 후 발생 AE (TEAE)는 1 명(0.2%)의 시험대상자에서 보고되었다. 다른 눈의 TEAE 는 거의 모두 경증 또는 중등증 강도였고, 중증 TEAE 는 2 명(0.3%)의 시험대상자에서 보고되었다. 특별 관심 대상 이상사례는 18 명(3.1%)의 시험대상자에서 보고되었다.

- 비안구 TEAE

· 전체적으로, 비-안구 TEAE 는 258 명(45.0%)의 시험대상자에서 보고되었다. 시험약과 관련된 TEAE 및 주사 절차와 관련된 시험약 투여 후 발생 AE(TEAE)는 각각 2 명(0.3%) 및 1 명(0.2%)의 시험대상자에서 보고되었다. 비-안구 TEAE 와 관련한 사망은 없었다.

· 중대한 비치명적 비-안구 TEAE 는 54 명(9.4%)의 시험대상자에서 보고되었고, 그 중 시험대상자 2 명(0.3%)의 중대한 TEAE 는 시험약과 관련이 있었다. 투여 일시중지로 이어진 비-안구 TEAE 는 8 명(1.4%)의 시험대상자에서 보고되었다. 시험약 투여 중단으로 이어진 비-안구 TEAE 는 7 명(1.2%)의 시험대상자에서 보고되었고, 시험 중단으로 이어진 비-안구 TEAE 는 3 명(0.5%)의 시험대상자에서 보고되었다. 대부분의 비-안구 TEAE 는 경증 강도였으며, 중증 TEAE 는 40 명(7.0%)의 시험대상자에서 보고되었다. 특별 관심 대상 이상사례는 15 명(2.6%)의 시험대상자에서 보고되었다.

Table 2.7.4.2-1 Overview of Treatment-Emergent Adverse Events (Safety Set)

	SCD411 (N=287) n (%)	Eylea (N=286) n (%)	Total (N=573) n (%)
Ocular TEAE			
Study eye			
Any TEAE	69 (24.0)	71 (24.8)	140 (24.4)
Any TEAE related to study drug	15 (5.2)	12 (4.2)	27 (4.7)
Any TEAE related to injection procedure	20 (7.0)	19 (6.6)	39 (6.8)
Any severe TEAE	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.7)
Any serious TEAE	5 (1.7)	3 (1.0)	8 (1.4)
Any serious TEAE related to study drug	2 (0.7)	0	2 (0.3)
Any serious TEAE related to injection procedure	2 (0.7)	0	2 (0.3)
Any TEAE leading to dose interruption	0	0	0
Any TEAE leading to treatment discontinuation	4 (1.4)	5 (1.7)	9 (1.6)
Any TEAE leading to study discontinuation	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.7)
Any TEAE leading to death	0	0	0
Any AESI	17 (5.9)	15 (5.2)	32 (5.6)
Fellow eye			
Any TEAE	54 (18.8)	48 (16.8)	102 (17.8)
Any TEAE related to study drug	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Any TEAE related to injection procedure	2 (0.7)	1 (0.3)	3 (0.5)
Any severe TEAE	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
Any serious TEAE	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Any serious TEAE related to study drug	0	0	0
Any serious TEAE related to Injection procedure	0	0	0
Any TEAE leading to dose interruption	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Any TEAE leading to treatment discontinuation	0	0	0
Any TEAE leading to study discontinuation	0	0	0
Any TEAE leading to death	0	0	0
Any AESI	9 (3.1)	9 (3.1)	18 (3.1)
Non-ocular TEAE			
Any TEAE	128 (44.6)	130 (45.5)	258 (45.0)
Any TEAE related to study drug	0	2 (0.7)	2 (0.3)
Any TEAE related to injection procedure	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Any severe TEAE	18 (6.3)	22 (7.7)	40 (7.0)
Any serious TEAE	27 (9.4)	27 (9.4)	54 (9.4)
Any serious TEAE related to study drug	0	2 (0.7)	2 (0.3)
Any serious TEAE related to injection procedure	0	0	0
Any TEAE leading to dose interruption	4 (1.4)	4 (1.4)	8 (1.4)
Any TEAE leading to treatment discontinuation	3 (1.0)	4 (1.4)	7 (1.2)
Any TEAE leading to study discontinuation	2 (0.7)	1 (0.3)	3 (0.5)
Any TEAE leading to death	0	0	0
Any AESI	5 (1.7)	10 (3.5)	15 (2.6)

- 안구 TEAEs

· 치료군의 ≥1% 시험대상자에서 보고된 안구 TEAE 는 눈(시험눈 또는 다른눈), 기관계 분류(SOC) 및 PT 에 따라 Table 2.7.4.2-3 에 요약되어 있다. 전체적으로, SCD411 및 아일리아 치료군 간에 시험눈 또는 다른 눈의 안구 TEAE 의 발생률과 관련한 차이는 없었다.

· 시험눈의 가장 흔한 안구 TEAE 에는 시력 감소(SCD411 및 아일리아군에서 각각 13 명[4.5%]) 및 결막 출혈(SCD411 군에서 8 명[2.8%] 및 아일리아군에서 6 명[2.1%])이 포함되었다.

· 다른 눈의 가장 흔한 안구 TEAE 에는 신생혈관 AMD(SCD411 군 20 명[7.0%] 및 아일리아군 13 명[4.5%])가 포함되었다.

Table 2.7.4.2-3 Ocular Treatment-Emergent Adverse Events Reported in ≥1% of Subjects in Any Treatment Group (Safety Set)

System Organ Class Preferred Term[a]	SCD411 (N=287) n (%)	Eylea (N=286) n (%)	Total (N=573) n (%)
Study Eye			
Subjects with at least one TEAE	69 (24.0)	71 (24.8)	140 (24.4)
Eye disorders	60 (20.9)	66 (23.1)	126 (22.0)
Visual acuity reduced	13 (4.5)	13 (4.5)	26 (4.5)
Conjunctival haemorrhage	8 (2.8)	6 (2.1)	14 (2.4)
Cataract	5 (1.7)	4 (1.4)	9 (1.6)
Dry eye	5 (1.7)	4 (1.4)	9 (1.6)
Neovascular age-related macular degeneration	5 (1.7)	4 (1.4)	9 (1.6)
Vitreous floaters	5 (1.7)	3 (1.0)	8 (1.4)
Eye pain	3 (1.0)	3 (1.0)	6 (1.0)
Retinal haemorrhage	1 (0.3)	5 (1.7)	6 (1.0)
Posterior capsule opacification	4 (1.4)	1 (0.3)	5 (0.9)
Punctate keratitis	3 (1.0)	2 (0.7)	5 (0.9)
Retinal pigment epithelial tear	3 (1.0)	2 (0.7)	5 (0.9)
Visual impairment	4 (1.4)	1 (0.3)	5 (0.9)
Blepharitis	1 (0.3)	3 (1.0)	4 (0.7)
Corneal erosion	0	4 (1.4)	4 (0.7)
Lacrimation increased	3 (1.0)	1 (0.3)	4 (0.7)
Subretinal fluid	3 (1.0)	1 (0.3)	4 (0.7)
Vitreous detachment	0	4 (1.4)	4 (0.7)
Ocular hypertension	0	3 (1.0)	3 (0.5)
Infections and infestations	5 (1.7)	6 (2.1)	11 (1.9)
Conjunctivitis	3 (1.0)	3 (1.0)	6 (1.0)
Investigations	5 (1.7)	3 (1.0)	8 (1.4)
Intraocular pressure increased	5 (1.7)	3 (1.0)	8 (1.4)
Fellow Eye			
Subjects with at least one TEAE	54 (18.8)	48 (16.8)	102 (17.8)
Eye disorders	48 (16.7)	45 (15.7)	93 (16.2)
Neovascular age-related macular degeneration	20 (7.0)	13 (4.5)	33 (5.8)
Dry eye	5 (1.7)	4 (1.4)	9 (1.6)
Cataract	3 (1.0)	3 (1.0)	6 (1.0)
Age-related macular degeneration	2 (0.7)	3 (1.0)	5 (0.9)
Visual acuity reduced	2 (0.7)	3 (1.0)	5 (0.9)
Blepharitis	1 (0.3)	3 (1.0)	4 (0.7)
Conjunctival haemorrhage	3 (1.0)	1 (0.3)	4 (0.7)
Visual impairment	3 (1.0)	0	3 (0.5)
Infections and infestations	7 (2.4)	4 (1.4)	11 (1.9)
Conjunctivitis	7 (2.4)	2 (0.7)	9 (1.6)

- 비-안구 TEAEs

· 치료군의 ≥2% 시험대상자에서 보고된 비-안구 TEAE 는 SOC 및 PT 에 따라 Table 2.7.4.2-5 에 요약되어 있다. 전체적으로, SCD411 및 아일리아 치료군 간에 비안구 TEAE 의 발생률과 관련한 차이는 없었다.

· 가장 흔한 비-안구 TEAEs 에는 코로나바이러스 감염증 2019(COVID-19)(SCD411 군 18 명[6.3%], 아일리아군 21 명[7.3%]), 등통증(SCD411 군 9 명[3.1%], 아일리아군 10 명[3.5%]), 요로 감염(SCD411 군 10 명[3.5%], 아일리아군 7 명[2.4%]),

· 고혈압(SCD411 군 12 명[4.2%], 아일리아군 4 명[1.4%]), 관절통(SCD411 군 3 명[1.0%], 아일리아군 6 명[2.1%]), 비인두염(SCD411 군 6 명[2.1%], 아일리아군 1 명 [0.3%]) 및 골관절염(SCD411 군 6 명[2.1%], 아일리아군 1 명 [0.3%])이 포함되었다.

- 최대 중증도별 안구 TEAE

· 전체적으로, 안구 TEAE 의 중증도와 관련하여 SCD411 및 아일리아 치료군 간의 차이는 없었다.

· 시험눈의 대부분 TEAE 는 경증 또는 중등증 강도였고, 중증 TEAE 는 전체적으로 4 명(0.7%)의 시험대상자에서 보고되었으며, SCD411 군 및 아일리아군 시험대상자가 각각 시험대상자가 2 명(0.7%)이었다. 시험눈의 중증 TEAE 에는 시력 감소 및 AMD(아일리아군 시험대상자 각각 1 명[0.3%]씩), 망막 색소 상피 파열 및 안내염(SCD411 군 시험대상자 각각 1 명[0.3%]씩)이 포함되었다. 망막 색소 상피 파열의 중증 TEAE 는 시험약 및 주사 절차와 관련된 것으로 간주되었다.

· 다른 눈의 TEAE 는 거의 모두 경증 또는 중등증 강도였고, 중증 TEAE 는 전체적으로 2 명(0.3%)의 시험대상자에서 보고되었으며, SCD411 군 시험대상자 1 명(0.3%)의 신생혈관 AMD 와 아일리아군 시험대상자 1 명(0.3%)의 CNV 가 있었다.

- 최대 중증도별 비-안구 TEAE

· 대부분의 비-안구 TEAE 는 경증 또는 중등증 강도였고, 중증 비-안구 TEAE 는 전체적으로 40 명(7.0%)의 시험대상자에서 보고되었으며, SCD411 군의 시험대상자가 18 명(6.3%), 아일리아군 시험대상자가 22 명(7.7%)이었다. 각각의 중증 TEAE 는

· 1 명의 시험대상자에서만 보고되었다. 아일리아군에 속한 1 명(0.3%)의 시험대상자 및 또 다른 시험대상자 1 명(0.3%)에서 각각 발생한 뇌혈관계 사건과 협심증의 비-안구 중증 TEAE 는 시험약과 관련된 것으로 간주되었다.

- 시험약 관련 안구 TEAE:

· 전체적으로 시험눈의 시험약과 관련된 것으로 간주된 안구 TEAE 발생률은 SCD411 및 아일리아 치료군에서 유사했다.

· 시험눈에서 시험약과 관련된 것으로 간주된 안구 TEAE(치료군의 ≥1% 시험대상자에서 보고됨)에는 망막 색소 상피 파열(SCD411 군 3 명[1.0%], 아일리아군 2 명[0.7%]), 시력 감소(아일리아군 3 명[1.0%]) 및 IOP 증가(SCD411 군 3 명[1.0%], 아일리아군 1 명[0.3%])이 포함되었다.

· 다른 눈에서 시험약과 관련된 것으로 간주된 안구 TEAE 에는 포도막염(SCD411 군 1 명[0.3%])이 포함되었다.

- 시험약 관련 비-안구 TEAE:

· SOC 및 PT 별로 시험약과 관련된 비-안구 TEAE 는 Table 2.7.4.2-9 에 요약되어 있다.

· 아일리아군 시험대상자 2 명(0.7%)에서 시험약과 관련된 비-안구 TEAE 가 보고되었으며, 1 명(0.3%)은 협심증, 그리고 다른 1 명(0.3%)은 뇌혈관계 사건이었다.

3) 사망

- 해당없음

4) 중대한 이상사례

- 중대한 안구 TEAEs:

· 시험눈의 중대한 안구 TEAE 는 SOC 및 PT 에 따라 Table 2.7.4.2-11 에 요약되어 있다.

· 시험눈의 비치명적인 중대한 안구 TEAE 는 전체적으로 8 명(1.4%)의 시험대상자에서 보고되었으며, SCD411 군 시험대상자가 5 명(1.7%), 아일리아군 시험대상자가 3 명(1.0%)이었다. SCD411 군의 중대한 안구 TEAE 에는 시력 감소 및 망막 색소 상피 파열(각각 TEAE 에 2 명[0.7%]씩의 시험대상자에서 보고됨) 및 안내염(1 명[0.3%])이 포함되었다. 아일리아군의 중대한 안구 TEAE 에는 시력 감소, 일과성흑암시 및 망막 출혈(각각 TEAE 에 1 명[0.3%]씩 보고됨)이 포함되었다. SCD411 군 시험대상자 2 명(0.7%)의 중대한 안구 TEAE 인 망막 색소 상피 파열은 시험약과 관련된 것으로 간주되었다. SCD411 군에 속한 1 명(0.3%)씩의 시험대상자에서 보고된 각각 망막 색소 상피 파열 및 안내염의 중대한 안구 TEAE 는 주사 절차와 관련된 것으로 간주되었다. 다른 눈의 비치명적인 중대한 안구 TEAE 가 아일리아군 1 명(0.3%)의 시험대상자에서 보고되었다.

- 중대한 비-안구 TEAEs:

· 중대한 비-안구 TEAE 는 SOC 및 PT 에 따라 Table 2.7.4.2-12 에 요약되어 있다.

· 비치명적인 중대한 비-안구 TEAE 는 전체적으로 54 명(9.4%)의 시험대상자에서 보고되었다(SCD411 군과 아일리아군에서 각각 27 명[9.4%]).

· 비치명적인 중대한 비-안구 TEAE(치료군의 시험대상자 >1 명에서 보고됨)는 COVID19(SCD411 군에서 2 명[0.7%] 및 아일리아군에서 1 명[0.3%]), 협심증(아일리아군 2 명[0.7%]), 그리고 폐렴 및 수면 무호흡 증후군(각각 TEAE 에 SCD411 군의 2 명[0.7%]씩 보고됨)이었다.

· 시험약과 관련된 것으로 간주된 비치명적인 중대한 비-안구 TEAE 에는 협심증 및 뇌혈관계 사건(각각 TEAE 에 아일리아군 1 명[0.3%]씩의 시험대상자에서 보고됨)이 포함되었다. 주사 절차와 관련된 중대한 비-안구 TEAE 는 보고되지 않았다.

5) 시험약 중단을 초래한 투여 후 발생 이상사례

- 시험약 투여 중단으로 이어진 안구 TEAE:

· 시험눈에서 시험약 투여 중단으로 이어진 안구 TEAE 는 SOC 및 PT 별로 Table 2.7.4.2-17 에 요약되어 있다. 시험약 투여 중단으로 이어진 모든 안구 TEAE 는 시험눈에서 보고되었고(SCD411 군 4 명[1.4%] 및 아일리아군 5 명[1.7%]) 망막 출혈(SCD411 군 1 명[0.3%] 및 아일리아군 2 명[0.7%]), 망막 색소 상피 파열(SCD411 군 2 명[0.7%]), 신생혈관 AMD(SCD411 군과 아일리아군에서 각각 1 명[0.3%]), AMD 및 시력 감소(아일리아군에서 각각 TEAE 에 1 명[0.3%]씩)가 포함되었다.

- 시험약 투여 중단으로 이어진 비-안구 TEAE:

· 시험약 투여 중단으로 이어진 비-안구 TEAE 는 SOC 및 PT 별로 Table 2.7.4.2-19 에 요약되어 있다. 시험약 투여 중단으로 이어진 비-안구 TEAE 는 전체적으로 7 명(1.2%)의 시험대상자에서 보고되었고, SCD411 군의 시험대상자가 3 명(1.0%),

· 아일리아군의 시험대상자가 4 명(1.4%)이었고, 무력증, 골 결핵 및 일과성 허혈 발작이 각각 TEAE 에 SCD411 군의 시험대상자 1 명(0.3%)씩 보고되었으며, 협심증, 뇌혈관계 사건, 만성 폐쇄성 폐질환 및 COVID-19 가 각각 TEAE 에 아일리아군의 시험대상자 1 명(0.3%)씩 보고되었다.

6) 특별 관심 대상 이상사례

- 시험약 투여 후 발생 안구 AESI:

· 전체적으로, SCD411 및 아일리아 치료군 간에 시험 눈 또는 다른 눈의 시험약 투여 후 발생 안구 AESI 의 발생률과 관련한 차이는 없었다.

· 시험 눈의 시험약 투여 후 발생 안구 AESI(치료군의 ≥1% 시험대상자에서 보고됨)에는 백내장(SCD411 군 5 명[1.7%] 및 아일리아군 4 명[1.4%]), IOP 증가(SCD411 군 5 명[1.7%], 아일리아군 3 명[1.0%]), 시각 장애(SCD411 군 4 명[1.4%] 및 아일리아군 1 명[0.3%]), 고안압증(아일리아군 3 명[1.0%])이 포함되었다.

· 다른 눈의 시험약 투여 후 발생 안구 AESI(치료군의 ≥1% 시험대상자에서 보고됨)에는 백내장(SCD411 군과 아일리아군에서 각각 3 명[1.0%]) 및 시각 장애(SCD411 군 3 명[1.0%])가 포함되었다.

- 시험약 투여 후 발생 비-안구 AESI:

· 시험약 투여 후 발생 비-안구 AESI 는 15 명(2.6%)의 시험대상자에서 보고되었으며, SCD411 군의 시험대상자가 5 명(1.7%), 아일리아군의 시험대상자가 10 명(3.5%)이었다.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 적응증 외삽

- 작용기전 측면에서, 아일리아주사의 모든 적응증의 주요 MOA는 VEGF-A 및 PlGF에 대한 결합으로 동일하며 허가받은 각 적응증은 발병 매커니즘 측면에서 공통점을 갖고 있다. 대조약의 허가받은 모든 적응증에서 ETDRS letter 점수의 사전 사후 변화로 측정된 BCVA는 임상적인 benefit이 있었다.

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

- 최종 분석에서 FAS 의 일차 평가변수(일차 관심 모수: 마치 구제 요법을 안 받은 것과 같이 간주되는, 제 8 주 차 시험 눈 BCVA 점수의 베이스라인 대비 변화) 결과에 기반했을 때, SCD411 은 아일리아와 동등한 것으로 확인되었다. 제 8 주에, BCVA 점수 베이스라인 대비 변화의 추정 평균에서 치료군 간 LS 평균 차이(SCD411-아일리아)는 -0.4 글자점수였으며, 90% CI 는 -1.6 ~ 0.9, 95% CI 는 -1.8 ~ 1.1 이었다. 90% CI 는 치료군 간 동등성을 확보하기 위한 미국 FDA 의 동등성 한계(-3.0 및 3.0 글자점수) 내에 포함되었고, 95% CI 는 EMA 및 PMDA 의 동등성 한계(-3.8 및 3.8 글자점수) 내에 포함되었다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- Study SCD444-CP101 에서, 시험 눈의 가장 흔한 안구 TEAE(치료군 시험대상자의 ≥2%)에는 시력 감소 및 결막 출혈이 포함되었다. 시험 눈의 안구 TEAE 는 대부분 경증 또는 중등증 강도였고, 중증의 안구 TEAE 는 전체적으로 4 명(0.7%)의 시험대상자에서 보고되었다. SCD411 군의 중증 안구 TEAE 에는 망막 색소 상피 파열(1 명[0.3%]) 및 안내염(1 명[0.3%])이 포함되었으며, 아일리아군에서는 시력 감소(1 명[0.3%]) 및 AMD(1 명[0.3%])가 포함되었다. 시험 눈의 안구 TEAE 는 대부분 시험약과 관련되지 않은 것으로 간주되었다. 시험약과 관련된 것으로 간주된 가장 흔한 안구 TEAE(치료군 시험대상자의 ≥1%)에는 망막 색소 상피 파열, 시력 감소 및 안압 증가가 포함되었다. SCD411 군의 중대한 안구 TEAE 에는 망막 색소 상피 파열(2 명[0.7%]), 시력 감소(2 명[0.7%]) 및 안내염(1 명[0.3%])이 포함되었다. 아일리아군의 중대한 안구 TEAE 에는 시력 감소, 일과성 흑암시 및 망막 출혈(각각 TEAE 에 1 명[0.3%]씩 보고됨)이 포함되었다.
- 가장 흔한 비-안구 TEAE(치료군 시험대상자의 ≥2%)에는 COVID-19, 고혈압, 등통증, 요로 감염, 고혈압, 관절통, 비인두염 및 골관절염이 포함되었다. 대부분의 비-안구 TEAE 는 경증 또는 중등증 강도였고, 중증 비-안구 TEAE 는 전체적으로 40 명(7.0%)의 시험대상자에서 보고되었으며, SCD411 군의 시험대상자가 18 명(6.3%), 아일리아군 시험대상자가 22 명(7.7%)이었다. 아일리아군 시험대상자 2 명(0.7%)에서 시험약과 관련된 비-안구 TEAE 가 보고되었으며, 1 명(0.3%)은 협심증, 그리고 또 다른 1 명(0.3%)은 뇌혈관계 사건이었다. 가장 흔한 중대한 비치명적 비-안구 TEAE(치료군에서 >1 명의 시험대상자)는 COVID-19, 협심증, 폐렴 및 수면 무호흡 증후군이었다.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- SCD411 은 제 8 주에 시험 눈의 BCVA 점수 베이스라인 대비 변화에서 아일리아와 동등하게 유효했다.

SCD411 은 내약성이 우수하고 아일리아와 유사한 긍정적인 안전성 프로파일을 보여준다.

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 심사자 종합적 검토의견 참조

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 캐나다('25.07.02.)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(아일리아(애플리버셉트))과의 허가사항 비교

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	삼천당제약(주)	허가일	25.09.
제품명	비젠프리프리필드시린지(애플리버셉트)	위해성관리계획 번호	v2.1
주성분 및 함량	애플리버셉트 6.600 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 - 안구 내 염증 - 안압 내압 증가 - 망막 색소 상피 열상 - 외상성 백내장	· 일반적인 의약품 감시활동 · 추가적인 의약품 감시활동	첨부문서(안) 의료전문가용 설명서 환자용 안내서
2. 중요한 잠재적 위해성		
- 태아독성	· 일반적인 의약품 감시활동 · 추가적인 의약품 감시활동	첨부문서(안) 의료전문가용 설명서 환자용 안내서
- 투약 오류 - 허가 사항 외 사용 및 오용		첨부문서(안) 의료전문가용 설명서
3. 중요한 부족정보		
- 망막병증이 있는 미숙아의 장기 사용 안전성	· 일반적인 의약품 감시활동	의료전문가용 설명서